

Fakultät für Medizin

---

Systematische Übersichtsarbeit randomisierter Studien über anticholinerge Nebenwirkungen von Antipsychotika im Vergleich zu Placebo in der Akutbehandlung der Schizophrenie

---

Lio Bäckers

---

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. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stefan M. Leucht

---

2. Prof. Dr. Antonio Sarikas

---

Die Dissertation wurde am 15.02.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.06.2021 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

## I Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
1.1	Schizophrenie .....	5
1.2	Antipsychotika .....	6
1.2.1	Wirkmechanismus .....	6
1.2.2	Nebenwirkungen .....	7
1.2.3	Klassifikationssystem Neuroscience based Nomenclature (NbN) .....	10
1.3	Metaanalyse .....	12
1.4	Fragestellung .....	12
2	Methoden .....	14
2.1	Studienauswahl .....	14
2.1.1	Einschlusskriterien .....	14
2.1.2	Ausschlusskriterien .....	15
2.1.3	Literatursuche .....	16
2.1.4	Studienselektion und Datenextraktion .....	17
2.2	Ergebnisparameter .....	17
2.2.1	Mindestens eine anticholinerge Nebenwirkung (primärer Ergebnisparameter) .....	18
2.2.2	Obstipation, Akkommodationsstörung, Harnverhalt, Mundtrockenheit (sekundäre Ergebnisparameter) .....	19
2.3	Statistische Analyse .....	19
2.3.1	Datentyp .....	20
2.3.2	Effektstärke .....	20
2.3.3	Sensitivitätsanalyse .....	22
2.3.4	Heterogenität .....	22
2.3.5	Weitere Analysen .....	23
2.3.6	Small trial/Publikationsbias .....	24

2.3.7	Graphische Darstellung der Ergebnisse .....	24
2.3.8	Software .....	25
2.4	Studienqualität („Risk of Bias“) .....	26
3	Ergebnisse .....	31
3.1	Studiencharakteristika .....	31
3.2	Primärer Ergebnisparameter.....	55
3.2.1	Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung .....	55
3.3	Sekundäre Ergebnisparameter.....	62
3.3.1	Obstipation.....	62
3.3.2	Akkommodationsstörung.....	68
3.3.3	Harnverhalt .....	71
3.3.4	Mundtrockenheit .....	73
3.4	Subgruppenanalysen .....	78
3.4.1	Einteilung nach Neuroscience based Nomenclature (NbN).....	78
3.4.2	Meta-Regression .....	83
3.5	Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien („Risk of Bias“)... ..	84
3.6	Publikationsbias .....	89
3.6.1	Anzahl an Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung.....	89
3.6.2	Obstipation.....	93
3.6.3	Akkommodationsstörung.....	95
3.6.4	Mundtrockenheit .....	96
3.6.5	Subgruppenanalyse Einteilung nach NbN .....	98
4	Diskussion .....	102
5	Zusammenfassung.....	112
6	Literaturverzeichnis .....	117
7	Tabellenverzeichnis .....	128
8	Abbildungsverzeichnis .....	129

9	Anhang.....	131
10	Danksagung.....	153

## I Abkürzungsverzeichnis

5-HT1A receptor	Serotoninrezeptor
5-HT2 receptor	Serotoninrezeptor
95% CI	95-Prozent-Konfidenzintervall
Ach	Acetylcholin
ACR	assumed control risk
CI	Konfidenzintervall
D2 receptor	Dopaminrezeptor
EPS	Extrapyramidal-motorische Störung
H1	Histaminrezeptor
ITT	Intention-to-treat-Analyse
LUNSERS	Liverpool University Side-Effect Rating Scale
mAChR	Muscarinischer Acetylcholinrezeptor
MM	multimodal
n	Anzahl der Studienteilnehmer
N	Anzahl der Studien
NA	Noradrenalin
nAChR	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NA MM	Noradrenalin multimodal
NbN	Neuroscience-based Nomenclature
NE alpha-2 receptor	Noradrenalinrezeptor
NET	Norepinephrin
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
RCT	Randomisiert kontrollierte Studien
RevMan	Review Manager
RR	Risk Ratio, relatives Risiko
UKU scale	Udvalg for Kliniske Undersogelser Skala

Tabelle 1 Abkürzungsverzeichnis

# 1 Einleitung

## 1.1 Schizophrenie

Die Krankheit Schizophrenie hat aufgrund ihrer hohen Prävalenz von 1%, der langfristigen Therapie und den damit einhergehenden hohen Kosten für das Gesundheitssystem, der schlecht vorhersehbaren Prognose und der Beeinträchtigung von Patienten sowie Angehörigen (Willner et al., 2013) eine hohe Bedeutung in der Psychiatrie.

Bei der Diagnose Schizophrenie können sehr verschiedene Bereiche der Psychopathologie betroffen sein. Dazu gehören formale Denkstörungen, Störungen der Sprache, Störungen der Affektivität, Wahrnehmungsstörungen, inhaltliche Denkstörungen, Ich-Störungen, katatone Symptome, kognitive Defizite und vegetative Symptome. Bei der Stellung der Diagnose Schizophrenie nach ICD-10 werden die Symptome in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Wahn sowie Halluzinationen, beispielsweise in Form von Stimmenhören und Ich-Störungen, welche als stärker pathognomonisch für die Schizophrenie gelten. Gruppe 2 beinhaltet alle weiteren oben aufgeführten Störungen der Psychopathologie. Es müssen mindestens ein Symptom aus Gruppe 1 oder mindestens 2 Symptome aus Gruppe 2 für mindestens einen Monat bestehen, um die Diagnose Schizophrenie vergeben zu können (Leucht & Förstl, 2018).

Bei Erstdiagnose stehen häufig die Plussymptome im Vordergrund, was ein „Mehr“ an psychischem Erleben bedeutet, wie Halluzinationen oder Wahnvorstellungen (Willner et al., 2013). Sie machen in der Regel eine stationäre Behandlung notwendig und bedeuten einen großen Einschnitt in das Leben der Patienten. Nur 15–20% der erstmals erkrankten Patienten erleiden nur eine Episode und nur 15-20% bleiben über einen Zeitraum von 5 Jahren rückfallfrei, ein rascher Therapiebeginn ist meist auch deshalb sinnvoll, weil es Hinweise gibt, dass die Prognose schlechter ist, wenn die Krankheit lange unbehandelt bleibt (Leucht & Förstl, 2018). Hierbei kommen vor allem Medikamente aus der Gruppe der Antipsychotika zum Einsatz, früher bekannt als Neuroleptika. Die Therapie der ersten Wahl ist eine Monotherapie mit einem passenden Antipsychotikum. Bei fehlender oder nicht ausreichender Wirkung kann die Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum mit anderem Wirkmechanismus versucht werden. In weiterer Eskalation und bei therapierefraktären Patienten kann eine Mehrfachkombination erwogen werden, evidenzbasiert ist aber nur die Einstellung auf Clozapin als Medikament mit überlegener Wirksamkeit. Der Rückfallprophylaxe kommt eine besonders hohe Bedeutung zu, denn durch ihre konsequente Einnahme kann die Rückfallwahrscheinlichkeit um 50% gesenkt werden (Leucht et al., 2012). Vereinfacht kann man im Hinblick auf die Prognose sagen, ein Drittel der Patienten nimmt einen guten Verlauf, ein Drittel einen mittleren Verlauf und ein Drittel einen schlechten Verlauf mit

Chronifizierung (Leucht & Förstl, 2018). Es bedarf einer intensiven und individuell angepassten Behandlung. Daraus ergibt sich eine hohe Anforderung an die Therapeuten, verbunden mit einem hohen zeitlichen Aufwand sowie erheblichen Kosten. Direkte Behandlungskosten betragen etwa 14.000 € pro Jahr pro Patient. Noch deutlich höher liegen die Kosten für langfristige stationäre Aufenthalte sowie die indirekten Behandlungskosten wie etwa Krankschreibungen, Arbeitsunfähigkeit und der Aufwand für den Einsatz von staatlichen Mitteln (Richter, Sozialarbeiter etc.) (Willner et al., 2013).

Neben dem Gesundheitswesen leiden vor allem der Patient, aber auch sein Umfeld unter der Erkrankung. Eine hohe Suizidrate, Selbstgefährdung und -verletzung sowie psychiatrische oder somatische Komorbiditäten stellen ein hohes Risiko dar (Willner et al., 2013). Auch Fremdaggressivität und Gefährdung von Mitmenschen machen ein selbstständiges Leben teilweise oder vorübergehend unmöglich. Kommt es zum stationären Klinikaufenthalt, ist eine Wiedereingliederung in den Alltag, das Umfeld und gegebenenfalls die Arbeit langwierig, vor allem eine ausgeprägte Negativsymptomatik kann einen normalen Alltag sehr erschweren.

Anhand des komplexen Krankheitsbildes der Schizophrenie und der vielfältigen Symptome ist ersichtlich, welche enormen Auswirkungen die Erkrankung auf das Leben der Erkrankten hat. Ebenso komplex und vielseitig wie das Krankheitsbild ist auch die Therapie. Eine gute und langfristige Therapie mit Antipsychotika ist ein entscheidender Bestandteil (DGPPN e.V., 2019).

## 1.2 Antipsychotika

### 1.2.1 Wirkmechanismus

Mit der Entdeckung des ersten Vertreters Chlorpromazin im Jahr 1952 wurde die Psychiatrie grundlegend verändert. Vorher galten die Patienten meist als unheilbar und waren teils lebenslang in der Psychiatrie untergebracht (Leucht & Förstl, 2018).

Die heute noch gängige, aber veraltete, Einteilung der Antipsychotika in 1. Generation und 2. Generation oder typische und atypische Antipsychotika basiert auf einer ungenauen Aufteilung nach unterschiedlichen Rezeptorbindungen und einem unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. Historisch bedingt beruht die Abgrenzung der atypischen Antipsychotika jedoch eher auf dem späteren Datum der Vermarktung als ihrer Wirkung (Zohar et al., 2015).

Die 1. Generation oder die Klasse der typischen Antipsychotika lässt sich weiter unterteilen in niedrig-, mittel- und hochpotente Antipsychotika. Die hochpotenten Antipsychotika wirken vor allem über eine Blockade des D2 Dopaminrezeptors und entfalten darüber ihre antipsychotische Wirkung. Die niedrig- und mittelpotenten Antipsychotika wirken über eine schwächere Blockade des Dopaminrezeptors und eine zusätzliche Blockade von Histaminrezeptoren (H1) und Cholinozeptoren (ACh). Der nur teilweise gewünschte Effekt der H1- und ACh-Blockade ist eine Sedierung.

Die 2. Generation oder die atypischen Antipsychotika haben ein breiteres Rezeptorwirkungsprofil. Sie wirken zusätzlich über weitere Dopaminrezeptoren (D3 und D4), adrenerge (alpha) und vor allem serotonerge (5-HT) Rezeptoren. (Leucht & Förstl, 2018)

### 1.2.2 Nebenwirkungen

Durch die Blockade von Rezeptoren kommt es neben der gewünschten Wirkung auch zu unerwünschten Effekten, den Nebenwirkungen. Dazu gehören die extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) wie Akathisie (Sitzunruhe), ein Parkinsonoid bestehend aus Rigor, Tremor und Akinese sowie Früh- und Spätdyskinesien. Sie entstehen über eine Blockade des D2-Rezeptors. Neben den EPS kann es zu einem Prolaktinanstieg und Libidoverlust kommen.

EPS waren lange Zeit ein therapielimitierender Faktor und eine häufig schwerwiegende Nebenwirkung. Mit der Entwicklung von Clozapin erhoffte man sich bessere Therapiemöglichkeiten durch geringere EPS. Neuere Antipsychotika wirken über weitere Dopaminrezeptoren (D3 und D4), adrenerge (alpha) und vor allem serotonerge (5-HT) Rezeptoren. Nebenwirkungen einer alpha-Blockade sind Reflextachykardie, Schwindel, orthostatische Hypertonie und Müdigkeit. Es sind bereits mehrere Unterklassen des 5-HT Rezeptors mit ihren spezifischen antipsychotischen Effekten erforscht. Für alle Unterklassen gelten gemeinsame Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Sedierung. (Leucht & Förstl, 2018).

Weitere Rezeptoren sind H1 und ACh. Unerwünschte Effekte über den H1-Rezeptor sind Gewichtszunahme, Müdigkeit und Verwirrtheit. Die aus der ACh-Blockade resultierenden unerwünschten Effekte sind die anticholinergen Nebenwirkungen. (Leucht & Förstl, 2018)

Anticholinerge Nebenwirkungen entstehen durch die Hemmung des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh). ACh wird in Kerngebieten des ZNS gebildet, wo es zahlreiche Funktionen steuert, wie etwa den Schlaf-Wach-Zyklus über cholinerge Neurone im Hirnstamm und die Gedächtnisbildung über den Ncl. Basalis Meynert. Störungen des cholinergen Systems sind wahrscheinlich für das Leitsymptom der

Alzheimer- Erkrankung, die kognitiven Störungen, verantwortlich (Kurtz et al., 2018). Ein weiteres Syndrom, welches durch eine zentrale Hemmung von ACh entsteht, ist das zentrale anticholinerge Syndrom mit deliranter Symptomatik wie Desorientiertheit, Sinnestäuschungen, motorischer Unruhe und Agitation bis hin zu zerebralen Kramfanfällen plus peripheren anticholinergen Symptomen. Bei der apathisch-hypoaktiven Verlaufsform kann es auch zu Somnolenz oder Koma kommen (Benkert & Hippus, 2017).

Periphere anticholinerge Nebenwirkungen präsentieren sich ebenfalls vielfältig. Sie entstehen über die Blockade von zwei Rezeptorklassen, den nikotinischen Cholinozeptoren (nAChR), einem ligandengesteuerten Ionenkanal und den muscarinischen (mAChR) Cholinozeptoren, einem G-Protein gekoppelten Rezeptor mit unterschiedlichen Second-Messenger-Systemen. Über den n-Cholinozeptor und ACh findet die präganglionäre Signaltransduktion im vegetativen Nervensystem statt. Bei der postganglionären Signaltransduktion wirkt ACh über den M-Cholinozeptor, allerdings nur beim Parasympathikus. Beim Sympathikus übernimmt diese Funktion, bis auf die Funktion der Schweißdrüsen, das Noradrenalin über Adrenozeptoren. Zusätzliches Vorkommen des nAChRs ist die motorische Endplatte der Skelettmuskulatur. Die molekularen Strukturen dieser Rezeptorklassen sind weitestgehend erforscht, es gibt mindestens 4 nikotinische und 5 muscarinische Subtypen. Der mAChR wird in die Subtypen M1-M5 eingeteilt. M1-Rezeptoren finden sich vor allem auf Nervenzellen, M2-Rezeptoren auf Herzmuskelzellen, M3-Rezeptoren auf Drüsen und glatten Muskelzellen, M4- und M5- Rezeptoren vor allem im Gehirn (R. F. Schmidt et al., 2017).

Allgemein bewirkt das ACh eine Aktivierungshemmung und fördert die Verdauung und körperliche Ruhe. Die einzelnen Organe und Organsysteme reagieren unterschiedlich auf die parasympathische Reizung. Daraus lassen sich folgende Reaktionen ableiten: Abnahme der Herzfrequenz und vaskuläre Vasodilatation des Herzkreislaufsystems, Zunahme der Motilität und Erschlaffung der Sphinkteren des Gastrointestinaltraktes, Steigerung der Kontraktion der Harnblase, Kontraktion der M. sphincter pupillae und M. ciliaris des Auges mit Miosis und Nahakkommodation und Steigerung der Sekretion der exokrinen Drüsen (R. F. Schmidt et al., 2017).

Die anticholinerge Wirkung von Medikamenten entsteht über die Blockade postganglionärer muscarinischer Cholinozeptoren, was die parasympatholytische Wirkung erklärt. Da nikotinische Cholinozeptoren für die präganglionäre Verschaltung zuständig sind, wird im weiteren Verlauf der Arbeit nur noch von M-Cholinozeptoren gesprochen. Es lassen sich folgende periphere anticholinerge Nebenwirkungen ableiten: Tachykardie, Hypotonie sowie orthostatische Störungen des Herzkreislaufsystems, Obstipation des Gastrointestinaltraktes bis hin zum paralytischen Ileus,

Miktionsstörungen der ableitenden Harnwege bis hin zum Harnverhalt, Akkommodationsstörungen des Auges mit Verlegung des Kammerwinkels bis hin zum Glaukomanfall sowie Mundtrockenheit, trockene Haut und Schleimhaut bei fehlender Sekretion der exokrinen Drüsen. Durch die anticholinerge Wirkung im ZNS lässt sich die zentrale Nebenwirkung des Delirs erklären, worauf im Folgenden nicht explizit eingegangen wird.

Durch die unterschiedlichen Rezeptorbindungsprofile der Antipsychotika unterscheiden sich diese deutlich in ihrem Nebenwirkungsprofil. Dies ist wichtig für die Therapieentscheidung, da diese eine wichtige Rolle in der medikamentösen Behandlung psychischer Erkrankungen spielen. Nebenwirkungen beeinflussen die Compliance der Patienten maßgeblich. Besonders bei Patienten mit Schizophrenie gibt es häufig Compliance-Probleme, etwa 50% nehmen die Medikamente nicht nach Verordnung ein (Leucht & Förstl, 2018). Die eingeschränkte Compliance beeinträchtigt maßgeblich den Langzeiterfolg der Therapie, da eine wichtige Maßnahme zur Rückfallprophylaxe die regelmäßige und zeitlich ausreichende Einnahme der Medikamente darstellt (Leucht et al., 2012).

Über Nebenwirkungen wird in Studien häufig nur teilweise berichtet. In diesen Fällen ist meist unklar, ob sie unzureichend erhoben wurden oder ob es sich nur um eine selektive Darstellung handelt. Häufig haben die Studien der Zulassung von Antipsychotika die Wirksamkeit als primären Ergebnisparameter, ihre Sicherheit wird zwar auch untersucht, aber als sekundäre Ergebnisparameter (Ferner, 1996). Nebenwirkungen präsentieren sich in einem großen Spektrum, von mild bis lebensgefährlich, von sofortigen Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zu Langzeitfolgen, beispielsweise aufgrund eines metabolischen Syndroms (Singh & Loke, 2012). Die große Heterogenität und Unvorhersehbarkeit machen eine systematische Erhebung schwierig. Grundsätzlich sollte einer wissenschaftlichen Arbeit stets eine detaillierte Planung vorausgehen und ein dementsprechendes Studienprotokoll im Voraus veröffentlicht werden. In diesem Protokoll sind neben der Medikamentensicherheit unter anderem Punkte wie das Studiendesign, primäre und sekundäre Ergebnisparameter inklusive Zeitpunkte der Erhebung und deren Messmethoden, eine ausführliche Beschreibung der Methodik und Informationen zur geplanten statistischen Auswertung und Fehlermanagement aufzuführen. Diese Leitlinien bestehen zur Sicherung einer guten wissenschaftlichen Praxis und sollten befolgt werden (EMA, 2002).

Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass die einzelnen Antipsychotika individuelle Rezeptorwirkungsprofile (siehe Abbildung 1) haben, wodurch sich ihre heterogene Wirkung im klinischen Alltag erklären lässt. Um als Arzt eine gute und evidenzbasierte therapeutische Entscheidung treffen zu können, benötigt es ein Klassifikationssystem, das die Zusammenhänge zwischen Wirkung und Nebenwirkungen berücksichtigt.

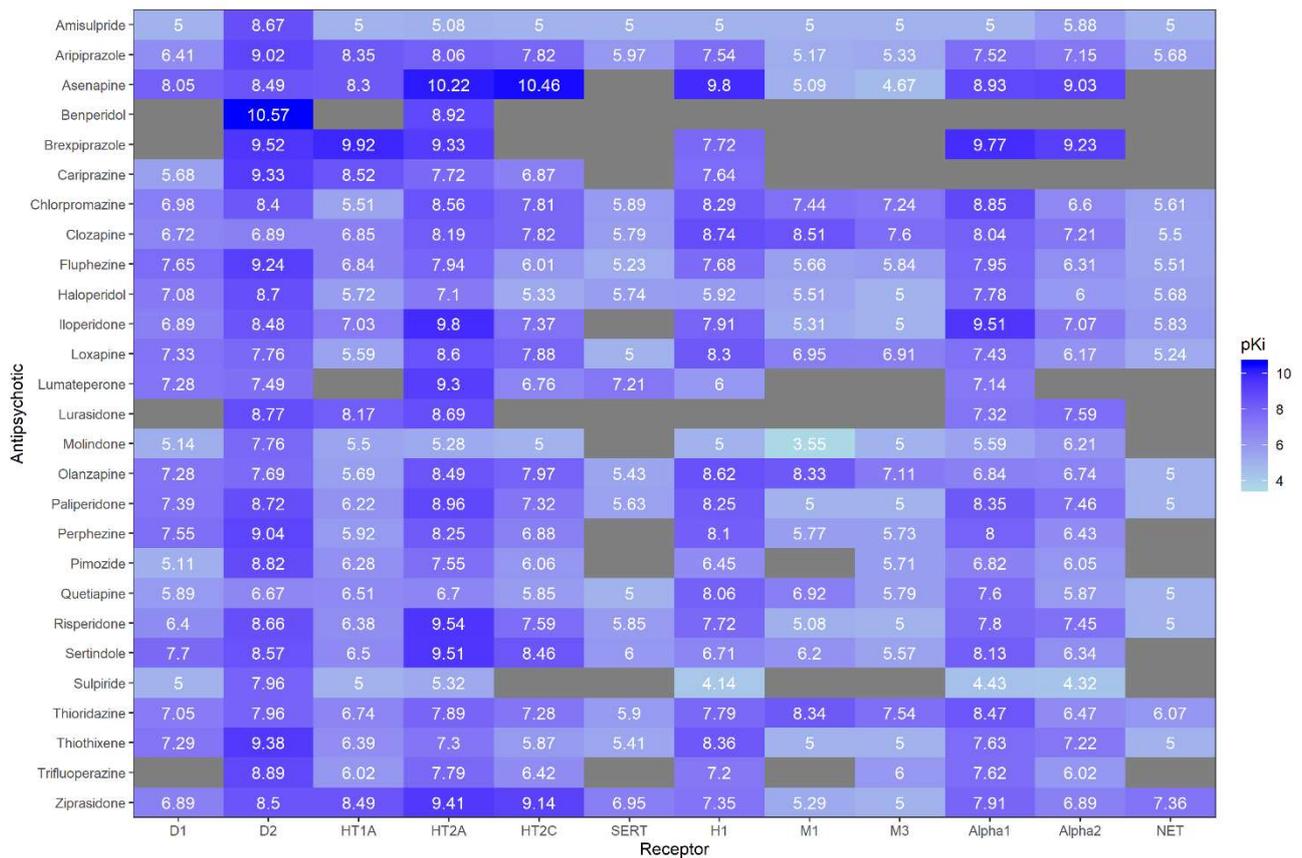


Abbildung 1 In-vitro-Bindungsprofile von Antipsychotika, ausgedrückt durch den pKi (Der pKi ist der negative Logarithmus der Hemmkonstante [Ki (nM)], höhere pKi-Werte zeigen höhere Affinitäten) (Die Daten wurden aus (Besnard et al., 2012) und (Armstrong et al., 2020) zusammengefasst)

### 1.2.3 Klassifikationssystem Neuroscience based Nomenclature (NbN)

In der bisher maßgeblich verwendeten Klassifikation, der WHO ACT nomenclature für Psychopharmakologie, werden Medikamente nach ihrer Hauptindikation, ihrer chemischen Struktur oder ihres Wirkungsmechanismus eingeteilt. Durch diese Einteilung entsteht ein einseitiger Blick auf das Medikament und weitere, nicht berücksichtigte Eigenschaften werden vernachlässigt. Das kann zu Unverständnis und Missverständnissen zwischen Arzt und Patient führen, wenn beispielsweise ein Medikament für eine andere Indikation, als die Klassifikation vorgibt, eingesetzt wird (Zohar et al., 2015). Zusätzlich erschwert es die Auswahl des passenden Medikaments.

Zu diesem Zweck wurde die Neuroscience based Nomenclature (NbN) entwickelt. Sie wurde von einer Arbeitsgruppe aus Vertretern von internationalen Organisationen mit dem Ziel erstellt, eine vereinfachte und bessere Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Die NbN integriert den pharmakologischen Ansatzpunkt und den Wirkungsmechanismus sowie 4 weitere Dimensionen wie die zugelassene

Indikation, Wirkung und Nebenwirkungen sowie die Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes und die zugrundeliegende Neurobiologie (Zohar et al., 2015).

Zur Veranschaulichung soll die neue Einteilung der NbN für die Antipsychotika kurz beschrieben werden. Wenn ein Medikament mehr als einen Wirkmechanismus hat, wird es als multimodal bezeichnet und alle Wirkungsmechanismen werden entsprechend ihrer Rezeptoraffinität aufgezählt. An erster Stelle steht der Rezeptor mit der prozentual höchsten Affinität. Der D2 Rezeptor wird über Dopamin gesteuert, über ihn entfaltet ein Medikament seine antipsychotische Potenz. Dopamin ist ein Katecholamin, steuert über die Basalganglien die Motorik und hat über das limbische System einen Einfluss auf das Denken und die Wahrnehmung. Der 5-HT Rezeptor wird über Serotonin gesteuert. Serotonin hat ebenfalls einen Einfluss auf das limbische System, ebenso wie den Schlaf-Wach-Rhythmus und den Schmerz. Alpha-Rezeptoren werden über den Neurotransmitter Noradrenalin gesteuert und entfalten ihre Wirkung hauptsächlich über den Sympathikus (Lüllmann et al., 2016). Die Einteilung erfolgte anhand der Dopamin-, Serotonin- und Noradrenalin-Rezeptoren in 7 Gruppen (Zohar et al., 2015):

1. Medikamente mit dem Bindungsprofil D2 Rezeptorantagonismus, dazu gehören Amisulprid, Fluphenazin, Haloperidol, Perphenazin, Pimozid, Sulpirid und Zuclopenthixol.
2. Medikamente mit dem Bindungsprofil D2, 5-HT<sub>2</sub> Rezeptorantagonismus, dazu gehören Chlorpromazin, Flupentixol, Loxapin, Lurasidon, Olanzapin, Pipotiazin, Perospiron, Sertindol, Thioridazin, Trifluoperazin, Ziprasidon und Zotepin.
3. Medikamente mit dem Bindungsprofil 5-HT<sub>2</sub>, D2 Rezeptorantagonismus, dazu gehört Iloperidon.
4. Medikamente mit dem Bindungsprofil D2, 5-HT<sub>1A</sub> partieller Rezeptoragonismus und 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptorantagonismus, dazu gehören Aripiprazol, Brexpiprazol und Cariprazin.
5. Medikamente mit dem Bindungsprofil 5-HT<sub>2</sub>, D2, NE alpha-2 Rezeptorantagonismus, dazu gehört Asenapin.
6. Medikamente mit dem Bindungsprofil D2, 5-HT<sub>2</sub>, NE alpha-2 Rezeptorantagonismus, dazu gehören Clozapin, Risperidon und Paliperidon.
7. Medikamente mit dem Bindungsprofil D2, 5-HT<sub>2</sub> Rezeptorantagonismus und NET Metabolit Wiederaufnahmemhemmer, dazu gehört Quetiapin.

Durch ein besseres Verständnis der Wirkungsweise von Medikamenten können auch die zugrunde liegenden Krankheiten besser verstanden, die Therapie optimiert und der Patient besser und sicherer behandelt werden.

### 1.3 Metaanalyse

Den Goldstandard in der Evidenzzusammenfassung stellen die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse dar. Hierbei werden bereits existierende Daten von Studien nach im Voraus in einem Protokoll festgelegten Kriterien qualitativ und quantitativ zusammengefasst. Somit können die Daten aller Studien einfließen, die gesamte Evidenzlage zusammengefasst werden und das Risiko einer verzerrten Darstellung von Ergebnissen durch Bezug auf einzelne Studien kann verringert werden. Dadurch erhöht sich die Aussagekraft. Zusätzlich können neue Hypothesen für die weiterführende Forschung erstellt und Aussagen zu Themen, die über die ursprüngliche Fragestellung hinausgehen, getroffen werden (Higgins et al., 2019).

In einer Metaanalyse werden feste Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um möglichst homogene Daten zu gewinnen. Beim Studiendesign handelt es sich in der Therapieforschung meist um RCTs (randomisierte kontrollierte Studien), da sie den höchsten Evidenzgrad haben. Bei einer paarweisen Metaanalyse kann man entweder einen Vergleich mit Placebo wählen oder einen Direktvergleich der Medikamente untereinander. Je nach Fragestellung können so die Medikamente mit Placebo oder untereinander verglichen werden.

### 1.4 Fragestellung

Es ist bekannt, dass Antipsychotika zwar wirksam sind, aber ein hohes Risiko für Nebenwirkungen haben (Gotzsche et al., 2015). Ihr Einsatz sollte auf ein Minimum reduziert und stets eine Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden.

Neben schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem metabolischen Syndrom, QTc-Zeit-Verlängerung oder Agranulozytose unter Clozapin dürfen anticholinerge Nebenwirkungen nicht unterschätzt werden. Sie können unterschiedlichste Organsysteme betreffen und sogar lebensbedrohliche Ausmaße wie das zentrale anticholinerge Delir annehmen (Benkert & Hippus, 2017).

Anticholinerge Nebenwirkungen von Antipsychotika sind bisher noch wenig untersucht. Ausnahmen stellen die Übersichtsarbeiten von *Ozbilen & Adams 2009* und *Ozbilen et al. 2012* dar. Erstere ließ ein vermehrtes Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen unter typischen Antipsychotika vermuten. Zweitere zeigte, dass kein signifikanter Unterschied zwischen atypischen und typischen Antipsychotika besteht. Der Ausnahmecharakter dieser beiden Arbeiten zeigt, dass dem Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen zu wenig Beachtung geschenkt wird.

Diese Arbeit hat es sich zum Ziel gesetzt mithilfe einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse neue und umfassende Daten zu diesem Thema zu präsentieren.

## 2 Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Daten aus einem großen, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekt (Förderkennzeichen: FKZ01KG1406). Das Projekt ist eine umfassende Übersichtsarbeit und Netzwerkmetaanalyse, in der die Wirkung und Sicherheit von 32 oralen Antipsychotika für die Akuttherapie von erwachsenen Patienten mit Schizophrenie verglichen wird. Das Protokoll wurde in der PROSPERO-Datenbank unter der Kennung CRD42014014919 veröffentlicht (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>). Die Ergebnisse wurden zum Teil bereits unter (*Huhn et al., 2019*) publiziert. Weitere Arbeiten, die im Rahmen von Promotionen erstellt wurden, sind bereits veröffentlicht oder stehen kurz davor. Dazu zählen die Arbeiten von Matteo Rabaioli, Susanne Bächer, Thomas Arndt, Natalie Peter, Hannah Röder und Leonie Reichelt. Da die Arbeiten alle auf demselben Datenset basieren und die methodische Vorgehensweise inklusive der Statistik im Grunde dieselbe ist, kann es zu Ähnlichkeiten im Methodenteil und der statistischen Auswertung kommen. Die vorliegende Arbeit behandelt das Thema der anticholinergen Nebenwirkungen. Alle Daten zu diesem Thema wurden von mir neu aufbereitet, nochmals überprüft und statistisch analysiert. Ferner wurden anticholinerge Nebenwirkungen im Vergleich zur Publikation von *Huhn et al. 2019*, in der nur *zumindest eine anticholinerge Nebenwirkung* als primärer Ergebnisparameter analysiert wurden, im Detail analysiert.

### 2.1 Studiauswahl

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Alle Studien der vorliegenden Arbeit basieren auf folgenden Einschlusskriterien:

Studiendesign:

- RCTs: randomisiert, kontrollierte klinische Studien
- Publierte und unpublierte Studien
- doppelt verblindete Studien
- bei Crossover-Studien nur die erste Crossover-Phase
- Dauer 3-13 Wochen (Akutphasestudien, weil anticholinerge Nebenwirkungen in der Regel rasch auftreten).

Patientenpopulation:

- Patienten mit einer akuten Episode einer Schizophrenie oder einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis
- Alter 18-65 Jahre
- Studien in denen weniger als 20% der Patienten an einer anderen psychiatrischen Erkrankung leiden (z.B. Depression)

#### Interventionen:

- Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Benperidol, Brexpiprazol, Cariprazin, Chlorpromazin, Clopenthixol, Clozapin, Flupenthixol, Fluphenazin, Fluspirilen, Haloperidol, Iloperidon, Levomepromazin, Loxapin, Lurasidon, Molindon, Olanzapin, Paliperidon, Penfluridol, Perazin, Perphenazin, Pimozid, Placebo, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Sulpirid, Thioridazin, Thiothixen, Trifluoperazin, Ziprasidon, Zotepin und Zuclopenthixol
- orale Darreichungsform
- in Studien mit festgelegter Dosierung nur Dosierungen im Bereich der Expertenempfehlung (nach International Consensus Study of Antipsychotic dose (Gardner et al., 2010) (siehe Tabelle 7))
- Studien mit flexibler Dosierung

#### Vergleich:

- Vergleich mit Placebo

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Alle Studien der vorliegenden Arbeit basieren auf folgenden Ausschlusskriterien:

#### Studiendesign:

- Studien mit hohem Biasrisiko bzgl. der Items Randomisierung und Verdeckte Zuordnung

#### Patientenpopulation:

- therapieresistente Patienten
- Patienten mit Ersterkrankung („first-episode“)
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik
- Patienten mit schwerer somatischer Erkrankung oder psychiatrischer Begleiterkrankung (z.B. Substanzmissbrauch)

- stabile Patienten
- Patienten älter als 65 Jahre

Intervention:

- Intramuskuläre Applikation (lang- oder kurzwirksam)

Vergleich:

- Augmentation oder Kombinationen von Antipsychotika
- Direktvergleiche von Antipsychotika

### 2.1.3 Literatursuche

Bei einer systematischen und ausführlichen Literatursuche wurden folgende Datenbanken durchsucht: das Cochrane Schizophrenia Group Controlled Trials Register (in dem Register werden regelmäßig systematische, händische Durchsuchungen von mehr als 15 Datenbanken, Registern für klinische Studien, der Website für Food and Drug Administration und Konferenzberichten jeglicher Sprachen durchgeführt; Verfügbarkeit bis Version August 2009), EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, PubMed, BIOSIS, ClinicalTrials.gov und WHO ICTRP. Die genaue Suchstrategie findet sich im Anhang (siehe Abschnitt 9).

Es wurden vorangegangene Übersichtsarbeiten zu den Themen Antipsychotika und Schizophrenie auf geeignete Studien durchsucht. Die jeweiligen Haupthersteller der Medikamente wurden kontaktiert mit der Frage nach weiteren relevanten Studien.

Bei fehlenden Daten wurde Kontakt mit den Erstautoren der jeweiligen Studie aufgenommen, ebenso bei Pharmaunternehmen.

Es wurden sowohl publizierte als auch unpublizierte Studien eingeschlossen und es gab keine Einschränkungen bezüglich der Sprache der Veröffentlichungen. Die einzige Ausnahme bildeten Studien aus China, da hier auch in neueren Publikationen sehr häufig qualitative Mängel berichtet wurden (Tong et al., 2018).

#### 2.1.4 Studienselektion und Datenextraktion

Anschließend an die Literaturrecherche wurden alle ermittelten Referenzen einem Screening-Prozess unterzogen. Die verschiedenen Screening-Abschnitte wie Titel-Screening, Abstract-Screening und Volltext-Screening wurden von jeweils zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt und nach einem bestimmten Standard ausgewertet. Bei Unstimmigkeiten wurde diskutiert und bei Uneinigkeit ein dritter Reviewer oder ein Experte, wie Professor Dr. Stefan Leucht, zu Rate gezogen.

Entsprechend dem Screening-Prozess wurde jede eingeschlossene Studie von 2 unterschiedlichen Reviewern ausgewertet. Diese Doppelprüfung ist bei systematischen Übersichtsarbeiten als Qualitätskontrolle dringend erforderlich. Die Studien wurden zufällig an Angestellte der Sektion „*Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychotherapie*“ des Klinikums Rechts der Isar verteilt. Alle Mitarbeiter erhielten die gleiche standardisierte Einarbeitung. Die Auswertungen basieren auf dem internen Handbuch „Beschreibung der einzelnen Parameter der Datenbank“. Es dient als gemeinsame Grundlage für eine qualitativ hochwertige Extraktion der Studiendaten. Die Autorin war im Rahmen ihrer Promotion und später als wissenschaftliche Mitarbeiterin für jeweils 6 Monate eine Angestellte der Sektion.

Als Grundlage für die Studienextraktion wurden jegliche Referenzen zu einer Studie verwendet. Sie wurden nach absteigender Zuverlässigkeit beurteilt: Pharmafirmen, FDA, Originalpublikationen und zuletzt Internetplattformen wie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Die Daten wurden in ein vorgefertigtes und regelmäßig aktualisiertes Microsoft-Access Formular übertragen. Anschließend wurden die Ergebnisse entsprechend des Screening Prozesses verglichen und ein Konsens gebildet.

## 2.2 Ergebnisparameter

Für diese Arbeit wurden anhand der „Beschreibung der Parameter der Datenbank“, dem Handbuch der Sektion „*Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychotherapie*“ des Klinikums rechts der Isar, die am häufigsten verwendeten Oberbegriffe für anticholinerge Nebenwirkungen identifiziert.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Begriffe Obstipation, Akkommodationsstörung, Harnverhalt und Mundtrockenheit zur Bezeichnung der in der Praxis am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen gewählt und somit als anticholinerge Nebenwirkungen zusammengefasst. Die zentrale anticholinerge Nebenwirkung „Delir“ wurde in keiner der Studien explizit aufgeführt. Beim anticholinergen Delir handelt es sich um ein Mischbild aus unterschiedlichen zentralen Nebenwirkungen. In den Studien wurden

lediglich einzelne Nebenwirkungen, welche in Zusammenhang mit dem ZNS stehen, wie beispielsweise Schwindel, Krampfanfall oder Sedierung aufgezählt.

Die Daten wurden aus der Datenbank der Sektion generiert. Die zugrundeliegenden Daten wurden im Rahmen der übergeordneten Arbeit von *Huhn et al. 2019* auf Unstimmigkeiten überprüft und bei Unklarheiten die Originalpublikationen kontrolliert. Die Daten wurden mit Microsoft Excel sortiert und alle Studien mit einer Placebokontrollgruppe und Ergebnissen zu den gesuchten Nebenwirkungen wurden eingeschlossen. In Studien mit mehreren Gruppen zu unterschiedlichen Dosierungen wurden die Gruppen zusammengefasst, solange sie sich innerhalb eines festgelegten Dosisbereiches befanden (Tabelle Gardner et al. 2010) (siehe Tabelle 7).

Generell wurden Daten basierend auf einer intention-to-treat-Analyse (ITT) verwendet. Für den Fall, dass nur Daten aus einer Completer-Analyse verfügbar waren, wurden diese ebenfalls extrahiert. Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten, im Gegensatz zu allen analysierten Patienten, in die Analyse miteingeschlossen werden. Dabei handelt es sich um einen konservativen Ansatz. Es wird die niedrigste Prävalenz an Nebenwirkungen angenommen, wodurch das relative Risiko unterschätzt werden kann. Da anticholinerge Nebenwirkungen in den Studien aber relativ selten waren, wäre das Risiko bei anderen Vorgehensweisen eher überschätzt worden.

### 2.2.1 Mindestens eine anticholinerge Nebenwirkung (primärer Ergebnisparameter)

Für die Berechnung des primären Ergebnisparameters *Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung* wurden alle Studien, die über mindestens eine der Nebenwirkungen *Obstipation, Akkommodationsstörung, Harnverhalt* oder *Mundtrockenheit* berichten, eingeschlossen. Für jede Studie wurde die höchste Anzahl der Nebenwirkungen aus jeder Studiengruppe gewählt. Beispielsweise für die Studie Borison 1996: unter Quetiapin traten bei 6 Patienten Obstipation und bei 9 Patienten Mundtrockenheit, unter Placebo folglich bei 4 und 3 Patienten. Für Quetiapin wurden 9 Ereignisse und für Placebo 4 gewählt. Für den Vergleich aller Antipsychotika gegen Placebo wurden die jeweils höchsten Zahlen aus den einzelnen Medikamentengruppen gepoolt.

## 2.2.2 Obstipation, Akkommodationsstörung, Harnverhalt, Mundtrockenheit (sekundäre Ergebnisparameter)

### Obstipation

Eine Obstipation ist definiert als weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Woche. In der Regel kommt es zu harten Stühlen und Problemen beim Stuhlgang (Baenkler et al., 2015). Die Obstipation ist durch eine verminderte Darmmotilität bedingt. In den zugrundeliegenden Studien wurden Begriffe wie „constipation“ und „gastrointestinal hypomotility“ extrahiert. Nicht definierte Aussagen wie „abdominal disturbances“ wurden nicht gezählt.

### Akkommodationsstörung

Akkommodationsstörungen entstehen über den M. sphincter pupillae und M. ciliaris. Durch ihre Erschlaffung kommt es zu einer Mydriasis und Fernakkommodation. Eine daraus resultierende Verlegung des Kammerwinkels führt zu einer Abflussbehinderung der Tränenflüssigkeit, was zu einem Glaukomanfall führen kann (R. F. Schmidt et al., 2017). In den zugrundeliegenden Studien wurden Begriffe wie „blurred vision“ und „accommodation disturbance“ extrahiert. Nicht definierte Aussagen wie „ocular crisis“ oder „impaired vision“ wurden nicht gezählt.

### Harnverhalt

Zu einem Harnverhalt kommt es durch eine Erschlaffung der Blasenmuskulatur und einer Kontraktion des inneren Sphinkters und der Harnröhre (R. F. Schmidt et al., 2017). In den zugrundeliegenden Studien wurden Begriffe wie „urinary retention“ und „micturition disturbances“ extrahiert. Nicht definierte Aussagen wie „urinary problems“ wurden nicht gezählt.

### Mundtrockenheit

Durch die anticholinerg bedingte verringerte Sekretion von exokrinen Drüsen kommt es zu Mundtrockenheit. (R. F. Schmidt et al., 2017). In den zugrundeliegenden Studien wurden Begriffe wie „dry mouth“, „hyposalivation“, und „xerostomia“ extrahiert.

## 2.3 Statistische Analyse

Die statistischen Methoden basieren auf den Empfehlungen des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al., 2019).

### 2.3.1 Datentyp

Bei allen untersuchten Daten handelt es sich um dichotome Daten. Es wird die Anzahl der Patienten mit anticholinergen Nebenwirkungen betrachtet, wobei die Nebenwirkung entweder auftritt oder nicht.

### 2.3.2 Effektstärke

#### 2.3.2.1 Relatives Risiko (RR)

Das Relative Risiko (RR) gehört zu den am meisten verwendeten Effektstärken in randomisierten Studien mit dichotomen Daten. In Bezug auf die nachfolgende Vierfeldertafel lässt es sich wie folgt berechnen:

	Nebenwirkung tritt auf	Nebenwirkung tritt nicht auf	gesamt
Intervention von Interesse (H)	A	B	A+B
Vergleichsintervention (P)	C	D	C+D
	A+C	B+D	

Tabelle 2 Vierfeldertafel zum Relativen Risiko

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{\text{Risiko H}}{\text{Risiko P}}$$

Beispiel:

Die Intervention von Interesse ist das Medikament Haloperidol (H) und die Vergleichsintervention ist Placebo (P). In jeder Gruppe befinden sich 10 Patienten.

Wenn in der Gruppe H bei 4 der Patienten eine unerwünschte Nebenwirkung auftritt (Ereignis A) und bei 6 keine Nebenwirkung auftritt (Ereignis B), dann berechnet sich ein Risiko für Haloperidol (H) von

$$\frac{A}{A+B} = \frac{4}{4+6} = 0,4 \text{ oder } 40\%.$$

In der Gruppe P entwickeln 2 Patienten eine unerwünschte Nebenwirkung (Ereignis C) und die anderen 8 keine (Ereignis D). Das Risiko für Placebo (P) berechnet sich wie folgt:  $\frac{C}{C+D} = \frac{2}{2+8} = 0,2 \text{ oder } 20\%$ .

Das Relative Risiko ist das Verhältnis von Risiko H und Risiko P  $\frac{0,4}{0,2} = 2$  oder 200% . Folglich ist das Risiko, unter Haloperidol eine Nebenwirkung zu entwickeln, um 100% höher als unter Placebo.

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

Die Number needed to treat (NNT) ist definiert als die erwartete Anzahl von Patienten, welche die experimentelle anstatt der Kontrollintervention erhalten müssen, damit ein bestimmtes Ereignis in einem bestimmten Zeitraum entweder eintritt oder nicht (abhängig von der Richtung des Ereignisses). Bei einer NNT von 10 bedeutet das, dass bei einem (oder keinem) zusätzlichen Patienten von 10 Teilnehmern das bestimmte Ereignis eintritt.

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

ACR steht hierbei für das assumed control risk für das in der vorliegenden Arbeit das Risiko der Kontrollgruppe verwendet wurde

NNTs können sowohl für schädliche als auch für vorteilhafte Ereignisse berechnet werden. Bei beiden wird die NNT als positive, ganze Zahl angegeben. Damit die Richtung des Ereignisses eindeutig ist, ist es sinnvoll die NNT in NNTH und NNTB zu unterteilen. In der vorliegenden Arbeit wurde die NNTH berechnet.

Verwendet man nun das RR aus dem oben gegeben Beispiel ergibt sich für

$NNTH = \frac{1}{Risiko\ P \times RR - Risiko\ P} = \frac{1}{0,2 \times 2 - 0,2} = 5$ . Das bedeutet, dass bei 5 zusätzlich behandelten Patienten bei einem (oder keinem) das Ereignis auftritt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die NNTH nur berechnet, wenn das relative Risiko statistisch signifikant unterschiedlich war.

### 2.3.2.3 Metaanalytische Methode

In der vorliegenden Metaanalyse wurde ein Random-Effects-Modell nach der Mantel-Haenszel-Methode verwendet (Mantel & Haenszel, 1959).

### 2.3.3 Sensitivitätsanalyse

Bei einer Sensitivitätsanalyse wird nach Faktoren gesucht, die einen Einfluss auf das Ergebnis haben können. Sie wurde anhand des Vergleichs eines Fixed-Effects-Modells mit einem Random-Effects-Modell durchgeführt. Bei einem Random-Effects-Modell wird angenommen, dass der Behandlungseffekt zwischen den Studien variiert. Bei einem Fixed-Effects-Modell wird immer derselbe Behandlungseffekt angenommen. Eine Sensitivitätsanalyse ist nur sinnvoll, wenn zu einem Vergleich mindestens zwei Studien vorliegen. Ergab sich für das Fixed-Effects-Modell ein statistisch signifikantes RR, wurde dies in die Ergebnisse mitaufgenommen.

### 2.3.4 Heterogenität

Bei Metaanalysen kommt es häufig zu Heterogenität. Da die einzelnen Studien teilweise sehr unterschiedlich sind, können ihre Effektstärken variieren und es kommt zu Heterogenität. Gründe hierfür können klinische, methodische und statistische Unterschiede sein. Mit einem Blick auf den Forest-Plot kann man anhand der Konfidenzintervalle der einzelnen Studie und deren allgemeiner Ausrichtung einen ersten Eindruck über die Heterogenität gewinnen. Gehen sie alle in dieselbe Richtung, ist die Wahrscheinlichkeit für eine ausgeprägte Heterogenität eher gering.

Ein gängiger Test ist der  $\text{Chi}^2$ -Test. Bei wenigen eingeschlossenen Studien hat er jedoch eine geringe Power. Ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis, schließt Heterogenität aber nicht sicher aus. Deshalb empfiehlt das Cochrane Handbuch den  $I^2$ -Test. Er basiert auf dem  $\text{Chi}^2$ -Test und wird in Prozent angegeben. In der vorliegenden Arbeit wurde folgende Grenze gezogen:

1. Bei  $I^2 < 50\%$  ist von akzeptabler Heterogenität auszugehen
2. Bei  $I^2 > 50\%$  ist von deutlicher Heterogenität auszugehen

Die Relevanz eines  $I^2$  hängt von der Richtung und Stärke der Ergebnisse sowie der Stärke für den Nachweis von Heterogenität (z.B. der p-Wert des  $\text{Chi}^2$ -Tests) ab. Bei ausgeprägter Heterogenität müssen die Daten auf Unstimmigkeiten und Fehler überprüft und eventuell kann eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

### 2.3.5 Weitere Analysen

Gibt es Variablen der Population oder der Intervention, die einen Einfluss auf das Ergebnis haben? Diese Frage kann durch Subgruppenanalysen und Regressions-Modelle beantwortet werden. Der fragliche Einfluss wird als Interaktion oder Effektmodifikation bezeichnet. Diese Analysen sollten im Vorfeld definiert worden sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich die einzelnen Medikamentengruppen hinsichtlich anticholinergischer Nebenwirkungen unterscheiden (Subgruppenanalyse). Zusätzlich wurde untersucht, ob die Antipsychotikadosis einen Einfluss auf die Anzahl der anticholinergen Nebenwirkungen hat (Meta-Regression). Hierzu wurden die Medikamente erstens nach ihren Wirkstoffen aufgeteilt, zweitens nach ihrer Dosis (angegeben als Olanzapinäquivalent nach *(Gardner et al., 2010)*) und drittens nach Wirkstoff und der jeweiligen Dosis.

Die Meta-Regressionen und die Subgruppenanalyse *Einteilung nach der Neuroscience based Nomenclature (NbN)* (Zohar et al., 2015) wurden nur für den primären Ergebnisparameter berechnet.

#### 2.3.5.1 Subgruppenanalyse

In den Subgruppenanalysen zu den Medikamentengruppen wurden die Effektstärken der Subgruppen mithilfe des Testes auf Subgruppenunterschiede verglichen. Der Test auf Subgruppeunterschiede testet auf statistisch signifikante Unterschiede.

#### 2.3.5.2 Meta-Regression

Weitere Tests auf Effektmodifikation sind Regressions-Modelle. In der vorliegenden Arbeit wurden Meta-Regressionen berechnet, da sie im Gegensatz zu linearen Regressions-Modellen die Größe der Studien sowie die verbleibende Heterogenität miteinbeziehen. In der graphischen Darstellung, dem Bubble-Plot, zeigt sich dies an der Größe der Kreise: je größer die Anzahl der Patienten, desto größer der Kreis.

Eine Meta-Regression beruht auf einer linearen Gleichung:

$$y = ax + b$$

y= RR der einzelnen Studien

a= Steigung (intercept) des gesamten RR

x= zu untersuchende Variable (in diesem Fall Dosis)

b= verbleibende Heterogenität zwischen den Studien, die nicht durch die zu untersuchende Variable x erklärt werden kann.

Es wurden Random-Effects-Meta-Regressionen durchgeführt.

In der Meta-Regression zur Dosis als Olanzapinäquivalent nach dem internationalen Konsensus wurde der Vergleich *alle Antipsychotika gegen Placebo* gewählt. Wenn es mehrere Interventionsgruppen gab, wurden diese durch eine gewichtete Umrechnung aus den durchschnittlichen Originaldosen der unterschiedlichen Gruppen zusammengefasst.

Bei der Meta-Regression zur Dosis der unterschiedlichen Medikamente wurden nur die Subgruppen gewählt, die mehr als 5 Studien enthielten.

### 2.3.6 Small trial/Publicationsbias

Als Publikationsbias wird ein Verzerrungseffekt durch Nicht-Veröffentlichen von negativen Studienergebnissen bezeichnet. Ein ausgeprägter Verzerrungseffekt kann dazu führen, dass die Ergebnisse einer Metaanalyse überschätzt werden. Die Überprüfung auf Publikationsbias erfolgte mithilfe des Funnel-Plots (Egger et al., 1997). Bei der graphischen Darstellung zeigt sich anhand von Asymmetrie, dass ein Publikationsbias wahrscheinlich ist, Symmetrie macht ihn eher unwahrscheinlich. Allerdings können auch andere Gründe ursächlich für Asymmetrie sein, beispielsweise eine bessere Patientenauswahl in kleinen Studien mit dem Resultat größerer Effektstärken. Daher erbringen Funnel-Plots primär erstmal Hinweise für „small-trial“ Bias, von dem Publikationsbias eine Unterform ist. Eine Untersuchung auf Publikationsbias wurde nur für Vergleiche mit mindestens 10 eingeschlossenen Studien durchgeführt (Higgins et al., 2019).

### 2.3.7 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit einem Forest-Plot. Für die vorliegende Arbeit wurde das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgelegt. Wenn der p-Wert kleiner als 0,05 ist, wird das Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet.

In der graphischen Darstellung wird das Ergebnis einer jeden Studie auf der x-Achse angegeben. Im vorliegenden Fall stellen die blauen Kästen die RRs dar und die dazugehörigen horizontalen Linien ihre Konfidenzintervalle. Die Größe des Kästchens ist von der Größe der Studie abhängig. Die y-Achse verläuft bei RR=1. RR=1 bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Interventionen bezüglich des Risikos des zu untersuchenden Ereignisses gibt. Solange das Konfidenzintervall einer Studie die y-Achse schneidet, das heißt RR=1 enthalten ist, ist der Unterschied nicht statistisch signifikant. Sobald RR=1 nicht im Konfidenzintervall enthalten ist, kann ein statistisch signifikanter Unterschied angenommen werden. Welche Intervention ein niedrigeres Risiko hat, kann an der x-Achsenbeschriftung abgelesen werden.

### 2.3.8 Software

Für die statistische Auswertung der Metaanalyse wurde der Review Manager (RevMan) Version 5.3 von Cochrane verwendet (The Cochrane Collaboration, 2014).

Die eingeschlossenen Studien wurden unter dem Namen des Erstautors, dem Jahr der Hauptpublikation und des Medikamentenvergleichs in den RevMan übertragen. Für die Beschreibung des Medikamentenvergleichs wurden die Medikamente mit ihren ersten drei Buchstaben abgekürzt. Beispiel: *Casey 2008 RIS-PLA*, die Studie ist *Casey 2008* und es wird *Risperidon* mit *Placebo* verglichen. Bei Studien mit mehr als einer Medikamentengruppe wurden alle Vergleiche der Medikamente gegen Placebo einzeln aufgenommen. Beispiel: Die Studie *Arvanitis 1997* hat 2 Interventionsgruppen (Haloperidol und Quetiapin) und eine Placebokontrolle. Die Vergleiche *Arvanitis 1997 HAL-PLA* und *Arvanitis QUE-PLA* wurden entsprechend in den RevMan übernommen, ebenso wie ein zusätzlicher Vergleich *Arvanitis 1997 ANY-PLA*. Für den Vergleich aller Antipsychotika (*ANY*) gegen Placebo mussten die Medikamentengruppen (Haloperidol und Quetiapin) gepoolt werden. Das heißt die Zahl der Ereignisse und die Zahl der randomisierten Patienten beider Medikamentengruppen wurden in dem Vergleich *ANY-PLA* zusammengefasst. Dadurch konnte eine doppelte Zählung der Placebogruppe verhindert werden.

Die Daten der einzelnen Studien wurden aus dem vorher generierten Microsoft Excel File in den RevMan übertragen und die primären und sekundären Fragestellungen berechnet. Der RevMan wurde zusätzlich für die graphische Darstellung des Risk of Bias in Abschnitt 3.5, sowie des Publikationsbias in Abschnitt 3.6 verwendet.

Für die Berechnung und graphische Darstellung der Meta-Regressionen in Abschnitt 3.4.2 wurde das Statistikprogramm R (Version 3.6.2 (2019-12-12)) und das Paket meta (Version\_4.11-0) verwendet (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## 2.4 Studienqualität („Risk of Bias“)

Mit dem Risk of Bias wird die interne Validität, also die Gültigkeit der Studienergebnisse, bewertet. Zu diesem Zweck wurde das „Risk of Bias tool“ der Cochrane Collaboration verwendet (Julian P T Higgins et al., 2011). Die interne Validität beruht auf der Durchführung, Auswertung und Berichterstattung der jeweiligen Studie. In der Risk of Bias Evaluation werden die Studien in 7 Domänen auf unterschiedliche Biasformen untersucht. Jede Domäne wird mit einem niedrigen, unklaren oder hohen Risiko bewertet. Hier ist zu beachten, dass sich die Risk of Bias Beurteilung zum Teil auf die primären Wirksamkeitsergebnisparameter bezog und nicht auf anticholinerge Nebenwirkungen. Für die detaillierten Entscheidungen siehe Tabelle 3.

Domäne	Niedriges Risiko	Nicht eindeutiges Risiko	Hohes Risiko
Randomisierungsprozess	<p>Es wird eine zufällige Komponente im Sequenzgenerierungsprozess beschrieben, wie etwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zufälligen Zahlentabelle</li> <li>- Computergenerierte Zufallszahlen</li> <li>- Münzwurf</li> <li>- Mischen von Karten oder Umschlägen</li> <li>- Würfel werfen</li> <li>- Lose ziehen</li> <li>- Minimierung</li> </ul>	<p>Nicht ausreichende Informationen über den Sequenzierungsprozess, um eine Entscheidung treffen zu können. (meistens Studien die nur als „randomisiert“ bezeichnet werden, ohne eine genauere Beschreibung)</p>	<p>Es wird eine systematische, aber nicht zufällige Methode zur Sequenzgenerierung verwendet, wie etwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ungerades oder gerades Geburtsdatum</li> <li>- Basierend auf dem Aufnahme datum</li> <li>- Nach einer Regel, welche auf Krankenhaus- oder Klinikdatensatznummer basiert</li> </ul> <p>oder andere nicht zufällige Methoden wie etwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- basierend auf der Entscheidung des Arztes</li> </ul>
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	<p>Eine der folgenden, oder eine gleichwertige Methode zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge, wird beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zentrale Zuordnung (einschließlich telefonischer, webbasierter und apothekengesteuerter Randomisierung)</li> <li>- Fortlaufend nummerierte Arzneimittelbehälter mit identischem Aussehen</li> </ul>	<p>Nicht ausreichende Information, um eine Entscheidung treffen zu können. (Zum Beispiel, wenn die Verwendung von Umschlägen beschrieben wird, aber unklar bleibt, ob fortlaufend nummerierte, undurchsichtige und versiegelte Umschläge verwendet wurden.</p> <p>Oder wenn die Studie nur als randomisiert „ohne weitere Beschreibung“ beschrieben wird.</p>	<p>Patienten oder Personal, welches Patienten in die Studie aufnehmen, können möglicherweise die Behandlungsfolge vorhersehen, wodurch Selektionsbias entstehen kann, wie etwa durch die Verwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eines offenen Zuweisungsplans (z.B. einer Liste von Zufallszahlen)</li> <li>- Von Umschlägen ohne angemessene Sicherheitsvorkehrungen (z.B. nicht versiegelt, undurchsichtig oder nicht fortlaufend nummeriert)</li> <li>- Einer abwechselnden Zuteilung</li> <li>- Des Geburtsdatums</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durchgehend nummerierte, undurchsichtige, versiegelte Umschläge</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Fallaktennummer</li> <li>- Von ausdrücklich nicht verdeckten Verfahren</li> </ul>
Verblindung von Patienten und Personal	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Doppelblind“ + ein weiteres Detail (z. B. identische Kapseln)</li> <li>- Keine Verblindung oder unvollständige Verblindung, aber das Ergebnis wurde wahrscheinlich nicht beeinflusst</li> <li>- Die Verblindung der Patienten und des Studienpersonals wurde sichergestellt, und es ist unwahrscheinlich, dass die Verblindung hätte gebrochen werden können.</li> <li>- „Doppelblind“ + weitere Informationen wie „double dummy“</li> <li>- CAVE: Wenn die Autoren explizit einen „double-dummy-Methode“ mit unterschiedlichen Tabletten beschreiben, wäre dies ein „hohes Risiko“</li> </ul>	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ungenügend Informationen, um eine Bewertung zu treffen</li> <li>- Die Studie berichtet nicht über diesen Ergebnisparameter</li> <li>- Studien, in denen gesagt wurde, dass ein Teil der Patienten Placebo-Kapseln erhielt, ohne den Begriff Blindheit oder Maskierung zu erwähnen</li> <li>- Nur doppelblind angegeben, ohne weitere Details</li> </ul>	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Verblindung oder unvollständige Verblindung, das Ergebnis wurde wahrscheinlich dadurch beeinflusst</li> <li>- Die Verblindung von Patienten und Personal wurde versucht, aber es ist wahrscheinlich, dass die Verblindung gebrochen wurde</li> </ul>
Verblindung des auswertenden Personals	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Verblindetes auswertendes Personal“ (einfache</li> </ul>	<p>Eins der folgenden:</p>	<p>Eins der folgenden:</p>

	<p>Verblindung) + mindestens ein Detail (z.B. kamen die Bewerter aus einer anderen Abteilung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Doppelblind“ + weitere Details zur Erzielung einer Verblindung (z.B. identische Kapseln)</li> <li>- Keine Verblindung des auswertenden Personals, aber die Ergebnismessung ist wahrscheinlich nicht dadurch beeinflusst</li> <li>- Die Verblindung des auswertenden Personals ist sichergestellt und es ist unwahrscheinlich, dass die Verblindung gebrochen wurde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- „Verblindetes auswertendes Personal“ aber keine weiteren Details</li> <li>- Ein Teil der Patienten erhielt Placebo-Kapseln, aber der Begriff Blindheit oder Maskierung wird nicht erwähnt</li> <li>- „Doppelblind“, aber keine weiteren Details (wie z.B. „identische Kapseln“)</li> <li>- Ungenügende Informationen</li> <li>- Die Studie berichtet nicht über diesen Ergebnisparameter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Verblindung, das Ergebnis wurde wahrscheinlich dadurch beeinflusst</li> <li>- Verblindet, aber die Verblindung wurde wahrscheinlich gebrochen und das Ergebnis der Studie wurde dadurch beeinflusst</li> </ul>
Umgang mit fehlenden Daten	<p>Alle 3 Punkte müssen erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angemessene intention-to-treat-Analyse (z.B. mindestens eine Ausgangsbewertung und eine nach Studienbeginn)</li> <li>- Anzahl der Studienabbrecher wurden für beide Studienarme berichtet</li> <li>- Gründe für jeden Studienabbruch wurden berichtet</li> </ul>	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ungenügende Informationen zu Attrition, um eine Bewertung zu treffen (es fehlen z.B. die Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl oder Gründe der Studienabbrecher, Informationen zur Analyse)</li> </ul>	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Completer-Analyse (außer es gab keine Studienabbrecher)</li> </ul>

	<p>Oder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Completer-Analyse und es gab keine Studienabbrecher</li> </ul>		
<p>Selektive Berichterstattung von Ergebnissen</p>	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das Studienprotokoll ist verfügbar und alle vordefinierten Ergebnisparameter wurden auf die vorgegebene Weise berichtet</li> <li>- Das Studienprotokoll ist nicht verfügbar, aber es ist klar, dass alle erwarteten Ergebnisse berichtet werden</li> </ul>	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es ist nur ein Abstract oder ein Poster verfügbar</li> <li>- Ungenügend Informationen, um eine Bewertung zu treffen</li> <li>- Cross-Over Studien: Daten sind nur für die gesamte Studiendauer verfügbar</li> </ul>	<p>Eins der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurden nicht alle vorab festgelegten Ergebnisparameter berichtet</li> <li>- Ergebnisparameter wurden mit einer abweichenden Mess- oder Anlaysemethode berichtet</li> <li>- Es wurden nicht vordefinierte Ergebnisparameter berichtet (außer es liegt eine eindeutige Begründung dafür vor)</li> <li>- Ergebnisse wurden unvollständig berichtet</li> <li>- Ein wichtiger Ergebnisparameter wurde, obwohl man es erwarten würde, nicht berichtet</li> </ul>
<p>Anderer Bias</p>	<p>Die Studie scheint frei von Bias zu sein</p>	<p>Es besteht möglicherweise das Risiko eines Bias, aber es gibt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ungenügend Informationen (z.B. Abstract oder Poster verfügbar)</li> <li>- Ungenügend Beweise dafür, dass ein Bias vorliegt.</li> </ul>	<p>Es existiert mindestens eine Form von Bias, z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Statistisch signifikantes Ungleichgewicht der Ausgangsparameter oder eines wichtigen Ergebnisparameters</li> <li>- Vorzeitiges Ende der Studie</li> <li>- Die Studie wird als falsch bewertet</li> </ul>

*Tabelle 3 Bewertungskriterien des Risk of Bias (nach dem Handbuch "Beschreibung der Parameter der Datenbank" der Sektion Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychotherapie mit seinem Leiter Prof. Dr. Stefan Leucht, adaptiert nach den Kriterien des Cochrane Handbook for Systematic Reviews (Higgins und Green 2011); eigene Übersetzung ins Deutsche und Darstellung*

## 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden zuerst die Studiencharakteristika unter Abschnitt 3.1 beschrieben. Im Weiteren wurden die primären (siehe Abschnitt 3.2) und sekundären Ergebnisparameter (siehe Abschnitt 3.3) untersucht. Es wurden jeweils zuerst alle Medikamente gepooled und mit Placebo verglichen. Danach wurden die Medikamente einzeln mit Placebo und die Subgruppen untereinander verglichen.

Für den primären Ergebnisparameter wurden Sensitivitätsanalysen und am Ende zusätzliche Analysen durchgeführt. Dazu zählen in Abschnitt 3.4.1 die Einteilung nach NbN und in Abschnitt 3.4.2 die Meta-regressionen.

Abschließend wurden alle eingeschlossenen Studien in Abschnitt 3.5 auf ihre methodische Qualität und die primären und sekundären Ergebnisparameter sowie die Subgruppenanalyse *Einteilung nach NbN* im Abschnitt 3.6 auf Publikationsbias untersucht.

Es ist zu berücksichtigen, dass keine Effektstärke berechnet werden konnten, wenn in keiner der beiden Gruppen eine Nebenwirkung auftrat. In diesem Fall wurde die Studie im Forest Plot dargestellt, aber als Effektstärke wurde „Not estimable“ angegeben.

### 3.1 Studiencharakteristika

In der ausführlichen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 2.1.3) wurden 18.691 Referenzen aus den Datenbanken und 626 Referenzen aus anderen Übersichtsarbeiten gefunden. Nach einer zweiten Aktualisierung der Literaturrecherche vom 08.01.2019 wurden weitere 2.757 Referenzen (siehe im Anhang Tabelle 8) gefunden. Durch eine Duplikateliminierung ergaben sich 22.074 Referenzen und nach dem Titel- und Abstract-Screening konnten sie zu 2.827 Volltexten zusammengefasst werden. Nach dem Volltext-Screening konnten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.1.1, 2.1.2) 402 Studien identifiziert werden. 66 dieser Studien enthielten Daten zu mindestens einer der anticholinergen Nebenwirkungen Obstipation, Akkommodationsstörung, Harnverhalt und Mundtrockenheit und wurden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Die Studien wurden über den Zeitraum von 1969 bis 2018 veröffentlicht. Die Studiendauer betrug 4 bis 12 Wochen. Alle Studien waren randomisiert-kontrolliert und wiesen ein doppelt-verblindetes Studiendesign auf. Es konnten 15.867 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 38,8 Jahren (Spannweite 27,2 bis 50,5 Jahren) eingeschlossen werden, 10.817 waren männlich und 5.050 weiblich. 57 der Studien berichteten über Obstipation, 20

über Akkomodationsstörung, 4 über Harnverhalt und 39 über Mundtrockenheit. Die detaillierten Charakteristika der 66 Studien sind in Tabelle 4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien aufgeführt.

Die Namen der Studien entsprechen denen aus der Datenbank der Sektion „*Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychotherapie*“ mit ihrem Leiter Prof. Dr. Stefan Leucht. Um eine eindeutige Zuordnung zu gewährleisten, sind die Studien jeweils nach dem Erstautor und dem Jahr der Veröffentlichung der Hauptpublikation benannt. In dem Fall, dass ein Erstautor im gleichen Jahr zwei verschiedene Studien publiziert hat, wurden die Studien jeweils mit a und b nummeriert.

Studienname aus Datenbank (Referenz)	Methodik	Population	Intervention	Ergebnisparameter
Arvanitis 1997 (Arvanitis & Miller, 1997)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-III-R Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 208  Diagnose: chronische oder subchronischen Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 36,7  Geschlecht: 49 weibliche, 159 männliche Patienten	Haloperidol 52 Patienten, 10 weiblich, 42 männlich mittlere Dosis/Tag: 12mg  Quetiapin 105 Patienten, 29 weiblich, 76 männlich mittlere Dosis/Tag: 677mg  Placebo 51 Patienten, 10 weiblich, 41 männlich	Obstipation
Beasley 1996a (Beasley et al., 1996)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-III-R Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 100  Diagnose: Schizophrenie  Durchschnittsalter: 37,5  Geschlecht: 30 weibliche, 70 männliche Patienten	Olanzapin 50 Patienten, 13 weiblich, 37 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg  Placebo 50 Patienten, 17 weiblich, 33 männlich	Obstipation Mundtrockenheit
Beasley 1996b (Beasley et al., 1996)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-III-R Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 270  Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 36,0	Haloperidol 69 Patienten, 7 weiblich, 62 männlich mittlere Dosis/Tag: 16,4mg  Olanzapin 133 Patienten, 23 weiblich, 110 männlich mittlere Dosis/Tag: 14,04mg	Obstipation Akkommodationsstörung Harnverhalt Mundtrockenheit

		Geschlecht: 36 weibliche, 234 männliche Patienten	Placebo 68 Patienten, 6 weiblich, 62 männlich	
Borison 1992 (Borison et al., 1992)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-III-R  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 160  Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 39,5  Geschlecht: 6 weibliche, 154 männliche Patienten	Haloperidol 53 Patienten, 3 weiblich, 50 männlich mittlere Dosis/Tag: 15mg  Placebo 54 Patienten, 3 weiblich, 51 männlich  Risperidon 53 Patienten, 0 weiblich, 53 männlich mittlere Dosis/Tag: 7,8	Obstipation Akkommodationsstörung Harnverhalt Mundtrockenheit
Borison 1996 (Borison et al., 1996)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-III-R  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 109  Diagnose: chronische oder subchronische Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 36,5  Geschlecht: 11 weibliche, 98 männliche Patienten	Placebo 55 Patienten, 5 weiblich, 50 männlich  Quetiapin 54 Patienten, 6 weiblich, 48 männlich mittlere Dosis/Tag: 307mg	Obstipation Mundtrockenheit
Casey 2008 (Casey et al., 2008)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV-TR  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 239  Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 41,0	Placebo 119 Patienten, 31 weiblich, 88 männlich  Risperidon 120 Patienten, 26 weiblich, 94 männlich mittlere Dosis/Tag: 6mg	Obstipation

		Geschlecht: 57 weibliche, 182 männliche Patienten		
Chouinard 1975 (Chouinard et al., 1975)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: klinische Diagnose  Dauer in Wochen: 12	Anzahl der randomisierten Patienten: 48  Diagnose: Schizophrenie  Durchschnittsalter: 42,1  Geschlecht: 24 weibliche, 24 männliche Patienten	Perphenazin 24 Patienten, 12 weiblich, 12 männlich mittlere Dosis/Tag: 20mg  Placebo 24 Patienten, 12 weiblich, 12 männlich	Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit
Chouinard 1990 (Chouinard, 1990)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-III  Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 42  Diagnose: Schizophrenie  Durchschnittsalter: 38,8  Geschlecht: 15 weibliche, 27 männliche Patienten	Chlorpromazin 21 Patienten, 7 weiblich, 14 männlich mittlere Dosis/Tag: 555  Placebo 21 Patienten, 8 weiblich, 13 männlich	Obstipation Akkommodationsstörung Harnverhalt Mundtrockenheit
Clark 1971a (Clark et al., 1971)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: klinische Diagnose  Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 86  Diagnose: chronische Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 33,0  Geschlecht: 64 weibliche, 22 männliche Patienten	Chlorpromazin 23 Patienten, 18 weiblich, 5 männlich mittlere Dosis/Tag: 718mg  Fluphenazin 20 Patienten, 14 weiblich, 6 männlich mittlere Dosis/Tag: 7,28mg  Placebo 21 Patienten, 16 weiblich, 5 männlich  Thioridazin	Obstipation Akkommodationsstörung Harnverhalt Mundtrockenheit

			22 Patienten, 16 weiblich, 6 männlich mittlere Dosis/Tag: 760mg	
Clark 1972 (Clark et al., 1972)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: klinische Diagnose  Dauer in Wochen: 12	Anzahl der randomisierten Patienten: 55  Diagnose: chronische Schizophrenie  Durchschnittsalter: 41,0  Geschlecht: 31 weibliche, 24 männliche Patienten	Chlorpromazin 19 Patienten, 11 weiblich, 8 männlich mittlere Dosis/Tag: 816,71mg  Loxapin 18 Patienten, 10 weiblich, 8 männlich mittlere Dosis/Tag: 80,62mg  Placebo 18 Patienten, 10 weiblich, 8 männlich	Obstipation Akkommodations- störung
Clark 1975 (Clark et al., 1975)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: klinische Diagnose  Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 43  Diagnose: chronische Schizophrenie  Durchschnittsalter: 38,1  Geschlecht: 22 weibliche, 21 männliche Patienten	Loxapin 15 Patienten, 7 weiblich, 8 männlich mittlere Dosis/Tag: 71mg  Placebo 13 Patienten, 6 weiblich, 7 männlich  Trifluoperazin 15 Patienten, 9 weiblich, 6 männlich mittlere Dosis/Tag: 36mg	Akkommodations- störung
Clark 1977 12 weeks, 02912 (Clark et al.,1977)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-II  Dauer in Wochen: 12	Anzahl der randomisierten Patienten: 38  Diagnose: chronische Schizophrenie  Durchschnittsalter: 43,0  Geschlecht: 27 weibliche, 11 männliche Patienten	Loxapin 25 Patienten, 18 weiblich, 7 männlich mittlere Dosis/Tag: 42,8mg  Placebo 13 Patienten, 9 weiblich, 4 männlich	Akkommodations- störung

Clark 1977a (Clark et al., 1977)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: klinische Diagnose  Dauer in Wochen: 12	Anzahl der randomisierten Patienten: 18  Diagnose: chronische Schizophrenie  Durchschnittsalter: 44,8  Geschlecht: 7 weibliche, 11 männliche Patienten	Chlorpromazin 9 Patienten, 3 weiblich, 6 männlich mittlere Dosis/Tag: 550mg  Placebo 9 Patienten, 4 weiblich, 5 männlich	Obstipation Akkommodations- störung Mundtrockenheit
Cooper 2000a (Cooper et al., 2000)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-III-R  Dauer in Wochen: 8	Anzahl der randomisierten Patienten: 159  Diagnose: akute Episode einer Schizophrenie oder akute Exazerbation einer (sub- )chronischen Schizophrenie  Durchschnittsalter: 39,0  Geschlecht: 44 weibliche, 115 männliche Patienten	Chlorpromazin 53 Patienten, 12 weiblich, 41 männlich mittlere Dosis/Tag: 400mg  Placebo 53 Patienten, 16 weiblich, 37 männlich  Zotepin 53 Patienten, 16 weiblich, 37 männlich mittlere Dosis/Tag: 225mg	Obstipation Mundtrockenheit
Cutler 2006 (Cutler et al., 2006)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 182  Diagnose: Schizophrenie, akuter Rückfall  Durchschnittsalter: 41,4  Geschlecht: 38 weibliche, 144 männliche Patienten	Aripiprazol 94 Patienten, 22 weiblich, 72 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg  Placebo 88 Patienten, 16 weiblich, 72 männlich	Obstipation

<p>Cutler 2008 (Cutler et al., 2008)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 4</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 606 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 39,9 Geschlecht: 134 weibliche, 472 männliche Patienten</p>	<p>Iloperidon 303 Patienten, 58 weiblich, 245 männlich mittlere Dosis/Tag: 24mg  Placebo 152 Patienten, 38 weiblich, 114 männlich  Ziprasidon 151 Patienten, 38 weiblich, 113 männlich mittlere Dosis/Tag: 160mg</p>	<p>Mundtrockenheit</p>
<p>Cutler 2008a (Cutler et al., 2010)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 565 Diagnose: akute Schizophrenie Durchschnittsalter: 41,4 Geschlecht: 176 weibliche, 389 männliche Patienten</p>	<p>Placebo 117 Patienten, 40 weiblich, 77 männlich  Quetiapin 448 Patienten, 136 weiblich, 312 männlich mittlere Dosis/Tag: 651,3mg</p>	<p>Obstipation Mundtrockenheit</p>
<p>Daniel 1999 (Daniel et al., 1999)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-III-R Dauer in Wochen: 6</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 196 Diagnose: akute Exazerbation einer (sub-)chronischen Schizophrenie oder Schizoaffektiven Störung  Durchschnittsalter: 36,5</p>	<p>Placebo 92 Patienten, 29 weiblich, 63 männlich  Ziprasidon 104 Patienten, 27 weiblich, 77 männlich mittlere Dosis/Tag: 160mg</p>	<p>Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit</p>

		Geschlecht: 56 weibliche, 140 männliche Patienten		
Davidson 2007 (Davidson et al., 2007)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 376 Diagnose: akute Episode einer Schizophrenie Durchschnittsalter: 36,7 Geschlecht: 118 weibliche, 258 männliche Patienten	Olanzapin 128 Patienten, 32 weiblich, 96 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg Paliperidon 125 Patienten, 46 weiblich, 79 männlich mittlere Dosis/Tag: 9mg Placebo 123 Patienten, 40 weiblich, 83 männlich	Obstipation
DeMartinis 2012 (DeMartinis, 2012)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 111 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 41,2 Geschlecht: 30 weibliche, 81 männliche Patienten	Placebo 74 Patienten, 18 weiblich, 56 männlich Risperidon 37 Patienten, 12 weiblich, 37 männlich mittlere Dosis/Tag: 6mg	Obstipation Mundtrockenheit
Downing 2014 (Downing et al., 2014)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 438 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation von Symptomen Durchschnittsalter: 40,0 Geschlecht: 170 weibliche, 268 männliche Patienten	Risperidon 143 Patienten, 56 weiblich, 87 männlich mittlere Dosis/Tag: 4mg Placebo 295 Patienten, 114 weiblich, 181 männlich	Obstipation

Durgam 2014 (Durgam et al., 2014)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 729 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 36,5 Geschlecht: 227 weibliche, 502 männliche Patienten	Risperidon 140 Patienten, 42 weiblich, 98 männlich mittlere Dosis/Tag: 4mg Cariprazin 438 Patienten, 135 weiblich, 303 männlich mittlere Dosis/Tag: 3,0mg Placebo 151 Patienten, 50 weiblich, 101 männlich	Obstipation
ENLIGHTEN (Steven et al., 2020)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: klinische Diagnose Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 267 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 41,3 Geschlecht: 198 weibliche, 159 männliche Patienten	Olanzapin 133 Patienten, 52 weiblich, 81 männlich mittlere Dosis/Tag: 18,4mg Placebo 134 Patienten, 56 weiblich, 78 männlich	Mundtrockenheit
Geffen 2012 (Geffen et al., 2010)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 194 Diagnose: chronische Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 34,7	Risperidon 91 Patienten, 26 weiblich, 65 männlich mittlere Dosis/Tag: 6,8mg Placebo 93 Patienten, 37 weiblich, 56 männlich	Obstipation

		Geschlecht: 63 weibliche, 121 männliche Patienten		
Herrera 1990, 00640 (Herrera et al., 1990)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-III Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 14 Diagnose: akute Schizophrenie Durchschnittsalter: 27,2 Geschlecht: 14 männliche Patienten	Thioridazin 9 Patienten, 9 männlich mittlere Dosis/Tag: 700mg  Placebo 5 Patienten, 5 männlich	Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit
Ishigooka 2018 (Ishigooka et al., 2018)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 344 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 44,1 Geschlecht: 177 weibliche, 167 männliche Patienten	Brexpiprazol 228 Patienten, 112 weiblich, 116 männlich mittlere Dosis/Tag: 3mg  Placebo 116 Patienten, 65 weiblich, 51 männlich	Obstipation
Janssen CR012625 (Hirayasu et al., 2010)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 321 Diagnose: Schizophrenie mit akuten Symptomen Durchschnittsalter: 45,3 Geschlecht: 160 weibliche, 161 männliche Patienten	Olanzapin 47 Patienten, 28 weiblich, 19 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg  Paliperidon 136 Patienten, 66 weiblich, 70 männlich mittlere Dosis/Tag: 6mg  Placebo 138 Patienten, 66 weiblich, 72 männlich	Obstipation Mundtrockenheit

Johnson NCT00397033 (Canuso et al., 2009)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 316  Diagnose: akute Exazerbation einer Schizoaffektiven Störung  Durchschnittsalter: 37,2  Geschlecht: 115 weibliche, 201 männliche Patienten	Paliperidon 209 Patienten, 75 weiblich, 134 männlich mittlere Dosis/Tag: 8,6mg  Placebo 107 Patienten, 40 weiblich, 67 männlich	Obstipation Mundtrockenheit
Johnson NCT00524043 (Coppola et al., 2011)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 135  Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 38,5  Geschlecht: 42 weibliche, 93 männliche Patienten	Paliperidon 70 Patienten, 23 weiblich, 47 männlich mittlere Dosis/Tag: 6mg  Placebo 65 Patienten, 19 weiblich, 46 männlich	Obstipation Mundtrockenheit
Kahn 2007 (Kahn et al., 2007)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 588  Diagnose: akute Schizophrenie  Durchschnittsalter: 34,2  Geschlecht: 243 weibliche, 345 männliche Patienten	Quetiapin 470 Patienten, 192 weiblich, 278 männlich mittlere Dosis/Tag: 551mg  Placebo 118 Patienten, 51 weiblich, 67 männlich	Obstipation
Kane 2002 (Kane et al., 2002)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind	Anzahl der randomisierten Patienten: 414	Aripiprazol 204 Patienten, 58 weiblich, 146 männlich	Akkommodations- störung

	<p>Diagnosekriterium: DSM-IV</p> <p>Dauer in Wochen: 4</p>	<p>Diagnose: Schizophrenie oder Schizoaffective Störung, akuter Rückfall</p> <p>Durchschnittsalter: 38,6</p> <p>Geschlecht: 126 weibliche, 288 männliche Patienten</p>	<p>mittlere Dosis/Tag: 22,5 mg</p> <p>Haloperidol 104 Patienten, 36 weiblich, 68 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg</p> <p>Placebo 106 Patienten, 32 weiblich, 74 männlich</p>	
<p>Keck 1998 (Keck et al., 1998)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppel-blind</p> <p>Diagnosekriterium: DSM-III-R</p> <p>Dauer in Wochen: 4</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 95</p> <p>Diagnose: akute Exazerbation einer (sub-)chronischen Schizophrenie oder Schizoaffectiven Störung</p> <p>Durchschnittsalter: 38,9</p> <p>Geschlecht: 15 weibliche, 80 männliche Patienten</p>	<p>Ziprasidon 47 Patienten, 8 weiblich, 39 männlich mittlere Dosis/Tag: 120mg</p> <p>Placebo 48 Patienten, 7 weiblich, 41 männlich</p>	<p>Obstipation</p> <p>Mundtrockenheit</p>
<p>Lieberman 2015 (Lieberman et al., 2015)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppel-blind</p> <p>Diagnosekriterium: DSM-IV</p> <p>Dauer in Wochen: 4</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 167</p> <p>Diagnose: Schizophrenie</p> <p>Durchschnittsalter: 40,6</p> <p>Geschlecht: 29 weibliche, 138 männliche Patienten</p>	<p>Risperidon 82 Patienten, 9 weiblich, 73 männlich mittlere Dosis/Tag: 4mg</p> <p>Placebo 85 Patienten, 20 weiblich, 65 männlich</p>	<p>Mundtrockenheit</p>
<p>Lindenmayer 2008</p>	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppel-blind</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 351</p>	<p>Quetiapin 267 Patienten, 65 weiblich, 202 männlich</p>	<p>Obstipation</p> <p>Akkommodationsstörung</p>

(Lindenmayer et al., 2008)	Diagnosekriterium: DSM-IV  Dauer in Wochen: 6	Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 39,0  Geschlecht: 84 weibliche, 267 männliche Patienten	mittlere Dosis/Tag: 667mg  Placebo 84 Patienten, 19 weiblich, 65 männlich	Mundtrockenheit
Litman 2016 (Litman et al., 2014)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV  Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 86  Diagnose: Schizophrenie  Durchschnittsalter: 37,7  Geschlecht: 16 weibliche, 60 männliche Patienten	Risperidon 31 Patienten, 5 weiblich, 26 männlich mittlere Dosis/Tag: 4mg  Placebo 55 Patienten, 11 weiblich, 44 männlich	Obstipation
Litmann 2014 (Litman et al., 2014)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV  Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 63  Diagnose: Schizophrenie, symptomatische, aber medizinisch stabile Patienten  Durchschnittsalter: 38,5  Geschlecht: 2 weibliche, 61 männliche Patienten	Olanzapin 22 Patienten, 0 weiblich, 22 männlich mittlere Dosis/Tag: 15mg  Placebo 41 Patienten, 2 weiblich, 39 männlich	Obstipation Mundtrockenheit
Loebel 2015a (Loebel et al., 2015)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV-TR	Anzahl der randomisierten Patienten: 311  Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation	Lurasidon 199 Patienten, 80 weiblich, 119 männlich mittlere Dosis/Tag: 97,4mg	Obstipation

	Dauer in Wochen: 6	Durchschnittsalter: 40,6  Geschlecht: 114 weibliche, 197 männliche Patienten	Placebo 112 Patienten, 34 weiblich, 78 männlich	
Marder 1994 (Marder & Meibach, 1994)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-II-R  Dauer in Wochen: 8	Anzahl der randomisierten Patienten: 196  Diagnose: Schizophrenie  Durchschnittsalter: 37,5  Geschlecht: 24 weibliche, 172 männliche Patienten	Haloperidol 66 Patienten, 6 weiblich, 60 männlich mittlere Dosis/Tag: 20mg  Risperidon 64 Patienten, 9 weiblich, 55 männlich mittlere Dosis/Tag: 6mg  Placebo 66 Patienten, 9 weiblich, 57 männlich	Obstipation
Marder 2007c (Marder et al., 2007)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 444  Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 43,2  Geschlecht: 122 weibliche, 322 männliche Patienten	Olanzapin 110 Patienten, 22 weiblich, 88 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg  Paliperidon 224 Patienten, 72 weiblich, 152 männlich mittlere Dosis/Tag: 9mg  Placebo 110 Patienten, 28 weiblich, 82 männlich	Obstipation Mundtrockenheit
McEvoy 2007b (McEvoy et al., 2007)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV	Anzahl der randomisierten Patienten: 314  Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation	Aripiprazol 206 Patienten, 45 weiblich, 161 männlich mittlere Dosis/Tag: 17,4 mg  Placebo	Obstipation

	Dauer in Wochen: 6	Durchschnittsalter: 40,5 Geschlecht: 70 weibliche, 244 männliche Patienten	108 Patienten, 25 weiblich, 83 männlich	
Meltzer 2007a (Meltzer, 2007)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 303 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 38,3 Geschlecht: 80 weibliche, 223 männliche Patienten	Risperidon 154 Patienten, 42 weiblich, 112 männlich mittlere Dosis/Tag: 6mg Placebo 149 Patienten, 38 weiblich, 111 männlich	Obstipation Mundtrockenheit
NCT00563706 (NCT00563706, 2007)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 80 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 42,4 Geschlecht: 18 weibliche, 62 männliche Patienten	Risperidon 43 Patienten, 10 weiblich, 33 männlich mittlere Dosis/Tag: 4mg Placebo 37 Patienten, 8 weiblich, 29 männlich	Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit
NCT00905307 (NCT00905307, 2009)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 235 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 38,7 Geschlecht: 83 weibliche, 152 männliche Patienten	Aripiprazol 50 Patienten, 16 weiblich, 34 männlich mittlere Dosis/Tag: 15mg Brexipiprazol 90 Patienten, 30 weiblich, 60 männlich mittlere Dosis/Tag: 2,5mg Placebo	Obstipation

			95 Patienten, 37 weiblich, 58 männlich	
NCT01098110 (NCT01098110, 2010)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV-TR  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 532  Diagnose: Schizophrenie  Durchschnittsalter: 41,4  Geschlecht: 277 weibliche, 255 männliche Patienten	Asenapin 358 Patienten, 184 weiblich, 174 männlich mittlere Dosis/Tag: 15,1mg  Placebo 174 Patienten, 93 weiblich, 81 männlich	Obstipation
NCT01617187 (NCT01617187, 2012)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV-TR  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 262  Diagnose: Schizophrenie, paranoider oder undifferenzierter Typ  Durchschnittsalter: 40,3  Geschlecht: 111 weibliche, 151 männliche Patienten	Asenapin 113 Patienten, 44 weiblich, 69 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg  Olanzapin 46 Patienten, 18 weiblich, 28 männlich mittlere Dosis/Tag: 15mg  Placebo 103 Patienten, 49 weiblich, 54 männlich	Mundtrockenheit
NCT01810380 (NCT01810380, 2013)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV-TR  Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 467  Diagnose: keine Angabe  Durchschnittsalter: 40,6  Geschlecht: 203 weibliche, 264 männliche Patienten	Brexpiprazol 150 Patienten, 66 weiblich, 84 männlich mittlere Dosis/Tag: 3mg  Quetiapin 154 Patienten, 65 weiblich, 89 männlich mittlere Dosis/Tag: 600mg  Placebo 163 Patienten, 72 weiblich, 91 männlich	Mundtrockenheit

<p>Potkin 2003 (Potkin et al., 2003)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 4</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 404 Diagnose: Schizophrenie oder Schizoaffektive Störung Durchschnittsalter: 38,9 Geschlecht: 121 weiblich, 283 männliche Patienten</p>	<p>Aripiprazol 202 Patienten, 63 weiblich, 139 männlich mittlere Dosis/Tag: 25mg Risperidon 99 Patienten, 28 weiblich, 71 männlich mittlere Dosis/Tag: 6mg Placebo 103 Patienten, 30 weiblich, 73 männlich</p>	<p>Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit</p>
<p>Potkin 2007c (Potkin et al., 2007)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 182 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 41,0 Geschlecht: 51 weibliche, 131 männliche Patienten</p>	<p>Asenapin 60 Patienten, 14 weiblich, 46 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg Risperidon 60 Patienten, 24 weiblich, 36 männlich mittlere Dosis/Tag: 6mg Placebo 62 Patienten, 13 weiblich, 49 männlich</p>	<p>Obstipation</p>
<p>Schmidt 2014 (Schmidt et al., 2012)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 194 Diagnose: Schizophrenie oder akute Schizophrenie Durchschnittsalter: 38,3 Geschlecht: 86 weibliche, 108 männliche Patienten</p>	<p>Olanzapin 93 Patienten, 44 weiblich, 49 männlich mittlere Dosis/Tag: 15mg Placebo 101 Patienten, 42 weiblich, 59 männlich</p>	<p>Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit</p>

<p>Selman 1976 (Selman et al., 1976)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: klinische Diagnose  Dauer in Wochen: 12</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 87  Diagnose: chronische Schizophrenie mit akuter Exazerbation  Durchschnittsalter: 32,9  Geschlecht: 17 weibliche, 70 männliche Patienten</p>	<p>Haloperidol 29 Patienten, 7 weiblich, 22 männlich mittlere Dosis/Tag: 8,8 mg  Loxapin 29 Patienten, 4 weiblich, 25 männlich mittlere Dosis/Tag: 110mg  Placebo 29 Patienten, 6 weiblich, 23 männlich</p>	<p>Akkommodationsstörung Mundtrockenheit</p>
<p>Serafetinides 1972 (Serafetinides et al., 1972)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: klinische Diagnose  Dauer in Wochen: 12</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 57  Diagnose: chronische Schizophrenie  Durchschnittsalter: 42,1  Geschlecht: 33 weiblich, 24 männlich</p>	<p>Chlorpromazin 14 Patienten, 8 weiblich, 6 männlich mittlere Dosis/Tag: 830mg  Clopenthixol 15 Patienten, 8 weiblich, 7 männlich mittlere Dosis/Tag: 205mg  Haloperidol 14 Patienten, 9 weiblich, 5 männlich Mittlere Dosis/Tag: 12,3 mg  Placebo 14 Patienten, 8 weiblich, 6 männlich</p>	<p>Obstipation</p>
<p>Shen 2014 (Shen et al., 2014)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-IV-TR  Dauer in Wochen: 6</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 155  Diagnose: akute Schizophrenie  Durchschnittsalter: 39,8</p>	<p>Olanzapin 77 Patienten, 31 weiblich, 46 männlich mittlere Dosis/Tag: 15mg  Placebo 78 Patienten, 26 weiblich, 52 männlich</p>	<p>Obstipation Mundtrockenheit</p>

		Geschlecht: 57 weiblich, 98 männlich		
Small 1997 (Small et al., 1997)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-III-R Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 192 Diagnose: akute Exazerbation einer (sub-) chronischen Schizophrenie Durchschnittsalter: 37 Geschlecht: 62 weiblich, 130 männlich	Quetiapin 96 Patienten, 30 weiblich, 66 männlich mittlere Dosis/Tag: 360mg Placebo 96 Patienten, 32 weiblich, 64 männlich	Obstipation Mundtrockenheit
Study 006 (Ogasa et al., 2013)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 149 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 39,6 Geschlecht: 35 weiblich, 114 männlich	Lurasidon 99 Patienten, 27 weiblich, 72 männlich mittlere Dosis/Tag: 79,6mg Placebo 50 Patienten, 8 weiblich, 42 männlich	Obstipation
Study 049 (Potkin et al., 2015)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 285 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 41,3 Geschlecht: 74 weiblich, 211 männlich	Haloperidol 73 Patienten, 15 weiblich, 58 männlich mittlere Dosis/Tag: 10mg Lurasidon 140 Patienten, 42 weiblich, 98 männlich mittlere Dosis/Tag: 60,3 mg Placebo 72 Patienten, 17 weiblich, 55 männlich	Obstipation

<p>Study 115 2000 (Study 115 2000)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-III-R Dauer in Wochen: 6</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 332 Diagnose: (sub-) chronische Schizophrenie Durchschnittsalter: 38,9 Geschlecht: keine Angabe</p>	<p>Haloperidol 85 Patienten, 25 weiblich, 60 männlich mittlere Dosis/Tag: 15mg Ziprasidon 164 Patienten keine Angabe zum Geschlecht Mittlere Dosis/Tag: 162mg Placebo 83 Patienten, 29 weiblich, 54 männlich</p>	<p>Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit</p>
<p>Study 196 (Nakamura et al., 2009)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 180 Diagnose: Schizophreniforme oder Schizoaffektive Störung, katatone Schizophrenie oder Schizophrenes Residuum Durchschnittsalter: 40,8 Geschlecht: 42 weibliche, 138 männliche Patienten</p>	<p>Lurasidon 90 Patienten, 22 weiblich, 68 männlich mittlere Dosis/Tag: 80mg Placebo 90 Patienten, 20 weiblich, 70 männlich</p>	<p>Obstipation</p>
<p>Study 231 (Meltzer et al., 2011)</p>	<p>Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 6</p>	<p>Anzahl der randomisierten Patienten: 478 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 37,7</p>	<p>Lurasidon 239 Patienten, 53 weiblich, 186 männlich mittlere Dosis/Tag: 79,8mg Olanzapin 123 Patienten, 28 weiblich, 95 männlich mittlere Dosis/Tag: 15mg</p>	<p>Obstipation Mundtrockenheit</p>

		Geschlecht: 109 weibliche, 369 männliche Patienten	Placebo 116 Patienten, 28 weiblich, 88 männlich	
Study 233 (Harvey et al., 2013)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 488 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 37,2 Geschlecht: 156 weibliche, 332 männliche Patienten	Lurasidon 246 Patienten, 68 weiblich, 178 männlich mittlere Dosis/Tag: 119,4 Quetiapin 120 Patienten, 43 weiblich, 77 männlich mittlere Dosis/Tag: 600mg Placebo 122 Patienten, 45 weiblich, 77 männlich	Obstipation Mundtrockenheit
Study RGH-MD-03 (Durgam et al., 2016)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 258 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 40,7 Geschlecht: 50 weibliche, 208 männliche Patienten	Cariprazin 128 Patienten, 23 weiblich, 105 männlich mittlere Dosis/Tag: 3,8mg Placebo 130 Patienten, 27 weiblich, 103 männlich	Obstipation
Study RGH-MD-05 (Kane et al., 2015)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV-TR Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 298 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 36,6 Geschlecht: 70 weibliche, 228 männliche Patienten	Cariprazin 151 Patienten, 33 weiblich, 118 männlich mittlere Dosis/Tag: 5,2mg Placebo 147 Patienten, 37 weiblich, 110 männlich	Obstipation

Study RIS-USA-72 (1996 SR-U-7., 1996)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: DSM-IV Dauer in Wochen: 4	Anzahl der randomisierten Patienten: 246 Diagnose: Schizophrenie Durchschnittsalter: 37,8 Geschlecht: 50 weibliche, 196 männliche Patienten	Risperidon 163 Patienten, 32 weiblich, 131 männlich mittlere Dosis/Tag: 5,9mg  Placebo 83 Patienten, 18 weiblich, 65 männlich	Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit
Tetreault 1969a (Tetreault et al., 1969)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: klinische Diagnose Dauer in Wochen: 12	Anzahl der randomisierten Patienten: 30 Diagnose: chronische Schizophrenie Durchschnittsalter: 50,5 Geschlecht: 30 weibliche, 0 männliche Patienten	Chlorpromazin 15 Patienten, 15 weiblich, 0 männlich mittlere Dosis/Tag: 600mg  Placebo 15 Patienten, 15 weiblich, 0 männlich	Obstipation
Van der Velde 1975 (van der Velde, C. D. & Kiltie, 1975)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind Diagnosekriterium: klinische Diagnose Dauer in Wochen: 6	Anzahl der randomisierten Patienten: 82 Diagnose: Schizophrenie mit akuter Exazerbation Durchschnittsalter: 26,8 Geschlecht: 39 weibliche, 43 männliche Patienten	Loxapin 26 Patienten, 14 weiblich, 12 männlich mittlere Dosis/Tag: 102,5mg  Thiothixen 28 Patienten, 10 weiblich, 18 männlich mittlere Dosis/Tag: 50mg  Placebo 28 Patienten, 15 weiblich, 13 männlich	Obstipation Akkommodationsstörung Mundtrockenheit
Van Kammern 1996	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppel-blind	Anzahl der randomisierten Patienten: 153	Sertindol 105 Patienten, 8 weiblich, 97 männlich mittlere Dosis/Tag: 16,1mg	Obstipation Mundtrockenheit

(van Kammen et al., 1996)	Diagnosekriterium: DSM-III-R  Dauer in Wochen: 5,7	Diagnose: Schizophrenie  Durchschnittsalter: 37,5  Geschlecht: 11 weibliche, 142 männliche Patienten	Placebo 48 Patienten, 3 weiblich, 45 männlich	
Zborowski 1995 (Zborowski et al., 1995)	Zuordnung: randomisiert  Verblindung: doppel-blind  Diagnosekriterium: DSM-III-R/ DSM-IV  Dauer in Wochen: 8	Anzahl der randomisierten Patienten: 348  Diagnose: Schizophrenie  Durchschnittsalter: 38,3  Geschlecht: 83 weibliche, 265 männliche Patienten	Haloperidol 115 Patienten, 29 weiblich, 86 männlich mittlere Dosis/Tag: 16mg  Sertindol 117 Patienten, 28 weiblich, 89 männlich mittlere Dosis/Tag: 20mg  Placebo 116 Patienten, 26 weibliche, 90 männliche	Obstipation Mundtrockenheit

*Tabelle 4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien*

## 3.2 Primärer Ergebnisparameter

### 3.2.1 Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung

In 66 Studien mit 15.867 Patienten wurde mindestens eine anticholinerge Nebenwirkung untersucht.

Die Studien wurden über den Zeitraum von 1969 bis 2018 veröffentlicht. Die Studiendauer betrug 4 bis 12 Wochen. Alle Studien wiesen ein doppelt-verblindetes Studiendesign auf.

### 3.2.1.1 Alle Antipsychotika gegen Placebo

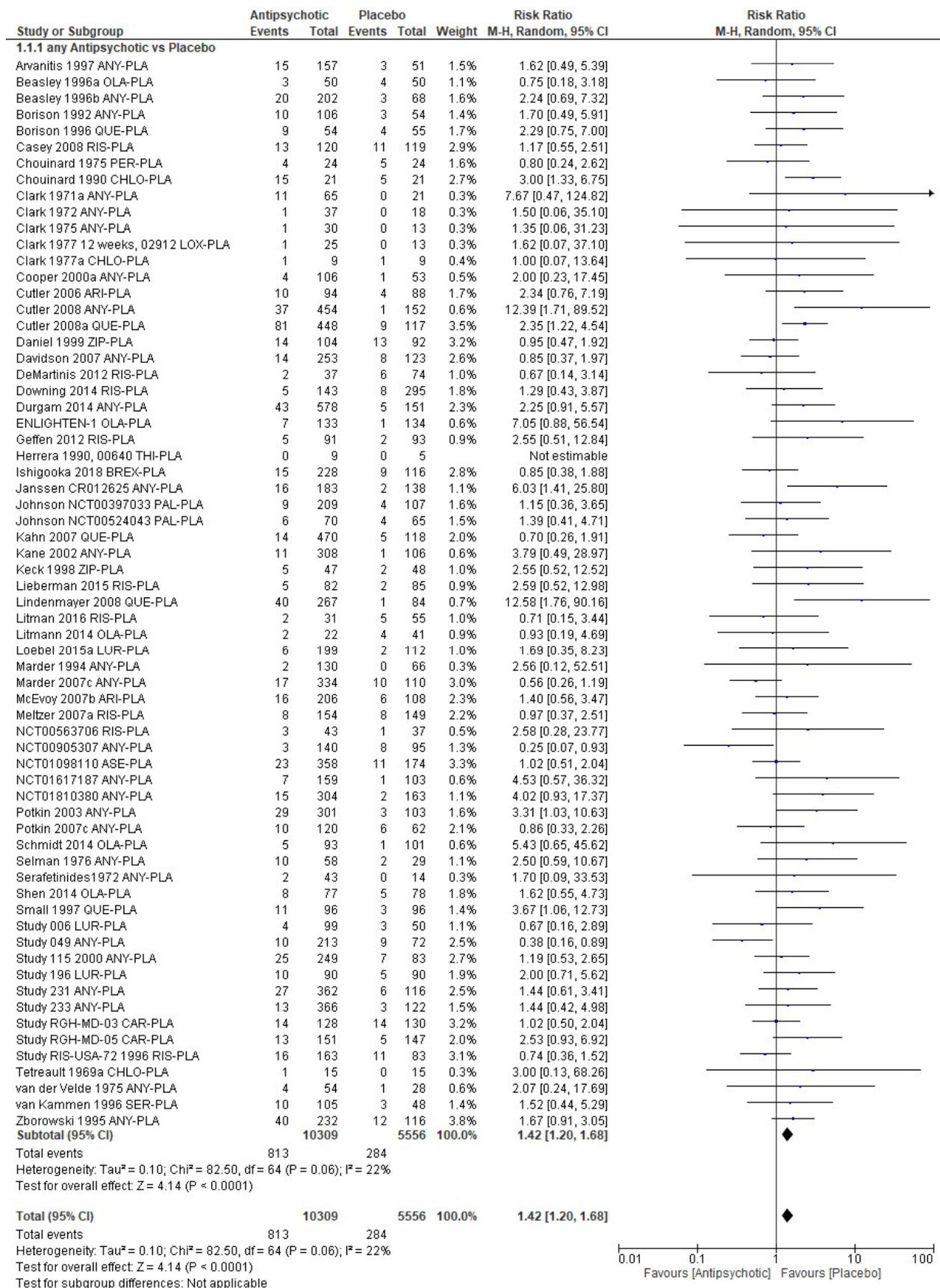


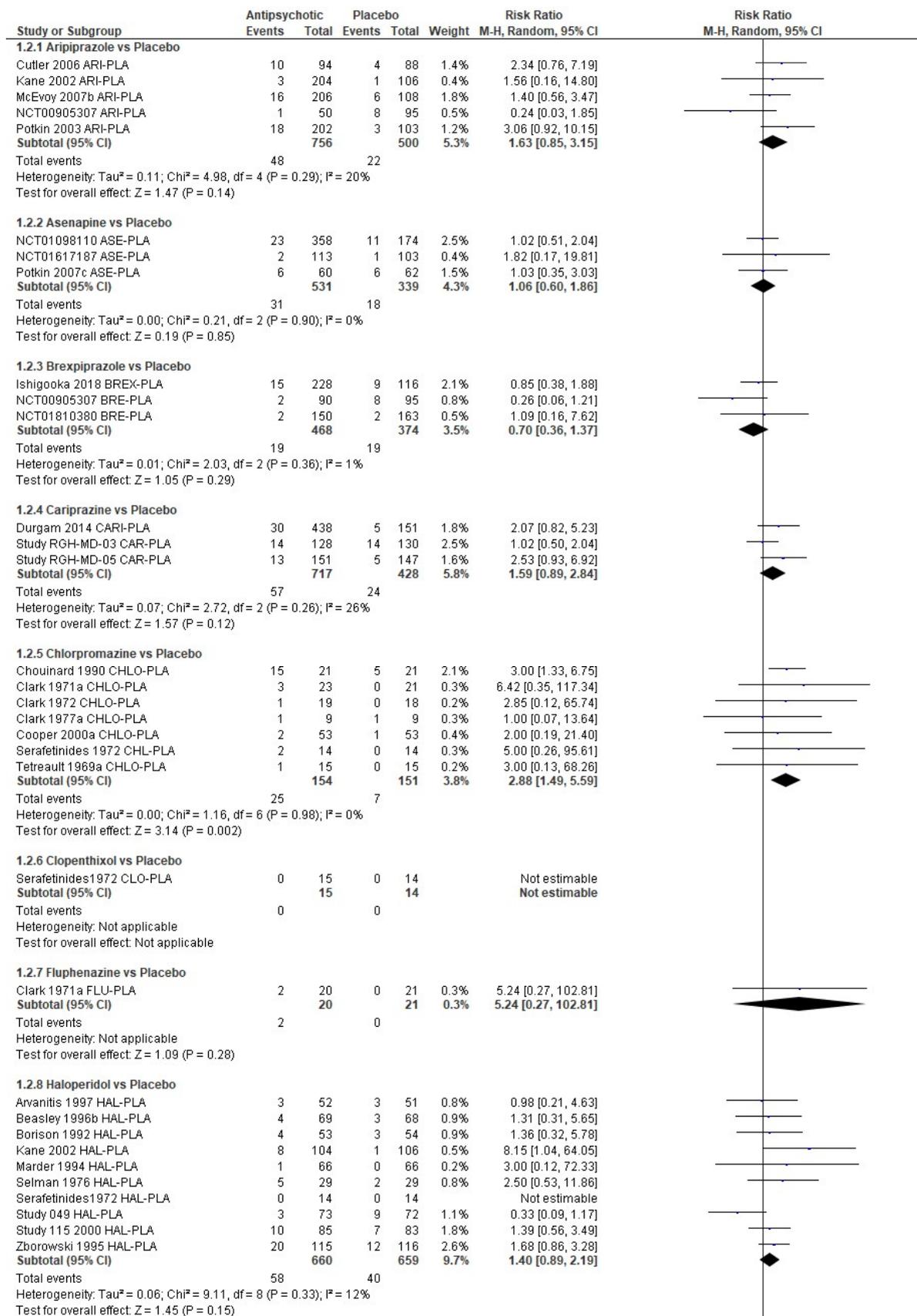
Abbildung 2 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: alle Antipsychotika gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen allen Antipsychotika und Placebo zeigte sich (siehe Abbildung 2) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (N=66, n=15.867, RR=1,42 (95%CI 1,20 bis 1,68),  $p < 0,0001$ ; NNTH=47 (95%CI 29 bis 98)). Für den Vergleich aller Antipsychotika gegen Placebo lag keine ausgeprägte Heterogenität vor ( $\text{Tau}^2=0,10$ ;  $\text{Chi}^2=82,50$ ,  $\text{df}=64$  ( $p=0,06$ );  $I^2=22\%$ ).

#### Sensitivitätsanalyse

Im Fixed-Effects-Modell änderte sich im Vergleich zur Hauptanalyse das Ergebnis nicht wesentlich.

### 3.2.1.2 Einzelne Medikamente gegen Placebo



### 1.2.9 Iloperidone vs Placebo

Cutler 2008 ILO-PLA	26	303	1	152	0.5%	13.04 [1.79, 95.20]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>303</b>		<b>152</b>	<b>0.5%</b>	<b>13.04 [1.79, 95.20]</b>
Total events	26		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.53 (P = 0.01)						

### 1.2.10 Loxapine vs Placebo

Clark 1972 LOX-PLA	0	18	0	18		Not estimable
Clark 1975 LOX-PLA	0	15	0	13		Not estimable
Clark 1977 12 weeks, 02912 LOX-PLA	1	25	0	13	0.2%	1.62 [0.07, 37.10]
Selman 1976 LOX-PLA	5	29	2	29	0.8%	2.50 [0.53, 11.86]
van der Velde 1975 LOX-PLA	1	26	1	28	0.3%	1.08 [0.07, 16.35]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>113</b>		<b>101</b>	<b>1.3%</b>	<b>1.96 [0.57, 6.78]</b>
Total events	7		3			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.29, df = 2 (P = 0.86); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)						

### 1.2.11 Lurasidone vs Placebo

Loebel 2015a LUR-PLA	6	199	2	112	0.8%	1.69 [0.35, 8.23]
Study 006 LUR-PLA	4	99	3	50	0.9%	0.67 [0.16, 2.89]
Study 049 LUR-PLA	7	140	9	72	1.7%	0.40 [0.16, 1.03]
Study 196 LUR-PLA	10	90	5	90	1.5%	2.00 [0.71, 5.62]
Study 231 LUR-PLA	15	239	6	116	1.8%	1.21 [0.48, 3.05]
Study 233 LUR-PLA	4	246	3	122	0.9%	0.66 [0.15, 2.91]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1013</b>		<b>562</b>	<b>7.6%</b>	<b>0.94 [0.55, 1.61]</b>
Total events	46		28			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.10; Chi <sup>2</sup> = 6.44, df = 5 (P = 0.27); I <sup>2</sup> = 22%						
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)						

### 1.2.12 Olanzapine vs Placebo

Beasley 1996a OLA-PLA	3	50	4	50	0.9%	0.75 [0.18, 3.18]
Beasley 1996b OLA-PLA	16	133	3	68	1.2%	2.73 [0.82, 9.04]
Davidson 2007 OLA-PLA	8	128	8	123	1.7%	0.96 [0.37, 2.48]
ENLIGHTEN-1 OLA-PLA	7	133	1	134	0.5%	7.05 [0.88, 56.54]
Janssen CR012625 OLA-PLA	5	47	2	138	0.8%	7.34 [1.47, 36.58]
Litmann 2014 OLA-PLA	2	22	4	41	0.8%	0.93 [0.19, 4.69]
Marder 2007c OLA-PLA	5	110	10	110	1.5%	0.50 [0.18, 1.42]
NCT01617187 OLA-PLA	5	46	1	103	0.5%	11.20 [1.35, 93.15]
Schmidt 2014 OLA-PLA	5	93	1	101	0.5%	5.43 [0.65, 45.62]
Shen 2014 OLA-PLA	8	77	5	78	1.5%	1.62 [0.55, 4.73]
Study 231 OLA-PLA	12	123	6	116	1.7%	1.89 [0.73, 4.86]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>962</b>		<b>1062</b>	<b>11.5%</b>	<b>1.81 [1.04, 3.14]</b>
Total events	76		45			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.37; Chi <sup>2</sup> = 18.35, df = 10 (P = 0.05); I <sup>2</sup> = 46%						
Test for overall effect: Z = 2.10 (P = 0.04)						

### 1.2.13 Paliperidone vs Placebo

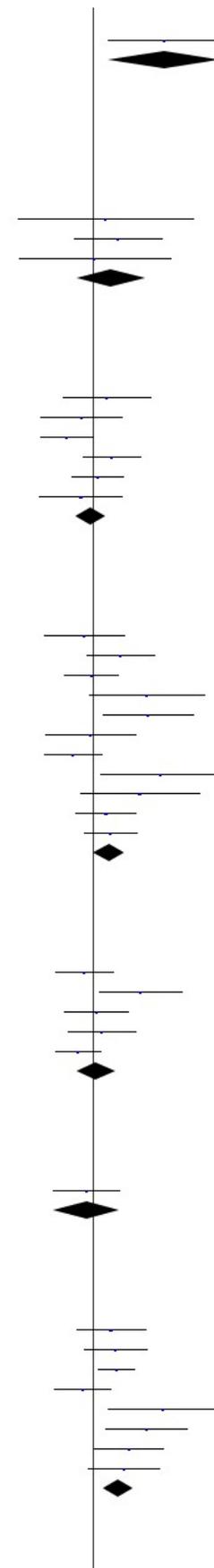
Davidson 2007 PAL-PLA	6	125	8	123	1.5%	0.74 [0.26, 2.06]
Janssen CR012625 PAL-PLA	11	136	2	138	0.9%	5.58 [1.26, 24.71]
Johnson NCT00397033 PAL-PLA	9	209	4	107	1.3%	1.15 [0.36, 3.65]
Johnson NCT00524043 PAL-PLA	6	70	4	65	1.2%	1.39 [0.41, 4.71]
Marder 2007c PAL-PLA	12	224	10	110	2.1%	0.59 [0.26, 1.32]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>764</b>		<b>543</b>	<b>7.0%</b>	<b>1.13 [0.57, 2.24]</b>
Total events	44		28			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.29; Chi <sup>2</sup> = 7.66, df = 4 (P = 0.10); I <sup>2</sup> = 48%						
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.72)						

### 1.2.14 Perphenazine vs Placebo

Chouinard 1975 PER-PLA	4	24	5	24	1.3%	0.80 [0.24, 2.62]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>24</b>		<b>24</b>	<b>1.3%</b>	<b>0.80 [0.24, 2.62]</b>
Total events	4		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)						

### 1.2.15 Quetiapine vs Placebo

Arvanitis 1997 QUE-PLA	12	105	3	51	1.2%	1.94 [0.57, 6.58]
Borison 1996 QUE-PLA	9	54	4	55	1.4%	2.29 [0.75, 7.00]
Cutler 2008a QUE-PLA	81	448	9	117	2.6%	2.35 [1.22, 4.54]
Kahn 2007 QUE-PLA	14	470	5	118	1.6%	0.70 [0.26, 1.91]
Lindenmayer 2008 QUE-PLA	40	267	1	84	0.5%	12.58 [1.76, 90.16]
NCT01810380 QUE-PLA	13	154	2	163	0.9%	6.88 [1.58, 29.99]
Small 1997 QUE-PLA	11	96	3	96	1.2%	3.67 [1.06, 12.73]
Study 233 QUE-PLA	9	120	3	122	1.1%	3.05 [0.85, 10.99]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1714</b>		<b>806</b>	<b>10.5%</b>	<b>2.53 [1.49, 4.29]</b>
Total events	189		30			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.22; Chi <sup>2</sup> = 11.74, df = 7 (P = 0.11); I <sup>2</sup> = 40%						
Test for overall effect: Z = 3.43 (P = 0.0006)						



**1.2.16 Risperidone vs Placebo**

Borison 1992 RIS-PLA	6	53	3	54	1.0%	2.04 [0.54, 7.73]
Casey 2008 RIS-PLA	13	120	11	119	2.3%	1.17 [0.55, 2.51]
DeMartinis 2012 RIS-PLA	2	37	6	74	0.8%	0.67 [0.14, 3.14]
Downing 2014 RIS-PLA	5	143	8	295	1.4%	1.29 [0.43, 3.87]
Durgam 2014 RIS-PLA	13	140	5	151	1.6%	2.80 [1.03, 7.66]
Geffen 2012 RIS-PLA	5	91	2	93	0.8%	2.55 [0.51, 12.84]
Lieberman 2015 RIS-PLA	5	82	2	85	0.8%	2.59 [0.52, 12.98]
Litman 2016 RIS-PLA	2	31	5	55	0.8%	0.71 [0.15, 3.44]
Marder 1994 RIS-PLA	1	64	0	66	0.2%	3.09 [0.13, 74.54]
Meltzer 2007a RIS-PLA	8	154	8	149	1.7%	0.97 [0.37, 2.51]
NCT00563706 RIS-PLA	3	43	1	37	0.4%	2.58 [0.28, 23.77]
Potkin 2003 RIS-PLA	11	99	3	103	1.2%	3.81 [1.10, 13.27]
Potkin 2007c RIS-PLA	4	60	6	62	1.2%	0.69 [0.20, 2.32]
Study RIS-USA-72 1996 RIS-PLA	16	163	11	83	2.4%	0.74 [0.36, 1.52]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1280</b>		<b>1426</b>	<b>16.6%</b>	<b>1.29 [0.94, 1.76]</b>
Total events	94		71			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 12.77, df = 13 (P = 0.47); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)						

**1.2.17 Sertindole vs Placebo**

van Kammen 1996 SER-PLA	10	105	3	48	1.2%	1.52 [0.44, 5.29]
Zborowski 1995 SER-PLA	20	117	12	116	2.6%	1.65 [0.85, 3.22]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>222</b>		<b>164</b>	<b>3.8%</b>	<b>1.62 [0.90, 2.92]</b>
Total events	30		15			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)						

**1.2.18 Thioridazine vs Placebo**

Clark 1971a THI-PLA	6	22	0	21	0.3%	12.43 [0.74, 207.87]
Herrera 1990, 00640 THI-PLA	0	9	0	5		Not estimable
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>31</b>		<b>26</b>	<b>0.3%</b>	<b>12.43 [0.74, 207.87]</b>
Total events	6		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.75 (P = 0.08)						

**1.2.19 Thiothixene vs Placebo**

van der Velde 1975 THI-PLA	3	28	1	28	0.4%	3.00 [0.33, 27.12]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>28</b>		<b>28</b>	<b>0.4%</b>	<b>3.00 [0.33, 27.12]</b>
Total events	3		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)						

**1.2.20 Trifluoperazine vs Placebo**

Clark 1975 TRI-PLA	1	15	0	13	0.2%	2.63 [0.12, 59.40]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>15</b>		<b>13</b>	<b>0.2%</b>	<b>2.62 [0.12, 59.40]</b>
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)						

**1.2.21 Ziprasidone vs Placebo**

Cutler 2008 ZIP-PLA	11	151	1	152	0.5%	11.07 [1.45, 84.71]
Daniel 1999 ZIP-PLA	14	104	13	92	2.5%	0.95 [0.47, 1.92]
Keck 1998 ZIP-PLA	5	47	2	48	0.8%	2.55 [0.52, 12.52]
Study 115 2000 ZIP-PLA	15	164	7	83	2.0%	1.08 [0.46, 2.56]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>466</b>		<b>375</b>	<b>5.7%</b>	<b>1.60 [0.70, 3.65]</b>
Total events	45		23			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.35; Chi <sup>2</sup> = 6.33, df = 3 (P = 0.10); I <sup>2</sup> = 53%						
Test for overall effect: Z = 1.12 (P = 0.26)						

**1.2.22 Zotepine vs Placebo**

Cooper 2000a ZOT-PLA	2	53	1	53	0.4%	2.00 [0.19, 21.40]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>53</b>		<b>53</b>	<b>0.4%</b>	<b>2.00 [0.19, 21.40]</b>
Total events	2		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)						

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.12; Chi<sup>2</sup> = 117.02, df = 89 (P = 0.02); I<sup>2</sup> = 24%  
 Test for overall effect: Z = 5.10 (P < 0.00001)  
 Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 28.17, df = 20 (P = 0.11), I<sup>2</sup> = 29.0%

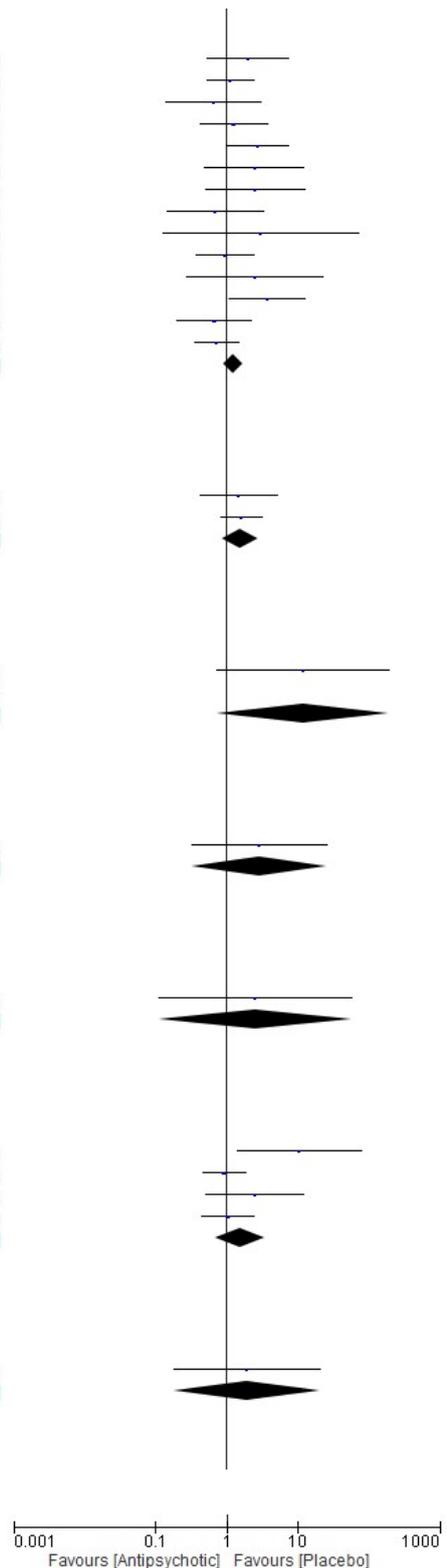


Abbildung 3 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: einzelne Medikamente gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen den einzelnen Medikamenten und Placebo (siehe Abbildung 3) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo für Chlorpromazin (N=7, n=305, RR=2,88 (95%CI 1,49 bis 5,59), p=0,002; NNTH=11 (95%CI 5 bis 44)), Iloperidon (N=1, n=455, RR=13,04 (95%CI 2 bis 95), p=0,01; NNTH=13 (95%CI 2 bis 192)), Olanzapin (N=11, n=2.024, RR=1,81 (95%CI 1 bis 3), p=0,04; NNTH=29 (95%CI 11 bis 590)) und Quetiapin (N=8, n=2.520, RR=2,53 (95%CI 1 bis 4), p=0,0006; NNTH=18 (95%CI 8 bis 55)). Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $\chi^2=28,17$ , df=20 (p=0,11),  $I^2=29,0\%$ ).

### Heterogenität

Für den Vergleich Ziprasidon gegen Placebo ( $\tau^2=0,35$ ;  $\chi^2=6,33$ , df=3 (P=0,10);  $I^2=53\%$ ) zeigte sich für  $I^2$  ein beträchtliches Maß an Heterogenität. Die Daten wurden auf Fehler überprüft, es ergaben sich keine Unstimmigkeiten. Im Forest Plot (siehe Abbildung 3) kann man sehen, dass sich die Studie Cutler 2008 in ihrer Effektstärke deutlich von den anderen unterscheidet. Das kann daran liegen, dass Iloperidon die zu untersuchende Intervention war und Ziprasidon als aktive Kontrolle gewählt wurde. Iloperidon ist bekannt für seine hohe Anzahl an anticholinergen Nebenwirkungen. Als wichtige Nebenwirkungen wurden sie möglicherweise auch in der aktiven Kontrollgruppe umfangreicher untersucht.

### Sensitivitätsanalyse

Im Fixed-Effects-Modell änderten sich im Vergleich zur Hauptanalyse die Ergebnisse nicht wesentlich.

### 3.3 Sekundäre Ergebnisparameter

#### 3.3.1 Obstipation

In 57 Studien mit 13.514 Patienten wurde die Nebenwirkung Obstipation untersucht.

Die Studien wurden über den Zeitraum von 1969 bis 2018 veröffentlicht. Die Studiendauer betrug 4 bis 12 Wochen. Alle Studien wiesen ein doppelt-verblindetes Studiendesign auf.

### 3.3.1.1 Alle Antipsychotika gegen Placebo

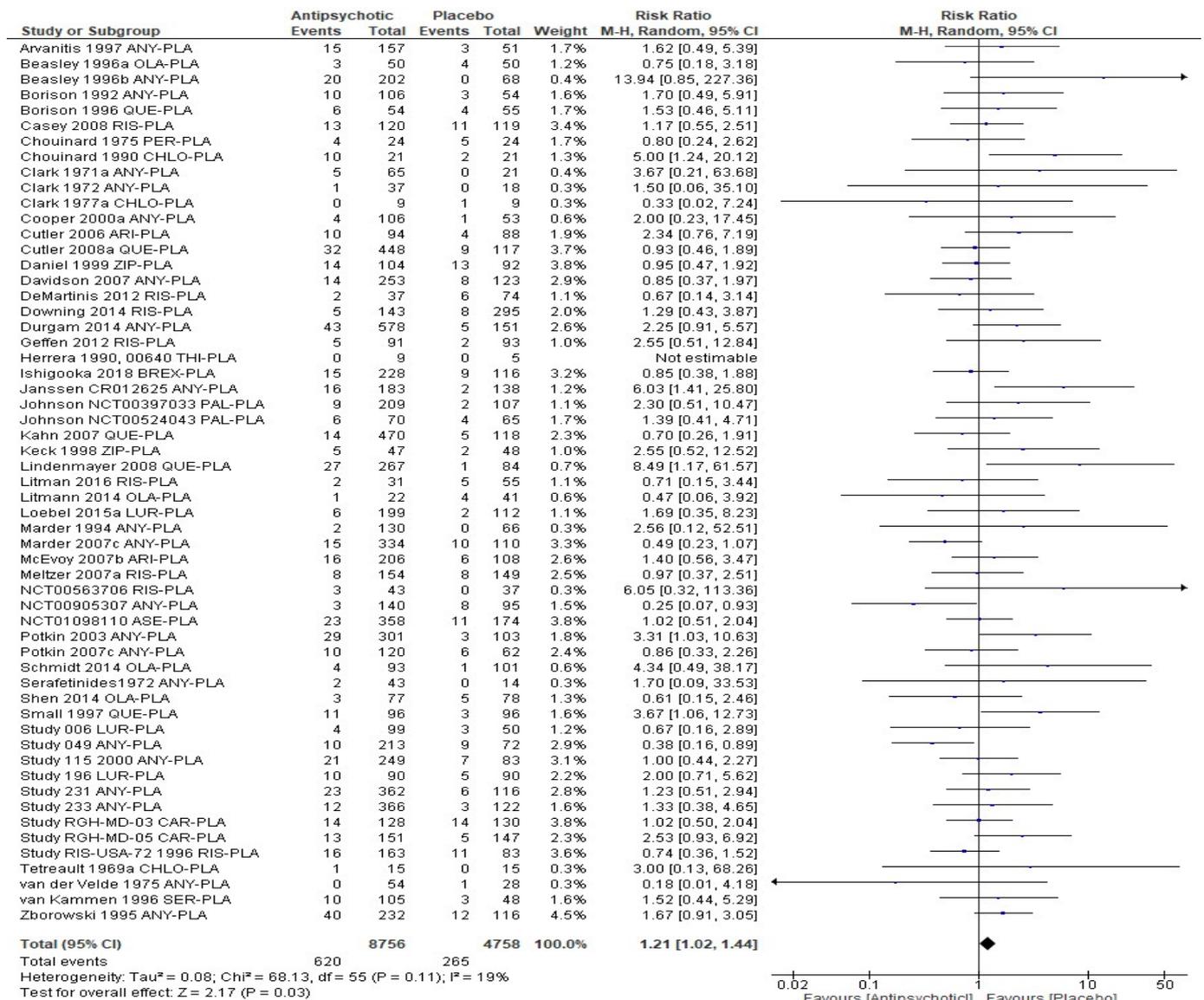
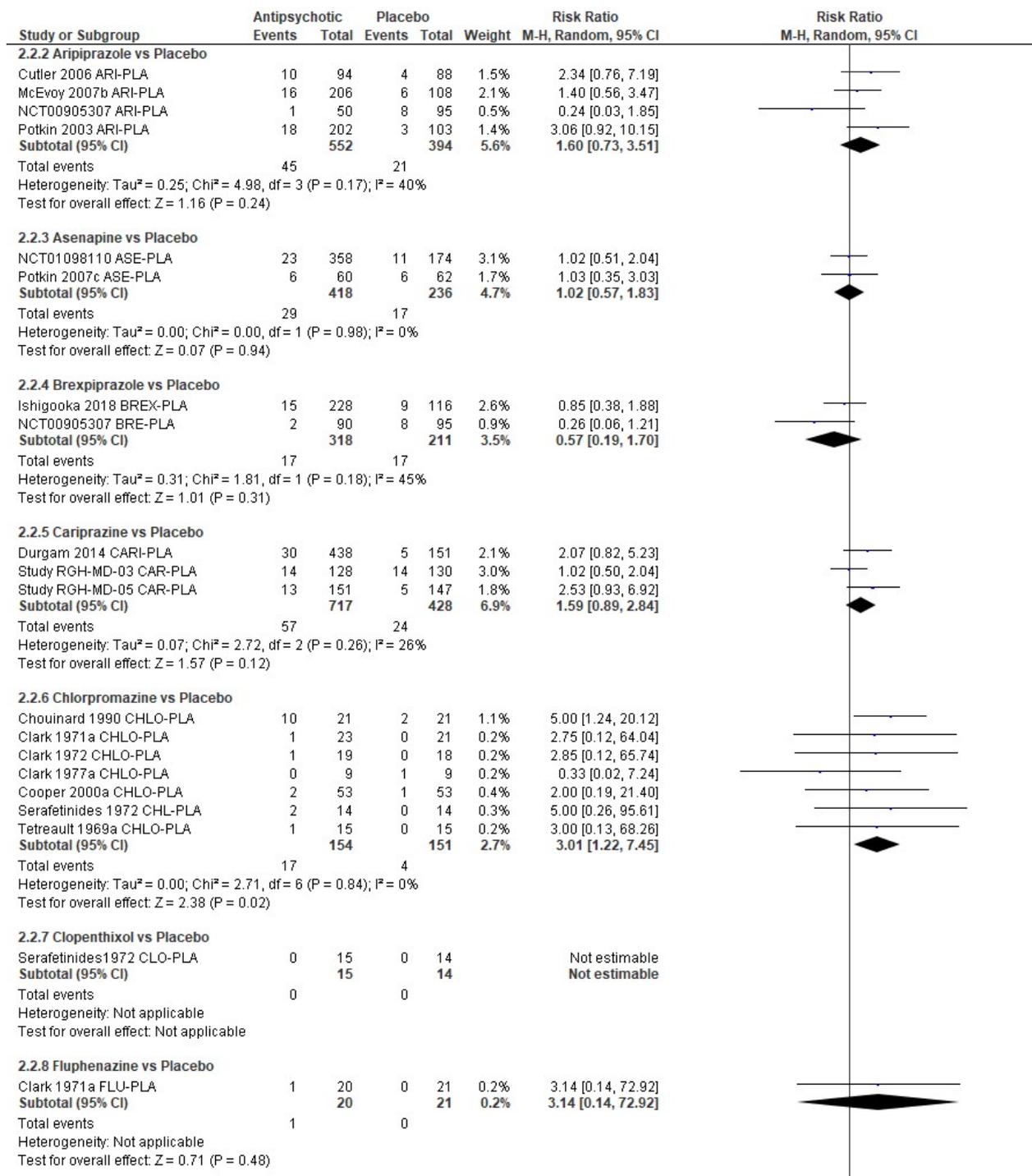


Abbildung 4 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Obstipation: Antipsychotika gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit Obstipation zwischen allen Antipsychotika und Placebo zeigte sich (siehe Abbildung 4) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (N=57, n=13.514, RR= 1,21 (95%CI 1,02 bis 1,44), p=0,03; NNTH=86 (95%CI 41 bis 898)). Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor (Tau<sup>2</sup>=0,08; Chi<sup>2</sup>=68,13, df=55 (p=0,11); I<sup>2</sup>=19%).

### 3.3.1.2 Einzelne Medikamente gegen Placebo



### 2.2.9 Haloperidol vs Placebo

Arvanitis 1997 HAL-PLA	3	52	3	51	0.9%	0.98 [0.21, 4.63]
Beasley 1996b HAL-PLA	4	69	0	68	0.3%	8.87 [0.49, 161.68]
Borison 1992 HAL-PLA	4	53	3	54	1.0%	1.36 [0.32, 5.78]
Marder 1994 HAL-PLA	1	66	0	66	0.2%	3.00 [0.12, 72.33]
Serafetinides1972 HAL-PLA	0	14	0	14		Not estimable
Study 049 HAL-PLA	3	73	9	72	1.3%	0.33 [0.09, 1.17]
Study 115 2000 HAL-PLA	6	85	7	83	1.7%	0.84 [0.29, 2.39]
Zborowski 1995 HAL-PLA	20	115	12	116	3.2%	1.68 [0.86, 3.28]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>527</b>		<b>524</b>	<b>8.6%</b>	<b>1.13 [0.64, 1.98]</b>

Total events

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.12; Chi<sup>2</sup> = 7.69, df = 6 (P = 0.26); I<sup>2</sup> = 22%

Test for overall effect: Z = 0.41 (P = 0.68)

### 2.2.10 Loxapine vs Placebo

Clark 1972 LOX-PLA	0	18	0	18		Not estimable
van der Velde 1975 LOX-PLA	0	26	1	28	0.2%	0.36 [0.02, 8.42]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>44</b>		<b>46</b>	<b>0.2%</b>	<b>0.36 [0.02, 8.42]</b>

Total events

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)

### 2.2.11 Lurasidone vs Placebo

Loebel 2015a LUR-PLA	6	199	2	112	0.9%	1.69 [0.35, 8.23]
Study 006 LUR-PLA	4	99	3	50	1.0%	0.67 [0.16, 2.89]
Study 049 LUR-PLA	7	140	9	72	2.0%	0.40 [0.16, 1.03]
Study 196 LUR-PLA	10	90	5	90	1.8%	2.00 [0.71, 5.62]
Study 231 LUR-PLA	15	239	6	116	2.1%	1.21 [0.48, 3.05]
Study 233 LUR-PLA	4	246	3	122	1.0%	0.66 [0.15, 2.91]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1013</b>		<b>562</b>	<b>8.7%</b>	<b>0.94 [0.55, 1.61]</b>

Total events

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.10; Chi<sup>2</sup> = 6.44, df = 5 (P = 0.27); I<sup>2</sup> = 22%

Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)

### 2.2.12 Olanzapine vs Placebo

Beasley 1996a OLA-PLA	3	50	4	50	1.0%	0.75 [0.18, 3.18]
Beasley 1996b OLA-PLA	16	133	0	68	0.3%	16.99 [1.03, 279.01]
Davidson 2007 OLA-PLA	8	128	8	123	2.0%	0.96 [0.37, 2.48]
Janssen CR012625 OLA-PLA	5	47	2	138	0.8%	7.34 [1.47, 36.58]
Litmann 2014 OLA-PLA	1	22	4	41	0.5%	0.47 [0.06, 3.92]
Marder 2007c OLA-PLA	5	110	10	110	1.7%	0.50 [0.18, 1.42]
Schmidt 2014 OLA-PLA	4	93	1	101	0.5%	4.34 [0.49, 38.17]
Shen 2014 OLA-PLA	3	77	5	78	1.1%	0.61 [0.15, 2.46]
Study 231 OLA-PLA	8	123	6	116	1.8%	1.26 [0.45, 3.51]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>783</b>		<b>825</b>	<b>9.7%</b>	<b>1.23 [0.64, 2.39]</b>

Total events

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.45; Chi<sup>2</sup> = 15.17, df = 8 (P = 0.06); I<sup>2</sup> = 47%

Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.54)

### 2.2.13 Paliperidone vs Placebo

Davidson 2007 PAL-PLA	6	125	8	123	1.8%	0.74 [0.26, 2.06]
Janssen CR012625 PAL-PLA	11	136	2	138	1.0%	5.58 [1.26, 24.71]
Johnson NCT00397033 PAL-PLA	9	209	2	107	0.9%	2.30 [0.51, 10.47]
Johnson NCT00524043 PAL-PLA	6	70	4	65	1.3%	1.39 [0.41, 4.71]
Marder 2007c PAL-PLA	10	224	10	110	2.4%	0.49 [0.21, 1.14]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>764</b>		<b>543</b>	<b>7.4%</b>	<b>1.26 [0.55, 2.89]</b>

Total events

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.52; Chi<sup>2</sup> = 9.91, df = 4 (P = 0.04); I<sup>2</sup> = 60%

Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)

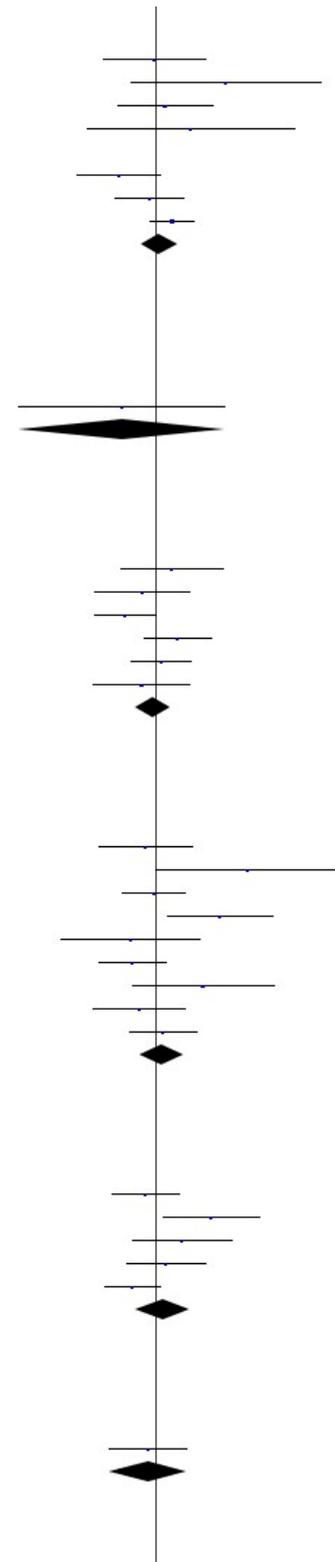
### 2.2.14 Perphenazine vs Placebo

Chouinard 1975 PER-PLA	4	24	5	24	1.4%	0.80 [0.24, 2.62]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>24</b>		<b>24</b>	<b>1.4%</b>	<b>0.80 [0.24, 2.62]</b>

Total events

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)



**2.2.15 Quetiapine vs Placebo**

Arvanitis 1997 QUE-PLA	12	105	3	51	1.3%	1.94 [0.57, 6.58]
Borison 1996 QUE-PLA	6	54	4	55	1.4%	1.53 [0.46, 5.11]
Cutler 2008a QUE-PLA	32	448	9	117	3.0%	0.93 [0.46, 1.89]
Kahn 2007 QUE-PLA	14	470	5	118	1.8%	0.70 [0.26, 1.91]
Lindenmayer 2008 QUE-PLA	27	267	1	84	0.6%	8.49 [1.17, 61.57]
Small 1997 QUE-PLA	11	96	3	96	1.3%	3.67 [1.06, 12.73]
Study 233 QUE-PLA	8	120	3	122	1.2%	2.71 [0.74, 9.98]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1560</b>		<b>643</b>	<b>10.6%</b>	<b>1.67 [0.94, 2.98]</b>

Total events 110 28  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.24; Chi<sup>2</sup> = 10.40, df = 6 (P = 0.11); I<sup>2</sup> = 42%  
 Test for overall effect: Z = 1.76 (P = 0.08)

**2.2.16 Risperidone vs Placebo**

Borison 1992 RIS-PLA	6	53	3	54	1.2%	2.04 [0.54, 7.73]
Casey 2008 RIS-PLA	13	120	11	119	2.7%	1.17 [0.55, 2.51]
DeMartinis 2012 RIS-PLA	2	37	6	74	0.9%	0.67 [0.14, 3.14]
Downing 2014 RIS-PLA	5	143	8	295	1.6%	1.29 [0.43, 3.87]
Durgam 2014 RIS-PLA	13	140	5	151	1.8%	2.80 [1.03, 7.66]
Geffen 2012 RIS-PLA	5	91	2	93	0.8%	2.55 [0.51, 12.84]
Litman 2016 RIS-PLA	2	31	5	55	0.9%	0.71 [0.15, 3.44]
Marder 1994 RIS-PLA	1	64	0	66	0.2%	3.09 [0.13, 74.54]
Meltzer 2007a RIS-PLA	8	154	8	149	2.0%	0.97 [0.37, 2.51]
NCT00563706 RIS-PLA	3	43	0	37	0.3%	6.05 [0.32, 113.36]
Potkin 2003 RIS-PLA	11	99	3	103	1.3%	3.81 [1.10, 13.27]
Potkin 2007c RIS-PLA	4	60	6	62	1.4%	0.69 [0.20, 2.32]
Study RIS-USA-72 1996 RIS-PLA	16	163	11	83	2.9%	0.74 [0.36, 1.52]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1198</b>		<b>1341</b>	<b>18.0%</b>	<b>1.27 [0.91, 1.78]</b>

Total events 89 68  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.02; Chi<sup>2</sup> = 12.75, df = 12 (P = 0.39); I<sup>2</sup> = 6%  
 Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)

**2.2.17 Sertindole vs Placebo**

van Kammen 1996 SER-PLA	10	105	3	48	1.3%	1.52 [0.44, 5.29]
Zborowski 1995 SER-PLA	20	117	12	116	3.2%	1.65 [0.85, 3.22]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>222</b>		<b>164</b>	<b>4.5%</b>	<b>1.62 [0.90, 2.92]</b>

Total events 30 15  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)

**2.2.18 Thioridazine vs Placebo**

Clark 1971a THI-PLA	3	22	0	21	0.3%	6.70 [0.37, 122.29]
Herrera 1990, 00640 THI-PLA	0	9	0	5		Not estimable
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>31</b>		<b>26</b>	<b>0.3%</b>	<b>6.70 [0.37, 122.29]</b>

Total events 3 0  
 Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)

**2.2.19 Thiothixene vs Placebo**

van der Velde 1975 THI-PLA	0	28	1	28	0.2%	0.33 [0.01, 7.85]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>28</b>		<b>28</b>	<b>0.2%</b>	<b>0.33 [0.01, 7.85]</b>

Total events 0 1  
 Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)

**2.2.20 Ziprasidone vs Placebo**

Daniel 1999 ZIP-PLA	14	104	13	92	3.0%	0.95 [0.47, 1.92]
Keck 1998 ZIP-PLA	5	47	2	48	0.9%	2.55 [0.52, 12.52]
Study 115 2000 ZIP-PLA	15	164	7	83	2.3%	1.08 [0.46, 2.56]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>315</b>		<b>223</b>	<b>6.2%</b>	<b>1.11 [0.66, 1.85]</b>

Total events 34 22  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 1.25, df = 2 (P = 0.54); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.70)

**2.2.21 Zotepine vs Placebo**

Cooper 2000a ZOT-PLA	2	53	1	53	0.4%	2.00 [0.19, 21.40]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>53</b>		<b>53</b>	<b>0.4%</b>	<b>2.00 [0.19, 21.40]</b>

Total events 2 1  
 Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.08; Chi<sup>2</sup> = 91.46, df = 75 (P = 0.10); I<sup>2</sup> = 18%  
 Test for overall effect: Z = 2.83 (P = 0.005)  
 Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 13.81, df = 18 (P = 0.74), I<sup>2</sup> = 0%

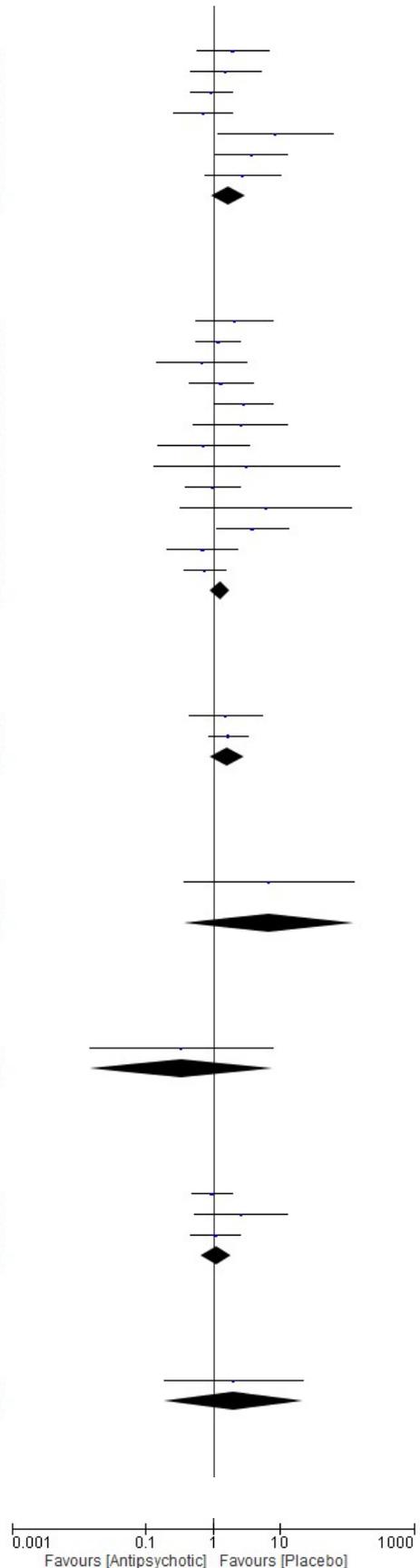


Abbildung 5 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Obstipation: einzelne Medikamente gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit Obstipation zwischen den einzelnen Medikamenten und Placebo (siehe Abbildung 5) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo für Chlorpromazin (N=7, n=305, RR= 3,01 (95%CI 1,22 bis 7,45), p=0,02; NNTH=19 (95%CI 6 bis 172)). Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $\text{Chi}^2=13,81$ ,  $\text{df}=18$  (p=0,74),  $I^2=0\%$ ).

### Heterogenität

Für den Vergleich Paliperidon gegen Placebo ( $\text{Tau}^2=0,52$ ;  $\text{Chi}^2=9,91$ ,  $\text{df}=4$  (P=0,04);  $I^2=60\%$ ) zeigte sich für  $I^2$  ein beträchtliches Maß an Heterogenität. Die Daten wurden auf Fehler überprüft, es ergaben sich keine Unstimmigkeiten. Im Forest Plot (siehe Abbildung 5) kann man sehen, dass die eingeschlossenen Studien unterschiedliche Effektstärken haben. Da sich kein klarer Grund für die Heterogenität fand, wurden die Studien dennoch kombiniert.

### 3.3.2 Akkommodationsstörung

In 20 Studien mit 3.160 Patienten wurde die Nebenwirkungen Akkommodationsstörung untersucht.

Die Studien wurden über den Zeitraum von 1971 bis 2014 veröffentlicht. Die Studiendauer betrug 4 bis 12 Wochen. Alle Studien wiesen ein doppelt-verblindetes Studiendesign auf.

#### 3.3.2.1 Alle Antipsychotika gegen Placebo

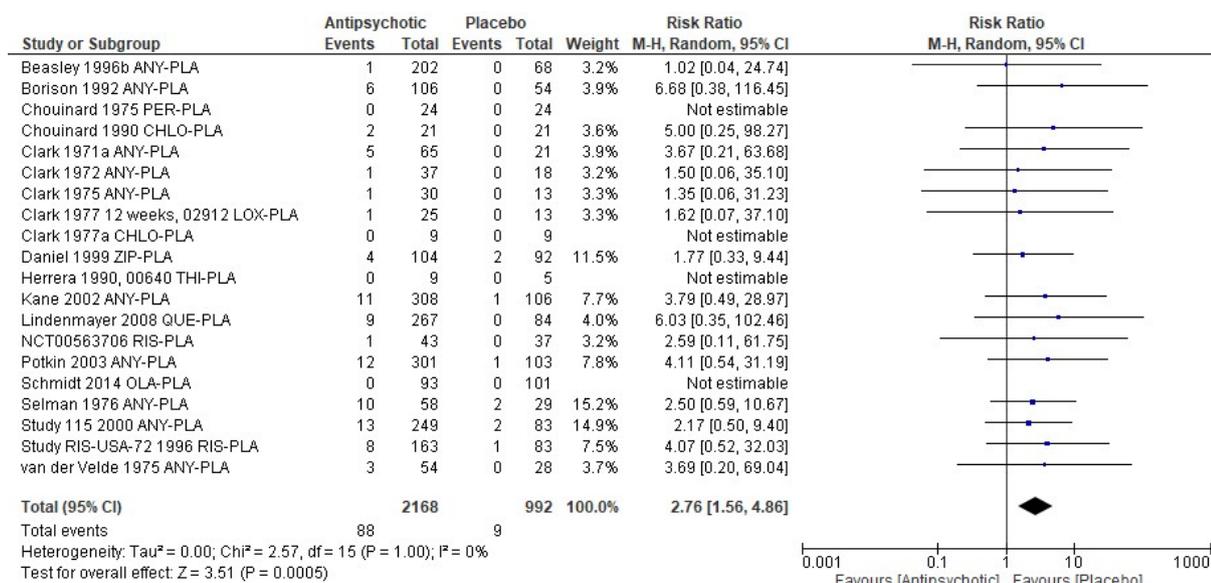
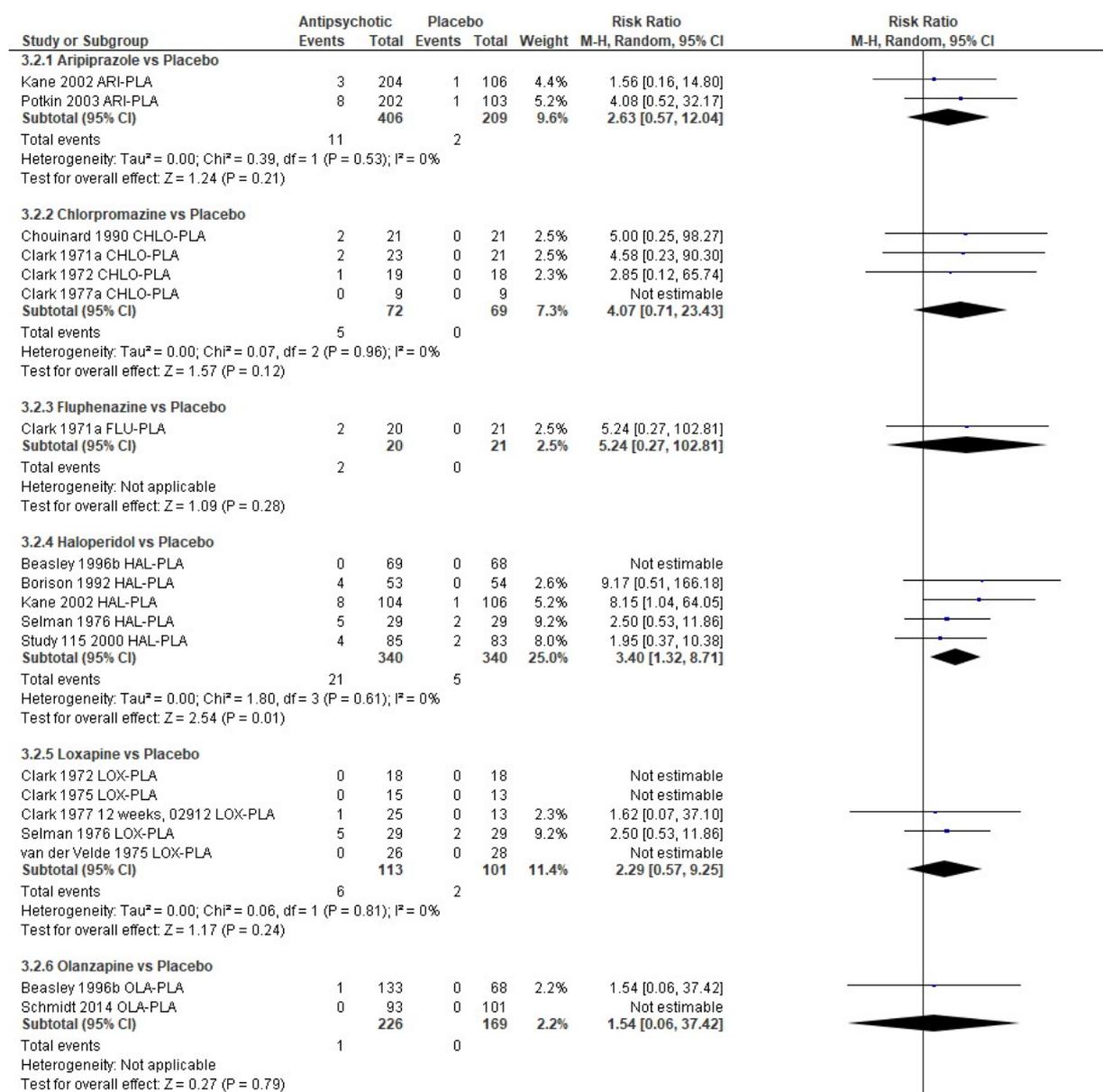


Abbildung 6 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung: allen Antipsychotika gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung zwischen allen Antipsychotika und Placebo (siehe Abbildung 6) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (N=20, n=3.160, RR=2,76 (95%CI 1,56 bis 4,86), p=0,0005; NNTH=63 (95%CI 29 bis 197)). Es lag keine Heterogenität vor (Tau<sup>2</sup>=0,00; Chi<sup>2</sup>=2,57, df=15 (p=1,00); I<sup>2</sup>=0%).

### 3.3.2.2 Einzelne Medikamente gegen Placebo



### 3.2.7 Perphenazine vs Placebo

Chouinard 1975 PER-PLA	0	24	0	24		Not estimable
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>24</b>		<b>24</b>		<b>Not estimable</b>
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						

### 3.2.8 Quetiapine vs Placebo

Lindenmayer 2008 QUE-PLA	9	267	0	84	2.8%	6.03 [0.35, 102.46]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>267</b>		<b>84</b>	<b>2.8%</b>	<b>6.03 [0.35, 102.46]</b>
Total events	9		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.21)						

### 3.2.9 Risperidone vs Placebo

Borison 1992 RIS-PLA	2	53	0	54	2.4%	5.09 [0.25, 103.63]
NCT00563706 RIS-PLA	1	43	0	37	2.2%	2.59 [0.11, 61.75]
Potkin 2003 RIS-PLA	4	99	1	103	4.7%	4.16 [0.47, 36.59]
Study RIS-USA-72 1996 RIS-PLA	8	163	1	83	5.2%	4.07 [0.52, 32.03]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>358</b>		<b>277</b>	<b>14.6%</b>	<b>3.98 [1.16, 13.66]</b>
Total events	15		2			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.10, df = 3 (P = 0.99); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)						

### 3.2.10 Thioridazine vs Placebo

Clark 1971a THI-PLA	1	22	0	21	2.2%	2.87 [0.12, 66.75]
Herrera 1990, 00640 THI-PLA	0	9	0	5		Not estimable
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>31</b>		<b>26</b>	<b>2.2%</b>	<b>2.87 [0.12, 66.75]</b>
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)						

### 3.2.11 Thiothixene vs Placebo

van der Velde 1975 THI-PLA	3	28	0	28	2.6%	7.00 [0.38, 129.55]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>28</b>		<b>28</b>	<b>2.6%</b>	<b>7.00 [0.38, 129.55]</b>
Total events	3		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)						

### 3.2.12 Trifluoperazine vs Placebo

Clark 1975 TRI-PLA	1	15	0	13	2.3%	2.63 [0.12, 59.40]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>15</b>		<b>13</b>	<b>2.3%</b>	<b>2.62 [0.12, 59.40]</b>
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)						

### 3.2.13 Ziprasidone vs Placebo

Daniel 1999 ZIP-PLA	4	104	2	92	7.9%	1.77 [0.33, 9.44]
Study 115 2000 ZIP-PLA	9	164	2	83	9.7%	2.28 [0.50, 10.30]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>268</b>		<b>175</b>	<b>17.7%</b>	<b>2.03 [0.66, 6.24]</b>
Total events	13		4			
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.05, df = 1 (P = 0.83); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.21)						

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 4.36, df = 22 (P = 1.00); I<sup>2</sup> = 0%

Test for overall effect: Z = 4.65 (P < 0.00001)

Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 1.88, df = 11 (P = 1.00), I<sup>2</sup> = 0%

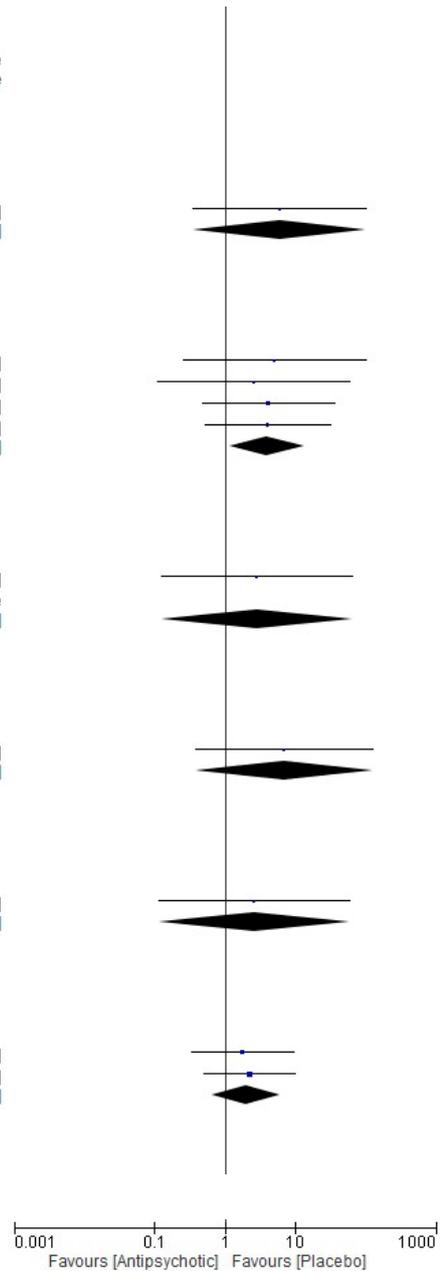


Abbildung 7 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung: einzelne Medikamente gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung zwischen den einzelnen Medikamenten und Placebo (siehe Abbildung 7) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo für die Subgruppenvergleichen Haloperidol (N=5, n=680, RR=3,40 (95%CI 1,32 bis 8,71), p=0,01; NNTH=28 (95%CI 9 bis 213)) und Risperidon (N=4, n=635, RR=3,98 (95%CI 1,16 bis 13,66), p=0,03; NNTH=46 (95%CI 11 bis 866)). Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Chi<sup>2</sup>=1,88, df=11 (p=1,00), I<sup>2</sup>=0%).

## Heterogenität

Es lag keine Heterogenität vor (Tau<sup>2</sup>=0,00; Chi<sup>2</sup>=4,63, df=22 (p=1,00); I<sup>2</sup>=0%).

### 3.3.3 Harnverhalt

In 4 Studien mit 558 Patienten wurde die Nebenwirkung Harnverhalt untersucht.

Die Studien wurden über den Zeitraum von 1971 bis 1996 veröffentlicht. Die Studiendauer betrug 4 bis 6 Wochen. Alle Studien wiesen ein doppelt-verblindetes Studiendesign auf.

#### 3.3.3.1 Alle Antipsychotika gegen Placebo

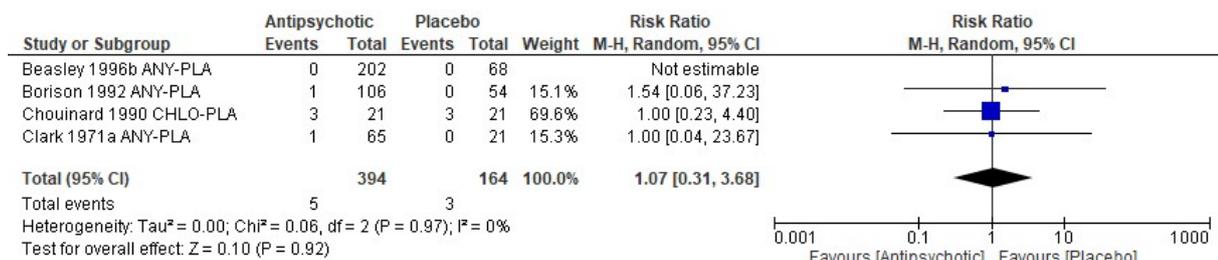


Abbildung 8 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Harnverhalt: alle Antipsychotika gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit Harnverhalt zwischen allen Antipsychotika und Placebo (siehe Abbildung 8) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (N=4, n=558, RR= 1,07 (95%CI 0,31 bis 3,68), p=0,92) Es lag keine Heterogenität vor (Tau<sup>2</sup>=0,00, Chi<sup>2</sup>=0,06, df=2 (p=0,97); I<sup>2</sup>=0%).

### 3.3.3.2 Einzelne Medikamente gegen Placebo

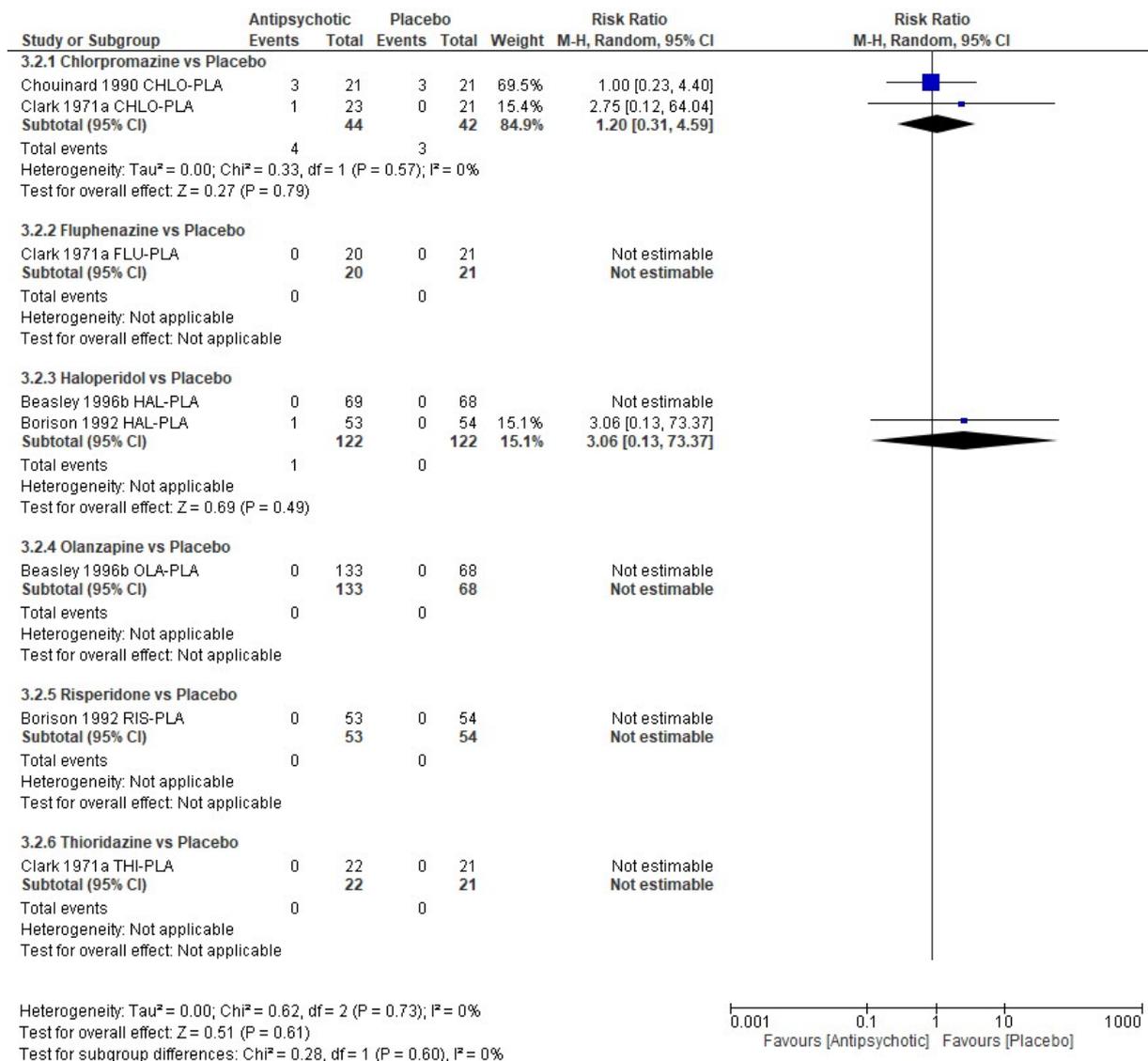


Abbildung 9 Forest-Plot: Anzahl der Patientin mit Harnverhalt: einzelne Medikamente gegen Placebo

Für die Vergleiche der einzelnen Medikamente gegen Placebo (siehe Abbildung 9) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (Chi<sup>2</sup>=0,28, df=1 (p=0,60), I<sup>2</sup>=0%).

#### Heterogenität

Es lag keine Heterogenität vor (Tau<sup>2</sup>=0,00; Chi<sup>2</sup>=0,62, df=2 (p=0,73); I<sup>2</sup>=0%).

### 3.3.4 Mundtrockenheit

In 39 Studien mit 8.714 Patienten wurde die Nebenwirkungen Mundtrockenheit untersucht.

Die Studien wurden über den Zeitraum von 1971 bis 2018 veröffentlicht. Die Studiendauer betrug 4 bis 12 Wochen. Alle Studien wiesen ein doppelt-verblindetes Studiendesign auf.

### 3.3.4.1 Alle Antipsychotika gegen Placebo

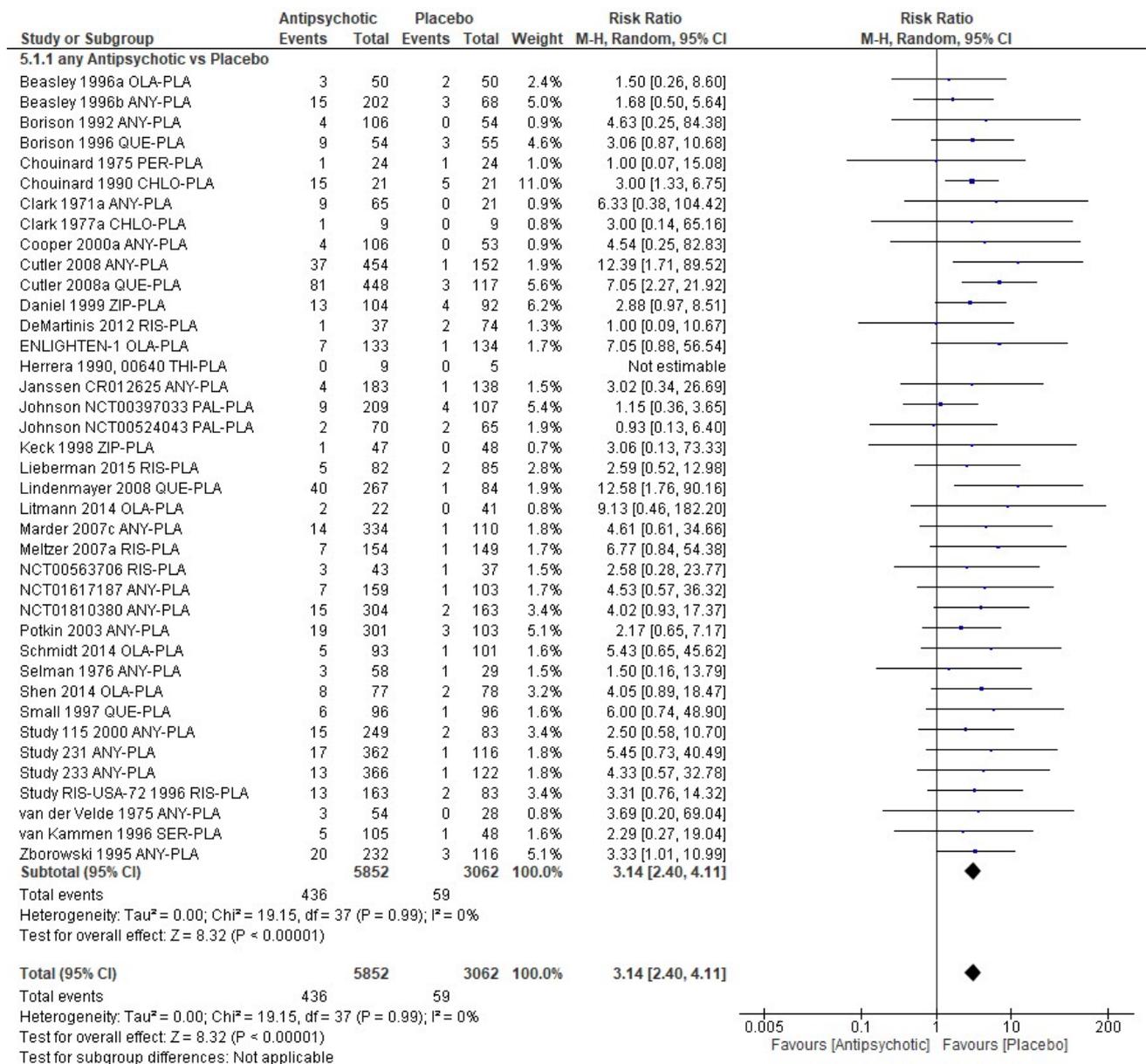
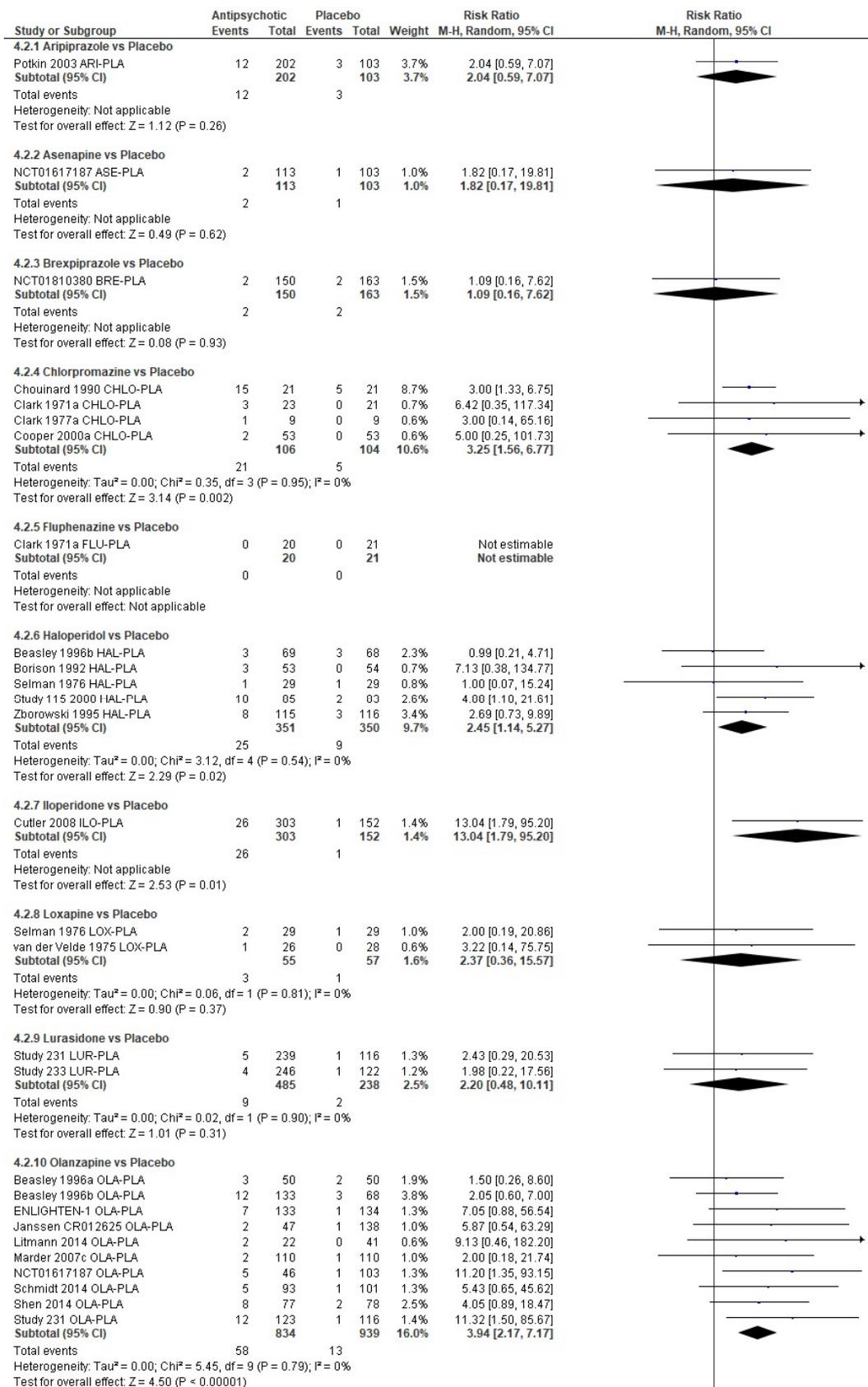


Abbildung 10 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit: allen Antipsychotika gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit zwischen allen Antipsychotika und Placebo (siehe Abbildung 10) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (N=39, n=8.714, RR=3,14 (95%CI 2,40 bis 4,11), p<0,00001; NNT=24 (95%CI 16 bis 37)). Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor (Tau<sup>2</sup>=0,00; Chi<sup>2</sup>=19,15, df=37 (p=0,99); I<sup>2</sup>=0%).

### 3.3.4.2 Einzelne Medikamente gegen Placebo



**4.2.11 Paliperidone vs Placebo**

Janssen CR012625 PAL-PLA	2	136	1	138	1.0%	2.03 [0.19, 22.12]
Johnson NCT00397033 PAL-PLA	9	209	4	107	4.3%	1.15 [0.36, 3.65]
Johnson NCT00524043 PAL-PLA	2	70	2	65	1.5%	0.93 [0.13, 6.40]
Marder 2007c PAL-PLA	12	224	1	110	1.4%	5.89 [0.78, 44.74]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>639</b>		<b>420</b>	<b>8.2%</b>	<b>1.56 [0.68, 3.60]</b>

Total events 25 8  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 2.40, df = 3 (P = 0.49); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)

**4.2.12 Perphenazine vs Placebo**

Chouinard 1975 PER-PLA	1	24	1	24	0.8%	1.00 [0.07, 15.08]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>24</b>		<b>24</b>	<b>0.8%</b>	<b>1.00 [0.07, 15.08]</b>

Total events 1 1  
 Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)

**4.2.13 Quetiapine vs Placebo**

Borison 1996 QUE-PLA	9	54	3	55	3.6%	3.06 [0.87, 10.68]
Cutler 2008a QUE-PLA	81	448	3	117	4.4%	7.05 [2.27, 21.92]
Lindenmayer 2008 QUE-PLA	40	267	1	84	1.5%	12.58 [1.76, 90.16]
NCT01810380 QUE-PLA	13	154	2	163	2.6%	6.88 [1.58, 29.99]
Small 1997 QUE-PLA	6	96	1	96	1.3%	6.00 [0.74, 48.90]
Study 233 QUE-PLA	9	120	1	122	1.4%	9.15 [1.18, 71.12]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1139</b>		<b>637</b>	<b>14.8%</b>	<b>6.11 [3.29, 11.37]</b>

Total events 158 11  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 2.06, df = 5 (P = 0.84); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 5.72 (P < 0.00001)

**4.2.14 Risperidone vs Placebo**

Borison 1992 RIS-PLA	1	53	0	54	0.6%	3.06 [0.13, 73.37]
DeMartinis 2012 RIS-PLA	1	37	2	74	1.0%	1.00 [0.09, 10.67]
Lieberman 2015 RIS-PLA	5	82	2	85	2.2%	2.59 [0.52, 12.98]
Meltzer 2007a RIS-PLA	7	154	1	149	1.3%	6.77 [0.84, 54.38]
NCT00563706 RIS-PLA	3	43	1	37	1.2%	2.58 [0.28, 23.77]
Potkin 2003 RIS-PLA	7	99	3	103	3.3%	2.43 [0.65, 9.12]
Study RIS-USA-72 1996 RIS-PLA	13	163	2	83	2.7%	3.31 [0.76, 14.32]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>631</b>		<b>585</b>	<b>12.2%</b>	<b>2.77 [1.40, 5.50]</b>

Total events 37 11  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 1.55, df = 6 (P = 0.96); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 2.92 (P = 0.004)

**4.2.15 Sertindole vs Placebo**

van Kammen 1996 SER-PLA	5	105	1	48	1.3%	2.29 [0.27, 19.04]
Zborowski 1995 SER-PLA	12	117	3	116	3.7%	3.97 [1.15, 13.69]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>222</b>		<b>164</b>	<b>5.0%</b>	<b>3.45 [1.18, 10.04]</b>

Total events 17 4  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)

**4.2.16 Thioridazine vs Placebo**

Clark 1971a THI-PLA	6	22	0	21	0.7%	12.43 [0.74, 207.87]
Herrera 1990, 00640 THI-PLA	0	9	0	5		Not estimable
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>31</b>		<b>26</b>	<b>0.7%</b>	<b>12.43 [0.74, 207.87]</b>

Total events 6 0  
 Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect: Z = 1.75 (P = 0.08)

**4.2.17 Thiothixene vs Placebo**

van der Velde 1975 THI-PLA	2	28	0	28	0.6%	5.00 [0.25, 99.67]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>28</b>		<b>28</b>	<b>0.6%</b>	<b>5.00 [0.25, 99.67]</b>

Total events 2 0  
 Heterogeneity: Not applicable  
 Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)

**4.2.18 Ziprasidone vs Placebo**

Cutler 2008 ZIP-PLA	11	151	1	152	1.4%	11.07 [1.45, 84.71]
Daniel 1999 ZIP-PLA	13	104	4	92	4.9%	2.88 [0.97, 8.51]
Keck 1998 ZIP-PLA	1	47	0	48	0.6%	3.06 [0.13, 73.33]
Study 115 2000 ZIP-PLA	5	164	2	83	2.2%	1.27 [0.25, 6.38]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>466</b>		<b>375</b>	<b>9.0%</b>	<b>2.91 [1.31, 6.46]</b>

Total events 30 7  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 2.80, df = 3 (P = 0.42); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 2.62 (P = 0.009)

**4.2.19 Zotepine vs Placebo**

Cooper 2000a ZOT-PLA	2	53	0	53	0.6%	5.00 [0.25, 101.73]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>53</b>		<b>53</b>	<b>0.6%</b>	<b>5.00 [0.25, 101.73]</b>

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

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 33.17, df = 53 (P = 0.99); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 9.52 (P < 0.00001)  
 Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 14.12, df = 17 (P = 0.66); I<sup>2</sup> = 0%

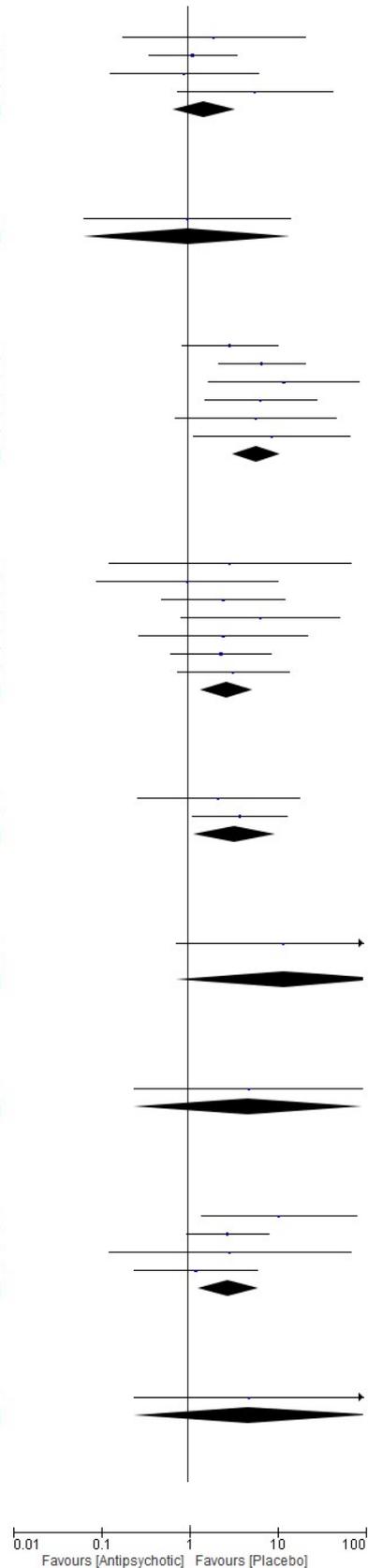


Abbildung 11 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit: einzelne Medikamente gegen Placebo

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit zwischen den einzelnen Medikamenten und Placebo (siehe Abbildung 11) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo für die Subgruppenvergleiche Chlorpromazin (N=4, n=210, RR=3,25 (95%CI 1,56 bis 6,77), p=0,002; NNTH=9 (95%CI 4 bis 37)), Haloperidol (N=5, n=701, RR=2,45 (95%CI 1,14 bis 5,27), p=0,02; NNTH=27 (95%CI 9 bis 278)), Iloperidon (N=1, n=455, RR=13,04 (95%CI 1,79 bis 95,20), p=0,01; NNTH=13 (95%CI 2 bis 192)), Olanzapin (N=10, n=1.773, RR=3,94 (95%CI 2,17 bis 7,17), p<0,00001; NNTH=25 (95%CI 12 bis 62)), Quetiapin (N=6, n=1.776, RR=6,11 (95%CI 3,29 bis 11,37), p<0,00001; NNTH=11 (95%CI 6 bis 25)), Risperidon (N=7, n=1.216, RR=2,77 (95%CI 1,40 bis 5,50), p=0,004; NNTH=30 (95%CI 12 bis 133)), Sertindol (N=2, n=386, RR=3,45 (95%CI 1,18 bis 10,04), p=0,02; NNTH=17 (95%CI 5 bis 228)), Ziprasidon (N=4, n=841, RR=2,91 (95%CI 1,31 bis 6,46), p=0,009; NNTH=28 (95%CI 10 bis 173)). Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Chi<sup>2</sup>=14,12, df=17 (p=0,60), I<sup>2</sup>=29,0%).

#### Heterogenität

Es lag keine Heterogenität vor.

## 3.4 Subgruppenanalysen

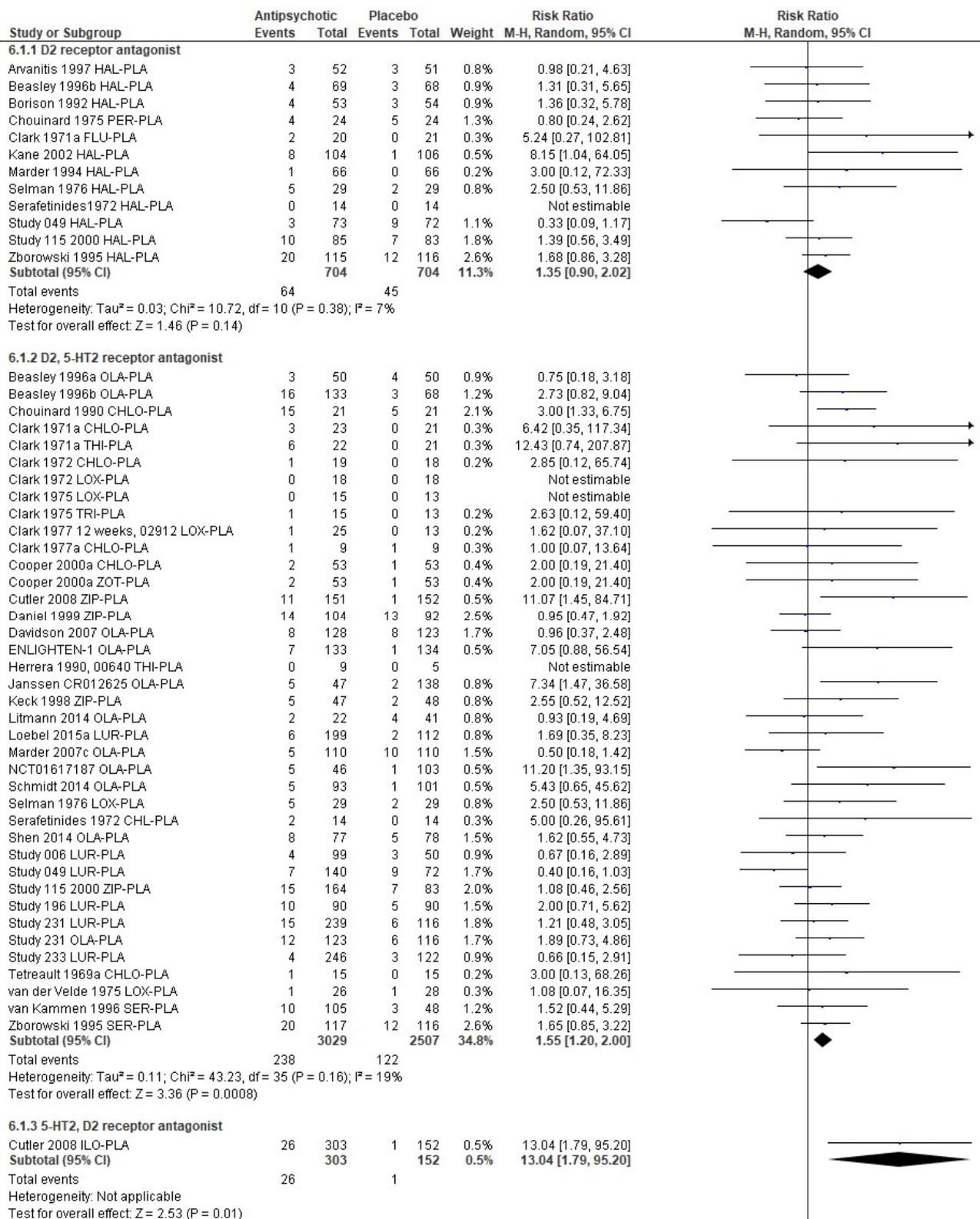
Alle weiteren Subgruppen Untersuchungen wurden nur für den primären *Ergebnisparameter Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung* durchgeführt (siehe Abschnitt 2.3.5).

### 3.4.1 Einteilung nach Neuroscience based Nomenclature (NbN)

In 66 Studien mit 15.867 Patienten, mit 87 Einzelvergleichen, wurde mindestens eine anticholinerge Nebenwirkung untersucht. Durch den Vergleich der einzelnen Medikamente gegen Placebo in unterschiedlichen Gruppen wurden insgesamt einige Patienten aus der Placebogruppe doppelt gezählt.

Die Studien wurden über den Zeitraum von 1969 bis 2018 veröffentlicht. Die Studiendauer betrug 4 bis 12 Wochen. Alle Studien wiesen ein doppelt-verblindetes Studiendesign auf.

### 3.4.1.1 Subgruppen gegen Placebo



**6.1.4 D2, 5-HT1A receptor partial agonist, 5-HT2A receptor antagonist**

Cutler 2006 ARI-PLA	10	94	4	88	1.4%	2.34 [0.76, 7.19]
Durgam 2014 CARI-PLA	30	438	5	151	1.8%	2.07 [0.82, 5.23]
Ishigooka 2018 BREX-PLA	15	228	9	116	2.2%	0.85 [0.38, 1.88]
Kane 2002 ARI-PLA	3	204	1	106	0.4%	1.56 [0.16, 14.80]
McEvoy 2007b ARI-PLA	16	206	6	108	1.8%	1.40 [0.56, 3.47]
NCT00905307 ARI-PLA	1	50	8	95	0.5%	0.24 [0.03, 1.85]
NCT00905307 BRE-PLA	2	90	8	95	0.8%	0.26 [0.06, 1.21]
NCT01810380 BRE-PLA	2	150	2	163	0.6%	1.09 [0.16, 7.62]
Potkin 2003 ARI-PLA	18	202	3	103	1.2%	3.06 [0.92, 10.15]
Study RGH-MD-03 CAR-PLA	14	128	14	130	2.5%	1.02 [0.50, 2.04]
Study RGH-MD-05 CAR-PLA	13	151	5	147	1.6%	2.53 [0.93, 6.92]
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>1941</b>		<b>1302</b>	<b>14.8%</b>		<b>1.31 [0.87, 1.96]</b>

Total events 124 65  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.13; Chi<sup>2</sup> = 14.18, df = 10 (P = 0.16); I<sup>2</sup> = 29%  
Test for overall effect: Z = 1.31 (P = 0.19)

**6.1.5 5-HT2, D2, NE alpha-2 receptor antagonist**

NCT01098110 ASE-PLA	23	358	11	174	2.5%	1.02 [0.51, 2.04]
NCT01617187 ASE-PLA	2	113	1	103	0.4%	1.82 [0.17, 19.81]
Potkin 2007c ASE-PLA	6	60	6	62	1.5%	1.03 [0.35, 3.03]
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>531</b>		<b>339</b>	<b>4.3%</b>		<b>1.06 [0.60, 1.86]</b>

Total events 31 18  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.21, df = 2 (P = 0.90); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)

**6.1.6 D2,5-HT2, NE alpha-2 receptor antagonist**

Borison 1992 RIS-PLA	6	53	3	54	1.1%	2.04 [0.54, 7.73]
Casey 2008 RIS-PLA	13	120	11	119	2.3%	1.17 [0.55, 2.51]
Davidson 2007 PAL-PLA	6	125	8	123	1.6%	0.74 [0.26, 2.06]
DeMartini 2012 RIS-PLA	2	37	6	74	0.8%	0.67 [0.14, 3.14]
Downing 2014 RIS-PLA	5	143	8	295	1.4%	1.29 [0.43, 3.87]
Durgam 2014 RIS-PLA	13	140	5	151	1.6%	2.80 [1.03, 7.66]
Geffen 2012 RIS-PLA	5	91	2	93	0.8%	2.55 [0.51, 12.84]
Janssen CR012625 PAL-PLA	11	136	2	138	0.9%	5.58 [1.26, 24.71]
Johnson NCT00397033 PAL-PLA	9	209	4	107	1.3%	1.15 [0.36, 3.65]
Johnson NCT00524043 PAL-PLA	6	70	4	65	1.2%	1.39 [0.41, 4.71]
Lieberman 2015 RIS-PLA	5	82	2	85	0.8%	2.59 [0.52, 12.98]
Litman 2016 RIS-PLA	2	31	5	55	0.8%	0.71 [0.15, 3.44]
Marder 1994 RIS-PLA	1	64	0	66	0.2%	3.09 [0.13, 74.54]
Marder 2007c PAL-PLA	12	224	10	110	2.1%	0.59 [0.26, 1.32]
Meltzer 2007a RIS-PLA	8	154	8	149	1.7%	0.97 [0.37, 2.51]
NCT00563706 RIS-PLA	3	43	1	37	0.4%	2.58 [0.28, 23.77]
Potkin 2003 RIS-PLA	11	99	3	103	1.2%	3.81 [1.10, 13.27]
Potkin 2007c RIS-PLA	4	60	6	62	1.2%	0.69 [0.20, 2.32]
Study RIS-USA-72 1996 RIS-PLA	16	163	11	83	2.4%	0.74 [0.36, 1.52]
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>2044</b>		<b>1969</b>	<b>23.7%</b>		<b>1.23 [0.92, 1.65]</b>

Total events 138 99  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.06; Chi<sup>2</sup> = 21.12, df = 18 (P = 0.27); I<sup>2</sup> = 15%  
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)

**6.1.7 D2, 5-HT2 receptor antagonist and NET metabolite uptake inhibitor**

Arvanitis 1997 QUE-PLA	12	105	3	51	1.2%	1.94 [0.57, 6.58]
Borison 1996 QUE-PLA	9	54	4	55	1.4%	2.29 [0.75, 7.00]
Cutler 2008a QUE-PLA	81	448	9	117	2.6%	2.35 [1.22, 4.54]
Kahn 2007 QUE-PLA	14	470	5	118	1.6%	0.70 [0.26, 1.91]
Lindenmayer 2008 QUE-PLA	40	267	1	84	0.5%	12.58 [1.76, 90.16]
NCT01810380 QUE-PLA	13	154	2	163	0.9%	6.88 [1.58, 29.99]
Small 1997 QUE-PLA	11	96	3	96	1.2%	3.67 [1.06, 12.73]
Study 233 QUE-PLA	9	120	3	122	1.1%	3.05 [0.85, 10.99]
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>1714</b>		<b>806</b>	<b>10.6%</b>		<b>2.53 [1.49, 4.29]</b>

Total events 189 30  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.22; Chi<sup>2</sup> = 11.74, df = 7 (P = 0.11); I<sup>2</sup> = 40%  
Test for overall effect: Z = 3.43 (P = 0.0006)

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.12; Chi<sup>2</sup> = 116.59, df = 88 (P = 0.02); I<sup>2</sup> = 25%  
Test for overall effect: Z = 5.04 (P < 0.00001)  
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 11.92, df = 6 (P = 0.06); I<sup>2</sup> = 49.6%

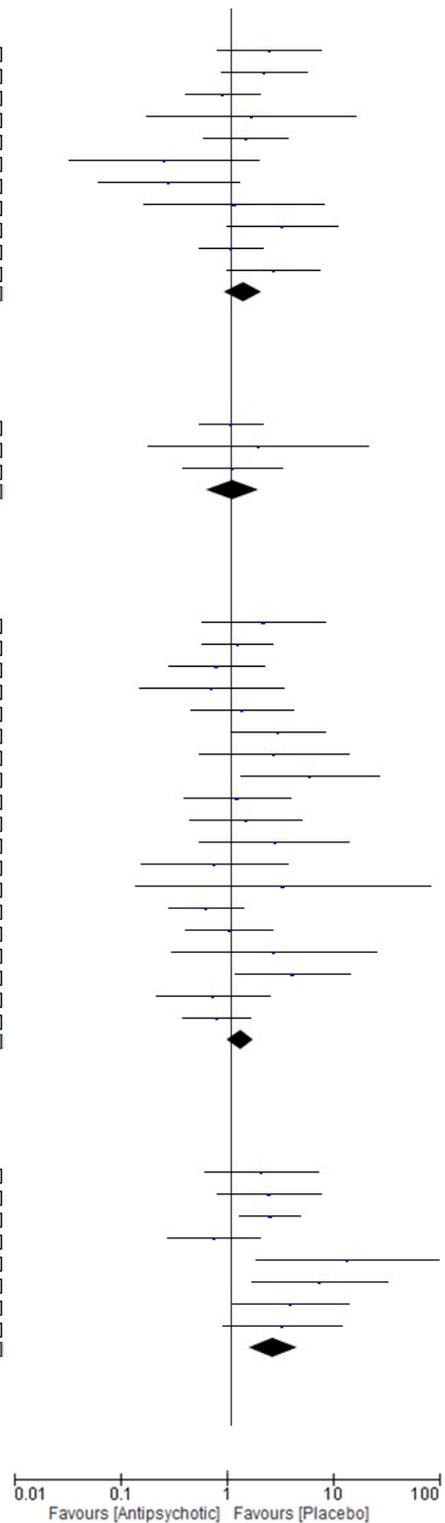


Abbildung 12 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Subgruppenanalyse Einteilung nach Nbn

**D2 Rezeptorantagonisten**

Medikamente mit Bindungsprofil D2 Rezeptorantagonismus: Amisulprid, Fluphenazin, Haloperidol, Perphenazin, Pimozid, Sulpirid, Zuclopenthixol.

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Antipsychotika mit dem Bindungsprofil D2 Rezeptorantagonismus und Placebo (siehe Abbildung 12) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (N=12, n=1.408, RR=1,35 (95%CI 0,90 bis 2,02), p=0,14).

#### D2, 5-HT2 Rezeptorantagonisten

Medikamente mit Bindungsprofil D2, 5-HT2 Rezeptorantagonismus: Chlorpromazin, Flupentixol, Loxapin, Lurasidon, Olanzapin, Pipotiazin, Perospiron, Sertindol, Thioridazin, Trifluoperazin, Ziprasidon, Zotepin.

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Antipsychotika mit dem Bindungsprofil D2, 5-HT2 Rezeptorantagonismus und Placebo (siehe Abbildung 12) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (N=39, n=5.536, RR=1,55 (95%CI 1,20 bis 2,00), p=0,0008; NNTH=37 (95%CI 21 bis 102)).

#### 5-HT2, D2 Rezeptorantagonisten

Medikamente mit Bindungsprofil 5-HT2, D2 Rezeptorantagonismus: Iloperidon.

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Iloperidon und Placebo (siehe Abbildung 12) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (N=1, n=455, RR=13,04 (95%CI 1,79 bis 95,20), p=0,01; NNTH=13 (95%CI 2 bis 192)).

#### D2, 5-HT1A partielle Rezeptoragonisten, 5-HT2A Rezeptorantagonisten

Medikamente mit Bindungsprofil D2, 5-HT1A partieller Rezeptoragonismus und 5-HT2A Rezeptorantagonismus: Aripiprazol, Brexpiprazol, Cariprazin.

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Antipsychotika mit dem Bindungsprofil D2, 5-HT1A partieller Rezeptoragonismus und 5-HT2A Rezeptorantagonismus und Placebo (siehe Abbildung 12) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (N=11, n=3.243, RR=1,31 (95%CI 0,87 bis 1,96), p=0,19).

#### 5-HT2, D2, NE alpha-2 Rezeptorantagonisten

Medikamente mit Bindungsprofil 5-HT2, D2, NE alpha-2 Rezeptorantagonismus: Asenapin.

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Asenapin und Placebo (siehe Abbildung 12) kein statistisch signifikanter Unterschied (N=3, n=870, RR=1,06 (95%CI 0,60 bis 1,86), p=0,85). Allerdings war die Studienzahl klein.

#### D2, 5-HT2, NE alpha-2 Rezeptorantagonisten

Medikamente mit Bindungsprofil D2, 5-HT2, NE alpha-2 Rezeptorantagonismus: Clozapin, Paliperidon, Risperidon.

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Antipsychotika mit dem Bindungsprofil D2, 5-HT2, NE alpha-2 Rezeptorantagonismus und Placebo (siehe Abbildung 12) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (N=19, n=4.013, RR=1,23 (95%CI 0,92 bis 1,65), p=0,16).

#### D2, 5-HT2 Rezeptorantagonisten und NET Metabolit Wiederaufnahmehemmer

Medikamente mit Bindungsprofil D2, 5-HT2 Rezeptorantagonismus und NET Metabolit Wiederaufnahmehemmer: Quetiapin.

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Quetiapin und Placebo (siehe Abbildung 12) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (N=8, n=2.520, RR=2,53 (95%CI 1,49 bis 4,29), p=0,0006; NNTH=18 (95%CI 8 bis 55)).

#### Vergleich der Subgruppen

Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Chi<sup>2</sup>=11,92, df=6 (p=0,06), I<sup>2</sup>=49,6%).

#### Heterogenität

Es lag keine ausgeprägte Heterogenität vor.

### 3.4.2 Meta-Regression

#### 3.4.2.1 Olanzapinäquivalent

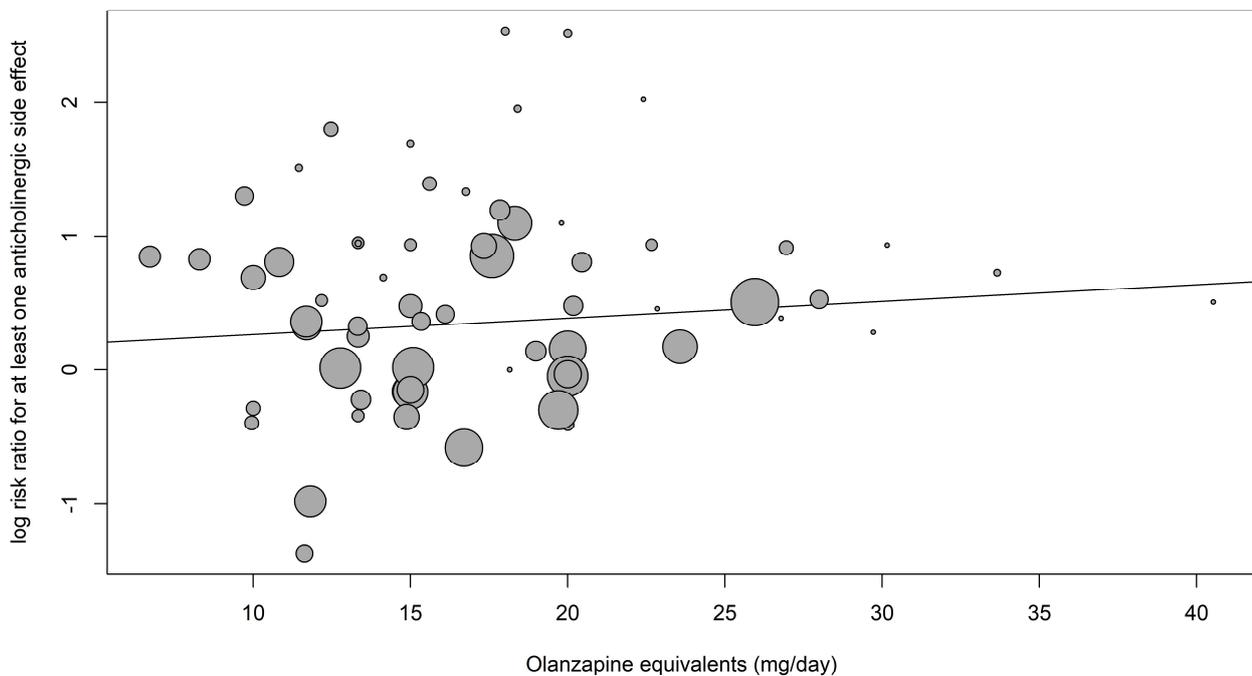


Abbildung 13: Bubble-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Subgruppenanalyse Meta-Regression Olanzapinäquivalent

Im Bubbleplot (siehe Abbildung 13) zu der Fragestellung, ob die Dosis (in Olanzapinäquivalent) als effektmodifizierende Variable einen Einfluss auf die Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung hat, geht der Trend zwar in die erwartete Richtung, es zeigte sich aber kein statistisch signifikanter Effekt. (n=66, N=15.867, intercept=0,14 (95%CI -0,42 bis 0,70)).

#### 3.4.2.2 Medikamente und Dosis

Medikament	Anzahl der Studien	Anzahl der Studienteilnehmer	Intercept	Z-Wert	P-Wert	KI-Intervall
Aripiprazol	5	1256	-0,09	-0,07	0,95	[-2,66;2,49]
Chlorpromazin	7	305	-0,08	-0,04	0,97	[-4,04;3,87]
Haloperidol	10	1319	-0,22	-0,18	0,86	[-2,66;2,21]

Loxapin	5	214	-0,43	-0,10	0,92	[-9,27;8,41]
Lurasidon	6	1575	-0,95	-0,68	0,50	[-3,70;1,80]
Olanzapin	11	2024	-1,72	-1,40	0,16	[-4,15;0,71]
Paliperidon	5	1307	3,49	2,21	0,03	[0,39;6,58]
Quetiapin	8	2520	0,73	0,59	0,55	[-1,68;3,13]
Risperidon	14	2706	1,11	1,80	0,07	[-0,10;2,32]

*Tabelle 5 Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Subgruppenanalyse: Meta-Regression Medikamente und Dosis*

Die Meta-Regressionen zu der Fragestellung, ob die Dosis als effektmodifizierende Variable der einzelnen Medikamentengruppen einen Einfluss auf die Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung hat (siehe Tabelle 5), zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Paliperidon.

### 3.5 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien („Risk of Bias“)

Alle 66 eingeschlossenen Studien, auf denen die Berechnungen der vorliegenden Arbeit beruhen, wurden nach der Methode beschrieben in Abschnitt 2.4 auf ihre methodische Qualität untersucht. Abbildung 14 zeigt eine Übersicht über alle Risk of Bias Bewertungen und Abbildung 15 fasst die detaillierten Entscheidungen zusammen.

In beiden Tabellen sind jeweils die 7 Domänen des „Risk of Bias tools Version 1“ dargestellt. Jede Kategorie wurde auf mögliche Formen von Bias untersucht und abhängig davon, ob eine gute Methode zur Vermeidung von Bias verwendet wurde, mit ja („yes“), nicht eindeutig („unclear“) oder nein („no“) bewertet. Daraus ergab sich für jede Domäne entweder ein niedriges („low risk“), nicht eindeutiges („unclear“) oder hohes Risiko („high risk“) für das Vorliegen von systematischen Fehlern.

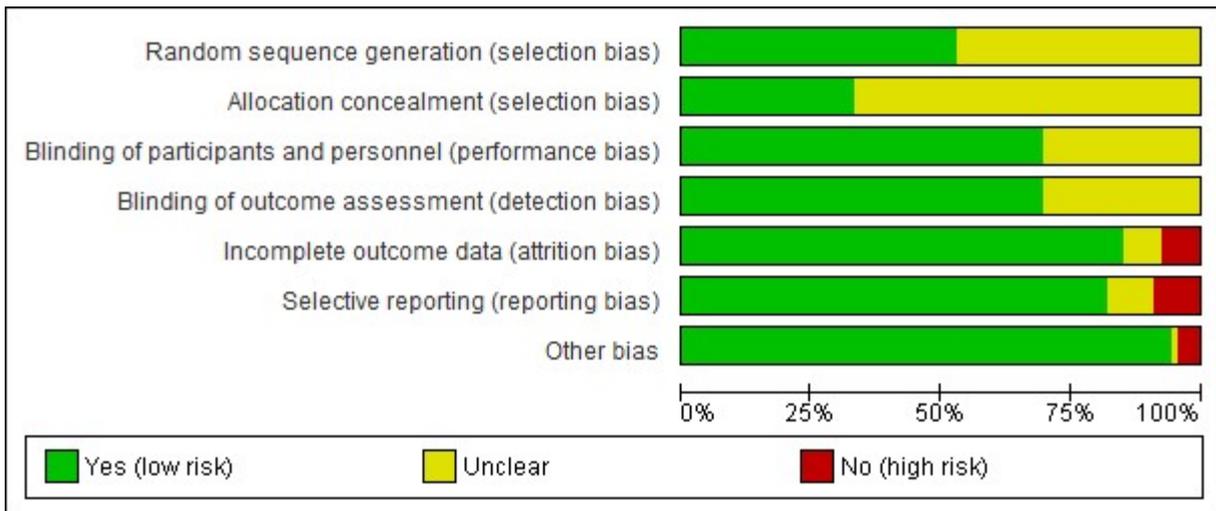


Abbildung 14 Balkendiagramm: Übersicht über die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Die vorangegangene Abbildung 14 zeigt eine Übersicht der methodischen Qualität, genaue Prozentangaben lassen sich jedoch nicht ablesen. Sie wurden in nachfolgender Tabelle 6 zusammengefasst.

	Niedriges Risiko	Nicht eindeutiges Risiko	Hohes Risiko
Randomisierungsprozess	53,0%	47,0%	0%
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	33,3%	66,7%	0%
Verblindung von Patienten und Personal	70,0%	30,0%	0%
Verblindung des auswertenden Personals	70,0%	30,0%	0%
Umgang mit fehlenden Daten	84,8%	7,6%	7,6%
Selektive Berichterstattung von Ergebnissen	81,8%	9,1%	9,1%

Anderer Bias	93,9%	1,5%	4,5%
Gesamt	69,5%	27,5%	3%

*Tabelle 6 Tabellarische Übersicht über die prozentuale Verteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien*

	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
Arvanitis 1997	?	?	?	?	+	+	+
Beasley 1996a	+	+	+	+	+	+	+
Beasley 1996b	+	+	?	?	+	+	+
Borison 1992	+	?	+	+	+	+	-
Borison 1996	?	?	+	+	+	+	+
Casey 2008	?	?	?	?	+	-	+
Chouinard 1975	?	?	+	+	?	+	+
Chouinard 1990	?	?	+	+	?	?	-
Clark 1971a	?	?	+	+	?	-	+
Clark 1972	?	?	+	+	-	+	+
Clark 1975	+	?	+	+	+	+	+
Clark 1977 12 weeks,02912	?	?	+	+	-	+	+
Clark 1977a	?	?	?	?	+	-	-
Cooper 2000a	?	?	+	+	+	+	+
Cutler 2006	?	?	+	+	+	+	+
Cutler 2008	+	+	+	+	-	+	+
Cutler 2008a	?	?	+	+	+	+	+
Daniel 1999	+	?	?	?	+	+	+
Davidson 2007	+	+	+	+	+	+	+
DeMartinis 2012	?	?	+	+	+	+	+
Downing 2014	?	?	+	+	+	+	+
Durgam 2014	?	?	?	?	+	+	+
ENLIGHTEN-1	?	?	?	?	+	+	+
Geffen 2012	+	+	?	?	+	+	+
Herrera 1990, 00640	?	?	+	+	+	+	+
Ishigooka 2018	+	+	?	?	+	+	+
Janssen CR012625	?	?	+	+	?	?	+
Johnson NCT00397033	+	+	+	+	+	+	+
Johnson NCT00524043	+	+	+	+	+	+	+

Kahn 2007	?	?	+	+	+	+	+
Kane 2002	?	?	?	?	+	+	+
Keck 1998	+	?	?	?	+	+	+
Lieberman 2015	+	?	+	+	+	+	+
Lindenmayer 2008	+	+	+	+	+	+	+
Litman 2016	+	?	+	+	+	+	+
Litmann 2014	+	+	+	+	+	+	+
Loebel 2015a	+	+	+	+	+	+	+
Marder 1994	+	?	+	+	+	+	+
Marder 2007c	+	+	+	+	+	+	+
McEvoy 2007b	+	+	+	+	+	+	+
Meltzer 2007a	?	?	?	?	+	?	?
NCT00563706	?	?	+	+	+	+	+
NCT00905307	+	+	+	+	+	+	+
NCT01098110	+	?	+	+	+	+	+
NCT01617187	+	?	+	+	+	+	+
NCT01810380	?	?	?	?	+	+	+
Potkin 2003	?	?	?	?	+	+	+
Potkin 2007c	?	?	+	+	+	+	+
Schmidt 2014	+	+	+	+	+	+	+
Selman 1976	?	?	+	+	+	+	+
Serafetinides1972	?	?	+	+	+	+	+
Shen 2014	+	+	?	?	+	+	+
Small 1997	+	?	?	?	+	+	+
Study 006	+	+	+	+	+	+	+
Study 049	+	+	+	+	+	+	+
Study 115 2000	+	?	?	?	+	?	+
Study 196	+	+	+	+	+	+	+
Study 231	+	+	+	+	+	+	+
Study 233	+	+	+	+	+	+	+
Study RGH-MD-03	?	?	?	?	+	?	+
Study RGH-MD-05	?	?	?	?	+	+	+
Study RIS-USA-72 1996	?	?	+	+	+	+	+
Tetreault 1969a	+	?	+	+	?	+	+
van der Velde 1975	?	?	+	+	+	?	+
van Kammen 1996	+	?	?	?	+	+	+
Zborowski 1995	+	+	+	+	+	+	+

Abbildung 15 Detaillierte Übersicht der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

### 3.6 Publikationsbias

Auf Publikationsbias wurde nur untersucht, wenn mindestens 10 Studien vorlagen. Die Untersuchung ist erst dann statistisch sinnvoll (Higgins et al., 2019).

Studien, bei denen unter Placebo eine geringe Anzahl von anticholinergen Nebenwirkungen auftraten, befinden sich rechts der vertikalen, gestrichelten Linie bei  $RR \approx 2$ . Studien, bei denen unter einem Antipsychotikum eine geringe Anzahl von anticholinergen Nebenwirkungen auftrat, befinden sich links davon.

#### 3.6.1 Anzahl an Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung

##### 3.6.1.1 Alle Antipsychotika gegen Placebo

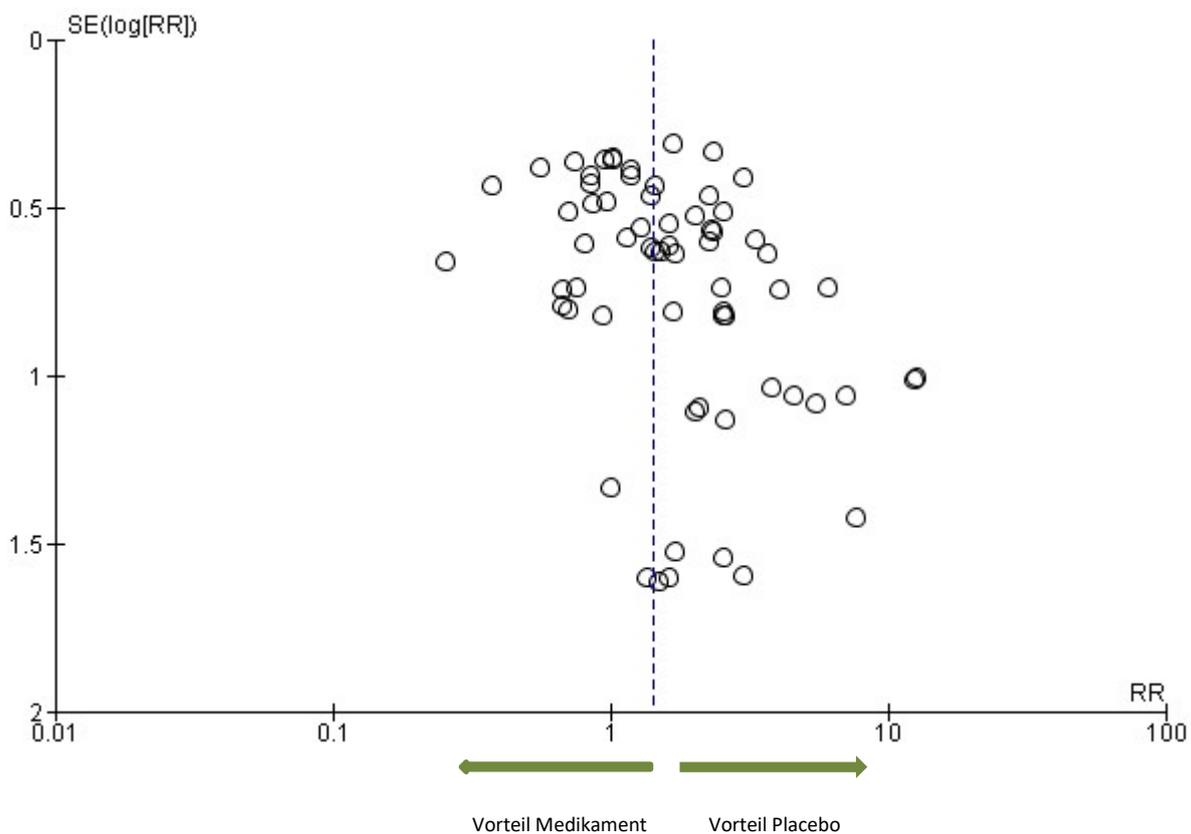


Abbildung 16 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: alle Antipsychotika gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 16) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im linken unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen*

*Nebenwirkung zwischen allen Antipsychotika und Placebo.* Das könnte darauf hinweisen, dass Studien, bei denen Antipsychotika weniger anticholinerge Nebenwirkungen verursachen, nicht konsequent veröffentlicht wurden. Es handelt sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von positiven Studienergebnissen. Ein Publikationsbias ist daher eher unwahrscheinlich.

### 3.6.1.2 Einzelne Medikamente gegen Placebo

#### 3.6.1.2.1 Haloperidol gegen Placebo

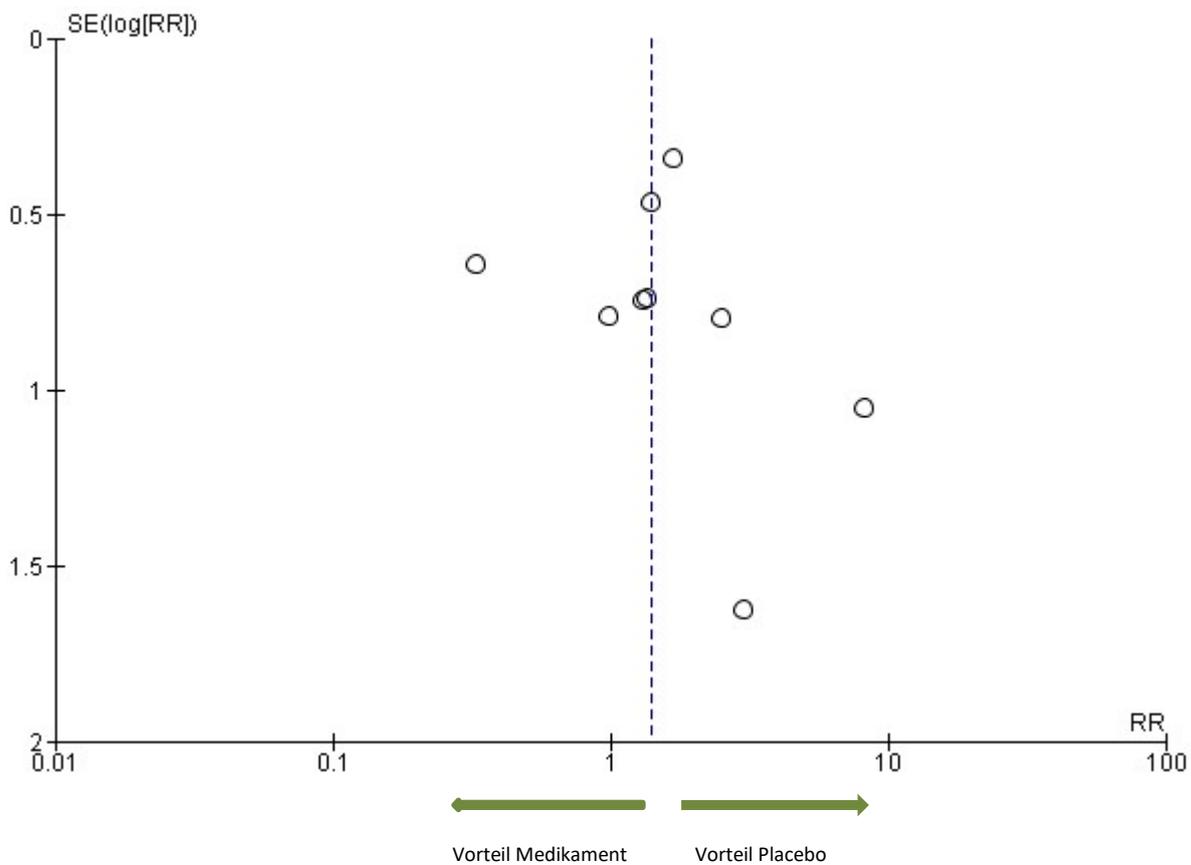


Abbildung 17 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Haloperidol gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 17) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im linken unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Haloperidol und Placebo.* Das könnte darauf hinweisen, dass Studien, bei denen Haloperidol weniger anticholinerge Nebenwirkungen verursacht, nicht konsequent veröffentlicht wurden. Es handelt sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von positiven Studienergebnissen. Ein Publikationsbias ist daher eher unwahrscheinlich.

### 3.6.1.2.2 Olanzapin gegen Placebo

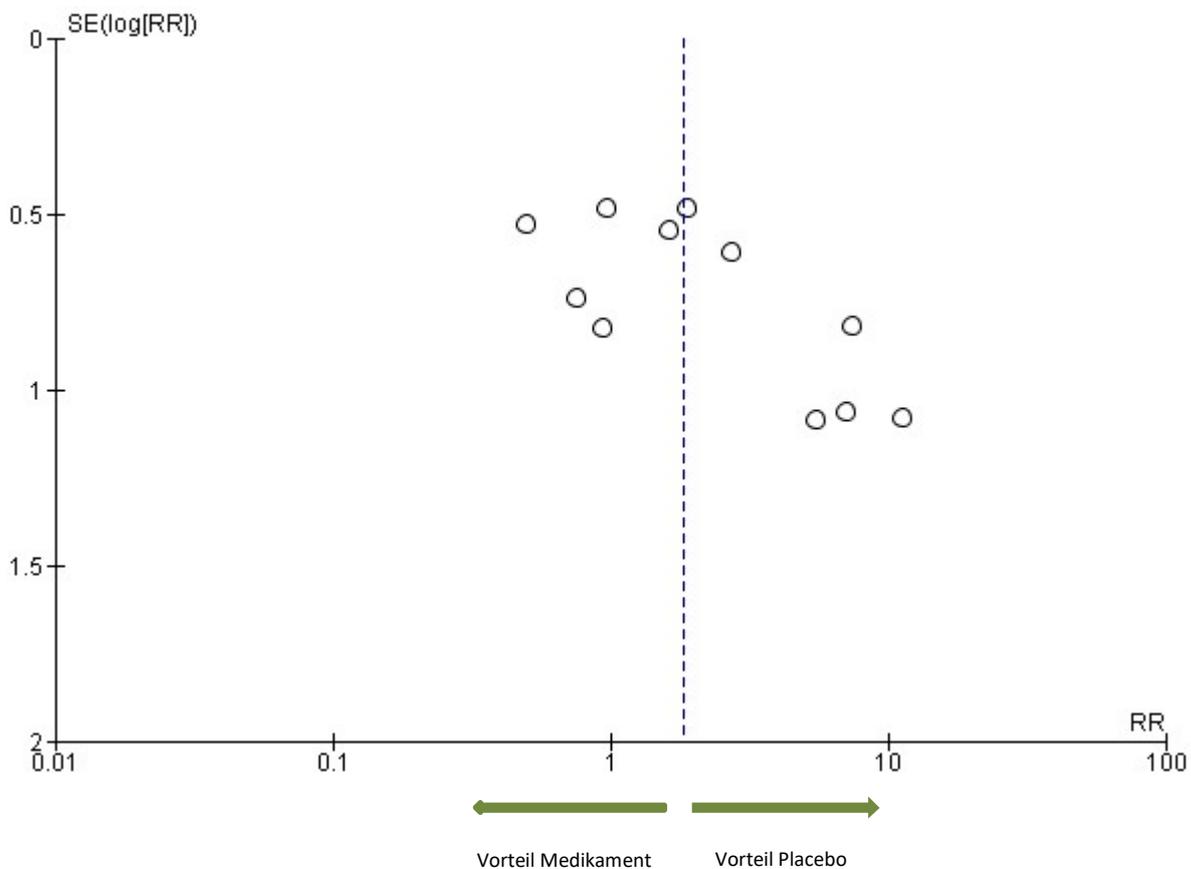


Abbildung 18 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Olanzapin gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 18) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im linken unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Olanzapin und Placebo*. Das könnte darauf hinweisen, dass Studien, bei denen Olanzapin weniger anticholinerge Nebenwirkungen verursacht, nicht konsequent veröffentlicht wurden. Es handelt sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von positiven Studienergebnissen. Ein Publikationsbias ist daher eher unwahrscheinlich.

### 3.6.1.2.3 Risperidon gegen Placebo

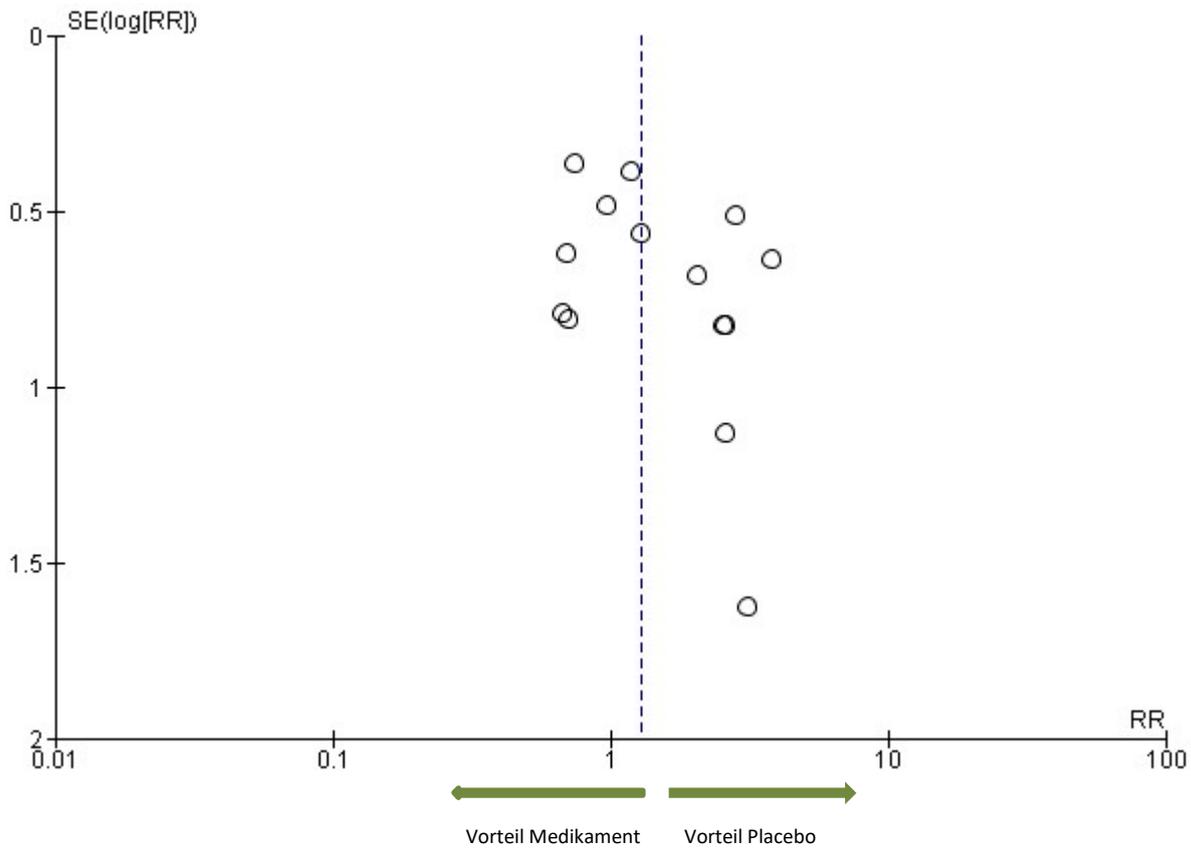


Abbildung 19 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Risperidon gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 19) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im linken unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema *Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen Risperidon und Placebo*. Das könnte darauf hinweisen, dass Studien, bei denen Risperidon weniger Nebenwirkungen verursacht, nicht konsequent veröffentlicht wurden. Es handelt sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von positiven Studienergebnissen. Ein Publikationsbias ist daher eher unwahrscheinlich.

## 3.6.2 Obstipation

### 3.6.2.1.1 Alle Antipsychotika gegen Placebo

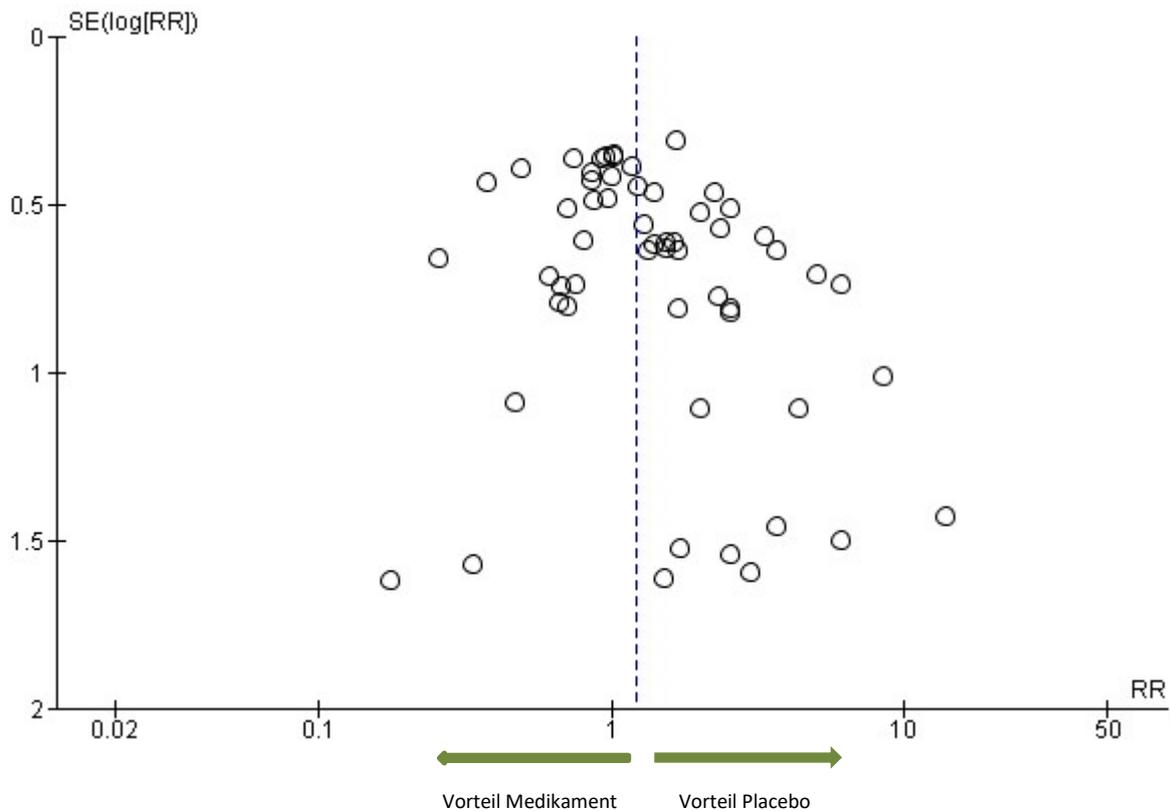


Abbildung 20 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Obstipation: alle Antipsychotika gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 20) zeigte sich ein annähernd symmetrisches Bild zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit Obstipation zwischen allen Antipsychotika und Placebo*. Ein Publikationsbias erscheint eher unwahrscheinlich.

### 3.6.2.2 Subgruppen gegen Placebo

#### 3.6.2.2.1 Risperidon gegen Placebo

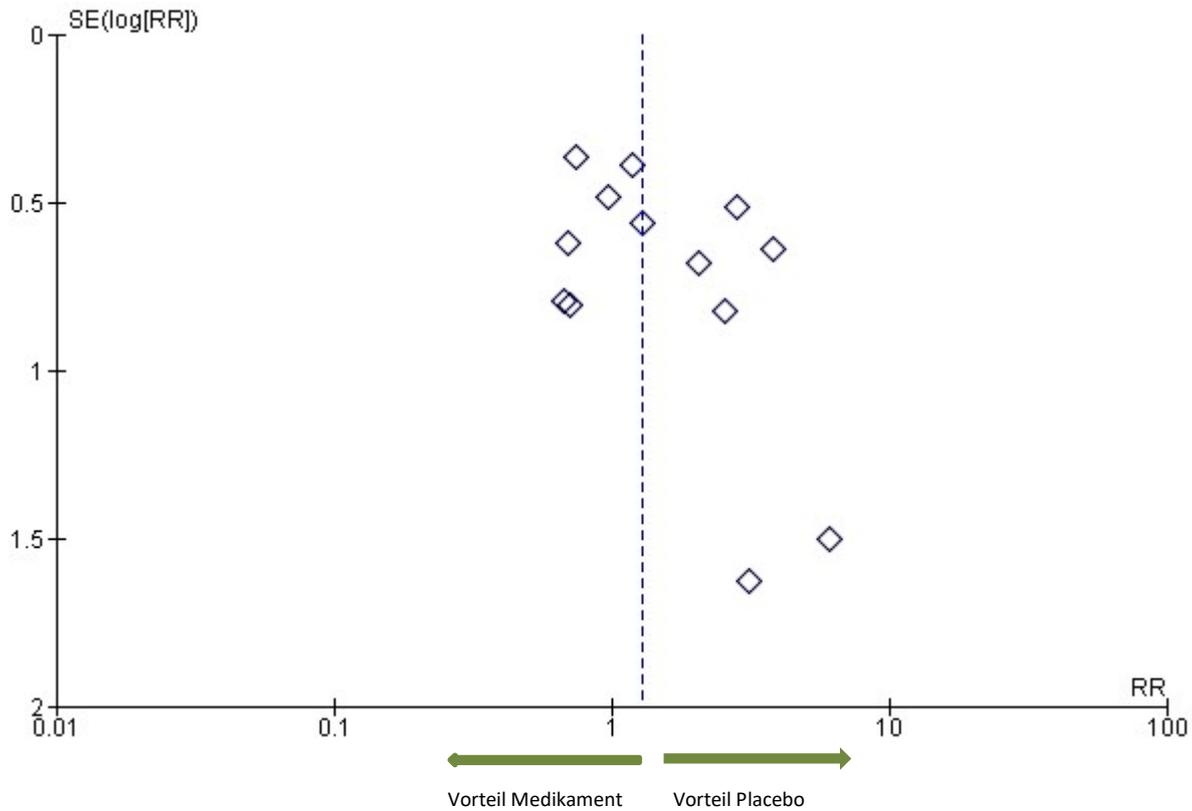


Abbildung 21 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Obstipation: Risperidon gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 21) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im linken unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema *Vergleich der Anzahl der Patienten mit Obstipation zwischen Risperidon und Placebo*. Das könnte darauf hinweisen, dass Studien, bei denen Risperidon weniger Obstipation verursacht, nicht konsequent veröffentlicht wurden. Es handelt sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von positiven Studienergebnissen. Ein Publikationsbias ist daher eher unwahrscheinlich.

### 3.6.3 Akkommodationsstörung

#### 3.6.3.1 Antipsychotika gegen Placebo

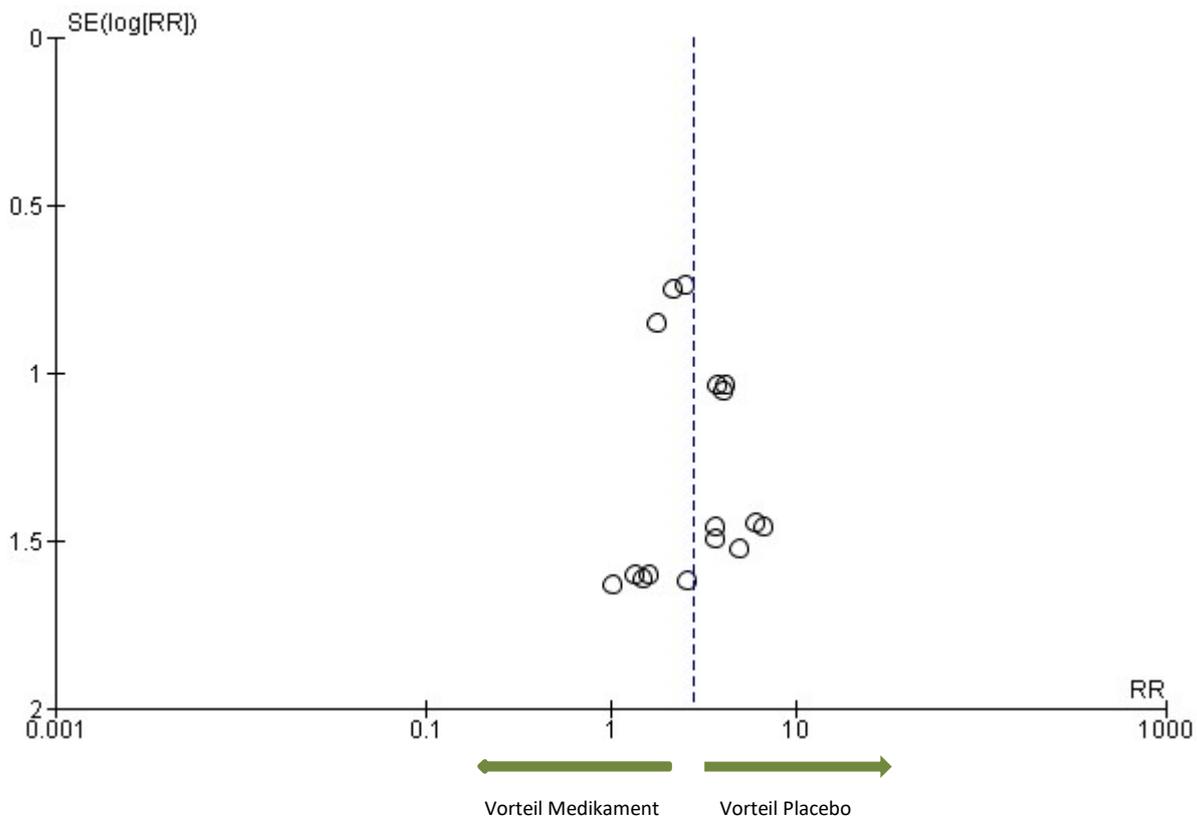


Abbildung 22 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung: alle Antipsychotika gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 22) zeigte sich ein annähernd symmetrisches Bild zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung zwischen allen Antipsychotika und Placebo*. Ein Publikationsbias erscheint eher unwahrscheinlich.

### 3.6.4 Mundtrockenheit

#### 3.6.4.1 Antipsychotika gegen Placebo

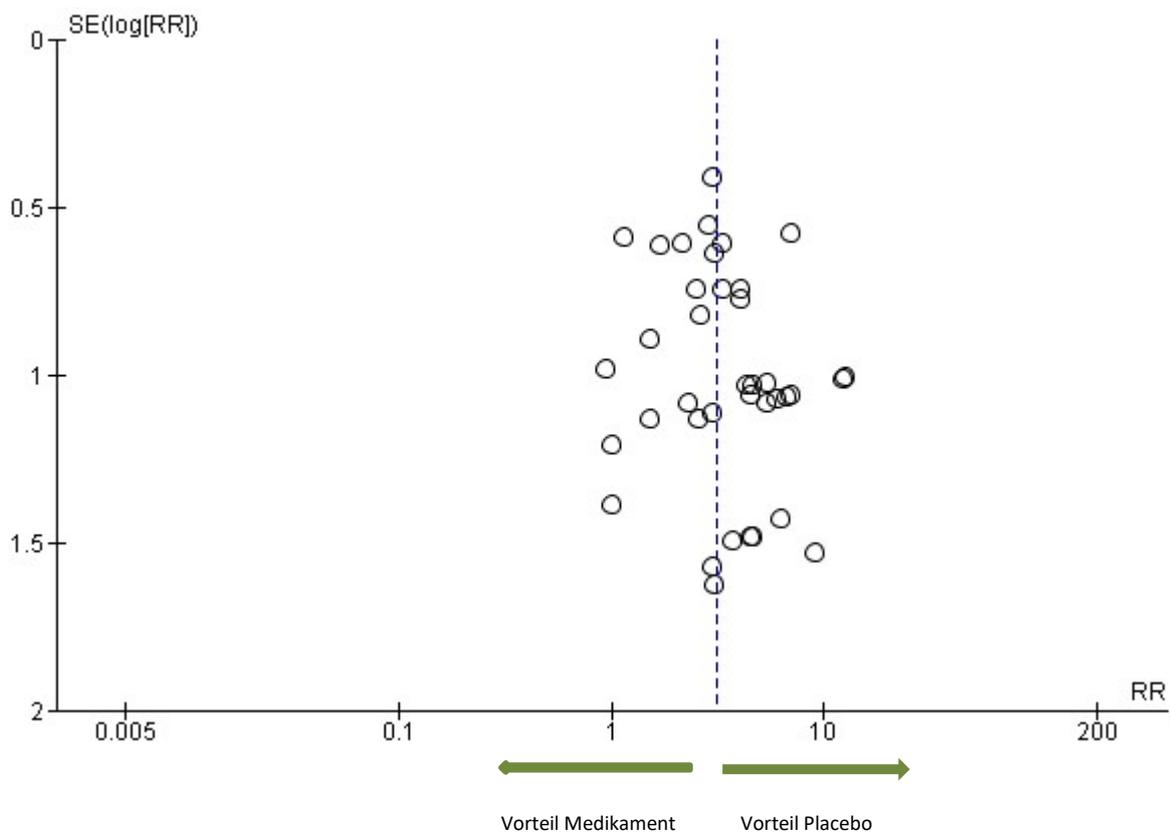


Abbildung 23 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit: alle Antipsychotika gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 23) zeigte sich ein annähernd symmetrisches Bild zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit zwischen allen Antipsychotika und Placebo*. Ein Publikationsbias erscheint eher unwahrscheinlich.

### 3.6.4.2 Subgruppen gegen Placebo

#### 3.6.4.2.1 Olanzapin gegen Placebo

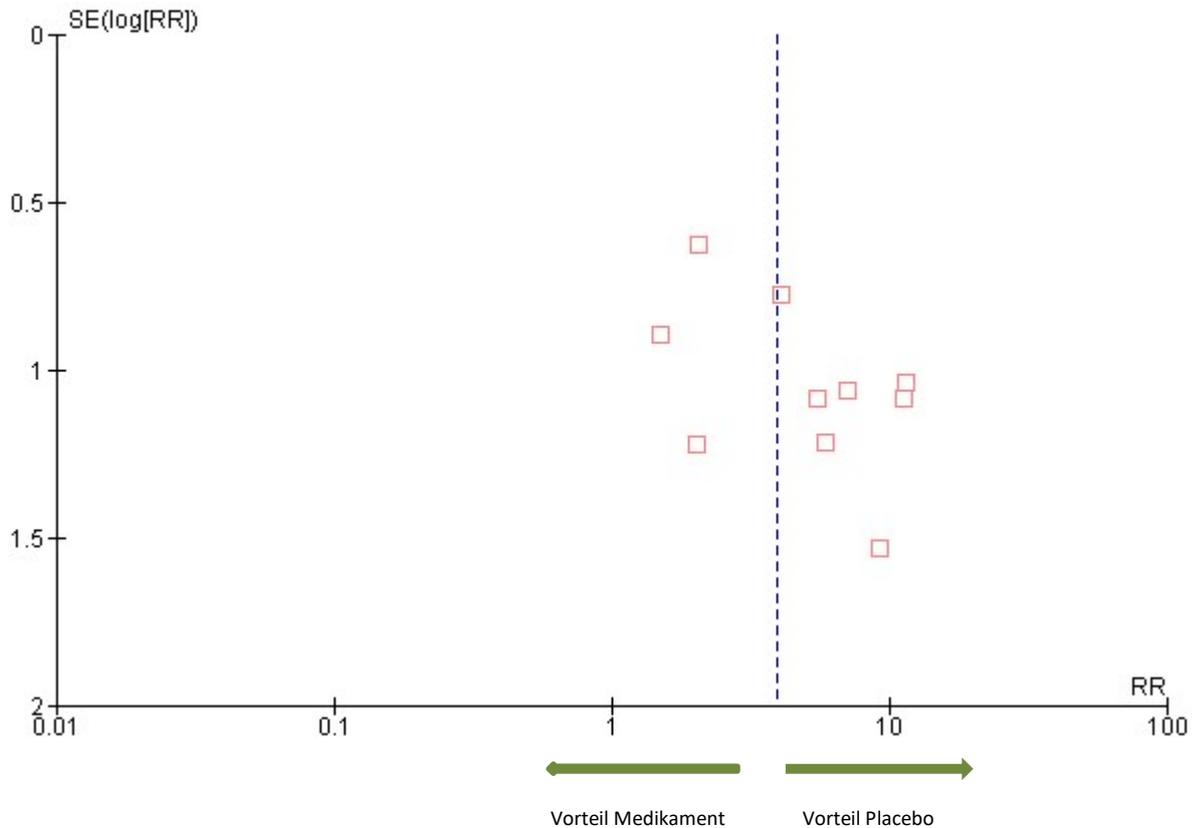


Abbildung 24 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit: Olanzapin gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 24) zeigte sich ein annähernd symmetrisches Bild zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit zwischen Olanzapin und Placebo*. Ein Publikationsbias erscheint eher unwahrscheinlich.

### 3.6.5 Subgruppenanalyse Einteilung nach NbN

#### 3.6.5.1 D2 Rezeptorantagonisten

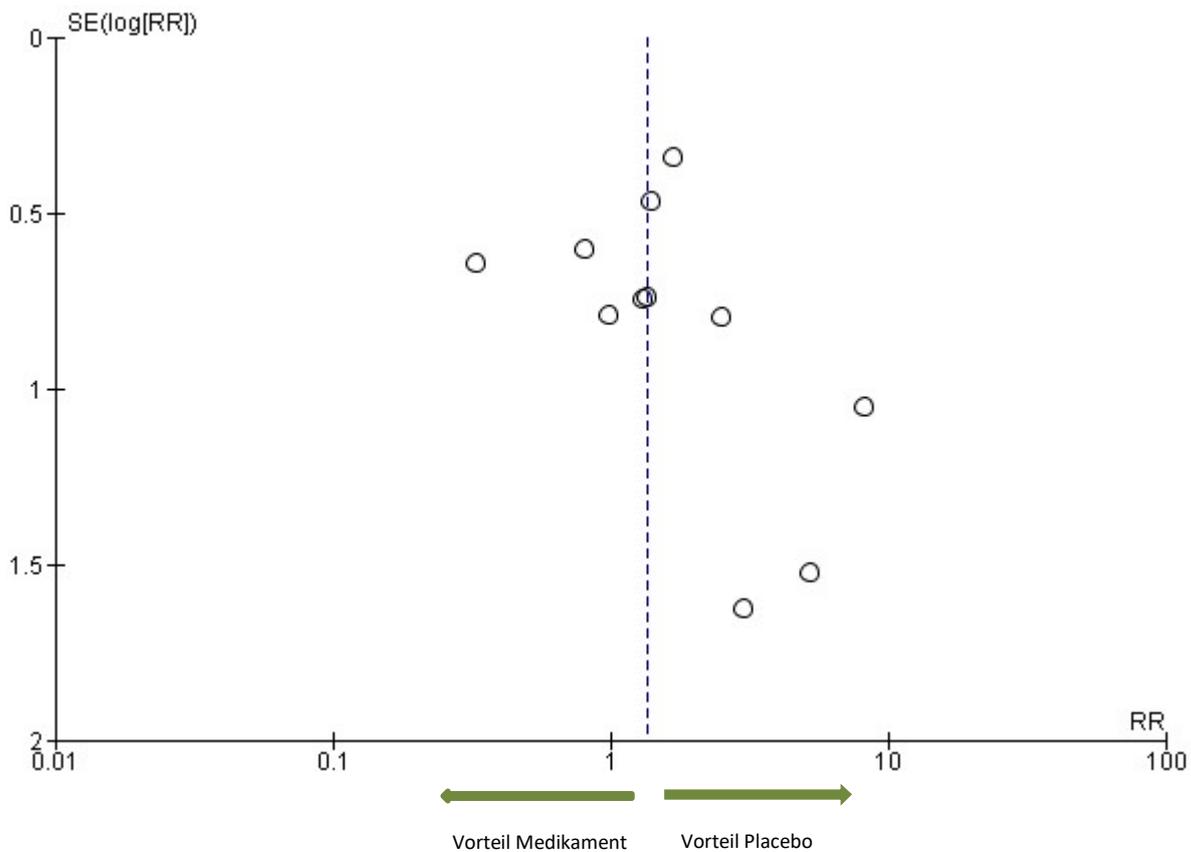


Abbildung 25 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: D2 Rezeptorantagonisten gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 25) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im linken unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen D2 Rezeptorantagonisten und Placebo*. Das könnte darauf hinweisen, dass Studien, bei denen D2 Rezeptorantagonisten weniger anticholinerge Nebenwirkungen verursachen, nicht konsequent veröffentlicht wurden. Es handelt sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von positiven Studienergebnissen. Ein Publikationsbias ist daher eher unwahrscheinlich.

### 3.6.5.2 D2, 5-HT2 Rezeptorantagonisten

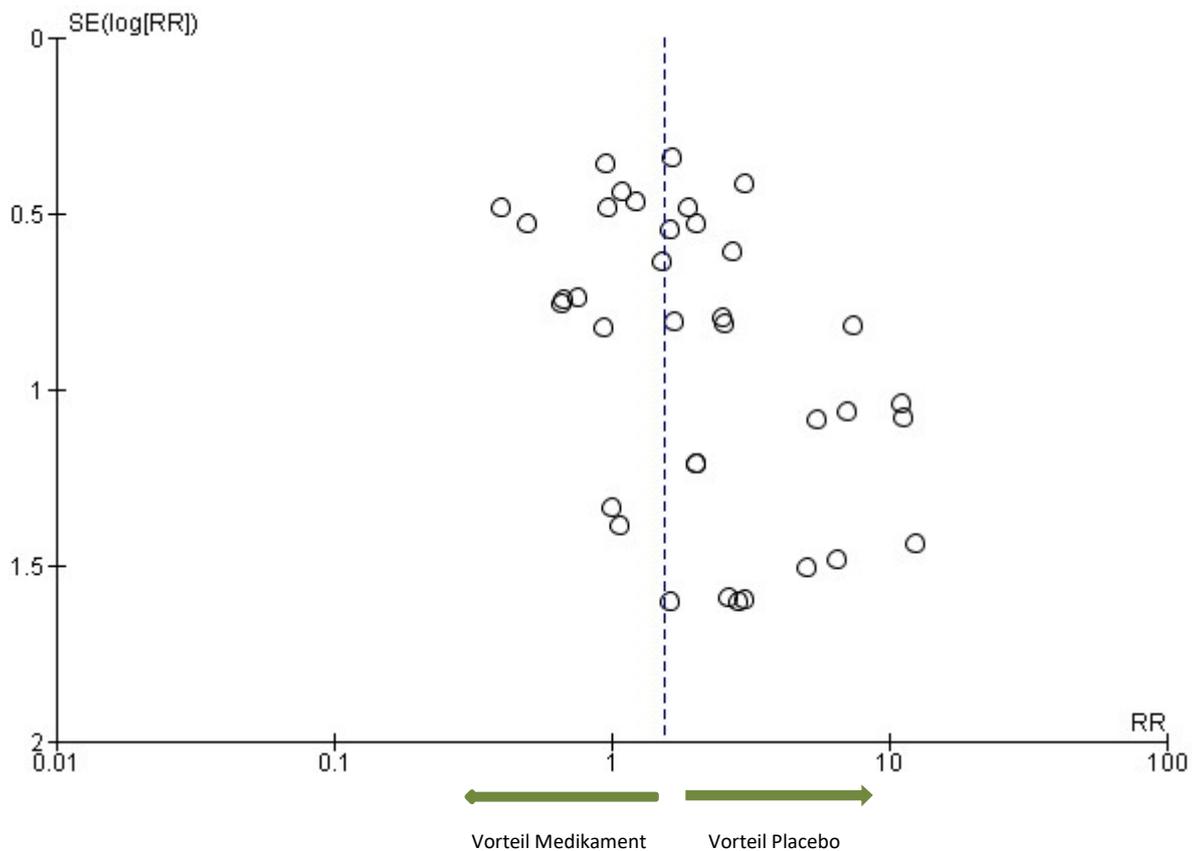


Abbildung 26 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: D2, 5-HT2 Rezeptorantagonisten gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 26) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im linken unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen D2, 5-HT2 Rezeptorantagonisten und Placebo*. Das könnte darauf hinweisen, dass Studien, bei denen D2, 5-HT2 Rezeptorantagonisten weniger anticholinerge Nebenwirkungen verursachen, nicht konsequent veröffentlicht wurden. Es handelt sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von positiven Studienergebnissen. Ein Publikationsbias ist daher eher unwahrscheinlich.

### 3.6.5.3 D2, 5-HT1A partielle Rezeptoragonisten, 5-HT2A Rezeptorantagonisten

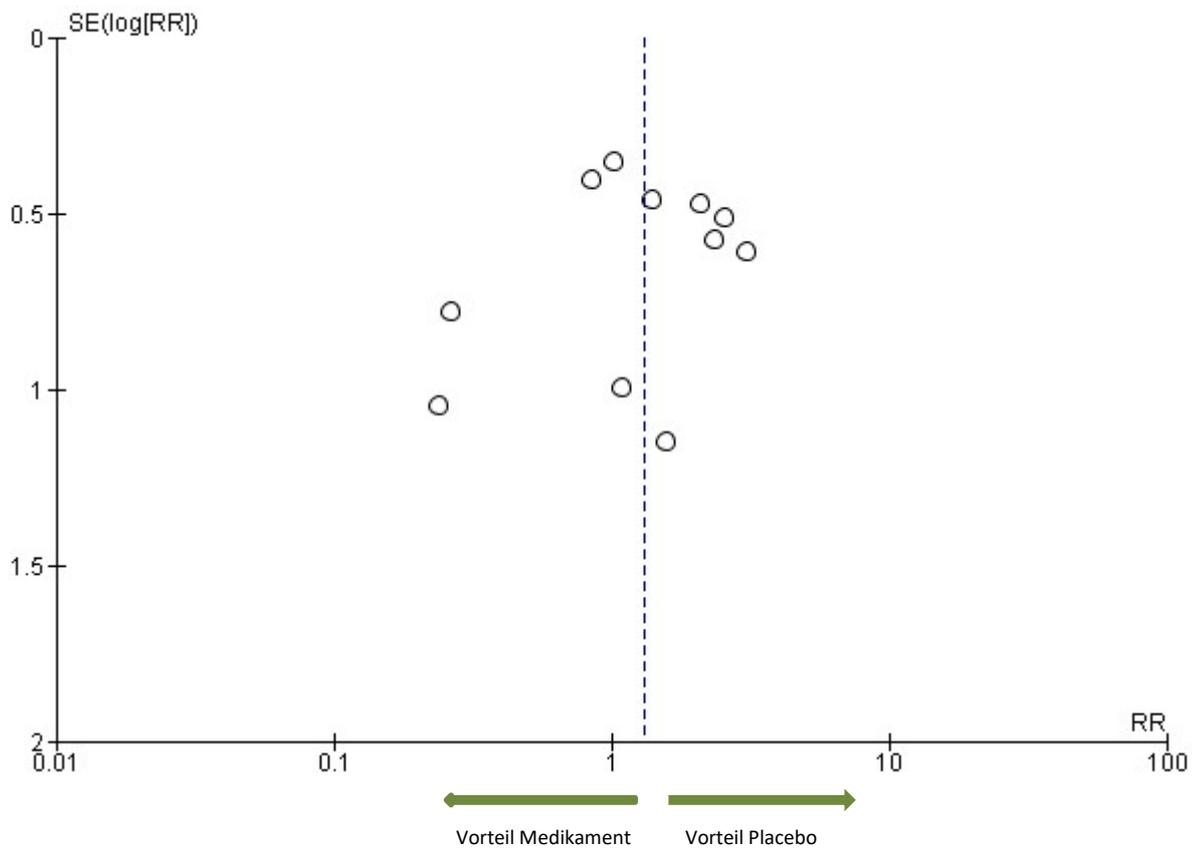


Abbildung 27 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: D2, 5-HT1A partielle Rezeptoragonisten, 5-HT2A Rezeptorantagonisten gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 27) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im rechten unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema: *Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen D2, 5-HT1A partiellen Rezeptoragonisten, 5-HT2A Rezeptorantagonisten und Placebo*. Es könnte sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von Placebostudien handeln.

### 3.6.5.4 D2, 5-HT2, NE alpha-2 Rezeptorantagonisten

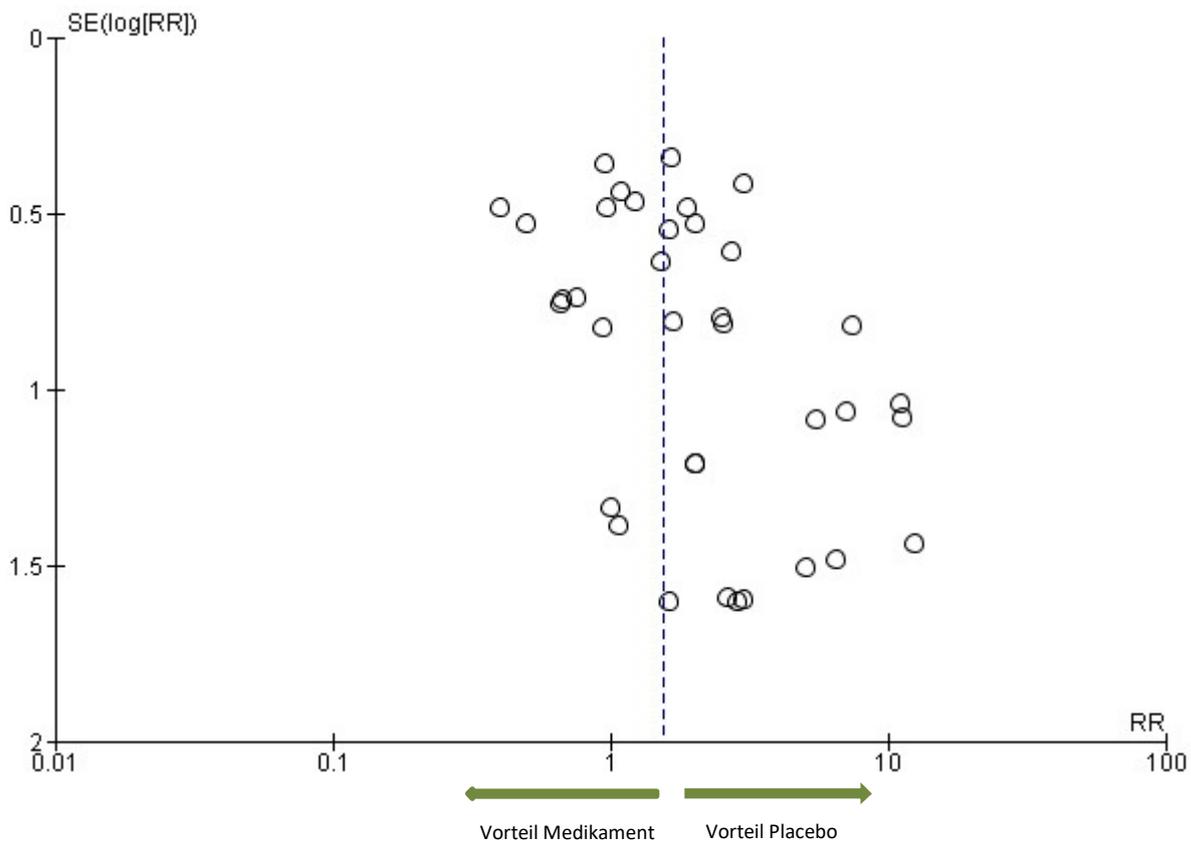


Abbildung 28 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: D2, 5-HT2, NE alpha-2 Rezeptorantagonisten gegen Placebo

Im Funnel-Plot (siehe Abbildung 28) zeigte ich eine leichte Asymmetrie im linken unteren Quadranten bei fehlenden Studien zum Thema *Vergleich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung zwischen D2, 5-HT2, NE alpha-2 Rezeptorantagonisten und Placebo*. Das könnte darauf hinweisen, dass Studien, bei denen D2, 5-HT2, NE alpha-2 Rezeptorantagonisten weniger anticholinerge Nebenwirkungen verursachen, nicht konsequent veröffentlicht wurden. Es handelt sich dabei um ein Nicht-Veröffentlichen von positiven Studienergebnissen. Ein Publikationsbias ist daher eher unwahrscheinlich.

## 4 Diskussion

Entsprechend der Zielsetzung dieser Arbeit wurde mit einer systematischen Literaturrecherche nach randomisiert kontrollierten Studien gesucht, die Angaben zu anticholinergen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Antipsychotika im Vergleich zu Placebo gemacht haben. Dabei konnten 66 Studien mit 15.867 Patienten identifiziert werden. Alle Studien enthielten Angaben zum primären Ergebnisparameter *Anzahl an Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung*. Für die sekundären Ergebnisparameter *Obstipation* konnten 57 Studien mit 13.514 Patienten eingeschlossen werden, für *Akkommodationsstörung* 20 Studien mit 3.160 Patienten, für *Harnverhalt* 4 Studien mit 558 Patienten und für *Mundtrockenheit* 39 Studien mit 8.714 Patienten. Für die Subgruppenanalysen *Einteilung nach Neuroscience based Nomenclature (NbN)* konnten 66 Studien, bestehend aus 87 Einzelvergleichen, mit 15.867 Patienten eingeschlossen werden. Die Meta-Regressionen wurden ebenfalls zum primären Ergebnisparameter berechnet. Die vorliegenden Daten wurden mit Hilfe einer paarweisen Metaanalyse zusammengefasst und das relative Risiko für das Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen berechnet. Insgesamt fand sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen unter Antipsychotikaeinnahme im Vergleich zu Placebo (RR=1,42; (95%CI 1,20;1,68)).

### Primärer Ergebnisparameter

#### *Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung*

66 Studien mit 15.867 Patienten machten Angaben zum primären Endpunkt *Anzahl an Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung*. Für den Vergleich aller Antipsychotika gegen Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (RR=1,42,  $p < 0,0001$ ; NNTH=47 (95%CI 29 bis 98)).

In den Vergleichen einzelner Medikamente mit Placebo zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Placebo für Chlorpromazin (RR=2,88,  $p = 0,002$ ; NNTH=11 (95%CI 5 bis 44)), Iloperidon (RR=13,04,  $p = 0,01$ ; NNTH=13 (95%CI 2 bis 192)), Olanzapin (RR=1,81,  $p = 0,04$ ; NNTH=29 (95%CI 11 bis 590)) und Quetiapin (RR=2,53,  $p = 0,0006$ ; NNTH=18 (95%CI 8 bis 55)). Alle genannten Präparate haben entsprechend auch eine hohe Blockade anticholinergere Rezeptoren. Ob Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten bestehen, kann nur durch Direktvergleiche ermittelt werden, die nicht Bestandteil dieser Arbeit sind.

Für Quetiapin finden sich widersprüchliche Aussagen in der Literatur bezüglich seiner anticholinergen Potenz. *Aringhieri et al., 2018* und *Muench & Hamer, 2010* schrieben Quetiapin, nach Clozapin und Olanzapin, eine starke Affinität zu M-Cholinozeptoren zu, in einigen Lehrbüchern wird Quetiapin nur eine geringe bis keine Affinität beigemessen (*Benkert & Hippus, 2017; Leucht & Förstl, 2018*). In *Besnard et al. 2012* und *Armstrong et al. 2020* wurden die höchststen in vitro-Bindungsprofile für Clozapin gefolgt von Olanzapin gemessen. Chlorpromazin und Thioridazin zeigten ebenfalls eine hohe Bindungsaffinität (siehe Abbildung 1). Einzig für Clozapin herrscht eine einheitliche Meinung, dass es die stärkste Wirkung am M-Cholinozeptor besitzt. Aufgrund dessen wäre eine Betrachtung des Medikaments von besonderem Interesse gewesen, jedoch lagen für dieses Medikament nur Studien im Vergleich zu anderen Antipsychotika und nicht zu Placebo vor.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass das Risiko für anticholinerge Nebenwirkungen unter Antipsychotika im Vergleich zu Placebo deutlich erhöht ist. Generell scheinen Antipsychotika die anticholinerge Belastung signifikant erhöhen (*Vreese et al., 2018*).

### *Subgruppenanalysen*

66 Studien, bestehend aus 87 Einzelvergleichen, mit 15.867 Patienten machten Angaben zum primären Endpunkt *Anzahl an Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung*. Da es sich um eine Subgruppenanalyse handelt, bestand keine Gefahr, dass die Placebogruppe doppelt gezählt werden. Die Medikamente wurden nach ihren Rezeptorbindungsprofilen basierend auf der NbN eingeteilt (*NbN Neuroscience Based Nomenclature 2R (Second Edition-Revised)*).

Es zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Placebo für Medikamente mit D2, 5-HT<sub>2</sub> Rezeptorantagonismus (Chlorpromazin, Loxapin, Lurasidon, Olanzapin, Sertindol, Thioridazin, Trifluoperazin, Ziprasidon und Zotepin; N=39, n=5.536, RR=1,55, p=0,0008; NNTH=37 (95%CI 21 bis 102)), Medikamente mit 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> Rezeptorantagonismus (Iloperidon; N=1, n=455, RR=13,04, p=0,01; NNTH=13 (95%CI 2 bis 192)) und Medikamente mit D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2</sub> Rezeptorantagonismus und NET Metabolit Wiederaufnahmehemmer (Quetiapin; N=8, n=2.520, RR=2,53, p=0,0006; NNTH=18 (95%CI 8 bis 55)).

Für den Vergleich von Medikamenten mit D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, NE alpha-2 Rezeptorantagonismus (Clozapin, Risperidon, Paliperidon) gegen Placebo könnte man ein statistisch signifikantes Ergebnis erwarten. Clozapin besitzt die höchste anticholinerge Affinität, allerdings konnte zu diesem Medikament keine

Studien eingeschlossen werden, was das nicht statistisch signifikante Ergebnis (RR=1,23, p=0,16) erklären könnte.

Vergleicht man die statistisch signifikanten Ergebnisse, zeigt sich, dass alle Gruppen an die Rezeptoren D2 und 5-HT2 binden. Quetiapin bindet zusätzlich noch über Noradrenalin an den NET Rezeptor. Zu welchem Rezeptor hierbei eine größere Affinität besteht scheint keinen relevanten Einfluss zu haben.

Eine mögliche Erklärung für das vermehrte Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen bei diesen Medikamenten könnte sein, dass bei der Rezeptorkombination D2 und 5-HT2 zusätzlich eine stärkere Affinität zum M-Cholinozeptor besteht. Gründe könnten Ähnlichkeiten der chemischen Struktur und/oder Pharmakokinetik und -dynamik sein. Es könnte auch ein Hinweis darauf sein, dass die Medikamente eine höhere Potenz besitzen und vermehrt EMPS auftreten, was den Einsatz von Anticholinergika notwendig macht, die wiederum anticholinerge Nebenwirkungen verursachen. Bei Quetiapin könnte der Effekt durch die Wirkung des Noradrenalins über eine Stimulation des Sympathikus noch verstärkt werden oder mitbedingt sein. Diese Hypothesen müssten in weiteren Arbeiten untersucht werden. Es wäre auch interessant, ob und wenn ja welche Unterschiede es zwischen den Gruppen in Bezug auf ihre antipsychotische Potenz und Wirksamkeit gibt und ob ein Zusammenhang mit Nebenwirkungen besteht. Bei der Einteilung nach NbN wird nicht die anticholinerge Bindung als Hautwirkungsmechanismus beschrieben, die Wirkung am M-Cholinorezeptor tritt lediglich als Nebenwirkung auf.

### *Meta-Regressionen*

In den Meta-Regressionen wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen gibt. Die Abwägung zwischen antipsychotischer Wirkung und tolerierbaren Nebenwirkungen ist immer eine schwierige Entscheidung (Gotzsche et al., 2015). Basierend auf den Daten von klinischen Studien besteht eine Dosisabhängigkeit für die Wirkung und Nebenwirkungen von Antipsychotika (Kinon et al., 2004). Vor allem ältere Medikamente werden in höheren Dosen verschrieben, was einen Einfluss auf das Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen haben könnte (Ozbilen & Adams, 2009).

In den Meta-Regressionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen. Durch die Verwendung des Olanzapinäquivalents konnten alle 66 Studien mit 15.867 Patienten eingeschlossen werden. Im Bubble-

Plot zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang. Es war keine Ausrichtung der Kreise, welche die unterschiedlichen Studien darstellen, um die Gerade zu sehen.

Um eine genauere Aussage zu den einzelnen Medikamenten und des Effektes der Dosis auf die Nebenwirkungen machen zu können, wurden weitere Meta-Regressionen zu den einzelnen Medikamentengruppen durchgeführt, sobald die Vergleiche mehr als 5 Studien beinhielten. Lediglich für Paliperidon zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen. Paliperidon wurde ausgehend von der Muttersubstanz Risperidon entwickelt und verfügt über ein osmotic-controlled release oral delivery system (OROS). Es ist unklar, warum sich gerade für Paliperidon ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte. Hierzu sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Obwohl nur für ein Medikament ein Zusammenhang gezeigt werden konnte, kann eine dosisabhängige Zunahme von Nebenwirkungen für die weiteren Medikamente nicht ausgeschlossen werden. In vorliegender Arbeit wurden nur Patienten mit akuter Exazerbation ihrer zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung eingeschlossen. Zur Behandlung eines akuten Zustands werden die Antipsychotika in der Regel höher dosiert. Es wäre interessant, ob sich in einem breiteren Patientenkollektiv ein Zusammenhang zeigen würde.

## Sekundäre Ergebnisparameter

### *Obstipation*

57 Studien mit 13.514 Patienten untersuchten die Nebenwirkung Obstipation. Diese hohe Zahl zeigt, dass die Obstipation zu den am besten untersuchten anticholinergen Nebenwirkungen zählt. Für den Vergleich aller Antipsychotika gegen Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (RR=1,21,  $p=0,03$ ; NNTH=86 (95%CI 41 bis 898)), ebenso für den Subgruppenvergleich von Chlorpromazin gegen Placebo (RR=3,01, 0,02; NNTH=19 (95%CI 6 bis 172)). Entsprechend des primären Ergebnisparameters handelt es sich bei Chlorpromazin um ein Medikament mit einer starken anticholinergen Wirkung.

Für Clozapin, das Antipsychotikum mit dem höchsten Obstipationsrisiko, lagen leider keine Vergleiche mit Placebo vor. Das Risiko für Clozapin liegt laut Literatur bei mindestens 30% (Chen & Hsieh, 2018) und es werden auch erhöhte Mortalitätsraten beschrieben (Palmer et al., 2008). Entsprechend ihren Rezeptoraffinitäten verursachen Olanzapin und Quetiapin ebenfalls häufig eine Obstipation (Hert et al.,

2011). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ebenfalls ein Trend zu höheren Obstipationsraten für die beiden Präparate. Die fehlende statistische Signifikanz beruht eventuell auf dem größeren Patientenkollektiv und den größeren Fallzahlen von *Hert et al., 2011*.

### *Akkommodationsstörung*

20 Studien mit 3.160 Patienten untersuchten die Nebenwirkung Akkommodationsstörung. Die deutlich niedrigere Anzahl an eingeschlossenen Studien zeigt, dass diese Nebenwirkung deutlich seltener untersucht wurde. Für den Vergleich aller Antipsychotika gegen Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten für Placebo (RR=2,76, p=0,0005; NNTH=63 (95%CI 29 bis 197)), ebenso für die Subgruppenvergleiche Haloperidol (RR=3,40, p=0,01; NNTH=28 (95%CI 9 bis 213)) und Risperidon (RR=3,98, p=0,03; NNTH=46 (95%CI 11 bis 866)) gegen Placebo.

Haloperidol und Risperidon sind hochpotente Antipsychotika. Sie besitzen eine starke Affinität für den D2-Rezeptor und verursachen deswegen häufig EPMS. Zur Behandlung von EPMS werden Antiparkinsonmedikamente wie Biperiden eingesetzt. Diese Medikamente haben eine starke anticholinerge Wirkung, die in der Folge die Rate an anticholinergen Nebenwirkungen erhöhen können. (Ozbilen & Adams, 2009); (Hert et al., 2007).

### *Harnverhalt*

4 Studien mit 558 Patienten untersuchten die Nebenwirkung Harnverhalt. Bei solch einer geringen Anzahl von unterschiedlichen Studien ist eine fundierte Aussage schwierig. Für den Vergleich aller Antipsychotika gegen Placebo und alle Subgruppenvergleiche gegen Placebo ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Gründe für die geringe Berichterstattung können das fehlende Interesse an der Nebenwirkung oder die ungenaue Definition eines Harnverhalts in Studien sein (Faure Walker et al., 2016).

### *Mundtrockenheit*

39 Studien mit 8.174 Patienten untersuchten die Nebenwirkung Mundtrockenheit. Für den Vergleich aller Antipsychotika gegen Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo

(RR=3,14,  $p < 0,00001$ ; NNTH=24 (95%CI 16 bis 37)), ebenso für die Subgruppenvergleiche Chlorpromazin (RR=3,25,  $p = 0,002$ ; NNTH=9 (95%CI 4 bis 37)), Haloperidol (RR=2,45,  $p = 0,02$ ; NNTH=27 (95%CI 9 bis 278)), Iloperidon (RR=13,04,  $p = 0,01$ ; NNTH=13 (95%CI 2 bis 192)), Olanzapin (RR=3,94,  $p < 0,00001$ ; NNTH=25 (95%CI 12 bis 62)), Quetiapin (RR=6,11,  $p < 0,00001$ ; NNTH=11 (95%CI 6 bis 25)), Risperidon (RR=2,77,  $p = 0,004$ ; NNTH=30 (95%CI 12 bis 133)), Sertindol (RR=3,45,  $p = 0,02$ ; NNTH=17 (95%CI 5 bis 228)) und Ziprasidon (RR=2,91,  $p = 0,009$ ; NNTH=28 (95%CI 10 bis 173)) gegen Placebo.

Für den Subgruppenvergleich Iloperidon konnte nur eine Studie eingeschlossen werden, weshalb die Aussagekraft des Ergebnisses einschränkt ist. Chlorpromazin ist für seine starke anticholinerge Wirkung bekannt. Haloperidol und Risperidon haben eine starke antipsychotische Potenz und führen häufig zu EPS, weshalb häufig Anticholinergika eingesetzt werden. Olanzapin und Quetiapin haben eine hohe Affinität am M-Cholinozeptor und sind für ihre anticholinerge Aktivität bekannt.

Für den Subgruppenvergleich Sertindol gegen Placebo konnten nur 2 Studien mit 386 Patienten eingeschlossen werden, wodurch eine geringere Aussagekraft entsteht. In der Übersichtsarbeit *Ozbilen et al., 2012* zeigt sich für die Nebenwirkung Mundtrockenheit für Sertindol ebenfalls ein Risiko von 15,6%.

Das statistisch signifikante Ergebnis für Ziprasidon gegen Placebo würde man aufgrund seiner niedrigen Affinität zum M-Cholinozeptor eher nicht erwarten (Aringhieri et al., 2018). Ziprasidon ist nicht für seine anticholinerge Wirkung bekannt. Es ist möglich, dass andere Faktoren Einfluss auf das Ergebnis hatten und das Ergebnis eine Ausnahme darstellt.

### *Klinische Bedeutung der Ergebnisse*

Die Nebenwirkung Obstipation ist unter Antipsychotikatherapie nicht nur häufiger, sondern häufig auch schwerwiegender. Patienten benötigen deutlich häufiger eine medikamentöse Behandlung und die Behandlungsdauer ist deutlich länger. Außerdem kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Ileus, ischämische Kolitis und Perforation kommen (Hert et al., 2011). Zusätzlich kann die Diagnose durch eine höhere Schmerztoleranz und verringerte Schmerzempfindlichkeit bei Patienten, die an einer Erkrankung des schizophrenen Formenkreises leiden, erschwert werden (Stubbs et al., 2015). Deshalb kommen der Früherkennung und adäquaten Behandlung eine große Bedeutung zu.

Die Nebenwirkung Akkommodationsstörung kann das Sehvermögen deutlich einschränken und durch eine Verlegung des Kammerwinkels in seltenen Fällen zu einem gefährlichen Engwinkelglaukom führen.

Der Glaukomanfall geht mit starken Schmerzen und Visusverlust einher und kann eine irreversible Schädigung des Auges nach sich ziehen (Benkert & Hippus, 2017).

Die Nebenwirkung Harnverhalt findet in der Literatur kein großes Interesse. Ein Harnverhalt mit Restharn kann einen Harnwegsinfekt verursachen. Im schlimmsten Fall kann es zu einem Harnstau in der Niere kommen, was gefährliche Komplikationen nach sich ziehen kann. Ein Harnverhalt kommt häufig bei älteren Männern mit einer Prostatahyperplasie vor (Manski, 2020). Die Nebenwirkung kann eine Katheteranlage erforderlich machen, was für den Patienten sehr unangenehm sein kann. Es sollte stets auf Vorerkrankungen im urogenitalen Bereich geachtet werden (Faure Walker et al., 2016).

Die Nebenwirkung Mundtrockenheit kann eine deutliche Auswirkung auf die Mundhygiene haben. Der Speichel hat eine schützende und reinigende Funktion, er spielt eine wichtige Rolle bei der Verdauung und der Immunabwehr (Plemons et al., 2014). Viele Patienten mit Schizophrenie leiden unter Karies und es finden selten regelmäßige Kontrollen beim Zahnarzt statt, was eine frühzeitige Erkennung und Behandlung erschwert (Okamoto et al., 2016).

### Methodische Einschränkungen

Generell stellt Heterogenität eine wichtige Einschränkung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen dar. Sie entsteht durch Unterschiede der zugrundeliegenden Studien und deren Studiencharakteristika wie dem Zeitraum ihrer Veröffentlichung und durch eine große Variabilität im Patientenkollektiv. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich lediglich für vereinzelte Subgruppenvergleiche ein beträchtliches Maß an Heterogenität. Man kann insgesamt von einem geringen Maß an Heterogenität ausgehen, was durch die festen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.1.1. und 2.1.2) bedingt ist. Sie sind wichtig, um homogene Daten zu erhalten. Es wurden nur Kurzzeitstudien mit einer Placebokontrollgruppe eingeschlossen und es handelte sich um ein festgelegtes Patientenkollektiv. Patienten mit Ersterkrankung, vorherrschender Negativsymptomatik, schwerer somatischer oder psychiatrischer Begleiterkrankung sowie stabile Patienten wurden ausgeschlossen.

Aus den gewählten Einschlusskriterien ergeben sich jedoch auch Einschränkungen. Durch die Festlegung auf bestimmte Diagnosen, Interventionen und Dosisbereiche entsteht eine fehlende Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf andere Patientengruppen (Singh & Loke, 2012). In der vorliegenden Arbeit wurden nur anticholinerge Nebenwirkungen für Patienten mit Schizophrenie und einer akuten Exazerbation untersucht. Antipsychotika werden ebenfalls bei anderen Indikationen und Diagnosen

eingesetzt, wie beispielsweise einer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen oder Agitiertheit (Benkert & Hippus, 2017). Auf diese Patientengruppen lässt sich das Ergebnis nicht übertragen. Ebenso können durch den Vergleich mit Placebo nur wenig Aussagen zu den Unterschieden der Medikamente untereinander gemacht werden.

Eine weitere Einschränkung von Metaanalysen ist das Multiple Testen in denselben Studiendaten. Bei einem Signifikanzniveau von 5% ist davon auszugehen, dass 5% der Ergebnisse zu Unrecht als wahr angenommen werden, auch alpha-Fehler genannt. Durch multiples Testen wird der alpha-Fehler erhöht und mehr als 5% der Ergebnisse werden zu Unrecht als richtig angenommen. Zusätzlich sinkt die Power der Ergebnisse, da die Fallzahlen zu gering sind (Higgins et al., 2019). Dieses Problem muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden und die Aussagekraft der Ergebnisse muss kritisch hinterfragt werden.

Hinzu kommt, dass die Erhebung von Nebenwirkungen in vielen Fällen lückenhaft und nicht systematisch erfolgt. Wenn eine Nebenwirkung erhoben wird, ist häufig unklar, welche Definition und welche Messmethode verwendet wurde. Generell sollten Nebenwirkungen mit einer standardisierten und validierten Skala wie beispielsweise der UKU Skala (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale) (Lingjærde et al., 1987) oder der LUNERS Skala (Liverpool University side-Effect Rating Scale) (Jung et al., 2005) gemessen werden. In der Praxis werden Nebenwirkungen häufig als sekundäre Ergebnisparameter untersucht und nicht vordefiniert. Sie werden durch spontane und subjektive Berichterstattung des Patienten erhoben, was eine Vereinheitlichung unmöglich macht (Singh & Loke, 2012). In vielen Fällen gestaltet sich auch der Zugriff auf die Primärdaten schwierig. Das liegt daran, dass Nebenwirkungen meist nicht vollständig erhoben oder nur Wirksamkeitsparameter publiziert werden. Der Grund für die Nicht-Veröffentlichung ist aus den Originalpublikationen meistens nicht ersichtlich und eine Kontaktaufnahme mit dem Autor erweist sich häufig als aufwändig und nicht erfolgsversprechend.

Ein weiteres Problem ist die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien, die mit dem „Risk of bias“-Tool analysiert wurde. Bei 27,5% der Studien lagen nicht genügend Informationen vor und es wurde mindestens eine Domäne des „Risk of Bias“ mit einem nicht eindeutigen Risiko bewertet. Bei nur 3% der Studien zeigte sich ein hohes Risiko für eine Verzerrung. Es erstreckte sich über die Domänen 5-7, welche den fehlenden Umgang mit Daten und die selektive Berichterstattung von Ergebnissen untersuchen.

Viele dieser Einschränkungen können durch eine systematische und umfangreiche Planung vermieden werden. Die Auswahl eines passenden Studiendesigns und die Orientierung an Leitlinien sollten einer jeden Arbeit zugrunde liegen. Inzwischen müssen alle Studien vor Beginn in einem Studienregister erfasst

werden, allerdings werden hier oft nur Wirksamkeitsparameter beschrieben. In einem Protokoll sollten ebenfalls Methoden und Zeitpunkte für die Erhebung von Nebenwirkungen festgelegt werden.

Generell wird das Thema der anticholinergen Nebenwirkungen häufig vernachlässigt. Das zugrundeliegende Datenset umfasste 402 Studien, aber nur 66 dieser Studien machten Angaben zu anticholinergen Nebenwirkungen. Es ist daher nicht klar, ob solche Nebenwirkungen tatsächlich nicht auftraten oder nur nicht erfasst wurden. Die Regel, dass in solchen Publikationen nur die Nebenwirkungen aufgeführt werden, die in mindestens 5% der Fälle aufgetreten sind, mag sich hier auch widerspiegeln. Es sollten alle Nebenwirkungen, beispielsweise im online Supplement von Publikationen, aufgeführt werden. Das aktuelle Vorgehen spiegelt die Praxisrelevanz dieses Themas nicht wider, da gerade diese Nebenwirkungen einen großen Einfluss auf Compliance und Adhärenz haben.

Im Allgemeinen gibt es einen Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen der Antipsychotikatherapie und der Lebensqualität (Hofer et al., 2004) sowie der Compliance (Rettenbacher et al., 2004) von Patienten. Eine starke subjektive Einschränkung der Patienten kann dazu führen, dass sie ihre Medikamente nicht mehr konsequent einnehmen. Dadurch wird der Behandlungserfolg gefährdet. Anticholinerge Effekte stellen eine häufige Nebenwirkung dar. Es ist wahrscheinlich, dass sie ebenfalls eine Auswirkung auf die Lebensqualität und Compliance haben.

Zentrale Nebenwirkungen wie das anticholinerge Delir können lebensgefährlich werden. Zusätzlich wird diskutiert, dass anticholinerge Medikamente die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen (Ang et al., 2017). Kognitive Einschränkungen können durch anticholinerge Wirkung von Antipsychotika, wie beispielsweise Olanzapin bedingt sein. Vor allem bei älteren Patienten können dadurch Symptome einer frühen Alzheimer-Demenz entstehen (Tsoutsoulas et al., 2017). Leider wurde die Nebenwirkung „anticholinerges Delir“ in den ausgewerteten Studien nicht berichtet. Es wurden lediglich zentrale Nebenwirkungen wie Schwindel, Sedierung und Schlaflosigkeit aufgeführt. Unklar ist, ob die Nebenwirkung nicht aufgetreten ist, nur die einzelnen Symptome ausgewertet oder das anticholinerge Delir nicht als Nebenwirkung erfasst wurde. Aufgrund der klinischen Bedeutung und Gefahr dieser Nebenwirkung stellt dies eine große Einschränkung der Arbeit dar. Auch periphere Nebenwirkungen bergen nicht zu vernachlässigenden Risiken. Ebenfalls werden vor allem bei älteren Patienten anticholinerge Nebenwirkungen häufig übersehen oder unterschätzt. Sowohl durch einen langsameren Medikamentenmetabolismus als auch Veränderungen in der cholinergen Übertragung kann es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen (Leucht & Förstl, 2018). Dadurch kann selbst eine einfache periphere Wirkung wie Mundtrockenheit die Kommunikation einschränken, Karies verursachen, die Nahrungsaufnahme erschweren und zu Unterernährung führen (Feinberg, 1993). Genauso kann eine

Obstipation zu einem Ileus mit möglicherweise fatalen Folgen führen. Vor allem multimorbide und schwache Patienten sind dieser Gefahr ausgesetzt und bei Auswahl des geeigneten Präparats muss das Risiko für anticholinerge Nebenwirkungen besonders beachtet werden.

In der Literatur gibt es viele Vergleiche von typischen mit atypischen Antipsychotika im Hinblick auf ihr Nebenwirkungsprofil, insbesondere auf metabolische Nebenwirkungen (Rummel-Kluge et al., 2010). Zum Thema anticholinerge Nebenwirkungen liegt nur wenig Literatur vor mit teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnissen (Hert et al., 2011; Huhn et al., 2019; Ozbilen et al., 2012; Ozbilen & Adams, 2009). In einigen Studien gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der sogenannten 1. und 2. Generation der Antipsychotika (eine verwirrende und unscharfe Terminologie, die zunehmend durch die Neuroscience Based Nomenclature ersetzt wird, siehe Einleitung), in manchen nur im Hinblick auf spezielle Nebenwirkungen oder nur für den Vergleich von einzelnen Medikamenten (vergleiche Ozbilen et al., 2012; Ozbilen & Adams, 2009). Für die Untersuchung auf anticholinerge Nebenwirkungen nach der NbN-Einteilung gab es bisher noch keine Daten. Die vorliegende Berechnung stellt eine erste Auseinandersetzung mit dem Thema da.

## 5 Zusammenfassung

Die Schizophrenie hat aufgrund ihrer hohen Prävalenz von 1%, ihrer Auswirkung auf die Patienten und der finanziellen Kosten für das Gesundheitssystem eine hohe Bedeutung in der Psychiatrie (Willner et al., 2013). Ebenso komplex und vielseitig, wie das Krankheitsbild, ist die Therapie. Hierbei kommen Medikamente aus der Gruppe der Antipsychotika, früher Neuroleptika genannt, zum Einsatz. Die heute noch oftmals verwendete, aber von führenden Organisationen verworfene, Einteilung der Antipsychotika in 1. Generation und 2. Generation basiert auf einer ungenauen Aufteilung nach dem unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, so dass für diese Arbeit eine neuere Klassifikation der Antipsychotika, die Neuroscience based Nomenclature (NbN) verwendet wurde. Diese beruht auf den genauen Rezeptorprofilen der einzelnen Medikamente. Da die Interaktion mit einem bestimmten Rezeptor zumeist ähnliche bis gleiche Effekte zeigt, könnten auch die Nebenwirkungen ähnlich bis gleich sein (Zohar et al., 2015). Die untersuchten Ergebnisparameter waren anticholinerge Nebenwirkungen, welche häufig unter Antipsychotikatherapie auftreten (Leucht & Förstl, 2018). Anticholinerge Nebenwirkungen entstehen durch die Hemmung des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh). Es kann zwischen zentralen und peripheren Wirkungen unterschieden werden. Zu den zentralen anticholinergen Wirkungen gehört unter anderem das anticholinerge Delir und zu den peripheren Wirkungen Symptome wie Obstipation, Akkommodationsstörungen, Harnverhalt und Mundtrockenheit. Periphere anticholinerge Nebenwirkungen entstehen über die Blockade von zwei Rezeptorklassen, den nikotinischen (nAChR) und den muscarinischen (mAChR) Cholinozeptoren. Über den n-Cholinozeptor und ACh findet die präganglionäre Signaltransduktion im vegetativen Nervensystem statt. Bei der postganglionären Signaltransduktion wirkt ACh über den M-Cholinozeptor, allerdings nur beim Parasympathikus. Beim Sympathikus übernimmt diese Funktion, bis auf die Funktion der Schweißdrüsen, das Noradrenalin über Adrenozeptoren. Zusätzliches Vorkommen des nAChRs ist die motorische Endplatte der Skelettmuskulatur. Die molekularen Strukturen dieser Rezeptorklassen sind weitestgehend erforscht, es gibt mindestens 4 nikotinische und 5 muscarinische Subtypen (R. F. Schmidt et al., 2017). Die anticholinerge Wirkung von Medikamenten entsteht über die Blockade postganglionärer muscarinischer Cholinozeptoren, was die parasympatholytische Wirkung erklärt. Da nikotinische Cholinozeptoren für die präganglionäre Verschaltung zuständig sind wurde in der Arbeit nur von M-Cholinozeptoren gesprochen. In der Literatur gibt es wenig Daten zu diesem Thema. Diese Arbeit hat es sich zum Ziel gesetzt, neue und umfassende Daten zu präsentieren.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen Anteil an einem großen, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekt (Förderkennzeichen: FKZ01KG1406). Die Ergebnisse

wurden bereits zu Teilen unter *Huhn et al., 2019* publiziert. Es wurde eine ausführliche Literatursuche durchgeführt und die Studien wurden nach vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgesucht. Es konnten 66 Studien mit 15.867 Patienten für den primären Ergebnisparameter *Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung* identifiziert werden. Für die sekundären Ergebnisparameter *Anzahl der Patienten mit Obstipation* konnten 57 Studien mit 13.514 Patienten, für *Akkommodationsstörung* 20 Studien mit 3.160 Patienten, für *Harnverhalt* 4 Studien mit 558 Patienten und für *Mundtrockenheit* 39 Studien mit 8.714 Patienten eingeschlossen werden. Alle weiteren Subgruppenanalysen wurden nur für den primären *Ergebnisparameter* durchgeführt. Die Daten der eingeschlossenen Studien wurden von 2 unabhängigen Reviewern extrahiert und auf ihre methodische Qualität untersucht.

Für den Vergleich aller Antipsychotika gegen Placebo zeigten sich für den primären Ergebnisparameter (RR=1,42,  $p<0,0001$ ) und die sekundären Ergebnisparameter *Obstipation* (RR=1,21,  $p=0,03$ ), *Akkommodationsstörung* (RR=2,76,  $p=0,0005$ ) und *Mundtrockenheit* (RR=3,14,  $p<0,00001$ ) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo. Zu der Nebenwirkung Harnverhalt konnten nur 4 Studien mit 558 Patienten eingeschlossen werden und das Ergebnis war nicht statistisch signifikant (RR=1,07,  $p=0,92$ ). Die anderen Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der Meinung in der Literatur, da Antipsychotika für ihre anticholinergen Nebenwirkungen bekannt sind (Ozbilen et al., 2012).

Für den Vergleich Chlorpromazin zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo für den primären (RR=2,88,  $p=0,002$ ) und die sekundären Ergebnisparameter *Obstipation* (RR=3,01,  $p=0,02$ ) und *Mundtrockenheit* (RR=3,25,  $p=0,002$ ). Chlorpromazin wird eine starke anticholinerge Wirkung zugesprochen (Leucht & Förstl, 2018). Die klinische Relevanz des Ergebnisses ist gering, da Chlorpromazin aktuell in Deutschland im Handel nicht verfügbar ist (Benkert & Hippus, 2017).

Für den Vergleich Iloperidon zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo für den primären (RR=13,04,  $p=0,01$ ) und den sekundären Ergebnisparameter *Mundtrockenheit* (RR=13,04,  $p=0,01$ ) sowie für den Subgruppenvergleich *Einteilung nach NbN* (RR=13,04,  $p=0,01$ ). Es konnte jeweils nur eine Studie für diesen Subgruppenvergleich eingeschlossen werden, weshalb das Ergebnis für alle Vergleiche identisch und die Aussagekraft begrenzt ist.

Für den Vergleich Quetiapin zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo für den primären (RR=2,53,  $p=0,0006$ ) und sekundären Ergebnisparameter *Mundtrockenheit* (RR=6,11,  $p<0,00001$ ) sowie für den Subgruppenvergleich *Einteilung nach NbN* (RR=2,53,  $p=0,0006$ ). *Aringhieri et al., 2018* und *Muench & Hamer, 2010* schrieben Quetiapin, nach Clozapin und Olanzapin, eine starke

Affinität zu M-Cholinozeptoren zu. In einigen Lehrbüchern wird Quetiapin jedoch nur eine geringe bis keine Affinität beigemessen (Benkert & Hippus, 2017; Leucht & Förstl, 2018).

Für den Vergleich Olanzapin zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo für den primären (RR=1,81, p=0,04) und den sekundären Ergebnisparameter *Mundtrockenheit* (RR=3,94, p<0,00001). Olanzapin hat nach Clozapin die stärkste Affinität am M-Cholinozeptor, was die hohe Anzahl an anticholinergen Nebenwirkungen erklären kann (Aringhieri et al., 2018; Muench & Hamer, 2010).

Für die Vergleiche Haloperidol und Risperidon verglichen mit Placebo zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo für die sekundären Ergebnisparameter *Akkommodationsstörung* (RR=3,40, p=0,01; RR=3,98, p=0,03) und *Mundtrockenheit* (RR=2,45, p=0,02; RR=2,77, p=0,004). Beide Medikamente besitzen eine relativ starke Potenz am D2-Rezeptor und eine starke antipsychotische Wirkung. Daraus ergeben sich die häufigen Extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS). Bei deren Behandlung werden Antiparkinsonmedikamente wie Biperiden mit starker anticholinergener Potenz eingesetzt (Ozbilen & Adams, 2009; Hert et al., 2007). Das kann die hohe Anzahl an Patienten mit anticholinergen Nebenwirkungen möglicherweise miterklären.

Für die Vergleiche Sertindol und Ziprasidon zeigten sich nur für den sekundären Ergebnisparameter *Mundtrockenheit* (RR=3,45, p=0,02; RR=2,91, p=0,009) statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Placebo. Der Subgruppenvergleich Sertindol umfasste nur 2 Studie mit 386 Patienten, wodurch die Aussagekraft begrenzt ist. Das Ergebnis für Ziprasidon würde man aufgrund seiner niedrigen Affinität zum M-Cholinozeptor eher nicht erwarten (Aringhieri et al., 2018). Es ist möglich, dass andere Faktoren Einfluss auf das Ergebnis hatten und dieses daher eine Ausnahme darstellt.

Um den Zusammenhang zwischen Rezeptorbindungsprofil und anticholinergen Nebenwirkungen zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse anhand der *Einteilung nach NbN* durchgeführt. Hier zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse für Medikamente mit D2, 5-HT2 Rezeptorantagonismus (RR=1,55, p=0,0008), Medikamente mit 5-HT2, D2 Rezeptorantagonismus (RR=13,04, p=0,01) und Medikamente mit D2, 5-HT2 Rezeptorantagonismus und NET Metabolit Wiederaufnahmehemmer (RR=2,53, p=0,0006). Alle diese Gruppen wirken über eine Bindung am Dopaminrezeptor *D2* und Serotoninrezeptor *5-HT2*. Eine mögliche Erklärung für das vermehrte Auftreten von anticholinergen Nebenwirkungen bei diesen Medikamenten könnte sein, dass bei der Rezeptorkombination D2 und 5-HT2 zusätzlich eine stärkere Affinität zum M-Cholinozeptor besteht. Gründe könnten Ähnlichkeiten der chemischen Struktur und/oder Pharmakokinetik und -dynamik sein. Es könnte auch ein Hinweis darauf sein, dass die Medikamente

eine höhere Potenz besitzen und vermehrt EMPS auftreten, was den Einsatz von Anticholinergika notwendig macht.

In den Meta-Regressionen zur Untersuchung einer Dosisabhängigkeit zeigte sich nur im Einzelvergleich für Paliperidon ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es ist unklar, warum sich gerade für Paliperidon ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte.

Eine Einschränkung der Analyse kann das gewählte Patientenkollektiv sein. Feste Einschlusskriterien sind wichtig, um homogene Daten zu erhalten. Durch die Beschränkung auf Patienten mit akuter Exazerbation kommt es jedoch zu einer fehlenden Generalisierbarkeit der Studienergebnisse.

Im Allgemeinen stellt Heterogenität eine wichtige Einschränkung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen dar. Sie entsteht durch Unterschiede der zugrundeliegenden Studien wie beispielsweise deren Studiencharakteristika. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich insgesamt ein geringes Maß an Heterogenität. Hinzu kommt die methodische Qualität der Studien, sie wurde mit dem „Risk of Bias tool“ der Cochrane Collaboration (Julian P T Higgins et al., 2011) bewertet. Bei nur 3% der Studien zeigte sich ein hohes Risiko für eine Verzerrung. Eine weitere Einschränkung von Metaanalysen ist das Multiple Testen in denselben Studiendaten. Bei einem Signifikanzniveau von 5% ist davon auszugehen, dass 5% der Ergebnisse zu Unrecht als wahr angenommen werden, auch alpha-Fehler genannt. Durch multiples Testen wird der alpha-Fehler erhöht und mehr als 5% der Ergebnisse werden zu Unrecht als richtig angenommen. Zusätzlich sinkt die Power der Ergebnisse, da die Fallzahlen zu gering sind (Higgins et al., 2019).

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Funnel-Plots auf Publikationsbias untersucht. Bei einigen Vergleichen gab es Hinweise für ein Nicht-Veröffentlichen von Studienergebnisse. Dabei handelte es sich mit einer Ausnahme stets um Ergebnisse zugunsten eines Medikaments, was einen Publikationsbias eher unwahrscheinlich macht.

Generell wird das Thema der anticholinergen Nebenwirkungen häufig vernachlässigt. Das zugrundeliegende Datenset umfasste 402 Studien, aber nur 66 dieser Studien machten in Angaben zu anticholinergen Nebenwirkungen. Dies spiegelt die Praxisrelevanz dieses Thema nicht wider, da gerade Nebenwirkungen einen großen Einfluss auf Compliance und Adhärenz haben (Rettenbacher et al., 2004). Besonders bei Patienten mit Schizophrenie gibt es häufig Compliance-Probleme, etwa 50% nehmen die Medikamente nicht nach Verordnung ein (Leucht & Förstl, 2018). Dies beeinträchtigt maßgeblich den Langzeiterfolg der Therapie, da eine der wichtigsten Maßnahmen zur Rückfallprophylaxe die regelmäßige und zeitlich ausreichende Einnahme der Medikamente darstellt (Leucht et al., 2012). Anticholinerge

Nebenwirkungen stellen eine verhältnismäßig häufige Nebenwirkung dar. Sie betreffen unterschiedliche Organsysteme und präsentieren sich vielfältig. Um die Compliance zu steigern sollten sie stets bei der Wahl des richtigen Präparates berücksichtigt werden. Durch das neue Klassifikationssystem NbN werden diese Zusammenhänge besser dargestellt. Speziell zu diesem Thema wären weiterführende Studien von großem wissenschaftlichem Wert und Interesse.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1996 SR-U-7. (1996). Office of clinical pharmacology and biopharmacy review. NDA number: 20272. Janssen-Cilag, data on file 1996.: Study RIS-USA-72.
- Ang, M. S., Abdul Rashid, N. A., Lam, M., Rapisarda, A., Kraus, M., Keefe, R. S. E. & Lee, J. (2017). The Impact of Medication Anticholinergic Burden on Cognitive Performance in People With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(6), 651–656.
- Aringhieri, S., Carli, M., Kolachalam, S., Verdesca, V., Cini, E., Rossi, M., McCormick, P. J., Corsini, G. U., Maggio, R. & Scarselli, M. (2018). Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*, 192, 20–41.
- Armstrong, J. F., Faccenda, E., Harding, S. D., Pawson, A. J., Southan, C., Sharman, J. L., Campo, B., Cavanagh, D. R., Alexander, S. P. H., Davenport, A. P., Spedding, M. & Davies, J. A. (2020). The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2020: Extending immunopharmacology content and introducing the IUPHAR/MMV Guide to MALARIA PHARMACOLOGY. *Nucleic acids research*, 48(D1), D1006-D1021.
- Arvanitis, L. A. & Miller, B. G. (1997). Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biological Psychiatry*, 42(4), 233–246.
- Baenkler, H.-W., Goldschmidt, H., Hahn, J.-M., Hinterseer, M., Knez, A., Lafrenz, M., Möhlig, M., Pfeiffer, A. F., Schmidt, H. H.-J., Schmidt, M., Spranger, J., Voll, R. E., Witzens-Harig, M. & Zidek, W. (2015). *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag.
- Beasley, C. M., Sanger, T., Satterlee, W., Tollefson, G., Tran, P. & Hamilton, S. (1996). Olanzapine versus placebo: Results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology*, 124(1-2), 159–167.
- Beasley, C. M., 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. *Neuropsychopharmacology*, 14(2), 111–123.
- Benkert, O. & Hippus, H. (2017). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (11., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage). Springer Berlin Heidelberg; Imprint Springer.
- Besnard, J., Ruda, G. F., Setola, V., Abecassis, K., Rodriguiz, R. M., Huang, X.-P., Norval, S., Sassano, M. F., Shin, A. I., Webster, L. A., Simeons, F. R. C., Stojanovski, L., Prat, A., Seidah, N. G., Constam, D. B.,

- Bickerton, G. R., Read, K. D., Wetsel, W. C., Gilbert, I. H., . . . Hopkins, A. L. (2012). Automated design of ligands to polypharmacological profiles. *Nature*, *492*(7428), 215–220.
- 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *16*(2), 158–169.
- Borison, R. L., Pathiraja, A. P., Diamond, B. I. & Meibach, R. C. (1992). Risperidone: Clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, *28*(2), 213–218.
- Canuso C, Lindenmayer JP, Carothers J, Kosik-Gonzalez C, Turkoz I, Schooler N. (2009). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of two dose ranges of paliperidone er in the treatment of subjects with schizoaffective disorder: Johnson NCT00397033. *Biological Psychiatry*(1), 213S–4S.
- Casey, D. E., Sands, E. E., Heisterberg, J. & Yang, H. M. (2008). Efficacy and safety of bifeprunox in patients with an acute exacerbation of schizophrenia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study. *Psychopharmacology*, *200*(3), 317–331.
- Chen, H.-K. & Hsieh, C.-J. (2018). Risk of gastrointestinal Hypomotility in schizophrenia and schizoaffective disorder treated with antipsychotics: A retrospective cohort study. *Schizophrenia Research*, *195*, 237–244.
- Chouinard, G. (1990). A placebo-controlled clinical trial of remoxipride and chlorpromazine in newly admitted schizophrenic patients with acute exacerbation. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum*, *358*, 111–119.
- Chouinard, G., Annable, L. & Serrano, M. (1975). Amitriptyline perphenazine interaction in ambulatory schizophrenic patients. A controlled study of drug interaction. *Archives of General Psychiatry*, *32*(10), 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. *Archives of General Psychiatry*, *25*(5), 404–409.
- Clark, M. L., Huber, W. K., Sullivan, J., Wood, F. & Costiloe, J. P. (1972). Evaluation of loxapine succinate in chronic schizophrenia. *Diseases of the Nervous System*, *33*(12), 783–791.
- Clark, M. L., Paredes, A [A.], Costiloe, J. P., Fulkerson, F. G. & Wood, F. (1977). Evaluation of two dose levels of loxapine succinate in chronic schizophrenia. *Diseases of the Nervous System*, *38*(1), 7–10.
- Clark, M. L., Paredes, A [A.], Costiloe, J. P. & Wood, F. (1977). Evaluation of butaclamol in chronic schizophrenic patients. *Journal of Clinical Pharmacology*, *17*(8-9), 529–536.

- Clark, M. L., Paredes, A [Alfonso], Costiloe, J. P., Wood, F. & Barrett, A. (1975). Loxapine in Newly Admitted Chronic Schizophrenic Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 15(4), 286–294.
- The Cochrane Collaboration. (2014). *Review Manager (RevMan)* (Version 5.3) [Computer software]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. Retrieved from <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>
- 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. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(3), 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: Johnson NCT00524043. *Psychopharmacology Bulletin*, 44(2), 54–72.
- 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(2 Suppl 1), S20-8.
- Cutler, A. J., Marcus, R. N., Hardy, S. A., O'Donnell, A., Carson, W. H. & McQuade, R. D. (2006). The efficacy and safety of lower doses of aripiprazole for the treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Cns Spectrums*, 11(9), 691-702; quiz 719.
- Cutler, A. J., Tran-Johnson, T., Kalali, A., Aström, M., Brecher, M. & Meulien, D. (2010). A failed 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with acute schizophrenia: Lessons learned. *Psychopharmacology Bulletin*, 43(4), 37–69.
- 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. *Neuropsychopharmacology*, 20(5), 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]. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 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. *Biological Psychiatry*, 1), 17S-18S.

- DGPPN e.V. (2019). S3-Leitlinie Schizophrenie. *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.* [Internetseite]. Retrieved 30.04.2020 from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-009l\\_S3\\_Schizophrenie\\_2019-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009l_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf)
- Downing, A. M., Kinon, B. J [B. J.], Millen, B. A., Zhang, L., Liu, L., Morozova, M. A., Brenner, R., Rayle, T. J., Nisenbaum, L., Zhao, F. & Gomez, J. C. (2014). A Double-Blind, Placebo-Controlled Comparator Study of LY2140023 monohydrate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, *14*, 351.
- Durgam, S., Starace, A., Li, D., Migliore, R., Ruth, A., Nemeth, G. & Laszlovszky, I. (2014). An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial. *Schizophrenia Research*, *152*(2-3), 450–457.
- Durgam, S., Litman, R. E., Papadakis, K., Li, D., Németh, G. & Laszlovszky, I. (2016). Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial. *International Clinical Psychopharmacology*, *31*(2), 61–68.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M. & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, *315*(7109), 629–634.
- EMA (2002). Guideline for Good Clinical Practice. Retrieved 02.04.2020 from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf)
- Faure Walker, N., Brinchmann, K. & Batura, D. (2016). Linking the evidence between urinary retention and antipsychotic or antidepressant drugs: A systematic review. *Neurourology and urodynamics*, *35*(8), 866–874.
- Feinberg, M. (1993). The Problems of Anticholinergic Adverse Effects in Older Patients. *Drugs & Aging*, *3*(4), 335–348.
- Ferner, R. E. (1996). Newly licensed drugs. *BMJ*, *313*(7066), 1157–1158.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F. & Baldessarini, R. J. (2010). International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *American Journal of Psychiatry*, *167*(6), 686–693.
- Geffen, Y., Anand, R., Keefe, R. & Davidson, M. (2010). Results of phase 2b eagle trial; a double blind placebo control study evaluating the efficacy and safety of BL-1020, a GABA enhanced antipsychotic for the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *117* (2-3), 212.
- Gotzsche, P. C., Young, A. H. & Crace, J. (2015). Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *Bmj*, *350*(may12 7), h2435-h2435.

- Harvey PD, Loebel A, Cucchiaro J, Phillips D, Siu C. (2013). Is quality of life related to cognitive performance or negative symptoms in patients with schizophrenia? Results from a double-blind, active-controlled, lurasidone extension study.: Study 233. *Neuropsychopharmacology*(38), S515.
- Herrera, J., Costa, J., Sramek, J., Heh, C., Khaled, D., Gutierrez, M. & Ananth, J. (1990). The efficacy of sustained-release thioridazine in the treatment of schizophrenic inpatients. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 48(6), 1006–1011.
- Hert, M. de, Dockx, L., Bernagie, C., Peuskens, B., Sweers, K., Leucht, S., Tack, J., van de Straete, S., Wampers, M. & Peuskens, J. (2011). Prevalence and severity of antipsychotic related constipation in patients with schizophrenia: A retrospective descriptive study. *BMC Gastroenterology*, 11(1), 412.
- Hert, M. de, Hudyana, H., Dockx, L., Bernagie, C., Sweers, K., Tack, J., Leucht, S. & Peuskens, J. (2011). Second-generation antipsychotics and constipation: A review of the literature. *European Psychiatry*, 26(1), 34–44.
- Hert, M. de, Wampers, M., van Winkel, R. & Peuskens, J. (2007). Anticholinergic use in hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Psychiatry Research*, 152(2-3), 165–172.
- Higgins, J., Thomas, J. & Chandler, J. (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. *Cochrane book series*.
- Hirayasu Y, Tomioka M, Iizumi M, Kikuchi H. (2010). A double-blind, placebo-controlled, comparative study of paliperidone extended release (er) tablets in patients with schizophrenia.: Janssen CR012625. *JpnJ Clin Psychopharmacol*(13), 2077–2103.
- Hofer, A., Kemmler, G., Eder, U., Edlinger, M., Hummer, M. & Fleischhacker, W. W [W. Wolfgang] (2004). Quality of life in schizophrenia: The impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(7), 932–939.
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G. & Leucht, S. (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. *The Lancet*, 394(10202), 939–951.
- Ishigooka, J., Iwashita, S. & Tadori, Y. (2018). Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72(9), 692–700.
- Julian P T Higgins, Douglas G Altman, Peter C Gøtzsche, Peter Jüni, David Moher, Andrew D Oxman, Jelena Savović, Kenneth F Schulz, Laura Weeks & Jonathan A C Sterne (2011). The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343.

- Jung, H.-Y., Kim, J.-H., Ahn, Y.-M., Kim, S.-C., Hwang, S. S. & Kim, Y.-S. (2005). Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) as a subjective measure of drug-induced parkinsonism and akathisia. *Human Psychopharmacology*, *20*(1), 41–45.
- Kahn, R. S., Schulz, S. C., Palazov, V. D., Reyes, E. B., Brecher, M., Svensson, O., Andersson, H. M., Meulien, D. & Study, I. (2007). Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(6), 832–842.
- Kane, J. M., Carson, W. H., Saha, A. R., McQuade, R. D., Ingenito, G. G., Zimbroff, D. L. & Ali, M. W. (2002). Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(9), 763–771.
- Kane, J. M., Zukin, S., Wang, Y., Lu, K., Ruth, A., Nagy, K., Laszlovszky, I. & Durgam, S. (2015). Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results From an International, Phase III Clinical Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *35*(4), 367–373.
- Keck, P., 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. *Psychopharmacology*, *140*(2), 173–184.
- Kinon, B. J., Ahl, J., Stauffer, V. L., Hill, A. L. & Buckley, P. F. (2004). Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia. *CNS Drugs*, *18*(9), 597–616.
- Kurtz, A., Pape, H.-C., Silbernagl, S., Bondke Persson, A., Brenner, B., Burckhardt, G., Draguhn, A., Ehmke, H., Eysel, U., Fandrey, J., Geiger, J., Gekle, M., Göbel, K., Gödecke, A., Kelm, M., Korbmacher, C., Kraft, T., Krämer, U., Kämmerer, U., . . . Walzog, B. (2018). *Physiologie*. Georg Thieme Verlag.
- Leucht, S. & Förstl, H. (2018). *Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie* (2., unveränderte Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G. & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, *379*(9831), 2063–2071.
- Lieberman, J. A., Davis, R. E., Correll, C. U., Goff, D. C., Kane, J. M., Tamminga, C. A., Mates, S. & Vanover, K. E. (2015). ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biological Psychiatry*. Vorab-Onlinepublikation.
- 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. *Psychopharmacology Bulletin*, 41(3), 11–35.
- Lingjærde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J. & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76(s334), 1–100.
- Litman, R., Smith, M., Doherty, J., Cross, A., Raines, S. & Zukin, S [S.] (2014). AZD8529, a positive allosteric modulator at the MGGLUR2 receptor, does not improve symptoms in schizophrenia: A proof of principle study. *European Neuropsychopharmacology*, 24, S508-S509.
- Litman, R. E., Smith, M. A., Desai, D. G., Simpson, T., Sweitzer, D. & Kanes, S. J. (2014). The selective neurokinin 3 antagonist AZD2624 does not improve symptoms or cognition in schizophrenia: A proof-of-principle study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(2), 199–204.
- Loebel, A., Citrome, L., Correll, C. U., Xu, J., Cucchiaro, J. & Kane, J. M. (2015). Treatment of early non-response in patients with schizophrenia: Assessing the efficacy of antipsychotic dose escalation. *BMC Psychiatry*, 15, 271.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. & Hein, L. (2016). *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag.
- Manski, m. D. (30. Januar 2020). *Urologie Online-Lehrbuch: Aktuelle Empfehlungen*. [Internetseite] Retrieved 20.04.2020 from <https://www.urologielehrbuch.de/>
- Mantel, N. & Haenszel, W. (1959). Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*(22 (4)), 719–748.
- 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. *Biological Psychiatry*, 62(12), 1363–1370.
- Marder, S. R. & Meibach, R. C. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151(6), 825–835.
- McEvoy, J. P., Daniel, D. G., Carson, W. H., McQuade, R. D. & Marcus, R. N. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(11), 895–905.

- Meltzer, H. Y., Cucchiaro, J., Silva, R., Ogasa, M., Phillips, D., Xu, J., Kalali, A. H., Schweizer, E., Pikalov, A. & Loebel, A. (2011). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, *168*(9), 957–967.
- Meltzer H. Y. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of bifeprunox as treatment for patients with acutely exacerbated schizophrenia: 11th international congress on schizophrenia research; 2007 mar 28-apr 1, colorado springs, colorado, usa. 2007.
- Muench, J. & Hamer, A. M. (2010). Adverse effects of antipsychotic medications. *American Family Physician*, *81*(5), 617–622.
- Nakamura, M., Ogasa, M., Guarino, J., Phillips, D., Severs, J., Cucchiaro, J. & Loebel, A. (2009). Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(6), 829–836.
- NbN Neuroscience based Nomenclature 2R (second edition-revised). [Internetseite]. Retrieved 05.07.2021 from <https://nbn2r.com/authors>
- NCT00563706. (2007). *Study Evaluating Vabicaserin in Subjects With Schizophrenia*. [Internetseite]. Retrieved 05.07.2021 from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00563706>
- NCT00905307. (2009). *Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral OPC-34712 and Aripiprazole for Treatment of Acute Schizophrenia*. [Internetseite]. Retrieved 05.07.2021 from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00905307>
- NCT01098110. (2010). *6-week Trial of the Efficacy and Safety of Asenapine Compared to Placebo in Subjects With an Acute Exacerbation of Schizophrenia (Study P06124)*. [Internetseite]. Retrieved 05.07.2021 from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01098110>
- NCT01617187. (2012). *A Study of the Efficacy and Safety of Asenapine in Participants With an Acute Exacerbation of Schizophrenia (P05688)*. [Internetseite]. Retrieved 05.07.2021 from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01617187>
- NCT01810380. (2013). *Brexipiprazole in Patients With Acute Schizophrenia*. [Internetseite]. Retrieved 05.07.2021 from <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810380>
- Ogasa, M., Kimura, T., Nakamura, M. & Guarino, J. (2013). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, *225*(3), 519–530.
- Okamoto, A., Miyachi, H., Tanaka, K., Chikazu, D. & Miyaoka, H. (2016). Relationship between xerostomia and psychotropic drugs in patients with schizophrenia: Evaluation using an oral moisture meter. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, *41*(6), 684–688.

- Ozbilen, M. & Adams, C. E. (2009). Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(2), 141–146.
- Ozbilen, M., Adams, C. E. & Marley, J. (2012). Anticholinergic effects of oral antipsychotic drugs of typicals versus atypicals over medium- and long-term: Systematic review and meta-analysis. *Current Medicinal Chemistry*, 19(30), 5214–5218.
- Palmer, S. E., McLean, R. M., Ellis, P. M. & Harrison-Woolrych, M. (2008). Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: An analysis of 102 cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(5), 759–768.
- Plemons, J. M., Al-Hashimi, I. & Marek, C. L. (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: Executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 145(8), 867–873.
- Potkin, S. G., Cohen, M. & Panagides, J. (2007). Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: A placebo- and risperidone-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(10), 1492–1500.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 681–690.
- Potkin, S. G., Kunovac, J., Silverman, B. L., Simmons, A., Jiang, Y., DiPetrillo, L. & McDonnell, D. (2020). ENLIGHTEN-1: Efficacy and Safety of a Combination of Olanzapine and Samidorphan in Adult Patients With an Acute Exacerbation of Schizophrenia: Outcomes From the Randomized, Phase 3 ENLIGHTEN-1 Study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 81(2).
- Potkin S.G., Kimura T., Guarino J. (2015). A 6-week, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled, phase ii study of lurasidone in patients with acute schizophrenia.[Erratum appears in their adv psychopharmacol. 2015 dec;5(6): 369; pmid: 26836398].: Study 049. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 5(6), 369.
- R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. *R: A language and environment for statistical computing*. [Computer software]. R Core Team (2013). Retrieved from <http://www.R-project.org>
- Rettenbacher, M. A., Hofer, A., Eder, U., Hummer, M., Kemmler, G., Weiss, E. M. & Fleischhacker, W. W. (2004). Compliance in schizophrenia: Psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(9), 1211–1218.

- Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C. A., Kissling, W., Davis, J. M. & Leucht, S. (2010). Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 225–233.
- Schmidt, M. E., Kent, J. M., Daly, E., Janssens, L., van Osselaer, N., Husken, G., Angheliescu, I. G. & van Nueten, L. (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. *European Neuropsychopharmacology*, 22(10), 721–733.
- Schmidt, R. F., Lang, F. & Heckmann, M. (Hg.). (2017). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie : mit Online-Repetitorium* (Sonderausgabe der 31. Auflage). Springer.
- Selman, F. B., McClure, R. F. & Helwig, H. (1976). Loxapine succinate: A double-blind comparison with haloperidol and placebo in acute schizophrenics. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*, 19(6), 645–652.
- Serafetinides, E. A., Collins, S. & Clark, M. L. (1972). Haloperidol, clopenthixol, and chlorpromazine in chronic schizophrenia. Chemically unrelated antipsychotics as therapeutic alternatives. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 154(1), 31–42.
- 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. *Journal of Psychiatric Research*, 53, 14–22.
- Singh, S. & Loke, Y. K. (2012). Drug safety assessment in clinical trials: Methodological challenges and opportunities. *Trials*, 13(1), 138.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 54(6), 549–557.
- Stubbs, B., Thompson, T., Acaster, S., Vancampfort, D., Gaughran, F. & Correll, C. U. (2015). Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: A meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain*, 156(11), 2121–2131.
- Study 115 2000. 2000 S1. Center for drug evaluation and research approval package for application number 20-825. medical review. [Internetseite]. Retrieved from <http://www.fda.gov> 2000
- Tetreault, L., Bordeleau, J. M., Gauthier, R., Vulpe, M. & Lapointe, L. (1969). Comparative study of TPS-23, chlorpromazine and placebo in chronic schizophrenic patients. *Diseases of the Nervous System*, 30(2), Suppl:74-84.

- Tong, Z., Li, F., Ogawa, Y., Watanabe, N. & Furukawa, T. A. (2018). Quality of randomized controlled trials of new generation antidepressants and antipsychotics identified in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI): A literature and telephone interview study. *BMC Medical Research Methodology*, *18*(1), 245.
- Tsoutsoulas, C., Mulsant, B. H., Kumar, S., Ghazala, Z., Voineskos, A. N., Menon, M., Pollock, B. G. & Rajji, T. K. (2017). Anticholinergic Burden and Cognition in Older Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, *78*(9), e1284-e1290.
- van der Velde, C. D. & Kiltie, H. (1975). Effectiveness of loxapine succinate in acute schizophrenia: A comparative study with thiothixene. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*, *17*(1), 1–12.
- van Kammen, D. P., McEvoy, J. P., Targum, S. D., Kardatzke, D. & Sebree, T. B. (1996). A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, *124*(1-2), 168–175.
- Vreese, L. P. de, Mantesso, U., Bastiani, E. de, Marangoni, A., Weger, E. & Gomiero, T. (2018). Anticholinergic burden in adult and elderly people with intellectual disabilities: Results from an Italian multicenter cross-sectional study. *PLoS ONE*, *13*(10).
- Willner, H., Bäuml, J., Rentrop, M. & Müller, R. (Hg.). (2013). *Klinikleitfaden Psychiatrie Psychotherapie* (5. Auflage). Urban & Fischer.
- Zborowski J, Schmitz P, Staser J et al. (1995). Efficacy and safety of sertindole in a trial of schizophrenic patients. *BiolPsychiatry*(37), 661–662.
- Zohar, J., Stahl, S., Moller, H.-J., Blier, P., Kupfer, D., Yamawaki, S., Uchida, H., Spedding, M., Goodwin, G. M. & Nutt, D. (2015). A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *25*(12), 2318–2325.

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Abkürzungsverzeichnis .....	4
Tabelle 2 Vierfeldertafel zum Relativen Risiko .....	20
Tabelle 3 Bewertungskriterien des Risk of Bias (nach dem Handbuch "Beschreibung der Parameter der Datenbank" der Sektion Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychotherapie mit seinem Leiter Prof. Dr. Stefan Leucht, adaptiert nach den Kriterien des Cochrane Handbook for Systematic Reviews (Higgins und Green 2011); eigene Übersetzung ins Deutsche und Darstellung.....	30
Tabelle 4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	54
Tabelle 5 Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Subgruppenanalyse: Meta-Regression Medikamente und Dosis.....	84
Tabelle 6 Tabellarische Übersicht über die prozentuale Verteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien .....	86
Tabelle 7 Einschlusskriterien bezüglich Studien mit festgelegter Dosierung basierend auf den Dosierungsempfehlungen von Gardner et al. 2010.....	131
Tabelle 8 PRISMA-Diagramm (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.pmed1000097 .....	132

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 In-vitro-Bindungsprofile von Antipsychotika, ausgedrückt durch den pKi (Der pKi ist der negative Logarithmus der Hemmkonstante [Ki (nM)], höhere pKi-Werte zeigen höhere Affinitäten) (Die Daten wurden aus (Besnard et al., 2012) und (Armstrong et al., 2020) zusammengefasst).....	10
Abbildung 2 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: alle Antipsychotika gegen Placebo .....	56
Abbildung 3 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: einzelne Medikamente gegen Placebo .....	60
Abbildung 4 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Obstipation: Antipsychotika gegen Placebo .....	63
Abbildung 5 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Obstipation: einzelne Medikamente gegen Placebo	66
Abbildung 6 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung: allen Antipsychotika gegen Placebo .....	68
Abbildung 7 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung: einzelne Medikamente gegen Placebo .....	70
Abbildung 8 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Harnverhalt: alle Antipsychotika gegen Placebo .....	71
Abbildung 9 Forest-Plot: Anzahl der Patientin mit Harnverhalt: einzelne Medikamente gegen Placebo.	72
Abbildung 10 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit: allen Antipsychotika gegen Placebo .....	74
Abbildung 11 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit: einzelne Medikamente gegen Placebo .....	76
Abbildung 12 Forest-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Subgruppenanalyse Einteilung nach NbN .....	80
Abbildung 13: Bubble-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Subgruppenanalyse Meta-Regression Olanzapinäquivalent .....	83
Abbildung 14 Balkendiagramm: Übersicht über die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien .....	85
Abbildung 15 Detaillierte Übersicht der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien .....	88
Abbildung 16 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: alle Antipsychotika gegen Placebo .....	89
Abbildung 17 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Haloperidol gegen Placebo.....	90

Abbildung 18 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Olanzapin gegen Placebo .....	91
Abbildung 19 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: Risperidon gegen Placebo .....	92
Abbildung 20 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Obstipation: alle Antipsychotika gegen Placebo .....	93
Abbildung 21 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Obstipation: Risperidon gegen Placebo .....	94
Abbildung 22 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Akkommodationsstörung: alle Antipsychotika gegen Placebo .....	95
Abbildung 23 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit: alle Antipsychotika gegen Placebo .....	96
Abbildung 24 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit: Olanzapin gegen Placebo .....	97
Abbildung 25 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: D2 Rezeptorantagonisten gegen Placebo .....	98
Abbildung 26 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: D2, 5-HT2 Rezeptorantagonisten gegen Placebo.....	99
Abbildung 27 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: D2, 5-HT1A partielle Rezeptoragonisten, 5-HT2A Rezeptorantagonisten gegen Placebo .....	100
Abbildung 28 Publikationsbias; Funnel-Plot: Anzahl der Patienten mit mindestens einer anticholinergen Nebenwirkung: D2, 5-HT2, NE alpha-2 Rezeptorantagonisten gegen Placebo .....	101

## 9 Anhang

<b>Medikament</b>	<b>Zieldosisbereich/ Maximaldosis (mg/Tag)</b>
Amisulprid	400-800/ 1000
Aripiprazol	15-30/ 30
Asenapin	10-20/ 20*
Brexpiprazol	2-4/ 4*
Cariprazin	1,5-6/ 6*
Chlorpromazin	300-600/ 800
Clopentixol	22-90/ 138
Fluphenazin	5.0-15/ 20
Haloperidol	5-10/ 20
Iloperdion	12-24/ 24*
Loxapin	20-100/ 200
Lurasidon	40-160/ 160*
Olanzapin	10-20/ 30
Paliperidon	6-9/ 12
Perphenazin	12-24/ 42
Quetiapin	400-800/ 1000
Risperidon	4-6/ 8,5
Sertindol	12-20/ 22
Thioridazin	200-500/ 800
Thiothixen	15-30/ 40
Trifluoperazin	10-20/ 35
Ziprasidon	120-160/ 200
Zotepin	100-300/ 400

*Tabelle 7 Einschlusskriterien bezüglich Studien mit festgelegter Dosierung basierend auf den Dosierungsempfehlungen von Gardner et al. 2010*

\* Die Daten wurden aus den Beipackzetteln entnommen

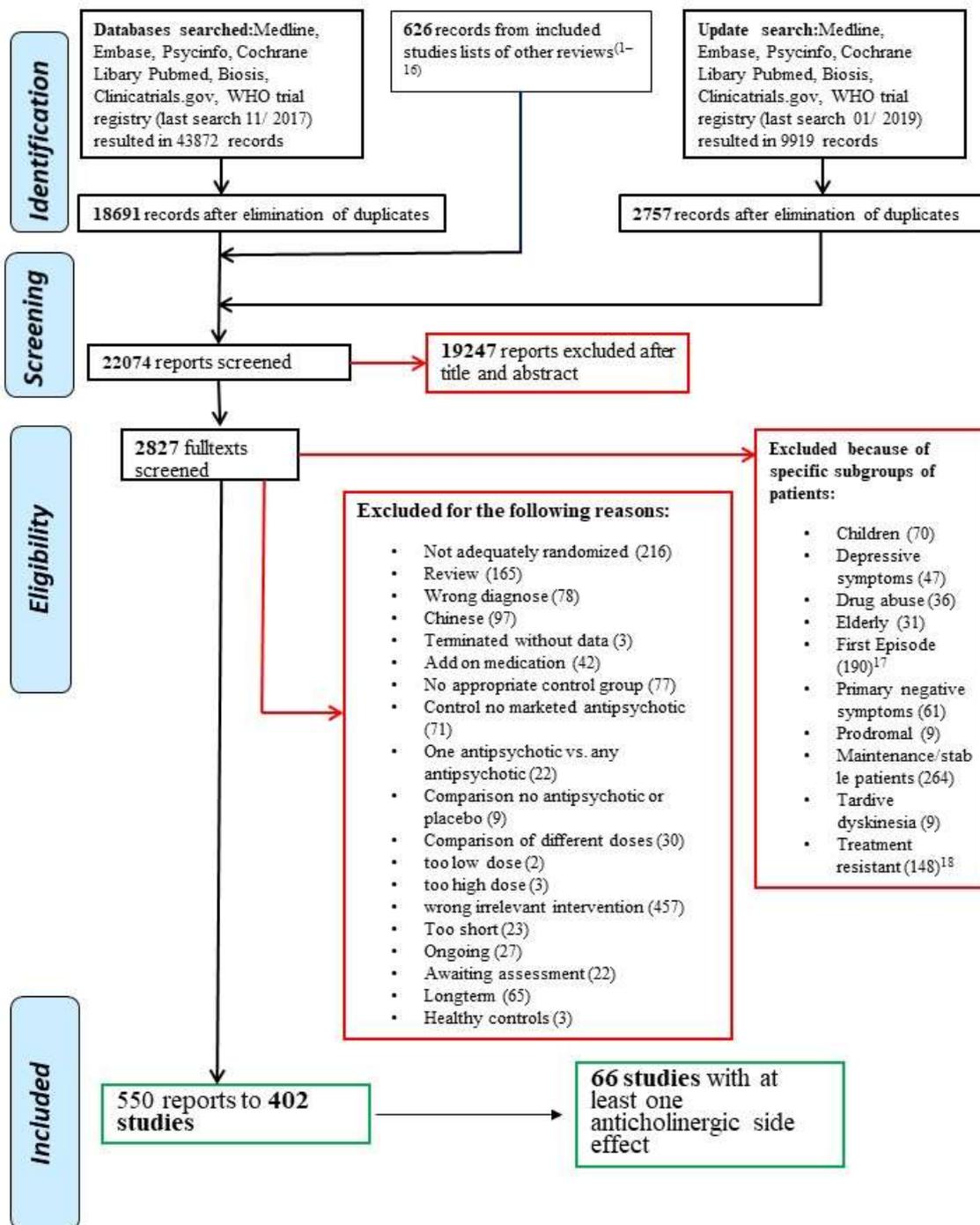


Tabelle 8 PRISMA-Diagramm (Huhn et al. 2019 von: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

## 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 Clozapramine or Clopenthixol or Clopentixol 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 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 Oxyperitine 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 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 Clozapramine or Clopenthixol 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 Oxyptertine 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 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)
  - 15 psychoses.mp. (11477)
  - 16 or/8-15 (302053)
  - 17 (clin\$ adj2 trial).mp. (1254866)
  - 18 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (247881)
  - 19 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (145518)

- 20 randomi\$.mp. (908448)
- 21 crossover.mp. (80017)
- 22 exp randomized-controlled-trial/ (453734)
- 23 exp double-blind-procedure/ (136371)
- 24 exp crossover-procedure/ (53184)
- 25 exp single-blind-procedure/ (25985)
- 26 exp randomization/ (82914)
- 27 or/17-26 (1798092)
- 28 4 and 7 and 16 and 27 (5986)
- 29 limit 28 to dd=20140607-20161011 (313)

Database: PsycINFO <1806 to October Week 1 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 Clocapramine 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 Oxyptine 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 Trifluoperidol or trifluoperidol or Triflupromazine or trifluperazine or Veralipride or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).mp. (40310)
  - 2 (Antipsychoti\$ or Anti-psychotic\$ or Neurolepic\$ or Neurolept\$).mp. (37083)
  - 3 neuroleptic drugs/ (18603)
  - 4 or/1-3 (59597)
  - 5 exp Placebo/ (4685)
  - 6 placebo.tw. (35064)
  - 7 or/5-6 (35154)
  - 8 exp Schizophrenia/ (80097)
  - 9 exp psychosis/ (102153)
  - 10 schizo\$.mp. (121444)
  - 11 hebephreni\$.mp. (535)
  - 12 oligophreni\$.mp. (520)
  - 13 psychotic\$.mp. (41605)
  - 14 psychosis.mp. (47236)
  - 15 psychoses.mp. (14892)
  - 16 or/8-15 (167684)
  - 17 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (22523)
  - 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

<a href="#">#19</a>	Search (#1 and #6 and #10 and #16 and #18)	123
<a href="#">#18</a>	Search ("2014/06/07"[Date - Create] : "2016/10/11"[Date - Create])	2660576
<a href="#">#16</a>	Search (#12 or #14 or #15)	95195
<a href="#">#15</a>	Search ((schizo* or hebephreni* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses)[Text Word])	19
<a href="#">#14</a>	Search "Paranoid Disorders"[Mesh]	3876
<a href="#">#12</a>	Search "Schizophrenia"[Mesh]	92621
<a href="#">#10</a>	Search (#8 or #9)	193347
<a href="#">#9</a>	Search placebo[Text Word]	179921
<a href="#">#8</a>	Search "Placebos"[Mesh]	33244
<a href="#">#6</a>	Search (#2 or #3 or #5)	183439
<a href="#">#5</a>	Search "Antipsychotic Agents"[Mesh]	46802
<a href="#">#3</a>	Search ((Antipsychoti* or Anti-psychotic* or Neurolepic* or Neurolept*))	71007
<a href="#">#2</a>	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 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 Oxpertine 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 Trifluoperidol or trifluoperidol or Triflupromazine or trifluperazine or Veralipride or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol))	148349
<a href="#">#1</a>	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 Clozapamine or Clopentixol 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 Oxpertine 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

Thiopropazine 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 Clozapamine 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 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 Oxyperitine 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 Remoxipride or Reserpine or Riospirone or Risperdal or Risperidone or Seroquel or Sertindole or Stelazine or Sulpiride or Sultopride or Thiopropazate or Thiopropazine 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 Clocapramine 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 Trifluoperidol 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\*)

*Indexes=BCI Timespan=2014-2016*

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

*Indexes=BCI Timespan=2014-2016*

## Update search November 08<sup>th</sup>, 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 Trip\* 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 Zuclophentixol / 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 Zuclophenthixol / 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 Zuclophenthixol / 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 Zuclophenthixol / 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  
 Zuclopenthixol and psycho\* and random\* = 1  
 Total = 44

## Update search January 08<sup>th</sup>, 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 Zuclopenthixol).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 doubl\$ 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 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 Zucloperthixol).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)

### Cochrane Library 09-01-19

#1 MeSH descriptor: [Benperidol] this term only  
 #2 MeSH descriptor: [Chlorpromazine] this term only  
 #3 MeSH descriptor: [Cloperthixol] 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 Cloperthixol 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 Zucloperthixol):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 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 Zuclopenthixol / 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  
Brexipiprazole 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  
Zuclophenthixol 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  
Brexipiprazole 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

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Stefan Leucht, gebührt mein großer Dank, insbesondere für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung des Promotionsverfahrens. Durch seine wertvollen inhaltlichen Anmerkungen hat er die Erstellung der Arbeit maßgeblich gefördert. Die wissenschaftliche wie die praktische Arbeit mit ihm waren mir ein großes Vergnügen.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. Maximilian Huhn für seine zuverlässige und fachliche Unterstützung während des gesamten Promotionsverfahrens. Insbesondere seine zügige und effektive Korrektur werde ich ihm nicht vergessen.

Darüber hinaus danke ich allen Mitarbeitern der Sektion „Evidenzbasierte Psychiatrie und Psychiatrie“ des Klinikums rechts der Isar für die großartige Zusammenarbeit. Besonders danken möchte ich Frau Dr. Irene Bighelli sowie Herrn Spyridon Sifis, die immer ein offenes Ohr hatten und mich in die Kunst des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt haben.

Dank gilt ebenfalls den anderen Doktoranden, allen voran Herrn Thomas Arndt, für die gegenseitige Unterstützung.

Besonderer Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie, die mich auch und gerade in den beschwerlichen Phasen des Studiums und der Promotion in jeglicher Hinsicht unterstützt hat. Meiner Schwester, Frau Lara Bäckers, danke ich für die seelische Unterstützung und die willkommene Ablenkung, wenn mir das Vorhaben über den Kopf stieg. Meinen Eltern, Frau Andrea Bäckers und Herrn Dr. Rolf Bäckers möchte ich vor allem danken, dass sie mir das Studium der Medizin und die anschließende Promotion überhaupt ermöglicht haben. Dank gilt außerdem meinem Vater für die wertvolle fachliche Unterstützung in seiner Eigenschaft als Mentor.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Paul Päfgen, der mir mit unendlicher Geduld und Verständnis stets zur Seite stand. Ohne seine Unterstützung und seine grammatikalischen sowie sprachlichen Korrekturen wäre die Promotion nicht möglich gewesen.