

Fakultät für Medizin

Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien
über die Effekte von Antipsychotika auf die Herzfrequenz und andere
Rhythmusstörungen

Thomas Hans Günther Arndt

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht

2. apl. Prof. Dr. Christof Kolb

Die Dissertation wurde am 19.05.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.11.2020 angenommen.

I. Abkürzungsverzeichnis

95%CI	95-Prozent-Konfidenzintervall
ACR	assumed control risk
AV-Block	atrioventrikulärer Block
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKG	Elektrokardiogramm
EPMS	extrapyramidalmotorisches Syndrom
FDA	Food and Drug Administration
FGA	first generation antipsychotic
HR	hazard ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ITT	intention-to-treat
KHK	koronare Herzkrankheit
ms	Millisekunden
mITT	modified ITT
n	Anzahl der Studienteilnehmer
N	Anzahl der Studien
NNT	number needed to treat
NNTB	number needed to treat for an additional beneficial outcome
NNTH	number needed to treat for an additional harmful outcome
n.s.	nicht signifikant
OR	odds ratio
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
RevMan	Review Manager
RR	Risk Ratio, relatives Risiko
SAE	serious adverse event

SGA	second generation antipsychotic
Syn.	Synonym
TdP	Torsade-de-Pointes-Tachykardie
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
z. B:	zum Beispiel

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	2
1	Einleitung	7
1.1	Schizophrenie.....	7
1.2	Therapie	8
1.3	Antipsychotika	10
1.4	Mortalität und kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Antipsychotika	11
1.5	Ziel der Arbeit	14
2	Methoden	14
2.1	Studienauswahl	15
2.1.1	Einschlusskriterien	15
2.1.2	Ausschlusskriterien	16
2.1.3	Literatursuche	16
2.2	Studienselektion und Datenextraktion	17
2.3	Outcome-Parameter	17
2.3.1	Bradykardie.....	17
2.3.2	Tachykardie	18
2.3.3	Andere Rhythmusstörungen	18
2.4	Studienqualität (Risk of Bias)	19
2.5	Statistische Analyse	25
2.5.1	Datentyp.....	25
2.5.2	Effektstärken.....	25
2.5.3	Heterogenität	27
2.5.4	Sensitivitätsanalyse	28
2.5.5	Publikationsbias	28
2.5.6	Graphische Darstellung der Ergebnisse	28
2.5.7	Software.....	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Studiencharakteristika	30
3.2	Bradykardie	62
3.2.1	Antipsychotika vs Placebo	63
3.2.2	Haloperidol.....	64
3.2.3	Olanzapin.....	65
3.2.4	Ziprasidon	65
3.3	Tachykardie.....	66
3.3.1	Antipsychotika vs Placebo	67
3.3.2	Amisulprid	70

3.3.3	Aripiprazol	71
3.3.4	Chlorpromazin.....	72
3.3.5	Clozapin	73
3.3.6	Fluphenazin	74
3.3.7	Flupentixol.....	75
3.3.8	Haloperidol.....	76
3.3.9	Iloperidon	77
3.3.10	Loxapin	78
3.3.11	Lurasidon	79
3.3.12	Molindon	79
3.3.13	Olanzapin.....	80
3.3.14	Paliperidon	81
3.3.15	Perphenazin.....	82
3.3.16	Pimozid	83
3.3.17	Quetiapin.....	83
3.3.18	Risperidon.....	85
3.3.19	Sulpirid.....	86
3.3.20	Thioridazin	87
3.3.21	Thiothixen	88
3.3.22	Trifluoperazin	89
3.3.23	Ziprasidon	90
3.3.24	Zotepin.....	91
3.4	Andere Rhythmusstörungen.....	92
3.4.1	Antipsychotika vs Placebo	93
3.4.2	Amisulprid	94
3.4.3	Aripiprazol	95
3.4.4	Chlorpromazin.....	96
3.4.5	Clozapin.....	97
3.4.6	Flupentixol.....	97
3.4.7	Haloperidol.....	98
3.4.8	Olanzapin.....	99
3.4.9	Paliperidon	100
3.4.10	Perazin.....	101
3.4.11	Quetiapin.....	101
3.4.12	Risperidon.....	102
3.4.13	Sertindol.....	103
3.4.14	Ziprasidon	104

3.4.15	Tabellarische Darstellung der verschiedenen Arrhythmieformen.....	105
3.5	Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien (Risk of Bias).....	109
3.6	Publikationsbias.....	114
3.6.1	Antipsychotika vs Placebo	114
3.6.2	Chlorpromazin.....	115
3.6.3	Haloperidol.....	115
3.6.4	Olanzapin.....	116
3.6.5	Risperidon.....	117
3.6.6	Ziprasidon	118
4	Diskussion.....	118
4.1	Bradykardie	118
4.1.1	Klinische Relevanz der Ergebnisse.....	119
4.2	Tachykardie.....	121
4.2.1	Antipsychotika vs Placebo	121
4.2.2	Vergleich Antipsychotika vs Antipsychotika	122
4.2.3	Klinische Relevanz der Ergebnisse.....	125
4.3	Andere Rhythmusstörungen	126
4.3.1	Vergleich Antipsychotika vs Placebo	126
4.3.2	Vergleich Antipsychotika vs Antipsychotika	127
4.3.3	Klinische Relevanz der Ergebnisse	129
4.4	Methodische Einschränkungen	131
5	Zusammenfassung.....	135
6	Literaturverzeichnis	140
7	Abbildungsverzeichnis	154
8	Tabellenverzeichnis	157
9	Anhang.....	159
10	Danksagung.....	180

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die sowohl Auswirkungen auf die Betroffenen selbst und deren Angehörigen als auch auf die Gesellschaft hat (Owen et al. 2016).

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie liegt bei etwa 4,8 bis 7,2 pro 1.000 Einwohner. Männer erkranken im Schnitt einige Jahre früher als Frauen, sind aber insgesamt nicht häufiger betroffen (DGPPN e.V. 2019).

Die Erstdiagnose erfolgt in der Regel im Alter von 20 bis 30 Jahren (Benkert und Hippus 2017; Robinson et al. 1999).

Auch wenn viele Patienten mit der Erstdiagnose Schizophrenie gut auf die Therapie ansprechen, so erleiden von diesen doch die meisten bereits in den ersten fünf Jahren nach ihrer ersten Episode mehrere Rückfälle (Robinson et al. 1999).

Die Lebenserwartung von an Schizophrenie erkrankten Personen ist in etwa um 10 bis 20 Jahre reduziert (Chesney et al. 2014; Torniainen et al. 2015).

Als Ursache für die Entstehung der Schizophrenie wird eine Störung der Gehirnentwicklung durch zahlreiche Faktoren angenommen. Neben genetischen Risikofaktoren gehört dazu eine Störung der neuronalen Entwicklung beim Kind z. B. durch mütterlichen Stress während der Schwangerschaft, Infektionen, mangelhafte Ernährung, intrauterine Wachstumsverzögerung und andere Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen. An sozialen Faktoren sind niedriger sozioökonomischer Status, eine schwierige Kindheit, Migrationshintergrund und Aufwachsen in städtischen Gebieten bekannt (DGPPN e.V. 2019). Darüber hinaus sind Substanzmissbrauch, Kopfverletzungen, Epilepsie, Autoimmunerkrankungen, schwere Infektionen, geistige Behinderungen, Autismus und das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom mit dem Auftreten einer schizophrenen Erkrankung assoziiert (Owen et al. 2016; Benkert und Hippus 2017).

Mit der Erkrankung gehen außerdem strukturelle Veränderungen des Gehirns wie Hirnsubstanzminderung einher. Patienten mit Schizophrenie verlieren innerhalb eines Jahres signifikant mehr Volumen an grauer Substanz als gesunde Kontrollpersonen (DGPPN e.V. 2019; Vita et al. 2012).

Neurobiochemisch bedeutsam ist die Überaktivität des dopaminergen Systems. Besonders an diesem Punkt setzen die meisten Antipsychotika an (DGPPN e.V. 2019). Näheres hierzu wird im Abschnitt 1.3 dargestellt.

Die Symptomatik der Schizophrenie äußert sich vor allem in sogenannten Positiv- und Negativsymptomen. Zu den Positivsymptomen gehören Wahn, Halluzinationen (insbesondere akustische Halluzinationen wie z. B. das Hören von kommentierenden Stimmen), Ich-Störungen (Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung und Gedankenentzug), inkohärentes Denken und bizarres Verhalten. Diese Symptome kommen bei gesunden Menschen nicht vor.

Bei den Negativsymptomen handelt es sich um eine Einschränkung normaler Verhaltensweisen, gekennzeichnet durch Antriebsstörungen, sprachliche Verarmung, Verflachung des Affektes oder sozialen Rückzug. Darüber hinaus kommt es auch zu kognitiven Störungen, depressiver Symptomatik oder katatonen Symptomen (beispielsweise psychomotorische Erregung, Hemmung oder Haltungsstereotypen). In der akuten Phase der Erkrankung dominiert die Positivsymptomatik, im weiteren Verlauf spielen kognitive Defizite, Negativsymptome und Depressivität eine große Rolle (Benkert und Hippus 2017; Owen et al. 2016).

Die Arbeitslosigkeit ist in Deutschland unter den an Schizophrenie Erkrankten mit etwa 70 Prozent sehr hoch, in Frankreich und im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland liegt die Arbeitslosenquote sogar bei fast 90 Prozent (Bebbington et al. 2005).

Dies führt zusammen mit den Kosten für die oftmals jahrzehntelange Behandlung zu einer erheblichen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems. Die Behandlungs- und Folgekosten der Schizophrenie sind daher sehr hoch: In Deutschland gilt die Schizophrenie als die teuerste psychiatrische Erkrankung (DGPPN e.V. 2019).

1.2 Therapie

Vor Einleitung einer adäquaten Therapie muss eine sorgfältige Diagnostik durchgeführt werden, um mögliche organische Ursachen einer Schizophrenie auszuschließen. Bis zu fünf Prozent aller akuten Schizophrenien können auf eine primäre (z. B. Epilepsien, zerebrale Traumata oder Tumore, Infektionen des zentralen Nervensystems, zerebrovaskuläre oder degenerative Erkrankungen) oder

sekundäre Gehirnerkrankung (z. B. metabolische Störungen, Autoimmunerkrankungen, Störung der Schilddrüsenfunktion, Drogen- oder Medikamenteneinfluss) zurückgeführt werden (DGPPN e.V. 2019).

Zur Diagnostik gehören unter anderem eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung, eine Blutbilduntersuchung sowie Bestimmung von Entzündungs-, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerten, ein Screening auf Substanzmissbrauch sowie eine Bildgebung des Gehirns, um eine Raumforderung oder Entzündung auszuschließen.

Die Diagnose Schizophrenie wird schließlich klinisch nach den in ICD-10 aufgeführten Leitsymptomen gestellt (DGPPN e.V. 2019):

- „1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung.
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen.
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen.
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn).
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität.
6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss.
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor.
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt.

Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der Gruppen 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5-8. Diese Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger deutlich vorhanden gewesen sein. Bei eindeutiger Gehirnerkrankung, während einer Intoxikation oder während eines Entzuges soll keine Schizophrenie diagnostiziert werden.“ (DGPPN e.V. 2019)

Zur Behandlung der Schizophrenie gehört neben der sorgfältigen Diagnostik die Bildung einer therapeutischen Beziehung gefolgt von einer Beratung bezüglich der anschließenden Therapie. Während in der Akutphase einer schizophrenen Störung der Behandlungsschwerpunkt klar auf der medikamentösen Therapie liegt, ist in der Langzeittherapie die Kombination einer verträglichen Antipsychotikabehandlung mit psychosozialen Maßnahmen von großer Bedeutung. Dazu zählen psychoedukative, familientherapeutische und kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze, die stets individuell und personenzentriert sein sollten (Benkert und Hippus 2017; DGPPN e.V. 2019).

Ziel der Akuttherapie ist die Symptomkontrolle und die Reduktion der Eigen- und Fremdgefährdung. Mit der anschließenden Erhaltungstherapie wird versucht, eine vollständige Remission zu erreichen. Um Rezidive und eine Chronifizierung zu verhindern, erfolgt nach der Erhaltungstherapie eine Langzeittherapie, die die Morbidität und Mortalität reduzieren und einen Wiedergewinn möglichst großer Normalität und Lebensqualität ermöglichen soll, mit dem Ziel einer möglichst vollständigen beruflichen und sozialen Reintegration der Patienten (Benkert und Hippus 2017; DGPPN e.V. 2019).

1.3 Antipsychotika

Antipsychotika sind eine chemisch heterogene Gruppe von Pharmaka mit antipsychotischem Wirksamkeitsschwerpunkt und unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil. Dies ermöglicht, die verschiedenen Substanzen nach verschiedenen Ansätzen einzuteilen, beispielsweise anhand der chemischen Struktur, der antipsychotischen Wirkung, der Nebenwirkungen oder der sogenannten atypischen Eigenschaften (Benkert und Hippus 2017).

Klinisch ist vor allem die Einteilung nach den atypischen Eigenschaften üblich. Hierbei werden die Antipsychotika entweder der Gruppe der klassischen Antipsychotika (Syn. first-generation antipsychotics/FGAs) oder der neueren Gruppe der atypischen Antipsychotika (Syn. second-generation antipsychotics/SGAs) zu geordnet. Atypische Antipsychotika sollen sich von den klassischen Antipsychotika durch eine bessere Wirksamkeit insbesondere auf die Negativsymptomatik bei zugleich geringeren Nebenwirkungen (z. B. bezüglich des extrapyramidalmotorischen Syndroms (EPMS) oder Prolaktinerhöhungen) unterscheiden. Allerdings erfüllt bisher nur das Medikament Clozapin alle Merkmale der Gruppe atypischer Antipsychotika, bei vielen neueren Antipsychotika ist keine eindeutige Einteilung hinsichtlich der Wirkung möglich. Zudem treten bei den neueren Antipsychotika andere Nebenwirkungen wie eine deutliche Gewichtszunahme häufiger auf (Benkert und Hippus 2017; Meltzer 2013).

Daher wird mittlerweile die Einteilung nach der Neuroscience based Nomenclature empfohlen: Hierbei soll nicht mehr nach dem primären Therapieziel zwischen Antipsychotika, Antidepressiva etc. unterschieden werden, sondern nach dem pharmakologischen Ansatzpunkt (z.B. Dopamin, Serotonin) und der Art der Wirkung

(z.B. Antagonismus am D2- und 5HT2-Rezeptor). Ziprasidon, früher als Antipsychotikum der zweiten Generation bezeichnet, gehört als Beispiel demnach zur o.g. Gruppe mit D2- und 5HT2-Rezeptorantagonismus (Zohar et al. 2017).

Der genaue Wirkmechanismus von Antipsychotika ist noch nicht bekannt, eine wichtige Rolle bei allen Antipsychotika spielt aber sicherlich die Blockade von Dopaminrezeptoren ($D_{2/3/4}$). Auf diese Weise wird die dopaminerge Überaktivität in den drei wichtigen dopaminergen Neuronensystemen gedämpft: Das mesolimbische/mesokortikale System, das der Hauptangriffsort für die antipsychotische Wirkung zu sein scheint, das nigrostriatale System, das die Motorik kontrolliert und für EPMS (eine schwere Nebenwirkung insbesondere von typischen Antipsychotika) verantwortlich gemacht wird, sowie das tuberoinfundibuläre System mit neuroendokriner Funktion (z. B. Regelung des Prolaktinspiegels). Einige neuere Antipsychotika wirken zusätzlich über einen partiellen Agonismus am D_2/D_3 -Rezeptor oder einen 5-HT_{2A}-Antagonismus, die genauere Bedeutung ist aber umstritten.

Darüber hinaus blockieren einige Antipsychotika 5-HT_{2(A,B,C)}-, $\alpha_{1/2}$ -, H₁- und muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren (M_{1-5}) oder binden an serotonerge 5-HT_{6/7}-Rezeptoren (Benkert und Hippus 2017; Owen et al. 2016; Meltzer 1989).

Unter einer Antipsychotikatherapie kommt es häufig zu Nebenwirkungen. Dazu zählen Gewichtszunahme, Depressivität, kognitive Störungen, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion und insbesondere bei den klassischen Antipsychotika EPMS (Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesien). Auch das Risiko für metabolische Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen wie zum Beispiel Schlaganfall ist erhöht.

1.4 Mortalität und kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Antipsychotika

Die Lebenserwartung von an Schizophrenie erkrankten Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich reduziert, unter anderem durch Suizide und andere unnatürliche Todesursachen, aber auch durch kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse. Im Schnitt haben Patienten mit Schizophrenie eine um 14,5 Jahre reduzierte Lebenserwartung (Hjorthoj et al. 2017 Apr).

Die höchste Mortalität im Vergleich zu Kontrollpersonen betrifft Patienten, die

entweder unter keiner Antipsychotikatherapie stehen (HR=6,3) oder eine sehr hohe Dosis einnehmen (HR=5,7), aber auch bei einer geringen (HR=4,1) oder mittleren Dosis (HR=4,0) ist die Mortalität von an Schizophrenie erkrankten Patienten deutlich erhöht (Torniainen et al. 2015). Insgesamt ist die Lebenserwartung der Patienten um 10 bis 20 Jahre reduziert (Torniainen et al. 2015).

Neben der Gesamtmortalität ist insbesondere die kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität bei Patienten, die Antipsychotika über mehrere Monate einnehmen, erhöht: Das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko ist dosisabhängig 1,5- bis 2,5-fach so hoch wie bei Patienten ohne Antipsychotikatherapie und auch das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist um das Zweifache erhöht (Correll et al. 2017; Benkert und Hippus 2017). Ob dies an der Einnahme von Antipsychotika liegt oder sich hier nur eine Korrelation durch Confounder zeigt, ist unklar. Manche Autoren sehen ein doppelt so hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod unter Antipsychotikatherapie (Ray et al. 2009), während andere Autoren bei niedriger oder mittlerer Dosierung der Medikation ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Mortalität im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie oder einer Therapie mit hoher Dosierung sehen (Torniainen et al. 2015, nationale Registerstudie).

Ursachen einer möglicherweise erhöhten kardiovaskulären Mortalität liegen wahrscheinlich zum einen in der direkten kardialen Wirkung vieler Antipsychotika: Unter Einnahme von Antipsychotika kann es unter anderem zur Tachykardie oder Störungen im Reizleitungssystem kommen (DGPPN e.V. 2019). Neben ihrer Wirkung auf das Reizleitungssystem des Herzens wirken Antipsychotika negativ inotrop, wodurch sich das Schlagvolumen und damit einhergehend das Herzzeitvolumen und der Blutdruck verringern (Fayek et al. 2001). Möglicherweise versucht das kardiovaskuläre System, diese Verringerung des Herzzeitvolumens durch eine Herzfrequenzerhöhung zu kompensieren, was wiederum eine kardiale Belastungssteigerung bedeuten würde.

Zum anderen trägt zur möglicherweise erhöhten kardiovaskulären Mortalität unter an Schizophrenie erkrankten Patienten wahrscheinlich auch die erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren bei. Dazu zählen Nikotinabusus (Leon und Diaz 2005), Adipositas, geringe körperliche Aktivität, Diabetes mellitus, Hypertonie und ein niedriger HDL-Spiegel. Die koronare Herzerkrankung (KHK) erhöht ebenfalls die kardiovaskuläre Mortalität. Das Risiko für eine KHK ist bei an Schizophrenie

erkrankten Personen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (9,4% für männliche und 6,3% für weibliche Patienten gegenüber 7,0% bzw. 4,2% bei nicht schizophrenen Patienten) (Goff et al. 2005; Enger et al. 2004).

Eine große retrospektive Studie mit 1.920 an Schizophrenie erkrankten Patienten, die mit Antipsychotika therapiert wurden, und 9.600 Personen ohne schizophrene Erkrankung in der Kontrollgruppe ergab eine 4,81-fach erhöhte Rate für Myokardinfarkte bei den mit Antipsychotika behandelten schizophrenen Patienten. Das Risiko für einen Myokardinfarkt sank dabei mit steigender Antipsychotikadosis (Enger et al. 2004), so dass wohl nur ein Teil des Effektes auf die antipsychotische Behandlung zurückzuführen ist. Die Inzidenz für Diabetes mellitus, einem bekannten Risikofaktor u.a. für kardiovaskuläre Ereignisse, war um 75 Prozent erhöht (Enger et al. 2004). Die Rate von Arrhythmien war ebenfalls erhöht (1,8-fach), ohne statistische Signifikanz zu erreichen (Enger et al. 2004).

Antipsychotika können eine Tachykardie hervorrufen, in seltenen Fällen können Torsade-de-Pointes-Tachykardien auftreten (Khasawneh und Shankar 2014). Unter Clozapin traten in einer großen Studie bei jedem 4. Patienten Tachykardien auf (Safferman et al. 1991). Als EKG-Veränderungen sind QTc-Zeit-Verlängerungen und Repolarisationsstörungen (Veränderungen der T-Welle und ST-Strecken-Senkungen) bekannt. Weiterhin ist das Risiko für Arrhythmien (vor allem ventrikuläre Arrhythmien wie Torsade-de-Pointes-Tachykardie) ab einer QTc-Zeit-Verlängerung um 60 ms deutlich erhöht. Damit steigt auch das Risiko eines plötzlichen Herztodes (Benkert und Hippus 2017; Correll et al. 2015).

Es ist bekannt, dass Antipsychotika zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen können. Eine QTc-Zeit von über 450 ms gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Torsade-de-Pointes-Tachykardie (TdP), jedoch ist umstritten, ob eine Medikamenten-induzierte QTc-Verlängerung direkt zu einem höheren Risiko für TdP führt (Hasnain und Vieweg 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tachykardien und TdP als unerwünschte Nebenwirkungen von bestimmten Antipsychotika in der Literatur beschrieben werden, wobei die Evidenz aber vor allem auf retrospektiven Studien und Fallberichten beruht. Zur Prävalenz von Bradykardien und anderen Rhythmusstörungen als TdP gibt es wenige Daten.

1.5 Ziel der Arbeit

In der Zusammenschau der oben genannten Evidenz ergeben sich klare Hinweise dafür, dass kardiale Ereignisse eine wichtige Rolle bei an Schizophrenie erkrankten Menschen spielen. Auch wenn es in der Fachliteratur bereits zahlreiche Hinweise darauf gibt, dass es durch die Einnahme von Antipsychotika zu einer erhöhten Rate von verschiedenen Rhythmusstörungen kommt, ist noch unklar, ob und inwiefern sich die vielen verschiedenen Antipsychotika hinsichtlich des Auftretens von Bradykardien, Tachykardien und anderen Rhythmusstörungen untereinander und von Placebo unterscheiden.

Deswegen soll in dieser Arbeit mit Hilfe einer Metaanalyse über randomisierte Studien untersucht werden, inwiefern die Therapie mit Antipsychotika bei akut erkrankten schizophrenen Patienten die Herzfrequenz beeinflusst und dabei Tachykardien, Bradykardien oder andere Rhythmusstörungen verursacht.

2 Methoden

Die vorliegende Doktorarbeit ist ein Teil eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projektes (Förderkennzeichen: FKZ01KG1406), das sich mit der pharmakologischen Therapie der akuten Schizophrenie beschäftigt. Das Protokoll des Projektes wurde in der PROSPERO-Datenbank (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) unter folgender Nummer registriert: CRD42014014919. Im Rahmen des obengenannten Forschungsprojektes wurden viele Parameter erhoben, die bereits publiziert wurden (Huhn et al. 2019) oder Teil der abgeschlossenen oder noch laufenden Doktorarbeiten von Matteo Rabaioli, Susanne Hartmann (ehemals Bächer), Natalie Peter, Lio Bäckers, Hannah Röder und Leonie Reichelt sind. Im Methodenteil der entsprechenden Arbeiten kann es zu Ähnlichkeiten kommen, da in der Mehrzahl der Arbeiten eine ähnliche statistische Methodik verwendet wurde. Der Verfasser dieser Doktorarbeit war an allen Schritten der Datenextraktion und der Qualitätsbewertung der Studien für die Datenbank beteiligt. Er hat in der vorliegenden Arbeit die Parameter Bradykardie, Tachykardie und Rhythmusstörungen ausgenommen Verlängerung der QTc-Zeit untersucht. Er

hat hierfür die Daten entsprechend aufbereitet, nochmals geprüft und selbstständig ausgewertet.

2.1 Studienauswahl

2.1.1 Einschlusskriterien

Als Grundlage der vorliegenden Dissertation dienten Studien zur medikamentösen Behandlung der Schizophrenie, die folgende Kriterien erfüllten:

- randomisierte kontrollierte klinische Studien
- veröffentlichte und unveröffentlichte Studien
- direkter Vergleich von mindestens zwei der folgenden Medikamente oder einem der folgenden Medikamente mit Placebo:
 - Antipsychotika der zweiten Generation: Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Clozapin, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin
 - Antipsychotika der ersten Generation: Benperidol, Chlorpromazin, Clopenthixol, Flupentixol, Fluphenazin, Haloperidol, Levomepromazin, Loxapin, Molindon, Penfluridol, Perazin, Perphenazin, Pimozid, Sulpirid, Thioridazin, Thiothixen, Trifluoperazin, Zuclopenthixol
 - Placebo
- orale Applikation
- Studien mit flexibler Dosierung der Medikamente
- Studien mit festgelegter Dosierung der Medikamente, sofern sich diese innerhalb des von der „International Consensus Study of Antipsychotic Dosing“ (Gardner et al. 2010) definierten Bereichs befand (siehe Tabelle 7 auf Seite 160)
- Studiendauer von 3 bis 12 Wochen
- erwachsenen Patienten in einer akuten Krankheitsphase einer Schizophrenie, einer schizoaffectiven Störung oder einer schizophreniformen Störung

Sogenannte Cross-over-Studien (Studien, in denen nach der Hälfte der Studiendauer das Medikament gewechselt wird) wurden zwar eingeschlossen, es wurde aber nur die erste Hälfte der Studiendauer analysiert, um Übertragungseffekte des

Medikamentes aus der ersten Studienhälfte auf die zweite Studienhälfte auszuschließen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehörten folgende Punkte:

- nicht randomisiertes und/oder nicht kontrolliertes Studiendesign
- Studien mit einem hohen Biasrisiko im Bereich Randomisierung und/oder Geheimhaltung der Randomisierung
- Studien zur Rückfallprophylaxe
- Studien an Patienten mit Behandlungsresistenz, Erstmanifestation einer Schizophrenie, dominierenden negativen oder depressiven Symptomen, oder an stabilen Patienten
- Studien an Kindern oder älteren Menschen (>65 Jahre)
- Studien an Patienten mit komorbider Suchterkrankung
- intramuskuläre Gabe des Antipsychotikums
- Antipsychotika, die zur Wirkungssteigerung anderer Medikamente oder in Kombination mit anderen Medikamenten verwendet wurden
- Studien, die ausschließlich in der Volksrepublik China durchgeführt und nicht von einem westlichen Pharmakonzern finanziert worden sind

Der Grund für den letzten Punkt ist, dass bei Untersuchungen festgestellt wurde, dass bei einem Großteil der chinesischen Studien die methodischen Standards nicht erfüllt oder Daten nicht korrekt berichtet wurden (Woodhead 2016).

2.1.3 Literatursuche

Die Studien des Gesamtprojektes wurden durch eine systematische Suche ohne Spracheinschränkungen in folgenden Datenbanken ermittelt: Biosis, Clinicaltrials.gov, Cochrane Library, Embase, MEDLINE, Psycinfo, Pubmed und WHO ICTRP. Die genaue Suchstrategie findet sich im Anhang (siehe Abbildung 51: Suchstrategie auf Seite 161 (Huhn et al. 2019)).

Außerdem wurde die Datenbank der Food and Drug Administration (FDA) nach weiteren Treffern durchsucht. Zusätzlich wurden die Autoren der eingeschlossenen

Studien mit der Bitte um zusätzlich Daten angeschrieben. Wenn zu einer Studie mehrere Quellen verfügbar waren, so wurden diese auch alle ausgewertet. Fanden sich Widersprüche zwischen den verschiedenen Quellen, wurden die Daten nach folgender Hierarchie verwendet: Daten von Pharmakonzernen, Daten der FDA, Daten der Originalpublikation und zuletzt Daten der Studienplattform www.clinicaltrials.gov.

2.2 Studienselektion und Datenextraktion

Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurde von unabhängigen Reviewern bezüglich der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Die Eingabe der Daten erfolgte unabhängig von zwei Reviewern in ein vorgefertigtes, standardisiertes Microsoft-Access-Formular am Computer. Diese Doppelsextraktion ist bei systematischen Reviews im Sinne der Qualitätssicherung dringend erforderlich. Nach der Datenextraktion konnte automatisiert nach Unstimmigkeiten zwischen den beiden Extraktionspartnern gesucht und diese anschließend verglichen werden. Falls Unklarheiten oder Unstimmigkeiten zwischen den Reviewern auftauchten, wurden diese mit einem dritten Reviewer diskutiert und gegebenenfalls die Autoren der entsprechenden Publikation kontaktiert.

Für die untersuchte Patientenpopulation wurde nach Möglichkeit immer die „intention-to-treat“-Population (ITT; alle randomisierten Patienten werden in den Analysen berücksichtigt) verwendet. Falls diese nicht angegeben oder verwendbar war, wurde die modifizierte ITT-Population verwendet (z. B. alle Patienten, die mindestens einmal das Medikament erhalten haben, werden in den Analysen berücksichtigt). Als letzte Möglichkeit wurde in Ausnahmefällen die „Completer“-Population (nur die Patienten, die die Studie abgeschlossen haben, werden in den Analysen berücksichtigt) verwendet.

2.3 Outcome-Parameter

2.3.1 Bradykardie

Unter Bradykardie wird ein zu langsamer Herzschlag verstanden, der in der Regel mit weniger als 60 Schlägen pro Minute (Arastéh und Baenkler 2013) definiert wird.

Es wurden bei der Datenextraktion alle Begriffe wie Bradykardie, niedrige Herzfrequenz, langsamer Herzschlag oder langsamer Puls als Bradykardie gewertet.

2.3.2 Tachykardie

Unter Tachykardie wird ein zu schneller Herzschlag von über 100 Schlägen pro Minute verstanden (Arastéh und Baenkler 2013). Es wurden bei der Datenextraktion alle Begriffe wie Tachykardie, hohe Herzfrequenz, schneller Herzschlag oder schneller Puls als Tachykardie gewertet.

2.3.3 Andere Rhythmusstörungen

Unter dem Begriff andere Rhythmusstörungen wurden im Rahmen der Analyse alle Herzrhythmusstörungen zusammengefasst, bei denen es sich nicht ausschließlich um eine Bradykardie oder eine Tachykardie handelte. Dementsprechend wurden folgende Begriffe zum Outcome andere Rhythmusstörungen gezählt: Arrhythmie ohne weitere Angaben, atriale Arrhythmie, AV-Block jeden Grades, EKG-Veränderungen, abnormales EKG, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Repolarisationsstörungen, Schenkelblock und Vorhofflimmern. Palpitationen, also die bewusste Wahrnehmung des eigenen Herzschlages, wurden hingegen nicht dazugezählt. Auch QTc-Zeit-Veränderungen wurden in dieser Arbeit nicht mit aufgeführt, da diese Daten getrennt erfasst wurden und bereits Gegenstand einer anderen Doktorarbeit der Arbeitsgruppe von Professor Leucht war.

Bei manchen Studien wurde von mehreren verschiedenen Rhythmusstörungen berichtet. In diesen Fällen wurde von den Reviewern das häufigste Ereignis für Rhythmusstörungen insgesamt genommen und nicht die Summe aus allen aufgeführten Rhythmusstörungen, da es möglich ist, dass zum Beispiel ein Fall von atrialer Arrhythmie in der Studie auch nochmals unter dem allgemeineren Begriff Arrhythmie aufgeführt wurde. Auf diese Weise soll eine falsch hohe Ereigniszahl vermieden werden. Ein Beispiel: Wenn in einer Studie sowohl Fallzahlen von atrialer Arrhythmie als auch von Vorhofflimmern angegeben wurden, so wurden diese Zahlen nicht zusammengezählt, sondern das Outcome mit der höchsten Ereignisrate für das Outcome andere Rhythmusstörungen in dieser Analyse gewertet, da nicht ersichtlich ist, ob alle Fälle von atrialer Arrhythmie unabhängig vom Vorhofflimmern dargestellt

wurden, oder ob die Autoren die Fälle von Vorhofflimmern auch noch zu den Fällen von atrialer Arrhythmie gezählt haben. Durch dieses konservative Vorgehen wurde das Risiko von falsch hohen Ereignisraten reduziert, allerdings zu dem Preis, dass die Ereignisraten tendenziell unterschätzt werden.

Solche Angaben wurden in der Tabelle im Abschnitt 3.4.15 berücksichtigt und dort unter dem jeweiligen Begriff aufgelistet. Somit ist es an dieser Stelle möglich, dass eine Studie mehrmals in die Tabelle einging und die Summe der verschiedenen Rhythmusstörungen am Ende höher ist, als die Daten im restlichen Abschnitt 3.4.

2.4 Studienqualität (Risk of Bias)

Die methodische Studienqualität wurde bezüglich des Risk of Bias (Risiko der Verzerrung) untersucht. Zur Orientierung diente hierbei das „Risk of Bias Tool“ der Cochrane Collaboration (Higgins et al. 2011). Dabei wird jede Studie anhand von sieben Kriterien bewertet. Die einzelnen Kriterien können entweder ein niedriges Biasrisiko (low risk of bias) oder ein hohes Biasrisiko (high risk of bias) haben. Wenn nicht genügend Informationen für eine klare Entscheidung vorlagen, wurde das Biasrisiko als unklar (unclear risk of bias) bewertet.

In der nachfolgenden Tabelle 2 werden die Bewertungskriterien der sieben Kategorien des Risk of Bias dargestellt (siehe nächste Seite):

Tabelle 2: Bewertungskriterien des Risk of Bias (nach dem Handbuch „Beschreibung der Parameter der Datenbank“ der Arbeitsgruppe von Professor Leucht, basierend auf den Kriterien des Cochrane Handbook for Systematic Reviews (Higgins und Green 2011); eigene Darstellung, eigene Übersetzung ins Deutsche)

Kategorie	niedriges Biasrisiko	unklares Biasrisiko	hohes Biasrisiko
<p>Randomisierung</p>	<p>In der Studie wird eine zufällige Komponente in der Sequenzgenerierung beschrieben, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verzeichnis mit Zufallszahlen - computergenerierte Zufallsnummern - Münzwurf - gemischte Karten oder Umschläge - Würfeln - Ziehen von Losen - Minimierung 	<p>Unzureichende Informationen über den Prozess der Sequenzgenerierung, sodass keine Einteilung in ein niedriges oder hohes Biasrisiko möglich ist (z. B. wenn eine Studie als randomisiert beschrieben wird, aber es keine weiteren Details dazu gibt).</p>	<p>In der Studie wurde eine systematische, nicht zufällige Vorgehensweise gewählt, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sequenzgenerierung nach geradem oder ungeradem Datum des Geburtstages - Sequenzgenerierung basierend auf dem Tag der Vorstellung - Sequenzgenerierung basierend auf der Nummer der Patientenakte <p>Andere nicht zufällige Vorgehensweisen, die nach einer Bewertung oder Kategorisierung der Patienten erfolgen, z. B. Zuteilung nach dem Ermessen eines Arztes.</p>

Kategorie	niedriges Biasrisiko	unklares Biasrisiko	hohes Biasrisiko
<p>Geheimhaltung der Randomisierung („allocation concealment“)</p>	<p>Eine der folgenden oder eine äquivalente Methode wurde verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zentrale Zuteilung (einschließlich telefon- oder internetbasierte und von Apotheken kontrollierte Randomisierung) - fortlaufend nummerierte Medikamentenbehälter mit identischem Aussehen - fortlaufend nummerierte, blickdichte und versiegelte Umschläge 	<p>Unzureichende Informationen, sodass keine Einteilung in ein niedriges oder hohes Biasrisiko möglich ist, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verwendung von Umschlägen, aber unklar, ob diese fortlaufend nummeriert, blickdicht und versiegelt sind - Studie als randomisiert beschrieben ohne Nennen weiterer Details 	<p>Die Patienten oder das zuteilende Studienpersonal könnten die Zuteilung vorhergesehen haben, was zu einem Selektionsbias geführt haben könnte, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verwendung eines offenen Zufallsmusters (z. B. eine Liste mit Zufallsnummern) - Umschläge nicht fortlaufend nummeriert, blickundicht oder nicht versiegelt - Alternieren oder Rotation - Geburtsdatum - Nummer der Patientenakte - jegliche andere Vorgehensweise, die explizit nicht verheimlicht wurde

Kategorie	niedriges Biasrisiko	unklares Biasrisiko	hohes Biasrisiko
Verblindung der Patienten und des behandelnden Studienpersonals	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - doppelblindes Design mit min. einem weiteren Detail (z. B. identische Kapseln) - keine oder unvollständige Verblindung, aber die Reviewer urteilen, dass sich dies wahrscheinlich nicht auf das Outcome ausgewirkt hat (selten) - Verblindung der Patienten und des behandelnden Studienpersonals gewährleistet und unwahrscheinlich, dass diese umgangen worden ist - doppelblindes Design mit der Beschreibung „double dummy“ 	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unzureichende Informationen, sodass keine Einteilung in ein niedriges oder hohes Biasrisiko möglich ist. - Studie hat dieses Outcome nicht bewertet - Beschreibung, dass ein Teil der Patienten Placebo-Kapseln erhält, ohne Nennen der Begriffe Verblindung oder Maskierung - Studie lediglich als doppelblind beschrieben, ohne Nennen weiterer Details 	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine oder unvollständige Verblindung und Wahrscheinlichkeit, dass dies das Outcome beeinflusst hat - Versuch der Verblindung von Patienten und Personal, aber wahrscheinlich, dass die Verblindung umgangen wurde und dies das Outcome beeinflusst hat
Verblindung des auswertenden Studienpersonals	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschreibung „rater blind“ mit Nennen weiterer Details (z. B. dass das auswertende Studienpersonal zu einer anderen Abteilung gehörte) - doppelblindes Design mit min. einem weiteren Detail (z. B. identische Kapseln) - keine Verblindung, aber die Reviewer urteilen, dass sich dies wahrscheinlich nicht auf das Outcome ausgewirkt hat (selten) - Verblindung der Patienten und des behandelnden Studienpersonals gewährleistet und unwahrscheinlich, dass diese umgangen worden ist 	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschreibung „rater blind“ ohne Nennen weiterer Details - Beschreibung, dass ein Teil der Patienten Placebo-Kapseln erhält, ohne Nennen der Begriffe Verblindung oder Maskierung - Studie lediglich als doppelblind beschrieben, ohne Nennen weiterer Details - Studie hat dieses Outcome nicht bewertet 	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Verblindung und Wahrscheinlichkeit, dass dies das Outcome beeinflusst hat - Verblindung des auswertenden Personals, aber wahrscheinlich, dass die Verblindung umgangen wurde und dies das Outcome beeinflusst hat

Kategorie	niedriges Biasrisiko	unklares Biasrisiko	hohes Biasrisiko
<p>unvollständige Ergebnisse</p>	<p>Alle drei der folgenden Kriterien treffen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nachvollziehbare ITT-Analyse (z. B. alle Patienten, die min. einmal das Medikament erhalten haben und danach einmal bewertet worden sind, wurden analysiert) - Zahl der Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen haben, sind für jeden Studienarm angegeben - alle Gründe dafür, dass Patienten die Studie vorzeitig verlassen haben, sind in jedem Studienarm angegeben <p>Alternativ: Completer-Analyse ohne Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen haben</p>	<p>Unzureichende Informationen, sodass keine Einteilung in ein niedriges oder hohes Biasrisiko möglich ist, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zahl der randomisierten Patienten nicht angegeben - Zahl oder Gründe der Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen haben, nicht angegeben - Art der Datenanalyse unklar 	<p>Folgendes Kriterium trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Completer-Analyse ohne die Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen haben

Kategorie	niedriges Biasrisiko	unklares Biasrisiko	hohes Biasrisiko
selektive Berichterstattung	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle im Studienprotokoll oder Methodenteil der Veröffentlichung vordefinierten primären und sekundären Outcomes werden im Ergebnisteil dargestellt. - kein Studienprotokoll verfügbar, aber eindeutig, dass die veröffentlichten Berichte alle zu erwartende und vordefinierte Outcomes enthalten 	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nur Abstract oder Poster vorhanden - unzureichende Informationen, sodass keine Einteilung in ein niedriges oder hohes Biasrisiko möglich ist 	<p>Eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht alle vordefinierten primären Outcomes dargestellt - min. ein dargestelltes primäres Outcome wurde mit nicht vordefinierten Methoden erhoben - min. ein dargestelltes primäres Outcome ist nicht vordefiniert worden - min. ein relevantes Outcome nicht vollständig dargestellt, sodass es nicht in einer Metaanalyse verwendet werden kann - Über ein zentrales und daher zu erwartendes Outcome wurde nicht berichtet.
weiterer Bias	<p>Die Studie scheint frei von anderen Bias zu sein.</p>	<p>Es könnten andere Bias vorliegen, aber eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - unzureichende Informationen, sodass keine Einteilung in ein niedriges oder hohes Biasrisiko möglich ist - unzureichende Belege dafür, dass ein identifiziertes Problem zu einem Bias geführt hat 	<p>Es gibt min. ein wichtiges Risiko für Bias, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - statistisch signifikante Unterschiede in den Startwerten eines wichtigen Outcomes - vorzeitiger Abbruch der gesamten Studie - Betrugsvorwürfe über die Studie

2.5 Statistische Analyse

Die gewonnenen Daten wurden vom Autor dieser Dissertation in Microsoft Excel sortiert und bei Zweifel an der Richtigkeit der Daten nochmals im Originaltext überprüft. Wenn innerhalb einer Studie zu einem Medikament mehrere Arme mit verschiedenen Dosierungen existierten, die sich innerhalb des festgelegten Dosisbereichs (siehe 2.1.1) befanden, so wurden diese Arme zusammengefasst. Zum Outcome andere Rhythmusstörungen wurden die Daten vom Autor dieser Dissertation in den Originalstudien nochmals überprüft und die Originalbezeichnung in Tabelle 5 auf Seite 108 mit aufgenommen.

2.5.1 Datentyp

Bei den in dieser Arbeit verwendeten Outcomes handelt es sich um sogenannte dichotome Daten, denn es gibt bei jedem Patienten genau zwei Möglichkeiten für das jeweilige Outcome (z. B. Tachykardie): Entweder tritt das zu betrachtende Ereignis bei einem Patienten auf oder es tritt nicht auf.

2.5.2 Effektstärken

Die Daten der einzelnen Studien wurden mit einem Random-Effects-Modell in einer Metaanalyse zusammengefasst, sobald mehr als eine Studie für den entsprechenden Vergleich vorlag. Dabei wurde die Methode nach Mantel-Haenszel verwendet (Mantel und Haenszel 1959).

Für die Berechnung der Effektstärken wurde immer die Zahl aller randomisierter Patienten (ITT) der entsprechenden Studie verwendet. Da diese manchmal größer ist als die Zahl der analysierten Patienten, handelt es sich bei diesem Verfahren um einen konservativen Ansatz. Dies kann dazu führen, dass das relative Risiko unterschätzt wird.

Relatives Risiko (RR)

Als primäre Effektstärke wurde das relative Risiko (RR, risk ratio) verwendet. Dieses berechnet sich folgendermaßen:

$$RR = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)} = \frac{\text{Risiko A}}{\text{Risiko B}}$$

In einem Beispiel gibt es in Gruppe A 10 Patienten, die ein Medikament einnehmen (a+c). Von diesen kommt es bei 3 Patienten zu einer unerwünschten Nebenwirkung (a), während die anderen 7 keine unerwünschte Nebenwirkung erleiden (c). Das Risiko A, in Gruppe A die unerwünschte Nebenwirkung zu erleiden, ist $a/(a+c)$ und liegt demnach bei $\frac{3}{3+7} = 0,3$ oder 30 %.

In Gruppe B gibt es 10 Patienten, die ein Placebo einnehmen (b+d). Von diesen kommt es bei 2 Patienten zu einer unerwünschten Nebenwirkung (b), während die anderen 8 keine unerwünschte Nebenwirkung erleiden (d). Das Risiko B, in Gruppe B die unerwünschte Nebenwirkung zu erleiden, ist $b/(b+d)$ und liegt demnach bei $\frac{2}{2+8} = 0,2$ oder 20 %.

Das relative Risiko ist nun das Verhältnis von Risiko A zu Risiko B, also $\frac{0,3}{0,2} = 1,5$ oder 150 %. Demnach ist das relative Risiko, in Gruppe A eine unerwünschte Nebenwirkung zu erleiden, 50 % höher als in Gruppe B.

Number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) und Number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB)

Die number needed to treat (NNT) beschreibt, wieviele Patienten behandelt werden müssen, damit im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einem Patienten ein Ereignis auftritt oder vermieden wird. Je nachdem, ob dieses Ereignis für den Patienten ungünstig oder günstig ist, bezeichnet man die number needed to treat als number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) oder number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB)

Die NNT berechnet sich folgendermaßen:

$$NNT = \frac{1}{ACR*RR - ACR}$$

Für das assumed control risk (ACR, angenommenes Kontrollrisiko) wurde in der Doktorarbeit das Risiko der Kontrollgruppe verwendet. Es beeinflusst die NNT und ist deshalb Teil der Formel (Higgins und Green 2011).

Im oben genannten Beispiel ist die NNTH = $\frac{1}{0,2*1,5-0,2} = 10$. Es müssten also 10

Patienten behandelt werden, bis bei einem Patienten die unerwünschte Nebenwirkung auftritt.

Die Effektstärken number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) oder die number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) wurden nur berechnet, wenn das relative Risiko statistisch signifikant unterschiedlich war.

2.5.3 Heterogenität

Verschiedene Studien zu einem Outcome mit der gleichen Intervention haben selten das gleiche Ergebnis, sondern unterscheiden sich zumindest in der Ausprägung des Ergebnisses oder widersprechen sich sogar. Relevante Heterogenität liegt dann vor, wenn sich die Studienergebnisse so deutlich unterscheiden, dass die Unterschiede eher nicht mehr zufällig zustande gekommen sind (Higgins et al. 2003).

Da in einer Metaanalyse Studien zusammengefasst werden, die sich in vielen Bereichen wie Dosierung der Medikamente, Studienlänge und Qualität unterscheiden können, liegt häufig Heterogenität vor (Higgins et al. 2003).

In der vorliegenden Arbeit wurden für die Analyse der Heterogenität der Chi²-Test verwendet und der I²-Wert bestimmt, der auf dem Chi²-Test basiert. Bei einem p-Wert <0,05 im Chi²-Test liegt eine statistische signifikante Heterogenität vor. Sie ist also nicht nur zufällig. Das Ausmaß der Heterogenität kann mit dem I²-Wert eingeschätzt werden. Je höher dieser Prozentwert ist, desto stärker ist die Heterogenität ausgeprägt (Higgins und Green 2011). Zur orientierenden Einschätzung dient dabei folgende Einteilung:

- I²<50%: keine ausgeprägte Heterogenität
- I²>50%: beträchtliche Heterogenität

Die Angaben zur Heterogenität beziehen sich in dieser Arbeit immer auf das primäre Effektmaß, also auf das relative Risiko.

2.5.4 Sensitivitätsanalyse

In einer Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob sich die Effektstärke ändert, wenn ein Fixed-Effects-Modell im Vergleich zu einem Random-Effects-Modell verwendet wurde. Da sich die Ergebnisse der Modelle nur unterscheiden, wenn mehr als eine Studie untersucht wird, wurde diese Analyse nur bei Vergleichen mit mindestens zwei Studien durchgeführt. Im Falle einer Änderung der Signifikanz wurde das entsprechende Ergebnis vom Autor im Fließtext des entsprechenden Vergleichs aufgeführt.

2.5.5 Publikationsbias

Es gibt eine Tendenz, dass Studien mit signifikanten Ergebnissen eher veröffentlicht werden, als solche ohne signifikantes oder negatives Ergebnis (Higgins und Green 2011). Dieser sogenannte Publikationsbias kann dazu führen, dass Effektstärken in Metaanalysen überschätzt werden, weil die Daten von nicht veröffentlichten Studien mit nicht signifikantem oder negativem Ergebnis fehlen.

Um zu überprüfen, ob es Hinweise für Publikationsbias gibt, wurde bei Vergleichen, denen mindestens 10 Studien zugrunde lagen (gemäß Higgins und Green 2011), ein Funnel Plot mit RevMan erstellt und auf Symmetrie untersucht (Egger et al. 1997). Als Effektstärke wurde das relative Risiko unter Verwendung des Random-Effects-Modells beibehalten. Asymmetrie kann dabei ein Hinweis auf Publikationsbias sein, bei Symmetrie ist ein Publikationsbias eher unwahrscheinlich.

2.5.6 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Für diese Arbeit wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt. Ein Ergebnis wurde in dieser Arbeit daher als statistisch signifikant betrachtet, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war, was sich auch darin zeigt, dass das 95%-Konfidenzintervall der Risk Ratio nicht die 1 enthielt bzw. grafisch betrachtet die horizontale Linie nicht die y-Achse schneidet. Eine Korrektur für multiples Testen wurde nicht durchgeführt. Dies wird bei Metaanalysen regelmäßig nicht gemacht, auch unter der Vorstellung, dass Metaanalysen die Literatur deskriptiv und nicht vollständig in der Form eines konfirmativen Tests zusammenfassen.

Eine Risk Ratio (RR) von 1 bei einem Vergleich zwischen Medikament A und B bedeutet, dass es keinerlei Unterschied zwischen Medikament A und B (bzw. Placebo) hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des zu betrachtenden Ereignisses gibt. Ist die RR größer oder kleiner 1, so kann aus der Achsenbeschriftung („Favours [Medikament A]“ und „Favours [Medikament B]“) direkt abgelesen werden, unter der Einnahme welchen Medikamentes weniger Ereignisse auftreten. Liegt das blaue Ergebnisquadrat z. B. auf der Seite von „Favours [Medikament B]“, so tritt das Ereignis unter Einnahme von Medikament B seltener auf.

Weil bei dem Outcome andere Rhythmusstörungen viele verschiedene Arrhythmieformen mit unterschiedlicher klinischer Relevanz zusammengefasst worden sind, wurden diese verschiedenen Rhythmusstörungen am Ende des Ergebnisteils andere Rhythmusstörungen noch möglichst genau in einer Tabelle aufgeführt (siehe Abschnitt 3.4.15). Dabei wurden die Bezeichnungen aus den entsprechenden Studien übernommen, um eine möglichst unverfälschte Gruppierung zu ermöglichen.

Anders als in den anderen Abschnitten des Ergebnisteils wurden die Daten an dieser Stelle nicht mehr nach Studien sortiert angegeben, sondern gruppiert nach Art des Ereignisses und nach dem eingenommenen Medikament. Neben der Inzidenz in Prozent ist aber auch ersichtlich, wie viele Ereignisse es gab und wie viele Patienten und Studien den Daten zugrunde lagen.

2.5.7 Software

Die standardisierte Datenextraktion erfolgte in eine Datebank, die mit Microsoft Access Version 2010 erstellt worden war. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Review Manager Version 5.3 (The Cochrane Collaboration 2014).

3 Ergebnisse

3.1 Studiencharakteristika

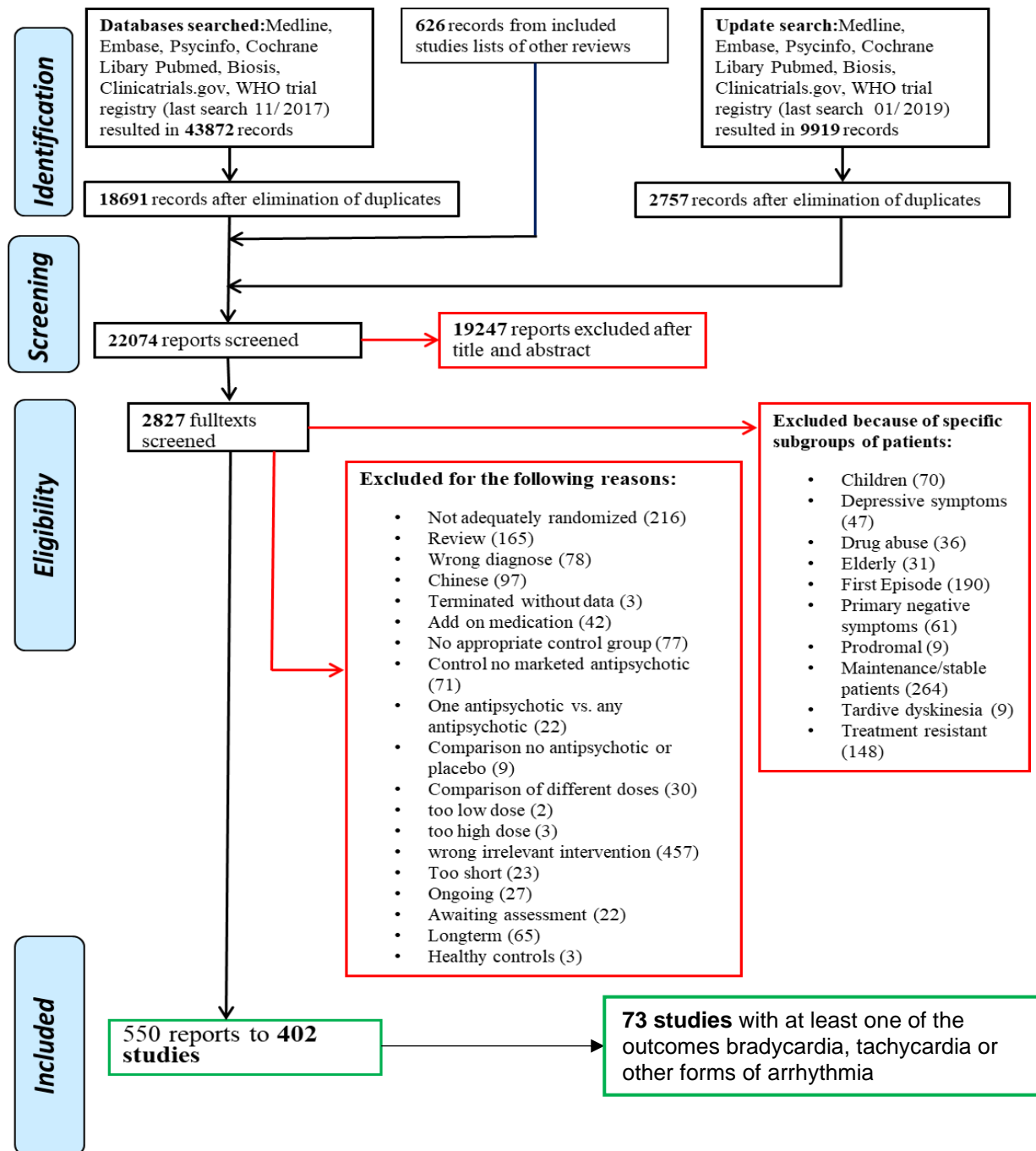


Tabelle 3: PRISMA-Diagramm (nach Huhn et al. 2019 von: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal)

Bis zum 08.01.2019 wurden 43.872 Treffer bei der Literatursuche identifiziert (siehe 2.1.3). Unter diesen Treffern erfüllten 402 Studien die Ein- und Ausschlusskriterien

(siehe 2.1.1 und 2.1.2). Von diesen 402 Studien enthielten 73 Studien Daten zu mindestens einem der Outcomes Bradykardie, Tachykardie oder andere Rhythmusstörungen. Die Studiencharakteristika für jede der in dieser Doktorarbeit verwendeten Studien werden in der folgenden Tabelle aufgeführt (siehe Tabelle 4). Die Studiennamen entsprechen den Bezeichnungen in der Datenbank der Arbeitsgruppe von Professor Leucht. Um eine eindeutige Zuordnung zu den im Literaturverzeichnis aufgeführten Originalquellen zu ermöglichen, wird – wenn nötig – der Erstautor mit dem Jahr der Veröffentlichung hinter dem Studiennamen genannt.

Die 73 Studien hatten insgesamt 14.857 Patienten, die mit einem Antipsychotikum nach den Einschlusskriterien dieser Arbeit oder einem Placebo behandelt wurden. Die Studiendauer reichte von 3 bis 12 Wochen.

68 Studien wurden doppelblind durchgeführt, 3 Studien waren einfach verblindet (A1281050 2004; Brook et al. 2005; Li et al. 2012) und 2 Studien wurden offen durchgeführt (HGDV 2007; Kostakoglu 2000).

Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Studien in alphabetischer Reihenfolge

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
A1281046 (A1281046 2005)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: nicht angegeben	Patientenanzahl: 58 Diagnose: „Schizophrenia, schizoaffektive and schizophreniform disorder “	Risperidon: 29 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 5 mg
		Durchschnittsalter in Jahren: nicht angegeben Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben	Ziprasidon: 29 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 120 mg
A1281050 (A1281050 2004)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: einfach Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: nicht angegeben	Patientenanzahl: 252 Diagnose: „Schizophrenia or schizoaffektive disorder“	Haloperidol: 122 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 12,4 mg
		Durchschnittsalter in Jahren: nicht angegeben Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben	Ziprasidon: 130 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 108,1 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Addington 2004	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 296 Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffektive disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 34,5 Geschlecht: 215 männlich 81 weiblich	Risperidon: 147 Patienten davon 105 männlich und 42 weiblich mittlere Dosis/Tag: 7,4 mg
			Ziprasidon: 149 Patienten davon 110 männlich und 39 weiblich mittlere Dosis/Tag: 114,2 mg
Azorin 2006	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 186 Diagnose: „schizophrenia of the paranoid, disorganized, catatonic, or undifferentiated type“ Durchschnittsalter in Jahren: 35,5 Geschlecht: 113 männlich 73 weiblich	Risperidon: 89 Patienten davon 59 männlich und 30 weiblich mittlere Dosis/Tag: 6,6 mg <hr/> Sertindol: 97 Patienten davon 54 männlich und 43 weiblich mittlere Dosis/Tag: 16,2 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Beasley 1996b	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 270 Diagnose: „schizophrenia with an acute exacerbation“ Durchschnittsalter in Jahren: 36,0 Geschlecht: 234 männlich 36 weiblich	Haloperidol: 69 Patienten davon 62 männlich und 7 weiblich mittlere Dosis/Tag: 16,4 mg <hr/> Olanzapin: 133 Patienten davon 110 männlich und 23 weiblich mittlere Dosis/Tag: 14,0 mg <hr/> Placebo: 68 Patienten davon 62 männlich und 6 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
Beasley 1997	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 256 Diagnose: „schizophrenia with acute exacerbation“ Durchschnittsalter in Jahren: 36,3 Geschlecht: 160 männlich 96 weiblich	Haloperidol: 81 Patienten davon 48 männlich und 33 weiblich mittlere Dosis/Tag: 17,6 mg <hr/> Olanzapin: 175 Patienten davon 112 männlich und 63 weiblich mittlere Dosis/Tag: 13,9 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Borison 1992	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 160 Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia “ Durchschnittsalter in Jahren: 38,2 Geschlecht: 154 männlich 6 weiblich	Haloperidol: 53 Patienten davon 50 männlich und 3 weiblich mittlere Dosis/Tag: 15 mg
			Risperidon: 53 Patienten davon 53 männlich und 0 weiblich mittlere Dosis/Tag: 7,8 mg Placebo:
			54 Patienten davon 51 männlich und 3 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
Borison 1996	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 109 Diagnose: „chronic or subchronic schizophrenia with acute exacerbation“ Durchschnittsalter in Jahren: 36,5 Geschlecht: 98 männlich 11 weiblich	Placebo: 55 Patienten davon 50 männlich und 5 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
			Quetiapin: 54 Patienten davon 48 männlich und 6 weiblich mittlere Dosis/Tag: 307 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Brook 2005	Zuordnung: randomisiert Verblindung: einfach Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 567 Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder, acute exacerbation“ Durchschnittsalter in Jahren: 34,1 Geschlecht: 377 männlich 190 weiblich	Haloperidol: 138 Patienten davon 91 männlich und 47 weiblich mittlere Dosis/Tag: 11,5 mg <hr/> Ziprasidon: 429 Patienten davon 286 männlich und 143 weiblich mittlere Dosis/Tag: 116 mg
Cantillon 2014	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-IV-TR Setting: nicht angegeben	Patientenanzahl: 59 Diagnose: „subjects with an acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 35,7 Geschlecht: 45 männlich und 14 weiblich	Aripiprazol: 20 Patienten davon 18 männlich und 2 weiblich mittlere Dosis/Tag: 15 mg <hr/> Placebo: 39 Patienten davon 27 männlich und 12 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
Cassano 1975	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4,3 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: stationär	Patientenanzahl: 70 Diagnose: „paranoid or hebephrenic schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,0 Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben	Haloperidol: 36 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 5 mg <hr/> Sulpirid: 34 Patienten: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 1.000 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Ceskova 1993	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: ICD-9 Setting: stationär	Patientenanzahl: 62 Diagnose: „acute schizophrenia or schizoaffective psychosis“ Durchschnittsalter in Jahren: 35,9 Geschlecht: 45 männlich 17 weiblich	Haloperidol: 31 Patienten davon 22 männlich und 9 weiblich mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben <hr/> Risperidon: 31 Patienten davon 23 männlich und 8 weiblich mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben
Chouinard 1975	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: ambulant	Patientenanzahl: 48 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 42,1 Geschlecht: 24 männlich 24 weiblich	Perphenazin: 24 Patienten davon 12 männlich und 12 weiblich mittlere Dosis/Tag: 20 mg <hr/> Placebo: 24 Patienten davon 12 männlich und 12 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Clark 1971a	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Dauer in Wochen: 4</p> <p>Diagnosestellung nach: klinische Diagnose</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Patientenanzahl: 86</p> <p>Diagnose: „acutely exacerbated chronic schizophrenia“</p> <p>Durchschnittsalter in Jahren: 33,0</p> <p>Geschlecht: 22 männlich 53 weiblich</p>	<p>Chlorpromazin:</p> <p>23 Patienten davon 5 männlich und 15 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 718 mg</p> <hr/> <p>Fluphenazin:</p> <p>20 Patienten davon 6 männlich und 12 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 7,3 mg</p> <hr/> <p>Placebo:</p> <p>21 Patienten davon 5 männlich und 13 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 0 mg</p> <hr/> <p>Thioridazin:</p> <p>22 Patienten davon 6 männlich und 13 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 760 mg</p>

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Clark 1972	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: stationär	Patientenanzahl: 55 Diagnose: „chronic schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 41,0 Geschlecht: 24 männlich 31 weiblich	Chlorpromazin: 19 Patienten davon 8 männlich und 11 weiblich mittlere Dosis/Tag: 816,7 mg <hr/> Loxapin: 18 Patienten davon 8 männlich und 10 weiblich mittlere Dosis/Tag: 80,6 mg <hr/> Placebo: 18 Patienten davon 8 männlich und 10 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
Clark 1977 12 weeks (Originaltitel: „Evaluation of Two Dose Levels of Loxapine Succinate in Chronic Schizophrenia“)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: DSM-II Setting: stationär	Patientenanzahl: 38 Diagnose: „chronic schizophrenic patients“ Durchschnittsalter in Jahren: 43,0 Geschlecht: 11 männlich 27 weiblich	Loxapin: 25 Patienten davon 7 männlich und 18 weiblich mittlere Dosis/Tag: 69,2 mg <hr/> Placebo: 13 Patienten davon 4 männlich und 9 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Clark 1977a (Originaltitel: „Evaluation of Butaclamol in Chronic Schizophrenic Patients“)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: stationär	Patientenanzahl: 18 Diagnose: „chronic schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 44,8 Geschlecht: 11 männlich 7 weiblich	Chlorpromazin: 9 Patienten davon 6 männlich und 3 weiblich mittlere Dosis/Tag: <u>nicht angegeben</u> Placebo: 9 Patienten davon 5 männlich und 4 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
Cooper 2000a	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 159 Diagnose: „acute episode of schizophrenia or acute exacerbation of (sub-)chronic schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 39,0 Geschlecht: 115 männlich 44 weiblich	Chlorpromazin: 53 Patienten davon 41 männlich und 12 weiblich mittlere Dosis/Tag: <u>nicht angegeben</u> Placebo: 53 Patienten davon 37 männlich und 16 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg Zotepin: 53 Patienten davon 37 männlich und 16 weiblich mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Costa e Silva 1989	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Dauer in Wochen: 3</p> <p>Diagnosestellung nach: ICD-9</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Patientenanzahl: 40</p> <p>Diagnose: „acute or subacute confusion within the framework of transient organic psychotic states; acute or subacute delusional episode considered to be schizophrenic; acute hallucinatory episode; psychogenic paranoid psychosis“</p> <p>Durchschnittsalter in Jahren: 35,4</p> <p>Geschlecht: 28 männlich 12 weiblich</p>	<p>Amisulprid:</p> <p>20 Patienten davon 14 männlich und 6 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 850 mg</p> <hr/> <p>Haloperidol:</p> <p>20 Patienten davon 14 männlich und 6 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 28 mg</p>
Cutler 2008	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Dauer in Wochen: 4</p> <p>Diagnosestellung nach: DSM-IV</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Patientenanzahl: 606</p> <p>Diagnose: „schizophrenia with need of inpatient treatment“</p> <p>Durchschnittsalter in Jahren: 39,9</p> <p>Geschlecht: 472 männlich 121 weiblich</p>	<p>lloperidon:</p> <p>303 Patienten davon 245 männlich und 50 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 24 mg</p> <hr/> <p>Placebo:</p> <p>152 Patienten davon 114 männlich und 35 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 0 mg</p> <hr/> <p>Ziprasidon:</p> <p>151 Patienten davon 113 männlich und 36 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 160 mg</p>

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Daniel 1999	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 196 Diagnose: „acute exacerbation of (sub-)chronic schizophrenia or schizoaffektive disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 36,5 Geschlecht: 140 männlich 56 weiblich	Placebo: 92 Patienten davon 63 männlich und 29 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg ----- Ziprasidon: 104 Patienten davon 77 männlich und 27 weiblich mittlere Dosis/Tag: 160 mg
Davidson 2007	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 376 Diagnose: „schizophrenia acute episode“ Durchschnittsalter in Jahren: 36,7 Geschlecht: 258 männlich 111 weiblich	Olanzapin: 128 Patienten davon 96 männlich und 30 weiblich mittlere Dosis/Tag: 10 mg ----- Paliperidon: 125 Patienten davon 79 männlich und 44 weiblich mittlere Dosis/Tag: 9 mg
DeMartinis 2012	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-IV-TR Setting: stationär	Patientenanzahl: 111 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 41,2 Geschlecht: 81 männlich und 30 weiblich	Placebo: 74 Patienten davon 56 männlich und 18 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg ----- Risperidon: 37 Patienten davon 25 männlich und 12 weiblich mittlere Dosis/Tag: 6 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Egan 2013	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-IV-TR Setting: stationär	Patientenanzahl: 130 Diagnose: „schizophrenia, acutely psychotic“ Durchschnittsalter in Jahren: 36,3 Geschlecht: 77 männlich 53 weiblich	Olanzapin: 47 Patienten davon 24 männlich und 23 weiblich mittlere Dosis/Tag: 15 mg Placebo: 83 Patienten davon 53 männlich und 30 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
Fabre 1995	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 3 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 12 Diagnose: „(sub-)chronic schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 34,3 Geschlecht: 12 männlich 0 weiblich	Placebo: 4 Patienten davon 4 männlich und 0 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg Quetiapin: 8 Patienten davon 8 männlich und 0 weiblich mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben
Garcia 2009	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV-TR Setting: stationär	Patientenanzahl: 124 Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,1 Geschlecht: 75 männlich 49 weiblich	Haloperidol: 60 Patienten davon 35 männlich und 25 weiblich mittlere Dosis/Tag: 10 mg Placebo: 64 Patienten davon 40 männlich und 24 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Gattaz 2004	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 28 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 32,3 Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben	Flupentixol: 13 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben <hr/> mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben Olanzapin: 15 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben <hr/> mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben
Geffen 2012	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV-TR Setting: stationär	Patientenanzahl: 184 Diagnose: „acute exacerbation of chronic schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 34,7 Geschlecht: 121 männlich 63 weiblich	Placebo: 93 Patienten davon 56 männlich und 37 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: 0 mg Risperidon: 91 Patienten davon 65 männlich und 26 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: 6,8 mg
Goff 1998	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-III Setting: stationär	Patientenanzahl: 37 Diagnose: „chronic or subchronic schizophrenia or schizoaffektive disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,9 Geschlecht: 35 männlich 2 weiblich	Haloperidol: 17 Patienten davon 16 männlich und 1 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: 15 mg Ziprasidon: 20 Patienten davon 19 männlich und 1 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: 160 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Grootens 2009	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 74 Diagnose: „schizophrenia, schizoaffective disorder, or schizophreniform disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 23,7 Geschlecht: 61 männlich 13 weiblich	Olanzapin: 35 Patienten davon 30 männlich und 5 weiblich mittlere Dosis/Tag: 14 mg <hr/> Ziprasidon: 39 Patienten davon 31 männlich und 8 weiblich mittlere Dosis/Tag: 104 mg
Guirguis 1977	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 7 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: stationär	Patientenanzahl: 50 Diagnose: „acute schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 37,7 Geschlecht: 35 männlich 14 weiblich	Chlorpromazin: 28 Patienten davon 20 männlich und 8 weiblich mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben <hr/> Clozapin: 22 Patienten davon 15 männlich und 6 weiblich mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben
Haas 1982	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: ICD-9 Setting: stationär	Patientenanzahl: 29 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 39,0 Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben	Haloperidol: 15 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 23,8 mg <hr/> Pimozid: 14 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 20,4 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
HGDV 2007 (Teil von Dossenbach et al. 2007)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: offen Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 39 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 32,1 Geschlecht: 6 männlich 33 weiblich	Chlorpromazin: 12 Patienten davon 1 männlich und 11 weiblich mittlere Dosis/Tag: 232 mg <hr/> 27 Olanzapin: Patienten davon 5 männlich und 12 weiblich mittlere Dosis/Tag: 12,5 mg
Hoyberg 1993	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: nicht angegeben	Patientenanzahl: 107 Diagnose: „chronic schizophrenia with acute exacerbation“ Durchschnittsalter in Jahren: 36,5 Geschlecht: 77 männlich 30 weiblich	Perphenazin: 52 Patienten davon 37 männlich und 15 weiblich mittlere Dosis/Tag: 28 mg <hr/> Risperidon: 55 Patienten davon 40 männlich und 15 weiblich mittlere Dosis/Tag: 8,5 mg
Hwang 2001	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: ICD-10 Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 70 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 34,0 Geschlecht: 36 männlich 34 weiblich	Haloperidol: 35 Patienten davon 18 männlich und 17 weiblich mittlere Dosis/Tag: 9 mg <hr/> Zotepin: 35 Patienten davon 18 männlich und 17 weiblich mittlere Dosis/Tag: 150 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Itil 1971	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: nicht angegeben	Patientenanzahl: 60 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 28,2 Geschlecht: 44 männlich 14 weiblich	Molindon: 30 Patienten davon 23 männlich und 7 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben Trifluoperazin: <hr/> 30 Patienten davon 21 männlich und 7 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben
Janssen CR012625 (Hirayasu et al. 2010)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 321 Diagnose: „schizophrenia with acute symptoms“ Durchschnittsalter in Jahren: 45,3 Geschlecht: 161 männlich 157 weiblich	Olanzapin: 47 Patienten davon 19 männlich und 27 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: 10 mg Paliperidon: <hr/> 136 Patienten davon 70 männlich und 64 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: 6 mg Placebo: <hr/> 138 Patienten davon 72 männlich 66 weiblich <hr/> mittlere Dosis/Tag: 0 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Johnson NCT00524043 (Coppola et al. 2011)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 135 Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,5 Geschlecht: 93 männlich 42 weiblich	Paliperidon: 70 Patienten davon 47 männlich und 23 weiblich mittlere Dosis/Tag: 6 mg <hr/> Placebo: 65 Patienten davon 46 männlich und 19 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
Kane 2007b	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 630 Diagnose: „acute episode of schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 37,2 Geschlecht: 328 männlich 302 weiblich	Olanzapin: 128 Patienten davon 60 männlich und 68 weiblich mittlere Dosis/Tag: 10 mg <hr/> Paliperidon: 375 Patienten davon 202 männlich und 173 weiblich mittlere Dosis/Tag: 9,1 mg <hr/> Placebo: 127 Patienten davon 66 männlich und 61 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Keck 1998	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 95 Diagnose: „acute exacerbation of subchronic or chronic schizophrenia or schizoaffective disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,9 Geschlecht: 80 männlich 15 weiblich	Placebo: 48 Patienten davon 41 männlich und 7 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg <hr/> Ziprasidon: 47 Patienten davon 39 männlich und 8 weiblich mittlere Dosis/Tag: 120 mg
Kiloh 1976acute	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: stationär	Patientenanzahl: 57 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: nicht angegeben Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben	Loxapin: 30 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 43,1 mg <hr/> Trifluoperazin: 27 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 27,4 mg
Kluge 2007	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 30 Diagnose: „schizophrenia, schizophreniform or schizoaffective disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 34,8 Geschlecht: 12 männlich 18 weiblich	Clozapin: 15 Patienten davon 7 männlich und 8 weiblich mittlere Dosis/Tag: 266,7 mg <hr/> Olanzapin: 15 Patienten davon 5 männlich und 10 weiblich mittlere Dosis/Tag: 21,2 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Kostakoglu 2001 (Kostakoglu et al. 2000)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: offen Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 30 Diagnose: „acute schizophrenia (295.10, 295.20, 295.30, 295.60, 295.90)“ Durchschnittsalter in Jahren: 31,9 Geschlecht: 17 männlich 13 weiblich	Chlorpromazin: 10 Patienten davon 4 männlich und 6 weiblich mittlere Dosis/Tag: 388 mg <hr/> Olanzapin: 20 Patienten davon 13 männlich und 7 weiblich mittlere Dosis/Tag: 12,5 mg
Kramer 1978	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-II Setting: stationär	Patientenanzahl: 56 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 31,6 Geschlecht: 21 männlich 35 weiblich	Loxapin: 29 Patienten davon 11 männlich und 18 weiblich mittlere Dosis/Tag: 78 mg <hr/> Thioridazin: 27 Patienten davon 10 männlich und 17 weiblich mittlere Dosis/Tag: 526 mg
Leon 1974	Zuordnung: randomisiert Verblindung: offen Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-II Setting: stationär	Patientenanzahl: 50 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 27,9 Geschlecht: 29 männlich 21 weiblich	Chlorpromazin: 25 Patienten davon 15 männlich und 10 weiblich mittlere Dosis/Tag: 600 mg <hr/> Clozapin: 25 Patienten davon 14 männlich und 11 weiblich mittlere Dosis/Tag: 600 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Li 2012	Zuordnung: randomisiert Verblindung: einfach Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 119 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 35,4 Geschlecht: 53 männlich und 66 weiblich	Quetiapin: 60 Patienten davon 23 männlich und 37 weiblich mittlere Dosis/Tag: 630,5 mg Risperidon: 59 Patienten davon 30 männlich und 29 weiblich mittlere Dosis/Tag: 3,6 mg
Liebermann 2015	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 167 Diagnose: „DSM – Clinical trails Version“ Durchschnittsalter in Jahren: 40,6 Geschlecht: 138 männlich und 29 weiblich	Placebo: 85 Patienten davon 65 männlich und 20 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg Risperidon: 82 Patienten davon 73 männlich und 9 weiblich mittlere Dosis/Tag: 4 mg
Lindenmayer 2008	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 351 Diagnose: „schizophrenia, acute exacerbation“ Durchschnittsalter in Jahren: 39,0 Geschlecht: 267 männlich und 84 weiblich	Placebo: 84 Patienten davon 65 männlich und 19 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg Quetiapin: 267 Patienten davon 202 männlich und 65 weiblich mittlere Dosis/Tag: 667 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Litman 2016	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Dauer in Wochen: 4</p> <p>Diagnosestellung nach: DSM-IV</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Patientenanzahl: 86</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“</p> <p>Durchschnittsalter in Jahren: 37,7</p> <p>Geschlecht: 70 männlich und 16 weiblich</p>	<p>Placebo:</p> <p>55 Patienten davon 44 männlich und 11 weiblich</p> <hr/> <p>mittlere Dosis/Tag: 0 mg</p> <p>Risperidon:</p> <p>31 Patienten davon 26 männlich und 5 weiblich</p> <hr/> <p>mittlere Dosis/Tag: 4 mg</p>
Marder 1994	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Dauer in Wochen: 8</p> <p>Diagnosestellung nach: DSM-III-R</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Patientenanzahl: 196</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“</p> <p>Durchschnittsalter in Jahren: 37,5</p> <p>Geschlecht: 172 männlich und 24 weiblich</p>	<p>Haloperidol:</p> <p>66 Patienten davon 60 männlich und 6 weiblich</p> <hr/> <p>mittlere Dosis/Tag: 20 mg</p> <p>Placebo:</p> <p>66 Patienten davon 57 männlich und 9 weiblich</p> <hr/> <p>mittlere Dosis/Tag: 0 mg</p> <p>Risperidon:</p> <p>64 Patienten davon 55 männlich und 9 weiblich</p> <hr/> <p>mittlere Dosis/Tag: 6 mg</p>

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Marder 2007c	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Dauer in Wochen: 6</p> <p>Diagnosestellung nach: DSM-IV</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Patientenanzahl: 444</p> <p>Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“</p> <p>Durchschnittsalter in Jahren: 41,3</p> <p>Geschlecht: 322 männlich 122 weiblich</p>	<p>Olanzapin:</p> <p>110 Patienten davon 88 männlich und 22 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 10 mg</p> <hr/> <p>Paliperidon:</p> <p>224 Patienten davon 152 männlich und 72 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 9 mg</p> <hr/> <p>Placebo:</p> <p>110 Patienten davon 82 männlich und 28 weiblich</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 0 mg</p>
Min 1993	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Dauer in Wochen: 8</p> <p>Diagnosestellung nach: DSM-III-R</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Patientenanzahl: 35</p> <p>Diagnose: „chronic schizophrenic disorder“</p> <p>Durchschnittsalter in Jahren: 34,1</p> <p>Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben</p>	<p>Haloperidol:</p> <p>19 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 8,9 mg</p> <hr/> <p>Risperidon:</p> <p>16 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben</p> <p>mittlere Dosis/Tag: 7,5 mg</p>

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Murasaki 1993 (Mitsukuni et al. 1993)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: ICD-9, DSM-III-R Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 192 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 42,0 Geschlecht: 115 männlich 77 weiblich	Haloperidol: 95 Patienten davon 60 männlich und 35 weiblich mittlere Dosis/Tag: 5,8 mg <hr/> Risperidon: 97 Patienten davon 55 männlich und 42 weiblich mittlere Dosis/Tag: 6,1 mg
NCT00563706	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-IV-TR Setting: stationär	Patientenanzahl: 80 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 42,4 Geschlecht: 62 männlich 18 weiblich	Placebo: 37 Patienten davon 29 männlich und 8 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg <hr/> Risperidon: 43 Patienten davon 33 männlich und 10 weiblich mittlere Dosis/Tag: 4 mg
NCT00882518 (Li et al. 2018)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: nicht angegeben	Patientenanzahl: 388 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 32,5 Geschlecht: 182 männlich 206 weiblich	Chlorpromazin: 192 Patienten davon 90 männlich und 102 weiblich mittlere Dosis/Tag: 450 mg <hr/> Quetiapin: 196 Patienten davon 92 männlich und 104 weiblich mittlere Dosis/Tag: 600 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Niskanen 1974	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 5,7 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: nicht angegeben	Patientenanzahl: 48 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: nicht angegeben Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben	Chlorpromazin: 25 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 283 mg Clozapin: 23 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: 277 mg
Peuskens 1995	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 683 Diagnose: „chronic schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 37,9 Geschlecht: 446 männlich 237 weiblich	Haloperidol: 226 Patienten davon 150 männlich und 76 weiblich mittlere Dosis/Tag: 10 mg Risperidon: 457 Patienten davon 296 männlich und 161 weiblich mittlere Dosis/Tag: 6,0 mg
Peuskens 1997	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 201 Diagnose: „acute exacerbation of chronic/sub-chronic schizophrenia, or schizophreniform disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 33,0 Geschlecht: 129 männlich 72 weiblich	Chlorpromazin: 100 Patienten davon 66 männlich und 34 weiblich mittlere Dosis/Tag: 384 mg Quetiapin: 101 Patienten davon 63 männlich und 38 weiblich mittlere Dosis/Tag: 407 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Peuskens 1999	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 228 Diagnose: „acute exacerbation of schizoprenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 36,5 Geschlecht: 137 männlich 91 weiblich	Amisulprid: 115 Patienten davon 71 männlich und 44 weiblich mittlere Dosis/Tag: 800 mg <hr/> Risperidon: 113 Patienten davon 66 männlich und 47 weiblich mittlere Dosis/Tag: 8 mg
Potkin 2003	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 404 Diagnose: „schizoprenia or schizoaffektive disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,9 Geschlecht: 283 männlich 121 weiblich	Aripiprazol: 202 Patienten davon 139 männlich und 63 weiblich mittlere Dosis/Tag: 25 mg <hr/> Placebo: 103 Patienten davon 73 männlich und 30 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg <hr/> Risperidon: 99 Patienten davon 71 männlich und 28 weiblich mittlere Dosis/Tag: 6 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Protocol 128-301	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 12 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: nicht angegeben	Patientenanzahl: 481 Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: nicht angegeben Geschlecht: Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben	Haloperidol: 238 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben Ziprasidon: 243 Patienten Anteil der Männer und Frauen nicht angegeben mittlere Dosis/Tag: nicht angegeben
Rickels 1978	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 3 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: stationär	Patientenanzahl: 79 Diagnose: „schizophrenic“ Durchschnittsalter in Jahren: 30,9 Geschlecht: 47 männlich 32 weiblich	Chlorpromazin: 40 Patienten davon 25 männlich und 15 weiblich mittlere Dosis/Tag: 926 mg Thiothixen: 39 Patienten davon 22 männlich und 17 weiblich mittlere Dosis/Tag: 44,3 mg
Rüther 1988 (Helmchen et al.1988)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: ICD-9 Setting: stationär	Patientenanzahl: 30 Diagnose: „schizophrenia (295.1-295.7)“ Durchschnittsalter in Jahren: 35,5 Geschlecht: 14 männlich 16 weiblich	Amisulprid: 15 Patienten davon 7 männlich und 8 weiblich mittlere Dosis/Tag: 482 mg Perazin: 15 Patienten davon 7 männlich und 8 weiblich mittlere Dosis/Tag: 476 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Sarai 1987	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 8 Diagnosestellung nach: klinische Diagnose Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 94 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 39,6 Geschlecht: 47 männlich 42 weiblich	Thiothixen: 46 Patienten davon 22 männlich und 22 weiblich mittlere Dosis/Tag: 37,5 mg Zotepin: 48 Patienten davon 25 männlich und 20 weiblich mittlere Dosis/Tag: 187,5 mg
Schmidt 2014	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 194 Diagnose: „schizophrenia, acute schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,3 Geschlecht: 108 männlich 86 weiblich	Olanzapin: 93 Patienten davon 49 männlich und 44 weiblich mittlere Dosis/Tag: 15 mg Placebo: 101 Patienten davon 59 männlich und 42 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg
Shen 2014	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV-TR Setting: stationär	Patientenanzahl: 155 Diagnose: „acute schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 39,9 Geschlecht: 98 männlich 57 weiblich	Olanzapin: 77 Patienten davon 46 männlich und 31 weiblich mittlere Dosis/Tag: 15 mg Placebo: 78 Patienten davon 52 männlich und 26 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Simpson 2004	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 269 Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 37,7 Geschlecht: 176 männlich 93 weiblich	Olanzapin: 133 Patienten davon 92 männlich und 41 weiblich mittlere Dosis/Tag: 11,3 mg <hr/> Ziprasidon: 136 Patienten davon 84 männlich und 52 weiblich mittlere Dosis/Tag: 129,9 mg
Small 1997	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 192 Diagnose: „(sub-) chronic schizophrenia with acute exacerbation“ Durchschnittsalter in Jahren: 37 Geschlecht: 130 männlich 62 weiblich	Placebo: 96 Patienten davon 64 männlich und 32 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg <hr/> Quetiapin: 96 Patienten davon 66 männlich und 30 weiblich mittlere Dosis/Tag: 360 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Study 115 2000 (Center For Drug Evaluation And Resarch: NDA 20- 825: Ziprasidone pro Clinical Review Update)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: stationär	Patientenanzahl: 332 Diagnose: „(sub-) chronic schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,9 Geschlecht: 224 männlich 108 weiblich	Haloperidol: 85 Patienten davon 60 männlich und 25 weiblich mittlere Dosis/Tag: 15 mg <hr/> Placebo: 83 Patienten davon 54 männlich und 29 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg <hr/> Ziprasidon: 164 Patienten davon 110 männlich und 54 weiblich mittlere Dosis/Tag: 162,0 mg
Study 233 (Loebel et al. 2013)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-IV-TR Setting: stationär	Patientenanzahl: 488 Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 37,2 Geschlecht: 332 männlich 154 weiblich	Lurasidon: 246 Patienten davon 178 männlich und 68 weiblich mittlere Dosis/Tag: 119,4 mg <hr/> Placebo: 122 Patienten davon 77 männlich und 44 weiblich mittlere Dosis/Tag: 0 mg <hr/> Quetiapin: 120 Patienten davon 77 männlich und 42 weiblich mittlere Dosis/Tag: 600 mg

Studiename	Methodik	Patienten	Intervention
Tollefson 1997	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: DSM-III-R Setting: ambulant und stationär	Patientenanzahl: 1.996 Diagnose: „schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 38,6 Geschlecht: 1.296 männlich 700 weiblich	Haloperidol: 660 Patienten davon 427 männlich und 233 weiblich mittlere Dosis/Tag: 11,8 mg <hr/> Olanzapin: 1.336 Patienten davon 869 männlich und 467 weiblich mittlere Dosis/Tag: 13,2 mg
Zhang 2011	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 6 Diagnosestellung nach: Chinese Classification of Mental Disorders Setting: stationär	Patientenanzahl: 239 Diagnose: „schizophrenia“ Durchschnittsalter in Jahren: 34,8 Geschlecht: 119 männlich 120 weiblich	Risperidon: 121 Patienten davon 59 männlich und 62 weiblich mittlere Dosis/Tag: 3,8 mg <hr/> Ziprasidon: 118 Patienten davon 60 männlich und 58 weiblich mittlere Dosis/Tag: 118,5 mg
Zimbroff 2007	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Dauer in Wochen: 4 Diagnosestellung nach: DSM-IV Setting: stationär	Patientenanzahl: 256 Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder“ Durchschnittsalter in Jahren: 40,3 Geschlecht: 169 männlich 88 weiblich	Aripiprazol: 129 Patienten davon 80 männlich und 49 weiblich mittlere Dosis/Tag: 20,9 mg <hr/> Ziprasidon: 127 Patienten davon 89 männlich und 38 weiblich mittlere Dosis/Tag: 149 mg

3.2 Bradykardie

10 Studien mit 4.291 Patienten berichteten Bradykardieereignisse.

Die Studiendauer reichte von 4 bis 12 Wochen mit einer mittleren Studiendauer von 7 Wochen.

Die Studien wurden im Zeitraum von 1977 bis 2014 veröffentlicht.

8 Studien wurden doppelblind durchgeführt und 2 Studien waren einfach verblindet (A1281050 2004; Brook et al. 2005).

In den folgenden Darstellungen ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse immer in zwei Richtungen dargestellt werden. Zum Beispiel unter Haloperidol der Vergleich Haloperidol versus Olanzapin und unter Olanzapin der Vergleich Olanzapin versus Haloperidol mit denselben Studien. Diese Darstellung wurde gewählt, damit der Leser sich immer auf einen Blick über die Effekte eines Medikaments informieren kann.

3.2.1 Antipsychotika vs Placebo

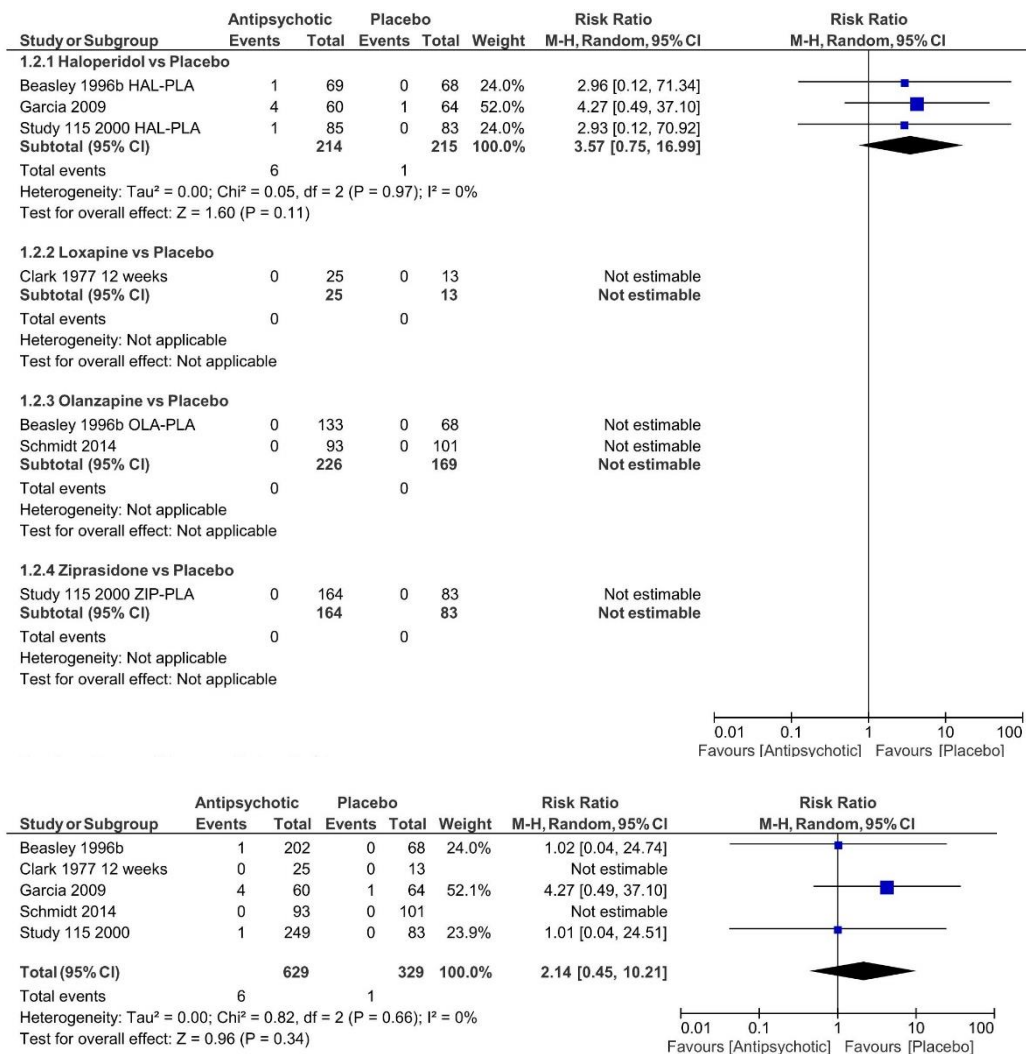


Abbildung 1: Vergleich des Risikos einer Bradykardie zwischen Antipsychotika und Placebo

Bezüglich des Risikos einer Bradykardie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, weder im Vergleich aller Antipsychotika als Gruppe mit Placebo (unterer Teil der Abbildung; N=5, n=958, RR=2,14 (95%CI 0,45 bis 10,21), p=0,34) noch im Einzelvergleich für Haloperidol (oberer Teil der Abbildung). Für die weiteren Einzelvergleiche ließ sich kein relatives Risiko berechnen, da in keiner Gruppe Bradykardien aufgetreten waren.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich Antipsychotika als Gruppe mit Placebo, noch für die Einzelvergleiche.

3.2.2 Haloperidol

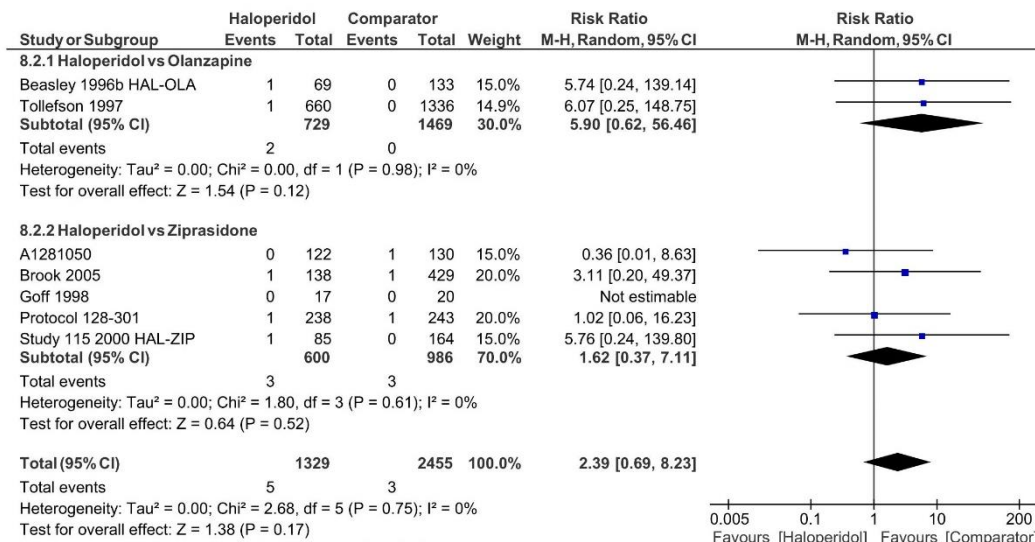


Abbildung 2: Vergleich des Risikos einer Bradykardie zwischen Haloperidol und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Bradykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder im Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=7, n=3.784, RR=2,39 (95%CI 0,69 bis 8,23), p=0,17), noch in den Einzelvergleichen (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche.

3.2.3 Olanzapin

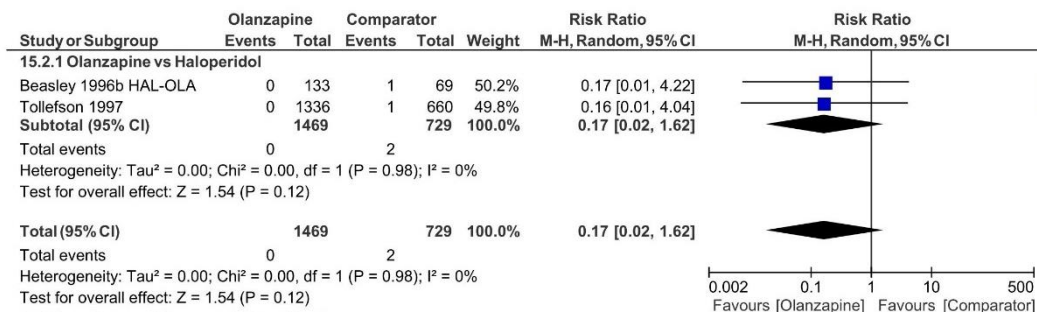


Abbildung 3: Vergleich des Risikos einer Bradykardie zwischen Olanzapin und Haloperidol

Bezüglich des Risikos einer Bradykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Olanzapin mit Haloperidol (N=2, n=2.198, RR=0,17 (95%CI 0,02 bis 1,62), p=0,12).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Olanzapin mit Haloperidol.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Olanzapin mit Haloperidol vor.

3.2.4 Ziprasidon

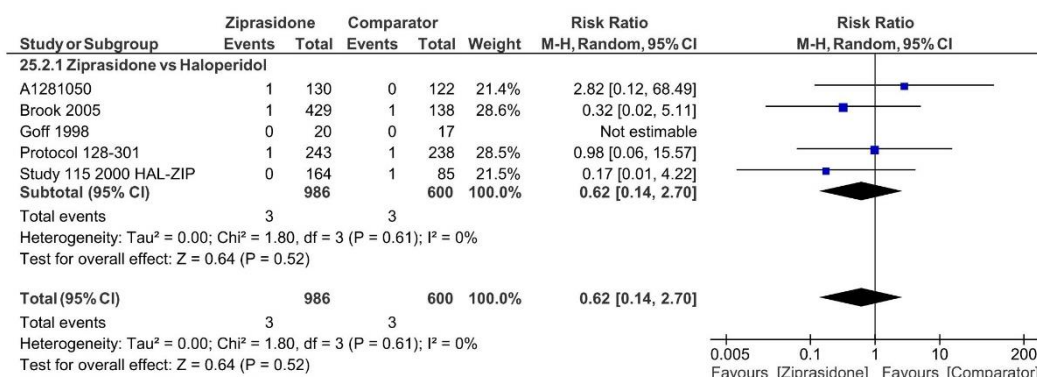


Abbildung 4: Vergleich des Risikos einer Bradykardie zwischen Ziprasidon und Haloperidol

Bezüglich des Risikos einer Bradykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Ziprasidon mit Haloperidol (N=5, n=1.586, RR=0,62 (95%CI 0,14 bis 2,70), p=0,52).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Ziprasidon mit Haloperidol.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Ziprasidon mit Haloperidol vor.

3.3 Tachykardie

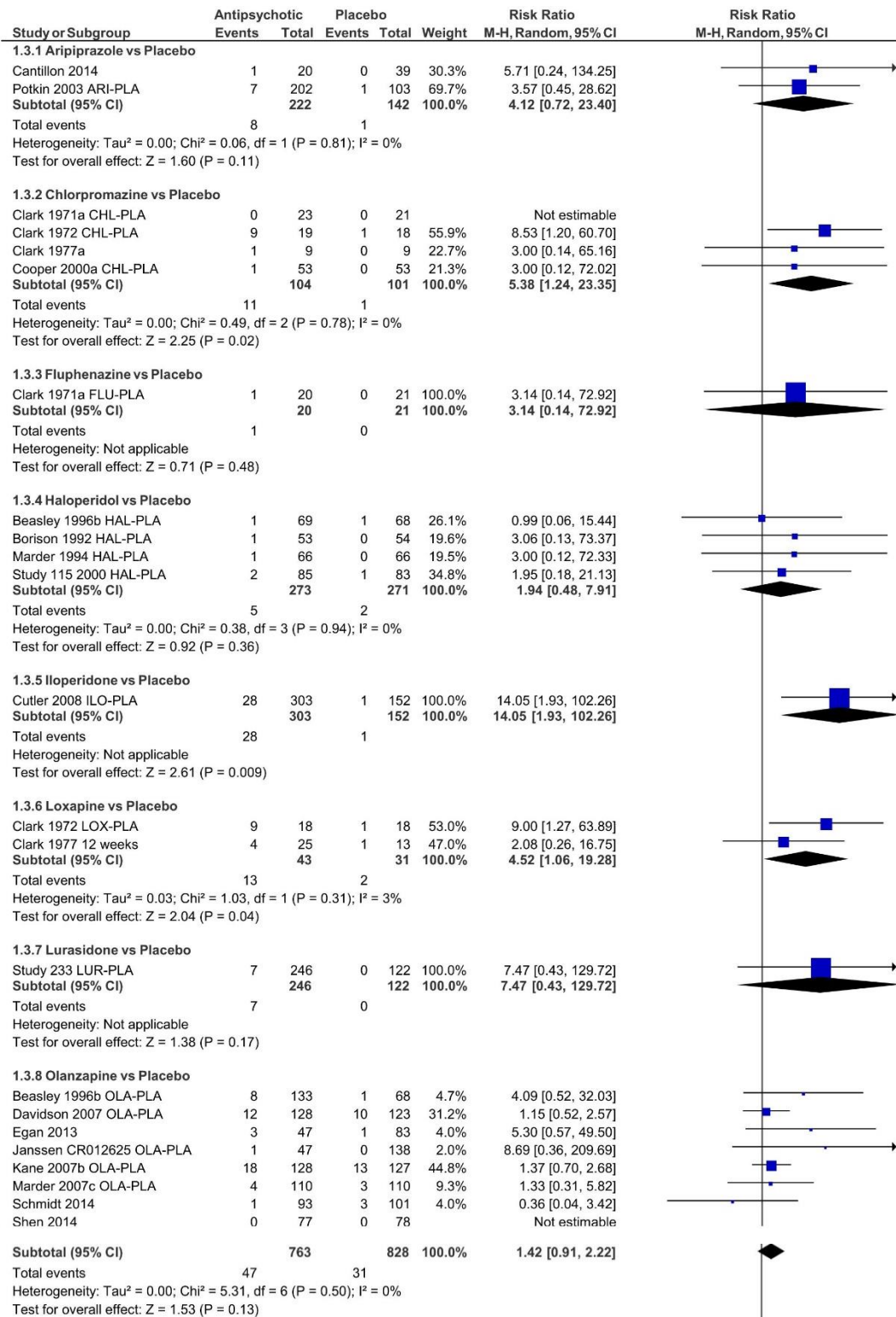
65 Studien mit 13.812 Patienten berichteten Tachykardieereignisse.

Die Studiendauer reichte von 3 bis 12 Wochen mit einer mittleren Studiendauer von 6,5 Wochen. Die Studien wurden im Zeitraum von 1971 bis 2018 veröffentlicht.

61 Studien wurden doppelblind durchgeführt, 2 Studien waren einfach verblindet (A1281050 2004; Brook et al. 2005) und weitere 2 Studien wurden im offenen Design durchgeführt (HGDV 2007; Kostakoglu et al. 2001).

Auch in den folgenden Darstellungen ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse immer in zwei Richtungen dargestellt werden. Zum Beispiel unter Haloperidol der Vergleich Haloperidol versus Olanzapin und unter Olanzapin der Vergleich Olanzapin versus Haloperidol mit denselben Studien. Diese Darstellung wurde gewählt, damit der Leser sich immer auf einen Blick über die Effekte eines Medikaments informieren kann.

3.3.1 Antipsychotika vs Placebo



1.3.9 Paliperidone vs Placebo

Davidson 2007 PAL-PLA	12	125	10	123	27.7%	1.18 [0.53, 2.63]
Janssen CR012625 PAL-PLA	1	136	0	138	1.7%	3.04 [0.13, 74.07]
Johnson NCT00524043	2	70	0	65	2.0%	4.65 [0.23, 95.03]
Kane 2007b PAL-PLA	68	375	13	127	57.1%	1.77 [1.01, 3.10]
Marder 2007c PAL-PLA	12	224	3	110	11.5%	1.96 [0.57, 6.82]
Subtotal (95% CI)		930		563	100.0%	1.65 [1.08, 2.51]

Total events 95 26
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.41, df = 4 (P = 0.84); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.32 (P = 0.02)

1.3.10 Perphenazine vs Placebo

Chouinard 1975	0	24	1	24	100.0%	0.33 [0.01, 7.80]
Subtotal (95% CI)		24		24	100.0%	0.33 [0.01, 7.80]

Total events 0 1
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.49)

1.3.11 Quetiapine vs Placebo

Borison 1996	3	54	1	55	12.6%	3.06 [0.33, 28.47]
Fabre 1995	3	8	1	4	16.3%	1.50 [0.22, 10.22]
Lindenmayer 2008	27	267	2	84	26.3%	4.25 [1.03, 17.49]
Small 1997	7	96	5	96	36.5%	1.40 [0.46, 4.26]
Study 233 QUE-PLA	11	120	0	122	8.3%	23.38 [1.39, 392.36]
Subtotal (95% CI)		545		361	100.0%	2.64 [1.13, 6.16]

Total events 51 9
Heterogeneity: Tau² = 0.19; Chi² = 4.99, df = 4 (P = 0.29); I² = 20%
Test for overall effect: Z = 2.24 (P = 0.02)

1.3.12 Risperidone vs Placebo

Borison 1992 RIS-PLA	0	53	0	54		Not estimable
DeMartinis 2012	1	37	0	74	9.8%	5.92 [0.25, 141.92]
Geffen 2012	9	91	11	93	26.2%	0.84 [0.36, 1.92]
Liebermann 2015	4	82	0	85	11.1%	9.33 [0.51, 170.52]
Litman 2016	1	31	3	55	15.0%	0.59 [0.06, 5.44]
Marder 1994 RIS-PLA	3	64	0	66	10.9%	7.22 [0.38, 136.96]
NCT00563706	2	43	0	37	10.6%	4.32 [0.21, 87.18]
Potkin 2003 RIS-PLA	15	99	1	103	16.5%	15.61 [2.10, 115.93]
Subtotal (95% CI)		500		567	100.0%	3.06 [0.91, 10.35]

Total events 35 15
Heterogeneity: Tau² = 1.29; Chi² = 12.88, df = 6 (P = 0.05); I² = 53%
Test for overall effect: Z = 1.80 (P = 0.07)

1.3.13 Thioridazine vs Placebo

Clark 1971a THI-PLA	0	22	0	21		Not estimable
Subtotal (95% CI)		22		21		Not estimable

Total events 0 0
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Not applicable

1.3.14 Ziprasidone vs Placebo

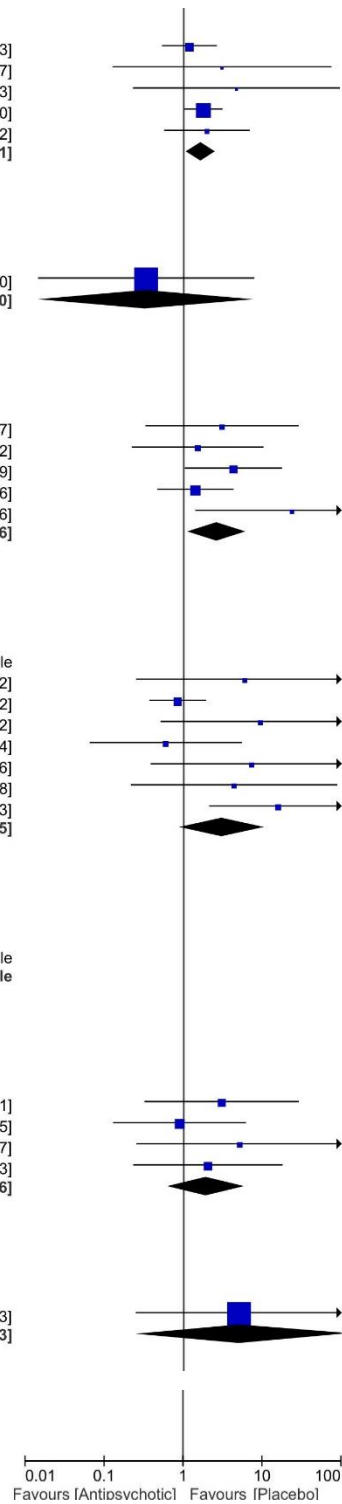
Cutler 2008 ZIP-PLA	3	151	1	152	25.1%	3.02 [0.32, 28.71]
Daniel 1999	2	104	2	92	33.9%	0.88 [0.13, 6.15]
Keck 1998	2	47	0	48	14.1%	5.10 [0.25, 103.57]
Study 115 2000 ZIP-PLA	4	164	1	83	26.9%	2.02 [0.23, 17.83]
Subtotal (95% CI)		466		375	100.0%	1.93 [0.62, 5.96]

Total events 11 4
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.19, df = 3 (P = 0.76); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.14 (P = 0.26)

1.3.15 Zotepine vs Placebo

Cooper 2000a ZOT-PLA	2	53	0	53	100.0%	5.00 [0.25, 101.73]
Subtotal (95% CI)		53		53	100.0%	5.00 [0.25, 101.73]

Total events 2 0
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.30)



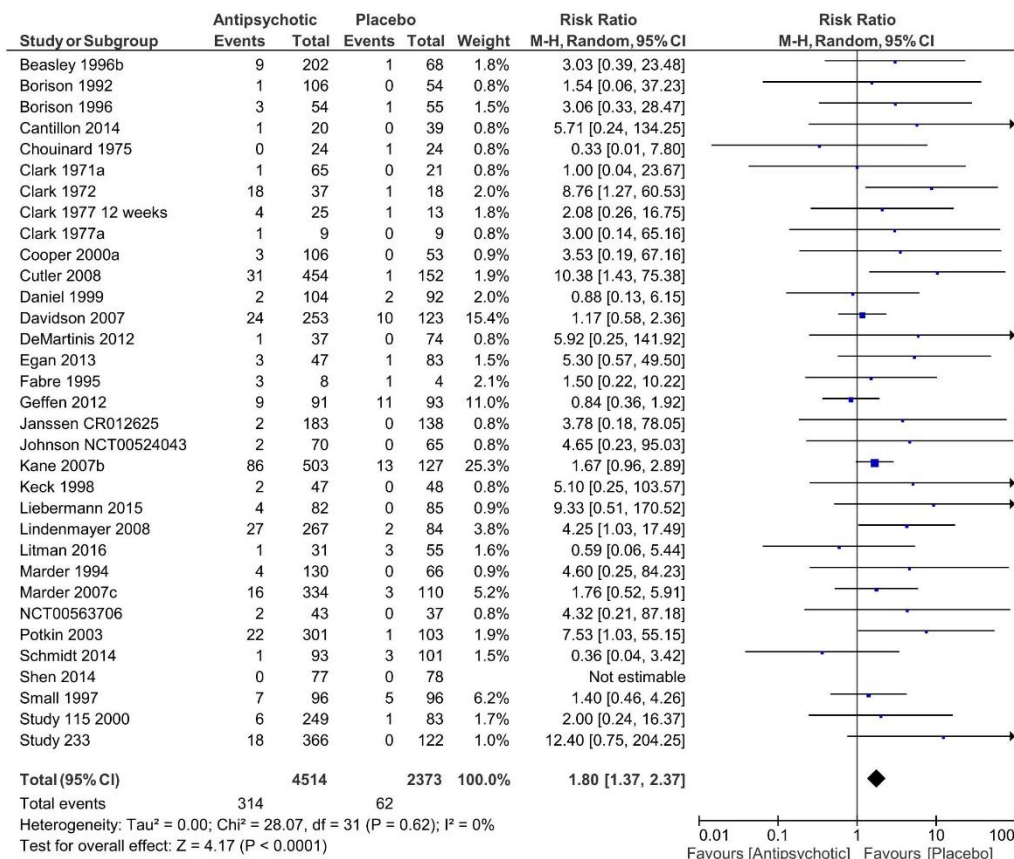


Abbildung 5: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Antipsychotika und Placebo

Die Behandlung mit Antipsychotika zeigte im Gruppenvergleich zur Placebobehandlung ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Tachykardien (unterer Teil der Abbildung; N=33, n= 6.887, RR=1,80 (95%CI 1,37 bis 2,37), p<0,0001).

In den Einzelvergleichen (oberer Teil der Abbildung) zeigten folgende Antipsychotika ein statistisch sigifikant höheres Risiko für Tachykardien im Vergleich zu Placebo: Chlorpromazin (N=4, n=205, RR=5,38 (95%CI 1,24 bis 23,35), p=0,02; NNTH=23,1 (95%CI 4,5 bis 420,8)), lloperidon (N=1, n=455, RR=14,05 (95%CI 1,93 bis 102,26), p=0,009; NNTH=11,6 (95%CI 1,5 bis 163,4)), Loxapin (N=2, n=74, RR=4,52 (95%CI 1,06 bis 19,28), p=0,04; NNTH=4,4 (95%CI 0,8 bis 258,3)), Paliperidon (N=5, n=1.493, RR=1,65 (95%CI 1,08 bis 2,51), p=0,02; NNTH=33,3 (95%CI 14,3 bis 270,7)) und Quetiapin (N=5, n=906, RR=2,64 (95%CI 1,13 bis 6,16), p=0,02; NNTH=24,5 (95%CI 7,8 bis 308,5)). In den weiteren Einzelvergleichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sensitivität:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells

ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich aller Antipsychotika als Gruppe mit Placebo.

Im Einzelvergleich von Risperidon mit Placebo änderte sich das relative Risiko bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells von RR=3,06 (95%CI 0,91 bis 10,35, p=0,07) auf RR=2,40 (95%CI 1,36 bis 4,23, p=0,002), das Ergebnis wurde statistisch signifikant.

Für die weiteren Einzelvergleiche ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich aller Antipsychotika als Gruppe mit Placebo vor.

Beim Einzelvergleich von Risperidon mit Placebo lag ein beträchtliches Maß an Heterogenität vor (Tau²=1,29, Chi²=12,88, df=6 (p=0,05); I²=53%). Eine Überprüfung der Daten auf Fehler zeigte keine Auffälligkeiten. Das hohe Maß an Heterogenität ist darauf zurückzuführen, dass in zwei Studien, in denen weitere Studienarme mit Substanzen, die nicht zur Zulassung gelangten (PDE10A-Inhibitor (DeMartinis 2012) und AZD8529 (Litman et al. 2016)), das relative Risiko beinahe 1 war. Die Gründe hierfür sind unklar. Zudem gab es bei diesem Vergleich nur bei einer von acht Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis, auch der Gesamtvergleich Risperidon mit Placebo war nicht statistisch signifikant.

Bei den weiteren Einzelvergleichen lag keine ausgeprägte Heterogenität vor.

3.3.2 Amisulprid

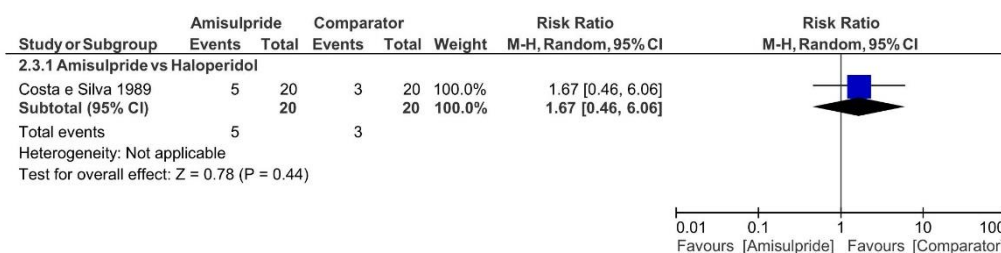


Abbildung 6: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Amisulprid und Haloperidol

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es im Vergleich von Amisulprid mit Haloperidol keinen statistisch signifikanten Unterschied (N=1, n=40, RR=1,67 (95%CI 0,46 bis 6,06), p=0,44).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Amisulprid mit Haloperidol nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.3 Aripiprazol

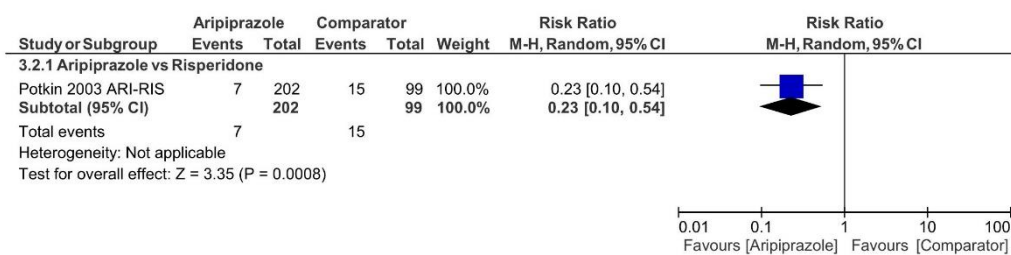


Abbildung 7: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Aripiprazol und Risperidon

Die Behandlung mit Aripiprazol zeigte im Vergleich zur Behandlung mit Risperidon ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten von Tachykardien (N=1, n=301, RR=0,23 (95%CI 0,10 bis 0,54), p=0,0008; NNTB=8,6 (95%CI 7,3 bis 14,3)).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Aripiprazol mit Risperidon nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.4 Chlorpromazin

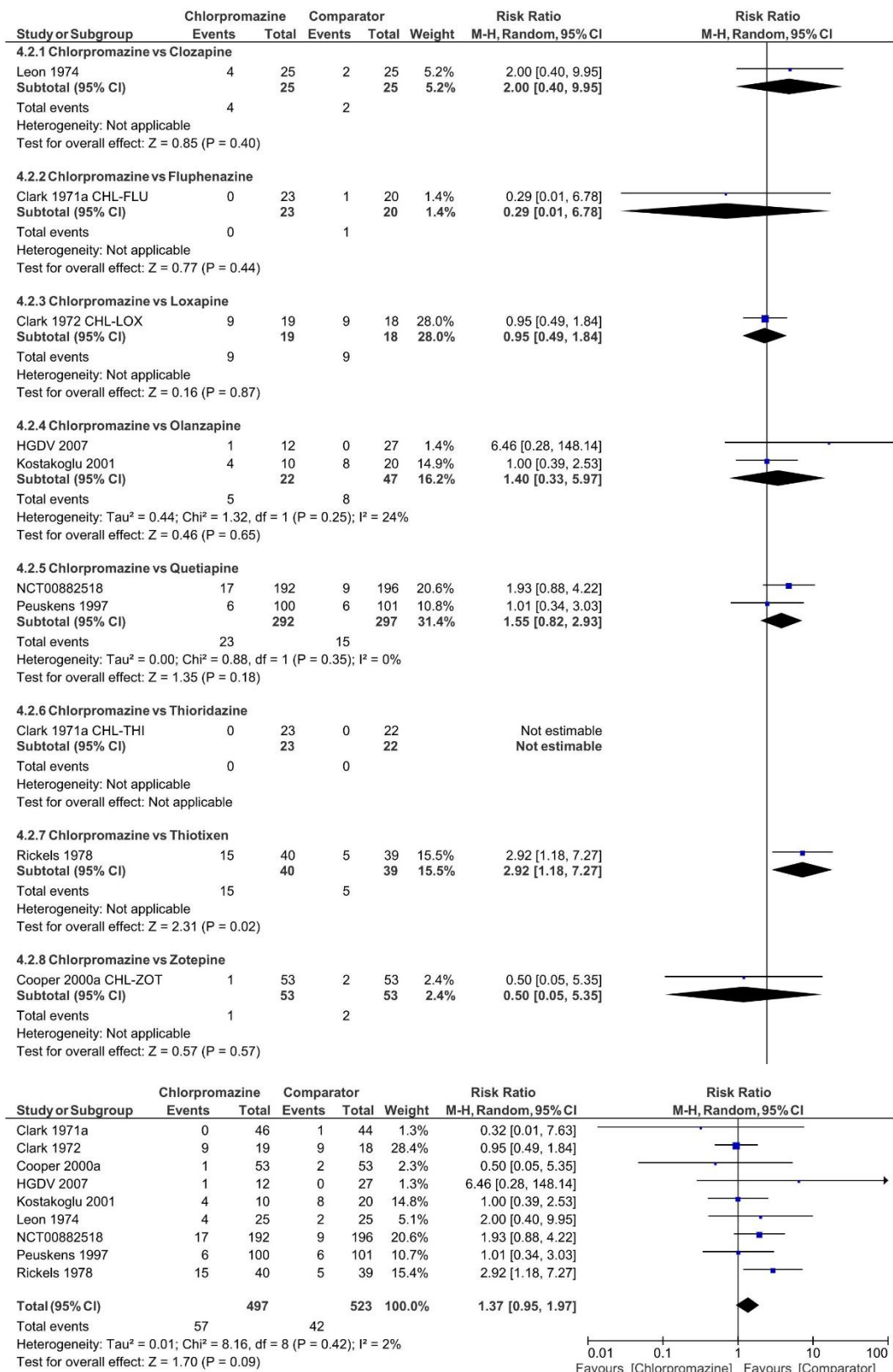


Abbildung 8: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Chlorpromazin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es im Vergleich von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied

(unterer Teil der Abbildung; N=9, n=1.020, RR=1,37 (95%CI 0,95 bis 1,97), p=0,09).
 Im Einzelvergleich von Chlorpromazin mit Thiothixen (oberer Teil der Abbildung) zeigte Chlorpromazin ein signifikant höheres Risiko für Tachykardien (N=1, n=79, RR=2,92 (95%CI 1,18 bis 7,27), p=0,02; NNTH=4,1 (95%CI 1,2 bis 43,3)).
 In den weiteren Einzelvergleichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells änderte sich im Vergleich von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe das relative Risiko von RR=1,37 (95%CI 0,95 bis 1,97, p=0,09) auf RR=1,48 (95%CI 1,03 bis 2,11, p=0,03), das Ergebnis wurde statistisch signifikant.
 Für die Einzelvergleiche ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche.

3.3.5 Clozapin

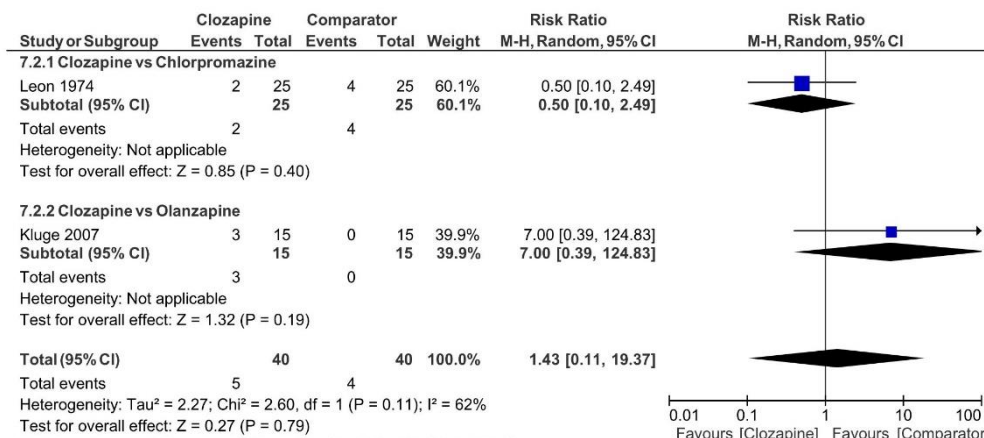


Abbildung 9: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Clozapin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder im Vergleich von Clozapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=2, n=80, RR=1,43 (95%CI 0,11 bis 19,37), p=0,79), noch bei den Einzelvergleichen (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Änderungen für den Vergleich von Clozapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe.

Die Sensitivitätsanalyse war für die Einzelvergleiche nicht durchführbar, da diesen nur jeweils eine Studie zugrunde lagen.

Heterogenität:

Es lag ein beträchtliches Maß an Heterogenität für den Vergleich von Clozapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe vor ($\tau^2=2,27$, $\chi^2=2,60$, $df=1$ ($p=0,11$); $I^2 = 62\%$). Eine Überprüfung der Daten auf Fehler zeigte keine Auffälligkeiten. Das hohe Maß an Heterogenität ist wohl auf die unterschiedlichen Effektstärken der einzelnen Vergleiche zurückzuführen. Der Vergleich mit Chlorpromazin fiel tendenziell zugunsten von Clozapin aus, der mit Olanzapin tendenziell zugunsten von Olanzapin. Dies könnte daran liegen, dass Chlorpromazin, wie oben im Vergleich zu Placebo gezeigt, im Gegensatz zu Olanzapin oftmals zu Tachykardien führt. Die Heterogenität konnte für die Einzelvergleiche nicht untersucht werden, da den Vergleichen jeweils nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.6 Fluphenazin

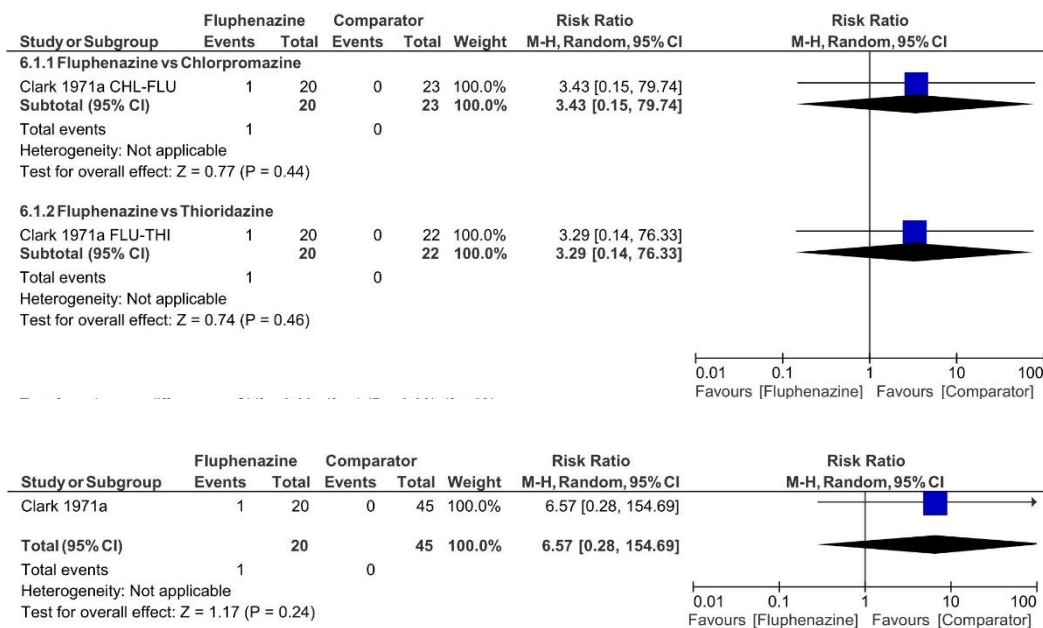


Abbildung 10: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Fluphenazin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder im Vergleich von Fluphenazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=1, n=65, RR=6,57 (95%CI 0,28 bis 154,69), p=0,24), noch bei den Einzelvergleichen (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.7 Flupentixol

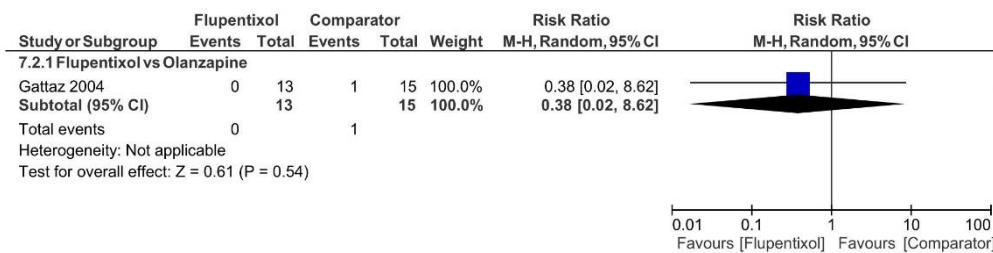


Abbildung 11: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Flupentixol und Olanzapin

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Flupentixol mit Olanzapin (N=1, n=28, RR=0,38 (95%CI 0,02 bis 8,62), p=0,54).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Flupentixol mit Olanzapin nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.8 Haloperidol

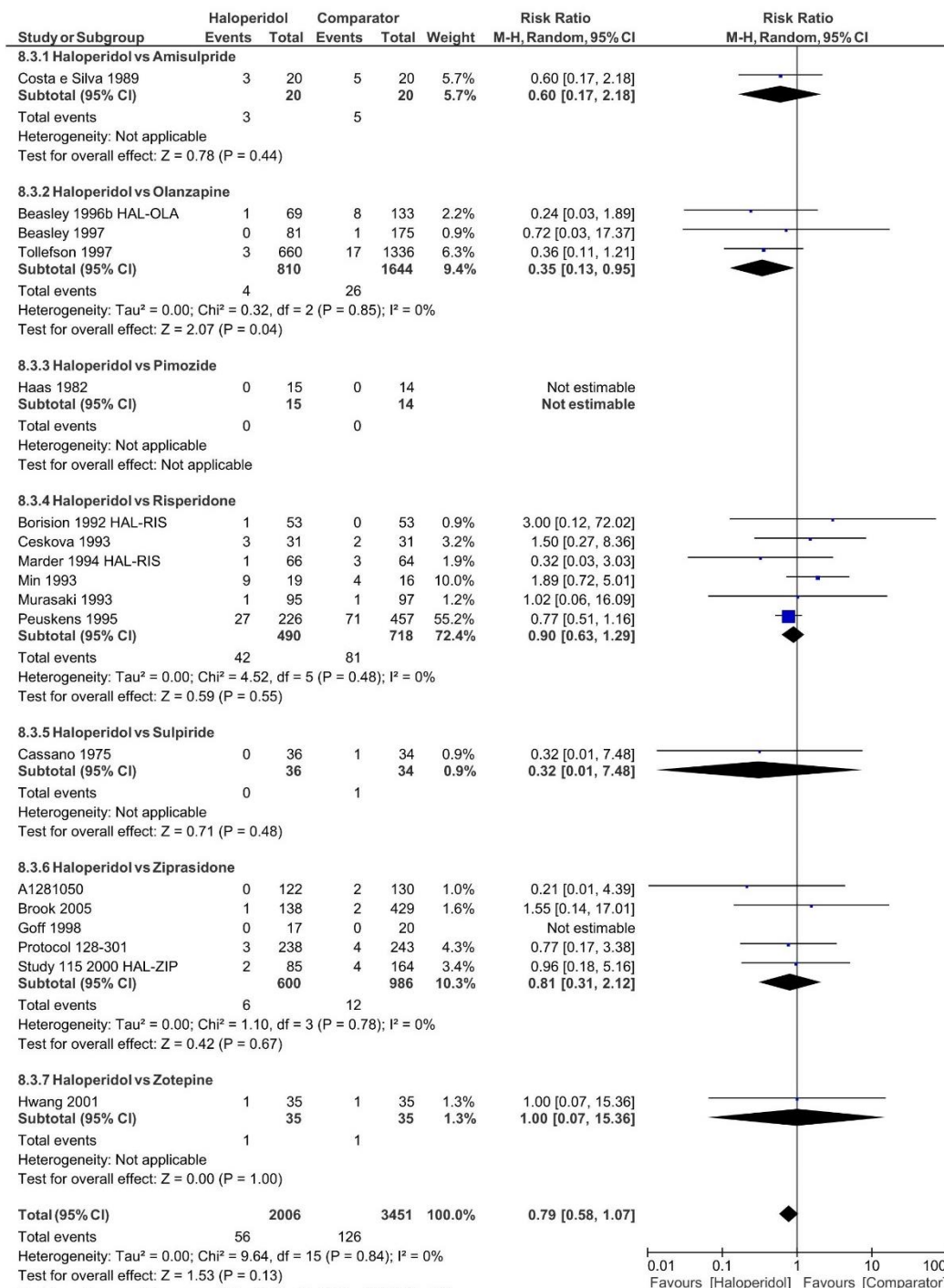


Abbildung 12: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Haloperidol und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=18, n=5.457, RR=0,79 (95%CI 0,58 bis 1,07), p=0,13). Im Einzelvergleich (oberer Teil der Abbildung) fand sich ein signifikant niedrigeres Tachykardierisiko für Haloperidol im Vergleich zu Olanzapin (N=3, n=2.454, RR=0,35 (95%CI 0,13 bis 0,95), p=0,04; NNTB=97,3 (95%CI 72,7 bis 1.264,6)).

In den weiteren Einzelvergleichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche.

3.3.9 Iloperidon

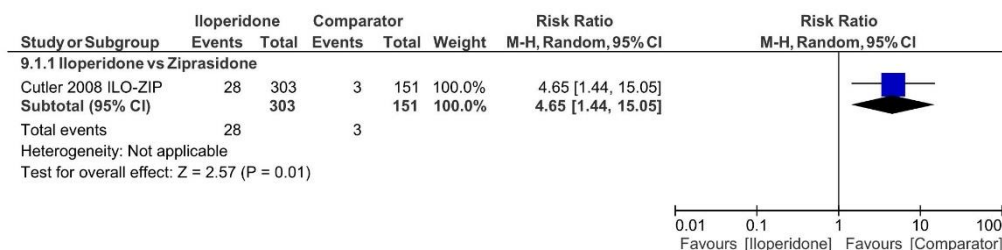


Abbildung 13: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Iloperidon und Ziprasidon

Die Behandlung mit Iloperidon zeigte im Vergleich zur Behandlung mit Ziprasidon ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Tachykardien (N=1, n=454, RR=4,65 (95%CI 1,44 bis 15,05), p=0,01; NNTH=13,8 (95%CI 3,6 bis 114,4)).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Iloperidon mit Ziprasidon nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.10 Loxapin

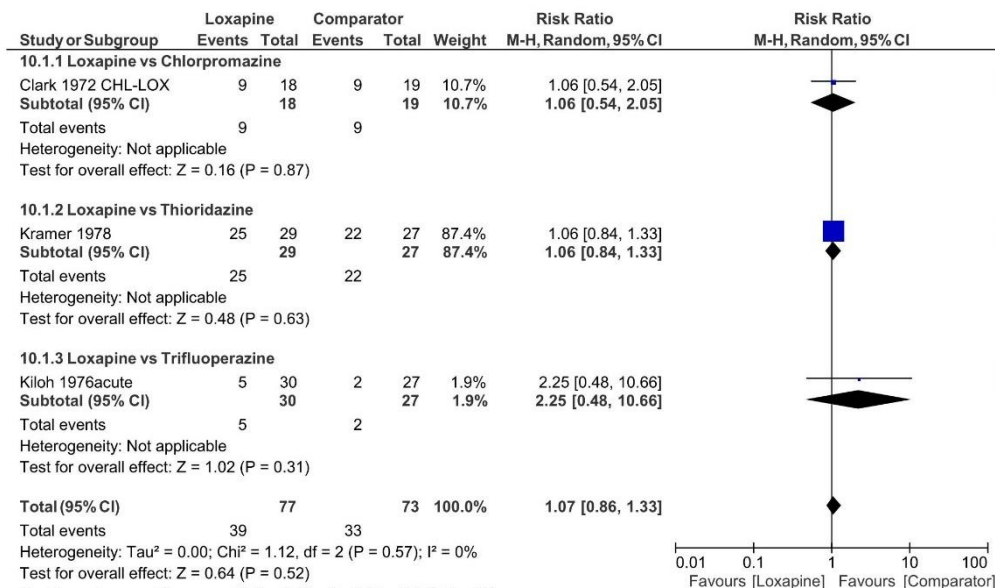


Abbildung 14: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Loxapin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder für den Vergleich von Loxapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=3, n= 150, RR=1,07 (95%CI 0,86 bis 1,33), p=0,52), noch für die Einzelvergleiche (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Loxapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe vor.

Für die Einzelvergleiche konnte die Heterogenität nicht untersucht werden, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

3.3.11 Lurasidon

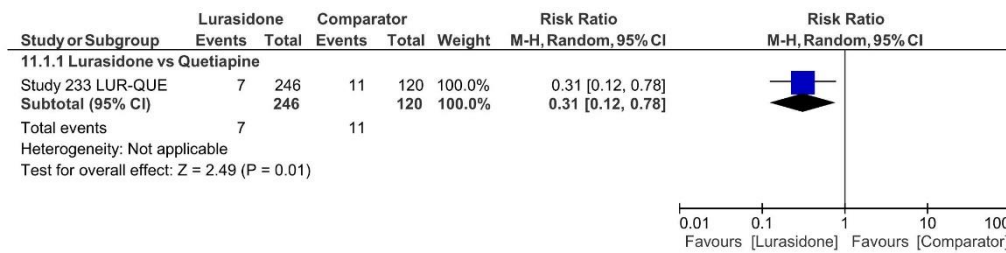


Abbildung 15: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Lurasidon und Quetiapin

Die Behandlung mit Lurasidon zeigte im Vergleich zur Behandlung mit Quetiapin ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten von Tachykardien (N=1, n=366, RR=0,31 (95%CI 0,12 bis 0,78), p=0,01; NNTB=15,8 (95%CI 12,4 bis 49,6)).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenitätsprüfung war für den Vergleich von Lurasidon mit Quetiapin nicht anwendbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.12 Molindon

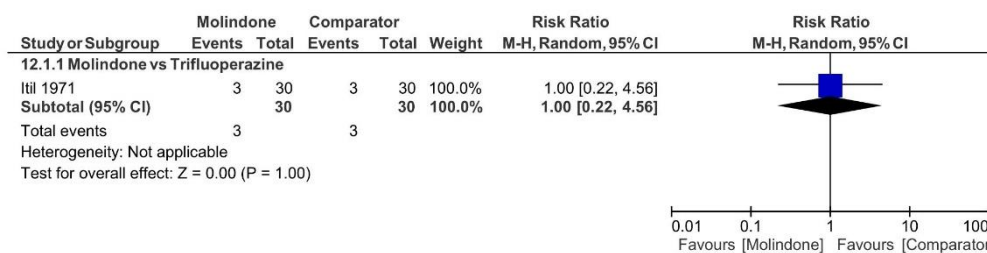


Abbildung 16: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Molindon und Trifluoperazin

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Molindon mit Trifluoperazin (N=1, n=60, RR=1,00 (95%CI 0,22 bis 4,56), p=1,00).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenitätsprüfung war für den Vergleich von Molidon mit Trifluoperazin nicht anwendbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.13 Olanzapin

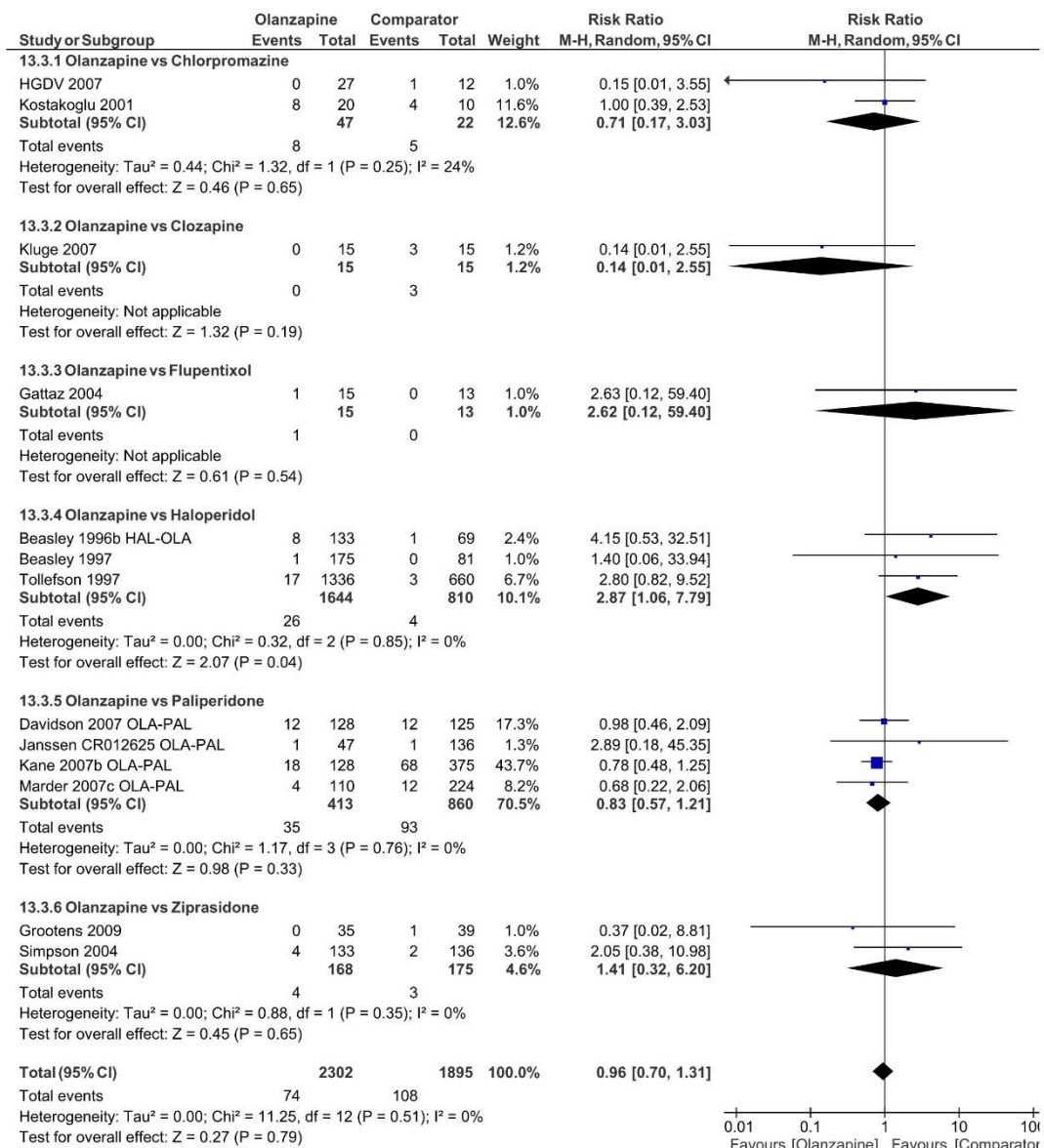


Abbildung 17: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Olanzapin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=13, n=4.197, RR=0,96 (95%CI 0,70 bis 1,31), p=0,79).

Im Einzelvergleich (oberer Teil der Abbildung) von Olanzapin mit Haloperidol zeigte

sich Olanzapin statistisch signifikant unterlegen (N=3, n=2.454, RR=2,87 (95%CI 1,06 bis 7,79), p=0,04; NNTH=108,3 (95%CI 29,8 bis 3.375)). Dieser Effekt wurde bereits im Abschnitt 3.3.8 in der anderen Richtung beschrieben.

In den weiteren Einzelvergleichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche von Olanzapin mit Chlorpromazin, Haloperidol, Paliperidon oder Ziprasidon. Für die Einzelvergleiche von Olanzapin mit Clozapin oder Flupentixol war die Sensitivitätsanalyse nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche von Olanzapin mit Chlorpromazin, Haloperidol, Paliperidon oder Ziprasidon. Für die Einzelvergleiche von Olanzapin mit Clozapin oder Flupentixol war die Heterogenitätsprüfung nicht anwendbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

3.3.14 Paliperidon

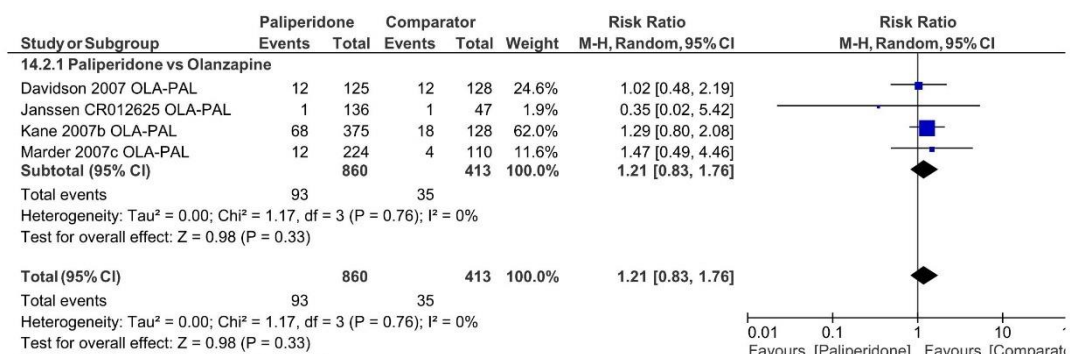


Abbildung 18: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Paliperidon und Olanzapin

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Paliperidon mit Olanzapin (N=4, n=1.273, RR=1,21 (95%CI 0,83 bis 1,76), p=0,33).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Paliperidon mit Olanzapin.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Paliperidon mit Olanzapin vor.

3.3.15 Perphenazin

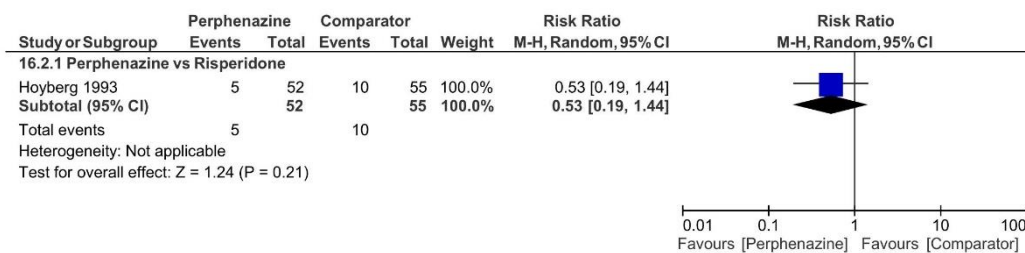


Abbildung 19: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Perphenazin und Risperidon

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Perphenazin mit Risperidon (N=1, n=107, RR=0,53 (95%CI 0,19 bis 1,44), p=0,21).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenitätsprüfung war für den Vergleich von Perphenazin mit Risperidon nicht anwendbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.16 Pimozid

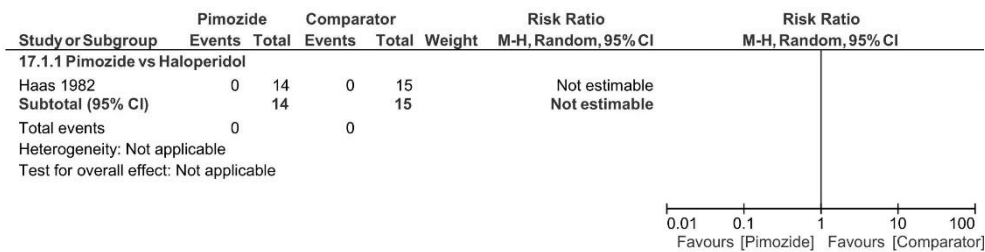


Abbildung 20: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Pimozid und Haloperidol

Für den Vergleich von Pimozid mit Haloperidol war das relative Risiko nicht berechenbar, da in keinem der beiden Studienarme eine Tachykardie aufgetreten ist.

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Pimozid mit Haloperidol nicht untersucht werden, da kein Tachykardieereignis aufgetreten ist.

3.3.17 Quetiapin

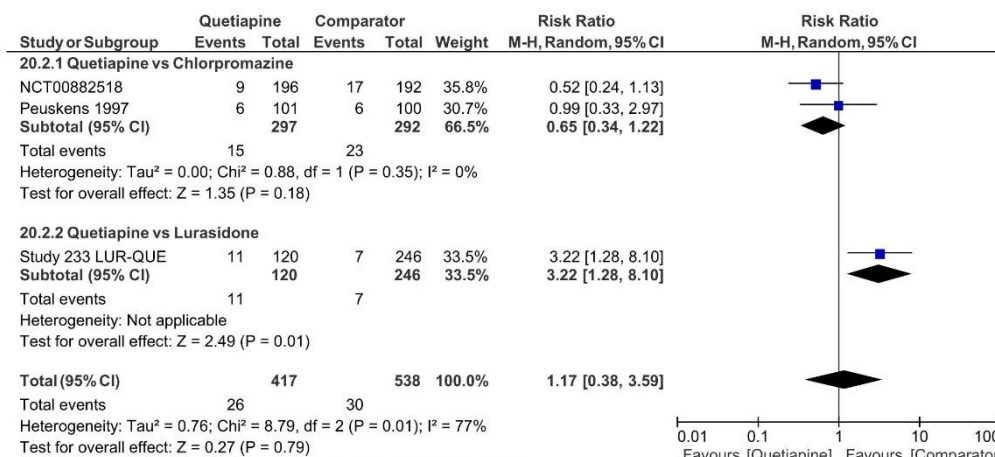


Abbildung 21: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Quetiapin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Quetiapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=3, n=955, RR=1,17 (95%CI 0,38 bis 3,59), p=0,79).

Im Einzelvergleich (oberer Teil der Abbildung) von Quetiapin mit Lurasidon zeigte

sich Quetiapin statistisch signifikant unterlegen ($N=1$, $n=366$, $RR=3,22$ (95%CI 1,28 bis 8,10), $p=0,01$; $NNTH=15,8$ (95%CI 4,9 bis 125,5)).

Im Einzelvergleich von Quetiapin mit Chlorpromazin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Quetiapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für den Vergleich von Quetiapin mit Chlorpromazin.

Heterogenität:

Es lag ein beträchtliches Maß an Heterogenität für den Vergleich von Quetiapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe vor ($\tau^2=0,76$, $\chi^2=8,79$, $df=2$ ($p=0,01$); $I^2=77\%$). Eine Überprüfung der Daten auf Fehler zeigte keine Auffälligkeiten. Das hohe Maß an Heterogenität ist auf die unterschiedlichen Effektstärken der einzelnen Studien zurückzuführen. Quetiapin war Chlorpromazin, das auch im Vergleich zu Placebo zu häufigeren Tachykardien führte, tendenziell überlegen, Lurasidon aber unterlegen. Die Heterogenität war für die Einzelvergleiche nicht ausgeprägt (Quetiapin vs Chlorpromazin) oder nicht anwendbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag (Quetiapin vs Lurasidon).

3.3.18 Risperidon

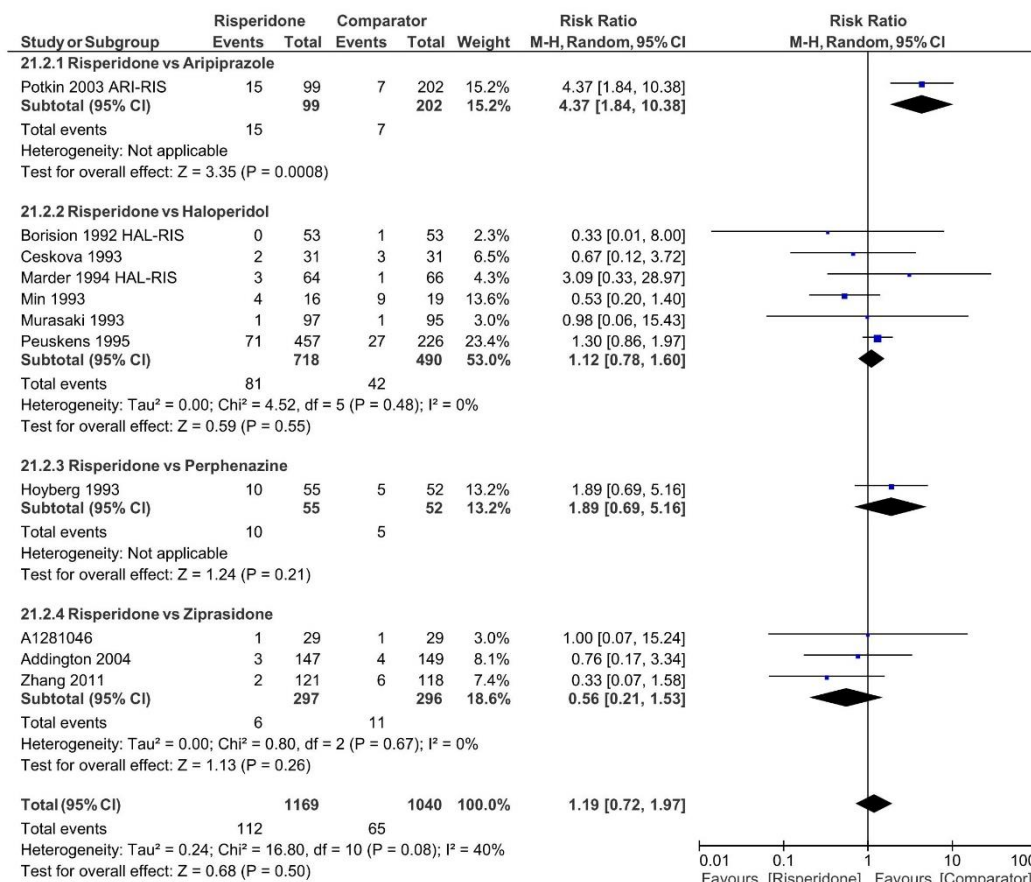


Abbildung 22: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Risperidon und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=11, n=2.209, RR=1,19 (95%CI 0,72 bis 1,97), p=0,50).

Im Einzelvergleich (oberer Teil der Abbildung) von Risperidon mit Aripiprazol zeigte sich Risperidon statistisch signifikant unterlegen (N=1, n=301, RR=4,37 (95%CI 1,84 bis 10,38), p=0,0008; NNTH=8,6 (95%CI 3,1 bis 34,4)).

In den weiteren Einzelvergleichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche mit Haloperidol oder Ziprasidon.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche.

3.3.19 Sulpirid

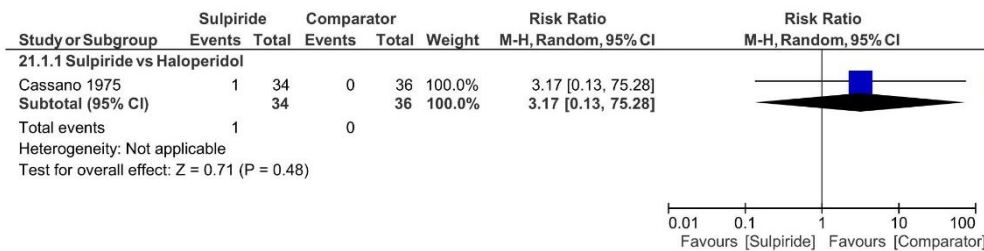


Abbildung 23: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Sulpirid und Haloperidol

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Sulpirid mit Haloperidol (N=1, n=70, RR=3,17 (95%CI 0,13 bis 75,28), p=0,48).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Sulpirid mit Haloperidol nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.20 Thioridazin

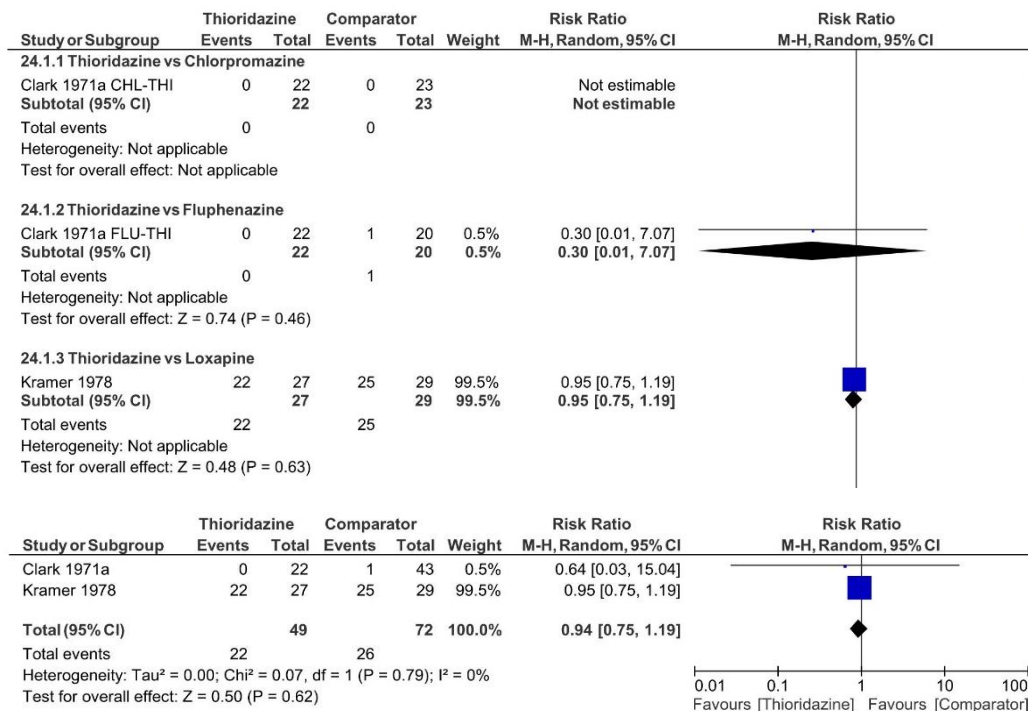


Abbildung 24: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Thioridazin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder für den Vergleich von Thioridazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=2, n=121, RR=0,94 (95%CI 0,75 bis 1,19), p= 0,62) noch für die Einzelvergleiche (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Thioridazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Thioridazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe vor.

Die Heterogenitätsprüfung war für die Einzelvergleiche nicht anwendbar, da den Vergleichen jeweils nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.21 Thiothixen

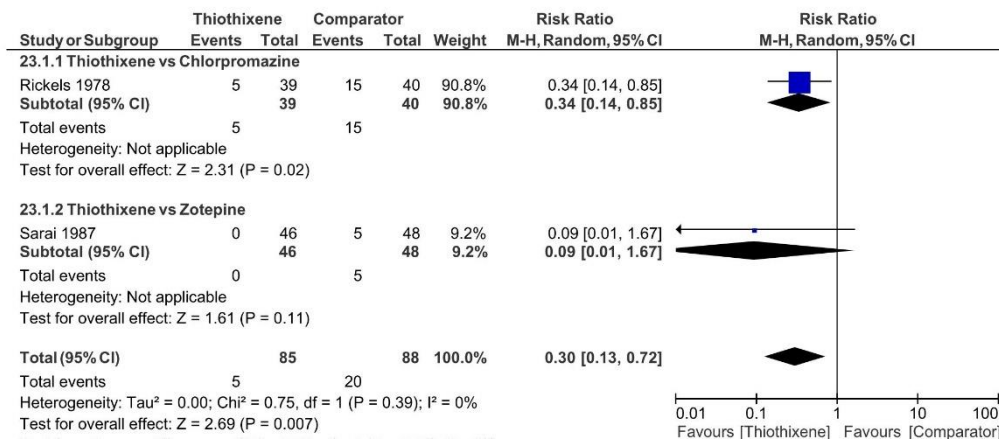


Abbildung 25: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Thiothixen und anderen Antipsychotika

Die Behandlung mit Thiothixen zeigte im Vergleich zur Behandlung mit den anderen Antipsychotika als Gruppe ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten von Tachykardien (unterer Teil der Abbildung; N=2, n=173, RR=0,30 (95%CI 0,13 bis 0,72), p=0,007; NNTB=6,3 (95%CI 5,1 bis 15,7)).

Im Einzelvergleich (oberer Teil der Abbildung) von Thiothixen mit Chlorpromazin zeigte sich Thiothixen statistisch signifikant überlegen (N=1, n=79, RR=0,34 (95%CI 0,14 bis 0,85), p=0,02; NNTB=4,0 (95%CI 3,1 bis 17,8)).

Im Einzelvergleich von Thiothixen mit Zotepin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, obgleich kein Fall von Tachykardie im Thiothixenarm, aber fünf Fälle von Tachykardien im Zotepinarm auftraten (N=1, n=94, RR=0,09 (95%CI 0,01 bis 1,67), p=0,11).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Thiothixen mit den anderen Antipsychotika als Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse war für die Einzelvergleiche nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Thiothixen mit den anderen Antipsychotika als Gruppe vor.

Die Heterogenitätsprüfung war für die Einzelvergleiche nicht anwendbar, da den Vergleichen jeweils nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.22 Trifluoperazin

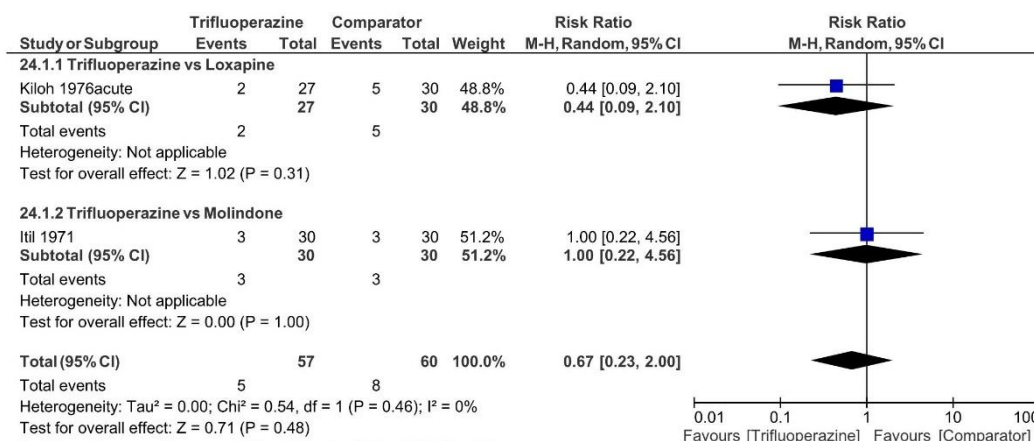


Abbildung 26: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Trifluoperazin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder für den Vergleich von Trifluoperazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=2, n=117, RR=0,67 (95%CI 0,23 bis 2,00), p=0,48), noch für die Einzelvergleiche (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Trifluoperazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse war für die Einzelvergleiche nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Trifluoperazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe vor.

Die Heterogenitätsprüfung war für die Einzelvergleiche nicht anwendbar, da den Vergleichen jeweils nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.23 Ziprasidon

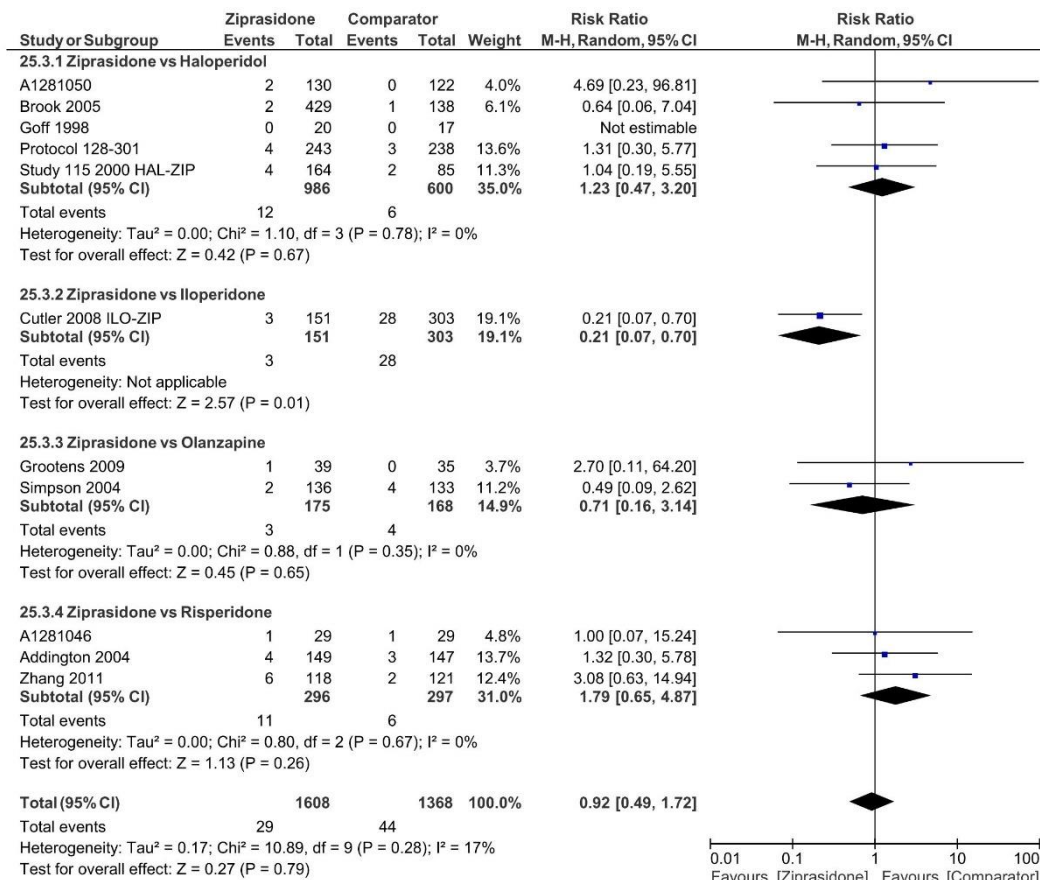


Abbildung 27: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Ziprasidon und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Ziprasidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=11, n=2.976, RR=0,92 (95%CI 0,49 bis 1,72), p=0,79).

Im Einzelvergleich (oberer Teil der Abbildung) von Ziprasidon mit Iloperidon zeigte sich Ziprasidon statistisch signifikant überlegen (N=1, n=454, RR=0,21 (95%CI 0,07 bis 0,70), p=0,01; NNTB=13,7 (95%CI 11,6 bis 36,1)).

In den weiteren Einzelvergleichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Ziprasidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche mit Haloperidol, Olanzapine oder Risperidon. Die Sensitivitätsanalyse war für den

Einzelvergleich von Ziprasidon mit Iloperidon nicht anwendbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Ziprasidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche mit Haloperidol, Olanzapine oder Risperidon. Die Heterogenität war für den Einzelvergleich von Ziprasidon mit Iloperidon nicht anwendbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.3.24 Zotepin

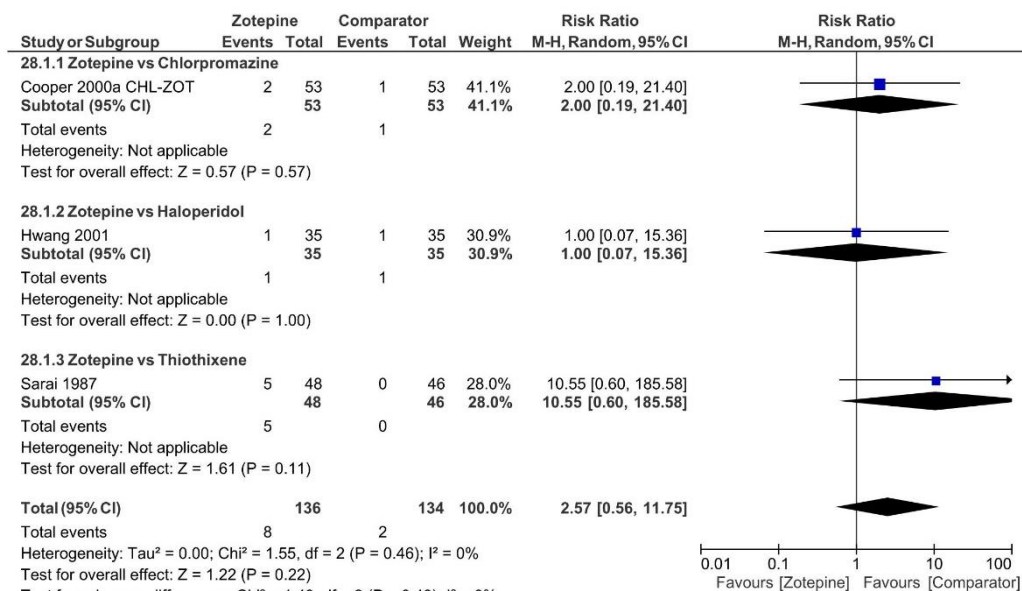


Abbildung 28: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Zotepin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer Tachykardie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder für den Vergleich von Zotepin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=3, n=270, RR=2,57 (95%CI 0,56 bis 11,75), p=0,22), noch für die Einzelvergleiche (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Zotepin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe. Die Sensitivitätsanalyse war für die Einzelvergleiche nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Zotepin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe vor.

Die Heterogenitätsprüfung war für die Einzelvergleiche nicht anwendbar, da den Vergleichen jeweils nur eine Studie zugrunde lag.

3.4 Andere Rhythmusstörungen

20 Studien mit insgesamt 6.123 Patienten berichteten über andere Rhythmusstörungen als Bradykardie oder Tachykardie.

Die Studiendauer reichte von 4 bis 12 Wochen.

Die Studien wurden im Zeitraum von 1974 bis 2014 veröffentlicht.

18 Studien wurden doppelblind durchgeführt und 2 Studien waren einfach verblindet (Brook et al. 2005; Li et al. 2012).

Auch in den folgenden Darstellungen ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse immer in zwei Richtungen dargestellt werden. Zum Beispiel unter Haloperidol der Vergleich Haloperidol versus Olanzapin und unter Olanzapin der Vergleich Olanzapin versus Haloperidol mit denselben Studien. Diese Darstellung wurde gewählt, damit der Leser sich immer auf einen Blick über die Effekte eines Medikaments informieren kann.

3.4.1 Antipsychotika vs Placebo

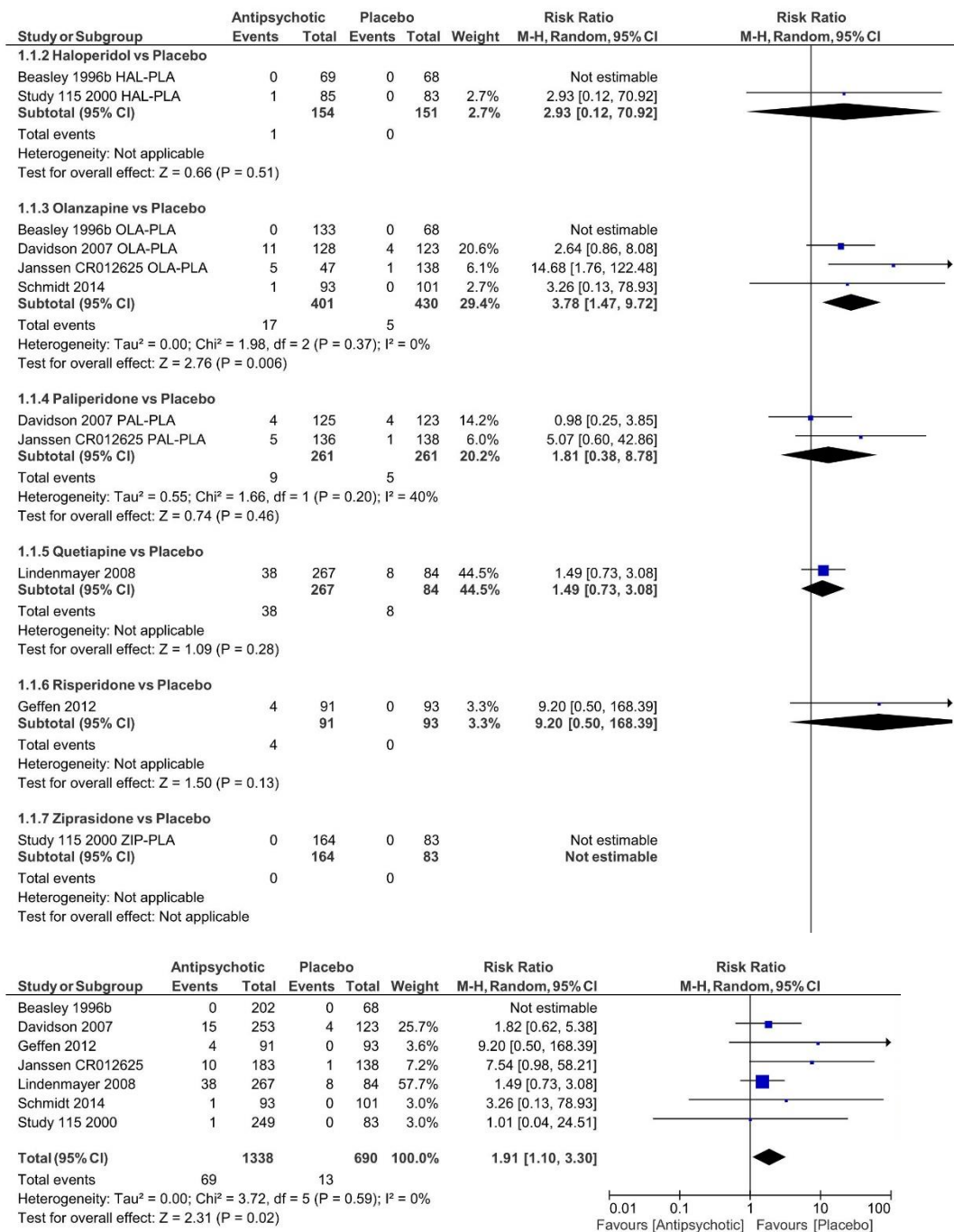


Abbildung 29: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Antipsychotika und Placebo

Die Behandlung mit Antipsychotika zeigte im Gruppenvergleich zur Placebobehandlung ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von anderen Rhythmusstörungen (unterer Teil der Abbildung; N=7, n=2.028, RR=1,91 (95%CI 1,10 bis 3,30), p=0,02; NNTH=58,3 (95%CI 23,1 bis 530,8)).

Im Einzelvergleich (oberer Teil der Abbildung) von Olanzapin mit Placebo zeigte Olanzapin ein signifikant höheres Risiko (N=4, n=831, RR=3,78 (95%CI 1,47 bis

9,72), $p=0,006$; NNTH=30,9 (95%CI 9,9 bis 182,0)).

In den weiteren Einzelvergleichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich aller Antipsychotika als Gruppe mit Placebo, noch für die Einzelvergleiche mit Haloperidol, Olanzapin oder Paliperidon. Die Sensitivitätsanalyse war für die Einzelvergleiche mit Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich aller Antipsychotika als Gruppe mit Placebo, noch für die Einzelvergleiche mit Haloperidol, Olanzapin oder Paliperidon. Die Heterogenitätsprüfung war für die Einzelvergleiche mit Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon nicht anwendbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

3.4.2 Amisulprid

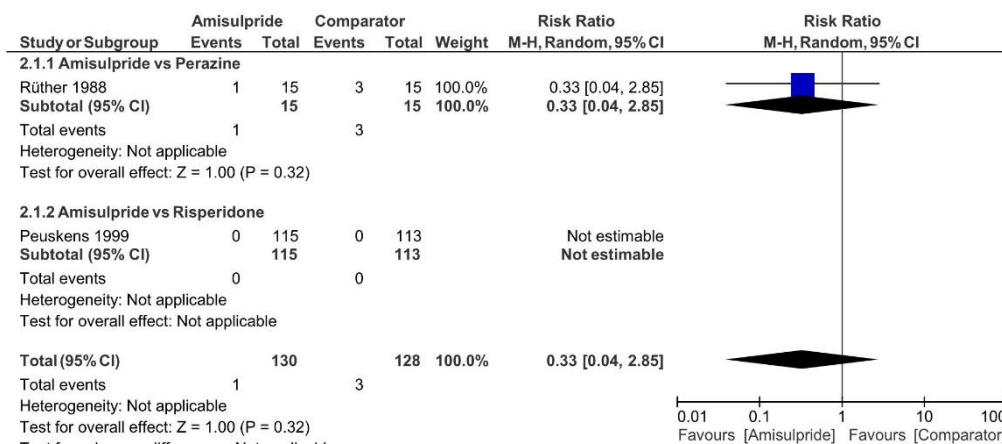


Abbildung 30: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Amisulprid und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Amisulprid mit Perazin (oberer Teil der Abbildung; N=1, n=30, RR=0,33 (95%CI 0,04 bis 2,85), $p=0,32$). Für den Vergleich von Amisulprid mit Risperidon war das relative Risiko nicht berechenbar,

da es in keinem der beiden Studienarme ein Auftreten von anderen Rhythmusstörungen gab.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Amisulprid mit den anderen Antipsychotika.

Für die Einzelvergleiche war die Sensitivitätsanalyse nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für die Vergleiche von Amisulprid mit Perazin und von Amisulprid mit Risperidon nicht untersucht werden, da dem jeweiligen Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.3 Aripiprazol

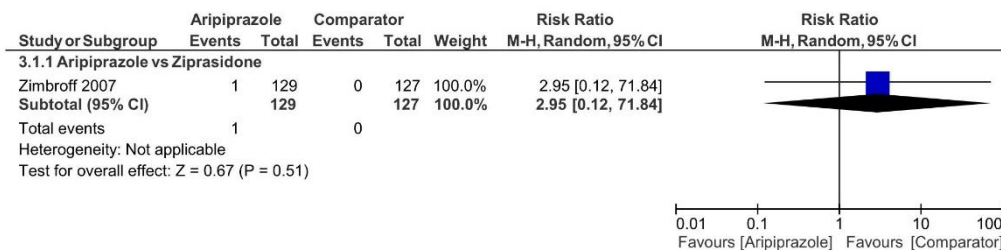


Abbildung 31: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Aripiprazol und Ziprasidon

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Aripiprazol mit Ziprasidon (N=1, n=256, RR=2,95 (95%CI 0,12 bis 71,84), p=0,51).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Aripiprazol mit Ziprasidon nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.4 Chlorpromazin

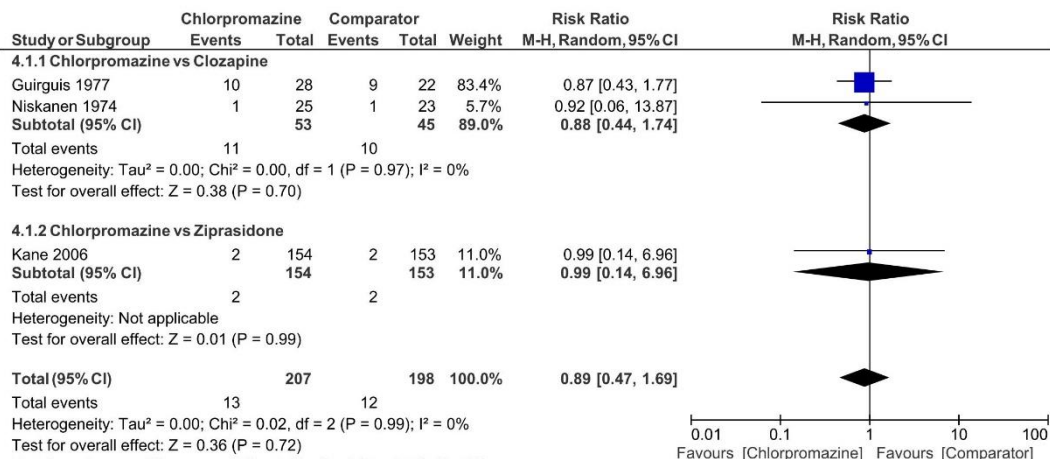


Abbildung 32: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Chlorpromazin und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder für den Vergleich von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=3, n=405, RR=0,89 (95%CI 0,47 bis 1,69), p=0,72), noch für die Einzelvergleiche (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für den Einzelvergleich mit Clozapin. Für den Einzelvergleich mit Ziprasidon war die Sensitivitätsanalyse nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für den Einzelvergleich von Chlorpromazin mit Clozapin.

Die Heterogenität für den Vergleich von Chlorpromazin mit Ziprasidon konnte nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.5 Clozapin

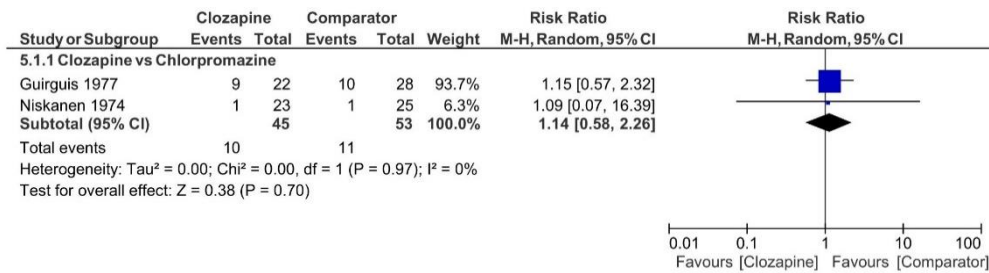


Abbildung 33: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Clozapin und Chlorpromazin

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Clozapin mit Chlorpromazin (N=2, n=98, RR=1,14 (95%CI 0,58 bis 2,26), p=0,70).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Clozapin mit Chlorpromazin.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Clozapin mit Chlorpromazin vor.

3.4.6 Flupentixol

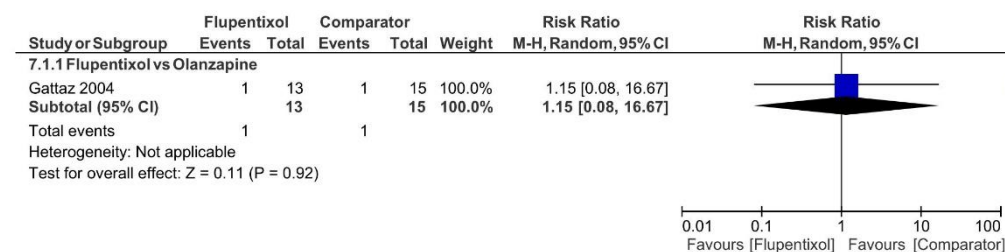


Abbildung 34: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Flupentixol und Olanzapin

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Flupentixol mit Olanzapin (N=1, n=28, RR=1,15 (95%CI 0,08 bis 16,67), p=0,92).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität für den Vergleich von Flupentixol mit Olanzapin konnte nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.7 Haloperidol

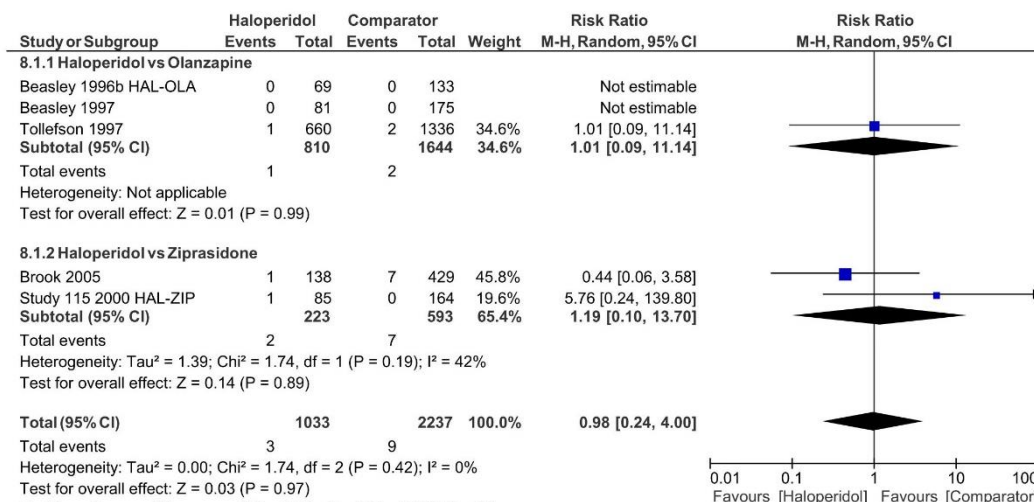


Abbildung 35: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Haloperidol und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=5, n=3.270, RR=0,98 (95%CI 0,24 bis 4,00), p=0,97), noch für die Einzelvergleiche (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche.

3.4.8 Olanzapin

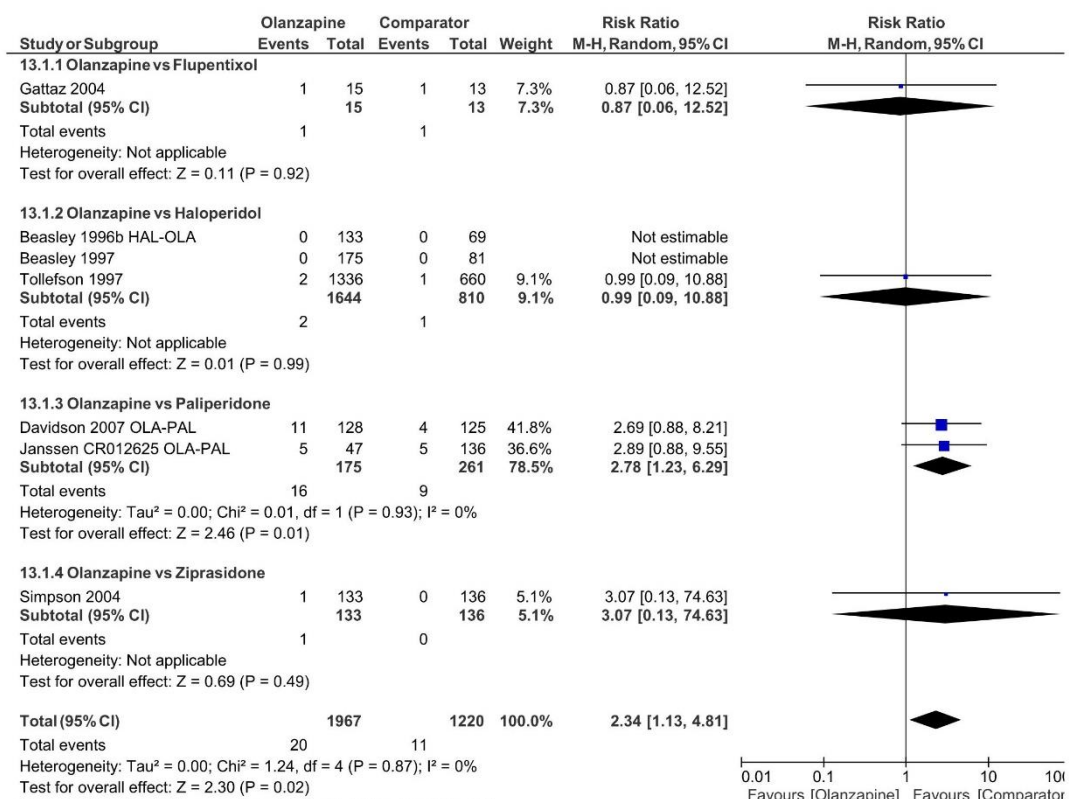


Abbildung 36: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Olanzapin und anderen Antipsychotika

Die Behandlung mit Olanzapin zeigte im Vergleich zur Behandlung mit den anderen Antipsychotika als Gruppe ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von anderen Rhythmusstörungen (unterer Teil der Abbildung; N=7, n=3.187, RR=2,34 (95%CI 1,13 bis 4,81), p=0,02; NNT=82,8 (95%CI 29,1 bis 853,1)).

Im Einzelvergleich (oberer Teil der Abbildung) zeigte Olanzapin ein signifikant höheres Risiko als Paliperidon (N=2, n=436, RR=2,78 (95%CI 1,23 bis 6,29), p=0,01; NNT=16,3 (95%CI 5,5 bis 126,1)).

In den weiteren Einzelvergleichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche mit Haloperidol oder Paliperidon. Für die Einzelvergleiche mit Flupentixol und

Ziprasidon war die Sensitivitätsanalyse nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für die Einzelvergleiche mit Haloperidol oder Paliperidon. Für die Einzelvergleiche mit Flupentixol und Ziprasidon konnte die Heterogenität nicht untersucht werden, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

3.4.9 Paliperidon

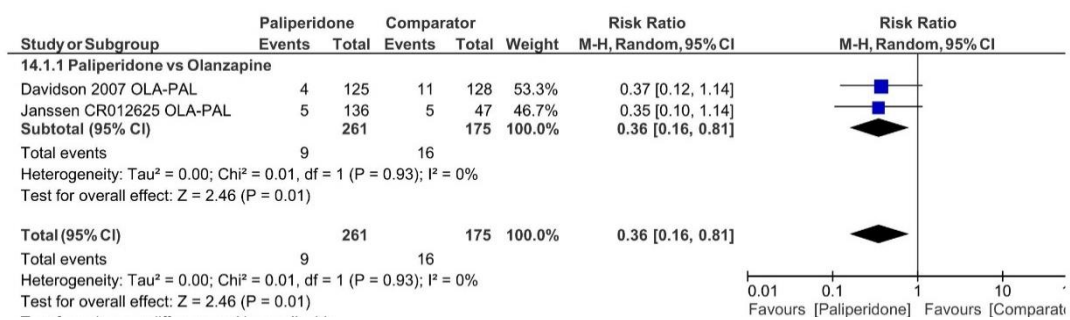


Abbildung 37: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Paliperidon und Olanzapin

Die Behandlung mit Paliperidon zeigte im Vergleich zur Behandlung mit Olanzapin ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten von anderen Rhythmusstörungen (N=2, n=436, RR=0,36 (95%CI 0,16 bis 0,81), p=0,01; NNTB=17,1 (95%CI 13,0 bis 57,6)).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Paliperidon mit Olanzapin.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Paliperidon mit Olanzapin vor.

3.4.10 Perazin

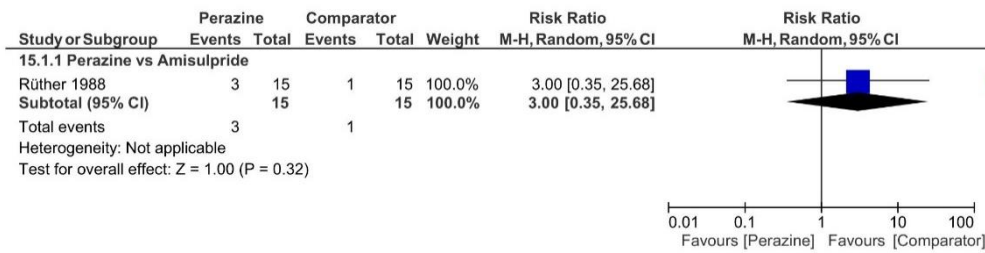


Abbildung 38: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Perazin und Amisulprid

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Perazin mit Amisulprid (N=1, n=30, RR=3,00 (95%CI 0,35 bis 25,68), p=0,32).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Perazin mit Amisulprid nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.11 Quetiapin

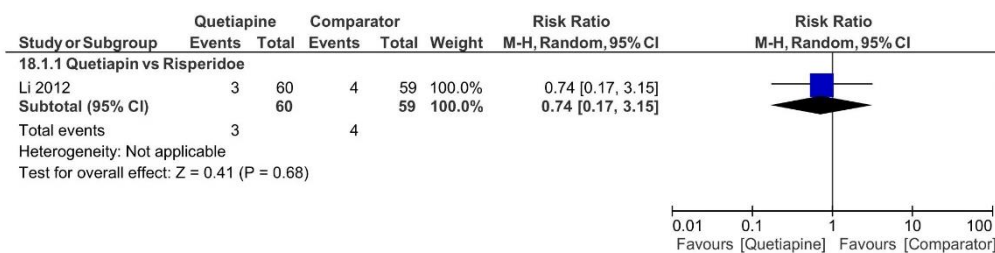


Abbildung 39: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Quetiapin und Risperidon

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Quetiapin mit Risperidon (N=1, n=119, RR=0,74 (95%CI 0,17 bis 3,15), p=0,68).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Quetiapin mit Risperidon nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.12 Risperidon

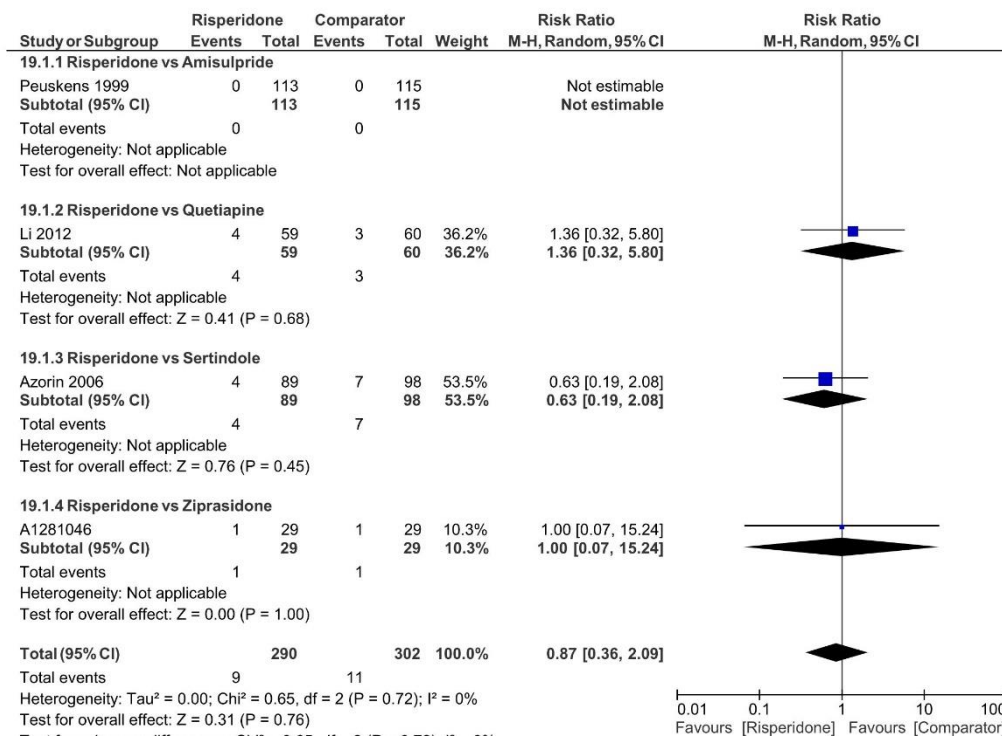


Abbildung 40: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Risperidon und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=4, n=592, RR=0,87 (95%CI 0,36 bis 2,09), p=0,76), noch für die Einzelvergleiche (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe. Für die Einzelvergleiche war die Sensitivitätsanalyse nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität für den Vergleich von Risperidon mit den

anderen Antipsychotika als Gruppe vor.

Die Heterogenität konnte für die Einzelvergleiche nicht untersucht werden, da den Vergleichen jeweils nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.13 Sertindol

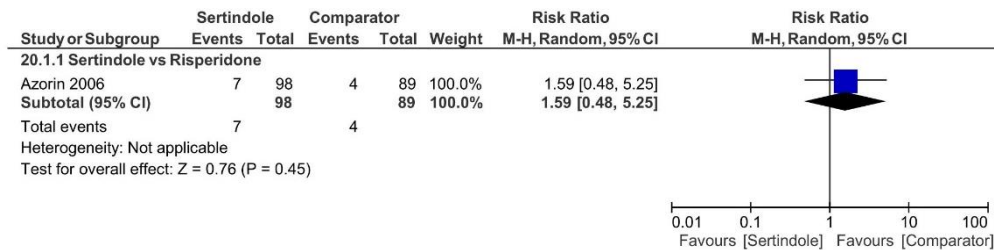


Abbildung 41: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Sertindol und Risperidon

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Vergleich von Sertindol mit Risperidon (N=1, n=187, RR=1,59 (95%CI 0,48 bis 5,25), p=0,45).

Sensitivitätsanalyse:

Die Sensitivitätsanalyse war nicht durchführbar, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Die Heterogenität konnte für den Vergleich von Sertindol mit Risperidon nicht untersucht werden, da dem Vergleich nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.14 Ziprasidon

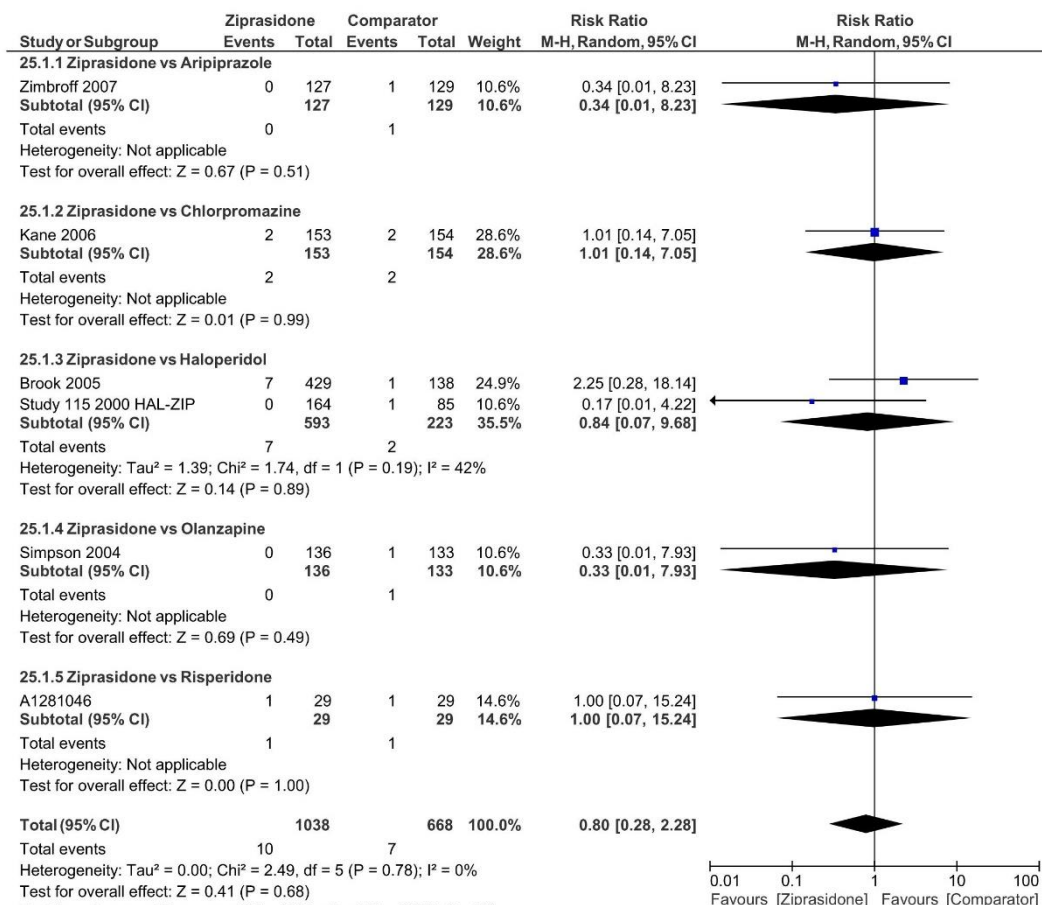


Abbildung 42: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Ziprasidon und anderen Antipsychotika

Bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weder für den Vergleich von Ziprasidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe (unterer Teil der Abbildung; N=6, n=1.706, RR=0,80 (95%CI 0,28 bis 2,28), p=0,68), noch für die Einzelvergleiche (oberer Teil der Abbildung).

Sensitivitätsanalyse:

Bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, weder für den Vergleich von Ziprasidon mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für den Einzelvergleich mit Haloperidol. Für die Einzelvergleiche mit Aripiprazol, Chlorpromazin, Olanzapin und Risperidon war die Sensitivitätsanalyse nicht durchführbar, da den Vergleichen nur jeweils eine Studie zugrunde lag.

Heterogenität:

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor, weder für den Vergleich von Ziprasidon

mit den anderen Antipsychotika als Gruppe, noch für den Einzelvergleich von Ziprasidon mit Haloperidol.

Die Heterogenität war für die Einzelvergleiche von Ziprasidon mit Aripiprazol, Chlorpromazin, Olanzapin und Risperidon nicht anwendbar, da den Vergleichen jeweils nur eine Studie zugrunde lag.

3.4.15 Tabellarische Darstellung der verschiedenen Arrhythmieformen

In der nachfolgenden Tabelle 5 wird in alphabetischer Reihenfolge dargestellt, welche und wie viele der verschiedenen Arrhythmieformen bei den entsprechenden Medikamenten und bei Placebo aufgetreten sind. Die Bezeichnungen der Arrhythmieformen entsprechen dabei den Begriffen, die in den Originalstudien verwendet wurden. Die entsprechenden Daten wurden vom Autor dieser Arbeit aus den Studien extrahiert.

Um eine Einschätzung über die Aussagekraft der vorliegenden Daten zu ermöglichen, werden neben der Zahl der Ereignisse und der Patienten auch die Zahl der Studien angegeben, die den Daten zugrunde lagen.

Zudem wird in der Tabelle in Klammer angegeben, bei wie vielen Prozent der Patienten bei der jeweiligen Intervention die entsprechende Rhythmusstörung aufgetreten ist.

Zu Beginn der Tabelle werden außerdem alle Antipsychotika in den einzelnen Kategorien zusammengefasst, um eine Übersicht zu geben. Es wird vom Autor darauf hingewiesen, dass diese Zusammenfassung lediglich durch Addition der Einzelwerte der entsprechenden Studien entstand und nicht nach den unterschiedlichen Studiengrößen gewichtet wurde.

	Arrhythmie ohne weitere Angaben in den Studien	atriale Arrhythmie	AV-Block I°	EKG-Verän- derungen/ab- normales EKG	Extrasystolen ventrikulär	Extrasystolen supraventrikulär	Reparations- störungen	Schenkelblock	Vorhofflimmern
alle Antipsychotika (ohne Placebo)	14/1.908 (0,7 %) 8 Studien	0/202 (0,0 %) 1 Studie	3/630 (0,5 %) 2 Studien	69/2.976 (2,3 %) 5 Studien	2/1.996 (0,1 %) 1 Studie	2/48 (4,2 %) 1 Studie	8/149 (5,4 %) 2 Studien	29/3.035 (1 %) 5 Studien	3/921 (0,3 %) 3 Studien
Amisulprid	0/115 (0,0 %) 1 Studie	-	-	-	-	-	1/15 (6,7 %) 1 Studie	-	-
Aripiprazol	-	-	-	-	-	-	-	-	1/129 (0,8 %) 1 Studie
Chlorpromazin	-	-	-	10/28 (35,7 %) 1 Studie	-	1/25 (4,0 %) 1 Studie	-	-	-
Clozapin	-	-	-	9/22 (40,9 %) 1 Studie	-	1/23 (4,4 %) 1 Studie	-	-	-

	Arrhythmie ohne weitere Angaben in den Studien	atriale Arrhythmie	AV-Block I°	EKG-Verän- derungen/ab- normales EKG	Extrasystolen ventrikulär	Extrasystolen supraventrikulär	Reparisations- störungen	Schenkelblock	Vorhofflimmern
Flupentixol	-	-	-	-	-	-	-	1/13 (7,7 %) 1 Studie	-
Haloperidol	1/308 (0,3 %) 3 Studien	0/69 (0,0 %) 1 Studie	0/142 (0,0 %) 1 Studie	0/802 (0,0 %) 2 Studien	0/660 (0,0 %) 1 Studie	-	-	1/802 (0,1 %) 2 Studien	0/142 (0,0 %) 1 Studie
Olanzapin	6/448 (1,3 %) 4 Studien	0/133 (0,0 %) 1 Studie	-	1/1.336 (0,1 %) 1 Studie	2/1.336 (0,15 %) 1 Studie	-	-	11/1.479 (0,7 %) 3 Studien	1/93 (1,1 %) 1 Studie
Paliperidon	5/136 (3,7 %) 1 Studie	-	-	-	-	-	-	4/125 (3,2 %) 1 Studie	-
Perazin	-	-	-	-	-	-	3/15 (20,0 %) 1 Studie	-	-

	Arrhythmie ohne weitere Angaben in den Studien	atriale Arrhythmie	AV-Block I°	EKG-Verän- derungen/ab- normales EKG	Extrasystolen ventrikulär	Extrasystolen supraventrikulär	Reparisations- störungen	Schenkelblock	Vorhofflimmern
Placebo	1/322 (0,3 %) 3 Studien	0/68 (0,0 %) 1 Studie	-	8/177 (4,5 %) 2 Studien	-	-	-	4/123 (3,3 %) 1 Studie	0/101 (0,0 %) 1 Studie
Quetiapin	-	-	-	38/267 (14,2 %) 1 Studie	-	-	3/60 (5,0 %) 1 Studie	-	-
Risperidon	1/142 (0,7 %) 2 Studien	-	1/29 (3,5 %) 1 Studie	4/91 (4,4 %) 1 Studie	-	-	1/59 (1,7 %) 1 Studie	4/89 (4,5 %) 1 Studie	-
Sertindol	-	-	-	-	-	-	-	7/97 (7,2 %) 1 Studie	-
Ziprasidon	1/759 (0,1 %) 4 Studien	-	2/459 (0,4 %) 2 Studien	7/430 (1,6 %) 1 Studie	-	-	-	1/430 (0,2 %) 1 Studie	1/557 (0,2 %) 2 Studien

Tabelle 5: Darstellung der verschiedenen Rhythmusstörungen nach dem Schema Ereignisse/Patienten

3.5 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien (Risk of Bias)

Bei allen 73 der in diese Doktorarbeit eingeschlossenen Studien wurde die methodische Qualität in sieben verschiedenen Kategorien von zwei Reviewern mit entweder „low risk“ (gute Methode zur Vermeidung eines Bias), „high risk“ (unzureichende oder nicht vorhandene Methode zur Vermeidung eines Bias) oder „unclear risk“ (unzureichende Beschreibung der Methode zur Vermeidung eines Bias, sodass keine Kategorisierung in „low-“ oder „high-risk“ möglich ist) bewertet. In Abbildung 43 wird der Anteil der Studien mit niedrigem, unklarem oder hohem Biasrisiko in den jeweiligen Kategorien dargestellt.

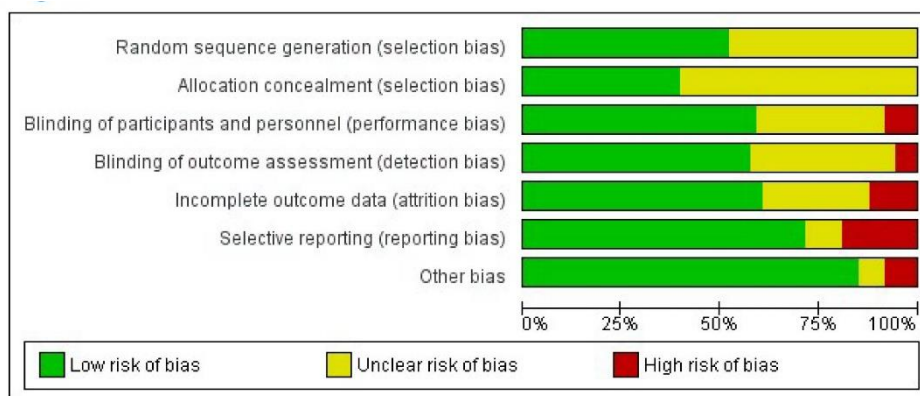


Abbildung 43: Übersicht über die Bewertung der methodischen Qualität aller eingeschlossenen Studien, Darstellung mit Balkendiagrammen

Da aus der oben gezeigten Übersicht keine exakten Werte ablesbar sind, werden in Tabelle 6 die genauen prozentualen Anteile der Studien mit niedrigem, unklarem oder hohem Biasrisiko aufgeführt.

Biaskategorie	niedriges Biasrisiko	unklares Biasrisiko	hohes Biasrisiko
Randomisierung	52,1 %	47,9 %	0 %
Geheimhaltung der Randomisierung	39,7 %	60,3 %	0 %
Verblindung von Patienten und behandelndem Studienpersonal	58,9 %	32,9 %	8,2 %
Verblindung des auswertenden Studienpersonals	57,5 %	37 %	5,5 %
unvollständige Ergebnisse	60,3 %	27,4 %	12,3 %
selektive Berichterstattung	71,2 %	9,6 %	19,2 %
Weitere Bias	84,9 %	6,8 %	8,2 %

Tabelle 6: Übersicht über die Bewertung der methodischen Qualität aller eingeschlossenen Studien, tabellarische Darstellung mit genauen Prozentangaben

Die nachfolgende Abbildung 44 zeigt die Bewertung der methodischen Qualität jeder einzelnen eingeschlossenen Studie im Detail. Ein grünunterlegtes Plus in der Abbildung steht für ein niedriges Biasrisiko, ein gelbunterlegtes Fragezeichen steht für ein unklares Biasrisiko und ein rotunterlegtes Minus für ein hohes Biasrisiko.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
A1 281 046	?	?	+	?	?	?	?
A1 281 050	?	?	?	?	?	?	?
Addington 2004	+	+	?	?	+	+	+
Azorin 2006	?	?	?	?	+	+	-
Beasley 1996b	+	+	?	?	+	+	+
Beasley 1997	+	+	+	+	+	+	+
Borison 1992	+	?	+	+	+	+	-
Borison 1996	?	?	+	+	+	+	+
Brook 2005	+	+	-	?	+	+	+
Cantillon 2014	?	?	?	?	?	?	+
Cassano 1975	?	?	+	+	?	-	+
Ceskova 1993	?	?	?	?	?	+	+
Chouinard 1975	?	?	+	+	?	+	+
Clark 1971a	?	?	+	+	?	-	+
Clark 1972	?	?	+	+	-	+	+
Clark 1977 12 weeks	?	?	+	+	-	+	+
Clark 1977a	?	?	?	?	+	-	-
Cooper 2000a	?	?	+	+	+	+	+
Costa e Silva 1989	+	+	+	+	-	?	-

Cutler 2008	+	+	+	+	+	+	+
Daniel 1999	+	?	?	?	+	+	+
Davidson 2007	+	+	+	+	+	+	+
DeMartinis 2012	?	?	+	+	+	+	+
Egan 2013	+	+	+	+	+	+	+
Fabre 1995	?	?	?	?	+	+	+
Garcia 2009	+	?	+	+	?	+	+
Gattaz 2004	?	?	?	?	+	+	+
Geffen 2012	+	+	?	?	+	+	+
Goff 1998	?	?	?	?	+	+	+
Grootens 2009	?	?	+	?	?	+	+
Guirguis 1977	?	+	+	+	+	+	+
Haas 1982	?	?	+	+	?	+	+
HGDV 2007	+	+	+	+	?	+	+
Hoyberg 1993	?	?	+	+	+	+	+
Hwang 2001	?	?	+	+	+	+	+
Itil 1971	?	?	?	?	+	+	+
Janssen CR012625	?	?	+	+	?	?	?
Johnson NCT00524043	+	+	+	+	+	+	+
Kane 2007b	+	+	+	+	+	+	+
Keck 1998	+	?	?	?	+	+	+
Kiloh 1976acute	?	?	+	+	+	+	+
Kluge 2007	+	+	+	+	+	+	+
Kostakoglu 2001	+	+	+	+	+	+	+
Kramer 1978	?	?	+	+	+	+	+
Leon 1974	+	?	+	+	?	+	+
Li 2012	+	?	+	+	+	+	+
Liebermann 2015	+	?	+	+	+	+	+
Lindenmayer 2008	+	+	+	+	+	+	+
Litman 2016	+	?	+	+	+	+	+
Marder 1994	+	?	+	+	+	+	+
Marder 2007c	+	+	+	+	+	+	+

Min 1993	+	+	+	+	+	+	-	+
Murasaki 1993	?	?	?	?	?	+	+	+
NCT00563706	?	?	+	+	+	+	+	+
NCT00882518	?	?	?	?	+	+	+	-
Niskanen 1974	?	?	+	+	?	+	+	+
Peuskens 1995	+	+	+	+	+	+	+	+
Peuskens 1997	+	+	-	-	+	+	+	+
Peuskens 1999	+	+	+	+	+	+	+	+
Potkin 2003	?	?	?	?	+	+	-	+
Protocol 128-301	?	?	?	?	?	?	?	?
Rickels 1978	?	?	+	+	?	+	-	+
Rüther 1988	+	+	+	+	?	+	+	+
Sarai 1987	?	+	?	?	?	+	-	+
Schmidt 2014	?	?	?	?	?	+	-	?
Shen 2014	+	+	?	?	+	+	-	+
Simpson 2004	+	+	+	+	+	+	-	+
Small 1997	+	?	?	?	+	+	+	+
Study 115 2000	+	?	?	?	+	+	?	+
Study 233	+	+	+	+	+	+	+	+
Tollefson 1997	+	+	?	?	+	+	-	+
Zhang 2011	+	+	+	+	+	+	+	+
Zimbroff 2007	+	+	+	+	+	+	+	+

Abbildung 44: Bewertung der methodischen Qualität jeder einzelnen eingeschlossenen Studie im Detail

3.6 Publikationsbias

Nachfolgend wurden alle Vergleiche, denen mindestens 10 Studien zugrunde lagen, mit Hilfe eines Funnel Plots bezüglich des Publikationsbias untersucht. Da dies für keinen der Vergleiche zum Outcome Bradykardie oder andere Rhythmusstörungen zutraf, beziehen sich die nachfolgenden Untersuchungen nur auf das Outcome Tachykardie.

3.6.1 Antipsychotika vs Placebo

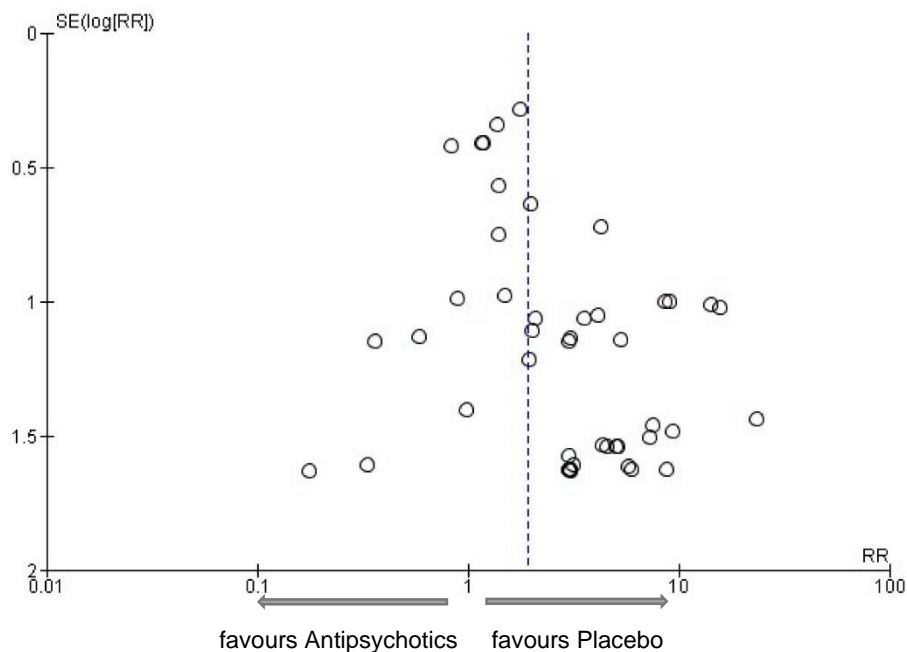


Abbildung 45: Funnel Plot für den Vergleich von Antipsychotika mit Placebo zum Outcome Tachykardie

Für den Vergleich von Antipsychotika mit Placebo bezüglich des Outcomes Tachykardie ergab sich ein leicht asymmetrisches Bild im Funnel Plot. Tendenziell scheinen Studien, deren Ergebnis zugunsten von Antipsychotika ausfielen, zu fehlen (Lücke links unten). Ein Publikationsbias erscheint dennoch eher unwahrscheinlich, da normalerweise in diesem Falle Studien mit Vorteil für Placebo fehlen würden.

3.6.2 Chlorpromazin

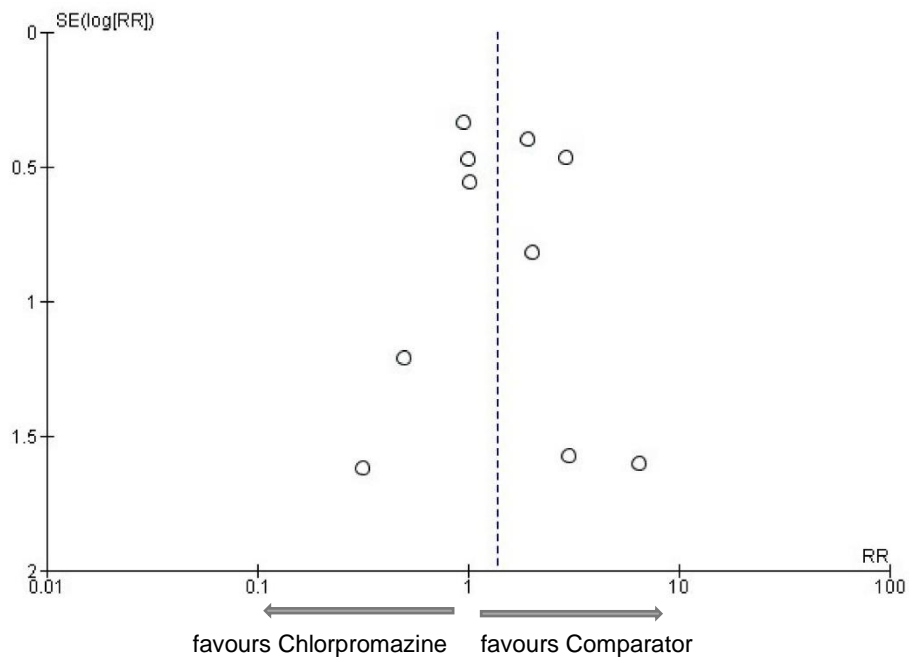


Abbildung 46: Funnel Plot für den Vergleich von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie

Für den Vergleich von Antipsychotika mit Chlorpromazin bezüglich des Outcomes Tachykardie ergab sich ein annähernd symmetrisches Bild im Funnel Plot. Ein Publikationsbias erscheint somit eher unwahrscheinlich.

3.6.3 Haloperidol

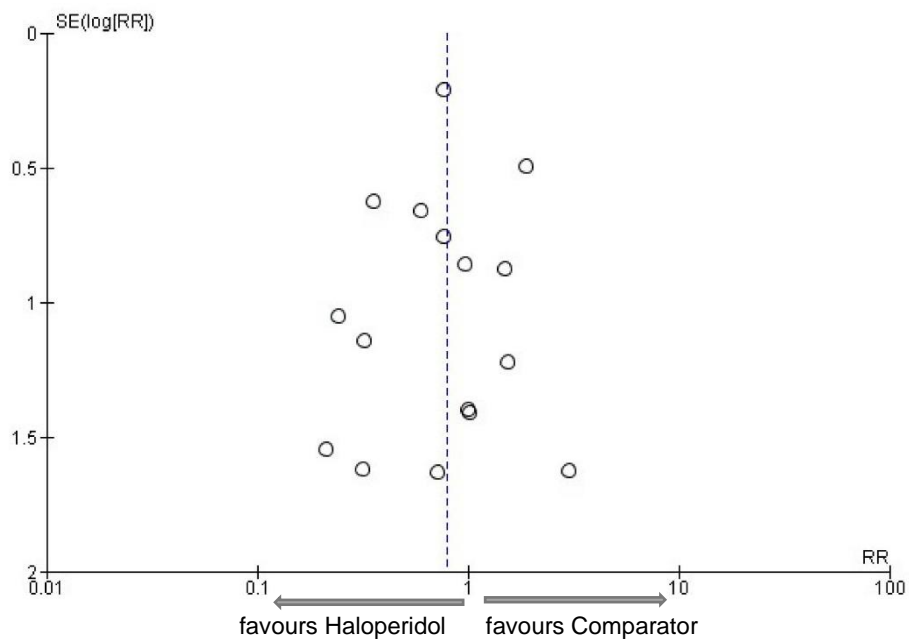


Abbildung 47: Funnel Plot für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie

Für den Vergleich von Haloperidol mit Placebo bezüglich des Outcomes Tachykardie ergab sich ein annähernd symmetrisches Bild im Funnel Plot. Ein Publikationsbias erscheint somit eher unwahrscheinlich.

3.6.4 Olanzapin

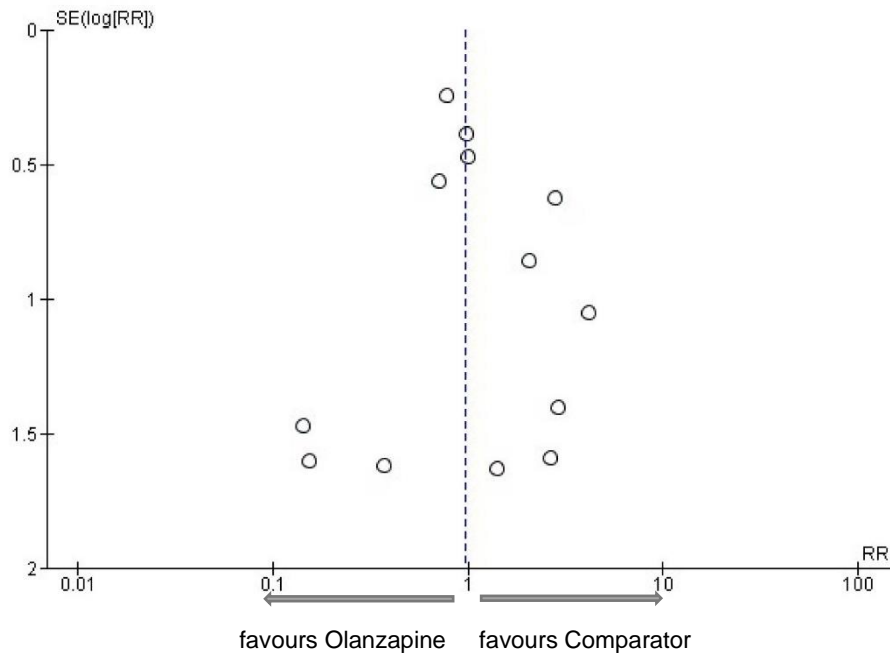


Abbildung 48: Funnel Plot für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie

Für den Vergleich von Antipsychotika mit Placebo bezüglich des Outcomes Tachykardie ergab sich ein annähernd symmetrisches Bild im Funnel Plot. Ein Publikationsbias erscheint somit eher unwahrscheinlich.

3.6.5 Risperidon

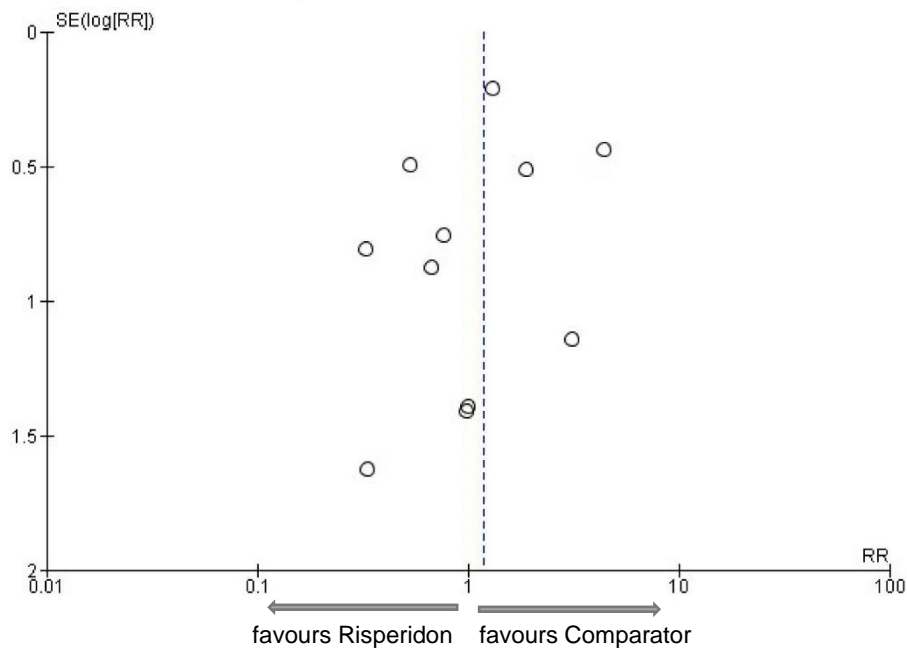


Abbildung 49: Funnel Plot für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie

Für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie zeigte sich eine leichte Asymmetrie bei fehlenden Studien im rechten unteren Quadranten im Funnel Plot. Somit scheinen an dieser Stelle Studien zu fehlen, bei denen Risperidon ein höheres Risiko bezüglich Tachykardieereignissen hatte. Dies könnte ein Hinweis auf ein Publikationsbias sein, da Studien mit negativem Ergebnis tendenziell seltener veröffentlicht werden.

3.6.6 Ziprasidon

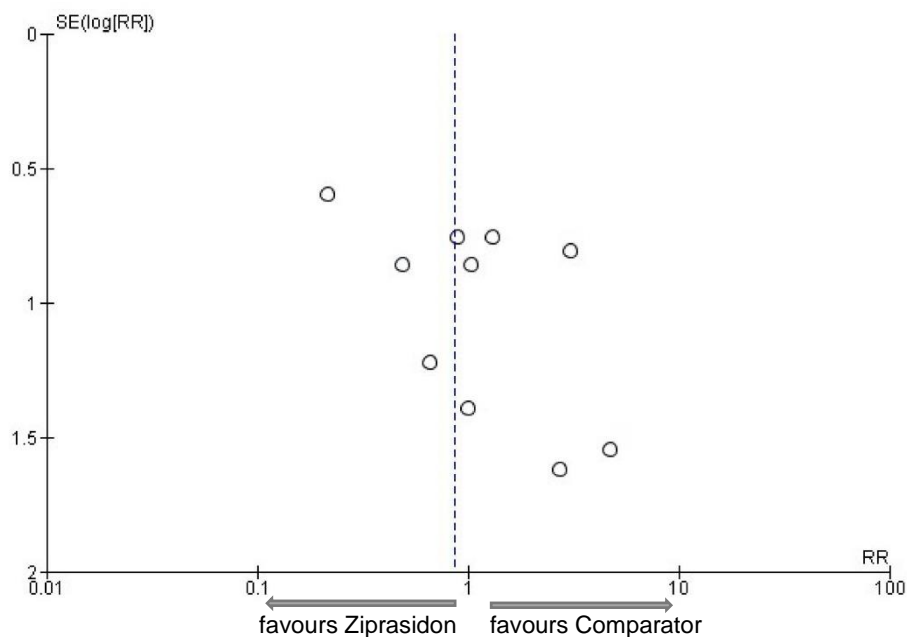


Abbildung 50: Funnel Plot für den Vergleich von Ziprasidon mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie

Für den Vergleich von Ziprasidon mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie zeigte sich eine leichte Asymmetrie bei fehlenden Studien im linken unteren Quadranten im Funnel Plot. Somit scheinen an dieser Stelle Studien zu fehlen, bei denen Ziprasidon ein niedrigeres Risiko bezüglich Tachykardieereignissen hatte. Ein Publikationsbias ist eher unwahrscheinlich, da tendenziell Studien mit positivem Ergebnis eher veröffentlicht werden.

4 Diskussion

Für die Fragestellung dieser Arbeit nach kardialen Rhythmusstörungen konnten 73 Studien mit insgesamt 14.857 Patienten identifiziert werden. Davon enthielten 10 Studien mit insgesamt 4.291 Patienten Daten zu Bradykardie, 65 Studien mit 13.812 Patienten enthielten Daten zu Tachykardie und 20 Studien mit insgesamt 6.123 Patienten enthielten Daten zu anderen Rhythmusstörungen.

4.1 Bradykardie

Zum Outcome Bradykardie wurden 10 Studien mit insgesamt 4.291 Patienten ausgewertet. Dies ist sehr wenig angesichts von 73 eingeschlossenen Studien für

irgendeinen der drei untersuchten Outcomes und noch weniger hinsichtlich der 402 Studien, die insgesamt die Einschlusskriterien erfüllten, und schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich ein. Dies kann einerseits daran liegen, dass viele Studien Bradykardien nicht untersucht haben. Oder es sind keine Bradykardien aufgetreten und dies wurde nicht mit der Angabe „keine Bradykardien“ explizit gekennzeichnet. Schließlich gibt es noch die Möglichkeit, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen gefunden wurde und die Ergebnisse deswegen nicht berichtet wurden (Publikationsbias). Dies konnte aber aufgrund der geringen Anzahl an Studien nicht untersucht werden.

Es gab laut der Daten dieser Arbeit keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Risikos einer Bradykardie, weder für den Vergleich der Antipsychotika als Gruppe mit Placebo, noch für die Einzelvergleiche der Antipsychotika untereinander. Zwar gab es durchaus Tendenzen zuungunsten der Medikamente, diese waren aber möglicherweise auch aufgrund geringer Studien- und Patientenzahlen nicht signifikant. Es kann aufgrund der schlechten Datenlage nicht sicher gefolgert werden, dass sich die Antipsychotika nicht untereinander oder gegenüber Placebo hinsichtlich des Outcomes Bradykardie unterscheiden.

Es existieren Fallberichte, wonach jeweils nach Gabe von Amisulprid, Aripiprazol und Ziprasidon eine Bradykardie auftrat (Snarr et al. 2010; Huang et al. 2015). Ob es weitere Fälle gibt und wie sich das Risiko bei den genannten Antipsychotika verhält, konnte anhand der Daten dieser Arbeit nicht überprüft werden, da es keine Studien mit dem Outcome Bradykardie zu Amisulprid oder Aripiprazol gab. Das Ergebnis des Vergleichs von Ziprasidon mit Haloperidol war nicht statistisch signifikant, tendenziell schien Ziprasidon aber ein niedrigeres Risiko einer Bradykardie zu haben. Vielmehr wären hier weitere Studien nötig, um eine genauere Aussage treffen zu können.

4.1.1 Klinische Relevanz der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden Bradykardien erfasst, aber dabei ist nicht näher differenziert worden, wie stark diese ausgeprägt waren. Dies wäre bei den zugrundeliegenden Studien auch nicht möglich gewesen, da die Daten nur dichotom, aber nicht kategorial vorlagen.

Eine leichte Sinusbradykardie ist an sich nicht bedrohlich und kann gerade bei herzgesunden, sportlichen Menschen physiologisch sein. Bei Ausdauersportlern können sogar Herzfrequenzen um 30 Schläge/min ohne Krankheitswert sein (Boyett et al. 2013; Jensen-Urstad et al. 1997).

Häufig imponiert eine Bradykardie jedoch durch Symptome wie Schwindel über Präsynkopen bis hin zu Synkopen und beeinträchtigt damit nicht nur die Lebensqualität, sondern geht im Falle von Synkopen auch mit hoher Verletzungsgefahr einher. Gerade bei kardial vorerkrankten Patienten, die oft ohnehin eine verringerte Auswurfleistung haben, ist dies durchaus relevant. Es ist bekannt, dass insbesondere schizophrenerkrankte Patienten ein erhöhtes kardiales Risikoprofil mit Faktoren wie Nikotinabusus, Adipositas, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie aufweisen (Goff et al. 2005; Enger et al. 2004). Nicht zuletzt ist die kardiovaskuläre Mortalität in der genannten Patientengruppe erhöht (Torniainen et al. 2015; Ray et al. 2009).

Erschwert wird die Einordnung der klinischen Relevanz der Ergebnisse durch den Umstand, dass in den Studien zum Outcome Bradykardie in der Regel nur Begriffe wie „niedrige Herzfrequenz“ oder „Bradykardie“ berichtet wurden. Es kann zwar mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass es sich in der Mehrzahl der Fälle um Sinusbradykardien handelte, da andere, schwerwiegende bradykarde Rhythmusstörungen als schwerwiegende Nebenwirkungen (SAEs) oder zumindest mit einer präziseren Beschreibung (siehe Outcome andere Rhythmusstörungen, insbesondere Tabelle 5 auf Seite 108) berichtet werden sollten. Es ist aber nicht auszuschließen, dass auch Rhythmusstörungen wie Bradyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern (mit entsprechenden Risiken wie thromboembolischen Ereignissen) oder AV-Blöcke II° Typ 2 oder III° (Indikation zur Schrittmacherimplantation (Kashou et al. 2019)) mit eingegangen sind.

Da der Ausprägungsgrad in dieser Arbeit nicht ersichtlich war, konnte anhand dieser Daten letztlich keine klare Aussage getroffen werden, ob es klinisch betrachtet sinnvoll ist, bestimmte Antipsychotika anderen vorzuziehen. Gleichwohl sollte bei Risikopatienten genau darauf geachtet werden, ob sich die Herzfrequenz verringert, um frühzeitig die Therapie anpassen zu können. Es wäre wünschenswert, wenn in künftigen Studien die Herzfrequenz in absoluten Zahlen berichtet wird und auch auf die Rhythmik näher eingegangen würde.

4.2 Tachykardie

Zum Outcome Tachykardie wurden 65 Studien mit insgesamt 13.812 Patienten ausgewertet. Es gab also zu diesem Outcome deutlich mehr Daten als zum Outcome Bradykardie. Der wahrscheinlichste Grund für diese Diskrepanz ist, dass Tachykardien unter Antipsychotika einfach häufiger auftreten als Bradykardien. Ferner mag es auch daran liegen, dass in der Fachliteratur bereits bekannt ist, dass es bei vielen Antipsychotika zu Tachykardien kommen kann (Khasawneh und Shankar 2014). Als Folge dessen könnte in vielen Studien Tachykardien öfter als Outcome gemessen und berichtet worden sein als Bradykardien, die bisher vergleichsweise wenig im Fokus standen. Allerdings ist auch hier festzuhalten, dass ursprünglich 402 Studien die Einschlusskriterien erfüllt hatten, und nur 65 Studien Aussagen über Tachykardien machten (siehe auch Diskussion zum Outcome Bradykardie).

4.2.1 Antipsychotika vs Placebo

Antipsychotika hatten im Gruppenvergleich mit Placebo ein signifikant erhöhtes Risiko einer Tachykardie (RR=1,80, $p < 0,0001$). Auch für die Einzelvergleiche von Chlorpromazin, Iloperidon, Loxapin, Paliperidon und Quetiapin mit Placebo ergab sich ein erhöhtes Risiko für die einzelnen Antipsychotika. Der Vergleich von Risperidon mit Placebo zeigte eine beträchtliches Maß an Heterogenität von $I^2=53\%$ (weil sich aus unklaren Gründen in zwei Studien im Gegensatz zu den anderen Studien keinerlei Unterschied zu Placebo zeigte) und wurde nach Verwendung des Fixed-Effects-Modells statt des Random-Effects-Modells statistisch signifikant (RR=2,40 (95%CI 1,36 bis 4,23, $p=0,002$)).

Für die weiteren Einzelvergleiche war das Ergebnis nicht statistisch signifikant, tendenziell waren aber auch hier die Antipsychotika dem Placebo unterlegen, mit Ausnahme von Perphenazin. Perphenazin war als einziges Antipsychotikum zumindest tendenziell mit einem niedrigerem Tachykardierisiko assoziiert als Placebo, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant und zudem nur eine Studie mit sehr geringer Fallzahl ($n=48$) zugrundeliegend.

Die oben genannten Ergebnisse stimmen also insgesamt mit der Fachliteratur darin überein, dass es generell unter der Therapie mit Antipsychotika zu Tachykardien kommen kann (DGPPN e.V. 2019; Khasawneh und Shankar 2014). Speziell für

Iloperidon, Paliperidon und Quetiapin hatten bereits andere Autoren berichtet, dass bei diesen Antipsychotika Tachykardien auftreten können (Khasawneh und Shankar 2014). Am deutlichsten zeigte sich dies in dieser Arbeit für Iloperidon (RR=14,05, $p=0,009$). Einschränkend ist, dass diesem Vergleich Daten aus nur einer Studie zugrunde lagen.

Clozapin konnte in dieser Arbeit nicht mit Placebo verglichen werden, da keine randomisierten Studien mit dem Vergleich Clozapin vs Placebo gefunden werden konnten. In der Literatur wird mehrfach von einem erhöhten Tachykardierisiko unter Clozapintherapie berichtet (Khasawneh und Shankar 2014; Lally et al. 2016; Polcwiartek et al. 2016; Wu et al. 2015).

4.2.2 Vergleich Antipsychotika vs Antipsychotika

Für kein Antipsychotikum fand sich ein erhöhtes Tachykardierisiko im Vergleich zu allen anderen Substanzen. Allerdings gab es bei den Einzelvergleichen der Antipsychotika untereinander statistisch signifikante Unterschiede.

Chlorpromazin hatte im Vergleich mit Thiothixen ein deutlich erhöhtes Risiko einer Tachykardie (RR=2,92, $p=0,02$). Das Ergebnis des Gesamtvergleichs von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika wurde erst bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells statistisch signifikant, auch hier zeigte sich für Chlorpromazin ein erhöhtes Risiko (RR=1,48, $p=0,03$). Dies entspricht den Ergebnissen im Vergleich zu Placebo, wo Chlorpromazin ein deutlich erhöhtes Risiko zeigte.

Wie im Abschnitt 4.2.3 ausführlicher diskutiert, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten, um welche Formen der Tachykardie es sich handelte. Wu et al. berichteten über ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod bei Chlorpromazin (Wu et al. 2015). Ob unter den Tachykardien in den genannten Vergleichen dieser Arbeit ebenfalls Fälle von ventrikulären Tachykardien waren, bleibt unklar.

Für Clozapin ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis, obwohl von mehreren Autoren ein erhöhtes Tachykardierisiko unter Clozapintherapie beschrieben wurde (Khasawneh und Shankar 2014; Lally et al. 2016; Polcwiartek et al. 2016; Wu et al. 2015). Allerdings konnten für diese Analyse nur zwei Studien verwendet werden, so dass das Ergebnis in diesem Fall durch die spärliche Datenlage limitiert ist.

Iloperidon hatte im Vergleich mit Ziprasidon ein signifikant höheres Risiko einer Tachykardie (RR 4,65, $p = 0,01$). Diesem deutlichen Ergebnis lagen allerdings Daten aus nur einer einzelnen Studie (Cutler 2008) zugrunde. Sowohl für Iloperidon als auch für Ziprasidon ist bekannt, dass bei deren Einnahme Tachykardien auftreten können (Khasawneh und Shankar 2014). Nach den vorliegenden Daten dieser Arbeit hat Iloperidon ein nochmal deutlich höheres Risiko für das Auftreten von Tachykardien als Ziprasidon.

Olanzapin hatte im Vergleich mit Haloperidol ein deutlich erhöhtes Risiko einer Tachykardie (RR=2,87, $p=0,04$). Olanzapin ist für ein erhöhtes Tachykardierisiko bekannt (Polcwiartek et al. 2016; Khasawneh und Shankar 2014). Wu et al. berichteten zudem von einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod für Olanzapin (OR=2,01) und Haloperidol (OR=1,83) (Wu et al. 2015). Wie sich Olanzapin und Haloperidol bezüglich des Risikos einer ventrikulären Tachykardie unterscheiden, konnte anhand dieser Dissertation nicht überprüft werden, da nicht ersichtlich war, um welche Formen der Tachykardie es sich handelte. Gleichwohl zeigt das Ergebnis, wonach das Risiko einer Tachykardie für Olanzapin höher ist als für Haloperidol, die gleiche Tendenz wie das Ergebnis von Wu et al. Dies ist auch insofern von Bedeutung, als Olanzapin häufig in der Behandlung von deliranten älteren Patienten eingesetzt wird. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten erscheint eine solche Wahl nicht ideal.

Quetiapin hatte im Vergleich mit Lurasidon ein deutlich höheres Risiko einer Tachykardie (RR=3,22, $p=0,01$). Diesem Ergebnis lagen allerdings Daten aus nur einer einzelnen Studie (Study 233) zugrunde. Für beide Antipsychotika ist das Risiko einer Tachykardie berichtet worden (Khasawneh und Shankar 2014; Wu et al. 2015). Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass Quetiapin im Vergleich mit Lurasidon ein noch höheres Risiko einer Tachykardie hat.

Risperidon hatte im Vergleich mit Aripiprazol ein deutlich erhöhtes Risiko einer Tachykardie (RR=4,37, $p=0,0008$). Einschränkend ist, dass diesem Vergleich Daten aus nur einer Studie zugrunde lagen. Gleichwohl stimmt dieses Ergebnis mit der Literatur darin überein, dass das Risiko einer Tachykardie bei Risperidon erhöht ist (Khasawneh und Shankar 2014), während Aripiprazol ein niedrigeres Risiko zumindest bezüglich einer Sinustachykardie aufweist (Polcwiartek et al. 2016).

Thiothixen hatte im Gesamtvergleich mit Chlorpromazin und Zotepin ($RR=0,30$, $p=0,007$) sowie im Einzelvergleich mit Chlorpromazin ($RR=0,34$, $p=0,02$) ein deutlich reduziertes Risiko einer Tachykardie. Einschränkend ist, dass diesem Vergleich Daten aus nur zwei Studien bzw. einer Studie zugrunde lagen. Wu et al. berichteten von einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod für Chlorpromazin und Zotepin, präsentierten aber keine Daten zu Thiothixen (Wu et al. 2015). Ob das Risiko einer ventrikulären Tachykardie für Thiothixen niedriger ist als für Chlorpromazin und Zotepin, konnte anhand dieser Dissertation jedoch nicht überprüft werden, da nicht ersichtlich war, um welche Formen der Tachykardie es sich handelte.

Bei den übrigen Vergleichen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dies lässt jedoch nicht automatisch die Schlussfolgerung zu, dass es tatsächlich keinen Unterschied gab. Vielmehr sind an dieser Stelle weitere Studien nötig, um eine höhere Aussagekraft zu erhalten.

In der Literatur wurde über EKG-Veränderungen durch Thioridazin berichtet (Fayek et al. 2001). Wie in den Abschnitten 4.1 und 4.3 dargestellt, konnte diese Aussage bezogen auf Bradykardie und andere Rhythmusstörungen nicht bestätigt werden. Und selbst unter der Annahme, dass Tachykardien von manchen Studienautoren unter dem Begriff EKG-Veränderungen aufgeführt wurden, ergibt sich kein anderes Bild: Zwar gab es zum Outcome Tachykardie – im Gegensatz zu Bradykardie und andere Rhythmusstörungen – Studien, die über entsprechende Daten unter Thioridazintherapie berichteten, aber es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Thioridazin und den anderen Antipsychotika Chlorpromazin, Fluphenazin und Loxapin hinsichtlich des Risikos einer Tachykardie. Allerdings ist es sehr gut bekannt, dass Thioridazin zu QTc-Zeit-Verlängerungen führen kann (Beach et al. 2013). Es wird sogar als das problematischste Antipsychotikum in dieser Hinsicht angesehen, weshalb es seit Bekanntwerden dieser Daten in vielen Ländern nicht mehr eingesetzt wird. QTc-Zeit-Verlängerungen waren jedoch nicht Gegenstand dieser Doktorarbeit.

4.2.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden Tachykardien als Outcome bewertet, aber dabei konnte nicht näher differenziert werden, wie stark und in welcher Ausprägung diese aufgetreten waren, da die Daten in den Originalstudien meist nur dichotom (ja oder nein) vorlagen, ohne weitere Informationen diesbezüglich.

Eine leichte Sinustachykardie ist an sich nicht bedrohlich und kann gerade in Stresssituationen vorkommen oder zumindest teilweise konstitutionsbedingt sein. Auf der anderen Seite kann eine Tachykardie die Myokardperfusion reduzieren, da bei steigender Frequenz nicht nur der Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten zunimmt, sondern zugleich die Diastolendauer, die entscheidend für die Durchblutung des Herzmuskels ist, im Verhältnis zur Systole abnimmt.

Ähnlich wie beim Outcome Bradykardie wird die Einordnung der klinischen Relevanz der Ergebnisse durch den Umstand erschwert, dass in den Originalstudien in der Regel lediglich Begriffe wie „hohe Herzfrequenz“ oder „Tachykardie“ berichtet wurden. Auch hier kann mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass mit derartigen Begriffen in der Regel Sinustachykardien beschrieben wurden. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass auch maligne ventrikuläre Tachykardien wie das Kammerflimmern unter dem Überbegriff Tachykardie aufgeführt wurden, auch wenn dies eher unwahrscheinlich ist, da potenziell oder tatsächlich lebensbedrohliche Ereignisse als schwerwiegende Nebenwirkungen (SAEs) berichtet werden sollten. Denkbare erscheint hingegen, dass womöglich Fälle von Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern mit eingegangen sind. Neben den generellen Komplikationen des Vorhofflimmerns (insbesondere kardioembolische Schlaganfälle, aber auch erhöhtes Risiko einer Blutung im Falle einer Antikoagulation je nach CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score) ist die Tachyarrhythmia absoluta ein häufiger Grund für Palpitationen oder sogar kardiale Dekompensation und damit für Hospitalisierung, Einschränkung der Lebensqualität und Kosten im öffentlichen Gesundheitswesen.

Da der Ausprägungsgrad in dieser Dissertation aber nicht ersichtlich war, konnte anhand dieser Daten keine klare Aussage getroffen werden, ob es klinisch betrachtet sinnvoll ist, bestimmte Antipsychotika anderen vorzuziehen. Gleichwohl sollte bei Risikopatienten genau darauf geachtet werden, ob sich die Herzfrequenz erhöht, um frühzeitig die Therapie ändern zu können.

4.3 Andere Rhythmusstörungen

Zum Outcome andere Rhythmusstörungen wurden 20 Studien mit insgesamt 6.123 Patienten ausgewertet. Dies ist wenig angesichts von 73 eingeschlossenen Studien für irgendeinen der drei untersuchten Outcomes und noch weniger hinsichtlich der 402 Studien, die insgesamt die Einschlusskriterien erfüllten, und schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich ein. Es ist unklar, ob andere Rhythmusstörungen in Studien ohne diesbezügliche Informationen erst gar nicht als Outcome festgelegt wurden, ob es einfach so selten Rhythmusstörungen dieser Art gab, oder ob über andere Rhythmusstörungen wenig berichtet wurde, weil es keinen deutlichen Unterschied gab (Publikationsbias). Letzterer Punkt wäre besonders bedauerlich, da es auch eine wichtige Feststellung wäre, wenn sich Antipsychotika untereinander und im Vergleich mit Placebo hinsichtlich des Auftretens von anderen Rhythmusstörungen nicht unterscheiden würden.

4.3.1 Vergleich Antipsychotika vs Placebo

Antipsychotika hatten im Gruppenvergleich mit Placebo ein deutlich erhöhtes Risiko anderer Rhythmusstörungen (RR=1,91, p=0,02).

Olanzapin hatte im Einzelvergleich mit Placebo ein deutlich erhöhtes Risiko einer anderen Rhythmusstörungen (RR=3,78, p=0,006).

Bei Betrachtung der in Tabelle 5 auf Seite 108 aufgeführten Originalbegriffe in den Studien fällt auf, dass für kein Antipsychotikum über eine bedrohliche Rhythmusstörung wie TdP, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Kammerflattern berichtet wurde. Kontrastierend dazu gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass einige Antipsychotika in Verbindung mit ventrikulären Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod stehen (Wu et al. 2015).

Über Haloperidol wurde in der Literatur ein geringes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich mit anderen Antipsychotika berichtet (Fayek et al. 2001). Demgegenüber war dieses Risiko bei Haloperidol laut den hier vorliegenden Daten im Vergleich mit Placebo tendenziell erhöht, das Ergebnis war aber nicht statistisch signifikant (RR=2,93, p=0,51).

Laut Gopal et al. haben Paliperidion und Risperidon im Vergleich mit Placebo eine

erhöhte Inzidenz für Arrhythmien (Gopal et al. 2013). Die Daten dieser Arbeit zeigten tendenziell in die gleiche Richtung, die Unterschiede im Vergleich von Paliperidon (RR=1,81, p=0,46) und Risperidon (RR=9,20, p=0,13) mit Placebo waren aber nicht statistisch signifikant. Hier sind weitere Studien nötig, um eine höhere Aussagekraft zu ermöglichen.

4.3.2 Vergleich Antipsychotika vs Antipsychotika

Olanzapin hatte im Gruppenvergleich mit den anderen Antipsychotika ein deutlich höheres Risiko anderer Rhythmusstörungen (RR=2,34, p=0,02).

Dieses Risiko war auch im Einzelvergleich mit Paliperidon deutlich höher (RR=2,78, p=0,01).

Zusammenfassend hatte Olanzapin nach den Daten dieser Arbeit ein erhöhtes Risiko einer anderen Rhythmusstörung, was bisher noch nicht bekannt war. Jedoch wurde, wie auch schon im Abschnitt 4.3.1 dargestellt, in keiner der Studien von schwerwiegenden Rhythmusstörungen wie ventrikulären Tachykardien berichtet (siehe Tabelle 5, Seite 108).

Bei den übrigen Vergleichen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dies lässt jedoch nicht automatisch die Schlussfolgerung zu, dass es tatsächlich keinen Unterschied gab. Vielmehr sind an dieser Stelle weitere Studien nötig, um eine höhere Aussagekraft zu erhalten. Nachfolgend sollen Ergebnisse aus der Fachliteratur im Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Dissertation diskutiert werden.

Es wurde berichtet, dass Clozapin im Vergleich mit Quetiapin zu mehr EKG-Veränderungen führt (Asenjo Lobos et al. 2010). Dabei wurde nicht näher darauf eingegangen, um welche Art von EKG-Veränderungen es sich handelte. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigten zumindest für die Vergleich von Clozapin mit Chlorpromazin (RR=1,14, p=0,70) keinen statistisch signifikanten Unterschied. In den beiden zugrunde liegenden Studien werden in einer Studie für beide Medikamente hohe Ereignisraten berichtet (Guirguis et al. 1977), während in der anderen Studie (Niskanen et al. 1974) kaum Ereignisse aufgetreten zu sein scheinen. Nach genauer Betrachtung der Studie von Niskanen et al. lässt sich feststellen, dass in dieser Studie im Fließtext von Arrhythmien berichtet wurde, die Quantität dabei jedoch uneindeutig bleibt. Gemäß unserem konservativen Vorgehen konnte daher nur ein

Bericht von einer Arrhythmie gewertet werden, auch wenn die Ereigniszahlen wohl höher waren.

Die Aussage von Fayek et al., Haloperidol hätte ein geringes kardiovaskuläres Risiko (Fayek et al. 2001), konnte bezüglich des Risikos anderer Rhythmusstörungen im Vergleich mit den anderen Antipsychotika nicht bestätigt werden, es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($RR=0,98$, $p=0,97$). Somit geben die Daten dieser Arbeit keinen Hinweis auf einen Unterschied von Haloperidol gegenüber den anderen Antipsychotika hinsichtlich des genannten Risikos.

Fayek et al. berichteten für Haloperidol zudem von einem erhöhten Risiko für QTc-Zeit-Verlängerungen, TdP und andere ernste Arrhythmien (Fayek et al. 2001). Laut Fanoë et al. ist dieses Risiko neben Haloperidol auch bei den Antipsychotika Amisulprid, Chlorprothixen, Clozapin, Flupentixol, Levomepromazin, Paliperidon, Pimozid, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Sulpirid und Ziprasidon erhöht (Fanoë et al. 2014). Bezüglich QTc-Zeit-Verlängerungen konnte anhand der Daten dieser Dissertation keine Aussage getroffen werden, da diese nicht unter dem Outcome andere Rhythmusstörungen erfasst wurden. Zu den Antipsychotika Chlorprothixen, Levomepromazin, Pimozid und Sulpirid gab es keine Studien entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien zum Outcome andere Rhythmusstörungen. Für die weiteren Antipsychotika zeigte sich in dieser Dissertation kein statistisch signifikanter Unterschied. Zudem wurde in keiner der Originalstudien von TdP oder anderen bedrohlichen Arrhythmien berichtet (siehe Tabelle 5).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass über viele Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Moclobemid, Nortriptylin, Citalopram, Escitalopram und Venlafloxin) ebenfalls ein erhöhtes Risiko für QTc-Zeit-Verlängerungen, Tdp und andere ernste Arrhythmien berichtet wurde (Fanoë et al. 2014).

1996 wurden mehrere Todesfälle mit kardialer Ursache bei Einnahme von Sertindol bekannt, weshalb Sertindol aufgrund seiner starken Neigung, die QTc-Zeit zu verlängern, vom Markt genommen wurde. Mittlerweile ist Sertindol als Mittel der zweiten Wahl wieder zugelassen (Fayek et al. 2001). In dieser Arbeit (in der die QTc-Zeit nicht untersucht wurde) gab es zumindest zwischen Sertindol und Risperidon keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung ($RR=1,59$, $p=0,45$), auch wenn Sertindol ein tendenziell höheres Risiko zu haben scheint.

Laut Fayek et al. gab es unter Thioridazin EKG-Veränderungen (Fayek et al. 2001), auch hier geht es in erster Linie um QT-Zeit Verlängerungen. Dieser Aspekt konnte durch die vorliegende Dissertation nicht untersucht werden, da in keiner einzigen der eingeschlossenen Studien andere Rhythmusstörungen unter einer Thioridazintherapie als Outcome bewertet wurden und QTc-Zeit-Verlängerung kein Outcome war.

Die Aussage von Ray et al., dass unter Einnahme von klassischen Antipsychotika das Risiko von schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien steigt (Ray et al. 2009), konnte durch diese Dissertation nicht überprüft werden, da es in keiner der 20 Studien Daten explizit zu ventrikulären Arrhythmien gab, mit Ausnahme von wenigen ventrikulären Extrasystolen unter Olanzapin (2 Fälle bei 1.336 Patienten, siehe Tabelle 5). Ventrikuläre Extrasystolen sind aber bis zu einem gewissen Grad nicht von klinischer Bedeutung und werden nicht zu den schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien gezählt.

4.3.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse

In dieser Dissertation wurde das Outcome andere Rhythmusstörungen erfasst. Anders als bei den Outcomes Bradykardie und Tachykardie konnte an dieser Stelle, soweit dies die zugrunde liegenden Studien zuließen, näher bezüglich der Art der Rhythmusstörungen differenziert werden, was in Tabelle 5 (Seite 108) dargestellt wird.

Um die Daten in einer Metaanalyse zusammenfassen zu können, mussten die verschiedenen Arten von Rhythmusstörungen unter dem Begriff andere Rhythmusstörungen zusammengefasst werden, um eine ausreichende Datenlage zu erhalten. Weitere Studien sind nötig, um eine detailliertere Metaanalyse zu ermöglichen.

Konkret wurden folgende Begriffe in den Originalstudien genannt: Arrhythmie ohne weitere Angaben, atriale Arrhythmie, AV-Block I°, EKG-Veränderungen/abnormales EKG, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Repolarisationsstörungen, Schenkelblock und Vorhofflimmern. QTc-Zeit-Verlängerungen wurden nicht in dieser Arbeit analysiert, obwohl es deutliche Hinweise gibt, dass viele Antipsychotika die QTc-Zeit beeinflussen (Benkert und Hippus 2017; Hasnain und Vieweg 2014). Der

Einfluss von Antipsychotika auf die QTc-Zeit ist jedoch bereits Gegenstand einer anderen Dissertation der Arbeitsgruppe von Professor Leucht.

Bei Überprüfung der Originalbezeichnung des Begriffs andere Rhythmusstörungen in den Studien zeigte sich, dass es sich dabei am häufigsten um EKG-Veränderungen/abnormale EKGs handelte, gefolgt von Schenkelblöcken und Arrhythmien ohne weitere Angaben. Weitere Formen anderer Rhythmusstörungen waren AV-Blöcke I°, ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, Repolarisationsstörungen und Vorhofflimmern.

Die Begriffe Arrhythmie ohne weitere Angaben und EKG-Veränderungen/abnormales EKG sind derart unpräzise, dass sich keine Rückschlüsse mehr auf die klinische Relevanz ziehen lassen. Unter beiden Begriffen können weitgehend harmlose Rhythmusstörungen wie Extrasystolen bis hin zum reanimationspflichtigen Kammerflimmern zusammengefasst werden. Leider wurden die Begriffe Arrhythmie ohne weitere Angaben und EKG-Veränderungen/abnormales EKG sehr häufig in den Studien verwendet (8 bzw 5 Studien von insgesamt 20 Studien).

Ebenfalls häufig wurden Schenkelblöcke als Outcome bewertet (5 Studien). Während ein neu aufgetretener Schenkelblock ein Hinweis auf einen Myokardinfarkt sein kann, kann ein bekannter Schenkelblock sowohl Ausdruck einer Myokardschädigung als auch idiopathisch sein. Derartige Informationen fehlten in den Originalstudien. Vorhofflimmern (3 Studien: Brook et al. 2005; Schmidt et al. 2012; Zimbroff et al. 2007) trat bei 3 von 921 Patienten unter Antipsychotikatherapie auf. Mit einer Inzidenz von 0,3% ist dies zunächst ein selten berichtetes Ereignis. Bei Patienten älter als 65 Jahre beträgt die Inzidenz für Vorhofflimmern 0,2 bis 0,3% und nimmt mit steigendem Alter weiter zu (Morin et al. 2016). Diese Population wurde für die vorliegende Analyse ausgeschlossen, da ältere Menschen eine besondere Subpopulation bilden. Die Patienten dieser Analyse sind mit einem Durchschnittsalter von 36,3 Jahren daher deutlich jünger. Somit ist eine Inzidenz von 0,3% für eine derart junge Patientengruppe eher hoch. Weitere Studien zum Outcome Vorhofflimmern unter Antipsychotikatherapie sind nötig, um eine höhere Fallzahl mit besserer Aussagekraft zu erhalten.

AV-Blöcke I° (2 Studien: A1281046 2005; Brook et al.) sind in der Regel ohne klinische Relevanz, im Gegensatz zu AV-Blöcken höheren Grades, insbesondere AV-Block II° Typ 2 oder III° (Kashou et al. 2019).

Repolarisationsstörungen (2 Studien: Helmchen et al. 1988; Li et al. 2012) reichen von T-Wellen-Veränderungen bei Elektrolytstörungen bis hin zum ST-Strecken-Hebungsinfarkt und bilden damit eine derart heterogene Gruppierung, dass sich der Überbegriff Repolarisationsstörung nicht mehr hinsichtlich seiner klinischen Relevanz einordnen lässt. Hier ist es wichtig, dass in künftigen Studien klarer differenziert wird. Atriale Arrhythmien (1 Studie: Beasley, C. M., Jr. et al. 1996) sind alle Arrhythmien, die ihren Ursprung in den Vorhöfen haben. Darunter fallen unter anderem supraventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflattern und Vorhofflimmern, im weiteren Sinne auch Sinustachykardien. Auch dieser Begriff ist zu allgemein, um klare Schlüsse daraus ziehen zu können.

Sowohl supraventrikuläre als auch ventrikuläre Extrasystolen (je eine Studie: Niskanen 1974 bzw. Tollefson et al. 1997) können idiopathisch, aber auch im Rahmen einer kardialen Grunderkrankung wie KHK oder Myokarditis, oder bei Elektrolytstörungen oder als Medikamentennebenwirkung auftreten. Allein aus den vorhandenen Daten lässt sich kein kausaler Zusammenhang herstellen. Weitere Studien sind nötig, um hier eine klarere Korrelation zu zeigen.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die in den Originalstudien verwendeten Begriffe in der Regel zu unspezifisch sind, um klarere Aussagen bezüglich der klinischen Relevanz zu ermöglichen.

4.4 Methodische Einschränkungen

Eine große Einschränkung dieser Arbeit ist, dass in den meisten Studien die Outcomes Bradykardie, Tachykardie und die verschiedenen Formen von anderen Rhythmusstörungen nicht näher definiert wurden, sodass unklar bleibt, ob beispielsweise tachykardes Vorhofflimmern als Tachykardie oder als andere Rhythmusstörungen (z. B. als „EKG-Veränderungen“) in den einzelnen Studien gewertet wurde.

Zudem wurden in den Studien oft ungenaue Begriffe angegeben, aus denen nicht klar hervorgeht, was sie bedeuten. Als Beispiel sei hier der Begriff „EKG-Veränderungen“ genannt. Damit können sowohl Bradykardie oder Tachykardie als auch andere Rhythmusstörungen gemeint sein. Es war für die Datenextraktion dieser Doktorarbeit festgelegt worden, EKG-Veränderungen zu anderen Rhythmusstörungen zu zählen, es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass

einige Studien auch Bradykardie oder Tachykardie als EKG-Veränderungen gewertet haben. Deshalb könnte es sein, dass mit den Daten dieser Dissertation die Fallzahlen von anderen Rhythmusstörungen überschätzt, die Fallzahlen von Bradykardie und Tachykardie hingegen unterschätzt werden.

Generell fasst der Begriff andere Rhythmusstörungen nach dieser Definition eine sehr inhomogene Gruppe mit geringer klinischer Aussagekraft zusammen, wie ausführlich im Abschnitt 4.3.3 dargestellt. Der Begriff andere Rhythmusstörungen musste aber so weitläufig definiert werden, um die Daten überhaupt in einer Metaanalyse zusammenfassen zu können. Um dennoch eine nähere Differenzierung zu ermöglichen, wird in Tabelle 5 exakt dargestellt, welche der verschiedenen Ereignisse wie oft bei den verschiedenen Antipsychotika aufgetreten sind, und auch, wie viele Studien mit wie vielen Patienten den Daten zugrunde liegen. In keiner der eingeschlossenen Studien wurde explizit von potenziell bedrohlichen Rhythmusstörungen wie Torsade-de-Pointes-Tachykardien, ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern berichtet. Es ist zwar möglich, dass Fälle von TdP oder ventrikulären Tachykardien in manchen Studien unter dem Überbegriff Tachykardie aufgeführt wurden, aber dies ist nicht überprüfbar. Womöglich sind diese Rhythmusstörungen in den Studien nicht aufgetreten, denn diese hätten als schwere Nebenwirkungen unbedingt erwähnt werden sollen. Sichere Aussagen dazu sind aber letztlich nicht möglich.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Validität dieser Arbeit. Die Gültigkeit der Ergebnisse lassen sich auf die Gesamtheit aller Studienteilnehmer nur eingeschränkt übertragen, denn die Messung der Herzfrequenz war sicher nicht bei jeder Studie auf die gleiche Weise standardisiert. Gerade bezüglich Brady- und Tachykardie ist es entscheidend, ob täglich morgens noch im Bett die Ruhefrequenz gemessen wurde oder zu einem späteren Zeitpunkt, wenn die Patienten bereits körperlich aktiv waren. Auch spielt es eine Rolle, ob die Herzfrequenz mittels EKG (Rhythmikgenese beurteilbar), Pulsoxymeter gemessen oder palpatorisch geschätzt wurde. Zudem kann von der Korrelation einer Antipsychotikatherapie mit der Änderung der Herzfrequenz nicht direkt auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden. Die interne Validität ist also als eingeschränkt zu bewerten.

Die externe Validität ist als Folge der eher geringen internen Validität ohnehin eingeschränkt, wird aber noch durch den Umstand reduziert, dass sich die Studienergebnisse nicht ohne weiteres auf die allgemeine Patientenpopulation

übertragen lassen, da die Studienpopulation aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien mit einem Durchschnittsalter von unter 40 Jahren jünger und gesünder war als der Durchschnittspatient. So werden Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder einem sehr hohen Alter erst gar nicht in Studien aufgenommen. In Anbetracht der überdurchschnittlich vielen kardialen Risikofaktoren und der hohen kardiovaskulären Mortalität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten (Benkert und Hippus 2017; Torniainen et al. 2015; Ray et al. 2009; Enger et al. 2004; Goff et al. 2005), aber auch aufgrund der Tatsache, dass kardiale Ursachen nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen in der Gesamtbevölkerung zählen (Statistisches Bundesamt (Destatis)), sind Ergebnisse über das Outcome gerade bei älteren Patienten interessant. Weitere Untersuchungen zu dieser Patientengruppe sind nötig, um diesen Aspekt genauer analysieren zu können.

Der Einfluss von Cofaktoren, die die Herzfrequenz beeinflusst haben könnten, z.B. Genussmittel wie Koffein und Alkohol, aber auch psychische Stressoren wie Aufregung oder Angst, konnte mit den vorliegenden Daten nicht untersucht werden.

Bei der Auswertung der Studien wurde stets konservativ vorgegangen, um keine Ereignisse zu überschätzen. Das Risiko von falsch hohen Ereignisraten wurde auf diese Weise reduziert, allerdings zu dem Preis, dass die Ereignisraten tendenziell unterschätzt werden.

Eine Korrektur für multiples Testen wurde nicht durchgeführt. Dies wird bei Metaanalysen regelmäßig nicht gemacht. Aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Tests ist aber davon auszugehen, dass einige Ergebnisse zufällig signifikant waren, auch wenn viele Ergebnisse denen anderer Untersuchungen entsprachen (siehe allgemeine Diskussion).

Außerdem soll an dieser Stelle nochmals erwähnt werden, dass bei der Berechnung des Risikos die Zahl der Patienten durch die Zahl aller randomisierter Patienten (ITT) geteilt wurde. Es ergibt sich daher ein niedrigeres Risiko als es bei Division durch die Zahl der mITT-Patienten (z. B. alle Patienten, die mindestens einmal das Medikament erhalten haben, wurden in den Analysen berücksichtigt) der Fall wäre. Auch dieser Punkt führt zu einer tendenziellen Unterschätzung der Ereignisraten, wird aber dadurch relativiert, dass bei der Berechnung der Risk Ratio Risiko A durch Risiko B geteilt wird, womit sich der Unterschied wieder reduziert.

Die Studienzahl mit Daten zu Bradykardie war mit 10 Studien sehr gering, aber auch die 20 Studien zum Outcome andere Rhythmusstörungen sind angesichts von 65 Studien, die Daten zu Tachykardie enthalten, eher wenig. Es ist dabei nicht klar, ob nur wenige Studien über Bradykardie und andere Rhythmusstörungen berichteten, weil diese Outcomes nur von wenigen Studien erfasst wurden, oder, weil es bei diesen Outcomes keine Unterschiede gab. Gerade in diesem Fall ist die Publikation „negativer“ Ergebnisse (kein signifikanter Unterschied) wichtig. Diese Ergebnisse können die Datengrundlage einer Meta-Analyse entscheidend erhöhen und so die Aussagekraft der entsprechenden Ergebnisse erhöhen.

Auch insgesamt wurde in eher wenig Studien auf die Herzfrequenz eingegangen, wenn man die 73 Studien, die dieser Arbeit zugrunde lagen, in Relation zu den 402 Studien setzt, die Wirkung und Nebenwirkung von Antipsychotika in der Akutbehandlung der Schizophrenie untersuchten. Eine höhere Zahl an Studien und Patienten würde die Aussagekraft einer Metaanalyse natürlich erhöhen, deshalb wäre es wünschenswert, wenn in künftigen Studien mehr über Änderungen der Herzfrequenz berichtet würde, vorzugsweise in Verbindung mit Angabe der konkreten Herzfrequenz oder zumindest Nennung der durchschnittlichen Herzfrequenz, da dies die Einordnung und Bewertung deutlich erleichtern würde.

In der evidenzbasierten Medizin haben Metaanalysen den höchsten Stellenwert. Allerdings sind Metaanalysen in hohem Maße von der Qualität der zugrunde liegenden einzelnen Studien abhängig, weshalb in dieser Arbeit auch die methodische Qualität der einzelnen Studien bewertet wurde.

Auch wenn die methodische Qualität der einzelnen Studien insgesamt zufriedenstellend ist, so wäre eine ausführlichere Darstellung ebenjener bei vielen Studien wünschenswert. Besonders bei der Art der Randomisierung und der Geheimhaltung der Randomisierung gab es oft nur unzureichende Informationen, aber auch bei der Art der Verblindung der Patienten und des behandelnden Personals und der Verblindung des auswertenden Personals gab es oft keine ausreichenden Informationen. Hinsichtlich der Risk-of-Bias-Kategorie „selektive Berichterstattung“ ist zu sagen, dass bei den meisten Studien die einheitlich angewandten Kriterien auf den primären Endpunkt „Wirksamkeit“ und nicht auf Rhythmusstörungen ausgelegt waren. Insofern schnitten die Studien in der Qualitätsbewertung wahrscheinlich eher zu gut ab.

Auf eine Subgruppenanalyse basierend auf der Art der Verblindung wurde verzichtet,

da es sich bei den Outcomes um harte Ereignisse handelte (z. B. Tachykardie ja oder nein). Denkbar wäre aber, dass in seltenen Fällen Patienten bei Untersuchungen aufgeregt waren und sich dies in einer erhöhten Herzfrequenz widerspiegelte. Insgesamt sind nur 5 Studien offen oder einfach verblindet durchgeführt worden, alle anderen 68 Studien waren doppelt verblindet. Somit dürfte der Einfluss der Verblindung allenfalls einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben.

Die Studiendauer war für diese Arbeit gemäß der Einschlusskriterien auf 3 bis 12 Wochen beschränkt. Es ist dabei nicht auszuschließen, dass bei einer längeren Studiendauer mehr Ereignisse auftreten würden. In der Regel treten Änderungen der Herzfrequenz im Zusammenhang mit Antipsychotika jedoch früh auf.

Bei jedem Vergleich wurde die Heterogenität der Studienergebnisse bewertet. Bei keinem der statistisch signifikanten Unterschiede lag eine ausgeprägte Heterogenität vor. Insgesamt ergaben sich nur für drei Vergleiche eine beträchtliche Heterogenität von $I^2 > 50\%$ (Risperidon vs Placebo, Clozapin vs andere Antipsychotika und Quetiapin vs andere Antipsychotika), alle für das Outcome Tachykardie. Für alle drei Vergleiche wurde überprüft, ob die Daten fehlerhaft waren, was nicht der Fall war. Allerdings ist die Heterogenitätsprüfung in Metaanalysen mit relativ seltenen Ereignissen grundsätzlich schwierig, weil sie eine geringe statistische Power haben (Higgins und Green 2011; Efthimiou 2018).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Heterogenität der statistisch signifikanten Ergebnisse innerhalb der entsprechenden Vergleiche nicht ausgeprägt war. Einschränkend ist aber die Tatsache, dass die Heterogenität bei seltenen Ereignissen nur schlecht einschätzbar ist.

5 Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu einem Prozent. Aufgrund der Behandlungs- und Folgekosten gilt die Schizophrenie als die teuerste psychiatrische Erkrankung in Deutschland (DGPPN e.V. 2019).

Es ist bekannt, dass nicht nur die Gesamtmortalität, sondern auch die kardiovaskuläre Mortalität bei an Schizophrenie erkrankten Patienten erhöht ist

(Torniainen et al. 2015). Eine Rolle könnten dabei kardiovaskulären Nebenwirkungen der Antipsychotikatherapie spielen. Ursächlich dabei sind sowohl die kardiale Wirkung der Antipsychotika selbst als auch die unter Antipsychotikatherapie erhöhte Prävalenz kardialer Risikofaktoren wie das metabolische Syndrom und Nikotinabusus (Benkert und Hippus 2017; Leon und Diaz 2005). Es ist bekannt, dass einige Antipsychotika zu EKG-Veränderungen, insbesondere zu QTc-Zeit-Verlängerungen, führen können. Der Einfluss der einzelnen Medikamente wurde, soweit bekannt, bisher nicht systematisch mithilfe einer Metaanalyse untersucht.

Ziel dieser Dissertation war es, den Einfluss von Antipsychotika auf die Herzfrequenz an Hand der Outcomes Bradykardie, Tachykardie und andere Rhythmusstörungen systematisch zu untersuchen. QTc-Zeit-Verlängerungen, über die es bereits ähnliche Analysen gab, waren nicht Teil der Untersuchung.

Eine systematische Literatursuche konnte 73 Studien mit 14.857 Patienten identifizieren, die Daten zu Bradykardie, Tachykardie oder anderen Rhythmusstörungen berichteten. Die Daten wurden von zwei voneinander unabhängigen Reviewern ausgewertet und auf Fehler gegengeprüft. Anschließend wurden die gewonnenen Daten in dieser Dissertation verwendet, um in jeder der drei Outcomekategorien die einzelnen Antipsychotika untereinander und mit Placebo hinsichtlich des entsprechenden Risikos zu vergleichen.

Hinsichtlich des Risikos einer Bradykardie ergab sich bei 10 Studien mit insgesamt 4.291 Patienten (4 Antipsychotika und Placebo) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Antipsychotika untereinander oder im Vergleich mit Placebo. Da die Datenlage bei 10 Studien eher dürftig war, sind weitere Studien nötig, um eine höhere Aussagekraft zu erreichen.

Zum Outcome Tachykardie existierten 65 Studien mit 13.812 Patienten (23 Antipsychotika und Placebo). Das Hauptergebnis dieser Dissertation zum Outcome Tachykardie war, dass unter Antipsychotikatherapie im Gesamtvergleich mit Placebobehandlung ein deutlich erhöhtes Risiko für Tachykardien besteht (RR=1,80, $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis stimmt mit der Fachliteratur überein (DGPPN e.V. 2019; Khasawneh und Shankar 2014).

Für die Vergleiche der einzelnen Antipsychotika untereinander zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Vergleiche von Chlorpromazin mit Thiothixen

(RR=2,92, P=0,02), Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika als Gruppe bei Verwendung des Fixed-Effects-Modells (RR=1,48, p=0,03), Iloperidon mit Ziprasidon (RR 4,65, p=0,01), Olanzapin mit Haloperidol (RR=2,87, p=0,044), Quetiapin mit Lurasidon (RR=3,22, p=0,01), Risperidon mit Aripiprazol (RR=4,37, p=0,0008), Thiothixen mit Chlorpromazin und Zotepin (RR=0,30, p=0,007) sowie für den Einzelvergleich von Thiothixen mit Chlorpromazin (RR=0,34, p=0,02) (ausführliches siehe Ergebnisteil und Abschnitt 4.2.2).

Auffällig war hingegen, dass sich für Clozapin, basierend auf einer spärlichen Datenlage, kein statistisch signifikantes Ergebnis ergab, während von verschiedenen Autoren ein hohes Tachykardierisiko unter Clozapin beschrieben wurde (Khasawneh und Shankar 2014; Lally et al. 2016; Polcwiartek et al. 2016; Wu et al. 2015).

Zusammenfassend zeigte sich für die Antipsychotika als Gruppe wie auch tendenziell für die meisten Einzelsubstanzen ein erhöhtes Tachykardierisiko. Deswegen sollte insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil darauf geachtet werden, ob sich die Herzfrequenz unter der Therapie erhöht, um die Therapie entsprechend anpassen zu können.

20 Studien mit insgesamt 6.123 Patienten (13 Antipsychotika und Placebo) berichteten über andere Rhythmusstörungen als Bradykardie oder Tachykardie. Das Hauptergebnis zum Outcome andere Rhythmusstörungen ist, dass Antipsychotika insgesamt (69 Ereignisse bei 1.338 Patienten, 5,2%) im Gruppenvergleich mit Placebo (13 Ereignisse bei 690 Patienten, 1,9%) ein fast doppelt so hohes Risiko einer anderen Rhythmusstörung hatten (RR=1,91, p=0,02). Olanzapin war im Einzelvergleich mit Placebo das einzige Antipsychotikum, das sich statistisch signifikant unterlegen zeigte (RR=3,78, p=0,006). Auch im Vergleich mit den anderen Antipsychotika als Gruppe hatte Olanzapin ein signifikant höheres Risiko (RR=2,34, p=0,02).

Im Gegensatz zu den Outcomes Bradykardie und Tachykardie konnte beim Outcome andere Rhythmusstörungen näher bezüglich der Art der Rhythmusstörungen differenziert werden (siehe Tabelle 5, Seite 108). Dabei zeigte sich, dass in keiner der Studien von schwerwiegenden Rhythmusstörungen wie ventrikulären Tachykardien berichtet wurde.

Metaanalysen haben in der evidenzbasierten Medizin den höchsten Stellenwert. Eine grundsätzliche Einschränkung dieser Dissertation ist jedoch, dass sie als

Metaanalyse direkt von der methodischen Qualität der zugrunde liegenden Studien abhängig ist. Aus diesem Grund wurde die methodische Qualität der einzelnen Studien bewertet und im Abschnitt 3.5 dargestellt. Zusammenfassend kann die methodische Qualität der Studien als gut bezeichnet werden, auch wenn gerade bei der Art der Randomisierung und der Geheimhaltung der Randomisierung oftmals nur unzureichende Informationen über den genauen Ablauf vorhanden waren.

Eine Einschränkung dieser Arbeit ist, dass in den meisten Studien die Outcomes Bradykardie, Tachykardie und die verschiedenen Formen von anderen Rhythmusstörungen nicht näher definiert wurden oder ungenaue Begriffe angegeben wurden. Dies erschwert die Einschätzung der klinischen Relevanz. Gerade das Outcome andere Rhythmusstörungen umfasste eine sehr inhomogene Gruppe an Diagnosen. Dennoch mussten die Daten an dieser Stelle zusammengefasst werden, um eine Metaanalyse erstellen zu können, weil es für spezifische „andere Rhythmusstörungen“ nicht genügend Daten gab, so dass solche Analysen nicht sinnvoll schienen. Um trotzdem eine Differenzierung zu ermöglichen, sind die einzelnen Begriffe in Tabelle 5 auf Seite 108 dargestellt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit wird dadurch reduziert, dass die Studienpopulation aufgrund von Ausschlusskriterien mit etwa 40 Jahren jünger und gesünder als der durchschnittliche, an Schizophrenie erkrankte Patient war. Dies ist jedoch ein Problem bei den meisten Studienpopulationen, da Patienten mit schweren somatischen Begleiterkrankungen fast immer von klinischen Studien ausgeschlossen werden.

Von 402 geeigneten Studien fanden sich nur in 73 Studien Daten zur Herzfrequenz. Es ist unklar, ob nur wenige Daten diesbezüglich veröffentlicht wurden, weil es keinen signifikanten Unterschied gab (Publiaktionsbias), oder ob die Herzfrequenz in den meisten Studien nicht als Outcome festgelegt worden war. Bei den sechs Vergleichen, die auf einen Publikationsbias überprüft werden konnten, fanden sich lediglich bei zwei Vergleichen leichte Hinweise auf einen möglichen Publikationsbias. Für die anderen 36 Vergleiche war die Studienzahl zu niedrig, um den auf Symmetrie beruhenden Test mittels Funnel Plot durchführen zu können.

In jedem Fall sollten in zukünftigen Studien die Herzfrequenz mit untersucht und die Ergebnisse veröffentlicht werden, um genauere Aussagen zu ermöglichen.

Zusammenfassend zeigte sich unter der Therapie mit Antipsychotika im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Tachykardien (RR=1,80) und anderen Rhythmusstörungen (RR=1,91). Eine klare Aussage über die Unterschiede zwischen den einzelnen Antipsychotika ist auf Grund der insgesamt spärlichen Datenlage nicht möglich. Generell sollte bei Patienten mit einem kardialen Risikoprofil ein Beginn mit oder eine Umstellung auf ein Antipsychotikum nur unter regelmäßigen EKG-Kontrollen erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

- A1281046, Study (2005): Study report on study A1281046. In: *Pfizer, data on file*.
- A1281050, Study (2004): Study report on study A1281050. In: *Pfizer, data on file*.
- Addington, D. E.; Pantelis, C.; Dineen, M.; Benattia, I.; Romano, S. J. (2004): Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. In: *J Clin Psychiatry* 65 (12), S. 1624–1633.
- Arastéh, Keikawus; Baenkler, Hanns-Wolf (Hg.) (2013): Innere Medizin. Unter Mitarbeit von A. Schuchert, K.-H. Kuck und S. Ernst. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Asenjo Lobos, Claudia; Komossa, Katja; Rummel-Kluge, Christine; Hunger, Heike; Schmid, Franziska; Schwarz, Sandra; Leucht, Stefan (2010): Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (11), CD006633. DOI: 10.1002/14651858.CD006633.pub2.
- Azorin, J. M.; Strub, N.; Loft, H. (2006): A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. In: *Int Clin Psychopharmacol* 21 (1), S. 49–56.
- Beach, Scott R.; Celano, Christopher M.; Noseworthy, Peter A.; Januzzi, James L.; Huffman, Jeff C. (2013): QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. In: *Psychosomatics* 54 (1), S. 1–13. DOI: 10.1016/j.psym.2012.11.001.
- Beasley, C. M., Jr.; Hamilton, S. H.; Crawford, A. M.; Dellva, M. A.; Tollefson, G. D.; Tran, P. V.; Blin, O.; Beuzen, J. N. (1997): Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. In: *Eur Neuropsychopharmacol* 7 (2), S. 125–137.
- Beasley, C. M., Jr.; Tollefson, G.; Tran, P.; Satterlee, W.; Sanger, T.; Hamilton, S. (1996): Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. In: *Neuropsychopharmacology* 14 (2), S. 111–123.
- Bebbington, Paul E.; Angermeyer, Matthias; Azorin, Jean-Michel; Brugha, Traolach; Kilian, Reinhold; Johnson, Sonia; Toumi, Mondher; Kornfeld, Asa (2005): The European Schizophrenia Cohort (EuroSC): a naturalistic prognostic and economic

study. In: *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 40 (9), S. 707–717. DOI: 10.1007/s00127-005-0955-5.

Benkert, Otto; Hippus, Hanns (Hg.) (2017): Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Unter Mitarbeit von Ion-George Angheliescu, Gerhard Gründer, Philip Heiser, Christoph Hiemke, Hubertus Himmerich, Falk Kiefer et al. Springer-Verlag GmbH. 11., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 2017. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin.

Borison, R. L.; Arvanitis, L. A.; Miller, B. G. (1996): ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 16 (2), S. 158–169.

Borison, R. L.; Pathiraja, A. P.; Diamond, B. I.; Meibach, R. C. (1992): Risperidone: Clinical Safety and Efficacy in Schizophrenia. In: *Psychopharmacology Bulletin* 1992 (28 (2)), S. 213–218.

Boyett, Mark R.; D'Souza, Alicia; Zhang, Henggui; Morris, Gwilym M.; Dobrzynski, Halina; Monfredi, Oliver (2013): Viewpoint. Is the resting bradycardia in athletes the result of remodeling of the sinoatrial node rather than high vagal tone? In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 114 (9), S. 1351–1355. DOI: 10.1152/jappphysiol.01126.2012.

Brook, S.; Walden, J.; Benattia, I.; Siu, C. O.; Romano, S. J. (2005): Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study. In: *Psychopharmacology (Berl)* 178 (4), S. 514–523.

Cantillon, Marc; Prakash, Arul; Alexander, Ajay; Ings, Robert; Sweitzer, Dennis; Bhat, Laxminarayan (2017): Dopamine serotonin stabilizer RP5063. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of safety and efficacy in exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder. In: *Schizophrenia research* 189, S. 126–133. DOI: 10.1016/j.schres.2017.01.043.

Cassano, G. B.; Castrogiovanni, P.; Conti, L.; Bonollo, L. (1975): Sulpiride versus haloperidol in schizophrenia: a double-blind comparative trial. In: *Curr Ther Res Clin Exp* 17 (2), S. 189–201.

Center For Drug Evaluation And Research: NDA 20-825: Ziprasidone po Clinical Review Update.

Ceskova, E.; Svestka, J. (1993): Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. In: *Pharmacopsychiatry* 26 (4), S. 121–124.

Chesney, Edward; Goodwin, Guy M.; Fazel, Seena (2014): Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 13 (2), S. 153–160. DOI: 10.1002/wps.20128.

Chouinard, G.; Annable, L.; Serrano, M. (1975): Amitriptyline perphenazine interaction in ambulatory schizophrenic patients. A controlled study of drug interaction. In: *Archives of General Psychiatry* 32 (10), S. 1295–1307.

Clark, M. L.; Huber, W. K.; Charalampous, K. D.; Serafetinides, E. A.; Trousdale, W.; Colmore, J. P. (1971): Drug treatment in newly admitted schizophrenic patients. In: *Archives of General Psychiatry* 25 (5), S. 404–409.

Clark, M. L.; Huber, W. K.; Sullivan, J.; Wood, F.; Costiloe, J. P. (1972): Evaluation of loxapine succinate in chronic schizophrenia. In: *Dis Nerv Syst* 33 (12), S. 783–791.

Clark, M. L.; Paredes, A.; Costiloe, J. P.; Fulkerson, F. G.; Wood, F. (1977a): Evaluation of two dose levels of loxapine succinate in chronic schizophrenia. In: *Dis Nerv Syst* 38 (1), S. 7–10.

Clark, M. L.; Paredes, A.; Costiloe, J. P.; Wood, F. (1977b): Evaluation of butaclamol in chronic schizophrenic patients. In: *J Clin Pharmacol* 17 (8-9), S. 529–536.

Cooper, S. J.; Tweed, J.; Raniwalla, J.; Butler, A.; Welch, C. (2000): A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. In: *Acta Psychiatr Scand* 101 (3), S. 218–225.

Coppola, D.; Melkote, R.; Lannie, C.; Singh, J.; Nuamah, I.; Gopal, S.; Hough, D.; Palumbo, J. (2011): Efficacy and safety of paliperidone extended release 1.5 mg/day- A Double-Blind, placebo- and active-Controlled, study in the treatment of patients with schizophrenia. In: *Psychopharmacology Bulletin* 44 (2).

Correll, Christoph U.; Joffe, Benjamin I.; Rosen, Lisa M.; Sullivan, Timothy B.; Joffe, Russell T. (2015): Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events

associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 14 (1), S. 56–63. DOI: 10.1002/wps.20187.

Correll, Christoph U.; Solmi, Marco; Veronese, Nicola; Bortolato, Beatrice; Rosson, Stella; Santonastaso, Paolo; Thapa-Chhetri, Nita; Fornaro, Michele; Gallicchio, Davide; Collantoni, Enrico; Pigato, Giorgio; Favaro, Angela; Monaco, Francesco; Kohler, Cristiano; Vancampfort, Davy; Ward, Philip B.; Gaughran, Fiona; Carvalho, André F.; Stubbs, Brendon (2017): Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness. A large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 16 (2), S. 163–180. DOI: 10.1002/wps.20420.

Costa e Silva: Comparative double-blind study of amisulpride versus haloperidol in the treatment of acute psychotic states. In: *Expansion scientifique française* 1989, S. 93–104.

Cutler, A. J.; Kalali, A. H.; Weiden, P. J.; Hamilton, J.; Wolfgang, C. D. (2008): Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. In: *J Clin Psychopharmacol* 28 (2 Suppl 1), S20-8. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318169d4ce.

Daniel, D. G.; Zimbroff, D. L.; Potkin, S. G.; Reeves, K. R.; Harrigan, E. P.; Lakshminarayanan, M. (1999): Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. In: *Neuropsychopharmacology* 20 (5), S. 491–505.

Davidson, M.; Emsley, R.; Kramer, M.; Ford, L.; Pan, G.; Lim, P.; Eerdeken, M. (2007): Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study.[Erratum appears in Schizophr Res. 2007 Nov;96(1-3):273-4]. In: *Schizophr Res* 93 (1-3), S. 117–130.

DeMartinis, N. A. (2012): Results of a Phase 2a Proof-of-Concept Trial with a PDE10A Inhibitor in the Treatment of Acute Exacerbation of Schizophrenia. In: *Biol Psychiatry* 2012 (71:1S-316S), 17S.

DGPPN e.V. (Hg.) (2019): S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2019, Version 1.0, zuletzt geändert am 15. März 2019, verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html> (2019).

Dossenbach, M.; Treuer, T.; Kryzhanovskaya, L.; Saylan, M.; Dominguez, S.; Huang, X.; Hgcq, Hgdq Hgdt; Team, Hgdv Study (2007): Olanzapine versus chlorpromazine in the treatment of schizophrenia: a pooled analysis of four 6-week, randomized, open-label studies in the Middle East and North Africa. In: *J Clin Psychopharmacol* 27 (4), S. 329–337.

Efthimiou, Orestis (2018): Practical guide to the meta-analysis of rare events. In: *Evidence-based mental health* 21 (2), S. 72–76. DOI: 10.1136/eb-2018-102911.

Egan, M. F.; Zhao, X.; Smith, A.; Troyer, M. D.; Uebele, V. N.; Pidkorytov, V.; Cox, K.; Murphy, M.; Snavely, D.; Lines, C.; Michelson, D. (2013): Randomized controlled study of the T-type calcium channel antagonist MK-8998 for the treatment of acute psychosis in patients with schizophrenia. In: *Hum* 28 (2), S. 124–133. DOI: 10.1002/hup.2289.

Egger, M.; Davey Smith, G.; Schneider, M.; Minder, C. (1997): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 315 (7109), S. 629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.

Enger, Cheryl; Weatherby, Lisa; Reynolds, Robert F.; Glasser, Dale B.; Walker, Alexander M. (2004): Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. In: *The Journal of nervous and mental disease* 192 (1), S. 19–27. DOI: 10.1097/01.nmd.0000105996.62105.07.

Fabre Jr, L. F.; Arvanitis, L.; Pultz, J.; Jones, V. M.; Malick, J. B.; Slotnick, V. B. (1995): ICI 2044,636, a novel, atypical antipsychotic: Early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. In: *Clinical Therapeutics* 17 (3), S. 366–378. DOI: 10.1016/0149-2918(95)80102-2.

Fanoë, Søren; Kristensen, Diana; Fink-Jensen, Anders; Jensen, Henrik Kjærulf; Toft, Egon; Nielsen, Jimmi; Videbech, Poul; Pehrson, Steen; Bundgaard, Henning (2014): Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications. A proposal for clinical

management. In: *European heart journal* 35 (20), S. 1306–1315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu100.

Fayek, M.; Kingsbury, S. J.; Zada, J.; Simpson, G. M. (2001): Cardiac effects of antipsychotic medications. In: *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 52 (5), S. 607–609. DOI: 10.1176/appi.ps.52.5.607.

Garcia, Esther; Robert, Marta; Peris, Francesc; Nakamura, Hiroshi; Sato, Noriko; Terazawa, Yoshikatsu (2009): The Efficacy and Safety of Blonanserin Compared with Haloperidol in Acute-Phase Schizophrenia. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. In: *CNS drugs* 2009 (23 (7)), S. 615–625.

Gardner, David M.; Murphy, Andrea L.; O'Donnell, Heather; Centorrino, Franca; Baldessarini, Ross J. (2010): International consensus study of antipsychotic dosing. In: *The American journal of psychiatry* 167 (6), S. 686–693. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802.

Gattaz, W. F.; Diehl, A.; Geuppert, M. S.; Hubrich, P.; Schmitt, A.; Linde, I.; Maras, A.; Dittmann, R. W. (2004): Olanzapine versus flupenthixol in the treatment of inpatients with schizophrenia: a randomized double-blind trial. In: *Pharmacopsychiatry* 37 (6), S. 279–285.

Geffen, Y.; Keefe, R.; Rabinowitz, J.; Anand, R.; Davidson, M. (2012): BI-1020, a new gamma-aminobutyric acid-enhanced antipsychotic: results of 6-week, randomized, double-blind, controlled, efficacy and safety study. In: *J Clin Psychiatry* 73 (9), e1168-74. DOI: 10.4088/JCP.12m07642.

Goff, D. C.; Posever, T.; Herz, L.; Simmons, J.; Kletti, N.; Lapierre, K.; Wilner, K. D.; Law, C. G.; Ko, G. N. (1998): An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. In: *J Clin Psychopharmacol* 18 (4), S. 296–304.

Goff, Donald C.; Sullivan, Lisa M.; McEvoy, Joseph P.; Meyer, Jonathan M.; Nasrallah, Henry A.; Daumit, Gail L.; Lamberti, Steven; D'Agostino, Ralph B.; Stroup, Thomas S.; Davis, Sonia; Lieberman, Jeffrey A. (2005): A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. In: *Schizophrenia research* 80 (1), S. 45–53. DOI: 10.1016/j.schres.2005.08.010.

Gopal, Srihari; Hough, David; Karcher, Keith; Nuamah, Isaac; Palumbo, Joseph; Berlin, Jesse A.; Baseman, Alan; Xu, Yimei; Kent, Justine (2013): Risk of cardiovascular morbidity with risperidone or paliperidone treatment: analysis of 64 randomized, double-blind trials. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 33 (2), S. 157–161. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318283983f.

Grootens, K. P.; van Veelen, N. M.; Peuskens, J.; Sabbe, B. G.; Thys, E.; Buitelaar, J. K.; Verkes, R. J.; Kahn, R. S. (2011): Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. In: *Schizophr Bull* 37 (2), S. 352–361. DOI: 10.1093/schbul/sbp037.

Guirguis, E.; Voineskos, G.; Gray, J.; Schlieman, E. (1977): Clozapine (Leponex) vs chlorpromazine (Largactil) in acute schizophrenia: (A double-blind controlled study). In: *Curr Ther Res Clin Exp* 21 (5), S. 707–719.

Haas, S.; Beckmann, H. (1982): Pimozide versus Haloperidol in acute schizophrenia. A double blind controlled study. In: *Pharmacopsychiatria* 15 (2), S. 70–74.

Hasnain, Mehrul; Vieweg, W. Victor R. (2014): QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. In: *CNS drugs* 28 (10), S. 887–920. DOI: 10.1007/s40263-014-0196-9.

Helmchen, H.; Hippus, H.; Tölle, R. (Hg.) (1988): Therapie mit Neuroleptika. Stuttgart, Germany, New York, USA: Thieme (1988).

Higgins, J. P.T.; Green, S. (Hg.) (2011): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration. Online verfügbar unter <http://handbook-5-1.cochrane.org/>, zuletzt aktualisiert am updated March 2011, zuletzt geprüft am 23.11.2017.

Higgins, Julian P. T.; Altman, Douglas G.; Gotzsche, Peter C.; Juni, Peter; Moher, David; Oxman, Andrew D.; Savovic, Jelena; Schulz, Kenneth F.; Weeks, Laura; Sterne, Jonathan A. C. (2011): The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 343, d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.

Higgins, Julian P. T.; Thompson, Simon G.; Deeks, Jonathan J.; Altman, Douglas G. (2003): Measuring inconsistency in meta-analyses. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 327 (7414), S. 557–560. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557.

Hirayasu, Yoshio; Tomioka, Motoyasu; Iizumi, Misuzu; Kikuchi, Hisayuki (2010): A double-blind, placebo-controlled, comparative study of paliperidone Extended-Release (ER) tablets in patients with schizophrenia. In: *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.* 2010 (13), S. 2077–2103.

Hjorthoj, Carsten; Sturup, Anne Emilie; McGrath, John J.; Nordentoft, Merete (2017 Apr): Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia. A systematic review and meta-analysis. England.

Hoyberg, O. J.; Fensbo, C.; Remvig, J.; Lingjaerde, O.; Sloth-Nielsen, M.; Salvesen, I. (1993): Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. In: *Acta Psychiatr Scand* 88 (6), S. 395–402.

Huang, L.-C.; Huang, L.-Y.; Tseng, S.-Y.; Hou, Y.-M.; Hsiao, C.-C. (2015): Amisulpride and symptomatic bradycardia: a case report. In: *General Hospital Psychiatry* 2015 (37), S. 497.

Huhn, Maximilian; Nikolakopoulou, Adriani; Schneider-Thoma, Johannes; Krause, Marc; Samara, Myrto; Peter, Natalie; Arndt, Thomas; Bäckers, Lio; Rothe, Philipp; Cipriani, Andrea; Davis, John; Salanti, Georgia; Leucht, Stefan (2019): Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia. A systematic review and network meta-analysis. In: *The Lancet* 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.

Hwang, T. J.; Lin, S. K.; Lin, H. N. (2001): Efficacy and safety of zotepine for the treatment of Taiwanese schizophrenic patients: a double-blind comparison with haloperidol. In: *J Formos Med Assoc* 100 (12), S. 811–816.

Itil, T. M.; Polvan, N.; Uçok, A.; Eper, E.; Guven, F.; Hsu, W. (1971): Comparison of the clinical and electroencephalographical effects of molindone and trifluoperazine in acute schizophrenic patients. In: *Behav Neuropsychiatry* 3 (5), S. 25–32.

Jensen-Urstad, K.; Saltin, B.; Ericson, M.; Storck, N.; Jensen-Urstad, M. (1997): Pronounced resting bradycardia in male elite runners is associated with high heart rate variability. In: *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 7 (5), S. 274–278. DOI: 10.1111/j.1600-0838.1997.tb00152.x.

- Kane, J.; Canas, F.; Kramer, M.; Ford, L.; Gassmann-Mayer, C.; Lim, P.; Eerdeken, M. (2007): Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. In: *Schizophr Res* 90 (1-3), S. 147–161.
- Kashou, Anthony H.; Goyal, Amandeep; Nguyen, Tran; Chhabra, Lovely (2019): StatPearls. Atrioventricular Block. StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459147/>, zuletzt aktualisiert am 15.11.2019, zuletzt geprüft am 21.12.2019.
- Keck, P., Jr.; Buffenstein, A.; Ferguson, J.; Feighner, J.; Jaffe, W.; Harrigan, E. P.; Morrissey, M. R. (1998): Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. In: *Psychopharmacology (Berl)* 140 (2), S. 173–184.
- Khasawneh, Fadi T.; Shankar, Gollapudi S. (2014): Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. In: *Cardiology research and practice* 2014, S. 273060. DOI: 10.1155/2014/273060.
- Kiloh, L. G.; Williams, S. E.; Grant, D. A.; Whetton, P. S. (1976): A double-blind comparative trial of loxapine and trifluoperazine in acute and chronic schizophrenic patients. In: *J Int Med Res* 4 (6), S. 441–448.
- Kluge, M.; Schuld, A.; Himmerich, H.; Dalal, M.; Schacht, A.; Wehmeier, P. M.; Hinze-Selch, D.; Kraus, T.; Dittmann, R. W.; Pollmacher, T. (2007): Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. In: *J Clin Psychopharmacol* 27 (6), S. 662–666.
- Kostakoglu, E.; Alptekin, K.; Binnur Kivircik, B.; Dossenbach, M.; Tunca, Z.; Gögüs, A. (2000): Olanzapine vs. chlorpromazine - 6 weeks treatment of acute schizophrenia. In: *Errata, European Neuropsychopharmacology* 2000 (10 Suppl. 3), S. 369.
- Kramer, M.; Roth, T.; Salis, P. J. (1978): Relative efficacy and safety of loxapine succinate (Loxitane) and thioridazine hydrochloride (Mellaril) in the treatment of acute schizophrenia. In: *Curr Ther Res Clin Exp* 23 (5 II), S. 619–631.
- Lally, John; Docherty, Mary J.; MacCabe, James H. (2016): Pharmacological interventions for clozapine-induced sinus tachycardia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (6), CD011566. DOI: 10.1002/14651858.CD011566.pub2.

Leon, C. A.; Estrada, H. (1974): Therapeutic effects of clozapine on psychotic symptoms. (Clinical evaluation using the double blind method). [Spanish] Efectos Terapeuticos De La Clozapina (1) Sobre Los Sintomas De Psicosis. (Evaluacion Clinica Utilizando El Metodo Doble Ciego). In: *Rev.Colomb.Psiquiatr* 3 (3), S. 309–320.

Leon, Jose de; Diaz, Francisco J. (2005): A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. In: *Schizophr Res* 76 (2-3), S. 135–157. DOI: 10.1016/j.schres.2005.02.010.

Li, Huafang; Shen, Yifeng; Wang, Gang; Shi, Jianguo; Ma, Cui; Xie, Shiping; Zhang, Honggeng; Wang, Xiaoping; Li, Keqing; Xu, Xiufeng; Gu, Niufan (2018): A 6-week, multicenter, double-blind, double-dummy, chlorpromazine-controlled non-inferiority randomized phase iii trial to evaluate the efficacy and safety of quetiapine fumarate (SEROQUEL) extended-release (XR) in the treatment of patients with schizophrenia and acute episodes. In: *Psychiatry research* 259, S. 117–124. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.07.006.

Li, Yan; Li, Huafang; Liu, Yan; Yan, Xiaolei; Yue, Ying; Qian, Mincai (2012): Comparison of quetiapine and risperidone in Chinese Han patients with schizophrenia. Results of a single-blind, randomized study. In: *Current medical research and opinion* 28 (10), S. 1725–1732. DOI: 10.1185/03007995.2012.728524.

Lieberman, Jeffrey A.; Davis, Robert E.; Correll, Christoph U.; Goff, Donald C.; Kane, John M.; Tamminga, Carol A.; Mates, Sharon; Vanover, Kimberly E. (2016): ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. In: *Biological psychiatry* 79 (12), S. 952–961. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.026.

Lindenmayer, J. P.; Brown, D.; Liu, S.; Brecher, M.; Meulien, D. (2008): The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *Psychopharmacology Bulletin* 41 (3), S. 11–35.

Litman, Robert E.; Smith, Mark A.; Doherty, James J.; Cross, Alan; Raines, Shane; Gertsik, Lev; Zukin, Stephen R. (2016): AZD8529, a positive allosteric modulator at the mGluR2 receptor, does not improve symptoms in schizophrenia. A proof of

principle study. In: *Schizophrenia research* 172 (1-3), S. 152–157. DOI: 10.1016/j.schres.2016.02.001.

Loebel, Antony; Cucchiaro, Josephine; Sarma, Kaushik; Xu, Lei; Hsu, Chuanchieh; Kalali, Amir H.; Pikalov, Andrei; Potkin, Steven G. (2013): Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. In: *Schizophrenia research* 145 (1-3), S. 101–109. DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.009.

Mantel, Nathan; Haenszel, William (1959): Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease. In: *jnci* 22 (4), S. 719–748. DOI: 10.1093/jnci/22.4.719.

Marder, S. R.; Kramer, M.; Ford, L.; Eerdeken, E.; Lim, P.; Eerdeken, M.; Lowy, A. (2007): Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. In: *Biol Psychiatry* 62 (12), S. 1363–1370.

Marder, S. R.; Meibach, R. C. (1994): Risperidone in the treatment of schizophrenia. In: *Am J Psychiatry* 151 (6), S. 825–835.

Meltzer, Herbert Y. (1989): Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. In: *Psychopharmacology* 1989 (99), S. 18–27.

Meltzer, Herbert Y. (2013): Update on typical and atypical antipsychotic drugs. In: *Annual review of medicine* 64, S. 393–406. DOI: 10.1146/annurev-med-050911-161504.

Min, S. K.; Rhee, C. S.; Kim, C. E.; Kang, D. Y. (1993): Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients: a parallel group double-blind comparative trial. In: *Yonsei Med J* 34 (2), S. 179–190.

Mitsukuni, Murasaki; Sadanori, Miura; Itaru, Yamashita; Yukiteru, Machiyama; Toshio, Yamauchi; Teruo, Okuma; Michio, Toru; Sadanobu, Ushijima; Kunitoshi, Kamijima; Gohei, Yagi (1993): Efficacy of a New Antipsychotic, Risperidone, on Schizophrenia. A comparative double-blind study with haloperidol. In: *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 21 (2), S. 221–259.

Morin, Daniel P.; Bernard, Michael L.; Madias, Christopher; Rogers, Paul A.; Thihalolipavan, Sudarone; Estes, N. MarkA. (2016): The State of the Art. In: *Mayo Clinic Proceedings* 91 (12), S. 1778–1810. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.08.022.

NCT00563706 (2007): Study Evaluating Vabicaserin in Subjects With Schizophrenia. [Http://clinicaltrials.gov/show/NCT00563706](http://clinicaltrials.gov/show/NCT00563706)</web_address>. Unter Mitarbeit von Pfizer.

Niskanen, Pekk et al. (1974): Results of a comparative double-blind study with clozapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenic patients. In: *Psychiatria Fennica*, S. 307–313.

Owen, Michael J.; Sawa, Akira; Mortensen, Preben B. (2016): Schizophrenia. In: *The Lancet* 388 (10039), S. 86–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.

Peuskens, J. (1995): Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. In: *Br J Psychiatry* 166 (6), 712-26; discussion 727-33.

Peuskens, J.; Bech, P.; Moller, H. J.; Bale, R.; Fleurot, O.; Rein, W. (1999): Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. In: *Psychiatry Res* 88 (2), S. 107–117.

Peuskens, J.; Link, C. G. (1997): A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. In: *Acta Psychiatr Scand* 96 (4), S. 265–273.

Pfizer (1997): Study report of study 128-301. In: *data on file* 1997 (173), S. 128–301.

Polcwiartek, Christoffer; Kragholm, Kristian; Schjerning, Ole; Graff, Claus; Nielsen, Jimmi (2016): Cardiovascular safety of antipsychotics. A clinical overview. In: *Expert Opinion on Drug Safety* 15 (5), S. 679–688. DOI: 10.1517/14740338.2016.1161021.

Potkin, S. G.; Saha, A. R.; Kujawa, M. J.; Carson, W. H.; Ali, M.; Stock, E.; Stringfellow, J.; Ingenito, G.; Marder, S. R. (2003): Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. In: *Archives of General Psychiatry* 60 (7), S. 681–690.

Ray, Wayne A.; Chung, Cecilia P.; Murray, Katherine T.; Hall, Kathi; Stein, C. Michael (2009): Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death.

In: *The New England Journal of Medicine* 2009 (360), S. 225–235. DOI: 10.1097/01.SA.0000360612.83083.3e.

Rickels, K.; Byrny, H.; Valentine, J.; Postel, W.; Norstad, N.; Downing, R. (1978): Double-Blind Trial of Thiothixene and Chlorpromazine in Acute Schizophrenia. In: *Int. Pharmacopsychiat.* 1978 (13), S. 50–57.

Robinson, Delbert; Woerner, Margaret G.; Alvir, Jose Ma. J.; Bilder, Robert; Goldman, Robert; Geisler, Stephen; Koreen, Amy; Sheitman, Brian; Chakos, Miranda; Mayerhoff, David; Lieberman, Jeffrey A. (1999): Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. In: *Arch Gen Psychiatry* 56 (3), S. 241. DOI: 10.1001/archpsyc.56.3.241.

Safferman, A.; Lieberman, J. A.; Kane, J. M.; Szymanski, S.; Kinon, B. (1991): Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. In: *Schizophrenia bulletin* 17 (2), S. 247–261. DOI: 10.1093/schbul/17.2.247.

Sarai, K.; Okada, M. (1987): Comparison of efficacy of zotepine and thiothixene in schizophrenia in a double-blind study. In: *Pharmacopsychiatry* 20 (1 Spec No), S. 38–46.

Schmidt, Mark E.; Kent, Justine M.; Daly, Ella; Janssens, Luc; van Osselaer, Nancy; Hüsken, Gitta; Angheliescu, Ion-George; van Nueten, Luc (2012): A double-blind, randomized, placebo-controlled study with JNJ-37822681, a novel, highly selective, fast dissociating D₂ receptor antagonist in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 22 (10), S. 721–733. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.02.007.

Shen, J. H.; Zhao, Y.; Rosenzweig-Lipson, S.; Popp, D.; Williams, J. B.; Giller, E.; Detke, M. J.; Kane, J. M. (2014): A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia. In: *J Psychiatr Res* 53, S. 14–22. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.02.012.

Simpson, G. M.; Glick, I. D.; Weiden, P. J.; Romano, S. J.; Siu, C. O. (2004): Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. In: *Am J Psychiatry* 161 (10), S. 1837–1847.

Small, J. G.; Hirsch, S. R.; Arvanitis, L. A.; Miller, B. G.; Link, C. G. (1997): Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. In: *Archives of General Psychiatry* 54 (6), S. 549–557.

Snarr, Brian S.; Phan, Stephanie V.; Garner, Amy; Vandenberg, Amy M.; Barth, Kelly S. (2010): Symptomatic Bradycardia with Oral Aripiprazole and Oral Ziprasidone. In: *Annals of Pharmacotherapy* 44 (4), S. 760–763. DOI: 10.1345/aph.1M621.

Statistisches Bundesamt (Destatis): Todesursachen in Deutschland. 2015 2017 (Fachserie 12 Reihe 4), zuletzt geprüft am 29.11.2017.

The Cochrane Collaboration (2014): Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre.

Tollefson, G. D.; Beasley, C. M., Jr.; Tran, P. V.; Street, J. S.; Krueger, J. A.; Tamura, R. N.; Graffeo, K. A.; Thieme, M. E. (1997): Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. In: *Am J Psychiatry* 154 (4), S. 457–465.

Torniainen, Minna; Mittendorfer-Rutz, Ellenor; Tanskanen, Antti; Bjorkenstam, Charlotte; Suvisaari, Jaana; Alexanderson, Kristina; Tiihonen, Jari (2015): Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. In: *Schizophrenia bulletin* 41 (3), S. 656–663. DOI: 10.1093/schbul/sbu164.

Vita, A.; Peri, L. de; Deste, G.; Sacchetti, E. (2012): Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. In: *Translational psychiatry* 2, e190. DOI: 10.1038/tp.2012.116.

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

Wu, Chi-Shin; Tsai, Yu-Ting; Tsai, Hui-Ju (2015): Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death. A nation-wide case-crossover study. In: *Journal of the American Heart Association* 4 (2). DOI: 10.1161/JAHA.114.001568.

Zhang, Hongyan; Li, Huafang; Shu, Liang; Gu, Niufan; Wang, Gang; Weng, Yongzhen; Xie, Shiping; Zhang, Xinbao; Li, Ting; Ma, Cui; Yu, Wei; Parsons, Bruce;

Schou, Manjula (2011): Double-blind comparison of ziprasidone and risperidone in the treatment of Chinese patients with acute exacerbation of schizophrenia. In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 7, S. 77–85. DOI: 10.2147/NDT.S16664.

Zimbroff, D.; Warrington, L.; Loebel, A.; Yang, R.; Siu, C. (2007): Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study. In: *International Clinical Psychopharmacology* 2007 (22), S. 363–370.

Zohar, Joseph; Stahl, Stephen; Möller, Hans-Jürgen; Blier, Pierre; Kupfer, David; Yamawaki, Shigeto; Uchida, Hiroyuki; Drago, Filippo; Goodwin, Guy; Nutt, David (2017): The new Neuroscience based Nomenclature. NbN2r. Online verfügbar unter <https://nbn2r.com/about>, zuletzt geprüft am 06.04.2020.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich des Risikos einer Bradykardie zwischen Antipsychotika und Placebo.....	63
Abbildung 2: Vergleich des Risikos einer Bradykardie zwischen Haloperidol und anderen Antipsychotika	64
Abbildung 3: Vergleich des Risikos einer Bradykardie zwischen Olanzapin und Haloperidol	65
Abbildung 4: Vergleich des Risikos einer Bradykardie zwischen Ziprasidon und Haloperidol	65
Abbildung 5: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Antipsychotika und Placebo.....	69
Abbildung 6: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Amisulprid und Haloperidol	70
Abbildung 7: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Aripiprazol und Risperidon	71
Abbildung 8: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Chlorpromazin und anderen Antipsychotika	72
Abbildung 9: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Clozapin und anderen Antipsychotika	73

Abbildung 10: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Fluphenazin und anderen Antipsychotika	74
Abbildung 11: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Flupentixol und Olanzapin	75
Abbildung 12: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Haloperidol und anderen Antipsychotika	76
Abbildung 13: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Iloperidon und Ziprasidon.....	77
Abbildung 14: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Loxapin und anderen Antipsychotika	78
Abbildung 15: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Lurasidon und Quetiapin	79
Abbildung 16: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Molindon und Trifluoperazin.....	79
Abbildung 17: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Olanzapin und anderen Antipsychotika	80
Abbildung 18: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Paliperidon und Olanzapin	81
Abbildung 19: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Perphenazin und Risperidon	82
Abbildung 20: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Pimozid und Haloperidol	83
Abbildung 21: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Quetiapin und anderen Antipsychotika	83
Abbildung 22: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Risperidon und anderen Antipsychotika	85
Abbildung 23: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Sulpirid und Haloperidol	86
Abbildung 24: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Thioridazin und anderen Antipsychotika	87
Abbildung 25: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Thiothixen und anderen Antipsychotika	88
Abbildung 26: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Trifluoperazin und anderen Antipsychotika	89

Abbildung 27: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Ziprasidon und anderen Antipsychotika	90
Abbildung 28: Vergleich des Risikos einer Tachykardie zwischen Zotepin und anderen Antipsychotika	91
Abbildung 29: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Antipsychotika und Placebo.....	93
Abbildung 30: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Amisulprid und anderen Antipsychotika.....	94
Abbildung 31: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Aripiprazol und Ziprasidon	95
Abbildung 32: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Chlorpromazin und anderen Antipsychotika	96
Abbildung 33: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Clozapin und Chlorpromazin	97
Abbildung 34: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Flupentixol und Olanzapin	97
Abbildung 35: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Haloperidol und anderen Antipsychotika	98
Abbildung 36: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Olanzapin und anderen Antipsychotika	99
Abbildung 37: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Paliperidon und Olanzapin.....	100
Abbildung 38: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Perazin und Amisulprid.....	101
Abbildung 39: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Quetiapin und Risperidon	101
Abbildung 40: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Risperidon und anderen Antipsychotika	102
Abbildung 41: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Sertindol und Risperidon	103
Abbildung 42: Vergleich des Risikos einer anderen Rhythmusstörung zwischen Ziprasidon und anderen Antipsychotika.....	104
Abbildung 43: Übersicht über die Bewertung der methodischen Qualität aller eingeschlossenen Studien, Darstellung mit Balkendiagrammen	109

Abbildung 44: Bewertung der methodischen Qualität jeder einzelnen eingeschlossenen Studie im Detail.....	113
Abbildung 45: Funnel Plot für den Vergleich von Antipsychotika mit Placebo zum Outcome Tachykardie.....	114
Abbildung 46: Funnel Plot für den Vergleich von Chlorpromazin mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie.....	115
Abbildung 47: Funnel Plot für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie.....	115
Abbildung 48: Funnel Plot für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie.....	116
Abbildung 49: Funnel Plot für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie.....	117
Abbildung 50: Funnel Plot für den Vergleich von Ziprasidon mit den anderen Antipsychotika zum Outcome Tachykardie.....	118
Abbildung 51: Suchstrategie (Huhn et al. 2019)	161

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis	3
Tabelle 2: Bewertungskriterien des Risk of Bias (nach dem Handbuch „Beschreibung der Parameter der Datenbank“ der Arbeitsgruppe von Professor Leucht, basierend auf den Kriterien des Cochrane Handbook for Systematic Reviews (Higgins und Green 2011); eigene Darstellung, eigene Übersetzung ins Deutsche).....	20
Tabelle 3: PRISMA-Diagramm (nach Huhn et al. 2019 von: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal).....	30
Tabelle 4: Charakteristika der eingeschlossenen Studien in alphabetischer Reihenfolge	32
Tabelle 5: Darstellung der verschiedenen Rhythmusstörungen nach dem Schema Ereignisse/Patienten.....	108
Tabelle 6: Übersicht über die Bewertung der methodischen Qualität aller eingeschlossenen Studien, tabellarische Darstellung mit genauen Prozentangaben	110

Tabelle 7: Einschlusskriterien für die Medikamentendosis bei Studien mit festgelegter Dosierung nach Gardner et al. 2010.....	160
---	-----

9 Anhang

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung
Fakultät für Medizin

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien über die Effekte von Antipsychotika
auf die Herzfrequenz und andere Rhythmusstörungen

in Fakultät für Medizin, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Sektion

Evidenzbasiert Medizin in der Psychiatrie

Fakultät, Institut, Lehrstuhl, Klinik, Krankenhaus, Abteilung

unter der Anleitung und Betreuung durch: Dr. med. Maximilian Huhn und Prof. Dr. Stefan Leucht ohne sonstige Hilfe erstellt
und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von
Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise
erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung
vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in _____
veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung

hat der Veröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für
den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am _____ bei der Fakultät für _____
_____ der
Hochschule _____ unter
Vorlage einer Dissertation mit dem Thema _____
_____ die
Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: _____

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28
(Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer
falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

einverstanden, nicht einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift

Tabelle 7: Einschlusskriterien für die Medikamentendosis bei Studien mit festgelegter Dosierung nach Gardner et al. 2010

Medikament	Zieldosierung/maximale Dosierung
Amisulprid	400-800/1000
Aripiprazol	15-30/30
Asenapin	10-20/20*
Benperidol	1-3/3.5
Clopenthixol	22-90/138
Chlorpromazin	300-600/800
Clotiapin	
Clozapin	200-500/800
Flupenthixol	5-12/18
Fluphenazin	5-15/20
Haloperidol	5-10/20
Iloperidon	12-24/24*
Levomepromazin	150-400/500
Loxapin	20-100/200
Lurasidon	40-160/160*#
Molindon	50-188/225
Olanzapin	10-20/30
Paliperidon	6-9/12
Perazin	n.i.
Perphenazin	12-24/42
Pimozid	4-6/10
Quetiapin	400-800/1000
Risperidon	4-6/8.5
Sertindol	12-20/22
Sulpirid	300-600/1000
Thioridazin	200-500/800
Trifluoperazin	10-20/35
Ziprasidon	120-160/200
Zotepin	100-300/400

Zuclopenthixol	20-60/80
----------------	----------

*nicht in der Richtlinie enthalten, stattdessen wurde die vom US-Beipackzettel empfohlene Dosierung verwendet

es sollte erwähnt werden, dass nach Analyse einer Studie, die nach der Zulassung durch die FDA abgeschlossen wurde, die im Beipackzettel empfohlene Dosierung auf 160mg/Tag erhöht wurde

Abbildung 51: Suchstrategie (Huhn et al. 2019)

Original search October 2016

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to September Week 4 2016>

Search Strategy:

-
- 1 (Acepromazine or Acetophenazine or Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Blonanserin or Bromperidol or Butaperazine or Carpipramine or Chlorproethazine or Chlorpromazine or Chlorprothixene or Clozapine or Clozapine or Clozapine or Cyamemazine or Cyamemazine or Dixyrazine or Droperidol or Fluanisone or Flupehenazine or Flupenthixol or Flupentixol or Fluphenazine or Fluspirilen or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Levosulpiride or Lithium or Loxapine or Loxapinsuccinate or Lurasidone or Melperone or Mepazine or Mesoridazine or Methotrimeprazine or Molindone or Moperone or Mosapramine or Olanzapine or Oxypertine or Paliperidone or Penfluridol or Perazine or Periciazine or Pericyazine or Perospirone or Perphenazine or Pimozide or Pipamperone or Pipothiazine or Pipothiazine or Prochlorperazine or Promazine or Promethazine or Prothipendyl or Quetiapine or Remoxipiride or Reserpine or Risperidone or Risperdal or Risperidone or Seroquel or Sertindole or Stelazine or Sulpiride or Sultopride or Thiopropazate or Thioproperazine or Thioridazine or Tiospirone or Thiothixen or Tiapride or Tiotixene or Trifluoperazine or Trifluoperidol or trifluoperidol or Triflupromazine or trifluperazine or Veralipride or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).mp. (134617)
 - 2 (Antipsychoti\$ or Anti-psychotic\$ or Neurolepic\$ or Neurolept\$).mp. (68689)
 - 3 Antipsychotic Agents/ (48799)
 - 4 or/1-3 (168445)
 - 5 exp Placebos/ (33734)
 - 6 placebo.tw. (169937)
 - 7 or/5-6 (183564)
 - 8 exp schizophrenia/ (99224)
 - 9 exp Paranoid Disorders/ (3931)
 - 10 schizo\$.mp. (143591)
 - 11 hebephreni\$.mp. (272)
 - 12 oligophreni\$.mp. (1094)
 - 13 psychotic\$.mp. (58621)
 - 14 psychosis.mp. (27678)
 - 15 psychoses.mp. (20127)
 - 16 or/8-15 (193019)
 - 17 exp clinical trial/ (759975)

- 18 exp randomized controlled trials/ (112472)
- 19 exp double-blind method/ (139724)
- 20 exp single-blind method/ (22909)
- 21 exp cross-over studies/ (39763)
- 22 randomized controlled trial.pt. (432377)
- 23 clinical trial.pt. (506031)
- 24 controlled clinical trial.pt. (91773)
- 25 (clinic\$ adj2 trial).mp. (627099)
- 26 (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$).mp. (572524)
- 27 (crossover or cross-over).mp. (71611)
- 28 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (192757)
- 29 randomi\$.mp. (660138)
- 30 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (186901)
- 31 or/17-30 (1112912)
- 32 4 and 7 and 16 and 31 (2591)
- 33 limit 32 to ed=20140607-20161011 (263)

Database: Embase <1974 to 2016 Week 41>

Search Strategy:

-
- 1 (Acepromazine or Acetophenazine or Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Blonanserin or Bromperidol or Butaperazine or Carpipramine or Chlorproethazine or Chlorpromazine or Chlorprothixene or Clozapine or Clozapine or Clozapine or Clozapine or Cyamemazine or Cyamemazine or Dixyrazine or Droperidol or Fluanisone or Flupenthixol or Flupenthixol or Flupenthixol or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilen or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Levosulpiride or Lithium or Loxapine or Loxapinsuccinate or Lurasidone or Melperone or Mepazine or Mesoridazine or Methotrimeprazine or Molindone or Moperone or Mosapramine or Olanzapine or Oxypertine or Paliperidone or Penfluridol or Perazine or Periciazine or Pericyazine or Perospirone or Perphenazine or Pimozide or Pipamperone or Pipothiazine or Pipothiazine or Prochlorperazine or Promazine or Promethazine or Prothipendyl or Quetiapine or Remoxipiride or Reserpine or Risperone or Risperdal or Risperidone or Seroquel or Sertindole or Stelazine or Sulpiride or Sultopride or Thiopropazine or Thiopropazine or Thioridazine or Tiospirone or Thiothixen or Tiapride or Tiotixene or Trifluoperazine or Trifluoperidol or trifluoperidol or Triflupromazine or trifluperazine or Veralipride or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).mp. (274234)
 - 2 (Antipsychoti\$ or Anti-psychotic\$ or Neurolepic\$ or Neurolept\$).mp. (110686)
 - 3 neuroleptic agent/ (73095)
 - 4 or/1-3 (320703)
 - 5 exp placebo/ (323475)
 - 6 placebo.tw. (244672)
 - 7 or/5-6 (383830)
 - 8 exp schizophrenia/ (168572)
 - 9 exp psychosis/ (254834)
 - 10 schizo\$.mp. (200370)
 - 11 hebephreni\$.mp. (915)
 - 12 oligophreni\$.mp. (1686)
 - 13 psychotic\$.mp. (45296)
 - 14 psychosis.mp. (114103)

- 18 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (35986)
 19 randomi\$.mp. (63633)
 20 crossover.mp. (6185)
 21 or/17-20 (103533)
 22 7 and 16 and 21 (2403)
 23 limit 22 to up=20140607-20161011 (311)

Pubmed

#19	Search (#1 and #6 and #10 and #16 and #18)	123
#18	Search ("2014/06/07"[Date - Create] : "2016/10/11"[Date - Create])	2660576
#16	Search (#12 or #14 or #15)	95195
#15	Search ((schizo* or hebephreni* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses)[Text Word])	19
#14	Search "Paranoid Disorders"[Mesh]	3876
#12	Search "Schizophrenia"[Mesh]	92621
#10	Search (#8 or #9)	193347
#9	Search placebo[Text Word]	179921
#8	Search "Placebos"[Mesh]	33244
#6	Search (#2 or #3 or #5)	183439
#5	Search "Antipsychotic Agents"[Mesh]	46802
#3	Search ((Antipsychoti* or Anti-psychotic* or Neurolepic* or Neurolept*))	71007
#2	Search ((Acepromazine or Acetophenazine or Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Blonanserin or Bromperidol or Butaperazine or Carpipramine or Chlorproethazine or Chlorpromazine or Chlorprothixene or Clozapamine or Clopentixol or Clopenthixol or Clothiapine or Clotiapine or Clozapine or Cyamemazine or Cyamepromazine or Dixyrazine or Droperidol or Fluanisone or Flupehenazine or Flupenthixol or Flupentixol or Fluphenazine or Fluspirilen or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Levosulpiride or Lithium or Loxapine or Loxapinsuccinate or Lurasidone or Melperone or Mepazine or Mesoridazine or Methotrimeprazine or Molindone or Moperone or Mosapramine or Olanzapine or Oxypertine or Paliperidone or Penfluridol or Perazine or Pericazine or Pericyazine or Perospirone or Perphenazine or Pimozide or Pipamperone or Pipothiazine or Pipotiazine or Prochlorperazine or Promazine or Promethazine or Prothipendyl or Quetiapine or Remoxipiride or Reserpine or Risperone or Risperdal or Risperidone or Seroquel or Sertindole or Stelazine or Sulpiride or Sultopride or Thiopropazate or Thioproperazine or Thioridazine or Tiospirone or Thiothixen or Tiapride or Tiotixene or Trifluoperazine or Trifluoperidol or trifluoperidol or Triflupromazine or trifluoperazine or Veralipride or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol))	148349
#1	Search ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))	3359830

Cochrane

ID Search

#1 (Acepromazine or Acetophenazine or Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Blonanserin or Bromperidol or Butaperazine or Carpipramine or Chlorproethazine or Chlorpromazine or

Chlorprothixene or Clozapramine or Clopenthixol or Clopentixol or Clothiapine or Clotiapine or Clozapine or Cyamemazine or Cyamepromazine or Dixyrazine or Droperidol or Fluanisone or Flupehenazine or Flupenthixol or Flupentixol or Fluphenazine or Fluspirilen or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Levosulpiride or Lithium or Loxapine or Loxapinsuccinate or Lurasidone or Melperone or Mepazine or Mesoridazine or Methotrimeprazine or Molindone or Moperone or Mosapramine or Olanzapine or Oxypertine or Paliperidone or Penfluridol or Perazine or Periciazine or Pericyazine or Perospirone or Perphenazine or Pimozide or Pipamperone or Pipothiazine or Pipotiazine or Prochlorperazine or Promazine or Promethazine or Prothipendyl or Quetiapine or Remoxipiride or Reserpine or Risperone or Risperdal or Risperidone or Seroquel or Sertindole or Stelazine or Sulpiride or Sultopride or Thiopropazate or Thioproperazine or Thioridazine or Tiospirone or Thiothixen or Tiapride or Tiotixene or Trifluoperazine or Trifluperidol or trifluoperidol or Triflupromazine or trifluperazine or Veralipride or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 (Antipsychoti* or Anti-psychotic* or Neurolepic* or Neurolept*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees

#4 #1 or #2 or #3

#5 MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees

#6 Placebo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#7 #5 or #6

#8 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees

#9 MeSH descriptor: [Paranoid Disorders] explode all trees

#10 schizo* or hebephreni* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#11 #8 or #9 or #10

#12 #4 and #7 and #11 in Trials limited to publication year 2014-2016 (312)

BIOSIS

16 [172](#) #15 AND #14 AND #13 AND #10 AND #1

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

15 [15,374](#) **TOPIC:** ((schizo* or hebephreni* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses)) **OR TITLE:** ((schizo* or hebephreni* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses))

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

14 [12,809](#) **TOPIC:** (Placebo*) **OR TITLE:** (Placebo*)

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

13 [12,645](#) #12 OR #11

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

12 [8,278](#) **TOPIC:** (Antipsychoti* or Anti-psychotic* or Neurolepic* or Neurolept*) **OR TITLE:** (Antipsychoti* or Anti-psychotic* or Neurolepic* or Neurolept*)

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

11 [7,453](#) **TOPIC:** (Acepromazine or Acetophenazine or Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Blonanserin or Bromperidol or Butaperazine or Carpipramine or Chlorproethazine or Chlorpromazine or Chlorprothixene or Clozapramine or Clopenthixol or Clopentixol or Clothiapine or Clotiapine or Clozapine or Cyamemazine or Cyamepromazine or Dixyrazine or Droperidol or Fluanisone or Flupehenazine or Flupenthixol or Flupentixol or Fluphenazine or Fluspirilen or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Levosulpiride or Lithium or Loxapine or Loxapinsuccinate or Lurasidone or Melperone or Mepazine or Mesoridazine

or Methotrimeprazine or Molindone or Moperone or Mosapramine or Olanzapine or Oxypertine or Paliperidone or Penfluridol or Perazine or Periciazine or Pericyazine or Perospirone or Perphenazine or Pimozide or Pipamperone or Pipothiazine or Pipotiazine or Prochlorperazine or Promazine or Promethazine or Prothipendyl or Quetiapine or Remoxipiride or Reserpine or Riospirone or Risperdal or Risperidone or Seroquel or Sertindole or Stelazine or Sulpiride or Sultopride or Thiopropazate or Thioproperazine or Thioridazine or Tiospirone or Thiothixen or Tiapride or Tiotixene or Trifluoperazine or Trifluperidol or trifluoperidol or Triflupromazine or trifluperazine or Veralipride or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol) OR TITLE: (Acepromazine or Acetophenazine or Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Blonanserin or Bromperidol or Butaperazine or Carpipramine or Chlorproethazine or Chlorpromazine or Chlorprothixene or Clozapramine or Clopenthixol or Clopenthixol or Clothiapine or Clotiapine or Clozapine or Cyamemazine or Cyamepromazine or Dixyrazine or Droperidol or Fluanisone or Fluphenazine or Flupenthixol or Flupentixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Levosulpiride or Lithium or Loxapine or Loxapinsuccinate or Lurasidone or Melperone or Mepazine or Mesoridazine or Methotrimeprazine or Molindone or Moperone or Mosapramine or Olanzapine or Oxypertine or Paliperidone or Penfluridol or Perazine or Periciazine or Pericyazine or Perospirone or Perphenazine or Pimozide or Pipamperone or Pipothiazine or Pipotiazine or Prochlorperazine or Promazine or Promethazine or Prothipendyl or Quetiapine or Remoxipiride or Reserpine or Riospirone or Risperdal or Risperidone or Seroquel or Sertindole or Stelazine or Sulpiride or Sultopride or Thiopropazate or Thioproperazine or Thioridazine or Tiospirone or Thiothixen or Tiapride or Tiotixene or Trifluoperazine or Trifluperidol or trifluoperidol or Triflupromazine or trifluperazine or Veralipride or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol)

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

10 [48,402](#) #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #3 OR #2

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

9 [4,108](#) TS=crossover* OR TI=crossover*

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

8 [65](#) TS=(randomi* Near/1 assign*) or TI=(randomi* Near/1 assign*)

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

7 [14](#) TS=(randomi* Near/1 allocate*) or TI=(randomi* Near/1 allocate*)

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

6 [10,813](#) #5 AND #4

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

5 [22,480](#) TS=(mask* OR blind*) OR TI=(mask* OR blind*)

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

4 [250,320](#) TS=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*) OR TI=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*)

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

3 [43,534](#) TI=(randomi*) OR TS=(randomi*)

Indexes=BCI Timespan=2014-2016

2 [27,545](#) TS=(Randomized clinical trial*) OR TI=(Randomized clinical trial*)

1 [923,561](#) TA=(Hominidae)

Update search November 08th, 2017

Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> 08-11-17

- 1 Benperidol/ or Chlorpromazine/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Flupenthixol/ or Fluphenazine/ or Fluspirilene/ or Haloperidol/ or Methotrimeprazine/ or Loxapine/ or Molindone/ or Penfluridol/ or Perazine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixen/ or Trifluoperazine/ or Clopenthixol/ (59220)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (66930)
- 3 or/1-2 (85727)
- 4 exp schizophrenia/ (102222)
- 5 exp Paranoid Disorders/ (4115)
- 6 schizo\$.mp. (165120)
- 7 hebephreni\$.mp. (285)
- 8 oligophreni\$.mp. (1135)
- 9 psychotic\$.mp. (66059)
- 10 psychosis\$.mp. (34850)
- 11 psychoses\$.mp. (21241)
- 12 or/4-11 (222249)
- 13 exp clinical trial/ (859559)
- 14 exp randomized controlled trials/ (124530)
- 15 exp cross-over studies/ (45209)
- 16 randomized controlled trial.pt. (498672)
- 17 clinical trial.pt. (548437)
- 18 controlled clinical trial.pt. (99309)
- 19 (clinic\$ adj2 trial).mp. (719211)
- 20 (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$).mp. (686492)
- 21 (crossover or cross-over).mp. (91835)
- 22 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (231374)
- 23 randomi\$.mp. (825577)
- 24 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (228557)
- 25 or/13-24 (1354690)
- 26 3 and 12 and 25 (6843)
- 27 limit 26 to ed=20161117-20171108 (142)

Embase <1974 to 2017 Week 45> 08-11-17

- 1 Amisulpride/ or Aripiprazole/ or Asenapine/ or Benperidol/ or Brexpiprazole/ or Cariprazine/ or Chlorpromazine/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Flupenthixol/ or Fluphenazine/ or Fluspirilene/ or Haloperidol/ or Iloperidone/ or Levomepromazine/ or Loxapine/ or Lurasidone/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Paliperidone/ or Quetiapine/ or Penfluridol/ or Perazine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sertindole/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Tiotixene/ or Trifluoperazine/ or Ziprasidone/ or Zotepine/ or Zuclopenthixol/ (164376)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (80449)
- 3 or/1-2 (170244)
- 4 exp schizophrenia/ (171035)
- 5 exp psychosis/ (261313)
- 6 schizo\$.mp. (213225)
- 7 hebephreni\$.mp. (942)

8 oligophreni\$.mp. (1550)
 9 psychotic\$.mp. (48580)
 10 psychosis.mp. (117286)
 11 psychoses.mp. (12019)
 12 or/4-11 (319625)
 13 (clin\$ adj2 trial).mp. (1411147)
 14 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (266600)
 15 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (159704)
 16 randomi\$.mp. (1010534)
 17 crossover.mp. (85681)
 18 exp randomized-controlled-trial/ (480672)
 19 exp crossover-procedure/ (54013)
 20 exp randomization/ (76341)
 21 or/13-20 (1984816)
 22 3 and 12 and 21 (14661)

PsycINFO <1806 to October Week 5 2017> 08-11-17

1 Aripiprazole/ or Chlorpromazine/ or Clozapine/ or Fluphenazine/ or Haloperidol/ or Loxapine/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Quetiapine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixen/ or Trifluoperazine/ (18864)
 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (30668)
 3 or/1-2 (30799)
 4 exp schizophrenia/ (83402)
 5 exp Schizoaffective Disorder/ (2896)
 6 exp schizophreniform disorder/ (339)
 7 schizo\$.mp. (126961)
 8 exp psychosis/ (106639)
 9 hebephreni\$.mp. (539)
 10 oligophreni\$.mp. (521)
 11 psychotic\$.mp. (43539)
 12 psychosis.mp. (49799)
 13 psychoses.mp. (15056)
 14 or/4-13 (175047)
 15 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (23680)
 16 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (38788)
 17 randomi\$.mp. (70694)
 18 crossover.mp. (6597)
 19 or/15-18 (112844)
 20 3 and 14 and 19 (2845)

Cochrane Library 08-11-17

#1 MeSH descriptor: [Benperidol] this term only
 #2 MeSH descriptor: [Chlorpromazine] this term only
 #3 MeSH descriptor: [Clopenthixol] this term only
 #4 MeSH descriptor: [Clozapine] this term only
 #5 MeSH descriptor: [Flupenthixol] this term only
 #6 MeSH descriptor: [Fluphenazine] this term only
 #7 MeSH descriptor: [Fluspirilene] this term only
 #8 MeSH descriptor: [Haloperidol] this term only
 #9 MeSH descriptor: [Methotrimeprazine] this term only
 #10 MeSH descriptor: [Loxapine] this term only
 #11 MeSH descriptor: [Molindone] this term only
 #12 MeSH descriptor: [Penfluridol] this term only
 #13 MeSH descriptor: [Perazine] this term only
 #14 MeSH descriptor: [Perphenazine] this term only
 #15 MeSH descriptor: [Pimozide] this term only
 #16 MeSH descriptor: [Risperidone] this term only
 #17 MeSH descriptor: [Sulpiride] this term only
 #18 MeSH descriptor: [Thioridazine] this term only
 #19 MeSH descriptor: [Thiothixen] this term only
 #20 MeSH descriptor: [Trifluoperazine] this term only

- #21 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #22 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees
- #24 MeSH descriptor: [Paranoid Disorders] explode all trees
- #25 (schizo* or hebephrenic* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses).ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #26 #23 or #24 or #25
- #27 #22 and #26 in Trials = 6132

Pubmed 08-11-17

- #10 Search (#8 and #9) [146](#)
- #9 Search ("2016/11/17"[Date - Entrez] : "2017/11/08"[Date - Entrez]) [1087861](#)
- #8 Search ((#3 and #6 and #7)) [5365](#)
- #7 Search (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))) [1033765](#)
- #6 Search ((#4 or #5)) [199259](#)
- #5 Search (((("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh])) [131315](#)
- #4 Search (((schizo*[Title/Abstract] OR hebephrenic*[Title/Abstract] OR oligophreni*[Title/Abstract] OR psychotic*[Title/Abstract] OR psychosis[Title/Abstract] OR psychoses[Title/Abstract]))) [170390](#)
- #3 Search ((#1 or #2)) [81037](#)
- #2 Search (((Amisulpride[Title/Abstract] OR Aripiprazole[Title/Abstract] OR Asenapine[Title/Abstract] OR Benperidol[Title/Abstract] OR Brexpiprazole[Title/Abstract] OR Cariprazine[Title/Abstract] OR Chlorpromazine[Title/Abstract] OR Clopenthixol[Title/Abstract] OR Clozapine[Title/Abstract] OR Flupenthixol[Title/Abstract] OR Fluphenazine[Title/Abstract] OR Fluspirilene[Title/Abstract] OR Haloperidol[Title/Abstract] OR Iloperidone[Title/Abstract] OR Levomepromazine[Title/Abstract] OR Loxapine[Title/Abstract] OR Lurasidone[Title/Abstract] OR Molindone[Title/Abstract] OR Olanzapine[Title/Abstract] OR Paliperidone[Title/Abstract] OR Quetiapine[Title/Abstract] OR Penfluridol[Title/Abstract] OR Perazine[Title/Abstract] OR Perphenazine[Title/Abstract] OR Pimozide[Title/Abstract] OR Risperidone[Title/Abstract] OR Sertindole[Title/Abstract] OR Sulpiride[Title/Abstract] OR Thioridazine[Title/Abstract] OR Thiothixen[Title/Abstract] OR Trifluoperazine[Title/Abstract] OR Ziprasidone[Title/Abstract] OR Zotepine[Title/Abstract] OR Zuclopenthixol[Title/Abstract]))) [65192](#)
- #1 Search (("Brexpiprazole" [Supplementary Concept] or "sultopride" [Supplementary Concept] or "aripiprazole" [Supplementary Concept] or "Asenapine" [Supplementary Concept] or "Benperidol"[Mesh] or "cariprazine" [Supplementary Concept] or "Chlorpromazine"[Mesh] or "Clopenthixol"[Mesh] or "Clozapine"[Mesh] or "Flupenthixol"[Mesh] or "Fluphenazine"[Mesh] or "Fluspirilene"[Mesh] or "Haloperidol"[Mesh] or "iloperidone" [Supplementary Concept] or "Methotrimeprazine"[Mesh] or "Loxapine"[Mesh] or "lurasidone" [Supplementary Concept] or "Molindone"[Mesh] or "olanzapine" [Supplementary Concept] or "paliperidone" [Supplementary Concept] or "quetiapine" [Supplementary Concept] or "Penfluridol"[Mesh] or "Perazine"[Mesh] or "Perphenazine"[Mesh] or "Pimozide"[Mesh] or "Risperidone"[Mesh] or "sertindole" [Supplementary Concept] or "Sulpiride"[Mesh] or "Thioridazine"[Mesh] or "Thiothixen"[Mesh] or "Trifluoperazine"[Mesh] or "ziprasidone" [Supplementary Concept] or "zotepine" [Supplementary Concept] or "Clopenthixol"[Mesh])) [60649](#)

Biosis 08-11-17

- # 12 [2,225](#) #11 AND #10 AND #9
Indexes=BCI Timespan=All years
- # 11 [69,571](#) **TOPIC:** (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol)
Indexes=BCI Timespan=All years
- # 10 [151,674](#) **TOPIC:** (schizo* or hebephrenic* OR oligophreni* OR psychotic* OR psychosis OR psychoses)
Indexes=BCI Timespan=All years
- # 9 [380,429](#) #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #2 OR #1
Indexes=BCI Timespan=All years
- # 8 [39,548](#) **TOPIC:** (crossover*)
Indexes=BCI Timespan=All years
- # 7 [462](#) **TOPIC:** (randomi* Near/1 assign*)

Indexes=BCI Timespan=All years
6 [79](#) **TOPIC:** (randomi* Near/1 allocate*)
Indexes=BCI Timespan=All years
5 [121,630](#) #4 AND #3
Indexes=BCI Timespan=All years
4 [223,836](#) **TOPIC:** (mask* OR blind*)
Indexes=BCI Timespan=All years
3 [2,240,458](#) **TOPIC:** (singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*)
Indexes=BCI Timespan=All years
2 [313,760](#) **TOPIC:** (randomi*)
Indexes=BCI Timespan=All years
1 [163,861](#) **TOPIC:** (Randomized clinical trial*)
Indexes=BCI Timespan=All years

Clinicaltrials.gov 09-11-17

First posted 18/11/16-09/11/17

Intervention Amisulpride / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Aripiprazole / Condition Schizophrenia / other terms Random = 3
Intervention Asenapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Benperidol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Brexpiprazole / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Cariprazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Chlorpromazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Clopenthixol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Clozapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 2
Intervention Flupenthixol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Fluphenazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Fluspirilene / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Haloperidol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 1
Intervention Iloperidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Levomepromazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Loxapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Lurasidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 1
Intervention Molindone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Olanzapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 3
Intervention Paliperidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 1
Intervention Quetiapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Penfluridol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Perazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Perphenazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Pimozide / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Risperidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 5
Intervention Sertindole / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Sulpiride / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Thioridazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Thiothixen / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Trifluoperazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Ziprasidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Zotepine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Zuclopenthixol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Amisulpride / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Aripiprazole / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Asenapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Benperidol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Brexpiprazole / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Cariprazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Chlorpromazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Clopenthixol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Clozapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Flupenthixol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Fluphenazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Fluspirilene / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Haloperidol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Iloperidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Levomepromazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
Intervention Loxapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0

Intervention Lurasidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Molindone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Olanzapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 1
 Intervention Paliperidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Quetiapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Penfluridol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Perazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Perphenazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Pimozide / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Risperidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Sertindole / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Sulpiride / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Thioridazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Thiothixen / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Trifluoperazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Ziprasidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Zotepine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Zuclopenthixol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Amisulpride / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Aripiprazole / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Asenapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Benperidol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Brexpiprazole / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Cariprazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Chlorpromazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Clopenthixol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Clozapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Flupenthixol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Fluphenazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Fluspirilene / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Haloperidol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Iloperidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Levomepromazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Loxapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Lurasidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Molindone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Olanzapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Paliperidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Quetiapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Penfluridol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Perazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Perphenazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Pimozide / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Risperidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Sertindole / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Sulpiride / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Thioridazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Thiothixen / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Trifluoperazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Ziprasidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Zotepine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Zuclopenthixol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Amisulpride / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Aripiprazole / Condition Psychosis / other terms Random = 5
 Intervention Asenapine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Benperidol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Brexpiprazole / Condition Psychosis / other terms Random = 6
 Intervention Cariprazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Chlorpromazine / Condition Psychosis / other terms Random = 1
 Intervention Clopenthixol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Clozapine / Condition Psychosis / other terms Random = 2
 Intervention Flupenthixol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Fluphenazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Fluspirilene / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Haloperidol / Condition Psychosis / other terms Random = 5
 Intervention Iloperidone / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Levomepromazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Loxapine / Condition Psychosis / other terms Random = 0

Intervention Lurasidone / Condition Psychosis / other terms Random = 2
 Intervention Molindone / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Olanzapine / Condition Psychosis / other terms Random = 4
 Intervention Paliperidone / Condition Psychosis / other terms Random = 1
 Intervention Quetiapine / Condition Psychosis / other terms Random = 3
 Intervention Penfluridol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Perazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Perphenazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Pimozide / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Risperidone / Condition Psychosis / other terms Random = 6
 Intervention Sertindole / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Sulpiride / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Thioridazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Thiothixen / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Trifluoperazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Ziprasidone / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Zotepine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Zuclopenthixol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Total = 52

WHO ICTRP 09-11-17

Amisulpride and schizo* and random* = 0
 Aripiprazole and schizo* and random* = 4
 Asenapine and schizo* and random* = 0
 Benperidol and schizo* and random* = 0
 Brexpiprazole and schizo* and random* = 1
 Cariprazine and schizo* and random* = 0
 Chlorpromazine and schizo* and random* = 0
 Clopenthixol and schizo* and random* = 0
 Clozapine and schizo* and random* = 4
 Flupenthixol and schizo* and random* = 1
 Fluphenazine and schizo* and random* = 1
 Fluspirilene and schizo* and random* = 0
 Haloperidol and schizo* and random* = 0
 Iloperidone and schizo* and random* = 0
 Levomepromazine and schizo* and random* = 0
 Loxapine and schizo* and random* = 0
 Lurasidone and schizo* and random* = 2
 Molindone and schizo* and random* = 0
 Olanzapine and schizo* and random* = 5
 Paliperidone and schizo* and random* = 3
 Quetiapine and schizo* and random* = 2
 Penfluridol and schizo* and random* = 0
 Perazine and schizo* and random* = 0
 Perphenazine and schizo* and random* = 0
 Pimozide and schizo* and random* = 0
 Risperidone and schizo* and random* = 5
 Sertindole and schizo* and random* = 0
 Sulpiride and schizo* and random* = 0
 Thioridazine and schizo* and random* = 0
 Thiothixen and schizo* and random* = 0
 Trifluoperazine and schizo* and random* = 0
 Ziprasidone and schizo* and random* = 0
 Zotepine and schizo* and random* = 0
 Zuclopenthixol and schizo* and random* = 1
 Amisulpride and psycho* and random* = 0
 Aripiprazole and psycho* and random* = 1
 Asenapine and psycho* and random* = 0
 Benperidol and psycho* and random* = 0
 Brexpiprazole and psycho* and random* = 0
 Cariprazine and psycho* and random* = 0
 Chlorpromazine and psycho* and random* = 0
 Clopenthixol and psycho* and random* = 0
 Clozapine and psycho* and random* = 0
 Flupenthixol and psycho* and random* = 3
 Fluphenazine and psycho* and random* = 1

Fluspirilene and psycho* and random* = 0
 Haloperidol and psycho* and random* = 2
 Iloperidone and psycho* and random* = 0
 Levomepromazine and psycho* and random* = 0
 Loxapine and psycho* and random* = 1
 Lurasidone and psycho* and random* = 1
 Molindone and psycho* and random* = 0
 Olanzapine and psycho* and random* = 2
 Paliperidone and psycho* and random* = 1
 Quetiapine and psycho* and random* = 1
 Penfluridol and psycho* and random* = 0
 Perazine and psycho* and random* = 0
 Perphenazine and psycho* and random* = 0
 Pimozide and psycho* and random* = 0
 Risperidone and psycho* and random* = 1
 Sertindole and psycho* and random* = 0
 Sulpiride and psycho* and random* = 0
 Thioridazine and psycho* and random* = 0
 Thiothixen and psycho* and random* = 0
 Trifluoperazine and psycho* and random* = 0
 Ziprasidone and psycho* and random* = 0
 Zotepine and psycho* and random* = 0
 Zuclophenthixol and psycho* and random* = 1
 Total = 44

Update search January 08th, 2019

Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> 08-01-19

- 1 Benperidol/ or Chlorpromazine/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Flupenthixol/ or Fluphenazine/ or Fluspirilene/ or Haloperidol/ or Methotrimeprazine/ or Loxapine/ or Molindone/ or Penfluridol/ or Perazine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixen/ or Trifluoperazine/ or Clopenthixol/ (56275)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclophenthixol).tw. (63499)
- 3 or/1-2 (81540)
- 4 exp schizophrenia/ (99304)
- 5 exp Paranoid Disorders/ (3997)
- 6 schizo\$.mp. (158756)
- 7 hebephreni\$.mp. (273)
- 8 oligophreni\$.mp. (1104)
- 9 psychotic\$.mp. (63780)
- 10 psychosis.mp. (33641)
- 11 psychoses.mp. (20460)
- 12 or/4-11 (214000)
- 13 exp clinical trial/ (814440)
- 14 exp randomized controlled trials/ (122359)
- 15 exp cross-over studies/ (44247)
- 16 randomized controlled trial.pt. (473543)
- 17 clinical trial.pt. (513891)
- 18 controlled clinical trial.pt. (92824)
- 19 (clinic\$ adj2 trial).mp. (677857)
- 20 (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$.mp. (659625)
- 21 (crossover or cross-over).mp. (87540)
- 22 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (218786)
- 23 randomi\$.mp. (794630)
- 24 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (221727)
- 25 or/13-24 (1302166)
- 26 3 and 12 and 25 (6491)
- 27 limit 26 to ed=20171108-20190108 (223)

Embase <1946 to January 07, 2019> 08-01-19

1 Amisulpride/ or Aripiprazole/ or Asenapine/ or Benperidol/ or Brexpiprazole/ or Cariprazine/ or Chlorpromazine/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Flupenthixol/ or Fluphenazine/ or Fluspirilene/ or Haloperidol/ or Iloperidone/ or Levomepromazine/ or Loxapine/ or Lurasidone/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Paliperidone/ or Quetiapine/ or Penfluridol/ or Perazine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sertindole/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Tiotixene/ or Trifluoperazine/ or Ziprasidone/ or Zotepine/ or Zuclopenthixol/ (159603)

2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (79613)

3 or/1-2 (165326)

4 exp schizophrenia/ (166874)

5 exp psychosis/ (257141)

6 schizo\$.mp. (213154)

7 hebephreni\$.mp. (877)

8 oligophreni\$.mp. (1268)

9 psychotic\$.mp. (50503)

10 psychosis.mp. (116097)

11 psychoses.mp. (9765)

12 or/4-11 (317083)

13 (clin\$ adj2 trial).mp. (1456592)

14 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (281503)

15 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (172480)

16 randomi\$.mp. (1095115)

17 crossover.mp. (90541)

18 exp randomized-controlled-trial/ (529503)

19 exp crossover-procedure/ (57710)

20 exp randomization/ (80721)

21 or/13-20 (2099842)

22 3 and 12 and 21 (14749)

23 2017??.em. (1929949)

24 2018??.em. (2406120)

25 "201901".em. (60646)

26 or/23-25 (4396715)

27 22 and 26 (1921)

PsycINFO <1806 to December Week 5 2018> 08-01-19

1 Aripiprazole/ or Chlorpromazine/ or Clozapine/ or Fluphenazine/ or Haloperidol/ or Loxapine/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Quetiapine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixen/ or Trifluoperazine/ (19269)

2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (31517)

3 or/1-2 (31648)

4 exp schizophrenia/ (85848)

5 exp Schizoaffective Disorder/ (2962)

6 exp schizophreniform disorder/ (343)

7 schizo\$.mp. (131634)

8 exp psychosis/ (110002)

9 hebephreni\$.mp. (543)

10 oligophreni\$.mp. (522)

11 psychotic\$.mp. (45235)

12 psychosis.mp. (52047)

13 psychoses.mp. (15190)

14 or/4-13 (181282)

15 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (24705)

16 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (41339)

17 randomi\$.mp. (77268)

18 crossover.mp. (6986)

19 or/15-18 (121521)

20 3 and 14 and 19 (2944)

- #1 MeSH descriptor: [Benperidol] this term only
- #2 MeSH descriptor: [Chlorpromazine] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Clopenthixol] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Clozapine] this term only
- #5 MeSH descriptor: [Flupenthixol] this term only
- #6 MeSH descriptor: [Fluphenazine] this term only
- #7 MeSH descriptor: [Fluspirilene] this term only
- #8 MeSH descriptor: [Haloperidol] this term only
- #9 MeSH descriptor: [Methotrimeprazine] this term only
- #10 MeSH descriptor: [Loxapine] this term only
- #11 MeSH descriptor: [Molindone] this term only
- #12 MeSH descriptor: [Penfluridol] this term only
- #13 MeSH descriptor: [Perazine] this term only
- #14 MeSH descriptor: [Perphenazine] this term only
- #15 MeSH descriptor: [Pimozide] this term only
- #16 MeSH descriptor: [Risperidone] this term only
- #17 MeSH descriptor: [Sulpiride] this term only
- #18 MeSH descriptor: [Thioridazine] this term only
- #19 MeSH descriptor: [Thiothixen] this term only
- #20 MeSH descriptor: [Trifluoperazine] this term only
- #21 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #22 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees
- #24 MeSH descriptor: [Paranoid Disorders] explode all trees
- #25 (schizo* or hebephrenic* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #26 #23 or #24 or #25
- #27 #22 and #26 in Trials with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to Jan 2019, in Trials= 2151

Pubmed 09-01-19

- [#10](#) Search (#8 and #9) [172](#)
- [#9](#) Search ("2017/11/08"[Date - Entrez] : "2019/01/08"[Date - Entrez])
- [#8](#) Search ((#3 and #6 and #7))
- [#7](#) Search (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
- [#6](#) Search ((#4 or #5))
- [#5](#) Search (((("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh]))
- [#4](#) Search (((schizo*[Title/Abstract] OR hebephrenic*[Title/Abstract] OR oligophreni*[Title/Abstract] OR psychotic*[Title/Abstract] OR psychosis[Title/Abstract] OR psychoses[Title/Abstract])))
- [#3](#) Search ((#1 or #2))
- [#2](#) Search (((Amisulpride[Title/Abstract] OR Aripiprazole[Title/Abstract] OR Asenapine[Title/Abstract] OR Benperidol[Title/Abstract] OR Brexpiprazole[Title/Abstract] OR Cariprazine[Title/Abstract] OR Chlorpromazine[Title/Abstract] OR Clopenthixol[Title/Abstract] OR Clozapine[Title/Abstract] OR Flupenthixol[Title/Abstract] OR Fluphenazine[Title/Abstract] OR Fluspirilene[Title/Abstract] OR Haloperidol[Title/Abstract] OR Iloperidone[Title/Abstract] OR Levomepromazine[Title/Abstract] OR Loxapine[Title/Abstract] OR Lurasidone[Title/Abstract] OR Molindone[Title/Abstract] OR Olanzapine[Title/Abstract] OR Paliperidone[Title/Abstract] OR Quetiapine[Title/Abstract] OR Penfluridol[Title/Abstract] OR Perazine[Title/Abstract] OR Perphenazine[Title/Abstract] OR Pimozide[Title/Abstract] OR Risperidone[Title/Abstract] OR Sertindole[Title/Abstract] OR Sulpiride[Title/Abstract] OR Thioridazine[Title/Abstract] OR Thiothixen[Title/Abstract] OR Trifluoperazine[Title/Abstract] OR Ziprasidone[Title/Abstract] OR Zotepine[Title/Abstract] OR Zuclopenthixol[Title/Abstract])))
- [#1](#) Search (("Brexiprazole" [Supplementary Concept] or "sultopride" [Supplementary Concept] or "aripiprazole" [Supplementary Concept] or "Asenapine" [Supplementary Concept] or "Benperidol"[Mesh] or "cariprazine" [Supplementary Concept] or "Chlorpromazine"[Mesh] or "Clopenthixol"[Mesh] or "Clozapine"[Mesh] or "Flupenthixol"[Mesh] or "Fluphenazine"[Mesh] or "Fluspirilene"[Mesh] or "Haloperidol"[Mesh] or "iloperidone" [Supplementary Concept] or "Methotrimeprazine"[Mesh] or "Loxapine"[Mesh] or "lurasidone" [Supplementary Concept] or "Molindone"[Mesh] or "olanzapine" [Supplementary Concept] or "paliperidone" [Supplementary Concept] or "quetiapine" [Supplementary Concept] or "Penfluridol"[Mesh] or "Perazine"[Mesh] or "Perphenazine"[Mesh] or "Pimozide"[Mesh] or "Risperidone"[Mesh] or "sertindole" [Supplementary Concept] or

"Sulpiride"[Mesh] or "Thioridazine"[Mesh] or "Thiothixen"[Mesh] or "Trifluoperazine"[Mesh] or "ziprasidone" [Supplementary Concept] or "zotepine" [Supplementary Concept] or "Clopenthixol"[Mesh])

Biosis 08-01-19

12 [2302](#) #11 AND #10 AND #9

Indexes=BCI Timespan=All years

11 **TOPIC:** (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixen or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol)

Indexes=BCI Timespan=All years

10 **TOPIC:** (schizo* or hebephrenic* OR oligophreni* OR psychotic* OR psychosis OR psychoses)

Indexes=BCI Timespan=All years

9 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #2 OR #1

Indexes=BCI Timespan=All years

8 **TOPIC:** (crossover*)

Indexes=BCI Timespan=All years

7 **TOPIC:** (randomi* Near/1 assign*)

Indexes=BCI Timespan=All years

6 **TOPIC:** (randomi* Near/1 allocate*)

Indexes=BCI Timespan=All years

5 #4 AND #3

Indexes=BCI Timespan=All years

4 **TOPIC:** (mask* OR blind*)

Indexes=BCI Timespan=All years

3 **TOPIC:** (singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*)

Indexes=BCI Timespan=All years

2 **TOPIC:** (randomi*)

Indexes=BCI Timespan=All years

1 **TOPIC:** (Randomized clinical trial*)

Indexes=BCI Timespan=All years

Clinicaltrials.gov 10-01-19

First posted 09/11/17-10/01/19

Intervention Amisulpride / Condition Schizophrenia / other terms Random = 1
Intervention Aripiprazole / Condition Schizophrenia / other terms Random = 5
Intervention Asenapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 1
Intervention Benperidol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Brexpiprazole / Condition Schizophrenia / other terms Random = 2
Intervention Cariprazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 1
Intervention Chlorpromazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Clopenthixol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Clozapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 3
Intervention Flupenthixol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Fluphenazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Fluspirilene / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Haloperidol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Iloperidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 1
Intervention Levomepromazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Loxapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Lurasidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 4
Intervention Molindone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Olanzapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 7
Intervention Paliperidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 10
Intervention Quetiapine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 3
Intervention Penfluridol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Perazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Perphenazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Pimozide / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Risperidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 6
Intervention Sertindole / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Sulpiride / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Thioridazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
Intervention Thiothixen / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0

Intervention Trifluoperazine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
 Intervention Ziprasidone / Condition Schizophrenia / other terms Random = 3
 Intervention Zotepine / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
 Intervention Zuclopenthixol / Condition Schizophrenia / other terms Random = 0
 Intervention Amisulpride / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Aripiprazole / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Asenapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Benperidol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Brexpiprazole / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Cariprazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Chlorpromazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Clopenthixol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Clozapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Flupenthixol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Fluphenazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Fluspirilene / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Haloperidol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Iloperidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Levomepromazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Loxapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Lurasidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Molindone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Olanzapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 1
 Intervention Paliperidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Quetiapine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Penfluridol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Perazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Perphenazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Pimozide / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Risperidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Sertindole / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Sulpiride / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Thioridazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Thiothixen / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Trifluoperazine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Ziprasidone / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Zotepine / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Zuclopenthixol / Condition Schizophreniform / other terms Random = 0
 Intervention Amisulpride / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Aripiprazole / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Asenapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Benperidol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Brexpiprazole / Condition Schizoaffective / other terms Random = 1
 Intervention Cariprazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Chlorpromazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Clopenthixol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Clozapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Flupenthixol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Fluphenazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Fluspirilene / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Haloperidol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Iloperidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Levomepromazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Loxapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Lurasidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Molindone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Olanzapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Paliperidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 1
 Intervention Quetiapine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Penfluridol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Perazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Perphenazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Pimozide / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Risperidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Sertindole / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Sulpiride / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Thioridazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Thiothixen / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0

Intervention Trifluoperazine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Ziprasidone / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Zotepine / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Zuclophenthixol / Condition Schizoaffective / other terms Random = 0
 Intervention Amisulpride / Condition Psychosis / other terms Random = 1
 Intervention Aripiprazole / Condition Psychosis / other terms Random = 9
 Intervention Asenapine / Condition Psychosis / other terms Random = 1
 Intervention Benperidol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Brexpiprazole / Condition Psychosis / other terms Random = 8
 Intervention Cariprazine / Condition Psychosis / other terms Random = 3
 Intervention Chlorpromazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Clopenthixol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Clozapine / Condition Psychosis / other terms Random = 3
 Intervention Flupenthixol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Fluphenazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Fluspirilene / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Haloperidol / Condition Psychosis / other terms Random = 3
 Intervention Iloperidone / Condition Psychosis / other terms Random = 1
 Intervention Levomepromazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Loxapine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Lurasidone / Condition Psychosis / other terms Random = 8
 Intervention Molindone / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Olanzapine / Condition Psychosis / other terms Random = 6
 Intervention Paliperidone / Condition Psychosis / other terms Random = 10
 Intervention Quetiapine / Condition Psychosis / other terms Random = 6
 Intervention Penfluridol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Perazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Perphenazine / Condition Psychosis / other terms Random = 1
 Intervention Pimozide / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Risperidone / Condition Psychosis / other terms Random = 6
 Intervention Sertindole / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Sulpiride / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Thioridazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Thiothixen / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Trifluoperazine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Ziprasidone / Condition Psychosis / other terms Random = 3
 Intervention Zotepine / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Intervention Zuclophenthixol / Condition Psychosis / other terms Random = 0
 Total = 119

WHO ICTRP 10-01-19

Amisulpride and schizo* and random* = 1
 Aripiprazole and schizo* and random* = 5
 Asenapine and schizo* and random* = 1
 Benperidol and schizo* and random* = 0
 Brexpiprazole and schizo* and random* = 2
 Cariprazine and schizo* and random* = 2
 Chlorpromazine and schizo* and random* = 1
 Clopenthixol and schizo* and random* = 0
 Clozapine and schizo* and random* = 1
 Flupenthixol and schizo* and random* = 0
 Fluphenazine and schizo* and random* = 0
 Fluspirilene and schizo* and random* = 0
 Haloperidol and schizo* and random* = 1
 Iloperidone and schizo* and random* = 0
 Levomepromazine and schizo* and random* = 0
 Loxapine and schizo* and random* = 0
 Lurasidone and schizo* and random* = 6
 Molindone and schizo* and random* = 0
 Olanzapine and schizo* and random* = 6
 Paliperidone and schizo* and random* = 10
 Quetiapine and schizo* and random* = 4
 Penfluridol and schizo* and random* = 0
 Perazine and schizo* and random* = 0
 Perphenazine and schizo* and random* = 0
 Pimozide and schizo* and random* = 0

Risperidone and schizo* and random* = 8
Sertindole and schizo* and random* = 0
Sulpiride and schizo* and random* = 0
Thioridazine and schizo* and random* = 0
Thiothixen and schizo* and random* = 0
Trifluoperazine and schizo* and random* = 7
Ziprasidone and schizo* and random* = 1
Zotepine and schizo* and random* = 0
Zuclopenthixol and schizo* and random* = 0
Amisulpride and psycho* and random* = 1
Aripiprazole and psycho* and random* = 2
Asenapine and psycho* and random* = 0
Benperidol and psycho* and random* = 0
Brexpiprazole and psycho* and random* = 0
Cariprazine and psycho* and random* = 0
Chlorpromazine and psycho* and random* = 2
Clopenthixol and psycho* and random* = 0
Clozapine and psycho* and random* = 0
Flupenthixol and psycho* and random* = 0
Fluphenazine and psycho* and random* = 0
Fluspirilene and psycho* and random* = 0
Haloperidol and psycho* and random* = 2
Iloperidone and psycho* and random* = 0
Levomepromazine and psycho* and random* = 0
Loxapine and psycho* and random* = 0
Lurasidone and psycho* and random* = 2
Molindone and psycho* and random* = 0
Olanzapine and psycho* and random* = 3
Paliperidone and psycho* and random* = 1
Quetiapine and psycho* and random* = 2
Penfluridol and psycho* and random* = 0
Perazine and psycho* and random* = 0
Perphenazine and psycho* and random* = 0
Pimozide and psycho* and random* = 0
Risperidone and psycho* and random* = 1
Sertindole and psycho* and random* = 0
Sulpiride and psycho* and random* = 0
Thioridazine and psycho* and random* = 0
Thiothixen and psycho* and random* = 0
Trifluoperazine and psycho* and random* = 16
Ziprasidone and psycho* and random* = 0
Zotepine and psycho* and random* = 0
Zuclopenthixol and psycho* and random* = 0
Total = 88

10 Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stefan Leucht als Chef der Arbeitsgruppe für das Überlassen des Themas sowie die hervorragende Betreuung. Stets durfte ich mich an ihn wenden und wurde von ihm mit seinem Wissen und seiner Erfahrung unterstützt.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Maximilian Huhn, ohne den die Datenbank wohl nicht möglich gewesen wäre und der mir die nötigen Daten für diese Arbeit weitergeleitet hat. Vor allem aber war er mein wichtigster Ansprechpartner und stand mir immer schnell und hilfreich mit Rat zur Seite.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Johannes Schneider-Thoma, der mir viel über die Feinheiten der Studienanalyse beigebracht hat und bei Fragen immer mit Rat zur Seite stand.

Ein Dank gilt auch den anderen Doktoranden, die am Projekt mitgearbeitet haben: Frau Susanne Hartmann (ehemals Bächer), Herr Matteo Rabaioli, Frau Lio Bäckers, Frau Natalie Peter, Frau Leonie Reichelt und Frau Hannah Röder. Hervorheben möchte ich an dieser Stelle Frau Hartmann, die mich zusammen mit Herrn Dr. Huhn und Herrn Dr. Schneider-Thoma in das Projekt eingearbeitet hat.

Außerdem möchte ich ein herzliches Dankeschön für die gute Zusammenarbeit an Herrn Dr. Huhn, Herrn Dr. Schneider-Thoma, Herrn Dr. Philipp Rothe, Frau Zhu Yikang, Herrn Marc Krause, Frau Bäckers und Frau Peter aussprechen, die zeitgleich mit mir am Projekt gearbeitet haben.

Ein großes Dankeschön gilt außerdem meiner Familie, darunter mein Mentor Dr. Max Arndt, und insbesondere Hannah Röder, die mich immer wieder unterstützt und motiviert haben.