

Sexuelle und endokrine Nebenwirkungen von Antipsychotika in der Therapie der Schizophrenie: eine Metaanalyse

Natalie Luise Peter

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht
2. apl. Prof. Dr. Vanadin Regina Seifert-Klauss

Die Dissertation wurde am 21.06.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	2
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
1 EINFÜHRUNG	6
1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE DER SCHIZOPHRENIE.....	6
1.2 DEFINITION UND PRÄVALENZ SEXUELLER NEBENWIRKUNGEN	9
1.3 ERKLÄRUNGSMODELLE FÜR DEN EINFLUSS VON ANTIPSYCHOTIKA AUF DIE SEXUELLE FUNKTIONSFÄHIGKEIT	11
1.3.1 <i>Dopaminantagonismus</i>	11
1.3.2 <i>Prolaktinerhöhung</i>	11
1.3.3 <i>Weitere relevante Botenstoffe</i>	12
1.3.4 <i>Sonstige Einflüsse auf die sexuelle Funktionsfähigkeit</i>	13
1.4 RELEVANZ DES THEMAS	14
1.5 MOTIVATION FÜR DIE METAANALYSE – ZUSAMMENFASSENDEN FRAGESTELLUNG	14
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 LITERATURSUCHE UND DATENBANK	16
2.1.1 <i>Literatursuche und Auswahl der Studien</i>	16
2.1.2 <i>Extraktion der Studien</i>	18
2.1.3 <i>Bewertung der methodischen Qualität der Studien (Risk of Bias)</i>	20
2.2 STATISTISCHE METHODEN.....	20
2.2.1 <i>RevMan</i>	20
2.2.2 <i>Risk Ratio</i>	21
2.2.3 <i>Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot</i>	21
2.2.4 <i>Heterogenität</i>	23
2.2.5 <i>Mantel-Haenszel-Methode und fixed-effects-Modell</i>	24
2.2.6 <i>Publikationsbias und Funnel Plot</i>	25
2.3 ZUSÄTZLICH GEPLANTE ANALYSEN.....	26
2.3.1 <i>Sensitivitätsanalyse bezüglich der Art der Erfassung der Nebenwirkungen</i>	26
2.3.2 <i>Sensitivitätsanalyse bezüglich der Art der Verblindung</i>	26
2.3.3 <i>Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Studiendauer</i>	26
2.3.4 <i>Subgruppenanalyse Männer und Frauen</i>	27
3 ERGEBNISSE.....	27
3.1 BESCHREIBUNG DER STUDIEN.....	27
3.1.1 <i>Studiendesign</i>	27
3.1.2 <i>Charakteristika der Teilnehmer</i>	28
3.1.3 <i>Erfassung der sexuellen Nebenwirkungen</i>	29
3.1.4 <i>Qualität der Evidenz</i>	29
3.1.5 <i>Anmerkungen zur Darstellung der Ergebnisse in den folgenden Abschnitten</i>	34
3.2 ERGEBNISSE ZUM ITEM LIBIDOABNAHME	35
3.2.1 <i>Vergleiche gegen Placebo</i>	35
3.2.2 <i>Vergleiche Medikament gegen Medikament</i>	38
3.3 ERGEBNISSE ZUM ITEM LIBIDOZUNAHME	41
3.3.1 <i>Vergleiche gegen Placebo</i>	41
3.3.2 <i>Vergleiche Medikament gegen Medikament</i>	44
3.4 ERGEBNISSE ZUM ITEM EREKTILE DYSFUNKTION	46
3.4.1 <i>Vergleiche gegen Placebo</i>	46
3.4.2 <i>Vergleiche Medikament gegen Medikament</i>	48
3.5 ERGEBNISSE ZUM ITEM EJAKULATORISCHE DYSFUNKTION	50
3.5.1 <i>Vergleiche gegen Placebo</i>	50

3.5.2	<i>Vergleiche Medikament gegen Medikament</i>	53
3.6	ERGEBNISSE ZUM ITEM IMPOTENZ	55
3.6.1	<i>Vergleiche gegen Placebo</i>	55
3.6.2	<i>Vergleiche Medikament gegen Medikament</i>	58
3.7	ERGEBNISSE ZUM ITEM AMENORRHOE	59
3.7.1	<i>Vergleiche gegen Placebo</i>	59
3.7.2	<i>Vergleiche Medikament gegen Medikament</i>	62
3.8	ERGEBNISSE ZUM ITEM DYSMENORRHOE.....	64
3.8.1	<i>Vergleiche gegen Placebo</i>	64
3.8.2	<i>Vergleiche Medikament gegen Medikament</i>	67
3.9	ERGEBNISSE ZUM ITEM GALAKTORRHOE	68
3.9.1	<i>Vergleiche gegen Placebo</i>	68
3.9.2	<i>Vergleiche Medikament gegen Medikament</i>	72
3.10	ERGEBNISSE DER STUDIEN MIT SPEZIFISCHEN FRAGEBÖGEN ZU SEXUELLEN NEBENWIRKUNGEN ...	75
4	DISKUSSION	76
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE	76
4.2	EINORDNUNG IN DEN FORSCHUNGSKONTEXT	76
4.2.1	<i>Erfassung sexueller NW</i>	76
4.2.2	<i>Inzidenz sexueller Nebenwirkungen</i>	79
4.2.3	<i>Unterschiede zwischen den Medikamenten</i>	80
4.3	LIMITATIONEN.....	82
4.3.1	<i>Lückenhafte Datenlage</i>	82
4.3.2	<i>Outcome-Parameter</i>	83
4.3.3	<i>Erfassung der Nebenwirkungen</i>	83
4.3.4	<i>Mögliche Überschätzung der Inzidenzen</i>	84
4.3.5	<i>Multiples Testen</i>	84
4.3.6	<i>Patientenkollektiv</i>	85
4.3.7	<i>Heterogenität der Studien</i>	85
4.4	IMPLIKATIONEN FÜR WEITERE FORSCHUNG	85
4.5	EMPFEHLUNGEN ZUM MANAGEMENT SEXUELLER NEBENWIRKUNGEN.....	86
4.6	FAZIT UND IMPLIKATIONEN FÜR DIE PRAXIS.....	87
5	ZUSAMMENFASSUNG	88
	TABELLENVERZEICHNIS	91
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	93
	LITERATURVERZEICHNIS	95
	ANHANG	111

Abkürzungsverzeichnis

AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie; hier speziell der von ihr entwickelte Ratingbogen „Somatischer Befund“ als Methode der Erfassung von Nebenwirkungen
AMI	Amisulprid
ANNSERS	“Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale“: Fragebogen zur Erfassung nicht-neurologischer Nebenwirkungen von Antipsychotika
ANY	„any other drug“: beliebiges anderes Antipsychotikum
ARI	Aripiprazol
ASEX	„Arizona Sexual Experience Scale“: Fragebogen zur Erfassung sexueller Nebenwirkungen
ASFQ	„Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire“: Fragebogen zur Erfassung antipsychotikabedingter sexueller Nebenwirkungen
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	“confidence interval“: Konfidenzintervall
CLO	Clozapin
CPZ	Chlorpromazin
CSFQ	„Changes in sexual functioning questionnaire“: Fragebogen zu Veränderungen der Sexualfunktion
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
EPMS	extrapyramidalmotorische Störungen
et al.	et alii/aliae: und andere
e. V.	eingetragener Verein
HAL	Haloperidol
i. A.	im Allgemeinen
i. d. R.	in der Regel
k. A.	keine Angabe(n)
LUR	Lurasidon
mind.	mindestens
N	Gesamtanzahl (i. d. R. von Studien)
n	Anzahl einer Untergruppe (i. d. R. von Teilnehmern)
n. e.	„not estimable“ - nicht abschätz-/berechenbar
NNTH	„number needed to treat for an additional harmful outcome“: Anzahl der Personen, die die Intervention bekommen, bis eine zusätzliche Nebenwirkung (meist im Vergleich zu einer Gruppe, die diese Intervention nicht bekommt) auftritt
NW	Nebenwirkung/en
OLA	Olanzapin
PAL	Paliperidon
Pat.	Patient/Patientin/Patienten
PBO	Placebo
PERPH	Perphenazin

PRAEQ	„Prolactin-Related Adverse Events Questionnaire“: Fragebogen zur Erfassung prolaktinassoziierter Nebenwirkungen
QoL	„Quality of life“: Lebensqualität
QUET	Quetiapin
RIS	Risperidon
SAFTEE-SI	„Systematic Assessment for Treatment Emergent Events -Specific Inquiry“: Version eines Fragebogens zur Erfassung von Nebenwirkungen mit detaillierten Nachfragen zu jedem Organsystem
SD	„standard deviation“: Standardabweichung
SER	Sertindol
sog.	sogenannt/e
u. A.	unter Anderem
UKU-SERS	„Udvalg for Kliniske Undersogelser - Side Effects Rating Scale“: Fragebogen zur Erfassung von Nebenwirkungen
z. B.	zum Beispiel
ZIP	Ziprasidon
ZOT	Zotepin

Das verwendete Statistik-Programm (RevMan(Cochrane Collaboration, 2020)) wurde in der englischen Version verwendet. Im Folgenden werden einige Begriffe übersetzt und erläutert, die in den mit Hilfe des Programms generierten Graphen vorkommen.

drug	Medikament
events	Ereignisse
favours drug/placebo	Medikament/Placebo erscheint vorteilhafter, das Risiko für NW ist geringer
heterogeneity	Heterogenität
not applicable	nicht anwendbar
risk ratio	Risikoverhältnis, auch relatives Risiko, abgekürzt RR
risk of bias	Risiko systematischer Verzerrung; RoB
risk of bias legend	Legende zur RoB-Bewertung; Details sind in „2.1.3 Bewertung der methodischen Qualität der Studien (Risk of Bias)“ erläutert
study	Studie
subgroup	Subgruppe
subtotal	Zwischensumme
test for overall effect	Signifikanztest des Gesamteffekts
test for subgroup differences	Signifikanztest der Subgruppenanalyse; in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, s. auch „3.1.2 Charakteristika der Teilnehmer)“
total	Summe, in der Kopfzeile der Forest Plots bezeichnet dies die Zahl der Studienteilnehmer eines Arms)
weight	Gewichtungsanteil der Studie (entsprechend der Teilnehmerzahl)

1 Einführung

1.1 Definition und Epidemiologie der Schizophrenie

Das Wort Schizophrenie leitet sich von den griechischen Wörtern „σχίζειν“ (schizein) und „φρήν“ (phren) ab, welche auf Deutsch so viel wie „spalten“ und „Geist“ bedeuten. Die Auffassung von der Schizophrenie als einer „gespaltenen Persönlichkeit“ war allerdings vom Begründer des Begriffs, Eugen Bleuler, so nicht intendiert, vielmehr wollte er die fehlende Übereinstimmung von Kognition, Emotion und erlebter Realität der Betroffenen betonen (Ashok, 2012).

In gewisser Übereinstimmung mit den von Bleuler schon 1911 beschriebenen Merkmalen (Gaebel, 2010, S. 8) ist in der ICD-10 für die Diagnose einer Schizophrenie eine definierte Anzahl folgender Symptome erforderlich (mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1-4 oder mind. zwei Symptome der Gruppen 5-8), welche über die Dauer von mind. einem Monat fast ständig vorhanden sein sollten.

- 1) *„Gedankenlautwerden, -eingung, -entzug, -ausbreitung*
- 2) *Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen*
- 3) *Kommentierende oder dialogische Stimmen*
- 4) *Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn)*
- 5) *Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität*
- 6) *Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss*
- 7) *Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Negativismus oder Stupor*
- 8) *Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt.“* (DGPPN e. V. für die Leitliniengruppe, 2019, S.25)

In Deutschland werden pro Jahr in etwa 15.600 Personen neu mit Schizophrenie diagnostiziert, die Lebenszeitprävalenz weltweit wird mit etwa 1% angegeben (Gaebel, 2010, S. 7).

Typischerweise beginnen die Symptome im frühen Erwachsenenalter. In etwa 20% der Fälle tritt die Krankheit nach der ersten Episode kein zweites Mal auf, in den meisten Fällen verläuft die Erkrankung jedoch chronisch-rezidivierend.

Die Geschlechterverteilung wird in den meisten Studien als ausgewogen beschrieben, teilweise aber auch in Richtung des männlichen Geschlechts verschoben (Aleman, 2003; Gaebel, 2010, S. 17). Männer erkranken durchschnittlich zudem in jüngerem Alter und weisen schwerere Krankheitsverläufe auf (Canuso, 2007). Diese Diskrepanz legt den Verdacht eines Einflusses des Östrogenspiegels auf den Verlauf der Symptomatik nahe, insbesondere da bei Frauen ein zweiter Krankheitsgipfel nach der Menopause beobachtet werden kann (Hafner, 2006). In diese Richtung weisen auch Beobachtungen, die bei Frauen nach der Geburt oder in der Lutealphase des Zyklus, wenn also der Östrogenspiegel besonders niedrig ist, ein höheres Rückfallrisiko feststellen konnten (Canuso, 2007). Bemerkenswert ist außerdem, dass in einigen Studien ein besseres Ansprechen weiblicher Patienten auf Antipsychotika mit starker Dopaminblockade beobachtet wurde, dieser Unterschied jedoch mit der Menopause verschwand (Canuso, 2007). Strategien, diesen Zusammenhang therapeutisch zu nutzen, werden aktuell untersucht. Unter anderem der selektive Östrogen-Rezeptormodulator Raloxifen zeigt als zusätzlicher Therapiebaustein erste positive Ergebnisse (de Boer, 2018).

Als Standard der medikamentösen Therapie – die in jedem Fall innerhalb eines multimodalen Therapiekonzepts aus Psychoedukation, psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen zu sehen ist – ist jedoch weiterhin die Behandlung mit den verschiedenen Antipsychotika anzusehen. In der Leitlinie der DGPPN werden als Erstlinientherapie in der Regel die sogenannten SGAs („second generation antipsychotics“, Antipsychotika der 2. Generation) empfohlen (DGPPN e. V. f. d. Leitliniengruppe, 2019), deren Wirksamkeit u. A. in einer großen Metaanalyse umfassend belegt wurde (Leucht, 2013).

Die früher gebräuchliche Unterteilung der Klasse der Antipsychotika in „Typika“ und „Atypika“, bzw. FGAs („first generation antipsychotics“, Antipsychotika der 1. Generation) und SGAs basiert auf der Annahme, dass systematische Unterschiede hinsichtlich Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil zwischen den beiden Gruppen bestünden, was sich durch empirische Daten jedoch nicht durchgängig bestätigen ließ (DGPPN e. V. f. d. Leitliniengruppe, 2019).

Auf Initiative verschiedener Fachgesellschaften wurde in den letzten Jahren eine einheitliche, auf neurowissenschaftlichen Erkenntnissen zu den Wirkmechanismen der Pharmaka basierende, Nomenklatur („Neuroscience-based Nomenclature“) erarbeitet. Diese wird mittlerweile zunehmend in wissenschaftlichen Publikationen adaptiert. Dabei wird die frühere Klasse der Antipsychotika nach primärem Wirkmechanismus aufgeteilt in:

- Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (D2): u. A. Amisulprid, Haloperidol, Perphenazin
- Dopamin-Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (D2, 5-HT2): u. A. Chlorpromazin, Lurasidon, Olanzapin, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin
- Rezeptor-Antagonisten (D2, 5-HT2) und Wiederaufnahmehemmer (NET): Quetiapin
- partielle Rezeptor-Agonisten (D2, 5-HT1A) und Rezeptor-Antagonisten (5-HT2A): Aripiprazol, Brexpiprazol
- partielle Rezeptor-Agonisten (D2, 5-HT1A) und Rezeptor-Antagonisten (5-HT2B): Cariprazin
- Dopamin-Serotonin-Norepinephrin-Rezeptor-Antagonisten (D2, 5-HT2, NE alpha-2): Clozapin, Paliperidon, Risperidon

(Zusammenfassung der Autorin nach (ECNP, 2017)).

In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die Begriffe Antipsychotika sowie FGA/SGA beibehalten, um die Vergleichbarkeit mit den Ursprungsstudien zu erhalten. Auf den Einfluss der Rezeptorprofile wird in den Abschnitten 1.3 „Erklärungsmodelle für den Einfluss von Antipsychotika auf die sexuelle Funktionsfähigkeit“ und 4.2.3 „Unterschiede zwischen den Medikamenten“ näher eingegangen.

Die Wirkung von Medikamenten ist im Allgemeinen nicht von ihren Nebenwirkungen (NW) zu entkoppeln, die im Falle von Antipsychotika neben dem ZNS, dem Herz-Kreislauf-System oder der Motorik (extrapyramidalmotorische Störungen, EPMS) auch die sexuelle Funktionsfähigkeit betreffen können. Das Nebenwirkungsprofil einzelner Medikamente unterscheidet sich je nach Rezeptorprofil allerdings erheblich. Besondere Relevanz erlangt das Thema, da es zur Behandlung einer Schizophrenie oftmals notwendig ist, die antipsychotische Medikation im Sinne einer Rezidivprophylaxe viele Jahre (häufig auch lebenslang) fortzuführen.

1.2 Definition und Prävalenz sexueller und endokriner Nebenwirkungen

Die Sexualreaktion wird traditionell nach Masters und Johnson in vier Stadien eingeteilt, aus denen sich auch die verschiedenen Störungen der Sexualfunktion ableiten lassen (Adair, 2016):

1. „excitement phase“/Erregungsphase: Störungen der Libido, Erektions- bzw. Lubrikationsstörungen
2. „plateau phase“/Plateauphase
3. „orgasmic phase“/Orgasmusphase: Ejakulationsstörungen, Orgasmusstörungen
4. „resolution phase“/Erholungsphase: Priapismus

Zu den Störungen der Libido können in diesem Zusammenhang sowohl eine Zunahme im Sinne einer Hypersexualität als auch eine Abnahme bzw. ein Verlust der Libido gezählt werden. Erektionsstörungen lassen sich weiter differenzieren in quantitative (Dauer, Latenz, Frequenz) und qualitative Störungen (Rigidität) (de Boer, 2014). Damit eng in Zusammenhang steht das seltene Phänomen des Priapismus, das zwar bis jetzt nur in Form von Fallberichten in Verbindung mit der Einnahme von Antipsychotika gebracht wurde, allerdings aufgrund der Gefahr persistierender erektiler Dysfunktion sofort erkannt und behandelt werden sollte (Sood, 2008). Bei den Ejakulationsstörungen wiederum kann differenziert werden zwischen dem verringerten Ejakulationsvolumen bis hin zur Anejakulation (trotz stattfindendem Orgasmus) und der retrograden Ejakulation, bei der das Ejakulat in die Harnblase abgegeben wird (de Boer, 2014). Bei Frauen können weiterhin Lubrikationsstörungen auftreten, ein selteneres Erreichen oder eine verminderte Intensität des Orgasmus kann bei beiden Geschlechtern vorkommen. Unter dem Begriff Impotenz werden im allgemeinen Störungen der Erektion zusammengefasst, selten werden hierunter jedoch auch Störungen der Libido, Ejakulation oder Fertilität subsummiert.

Zudem werden in dieser Arbeit noch einige weitere Symptome behandelt werden, die zwar nicht direkt in Zusammenhang mit dem Sexualakt stehen, aber durch eine Beeinträchtigung innerhalb der Regulation derselben Regelkreise hervorgerufen werden. Zu den endokrinen Nebenwirkungen im Rahmen dieser Arbeit gehören somit alle Störungen des weiblichen Zyklus bis hin zur Amenorrhoe, eine Dysmenorrhoe (Schmerzen um den Beginn der Periodenblutung herum) sowie Veränderungen der weiblichen oder auch der männlichen Brustdrüse, die sich in einer Vergrößerung derselben, einer Gynäkomastie, manifestieren können oder auch in der

Absonderung milchiger Flüssigkeit (sog. Galaktorrhoe). Nicht berücksichtigt werden in dieser Arbeit endokrine Symptome anderer Systeme, wie beispielsweise der Schilddrüse, des Insulinsystems oder des Knochenstoffwechsels. Im Weiteren wird aus Gründen der Lesbarkeit für alle genannten Nebenwirkungen der Begriff „sexuelle Nebenwirkungen“ verwendet werden.

Für alle soeben beschriebenen Symptome ist ein Zusammenhang mit der Einnahme von Antipsychotika wissenschaftlich beschrieben; die Häufigkeiten schwanken in Abhängigkeit von Studienpopulation, eingenommenem Präparat, Dosis, Einnahmedauer und Erfassungsmodalitäten. Uçok et al. berichten von einer Wahrscheinlichkeit des Auftretens irgendeiner Art von sexueller Dysfunktion in einer Population schizophrener Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden, von 53%. In dieser Studie wurden zur Erfassung speziell entwickelte Nebenwirkungsfragebögen verwendet (Uçok, 2007). Nunes et al. konnten mit Verwendung der „Arizona Sexual Experience Scale“ eine Prävalenz sexueller Dysfunktionen in einer Stichprobe schizophren oder schizoaffektiv Erkrankter von 79% der Frauen und 33% der Männer identifizieren (Nunes, 2009). In der Studie von Macdonald et al. ergaben sich – unter Verwendung geschlechtsspezifischer Fragebögen – Raten von Teilnehmern mit mind. einer sexuellen NW von 82% bzw. 96% (m/w) (Macdonald, 2003). In der Studie von Kumar et al. wurden ähnlich hohe Inzidenzen sexueller NW unter Risperidon (93%)- bzw. Olanzapintherapie (83%) dokumentiert (Kumar, 2021). Die Autoren betonen zudem den Einfluss kultureller Faktoren auf das sexuelle Selbstverständnis und damit auf die erlebte Beeinträchtigung durch die verschiedenen NW.

Den hier aufgeführten Einzelstudien ist gemein, dass es sich um reine Beobachtungsstudien handelt, bei denen Patienten zu Erfahrungen mit ihrer (unabhängig von der Studie verschriebenen) Medikation befragt wurden. Es handelt sich somit nicht um Evidenz aus randomisierten Studien, welche nötig wäre, um Hinweise auf kausale Beziehungen abzuleiten. Eine neuere Metaanalyse von 34 Studien errechnete Auftretenshäufigkeiten sexueller NW zwischen 16 und 60% je nach betrachtetem Medikament (geringere Wahrscheinlichkeit unter Quetiapin und Ziprasidon, höhere unter Thioridazin und Clozapin). Erwähnenswert ist neben dem starken Einfluss der verwendeten Erfassungsmethode, dass sich unter den eingeschlossenen Studien sowohl randomisiert-kontrollierte, als auch Beobachtungsstudien befanden und Teilnehmer unterschiedlicher psychiatrischer Diagnosen eingeschlossen wurden (Serretti, 2011). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sexuelle Funktionsstörungen ein

verbreitetes Problem bei an Schizophrenie Erkrankten darstellen. Die in den einzelnen Studien gefundene Häufigkeit variiert jedoch stark (16-96%), sodass Patienten und behandelnden Ärzten ein Überblick über das Ausmaß der Problematik und das spezifische Risiko der verschiedenen Medikamente erschwert wird.

1.3 Erklärungsmodelle für den Einfluss von Antipsychotika auf die sexuelle Funktionsfähigkeit

1.3.1 Dopaminantagonismus

Eine zentrale Rolle im Wirkmechanismus der Antipsychotika spielt die Beeinflussung des dopaminergen Systems, welche von den meisten Autoren auch als ein relevanter Faktor für die Entstehung einiger sexueller NW angesehen wird. Eine Verringerung der Libido kann z. B. über die Verminderung des „sexual reward“, also eine Unterbrechung des über das limbische System vermittelten Belohnungssystems erklärt werden (de Boer, 2014; Meston, 2000). Knegtering et. al. betonen jedoch die vielfältigen Wirkungen des Dopamins in den sexuellen Regelkreisen, weshalb sich ein medikamentöser Eingriff hier nicht nur an einer Veränderung der Libido, sondern auch in verschiedenen anderen sexuellen NW zeigen kann (Knegtering, 2008; La Torre, 2013). In Studien wurde ein Zusammenhang speziell auch mit der Erektions- und Orgasmusfähigkeit nachgewiesen (Meston, 2000).

1.3.2 Prolaktinerhöhung

Einen wichtigen Anteil an der Entstehung der beschriebenen NW hat, dass über Feedbackmechanismen im Hypophysenvorderlappen ein verringerter Dopamineinfluss (durch die antagonistische Wirkung der Antipsychotika auf den D2-Rezeptor) eine Erhöhung des Prolaktinspiegels erfolgt (Fitzgerald, 2008). Die Beeinflussung der Brustdrüse mit den Folgen Gynäkomastie und Galaktorrhoe liegt hierbei am nächsten, aber auch die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Amenorrhoe und ein negativer Einfluss auf die Libido sind in Studien belegt worden (Meston, 2000). Als Mechanismus wird ein negativer Einfluss eines hohen Prolaktinspiegels auf die Spiegel der Geschlechtshormone Östrogen bzw. Testosteron vermutet (La Torre, 2013). Knegtering et. al. postulieren eine medikamentenbedingte Prolaktinerhöhung als Ursache von 40% aller durch Antipsychotika induzierten sexuellen NW (Knegtering, 2008). Dieser Zusammenhang scheint allerdings nicht linear zu sein, da auch ein zu niedriger

Prolaktinspiegel negative Auswirkungen auf die sexuelle Funktionsfähigkeit (Corona, 2009) zeigte. Prolaktin spielt zudem eine nicht unerhebliche Rolle in der Auslösung von Orgasmen (Krüger, 2007).

Weiterhin existieren Hinweise auf Geschlechtsunterschiede beim Zusammenhang zwischen erhöhten Prolaktinwerten und sexuellen Funktionsstörungen (Missagh Ghadirian, 1982). Andere Studien konnten keine Korrelation von Hyperprolaktinämie und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten sexueller NW finden (Kikuchi, 2012; Martín, 2018; Yasui-Furukori, 2012). Nicht abschließend geklärt ist auch der durchschnittliche zeitliche Verlauf der Prolaktinerhöhung. Schon nach wenigen Tagen der Einnahme werden derartige Erhöhungen beschrieben, die üblicherweise - längst jedoch nicht immer - für die Dauer der Einnahme persistieren (Aboraya, 2004).

1.3.3 Weitere relevante Botenstoffe

Auch wenn Störungen in den beiden bisher genannten Regelkreisen wohl den größten Anteil an der Entstehung sexueller NW zu haben scheinen, existieren weitere in diesem Zusammenhang relevante Steuerungssysteme, die von psychotropen Medikamenten und Antipsychotika beeinflusst werden: Das autonome Nervensystem, speziell die alpha-Rezeptoren des Sympathikus (welche durch einige Antipsychotika in ihrer Funktion gehemmt werden) und die cholinergen Rezeptoren des Parasympathikus, welche ebenfalls einer Beeinflussung durch Antipsychotika unterliegen. Das fein abgestimmte Zusammenspiel dieser Systeme ist jedoch essenziell für Erektion, Ejakulation, Lubrikation und letztlich den Orgasmus (Meston, 2007; Missagh Ghadirian, 1982; Sood, 2008). Bei der Erektion spielen sowohl zentrale als auch periphere alpha-Rezeptoren eine wichtige Rolle, die in einem fein abgestimmten Gleichgewicht aktiviert und deaktiviert werden müssen, um eine suffiziente Erektion, aber zum gegebenen Zeitpunkt auch die Detumeszenz zu gewährleisten. Die anticholinerge Wirkung einiger Antipsychotika kann zudem zu reduzierter peniler Vasodilatation und damit zu reduzierter Tumescenz führen (La Torre, 2013).

Als weiterer Mechanismus wird zudem die verringerte Expression der Stickstoffmonoxidsynthase durch Antipsychotika diskutiert, was die penile Vasodilatation stören kann (Zhang, 2010). Zudem scheint auch der Serotoninstoffwechsel für den ungestörten Ablauf der sexuellen Reaktionen von Relevanz zu sein. Entscheidend ist hierbei der genaue Typ des Serotoninrezeptors: ein Agonismus am 5-HT₂-Rezeptor hat eher nachteilige Wirkung auf

die Orgasmusfähigkeit, während ein Agonismus am 5-HT_{1A}-Rezeptor die sexuelle Funktionsfähigkeit verbessern kann (Kennedy, 2009; Meston, 2000).

1.3.4 Sonstige Einflüsse auf die sexuelle Funktionsfähigkeit

Nicht zu vernachlässigen ist der Einfluss der Schizophrenie-assoziierten Symptome selbst. Speziell eine vorhandene Negativsymptomatik kann einen Einfluss auf die Libido und die Zufriedenheit mit der eigenen Sexualität haben (Martín, 2018). Zudem können sich auch andere NW in vielfältiger Art indirekt auf das sexuelle Erleben auswirken. Sowohl neurologische NW wie Sedierung oder EPMS, als auch metabolische NW in Form einer Gewichtszunahme, können sowohl über ein verändertes Körperempfinden als auch über direkte pathophysiologische Zusammenhänge einen starken negativen Einfluss ausüben (Kelly, 2004; Martín, 2018; Olfson, 2005).

Die Prävalenz sexueller Funktionsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie muss auch in Relation zur Normalbevölkerung gesehen werden, welche für die USA mittels persönlicher Befragung einer repräsentativen Stichprobe 1992 mit 43% der Frauen und 31% der Männer ermittelt wurde (Laumann, 1999).

In der Behandlung sollten also auch die - unter Umständen multiplen, von der Schizophrenie primär unabhängigen - Risikofaktoren beim einzelnen Patienten nicht außer Acht gelassen werden. Dazu zählen psychiatrische, internistische und onkologische Komorbiditäten, entsprechende Medikamente und Eingriffe, sowie Noxen wie Nikotin und Alkohol (Zemishlany, 2008). Es sollte zudem bedacht werden, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten schon vor der Erkrankung und Antipsychotikatherapie Probleme in der sexuellen Funktionsfähigkeit bestanden haben können, in welchem Fall der Anteil der therapieassoziierten NW an der Gesamtsymptomatik neu bewertet werden muss, und sich auch die Angriffspunkte für die Behandlung der sexuellen Problematik ändern können. Nicht zuletzt spielen diverse exogene Faktoren eine Rolle bei der Zufriedenheit der Patienten mit ihrer sexuellen Funktionsfähigkeit, wie das Beziehungsumfeld oder auch soziokulturelle Faktoren.

1.4 Relevanz des Themas

Auch aufgrund des oft jungen Erkrankungsalters stellt das Auftreten sexueller NW in Bezug auf die Adhärenz eine besondere Herausforderung für die betroffenen Patienten dar (Perkins, 2002). Gerade jedoch in der Therapie der Schizophrenie ist die Therapieadhärenz einer der entscheidenden Punkte, die die Rezidivgefahr beeinflussen (Leucht, 2012).

Zudem kann auch die Lebensqualität der Patienten massiv durch derartige NW beeinträchtigt oder die Fähigkeit, eine Paarbeziehung einzugehen und aufrechtzuerhalten deutlich vermindert werden (Olfson, 2005). Beispielhaft gab in einer Studie zur subjektiven Beeinträchtigung schizophrener Patienten eine Mehrheit an, sich im täglichen Leben mehr durch das Auftreten von Impotenz gestört zu fühlen als durch irgendeines der Positivsymptome der Schizophrenie (Finn, 1990). In einer neueren Studie gaben immerhin 12% der befragten Patienten an, „täglich“ unter einer verringerten Fähigkeit, Sex zu genießen, zu leiden und weitere 28% „manchmal“. Diese Patienten gaben die Beeinträchtigung und die Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit mit 66 Punkten (auf einer visuellen Analogskala von 0-100) an, die Auswirkungen von Sedierung, Unruhe oder Schlafschwierigkeiten wurden niedriger eingeschätzt (Tandon, 2020).

1.5 Motivation für die Metaanalyse – zusammenfassende Fragestellung

Insgesamt lässt sich also sagen, dass die Häufigkeit des Auftretens sexueller NW klinisch oft unterschätzt wird und trotz der außerordentlichen Relevanz den behandelnden Ärzten keine befriedigende Datengrundlage zur Verfügung steht, anhand derer Empfehlungen zur Auswahl der antipsychotischen Therapie getroffen werden könnten.

Die Auswirkungen auf Therapieadhärenz und Patientenzufriedenheit können gravierend sein. In diversen Studien wurde das Thema sexuelle NW als eines der Gebiete identifiziert, auf denen aus Patientensicht der meiste Nachholbedarf in der Behandlung besteht (Kelly, 2004).

In der vorliegenden Metaanalyse soll ein Überblick über die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studien zum Thema sexueller NW von Antipsychotika in der Therapie der Schizophrenie gegeben werden. Im Gegensatz zur Analyse von Beobachtungsstudien bietet das gewählte Design die Möglichkeit, Hinweise auf kausale Zusammenhänge abzuleiten. Neben der Identifikation möglicher Forschungslücken ist ein wesentliches Ziel der Arbeit darüber hinaus,

Ärzte dabei zu unterstützen, eine evidenzbasierte Entscheidung zusammen mit dem Patienten bezüglich einer Therapie mit Antipsychotika zu treffen.

Hierfür wird nach der einleitenden Darstellung der bisherigen Erkenntnisse die Methodik der Metaanalyse samt Studienauswahl und Datenextraktion dargelegt, bevor die statistische Herangehensweise (u. A. Wahl des Effektmaßes, Darstellung der Ergebnisse, Umgang mit Heterogenität, statistisches Modell) in den Fokus rückt. Anschließend werden im Ergebnisteil zunächst die Charakteristika der eingeschlossenen Studien dargestellt und nachfolgend die gewonnenen Resultate differenziert nach den einzelnen Nebenwirkungen aufgeführt. Diese Ergebnisse werden in Kapitel 4, der Diskussion, zunächst zusammengefasst und in den Forschungskontext eingebettet. Hier wird insbesondere sowohl auf die Inzidenz sexueller Nebenwirkungen als auch auf Unterschiede zwischen den Medikamenten Bezug genommen. Das Kapitel schließt mit einer selbstkritischen Betrachtung der verwendeten Methoden und der analysierten Studiendaten und liefert synergistisch Implikationen für Forschung sowie Praxis. Das letzte Kapitel widmet sich einer kurzen zusammenfassenden Darstellung der Arbeit und endet mit einem Appell zur Aufmerksamkeit in Bezug auf sexuelle Nebenwirkungen medikamentös therapeutischer Ansätze bei Schizophrenie.

2 Material und Methoden

Während im vorangegangenen Kapitel sowohl die praktische und wissenschaftliche Relevanz des Themas sexueller Nebenwirkungen herausgearbeitet als auch das Fehlen aussagekräftiger und belastbarer Studien zu besagter Problematik dargestellt wurde, soll nun die zur Umsetzung der Forschungsziele gewählte Methodik näher erläutert werden. Die vorliegende Metaanalyse basiert auf einer Auswahl von Datensätzen aus 611 Studien, die zwar größtenteils bereits im Rahmen unterschiedlicher veröffentlichter Metaanalysen hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschten Effekten, jedoch bisher noch nicht in Bezug auf sexuelle Nebenwirkungen untersucht wurden.

Hierzu wurde die Datenbank von Studien zur Behandlung der Schizophrenie verwendet, welche von der Arbeitsgruppe „Evidenzbasierte Medizin in Psychiatrie und Psychotherapie“ unter Leitung Professor Leuchts aufgebaut wurde. Für die Extraktion sowie Auswertung der Studiendaten wurden arbeitsgruppeninterne Standards angewandt. Daher kann es unbeabsichtigt zu Überschneidungen in der Beschreibung der Methodik zwischen der vorliegenden Arbeit und anderen, teils publizierten Arbeiten ((Arndt 2020), (Hartmann 2020), (Huhn, 2019), (Krause, 2018a), (Krause, 2018b), (Krause, 2018c), (Krause, 2019), (Rabaioli 2018), (Samara, 2016), (Zhu, 2017a), (Zhu, 2017b), noch unveröffentlichte Doktorarbeit von Lio Bäckers) kommen. Neben der Mitarbeit an Datenextraktion, Qualitätsbewertung und Updatesuche hat die Verfasserin die für die vorliegende Arbeit benötigten Daten zu Studiencharakteristika und sexuellen NW aufbereitet, erneut überprüft und ergänzt sowie eigenständig ausgewertet.

2.1 Literatursuche und Datenbank

2.1.1 Literatursuche und Auswahl der Studien

Für die vorliegende Arbeit wurden die Studien aus mehreren Metaanalysen der Arbeitsgruppe zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipsychotika in verschiedenen Subgruppen akut erkrankter schizophrener Patienten berücksichtigt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über diese Metaanalysen.

Tabelle 1: Überblick über die Studienauswahl

Autor, Jahr	Charakteristika der eingeschlossenen Studien und Patienten	Anzahl eingeschlossener Studien
Huhn, 2019	„allgemeine“ Population von Patienten mit Schizophrenie; Dauer bis 12 Wochen	402
Krause 2018a	Kinder und Jugendliche	28
Krause 2018b	Prädominante Negativsymptomatik	21
Krause 2018c	Ältere Patienten	18
Krause 2019	Komorbider Substanzabusus	19
Samara 2016	Behandlungsresistente Schizophrenie	40
Zhu 2017a	Erste Episode einer Schizophrenie	22
unveröffentlicht	„allgemeine“ Patienten mit Schizophrenie, Dauer über 12 Wochen, einfach oder doppelt verblindet *	51

* im Rahmen der Literatursuche für Huhn 2019 identifiziert, aber nicht analysiert

Für diese Publikationen wurde jeweils eine Literatursuche in den Datenbanken Biosis, Clinicaltrials.gov, Cochrane Library, Embase, MEDLINE, PsycINFO, Pubmed und WHO ICTRP durchgeführt. Beispielhaft ist dem Anhang die Suchstrategie für die Publikation von Huhn et al. (Huhn, 2019) beigelegt. Die anderen - im Wesentlichen ähnlichen - Suchstrategien können den jeweiligen Publikationen entnommen werden. Zudem wurde die Datenbank der „Food and Drug Administration“ (FDA), die in den USA für die Zulassung neuer Medikamente zuständig ist, nach weiteren Studiendaten durchsucht und die jeweiligen Autoren mit der Bitte um weitere Informationen zu ihren Studien kontaktiert. Zuletzt wurde die Datenbank mittels einer systematischen Suche im „Cochrane Schizophrenia Group“ Studienregister am 31. 03. 2020 aktualisiert.

Die Ergebnisse der Literatursuche wurden anschließend von zwei Mitgliedern der Arbeitsgruppe unabhängig auf die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Eingeschlossen wurden hierbei alle randomisiert-kontrollierten Studien, in denen Antipsychotika untereinander oder mit Placebo verglichen wurden. Als randomisiert wurden auch „Matched Pair“-Studien gewertet, bei denen die Gruppenzuteilung der jeweiligen Partner randomisiert war. Bei diesem Studientyp wird durch paarweise Einteilung der Studienpopulation nach bestimmten Kriterien wie Alter oder Geschlecht versucht, eine möglichst gleichmäßige Verteilung dieser Merkmale zwischen den beiden Gruppen zu erreichen. Nicht eingeschlossen wurden cluster-randomisierte Studien.

Die Mehrzahl der Teilnehmer (mindestens 80%) mussten sich zu Beginn der Studie in der akuten Phase einer Schizophrenie oder einer Schizophrenie-ähnlichen Erkrankungen

(schizoaffektive Störung, schizophrene Psychose, wahnhaftige Störung, ältere Bezeichnungen wie „schizophrene Reaktion“) befinden. Es wurden Studien ab einer Dauer von drei Wochen berücksichtigt. Untersuchungen mit einer geplanten Behandlungszeit von mehr als 12 Wochen wurden als Langzeitstudien eingeordnet und separat analysiert. Hinsichtlich Sprache und Erscheinungsjahr wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Bezüglich der Dosierungen wurden alle Studienarme eingeschlossen, bei denen die Zieldosis flexibel vom Arzt titriert werden konnte, sowie solche, bei denen die feste Dosierung innerhalb des Bereichs lag, der im Konsensuspapier von Gardner et. al. vorgeschlagen wurde (Gardner, 2010). Für Studien, die sich auf Subgruppen (Kinder und Jugendliche, Ältere, mit vorwiegender Negativsymptomatik, zusätzlichem Substanzabusus, mit erster Episode einer Schizophrenie oder mit therapieresistenter Schizophrenie) bezogen, wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Dosierungen vorgenommen. Mehrere zulässige Dosierungen eines Medikaments in einer Studie wurden für die Analyse zusammengefasst.

Ausgeschlossen wurden Studien, die sich mit der Rückfallprophylaxe bei langzeiterkrankten, "stabilen" Patienten befassten. Bei Crossover-Studien, wurde nur der erste Zeitraum vor dem Wechsel in die Analyse miteinbezogen, um sog. „carry-over“-Effekte zu vermeiden. Aufgrund schwerwiegender Bedenken hinsichtlich der methodischen Qualität (Woodhead, 2016; Wu, 2009) wurden ausschließlich in der Volksrepublik China geplant und durchgeführte Studien aus den Analysen ausgeschlossen. Als Ausnahme galten jene, bei denen ein internationaler Pharmakonzern in Planung und Durchführung involviert war.

2.1.2 Extraktion der Studien

Die ausgewählten Studien wurden von zwei Mitgliedern der Arbeitsgruppe unabhängig voneinander extrahiert und die Daten in eine Microsoft Access-basierte Datenbank implementiert. Falls Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Quellen eines Datensatzes aus den Studien auftraten, wurden Daten der Pharmakonzerne über jene der FDA über den Angaben der Originalpublikationen und den Daten Clinicaltrials.gov priorisiert. Zudem wurden die Daten aus einer ITT-Analyse („intention-to-treat“, Einbezug aller Patienten, die auf das jeweilige Medikament randomisiert worden waren) jenen aus einer „per protocol“-Analyse (jene, die das vorgesehene Studienprotokoll bis zum Ende eingehalten haben) vorgezogen. Eine Zwischenposition nahm hier eine modifizierte ITT-Analyse ein, in die z. B. alle Patienten

miteinbezogen wurden, die mindestens eine Dosis der zugeordneten Medikation erhalten hatten.

Die Datensätze wurden automatisiert auf Unterschiede gescannt und diese anschließend zwischen den Reviewern diskutiert und bereinigt, falls notwendig unter Miteinbezug anderer Mitglieder der Arbeitsgruppe, bzw. Herrn Prof. Leuchts. Neben den Grundcharakteristika der Studien und der Teilnehmer (u. A. Jahr der Veröffentlichung, Anzahl und Altersdurchschnitt der Teilnehmer, Art der Verblindung) wurden zum Überbegriff „Sexuelle Nebenwirkungen“ folgende Items abgefragt:

- Zahl der Teilnehmer mit Libidoabnahme, falls möglich, auch die nach Männer und Frauen getrennten Zahlen
- Zahl der Teilnehmer mit Libidozunahme, falls möglich, auch die nach Männer und Frauen getrennten Zahlen
- Zahl der Teilnehmer mit Erektionsstörungen
- Zahl der Teilnehmer mit Ejakulationsstörungen
- Zahl der Teilnehmer mit Impotenz
- Zahl der Teilnehmer mit Amenorrhoe
- Zahl der Teilnehmer mit Dysmenorrhoe
- Zahl der Teilnehmer mit Galaktorrhoe, falls möglich, auch die nach Männer und Frauen getrennten Zahlen

Falls eine angegebene NW nicht exakt einer der hier dargelegten Formulierungen entsprach, wurde in einem Kommentarfeld die genaue Formulierung angegeben und dann beim Abgleich der Daten die Äquivalenz diskutiert. Aussagen wie „keiner der Teilnehmer litt an sexuellen Nebenwirkungen.“ oder „es traten keine prolaktinassoziierten Nebenwirkungen auf.“ konnten wir ohne nähere Informationen nicht verwerten, da darunter in der Literatur unterschiedlichste Einzelsymptome zusammengefasst werden. Es wurden lediglich dichotome Daten (NW liegt vor oder liegt nicht vor) erfasst, kontinuierliche Skalen wurden nicht berücksichtigt. Für die in dieser Arbeit vorgestellte Metaanalyse wurden schließlich alle Studien identifiziert, die mindestens für eine der oben genannten NW, separate Daten für mindestens zwei Studienarme aufwiesen.

2.1.3 Bewertung der methodischen Qualität der Studien (Risk of Bias)

Im Rahmen der Datenextraktion wurde, ebenfalls in der Microsoft-Access-Datenbank, die methodische Qualität der Studie in Anlehnung an das Risk of Bias Tool, Version 5.1.0 der Cochrane Collaboration eingeschätzt (Higgins, 2011).

Für die folgenden Bereiche wurde jeweils eine Zuordnung zu den Kategorien „niedriges Risiko einer Verzerrung“, „hohes Risiko einer Verzerrung“ oder „unklares Risiko“ vorgenommen:

- „Randomisierung“ (random sequence generation),
- „Geheimhaltung der Gruppenzuordnung“ (allocation concealment),
- „Verblindung von Patient und behandelndem Personal“ (blinding of participants and personnel),
- „Verblindung der Bewerter“ (blinding of outcome assessment),
- „Berichten der Ergebnisse aller randomisierten Patienten“ (incomplete outcome data),
- „Berichten aller erhobenen Studienergebnisse“ (selective reporting) und
- „Hinweise auf sonstige Probleme in Studiendesign oder –durchführung“ (other bias)

Das „Berichten der Ergebnisse aller randomisierten Patienten“ und das „Berichten aller Studienergebnisse“ wurde in der Datenbank hinsichtlich des primären Analyseziels (in diesem Fall der Effektivität in Bezug auf die Reduktion der schizophrenen Symptome) bewertet. Für die vorliegende Auswertung wurde dies übernommen.

2.2 Statistische Methoden

2.2.1 RevMan

Mittels einer Excel-Datei wurden die entsprechenden Daten aus der Datenbank kopiert und anschließend in das Programm RevMan (Review Manager), Version 5.4 (Cochrane Collaboration, 2020) übertragen. Da hier jeweils paarweise Vergleiche (zwischen den Studienarmen) angestellt wurden, und eine Studie pro Vergleich nur einmal eingefügt werden kann, war es teilweise nötig, für Studien mit mehreren verschiedenen Medikamentenarmen Duplikate zu erstellen. Diese wurden dann mit dem Studiennamen sowie einer Abkürzung des jeweiligen Vergleichs benannt. Die Studie Beasley 1996 (Autor und Jahr der Veröffentlichung) beispielsweise enthält einen Haloperidol-, einen Olanzapin- und einen Placeboarm, weswegen in RevMan die drei Studien Beasley 1996 HALOLA, HALPBO und OLAPBO angelegt wurden.

Für jedes Medikament (und Placebo) gibt es also eine Liste aller Outcomes, für die Daten vorhanden sind, und für jedes Outcome noch einmal eine Liste der vorhandenen Untergruppen, also von Medikamenten, die (für dieses spezielle Outcome) mit dem ersten Medikament verglichen worden sind.

Für alle vorhandenen Vergleiche wurden dann, für jede Studie einzeln, pro Arm Gesamtzahl der Studienteilnehmer und Anzahl der betroffenen Teilnehmer einander gegenübergestellt, und die entsprechenden Risikoverhältnisse (siehe nächster Abschnitt) berechnet.

2.2.2 Risk Ratio

Die „Risk Ratio“ (RR), auch relatives Risiko oder Risikoverhältnis als Maß für die Effektstärke bezeichnet in diesem Fall die relative Wahrscheinlichkeit, als Teilnehmer eines Studienarms im Vergleich zum Teilnehmer eines anderen Studienarms von einer Nebenwirkung betroffen zu sein. Das Risiko (Risk) einer Nebenwirkung für einen Patienten einer bestimmten Gruppe berechnet sich aus der Anzahl der Patienten, die in diesem Studienarm eine Nebenwirkung erleiden, geteilt durch die Anzahl aller Patienten im Studienarm. Für die Risk Ratio (oder das relative Risiko) wird das Risiko in Studienarm 1 durch das in Studienarm 2 geteilt.

Beim Wert 1 sind die Risiken in beiden Studienarmen exakt gleich, es besteht also kein Unterschied zwischen den beiden Medikamenten. Für Werte unter 1 besteht im Studienarm 1 ein geringeres Risiko, die Nebenwirkung zu erleiden („Medikament 1 ist überlegen“) und für Werte über 1 besteht im Studienarm 1 ein höheres Risiko („Medikament 2 ist überlegen“).

Aus den in RevMan verfügbaren Optionen absolute Risikodifferenz, RR und Odds Ratio (Chancenverhältnis) wurde die RR ausgewählt, da zum einen die absolute Risikodifferenz zwischen den unterschiedlichen Studien anfälliger für Heterogenität ist (u. A. abhängig von Dauer und Dosierung der Medikamente, Erfassung der NW), und zum anderen RRs allgemein intuitiver verstanden werden als Odds Ratios, wobei beide gerade bei selteneren Ereignissen sehr ähnliche Ergebnisse liefern (Viera, 2008).

2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Die Ergebnisse wurden in Tabellenform zusammengefasst, die Vergleiche von Medikamenten gegen Placebo wurden außerdem graphisch in Form eines sogenannten Forest Plots dargestellt. Hierbei werden die Risk Ratios der einzelnen Studien untereinander in jeweils einer

Zeile graphisch auf einer horizontalen Skala aufgetragen. In der Mitte der Skala befindet sich der Wert 1, bei dem kein Unterschied zwischen den Medikamenten besteht, links davon die Werte unter 1, die einen Vorteil für das erste Medikament anzeigen (aufgrund der englischen Version des Programms als „favours experimental“ bezeichnet), auf der rechten Seite die Werte über 1, bei denen ein Vorteil für das zweite Medikament besteht („favours control“).

Die errechneten Risk Ratios werden auf der x-Achse in Form eines Kästchens aufgetragen, dessen Größe der relativen Studiengröße (Teilnehmerzahl) entspricht. Horizontal durch das Kästchen verläuft zudem eine Linie, deren Länge die ebenfalls errechnete Standardabweichung der Risk Ratio angibt.

Für jede Untergruppe von Studien (also alle Studien, die ein bestimmtes Medikament mit einem bestimmten anderen vergleichen), wird außerdem ein Gesamtwert berechnet, der in Form einer Raute erscheint, deren horizontale Ausdehnung ebenfalls die Standardabweichung anzeigt. Dasselbe gilt für die unterste Raute, die das Gesamtergebnis des Vergleichs des Medikaments mit allen anderen Medikamenten darstellt. Die Berechnung des Gesamtwerts erfolgt gewichtet, je nach Präzision der Studie.

Statistische Signifikanz (auf einem Niveau von 5%) lässt sich zum einen an den angegebenen (95%-)Konfidenzintervallen ablesen, in denen für ein signifikantes Ergebnis der Wert 1 nicht enthalten sein darf; zum anderen lässt sich die Signifikanz auf einen Blick auch graphisch erfassen, da bei einem signifikanten Ergebnis die horizontalen Linien bzw. die Rauten die vertikale Linie beim Wert 1 nicht schneiden. Für den Gesamteffekt ist der p-Wert zudem auch in der linken Spalte („test for overall effect Z= (p=)“) angegeben.

Für die statistisch signifikanten Ergebnisse wurde zudem die NNTH berechnet, also die Anzahl von Patienten, die mit dem Medikament behandelt werden können, bis ein negatives Ereignis (hier eine der NW) auftritt.

Hierfür wurde die untenstehende Formel aus dem Cochrane Handbook (Schünemann HJ, 2021) verwendet. Das ACR, „absolute control risk“ oder Basisrisiko gibt hierbei das Risiko unter der jeweiligen Vergleichsintervention (Medikament) oder Placebo an.

$$NNT = \left| \frac{1}{ACR \times (1 - RR)} \right|$$

2.2.4 Heterogenität

Heterogenität bezeichnet den Anteil der Unterschiede zwischen den einzelnen Studien, der nicht durch zufällige Abweichung der erhaltenen Ergebnisse erklärt werden kann. Es gibt unterschiedliche Ursachen für Heterogenität, zum Teil liegen diese im Studiendesign begründet, wie in einer unterschiedlichen Verblindung, in unterschiedlich hohen Medikamentendosen oder Nachbeobachtungszeiträumen, zum Teil auch in der Zusammensetzung der Studienpopulation, wie in unterschiedlicher Geschlechter- oder Altersverteilung.

Heterogenität stellt a priori kein Ausschlusskriterium für eine Metaanalyse dar, je nach Zielstellung ist sie aber ein die Aussagekraft begrenzender Faktor. Falls die Heterogenität der gepoolten Untersuchungen besonders hoch ist, sodass die Durchführbarkeit einer Metaanalyse in Frage steht, kann das Bilden homogenerer Untergruppen zielführend sein.

Um sich bei der Beurteilung der Heterogenität nicht allein auf die visuelle Beurteilung der Forest Plots zu verlassen, wurde zudem für die jeweiligen Vergleiche der Chi²-Test durchgeführt. Dabei wird als Nullhypothese Homogenität der Studien angenommen. Ein P-Wert unter 0,05 spricht also gegen das Vorliegen von Homogenität und damit für Heterogenität. Zu bemerken ist jedoch, dass bei wenigen Studien in einem Vergleich dieser Test wenig sensitiv ist und Heterogenität leicht übersehen werden kann (Cumpston, 2020).

Zudem wurde der I²-Wert berechnet, welcher eine gewisse Quantifizierung der Heterogenität zulässt, indem er den Prozentsatz der Ergebnisunterschiede angibt, der sich nicht auf zufällige Abweichungen (durch die Auswahl der Stichprobe) zurückführen lässt. Ein hoher Wert spricht hier also für eine heterogene Studienlage. Feste Grenzwerte existieren nicht, aber es wurde beispielsweise vorgeschlagen, bei Werten um 25% von niedriger (wahrscheinlich eher nicht relevanter), um 50% von mittlerer und um 75% von hoher Heterogenität zu sprechen (Higgins, 2003). In der vorliegenden Arbeit wurde daher nur auf I²-Werte über 50% näher eingegangen. Zunächst wurden die Studiendaten erneut auf Extraktions- und Übertragungsfehler überprüft, anschließend wurde in den Studiencharakteristika (insbesondere Art der Erfassung sexueller NW, Studiendauer, Patientenkollektiv) nach möglichen Erklärungen gesucht, im Speziellen, wenn sich die Effekte zwischen den einzelnen Studien nicht nur in der Größe, sondern auch in der Richtung unterschieden.

2.2.5 Mantel-Haenszel-Methode und fixed-effects-Modell

Der Berechnung der Gesamteffekte können verschiedene Modelle zugrunde gelegt und in RevMan ausgewählt werden. Unter der Annahme, dass die Inzidenzen der einzelnen NW im eher niedrigen Bereich liegen (deutlich unter 10%) und in einigen Studien in mindestens einem, teils auch in beiden Armen, kein Ereignis auftritt, wurden für die vorliegende Analyse die Ereignisse im statistischen Sinne als selten definiert und daher die Mantel-Haenszel-Methode, ein fixed-effects-(FE-)Modell für die Berechnung der Effekte gewählt (Efthimiou, 2018).

Die Mantel-Haenszel-Methode geht wie alle FE-Modelle - stark vereinfacht gesagt - davon aus, dass die Unterschiede in den Studienergebnissen einzig durch zufällige Stichprobenfehler bedingt sind, während das random-effects-(RE-)Modell von einer grundsätzlichen Variabilität in den Studienergebnissen ausgeht, die nicht mit einer nicht-repräsentativ ausgewählten Stichprobe zusammenhängen muss. Das RE-Modell geht also von einer gewissen tatsächlichen Heterogenität der Studienergebnisse aus und passt abhängig von der vorliegenden Diversität der Studienergebnisse die Gewichtung der Einzelstudien an. Bei höherer Diversität werden die Ergebnisse kleinerer Studien stärker gewichtet, als dies im Verhältnis zur reinen Studiengröße der Fall wäre. Falls in den Studien keine wesentliche Heterogenität vorliegt, sind die Ergebnisse der beiden Modelle kaum unterschiedlich.

Falls eine gewisse Heterogenität (wie im RE-Modell postuliert) vorhanden ist, gleichen sich die Ergebnisse ebenfalls, im RE-Modell werden allerdings breitere Konfidenzintervalle errechnet. Andere FE-Modelle eignen sich entweder nicht gut für seltene Ereignisse (Inverse Varianz-Methode) oder können lediglich für Odds Ratios verwendet werden (wie die Peto-Methode, die zudem anfällig für Beeinflussung durch Unterschiede in der Studienarmgröße ist, wie sie bei einer 2:1 oder 3:1-Randomisierung zwangsläufig entstehen).

Die einzige in RevMan verfügbare RE-Methode basiert ebenfalls auf der Inverse-Varianz-Methode und ist daher für Analysen mit seltenen Ereignissen nicht empfohlen (Deeks, 2021). Da bei Vorliegen von Null-Werten (also kein Ereignis in mindestens einem Arm) deutlich häufiger mathematisch korrigiert werden muss als bei der Mantel-Haenszel-Methode, ist bei allen Inverse-Varianz-Methoden eine Beeinflussung der Ergebnisse durch das statistische Modell wahrscheinlicher.

2.2.6 Publikationsbias und Funnel Plot

Verschiedene Mechanismen können zu dem Phänomen führen, dass sich veröffentlichte und nicht-veröffentlichte Studien in ihren Ergebnissen systematisch unterscheiden. Statistisch signifikante Ergebnisse mit hohen Effektstärken können sowohl von Forscher- als auch von Zeitschriftenseite eher zur Veröffentlichung gelangen als solche, bei denen sich kein Unterschied zwischen beiden Interventionen findet. Dies wird als Publikationsbias bezeichnet und stellt ein Risiko dafür da, dass eine Metaanalyse, die sich ja überwiegend aus veröffentlichten Studien zusammensetzt, die tatsächliche Situation verzerrt abbildet.

Schon in der Literatursuche wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um das Risiko für diese Art des Bias zu verringern. Unter anderem wurde durch die Suche auch nach Studienprotokollen und die Abfrage von Daten der Zulassungsstudien bei der FDA die Suche auch auf möglicherweise unveröffentlichte Studien ausgedehnt. Falls aber tatsächlich nur das Studienprotokoll und keine Ergebnisse der beschriebenen Studie verfügbar waren, konnten die Daten auch nicht metaanalytisch integriert werden.

Um einen Hinweis auf das Vorliegen eines solchen Bias in den Daten zu erhalten, wurde parallel zu den Forest Plots Medikament gegen Placebo mit mindestens 10 berechenbaren Risk Ratios auch ein Funnel Plot erstellt. Mit diesem wird versucht, eine Asymmetrie in der Verteilung der vorliegenden (verfügbaren) Studien – als indirekten Hinweis auf einen Publication Bias – graphisch sichtbar zu machen. Jede Studie eines Vergleichs - in unserem Fall ein Medikament gegen ein anderes Medikament oder Placebo - wird hierzu entsprechend ihrer Effektstärke (x-Achse) und ihrer Studiengröße – bzw. dem Surrogatparameter Standardfehler des Effektmaßes – (y-Achse, kleinster Fehler, also größte Studiengröße oben) in ein Koordinatensystem eingetragen. Im Idealfall, also sofern weder Bias noch Heterogenität zwischen den Studien vorliegt, ergibt sich in Summe ein symmetrisches, trichter- („funnel“-)förmiges Bild der Punktwolke, da sich sowohl in kleinen als auch in großen Studien ein ähnlicher Wert der Effektstärke ergibt, erwartungsgemäß die Varianz der Werte allerdings mit zunehmender Studiengröße abnimmt. Die Unterschiede in den Effektstärken wären hierbei vollständig durch Stichprobenfehler erklärbar.

Ergeben sich jedoch Asymmetrien oder Lücken in der Punktwolke, kann dies darin begründet sein, dass statistisch signifikante, „positive“ Ergebnisse, vor Allem in kleineren Studien, eher publiziert werden und daher zur Analyse vorliegen (Page, 2021). In dieser Metaanalyse ist zudem möglich, dass erhobene Daten zu sexuellen NW nicht in die Publikation mit

aufgenommen wurden, falls entweder keine großen Unterschieden zwischen den Gruppen oder aber ein unerwünschtes Ergebnis gefunden wurden. Auf der anderen Seite kann eine Asymmetrie auch in verschiedenen anderen Faktoren begründet sein, darunter im selektiven Erwähnen von bestimmten Studienergebnissen, Unterschiede in der methodologischen Qualität zwischen kleineren und größeren Studien, tatsächliche Heterogenität (unterschiedliche Patientenkollektive, Unterschiede in der Erfassung der NW oder Unterschiede in der Intervention, bspw. Antipsychotikum, Dosierung). Zusätzlich kann eine Asymmetrie in den Effektstärken auch zufällig entstehen, gerade bei einer eher geringen Anzahl an Einzelstudien (Sterne, 2011). Da das Verfahren auf Symmetrie beruht, wurde es nur bei Metaanalysen mit mindestens 10 Studien angewandt.

2.3 Zusätzlich geplante Analysen

2.3.1 Sensitivitätsanalyse bezüglich der Art der Erfassung der Nebenwirkungen

Wie in Abschnitt 1.5 beschrieben, bestehen Hinweise, dass die Methodik der Erfassung (sexueller) Nebenwirkung einen deutlichen Einfluss auf ihre berichtete Häufigkeit hat. Daher sollen die Ergebnisse unter Einbeziehung aller Studien mit jenen verglichen werden, die man erhält, wenn nur Studien einbezogen werden, die NW mit standardisierten Fragebögen erfassen. Zusätzlich ist geplant, vergleichend die Ergebnisse der Studien zusammenzustellen, die einen Fragebogen speziell für sexuelle Nebenwirkungen verwenden.

2.3.2 Sensitivitätsanalyse bezüglich der Art der Verblindung

Es bestehen Hinweise darauf, dass die Art der Verblindung (offen, einfach oder doppelt verblindet) Auswirkungen auf die Wahrnehmung und damit das Berichten von NW haben kann. Daher soll die Analyse außerdem unter Einschluss lediglich der doppelt verblindeten Studien wiederholt werden.

2.3.3 Sensitivitätsanalyse zum Einfluss der Studiendauer

Ein Einfluss der Behandlungsdauer auf die Art und Häufigkeit der sexuellen NW soll mittels separater Analyse der Langzeitstudien (mehr als 12 Wochen Dauer) exploriert werden.

2.3.4 Subgruppenanalyse Männer und Frauen

Die Häufigkeit der NW bei Männern soll der bei Frauen gegenübergestellt werden. Dies ist naturgemäß lediglich für die Items Libidoab- und -zunahme sowie Galaktorrhoe möglich.

3 Ergebnisse

Nachdem im vorigen Kapitel die zur Beantwortung der Forschungsfragestellung verwendete Methodik näher dargelegt wurde, sollen nun die Resultate der Untersuchung berichtet werden. Hierfür werden zunächst die Charakteristika der Stichprobe genau beschrieben und anschließend auf die Inzidenz der Nebenwirkungen, falls vorhanden, auch getrennt für Männer und Frauen, sowie die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen eingegangen.

3.1 Beschreibung der Studien

3.1.1 Studiendesign

Die insgesamt 601 Studien der in Tabelle 1 aufgeführten Metaanalysen wurden im Rahmen einer Updatesuche ergänzt. Diese wurde am 31. 03. 2020 im „Cochrane Schizophrenia Group“ Studienregister durchgeführt. Aus 299 bisher nicht vorhandenen Referenzen wurden 98 relevante Referenzen zu 39 Studien hinzugefügt, 10 Studien dieser Studien waren nicht schon in den zuvor genannten Publikationen enthalten. Von den dann insgesamt 611 Studien enthielten 459 Studien Vergleiche zwischen für die vorliegende Analyse relevanten Medikamenten (alle „second generation antipsychotics“ (SGAs) und die gebräuchlichsten „first generation antipsychotics“ (FGAs): Chlorpromazin, Haloperidol und Perphenazin). Davon enthielten wiederum 112 Studien Informationen zu sexuellen NW. In 14 Studien waren die Informationen für die Analyse nicht verwertbar (4, da lediglich geschlechtsspezifische NW berichtet wurden, die Anzahl der Männer und Frauen aber nicht ersichtlich war, 10 aufgrund uneindeutiger Angaben (z. B. „keinerlei sexuelle Nebenwirkungen“ ohne nähere Beschreibung, oder Angaben zu gemischten Items wie Amenorrhoe/Galaktorrhoe), oder weil die Informationen nicht getrennt für die Studienarme berichtet wurden). Die 98 Studien mit

verwertbaren Informationen zu den aufgetretenen sexuellen NW machten einen Anteil von 21% unter allen Studien aus, die die sonstigen Einschlusskriterien erfüllten.

Es fanden sich Studien aus den Jahren 1968-2019. Die Anzahl der Teilnehmer rangierte von 28 bis 1996 pro Studie, insgesamt lag die Zahl aller Studienteilnehmer bei 28076. Die meisten Studien (83) waren auf eine eher kürzere Zeitspanne bis einschließlich 12 Wochen angelegt, 11 dauerten 13-51 Wochen und nur 4 Studien sahen einen Zeitraum von 52 Wochen und mehr vor. 83 Studien waren doppelblind angelegt, 5 hatten eine einfache Verblindung und 10 hatten ein offenes Design.

Bei drei Studien war die Erfassung von sexueller Dysfunktion unter Antipsychotikatherapie vorrangiges Ziel (Knegtering, 2004; Knegtering et al., 2006; de Boer, 2011), bei acht weiteren wurde dies als Ziel im Studienprotokoll oder im Methodenteil benannt.

3.1.2 Charakteristika der Teilnehmer

Die meisten Studien schlossen erwachsene Patienten ohne wesentliche sonstige Vorerkrankungen zur Behandlung einer akuten Episode einer bereits bekannten Schizophrenie ein. 5 Studien beschäftigten sich mit Kinder und Jugendlichen, eine Studie mit Patienten mit zusätzlichem Drogenabusus (Cannabiskonsumstörung), eine Studie mit Älteren (über 60 Jahren), 4 mit Patienten in ihrer ersten Episode, 4 mit Patienten mit überwiegender oder prominenter Negativsymptomatik und 5 mit Patienten mit behandlungsresistenter Schizophrenie. Das niedrigste Durchschnittsalter lag bei 14,8 Jahren, das höchste bei 71,2 Jahren. Die Geschlechterverteilung in den verschiedenen Studien differierte stark, wobei in vielen Studien der Frauenanteil eher niedrig war: 38 der 98 Studien hatten einen Frauenanteil von unter 30%, nur 8 einen Anteil von über 70%. Zwei Studien machten keine Angaben zur Verteilung.

Da nur für sehr wenige Studien überhaupt geschlechtsspezifische Daten zu den NW Libidoabnahme (9 placebokontrollierte und 6 sonstige Studien), Libidozunahme (3/4) und Galaktorrhoe (placebokontrolliert: 10 für Männer, 15 für Frauen/sonstige: 5 für Männer, 19 für Frauen) vorlagen, und zudem viele der Vergleiche kein Ereignis aufwiesen, wurde auf eine inferenzstatistische Subgruppenanalyse der Daten von Männern und Frauen zugunsten einer deskriptiven Aufstellung verzichtet.

3.1.3 Erfassung der sexuellen Nebenwirkungen

26 Studien (27%) verwendeten einen standardisierten Fragebogen oder ein standardisiertes Interview, das auch Aspekte der sexuellen Funktionsfähigkeit miteinbezog.

Nur 4 dieser Studien (de Boer, 2011; Kane, 2009; Knegtering, 2004; Lieberman, 2005) verwendeten allerdings einen speziell auf sexuelle NW ausgerichteten, standardisierten Fragebogen (ASEX, ASFQ, GISF), die Ergebnisse dieser Studien sind separat aufgeführt. Die anderen 22 Studien verwendeten allgemeine Nebenwirkungsfragebögen wie die UKU-SERS (14), den „Somatischen Befund“ der AMDP (5), SAFTEE-SI oder ANNSERS (je 1). 61 Studien erfassten lediglich die von den Patienten spontan (oder auf allgemeine Nachfrage) berichteten, die vom Untersucher beobachteten NW oder sie verwendeten nicht näher spezifizierte, nicht validierte Nebenwirkungschecklisten (7), für 11 Studien waren keine Informationen verfügbar. Etwas mehr als die Hälfte der Studien (59) gaben verwertbare Daten zu lediglich 1-2 NW an, 10 Studien zu 6 oder mehr verschiedenen NW. Hierbei wurden bspw. „Galaktorrhoe“ und „Galaktorrhoe Männer“ als zwei Arten von NW gezählt. Weitere Details zu den eingeschlossenen Studien können dem Anhang entnommen werden.

3.1.4 Qualität der Evidenz

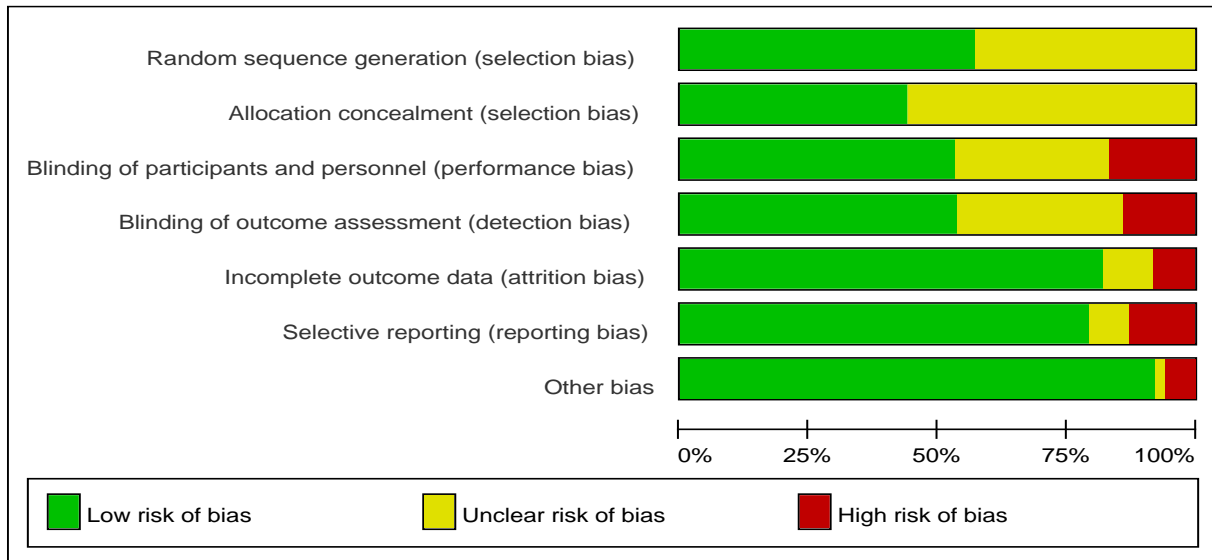
Die Qualität der verfügbaren Studien ist insgesamt als gut zu bewerten, wobei speziell in den Domänen „random sequence generation“ und „allocation concealment“ viele Studien als unklar bewertet werden mussten; häufig, da die Studien zwar als randomisiert bezeichnet wurden, aber keine genaueren Informationen zur Randomisierungsmethode und hinsichtlich der Maßnahmen zur Geheimhaltung der Randomisierungssequenz vorlagen.

Bei der Verblindung der Teilnehmer bzw. der Rater (Domäne 3 und 4) ist zu bemerken, dass offen angelegte Studien per se mit einem hohen Risiko zu bewerten waren. Auch hier kam die Bewertung „unklar“ häufig dadurch zustande, dass keine Informationen über die Bezeichnung „double blind“ hinaus vorlagen.

Für die Kategorien „incomplete outcome data“ und „selective reporting“ beziehen sich die Bewertungen auf die Darstellung der Effektivitätsergebnisse in den Studien. Diese wurden für die vorliegende Arbeit übernommen, da im Allgemeinen in den Publikationen ähnliche Strategien für das Berichten von Effektivität und NW verfolgt wurden. In der Domäne „other bias“ resultierte die Bewertung „hohes Risiko“ in 2 Fällen aus einem vorzeitigen Abbruch der

Studie (Azorin, 2006; Kane, 2011) und in 3 Fällen aus einem trotz Randomisierung deutlichen Unterschied zwischen den Studienarmen hinsichtlich Krankheitsschwere oder Subtyp der Erkrankung (Borison, 1992; Chouinard, 1990; Sikich, 2004).

Abbildung 1: Bewertung der Qualität der Evidenz anhand des Cochrane Risk of Bias Tools



In der folgenden Tabelle ist die Bewertung der verschiedenen „Risk of Bias“-Items für die einzelnen Studien dargestellt. Hierbei bezeichnet 1 ein niedriges, -1 ein hohes und 0 ein unklares Risiko der Verzerrung. Zusätzlich sind die Bewertungen farblich kodiert.

Um die Studienqualität auf der Ebene der einzelnen NW und Vergleiche besser bewerten zu können, sind die verschiedenen Risk of Bias-Items zusätzlich in den jeweiligen Forest Plots nach dem gleichen Farbschema aufgeführt.

Tabelle 2: Risk of Bias der eingeschlossenen Studien

study name	randomisation	allocation concealment	blinding of patients and study personnel	blinding of outcome assessment	missing outcomes	selective reporting	other bias
A1281050	0	0	0	0	0	0	0
Addington 2004	1	1	0	0	1	1	1
Altamura 2002	1	1	1	1	1	-1	1
Alvarez 2006	1	0	-1	-1	1	-1	1
Atmaca 2002	0	0	0	0	1	-1	1
Azarin 2006	0	0	0	0	1	1	-1
Beasley 1996a	1	1	1	1	1	1	1
Beasley 1996b	1	1	0	0	1	1	1
Beasley 1997	1	1	1	1	1	1	1
Bondolfi 1998	0	0	0	0	1	1	1
Borison 1992	1	0	1	1	1	1	-1
Brook 2005	1	1	-1	0	1	1	1
Brunette 2011	0	0	-1	0	-1	-1	1
Carrière 2000	1	1	1	1	1	1	1
Casey 2008	0	0	0	0	1	-1	1
Chouinard 1975	0	0	1	1	0	1	1
Chouinard 1990	0	0	1	1	0	0	-1
Clark 1968	0	0	1	1	-1	1	1
Clark 1968, 01383	0	0	1	1	-1	1	1
Clark 1970a	0	0	1	1	1	1	1
Clark 1972	0	0	1	1	-1	1	1
Claus 1992	0	0	-1	-1	1	1	1
Conley 2001	0	0	0	0	1	1	1
Cooper 2000a	0	0	1	1	1	1	1

Daniel 1999	1	0	0	0	1	1	1
Danion 1999	0	0	0	0	1	1	1
Davidson 2007	1	1	1	1	1	1	1
de Boer 2011	0	0	-1	-1	-1	0	1
DeMartinis 2012	1	1	1	1	1	1	1
Downing 2014	0	0	1	1	1	1	1
Gafoor 2010	1	1	-1	1	0	-1	1
Goff 1998	0	0	0	0	1	1	1
Grootens 2009	0	0	1	0	0	1	1
Gureje 2003	1	1	1	1	1	1	1
Hale 2000	1	1	1	1	1	1	1
HGDV 2007	1	1	-1	-1	0	1	1
Higuchi 2019	0	0	-1	-1	1	1	1
Honigfeld 1984b	0	0	1	1	0	0	1
Hoyberg 1993	0	0	1	1	1	1	1
Janssen CR012625	0	0	1	1	0	0	1
Jeste 2003	0	0	0	0	1	1	1
Jindal 2013	1	0	1	1	-1	1	1
Johnson NCT00397033	1	1	1	1	1	1	1
Johnson NCT00412373	1	1	1	1	1	1	1
Kahn 2008	1	1	-1	-1	1	1	1
Kane 2002	0	0	0	0	1	1	1
Kane 2006	0	0	0	0	1	1	1
Kane 2007b	1	1	1	1	1	1	1
Kane 2009 28 weeks	0	0	0	0	1	1	1
Kane 2010b	0	1	1	1	1	-1	-1
Keck 1998	1	0	0	0	1	1	1
Knegtering 2004	0	0	-1	-1	-1	-1	0
Knegtering 2006	0	0	-1	-1	1	-1	1
Kostakoglu 2001	1	1	-1	-1	0	1	1
Kryzhanovskaya 2009	1	1	1	1	1	1	1
Lecrubier 2006	1	1	1	1	-1	-1	1
Lieberman 2005 18months	0	0	1	1	1	1	1
Litman 2016	1	0	1	1	1	1	1

Loza 1999	1	0	-1	-1	1	1	1
Marder 1994	1	0	1	1	1	1	1
Marder 2007c	1	1	1	1	1	1	1
McEvoy 2007a	1	1	0	0	1	1	1
McEvoy 2007b	1	1	1	1	1	1	1
Möller 1997	1	1	1	1	1	1	1
Mortimer 2004	1	1	1	1	1	1	1
Murasaki 1993	0	0	0	0	0	1	1
Murasaki 2001	0	0	0	0	0	1	1
NCT00563706	0	0	1	1	1	1	1
NCT01614899	1	0	1	1	1	1	1
Olie 2006	0	0	0	0	1	1	1
Pagsberg 2017	1	1	1	1	1	1	1
Petit 1996	0	0	1	1	1	1	1
Peuskens 1995	1	1	1	1	1	1	1
Peuskens 1999	1	1	1	1	1	1	1
Potkin 2003	0	0	0	0	1	-1	1
Protocol ZIP-NY-97-019	0	0	0	0	0	0	0
Robinson 2015	1	0	1	1	1	1	1
Savitz 2015_26weeks	1	1	1	1	1	0	1
Schmidt 2014	1	1	1	1	1	-1	1
Sechter 2002	1	1	0	0	1	1	1
Sikich 2004	1	0	0	0	1	1	-1
Simpson 2004	1	1	1	1	1	-1	1
Singh 2011	1	1	1	1	0	1	1
Study 006	1	1	1	1	1	1	1
Study 115 2000	1	0	0	0	1	0	1
Study 196	1	1	1	1	1	1	1
Study 93202 2002	0	0	0	0	1	1	1
Study 94202 2002	0	0	1	1	1	1	1
Tollefson 1997	1	1	0	0	-1	1	1
Tran 1997	1	1	1	1	1	1	1
van Bruggen 2003	0	0	-1	-1	-1	1	1
van Kammen 1996	1	0	0	0	1	1	1

Yen 2004	0	0	-1	0	1	1	1
Zborowski 1995	1	1	1	1	1	1	1
Zhong 2006	1	1	1	1	1	1	1
Ziegler 1989	1	1	0	0	-1	1	1
Zimbroff 1997	1	1	0	0	1	-1	1
Zimbroff 2007	1	1	1	1	1	1	1

randomisation (Randomisierung), allocation concealment (verdeckte Gruppenzuordnung), blinding patients (Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte), blinding outcome (Verblindung der Rater für das Haupt-Outcome, i.d.R. Effektivität), missing outcomes (fehlende Werte, bspw. von Pat., die die Studie frühzeitig beendet haben), selective reporting (selektives Berichten der Studienergebnisse, hier in Bezug auf das Haupt-Outcome Effektivität), other bias (andere Hinweise auf Verzerrung oder andere offensichtliche Qualitätsmängel).

3.1.5 Anmerkungen zur Darstellung der Ergebnisse in den folgenden Abschnitten

Die Vergleiche der verschiedenen Medikamente gegen Placebo sind in den nachfolgenden Graphen und Tabellen alphabetisch angeordnet. Für die Anordnung der Vergleiche zwischen zwei Medikamenten wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit in den Tabellen und Graphen folgender Ansatz gewählt: Von den beiden Medikamenten wurde pro Vergleich jeweils das vorangestellt, das die Nebenwirkung bei einem größeren Anteil der Patienten verursacht hatte. Bei gleichem Anteil wurde alphabetisch sortiert. Die Vergleiche wurden anschließend zunächst nach dem ersten Medikament alphabetisch sortiert, und innerhalb dieser Gruppen nach dem zweiten Medikament. Statistisch signifikante Unterschiede sind farblich hervorgehoben und fett gedruckt. Die Forest Plots zu den einzelnen Medikamenten finden sich aus Platzgründen ebenfalls im Anhang.

Da sich im Allgemeinen keine qualitativen Veränderungen der Ergebnisse aus den Sensitivitätsanalysen ergaben, wurden die Ergebnisse in diesem Abschnitt lediglich in Textform zusammengefasst. Die detaillierten Werte können den Tabellen im Anhang entnommen werden.

3.2 Ergebnisse zum Item Libidoabnahme

3.2.1 Vergleiche gegen Placebo

Für 16 Studien (mit insgesamt 3195 Patienten) lagen zum Outcome Libidoabnahme Daten aus placebokontrollierten Studien vor. Das Symptom trat bei sieben bzw. einem Patienten in den Medikamenten- bzw. Placebogruppen auf, was einem absoluten Risiko von 0,4% (7/1838 Pat.) in den Medikamenten- und 0,07% (1/1357 Pat.) in den Placebogruppen entspricht.

Das relative Risiko betrug 1,47 (95%-CI 0,51-4,24; p(Z) 0,47) für Libidoabnahme in einer der Medikationsgruppen gegenüber dem in einer der Placebogruppen. Es zeigte sich also eine erhöhte Häufigkeit unter Medikamenten, der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant, es liegt keine statistische Heterogenität vor. Die Ergebnisse der einzelnen Medikamente sind zusätzlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3: Libidoabnahme - Medikament gegen Placebo

Libidoabnahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	16	1838	1357	7	1	1,47	0,51-4,24	0,47	2,61	0,86	0%		
ARI vs PBO	2	95	99	1	0	3,09	0,13-73,21	0,49					
HAL vs PBO	4	251	250	2	0	5,08	0,25-103,71	0,29					
LUR vs PBO	1	90	90	0	0								
OLA vs PBO	4	464	400	1	0	1,54	0,06-37,42	0,79					
PAL vs PBO	4	774	435	2	1	0,67	0,13-3,45	0,47	1,11	0,57	0%		
ZIP vs PBO	1	164	83	1	0	1,53	0,06-37,09	0,79					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

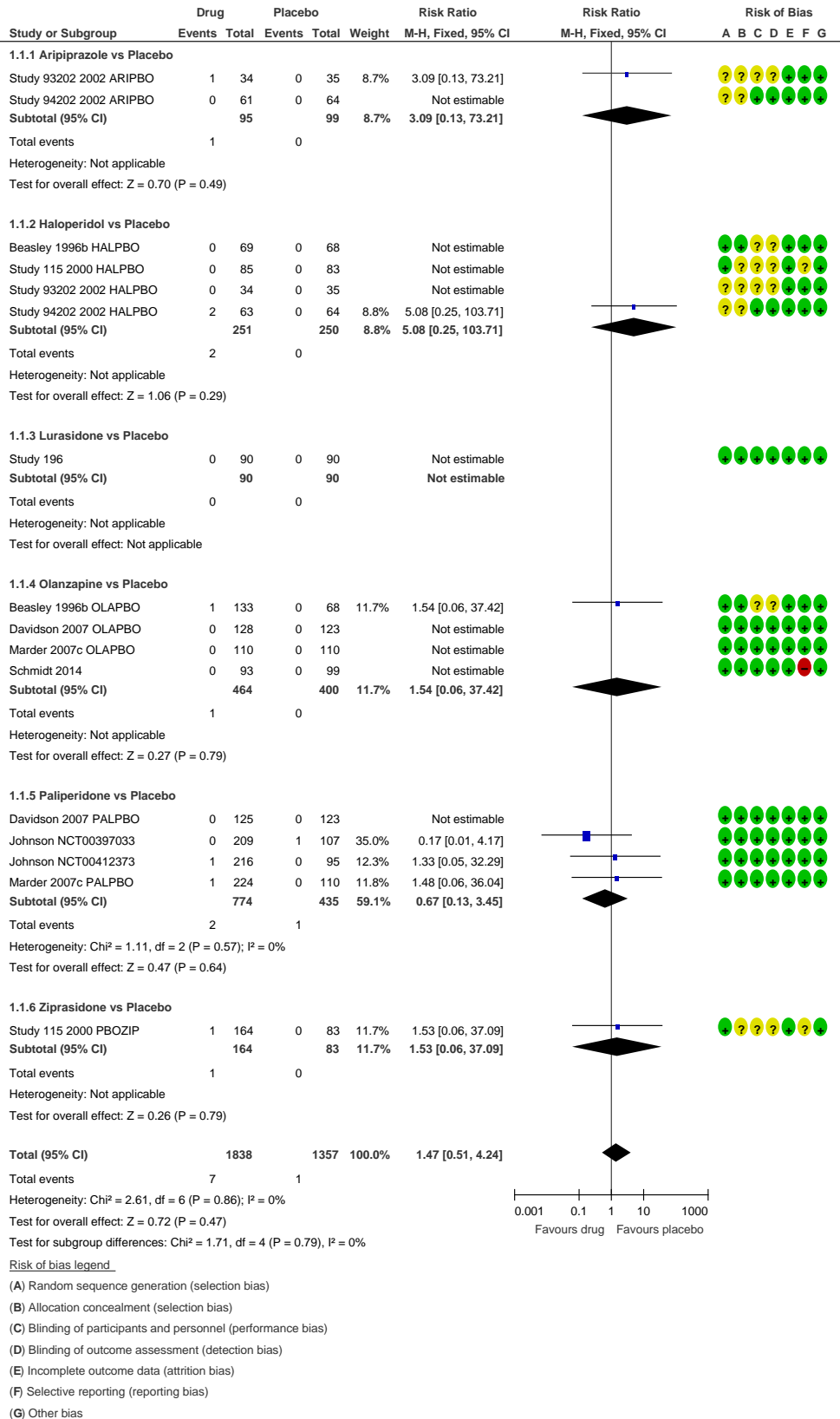


Abbildung 2: Forest Plot Libidoabnahme - Medikament gegen Placebo

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

3.2.1.1 Sensitivitätsanalysen

Lediglich eine der placebokontrollierten Studien (Schmidt, 2012) verwendete einen Fragebogen zur Erfassung von NW, bei einer Patientenzahl von 93 vs. 99 Patienten (OLA vs. PBO) wurde kein Ereignis berichtet. Alle Studien der primären Analyse waren doppelt verblindet, Daten aus Langzeitstudien lagen nicht vor.

3.2.1.2 Subgruppenvergleich Männer und Frauen

Im Vergleich gegen Placebo betrug das relative Risiko für eine Libidoabnahme bei Männern 1,63 (95%-CI 0,07-39,51; p(Z) 0,76) bei nur einer Studie (Marder, 2007) beruht. Die Inzidenz liegt bei 0,1% in den Medikamenten- und 0% in den Placebogruppen. Die Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei Frauen konnte kein Ereignis dokumentiert werden (s. Tabelle 5).

Tabelle 4: Libidoabnahme - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Männer

Libidoabnahme Männer	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	9	681	598	1	0	1,63	0,07-39,51	0,76					
ARI vs PBO	1	46	53	0	0								
HAL vs PBO	3	152	145	0	0								
LUR vs PBO	1	68	70	0	0								
OLA vs PBO	2	184	165	0	0								
PAL vs PBO	2	231	165	1	0	1,63	0,07-39,51	0,76					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 5: Libidoabnahme - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Frauen

Libidoabnahme Frauen	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	9	239	192	0	0								
ARI vs PBO	1	15	11	0	0								
HAL vs PBO	3	36	41	0	0								
LUR vs PBO	1	22	20	0	0								
OLA vs PBO	2	52	60	0	0								
PAL vs PBO	2	114	60	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

3.2.2 Vergleiche Medikament gegen Medikament

Für insgesamt 49 Studien (mit 14453 Patienten) lagen zum Outcome Libidoabnahme Daten für die Vergleiche zwischen den Medikamenten vor. Sie trat über alle Studien und Medikamente verteilt bei 1487 Patienten auf, was einem absoluten Risiko von 10% entspricht.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Vergleiche von zwei Medikamenten in Tabellenform zusammengefasst, die entsprechenden Forest Plots sind im Anhang zu finden.

Tabelle 6: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament

Libidoabnahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
CPZ vs OLA	3	36	74	9	11	1,66	0,76-3,63	0,20	0,10	0,95	0%		
CPZ vs ZIP	1	154	153	1	0	2,98	0,12-72,60	0,50					
CLO vs ANY	1	15	16	1	1	1,07	0,07-15,57	0,96					
HAL vs ARI	2	97	95	2	1	1,47	0,25-8,76	0,67	1,44	0,23	31%		
HAL vs RIS	2	246	478	27	46	1,17	0,75-1,84	0,48	0,39	0,53	0%		
HAL vs ZOT	1	63	63	1	0	3,00	0,12-72,27	0,50					
OLA vs HAL	3	1644	810	16	6	1,2	0,50-2,88	0,68	0,04	0,98	0%		
OLA vs PERPH	1	336	261	91	64	1,1	0,84-1,46	0,48					
OLA vs QUET	2	469	471	10	6	1,62	0,61-4,28	0,33	1,30	0,25	23%		
OLA vs ZIP	4	538	393	96	39	1,42	1,02-1,97	0,04	2,13	0,55	0%	24	11-504
PAL vs ARI	1	113	115	1	0	3,05	0,13-74,15	0,49					
PAL vs OLA	2	349	238	1	0	1,48	0,06-36,04	0,81					
PERPH vs QUET	1	261	337	64	69	1,20	0,89-1,62	0,24					
PERPH vs ZIP	1	261	185	64	35	1,30	0,90-1,87	0,17					
QUET vs ARI	1	55	58	8	7	1,21	0,47-3,10	0,70					
QUET vs ZIP	1	337	185	69	35	1,08	0,75-1,56	0,67					
RIS vs ARI	2	124	129	24	9	2,79	1,35-5,76	0,006	2,35	0,13	57%	8	3-41
RIS vs CLO	1	43	43	4	2	2,00	0,39-10,35	0,41					
RIS vs OLA	9	1119	1118	163	144	1,11	0,92-1,35	0,28	8,83	0,36	9%		
RIS vs PERPH	2	396	313	95	68	1,08	0,82-1,42	0,57	0,04	0,84	0%		
RIS vs QUET	4	534	534	35	13	2,66	1,47-4,82	0,001	0,80	0,85	0%	25	11-87
RIS vs ZIP	2	488	334	104	43	1,45	1,05-1,99	0,02	0,11	0,74	0%	18	8-156
ZIP vs AMI	1	60	63	1	0	3,15	0,13-75,79	0,48					
ZIP vs HAL	1	164	85	1	0	1,56	0,06-37,98	0,78					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

In einigen Vergleichen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten. Olanzapin war gegenüber Ziprasidon mit einem 1,42-fachen Risiko verbunden (95%-CI: 1,02-1,97; p(Z) 0,04, NNTH 24 (95%-CI 11-504)). Risperidon war mit einem höheren Risiko gegenüber sowohl Aripiprazol (2,79-fach (1,35-5,76), p(Z) 0,006, NNTH 8 (3-41)), als auch gegenüber Quetiapin (2,66-fach (1,47-4,82), p(Z) 0,001), NNTH 25 (11-87)) und Ziprasidon (1,45-fach (1,05-1,99), p(Z) 0,02, NNTH 18 (8-156)) verbunden.

Für den Vergleich von Risperidon gegen Aripiprazol ergab sich ein mittleres Maß an Heterogenität, wobei sich das Risikoverhältnis in der Größe, nicht aber in der Richtung unterschied. Eine mögliche Begründung könnte in der Art der Verblindung liegen, in der offenen Studie (de Boer, 2011) wurde ein größerer Unterschied zwischen den Medikamenten beobachtet als in der doppelblinden Studie (Robinson, 2015).

3.2.2.1 Sensitivitätsanalyse Erfassung

Betrachtete man lediglich die Studien mit standardisierter Erfassung der sexuellen NW, zeigte sich ein qualitativ unverändertes Bild. Die Gesamtinzidenz der Libidoabnahme war mit 14% jedoch etwas höher. Das höhere Risiko unter Olanzapin gegenüber Ziprasidon stellte sich nicht mehr statistisch signifikant dar. Bei zwei Vergleichen bestand relevante statistische Heterogenität: für Risperidon-Aripiprazol (Studien wie in der Gesamt-Analyse) und Risperidon-Olanzapin (3 Studien: Knegtering, 2006; Tran, 1997; van Bruggen, 2003) mit höherem Risiko unter Risperidon, eine größere Studie (Lieberman, 2005) fast ohne Risikounterschied zwischen den Medikamenten).

Die detaillierten Werte können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.2.2.2 Sensitivitätsanalyse Verblindung

Bei ausschließlicher Betrachtung der doppelt verblindeten Studien ergaben sich kaum qualitative Änderungen, es ergab sich teilweise eine höhere statistische Unsicherheit. Die Inzidenz blieb unverändert bei 10%, siehe auch die entsprechende Tabelle im Anhang.

3.2.2.3 Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Betrachtete man die Ergebnisse der 17 Langzeitstudien (mit einer Dauer von mehr als 12 Wochen), erhöhte sich die Gesamtprävalenz über alle Medikamentengruppen hinweg auf 16%.

Statistisch signifikant zeigte sich weiterhin das höhere Risiko unter Olanzapin- gegenüber Ziprasidontherapie (1,43-fach erhöht (1,01-2,02), P(Z) 0,04), NNTH 13 (6-529)) und das höhere Risiko unter Risperidon- gegenüber Quetiapin- (2,67-fach (1,10-6,50), p(Z) 0,03, NNTH 48 (15-785) und Ziprasidontherapie (1,41-fach (1-1,99), p(Z) 0,05, NNTH 13 (6-2299). Die detaillierten Werte können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.2.2.4 Deskriptiver Vergleich Libidoabnahme bei Männern und Frauen

Für Libidoabnahme bei Männern ergab sich über alle Medikamente hinweg eine Inzidenz von 7% (45/674 Pat.). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Risperidon und Aripiprazol (RR 17,00 (95%-CI 1,05-274,13); p(Z) 0,05; NNTH nicht berechenbar). Zudem wurde eine Tendenz für ein höheres Risiko unter Risperidon- gegenüber Olanzapintherapie (RR 6,32; 95%-CI 0,84-47,69; p(Z) 0,07) sichtbar. Die Unterschiede zwischen den Medikamenten waren aufgrund der kleinen Studiengröße und der niedrigen Ereigniszahlen mit einer größeren Unsicherheit behaftet.

Tabelle 7: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Männer

Libidoabnahme Männer	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
PAL vs OLA	2	231	184	1	0	1,75	0,07-42,38	0,73					
RIS vs ARI	1	18	18	8	0	17,00	1,05-274,13	0,05					
RIS vs OLA	1	19	20	6	1	6,32	0,84-47,69	0,07					
RIS vs QUET	1	16	19	6	4	1,78	0,61-5,23	0,29					
RIS vs ZIP	1	73	76	12	7	1,78	0,74-4,28	0,19					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), n.e. („not estimable“: nicht berechenbar), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Für Libidoabnahme bei Frauen ergab sich eine Inzidenz von 4% (10 von 247 Patientinnen), ohne belastbare Unterschiede zwischen den Medikamenten.

Tabelle 8: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Frauen

Libidoabnahme Frauen	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
OLA vs PAL	2	52	114	0	0								
RIS vs ARI	1	4	5	1	1	1,25	0,11-14,34	0,86					
RIS vs OLA	1	2	5	1	2	1,25	0,22-7,22	0,80					

RIS vs QUET	1	10	6	3	0	4,45	0,27-73,81	0,30
ZIP vs RIS	1	19	30	1	1	1,58	0,10-23,77	0,74

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

3.3 Ergebnisse zum Item Libidozunahme

3.3.1 Vergleiche gegen Placebo

Für 9 Studien (mit insgesamt 1433 Patienten) lagen zum Outcome Libidozunahme Daten aus placebokontrollierten Studien vor. Libidoabnahme trat bei 5 bzw. 9 Patienten in den Medikamenten- bzw. Placebogruppen auf, was einem absoluten Risiko von 0,6% in den Medikamenten- und 1,5% in den Placebogruppen entspricht.

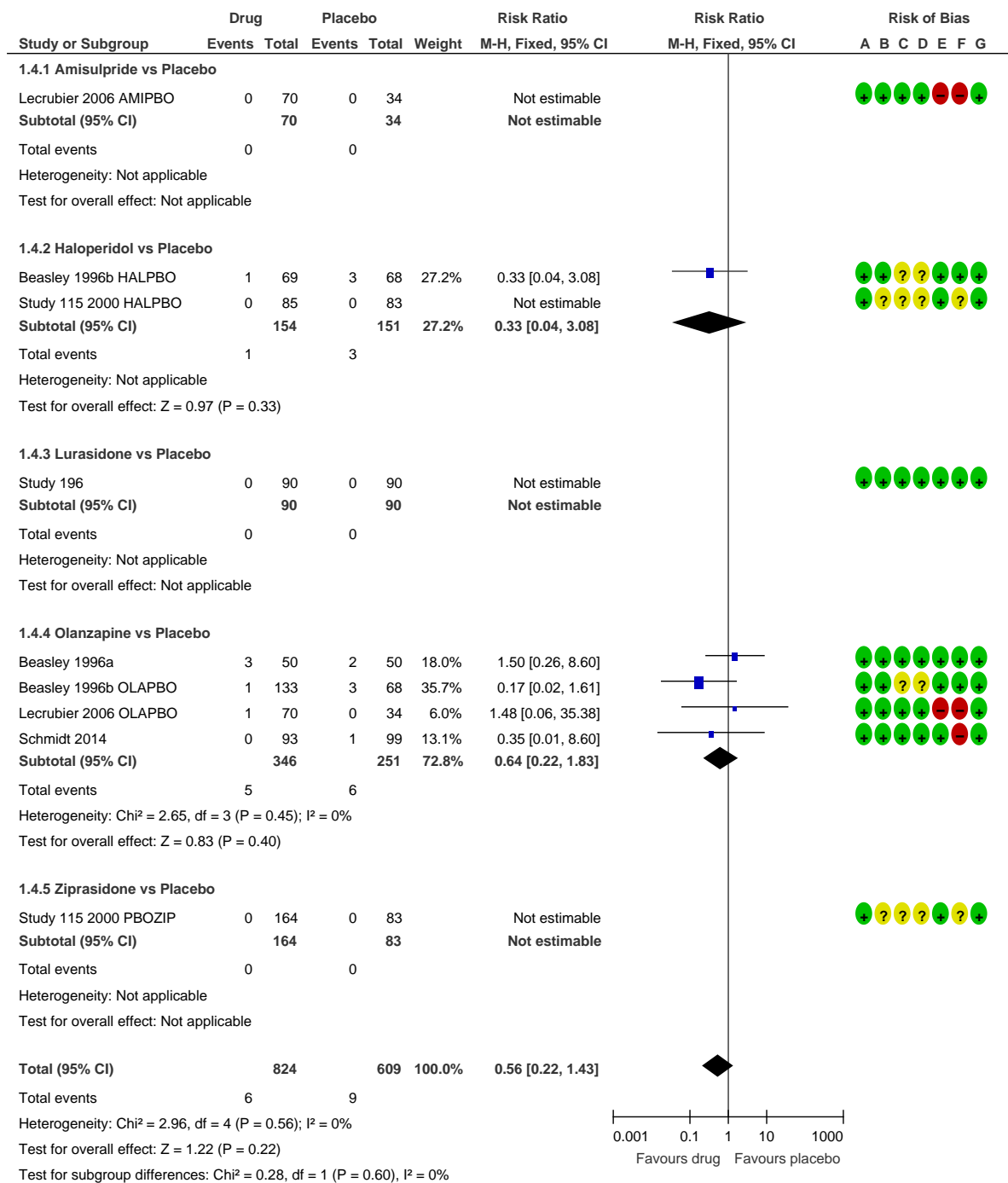
Das relative Risiko betrug 0,56 (95%-CI 0,22-1,43; p(Z) 0,22) für Libidozunahme in einer der Medikamentengruppen gegenüber dem in einer der Placebogruppen. Der Unterschied ist somit nicht statistisch signifikant, es liegt keine statistische Heterogenität vor.

Die Ergebnisse der einzelnen Medikamente sind zusätzlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 9: Libidozunahme - Medikament gegen Placebo

Libidozunahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	9	824	609	5	9	0,50	0,18-1,35	0,17	2,59	0,46	0%		
AMI vs PBO	1	70	34	0	0								
HAL vs PBO	2	154	151	1	3	0,33	0,04-3,08	0,33					
LUR vs PBO	1	90	90	0	0								
OLA vs PBO	4	346	251	4	6	0,56	0,18-1,74	0,32	2,38	0,30	16%		
ZIP vs PBO	1	164	83	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 3: Forest Plot Libidozunahme - Medikament gegen Placebo

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

3.3.1.1 Sensitivitätsanalysen

Für die Studien, die Libidozunahme mit speziellen Fragebögen erfasst hatten, ergab sich eine noch etwas niedrigere Inzidenz von 0,4% in den Medikamenten- und 0,6% in den Placebogruppen. Das relative Risiko lag bei 0,71 (95%-CI 0,09-5,88; p(Z) 0,75). Der Unterschied ist somit nicht statisch signifikant, es liegt keine statistische Heterogenität vor. Die entsprechende Tabelle findet sich im Anhang.

Alle placebokontrollierten Studien waren doppelt verblindet, sodass hierzu keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde.

Bei separater Betrachtung der Langzeitstudien ergab sich eine ebenfalls niedrigere Inzidenz (0,7% in den Medikamentengruppen und 0,0% in den Placebogruppen), das Risikoverhältnis änderte sich in Richtung eines höheren Risikos unter Medikamentenbehandlung (RR 1,48; 95%-CI 0,06-35,38; p(Z) 0,81). Dies umfasst allerdings die Daten nur einer Studie (mit mehreren Armen und in Summe nur einem Ereignis). Die entsprechende Tabelle findet sich im Anhang.

3.3.1.2 Subgruppenvergleich Männer und Frauen

Für Libidozunahme bei Männern (383 Pat. mit Medikament, 222 Pat. mit Placebo) und bei Frauen (183 Pat. mit Medikament, 102 Pat. mit Placebo) lagen lediglich placebokontrollierte Studien vor, in denen kein Ereignis auftrat.

Tabelle 10: Libidozunahme - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Männer

Libidozunahme Männer	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	5	383	222	0	0								
AMI vs PBO	1	50	22	0	0								
HAL vs PBO	1	60	54	0	0								
LUR vs PBO	1	68	70	0	0								
OLA vs PBO	1	42	22	0	0								
ZIP vs PBO	1	163	54	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 11: Libidozunahme - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Frauen

Libidozunahme Frauen	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	5	183	102	0	0								
AMI vs PBO	1	20	12	0	0								
HAL vs PBO	1	25	29	0	0								
LUR vs PBO	1	22	20	0	0								
OLA vs PBO	1	28	12	0	0								
ZIP vs PBO	1	88	29	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

3.3.2 Vergleiche Medikament gegen Medikament

Für insgesamt 18 Studien (mit 4783 Patienten) lagen zum Outcome Libidozunahme Daten für die Vergleiche zwischen den Medikamenten vor. Sie trat über alle Studien und Medikamente verteilt bei 114 Patienten auf, was einem absoluten Risiko von etwa 2% entspricht.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Vergleiche von zwei Medikamenten in Tabellenform zusammengefasst, die entsprechenden Forest Plots sind im Anhang zu finden.

Tabelle 12: Libidozunahme - Medikament gegen Medikament

Libidozunahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ARI vs QUET	1	58	55	5	3	1,58	0,40-6,30	0,52					
ARI vs RIS	2	129	124	4	2	1,87	0,35-9,85	0,46					
CPZ vs OLA	3	36	74	4	6	1,41	0,46-4,35	0,55	0,98	0,61	0%		
HAL vs OLA	3	744	1482	6	5	2,09	0,66-6,60	0,21	0,03	0,99	0%		
HAL vs ZIP	1	85	164	0	0								
OLA vs AMI	1	70	70	1	0	3,00	0,12-72,40	0,50					
OLA vs ZIP	2	69	72	3	0	4,19	0,48-36,21	0,19	0,08	0,77	0%		
PERPH vs RIS	1	52	55	7	5	1,48	0,50-4,37	0,48					
RIS vs HAL	1	457	226	37	17	1,08	0,62-1,87	0,79					
RIS vs OLA	1	167	172	1	0	3,09	0,13-75,30	0,49					
RIS vs ZIP	1	147	149	4	3	1,35	0,31-5,93	0,69					
ZOT vs HAL	1	63	63	1	0	3,00	0,12-72,27	0,50					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

In keinem Vergleich ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten, es ergab sich kein Hinweis auf statistische Heterogenität.

3.3.2.1 Sensitivitätsanalysen

In den Sensitivitätsanalysen zur Erfassung und zur Verblindung ergaben sich jeweils nur minimale Änderungen, die nicht zu einer relevanten Änderung der Effektschätzer oder der Inzidenz führten. Bei Betrachtung der Langzeitstudien ergab sich eine niedrigere Inzidenz von 0,6%. Die Details können den entsprechenden Tabellen im Anhang entnommen werden.

3.3.2.2 Subgruppenvergleich Männer und Frauen

In den 4 Studien, die Daten zum Item Libidozunahme bei Männern angaben, zeigte sich über alle Medikamente hinweg eine Inzidenz von 2% (9/513). Die Unterschiede zwischen den Medikamenten waren aufgrund der kleinen Studiengrößen und der niedrigen Ereigniszahlen mit einer größeren Unsicherheit behaftet.

Tabelle 13: Libidozunahme - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Männer

Libidozunahme Männer	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	1	50	42	0	0								
ARI vs RIS	1	18	18	3	1	3,00	0,34-26,19	0,32					
HAL vs ZIP	1	60	110	0	0								
RIS vs ZIP	1	105	110	4	1	4,19	0,48-36,88	0,20					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

In den 4 Studien, die Daten zum Item Libidozunahme bei Frauen angaben, zeigte sich über alle Medikamente hinweg eine Inzidenz von 1% (2/217). Die Unterschiede zwischen den Medikamenten waren aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen ebenfalls mit einer größeren Unsicherheit behaftet.

Tabelle 14: Libidozunahme - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Frauen

Libidozunahme Frauen	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	1	20	28	0	0								
ARI vs RIS	1	5	4	0	0								
HAL vs ZIP	1	25	54	0	0								
ZIP vs RIS	1	39	42	2	0	5,38	0,27-108,58	0,27					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

3.4 Ergebnisse zum Item Erektile Dysfunktion

3.4.1 Vergleiche gegen Placebo

Für 7 Studien (mit insgesamt 1046 Patienten) lagen zum Outcome Erektile Dysfunktion Daten aus placebokontrollierten Studien vor. Erektile Dysfunktion trat bei 4 bzw. einem Patienten in den Medikamenten- bzw. Placebogruppen auf, was einem absoluten Risiko von 0,7% in den Medikamenten- und 0,2% in den Placebogruppen entspricht.

Das relative Risiko betrug 1,76 (95%-CI 0,45-6,91; p(Z) 0,42) für Erektile Dysfunktion in einer der Medikamentengruppen gegenüber dem in einer der Placebogruppen. Der Unterschied ist somit nicht statistisch signifikant, es liegt keine statistische Heterogenität vor.

Die Ergebnisse der einzelnen Medikamente sind zusätzlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 15: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Placebo

Erektile Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	7	562	484	4	1	1,76	0,45-6,91	0,42	0,6	0,96	0%		
LUR vs PBO	2	225	142	1	0	1,39	0,06-33,62	0,84					
OLA vs PBO	1	49	59	1	0	3,6	0,15-86,44	0,43					
PAL vs PBO	1	134	67	1	0	1,51	0,06-36,6	0,8					
RIS vs PBO	3	154	216	1	1	1,47	0,17-12,32	0,72	0,35	0,56	0%		

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

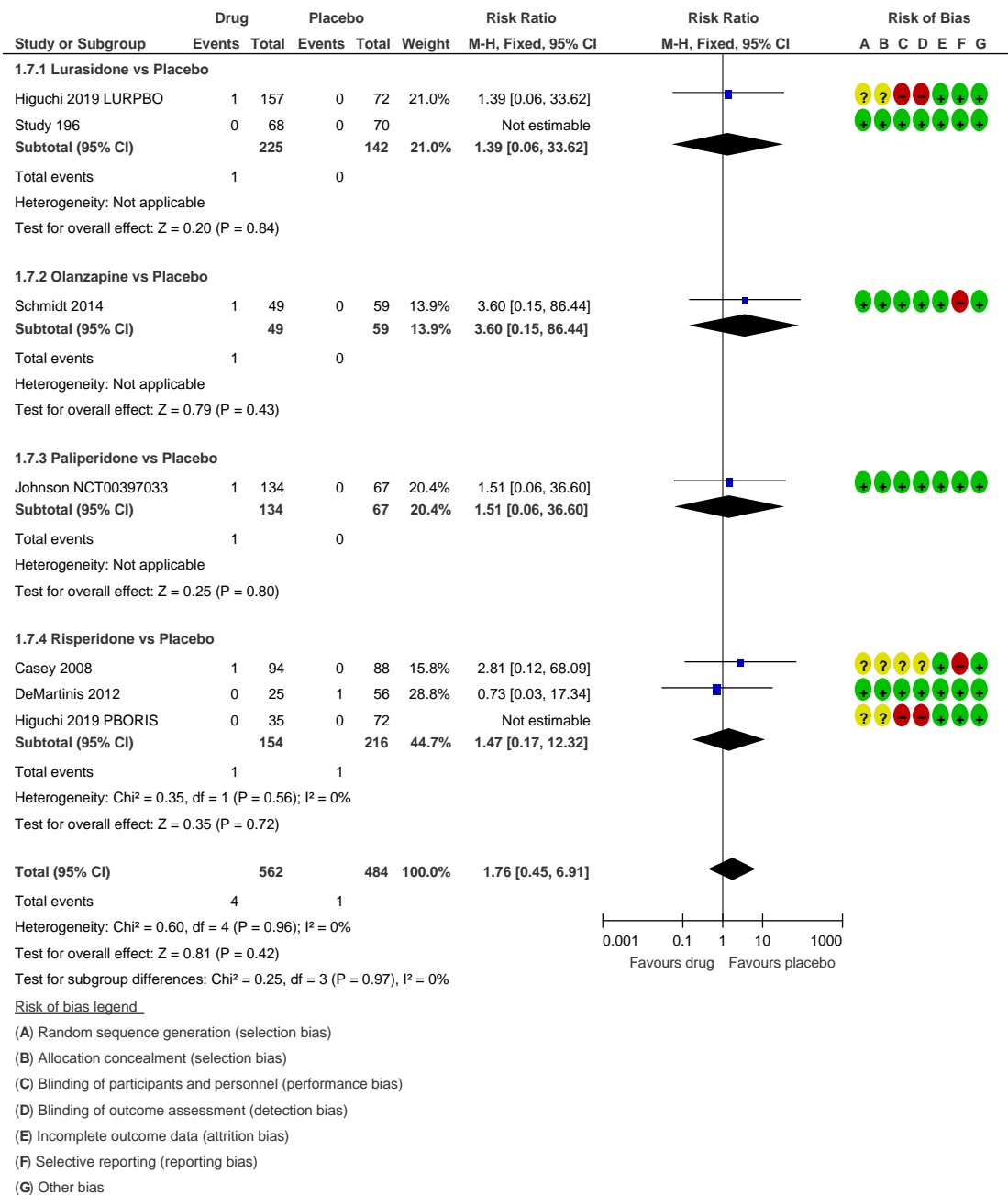


Abbildung 4: Forest Plot Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Placebo

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

3.4.1.1 Sensitivitätsanalysen

Lediglich eine der placebokontrollierten Studien verwendete einen speziellen Fragebogen, in der Olanzapingruppe wurde bei 49 Patienten ein Ereignis erfasst, in der Placebogruppe bei 59 Patienten keines (Schmidt, 2012), s. auch die entsprechende Tabelle im Anhang.

Alle placebokontrollierten Studien zu diesem Item waren doppelt verblindet, weswegen keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde. Langzeitstudien waren nicht vorhanden.

3.4.2 Vergleiche Medikament gegen Medikament

Für insgesamt 16 Studien (mit 2164 Patienten) lagen zum Outcome Erektile Dysfunktion Daten für die Vergleiche zwischen den Medikamenten vor. Sie trat über alle Studien und Medikamente verteilt bei 115 Patienten auf, was einem absoluten Risiko von 5% entspricht.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Vergleiche von zwei Medikamenten in Tabellenform zusammengefasst, die entsprechenden Forest Plots sind im Anhang zu finden.

Tabelle 16: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Medikament

Erektile Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ARI vs OLA	1	190	194	5	4	1,28	0,35-4,68	0,71					
ARI vs QUET	1	17	17	1	0	3,00	0,13-68,84	0,49					
CPZ vs OLA	2	5	18	1	3	1,46	0,42-5,16	0,55	0,19	0,66	0%		
HAL vs RIS	2	163	312	19	31	1,17	0,69-1,98	0,56	1,92	0,17	48%		
PAL vs ARI	1	73	76	1	0	3,12	0,13-75,42	0,48					
RIS vs AMI	1	87	83	3	0	6,68	0,35-127,42	0,21					
RIS vs ARI	1	18	18	4	0	9,00	0,52-155,86	0,13					
RIS vs LUR	1	35	157	0	1	1,46	0,06-35,18	0,81					
RIS vs OLA	2	155	158	10	1	7,22	1,35-38,72	0,02	0,47	0,49	0%	26	5-452
RIS vs PERPH	1	40	37	4	1	3,70	0,43-31,61	0,23					
RIS vs QUET	1	16	19	5	2	2,97	0,66-13,29	0,15					
RIS vs ZIP	1	105	110	7	7	1,05	0,38-2,88	0,93					
ZIP vs OLA	1	31	30	4	1	3,87	0,46-32,67	0,21					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

In einem Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis: Risperidon war gegenüber Olanzapin mit einem 7,22-fachen Risiko verbunden (95%-CI: 1,35-38,72; p(Z) 0,02, NNTH 26 (95%-CI 5-452)).

Hinweise auf statistische Heterogenität ($I^2=48\%$) ergaben sich einzig für den Vergleich von Haloperidol gegen Risperidon, in der einen Studie (Claus, 1992) zeigte sich ein höheres Risiko unter Risperidontherapie (3/16 Patienten), in der anderen (Peuskens, 1995) unter Haloperidoltherapie (19/150 Patienten). Beide Studien hatten eine ähnliche Studiendauer (12 bzw. 8 Wochen), ein ähnliches Patientenkollektiv, waren doppelt verblindet und erfassten die NW systematisch. Ein Unterschied bestand darin, dass die Patienten in Claus 1992 bei flexiblem Dosierungsschema durchschnittlich 12 mg Risperidon bzw. 10 mg Haloperidol erhielten, während in Peuskens 1995 (entsprechend unserer Vorgaben für feste Dosierungsschemata, s. 2.1.1), nur die Risperidonarme mit 4 und 8 mg in die Analyse eingeschlossen wurden, die Haloperidoldosis war hier auf 10 mg festgelegt.

3.4.2.1 Sensitivitätsanalysen

Bei Betrachtung lediglich der Studien mit validierten Fragebögen erhöhte sich die Gesamtinzidenz leicht auf 7%, unter 1310 Patienten wurden 96 Ereignisse berichtet. In der Richtung der Effekte ergab sich keine Änderung.

Nur wenige Studien waren nicht doppelt verblindet, sodass sich in dieser Sensitivitätsanalyse nur dezente Änderungen ergaben. Die Gesamtinzidenz blieb bei rund 5% (95 von 2048). Der Vergleich Risperidon-Olanzapin war nicht mehr statistisch signifikant, die Richtung des Risikoverhältnisses änderte sich nicht.

In den 3 Langzeitstudien ergab sich eine Gesamtinzidenz von 2% (13 von 703 Patienten). Weitere Details können den entsprechenden Tabellen im Anhang entnommen werden.

3.5 Ergebnisse zum Item Ejakulatorische Dysfunktion

3.5.1 Vergleiche gegen Placebo

Für 13 Studien (mit insgesamt 1759 männlichen Patienten) lagen zum Outcome Ejakulatorische Dysfunktion Daten aus placebokontrollierten Studien vor. Sie trat bei 55 bzw. 11 Patienten in den Medikamenten- bzw. Placebogruppen auf, was einem absoluten Risiko von 5% bzw. 2% entspricht.

Das relative Risiko betrug 2,79 (95%-CI 1,56-4,99; p(Z) 0,0005; NNTH 37; NNTH 95%-CI 17-118) für Ejakulatorische Dysfunktion in einer der Medikamentengruppen gegenüber dem in einer der Placebogruppen. Der Unterschied ist somit statistisch signifikant, es liegt moderate statistische Heterogenität vor.

Bei Betrachtung der einzelnen Medikamente zeigt sich, dass der Gesamteffekt stark vom Vergleich Sertindol gegen Placebo beeinflusst ist (RR 6,28; RR 95%-CI 2,55-15,41; p(Z) <0,0001; NNTH 8; NNTH 95%-CI 3-25). Unter Ausschluss der Sertindol-Daten ergibt sich eine RR von 0,71 (95%-CI 0,29-1,77; p(Z) 0,46), also ein sehr viel weniger eindeutiges Ergebnis mit einer Tendenz zu einem höheren Risiko in den Placebogruppen.

Die Ergebnisse sind zusätzlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 17: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo

Ejakulatorische Dysfunktion												NNTH	
Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	95%-CI
ALLE vs PBO	13	1037	722	55	11	2,79	1,56-4,99	0,0005	14,11	0,12	36%	37	17-118
AMI vs PBO	1	50	22	0	0								
HAL vs PBO	4	303	252	3	5	0,47	0,12-1,82	0,27	0,10	0,95	0%		
LUR vs PBO	1	68	70	0	0								
OLA vs PBO	2	101	81	2	0	2,21	0,25-19,42	0,47	0,20	0,66	0%		
RIS vs PBO	1	53	51	1	0	2,89	0,12-69,32	0,51					
SER vs PBO	3	299	192	49	5	6,28	2,55-15,41	<0,0001	0,21	0,90	0%	8	3-25
ZIP vs PBO	1	163	54	0	1	0,11	0,00-2,70	0,18					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

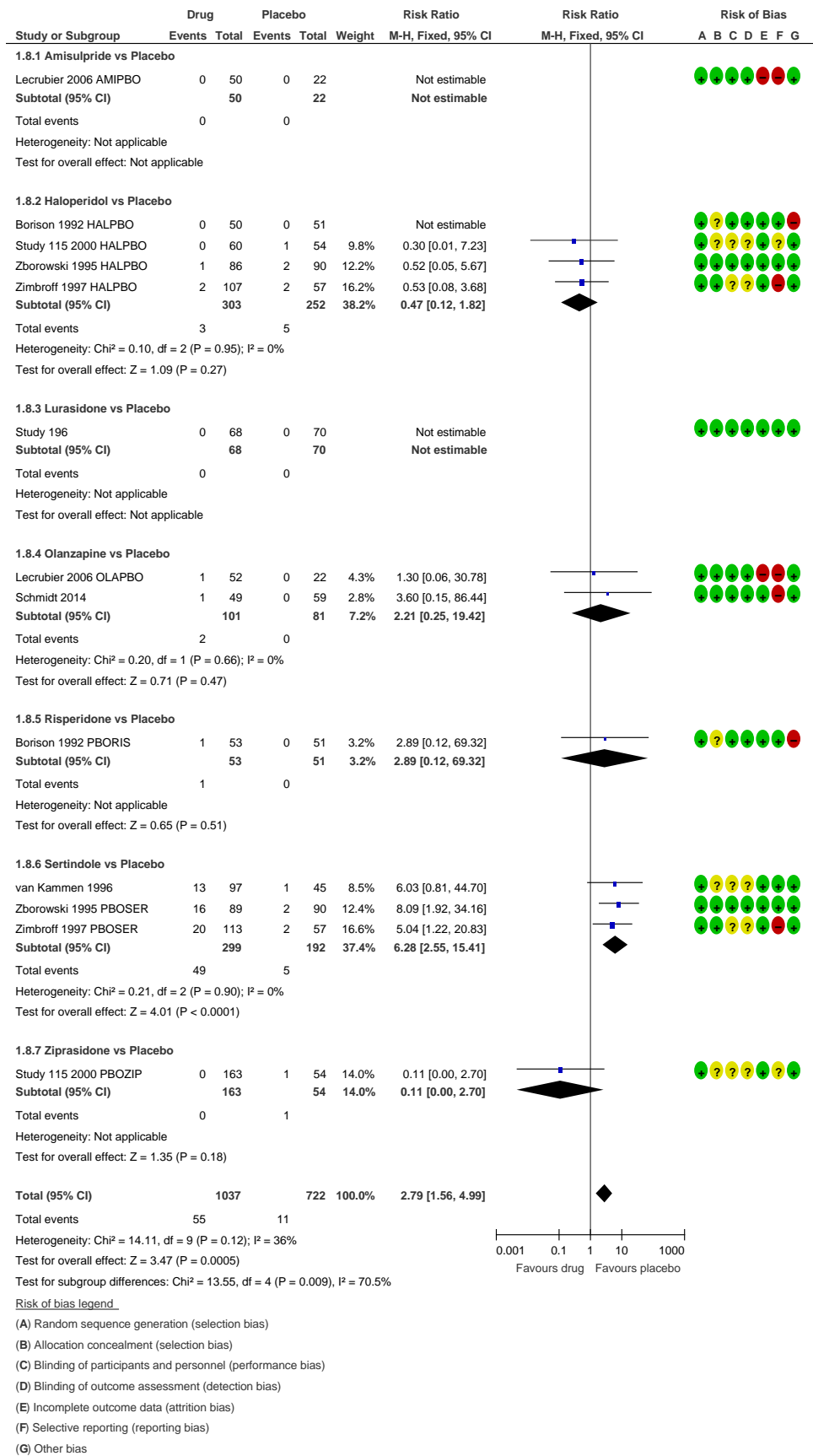


Abbildung 5: Forest Plot Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

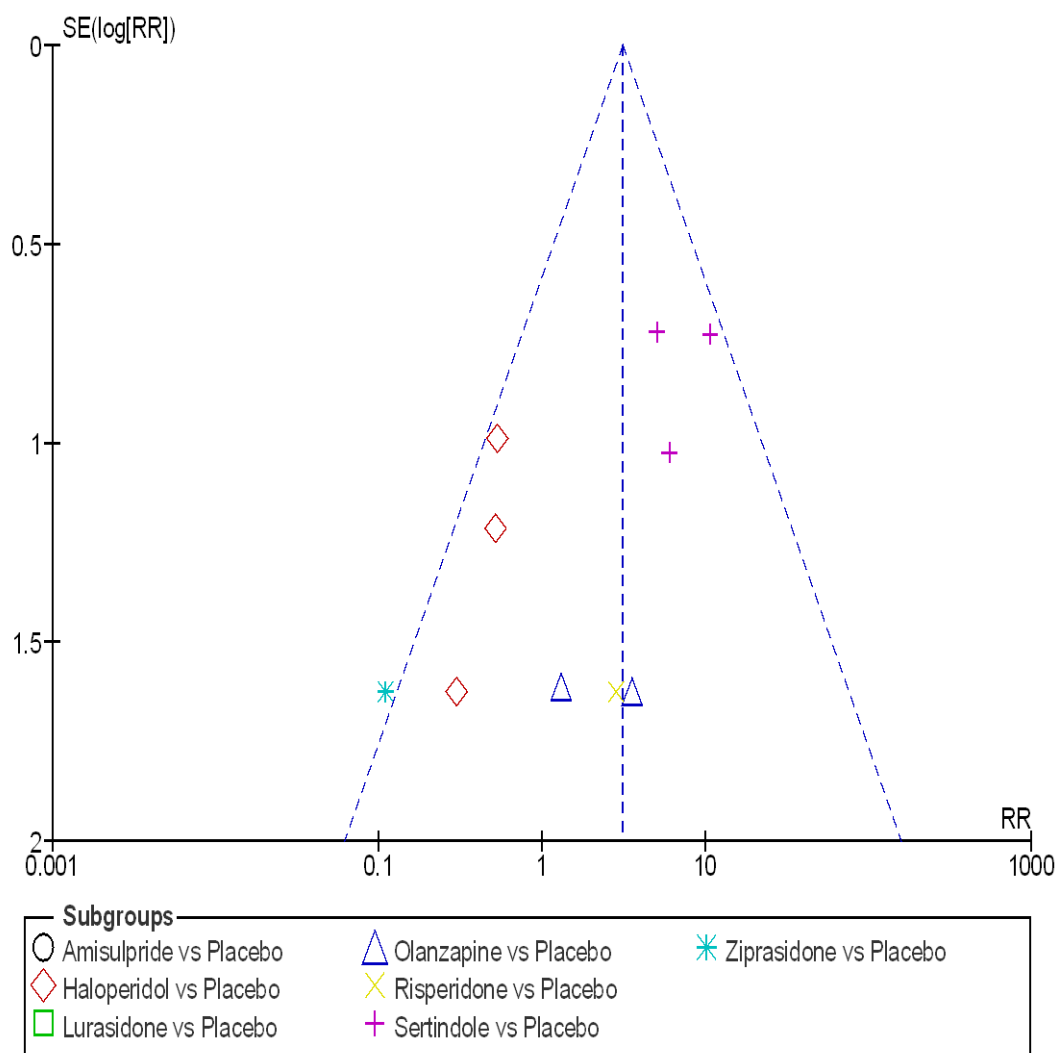


Abbildung 6: Funnel Plot Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo
 SE (standard error, Standardfehler), RR (Risk Ratio)

Im Funnel Plot zeigt sich eine gewisse Asymmetrie, mit einem eher höheren relativen Risiko in größeren Studien. Bei genauer Betrachtung zeigt sich auch hier, dass die Studien, in denen Sertindol mit Placebo verglichen wird, systematisch von allen anderen Studien abweichen. Unter Ausschluss der Sertindolstudien ergibt sich ein weitgehend symmetrisch aussehender Funnel Plot.

3.5.1.1 Sensitivitätsanalysen

Bei Betrachtung lediglich der Studien mit speziellen Fragebögen verringerte sich die Inzidenz in den Medikamentengruppen auf 1% (2/151), in den Placebogruppen trat bei 103 Patienten kein Ereignis auf. In der Richtung der Effekte ergab sich insgesamt keine Änderung.

Alle Studien waren doppelt verblindet, sodass auf diese Sensitivitätsanalyse verzichtet wurde. Es lag eine Langzeitstudie (Lecrubier, 2006) mit mehreren Armen vor, weder im Placeboarm mit 22 Patienten, noch in den beiden Medikamentenarmen mit insgesamt 102 Patienten trat ein Ereignis auf. Details können den entsprechenden Tabellen im Anhang entnommen werden.

3.5.2 Vergleiche Medikament gegen Medikament

Für insgesamt 31 Studien (mit 5910 Patienten) lagen zum Outcome Libidoabnahme Daten für die Vergleiche zwischen den Medikamenten vor. Sie trat über alle Studien und Medikamente verteilt bei 220 Patienten auf, was einem absoluten Risiko von 4% entspricht.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Vergleiche von zwei Medikamenten in Tabellenform zusammengefasst, die entsprechenden Forest Plots sind im Anhang zu finden.

Tabelle 18: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Medikament

Ejakulatorische Dysfunktion													
Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	2	174	173	1	1	1,01	0,14-7,19	0,99	0,86	0,35	0%		
ARI vs QUET	1	17	17	1	0	3,00	0,13-68,84	0,49					
CPZ vs ZIP	1	122	103	2	1	1,69	0,16-18,36	0,67					
HAL vs ZIP	2	151	449	0	1	1,04	0,04-25,31	0,98					
OLA vs CPZ	2	18	5	2	0	1,79	0,10-31,17	0,69					
OLA vs HAL	1	869	427	1	0	1,48	0,06-36,15	0,81					
RIS vs AMI	1	87	83	3	0	6,68	0,35-127,42	0,21					
RIS vs ARI	1	18	18	5	0	11,00	0,65-185,35	0,10					
RIS vs HAL	4	380	224	30	12	1,34	0,72-2,48	0,36	1,22	0,75	0%		
RIS vs OLA	5	283	288	20	4	3,95	1,61-9,69	0,003	2,29	0,68	0%	25	9-119
RIS vs PERPH	1	40	37	6	0	12,05	0,70-206,72	0,09					
RIS vs QUET	2	265	280	5	2	2,54	0,62-10,38	0,20	0,02	0,88	0%		
RIS vs ZIP	1	72	75	8	4	2,08	0,66-6,62	0,21					
SER vs HAL	3	358	277	61	5	9,29	3,81-22,62	<0,00001	0,45	0,80	0%	7	3-20
SER vs RIS	2	222	141	35	7	3,11	1,44-6,71	0,004	0,83	0,36	0%	10	4-46
ZIP vs OLA	2	115	122	2	1	1,71	0,23-12,44	0,60	0,33	0,57	0%		

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse

In einigen Vergleichen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten. Risperidon war gegenüber Olanzapin mit einem 3,95-fachen Risiko

für Ejakulatorische Dysfunktion verbunden (95%-CI 1,61-9,69; p(Z) 0,003; NNTH 25 (95%-CI 9-199)). Sertindol war mit einem höheren Risiko gegenüber sowohl Haloperidol (9,29-fach (3,81-22,62), p(Z) <0,00001, NNTH 7 (95%-CI 3-20)), als auch gegenüber Risperidon (3,11-fach (95%-CI 1,44-6,71), p(Z) 0,004), NNTH 10 (95%-CI 4-46)) verbunden.

3.5.2.1 Sensitivitätsanalyse Erfassung

Betrachtete man lediglich die Studien mit speziellen Fragebögen, zeigte sich ein im Wesentlichen unverändertes Bild. Die Gesamtinzidenz lag weiterhin bei rund 4%. Weiterhin statistisch signifikant war lediglich der Vergleich von Risperidon gegen Olanzapin (RR 3,68 (95%-CI 1,37-9,88); p(Z) 0,01; NNTH 13 (95%-CI 4-88)). Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.5.2.2 Sensitivitätsanalyse Verblindung

Bei ausschließlicher Betrachtung der doppelt verblindeten Studien ergaben sich kaum Änderungen. Die Inzidenz lag weiterhin bei rund 4%, bei den in der primären Analyse signifikanten Vergleichen ergab sich für Sertindol keine Änderung, der Effektschätzer im Vergleich Risperidon gegen Olanzapin stellte sich noch etwas höher dar (RR 4,62 (95%-CI 1,59-13,45; p(Z) 0,005; NNTH 24 (95%-CI 7-145)). Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.5.2.3 Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Lediglich 5 Studien boten Langzeitdaten, die Inzidenz lag bei 3% (21/740 Pat.). Weiterhin statistisch signifikant stellte sich der Vergleich von Risperidon gegen Olanzapin dar (RR 4,25 (95%-CI 1,35-13,37; p(Z) 0,01; NNTH 12 (95%-CI 4-112)). In den anderen vorhandenen Vergleichen (Amisulprid-Olanzapin, Risperidon - Amisulprid) ergab sich keine Änderung. Eine Übersicht findet sich in der entsprechenden Tabelle im Anhang.

3.6 Ergebnisse zum Item Impotenz

3.6.1 Vergleiche gegen Placebo

Für 16 Studien (mit insgesamt 2345 Patienten) lagen zum Outcome Impotenz Daten aus placebokontrollierten Studien vor. Libidoabnahme trat bei 8 bzw. 6 Patienten in den Medikamenten- bzw. Placebogruppen auf, was einem absoluten Risiko von 0,58% in den Medikamenten- und 0,62% in den Placebogruppen entspricht.

Das relative Risiko betrug 0,85 (95%-CI 0,39-1,85; p(Z) 0,68) für Impotenz in einer der Medikamentengruppen gegenüber dem in einer der Placebogruppen. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant, es zeigte sich keine statistische Heterogenität. Die Ergebnisse sind zusätzlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 19: Impotenz - Medikament gegen Placebo

Impotenz	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	16	1371	974	8	6	0,85	0,39-1,85	0,68	5,50	0,90	0%		
CPZ vs PBO	1	41	37	1	0	2,71	0,11-64,65	0,54					
HAL vs PBO	3	172	167	2	2	0,95	0,14-6,62	0,96	0,00	0,96	0%		
OLA vs PBO	4	354	293	1	2	0,56	0,12-2,70	0,47	1,47	0,48	0%		
PAL vs PBO	3	433	231	1	1	0,41	0,05-3,22	0,39	0,55	0,46	0%		
RIS vs PBO	1	53	51	1	0	2,89	0,12-69,32	0,51					
ZIP vs PBO	3	281	158	2	1	0,90	0,20-4,12	0,89	1,77	0,41	0%		
ZOT vs PBO	1	37	37	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

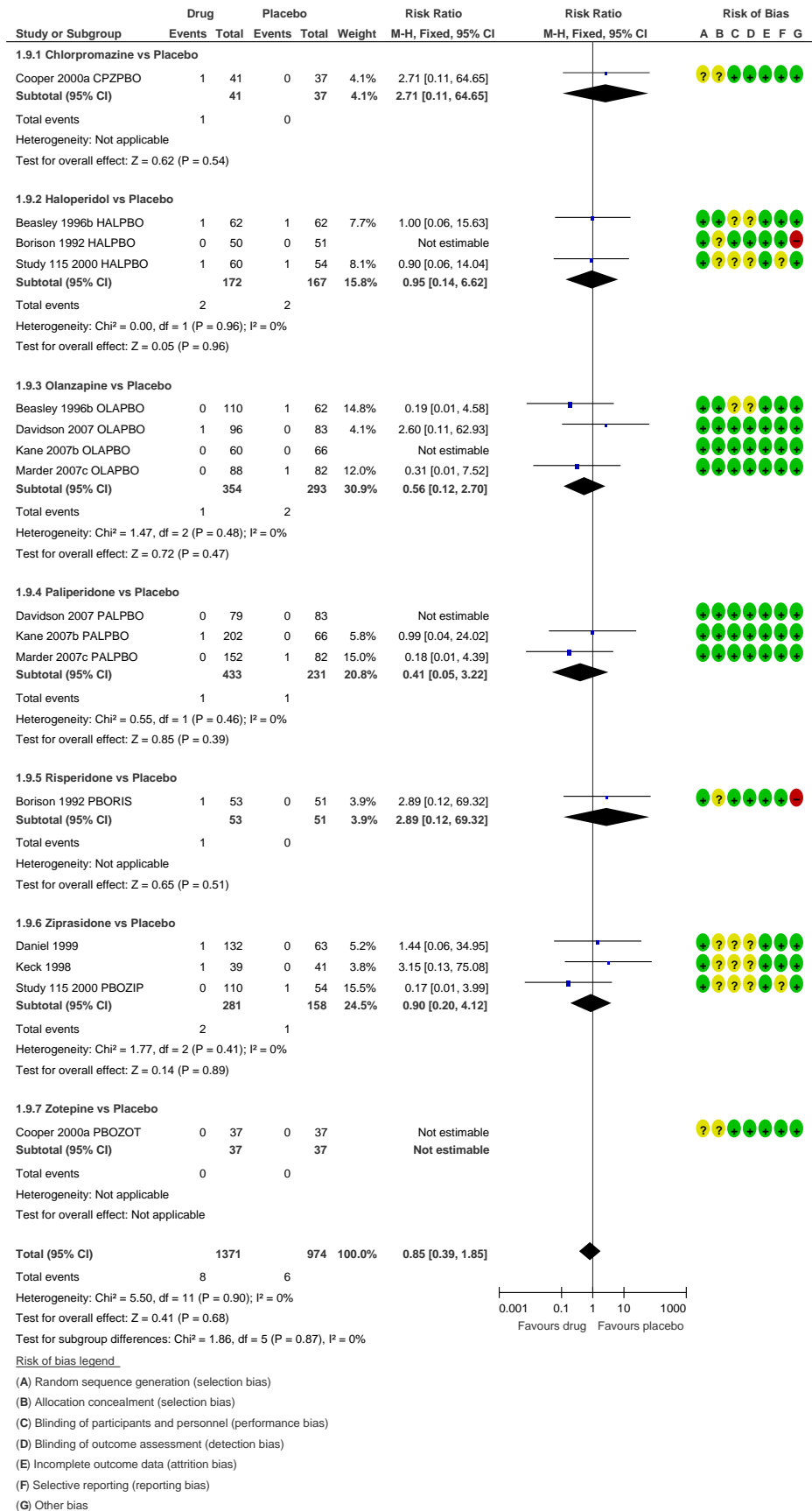


Abbildung 7: Forest Plot Impotenz - Medikament gegen Placebo

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

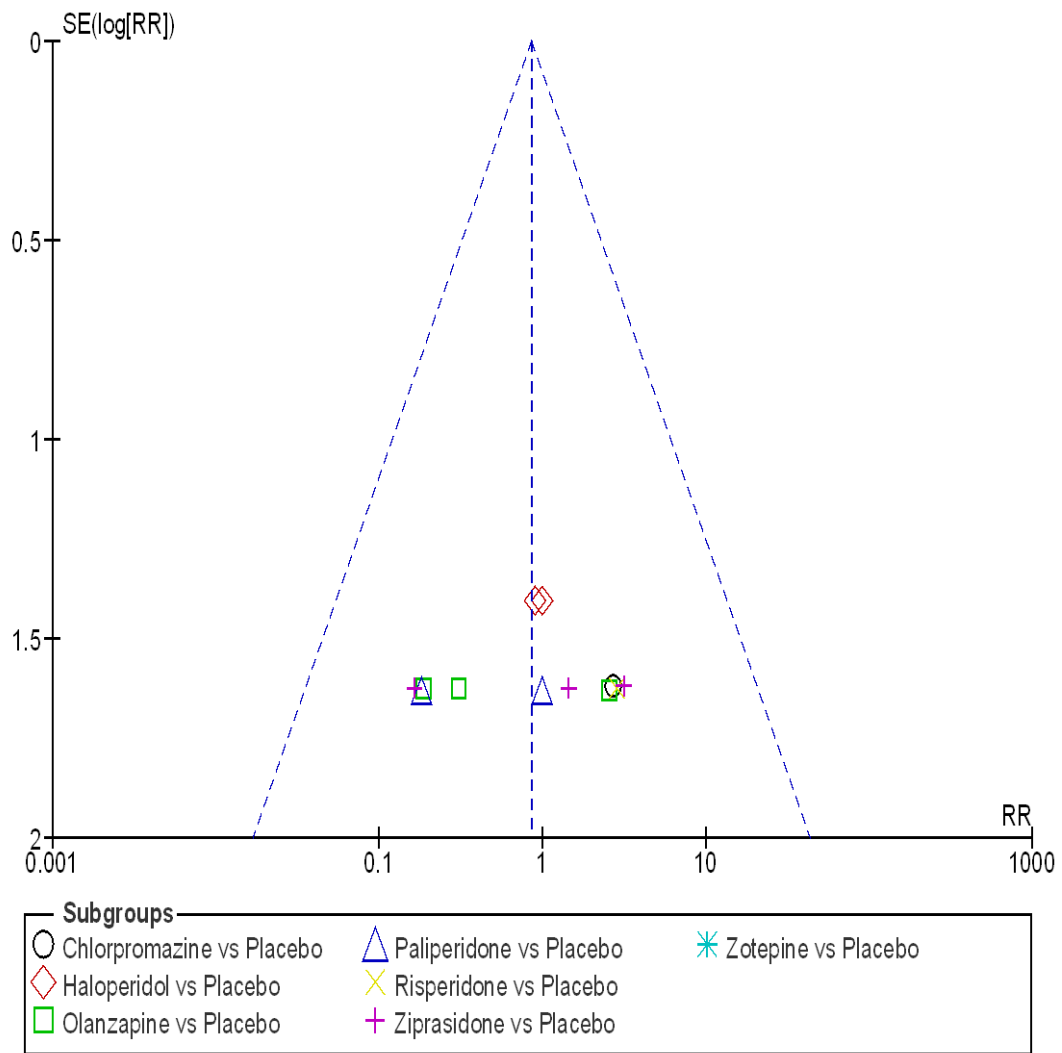


Abbildung 8: Funnel Plot Impotenz - Medikament gegen Placebo

SE (standard error, Standardfehler), RR (Risk Ratio)

Für die placebokontrollierten Studien zum Item Impotenz zeigt sich ein im Wesentlichen symmetrischer Funnel Plot. Durch die Rarität der Ereignisse (in beiden Gruppen) ergeben sich relativ hohe Werte für den Standardfehler des Effektschätzers, weswegen sich nicht die typische Trichterform ergibt.

3.6.1.1 Sensitivitätsanalysen

Weder Placebokontrollierte Studien mit validierten Fragebögen noch Langzeitstudien waren vorhanden. Die placebokontrollierten Studien mit Daten zu Impotenz waren doppelt verblindet, sodass die entsprechende Sensitivitätsanalyse entfiel.

3.6.2 Vergleiche Medikament gegen Medikament

Für insgesamt 20 Studien (mit 4925 Patienten) lagen zum Outcome Impotenz Daten für die Vergleiche zwischen den Medikamenten vor. Sie trat über alle Studien und Medikamente verteilt bei 48 Patienten auf, was einem absoluten Risiko von 1% entspricht.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Vergleiche von zwei Medikamenten in Tabellenform zusammengefasst, die entsprechenden Forest Plots sind im Anhang zu finden.

Tabelle 20: Impotenz - Medikament gegen Medikament

Impotenz	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs HAL	2	125	130	1	1	1,03	0,15-6,96	0,97	1,06	0,30	6%		
CPZ vs ZIP	1	122	103	5	1	4,22	0,50-35,56	0,19					
CPZ vs ZOT	1	41	37	1	0	2,71	0,11-64,65	0,54					
HAL vs OLA	2	489	979	5	3	3,11	0,81-11,91	0,10	0,14	0,71	0%		
HAL vs ZIP	3	167	415	2	1	2,80	0,50-15,77	0,24	0,56	0,76	0%		
OLA vs AMI	1	121	124	1	0	3,07	0,13-74,72	0,49					
OLA vs PAL	3	244	433	1	1	1,71	0,19-15,72	0,63	0,12	0,73	0%		
RIS vs AMI	1	66	71	3	0	7,52	0,40-142,93	0,18					
RIS vs HAL	1	53	50	1	0	2,83	0,12-67,97	0,52					
RIS vs OLA	3	260	272	10	5	2,13	0,74-6,14	0,16	0,61	0,74	0%		
RIS vs QUET	1	249	261	3	0	7,34	0,38-141,30	0,19					
SER vs RIS	1	54	59	3	0	7,64	0,40-144,52	0,18					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse

Für keinen der Vergleiche ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten, es ließ sich eine Tendenz für ein höheres Risiko unter Haloperidol gegenüber Olanzapin ablesen (RR 3,11 (95%-CI 0,81-11,91); p(Z) 0,10).

3.6.2.1 Sensitivitätsanalyse Erfassung

Es waren lediglich 3 Studien mit speziellen Fragebögen vorhanden, die Gesamtinzidenz lag weiterhin bei etwa 1% (15/1652 Pat.). Für die vorhandenen Vergleiche ergaben sich zwar dezente Änderungen der Effektschätzer, die Konfidenzintervalle waren jedoch sehr breit, signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten waren weiterhin nicht auszumachen. Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.6.2.2 Sensitivitätsanalyse Verblindung

Lediglich eine Studie war nicht doppelt verblindet, sodass sich nur minimale Änderungen ergaben, diese können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.6.2.3 Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

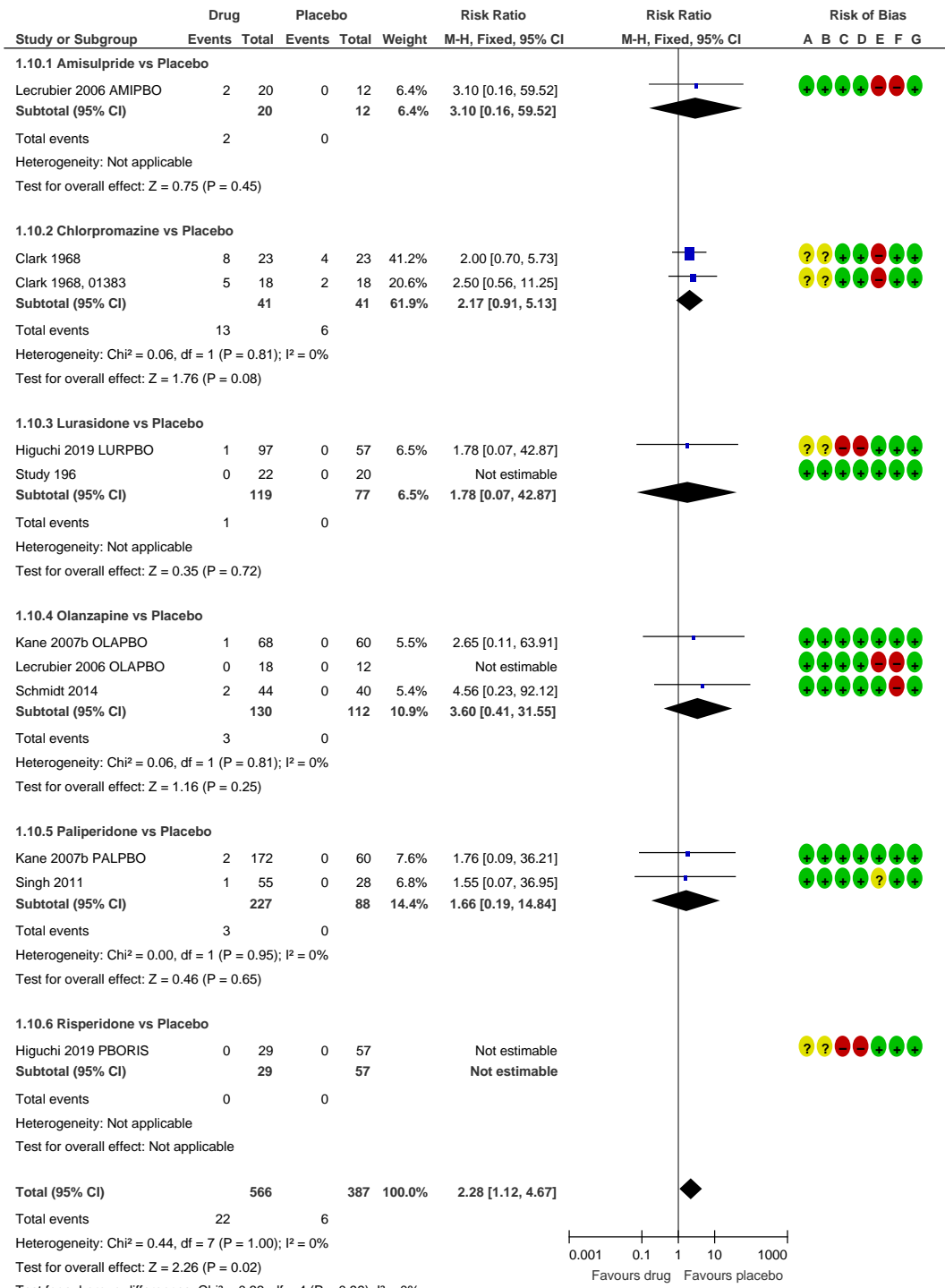
Für 4 Langzeitstudien lagen für die Vergleiche zwischen den Medikamenten Daten zu Impotenz vor. Es ergab sich eine Gesamtinzidenz von 2% (12/639 Pat.) ohne belastbare Unterschiede zwischen den Medikamenten. Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.7 Ergebnisse zum Item Amenorrhoe

3.7.1 Vergleiche gegen Placebo

Für 11 Studien (mit insgesamt 953 Patientinnen) lagen zum Outcome Amenorrhoe Daten aus placebokontrollierten Studien vor. Libidoabnahme trat bei 22 bzw. 6 Patientinnen in den Medikamenten- bzw. Placebogruppen auf, was einem absoluten Risiko von 4% in den Medikamenten- und 2% in den Placebogruppen entspricht.

Das relative Risiko betrug 2,28 (95%-CI 1,12-4,67; $p(Z)$ 0,02; NNTH 51 (95%-CI 18-538)) für Amenorrhoe in einer der Medikamentengruppen gegenüber dem in einer der Placebogruppen. Der Unterschied ist somit statistisch signifikant, es liegt kein Hinweis auf statistische Heterogenität vor ($I^2=0\%$). Kein einzelnes Medikament unterschied sich statistisch signifikant von Placebo, die entsprechenden Effektschätzer deuteten jedoch in die gleiche Richtung. Die Ergebnisse sind zusätzlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 9: Forest Plot Amenorrhoe - Medikament gegen Placebo

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Tabelle 21: Amenorrhoe - Medikament gegen Placebo

Amenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	11	566	387	22	6	2,28	1,12-4,67	0,02	0,44	1,00	0%	51	18-538
AMI vs PBO	1	20	12	2	0	3,1	0,16-59,52	0,45					
CPZ vs PBO	2	41	41	13	6	2,17	0,91-5,13	0,08	0,06	0,81	0%		
LUR vs PBO	2	119	77	1	0	1,78	0,07-42,87	0,72					
OLA vs PBO	3	130	112	3	0	3,6	0,41-31,55	0,25	0,06	0,81	0%		
PAL vs PBO	2	227	88	3	0	1,66	0,19-14,84	0,65	0	0,95	0%		
RIS vs PBO	1	29	57	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

3.7.1.1 Sensitivitätsanalyse Erfassung

Unter Betrachtung der drei Studien mit speziellen Fragebögen zeigte sich ein in der Richtung ähnliches Bild, die Inzidenz in den vorhandenen Medikamentengruppen (Amisulprid und Olanzapin) war mit 5% (unter 82 Pat.) etwas höher, in den Placebogruppen trat bei 64 Patientinnen kein Ereignis auf. Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.7.1.2 Sensitivitätsanalyse Verblindung

Alle vorhandenen Studien waren bereits doppelt verblindet, sodass auf die Sensitivitätsanalyse verzichtet wurde.

3.7.1.3 Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

In den vier Langzeitstudien ergab sich ein qualitativ ähnliches Bild (RR alle Medikamente gegen Placebo 2,25 (96%-CI 0,98-5,18); p(Z) 0,06; I² 0%), die Inzidenz war jedoch sowohl in den Medikamenten- (19%), als auch in den Placebogruppen (9%) deutlich höher. Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.7.2 Vergleiche Medikament gegen Medikament

Für insgesamt 36 Studien (mit 2745 Patientinnen) lagen zum Outcome Amenorrhoe Daten für die Vergleiche zwischen den Medikamenten vor. Sie trat über alle Studien und Medikamente verteilt bei 285 Patientinnen auf, was einem absoluten Risiko von 10% entspricht.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Vergleiche von zwei Medikamenten in Tabellenform zusammengefasst, die entsprechenden Forest Plots sind im Anhang zu finden.

Tabelle 22: Amenorrhoe - Medikament gegen Medikament

Amenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs HAL	2	76	72	18	9	1,69	0,86-3,33	0,13	0,70	0,40	0%		
AMI vs OLA	3	131	123	22	8	2,19	1,11-4,34	0,02	1,75	0,42	0%	13	5-140
AMI vs QUET	1	46	36	16	8	1,57	0,76-3,24	0,23					
AMI vs RIS	1	69	71	1	1	1,03	0,07-16,13	0,98					
AMI vs ZIP	2	71	60	17	5	2,80	1,17-6,72	0,02	0,02	0,90	0%	7	3-71
ARI vs RIS	1	5	4	0	0								
CPZ vs ZIP	1	32	50	4	1	6,25	0,73-53,44	0,09					
HAL vs OLA	2	72	101	9	8	1,10	0,47-2,54	0,83					
HAL vs QUET	1	39	36	9	8	1,04	0,45-2,40	0,93					
HAL vs RIS	3	94	173	14	17	1,10	0,60-2,01	0,76	2,05	0,36	3%		
HAL vs ZIP	1	39	41	9	5	1,89	0,70-5,15	0,21					
OLA vs ARI	1	15	11	1	0	2,25	0,10-50,54	0,61					
OLA vs CPZ	2	29	17	3	2	1,29	0,31-5,31	0,73					
OLA vs PAL	1	68	172	1	2	1,26	0,12-13,72	0,85					
OLA vs ZIP	2	43	49	9	5	1,94	0,74-5,07	0,18	0,35	0,56	0%		
PAL vs ARI	1	40	39	1	0	2,93	0,12-69,74	0,51					
PERPH vs RIS	1	15	15	4	2	2,00	0,43-9,32	0,38					
QUET vs ARI	1	38	41	6	6	1,08	0,38-3,06	0,89					
QUET vs OLA	1	36	38	8	8	1,06	0,44-2,51	0,90					
QUET vs ZIP	1	36	41	8	5	1,82	0,65-5,07	0,25					
RIS vs ARI	1	28	30	6	3	2,14	0,59-7,76	0,25					
RIS vs LUR	1	29	97	0	1	1,09	0,05-26,04	0,96					
RIS vs OLA	3	111	112	5	2	3,06	0,60-15,72	0,18	0,04	0,84	0%		
RIS vs SER	1	30	43	2	0	7,10	0,35-142,74	0,20					
ZIP vs RIS	1	39	42	3	3	1,08	0,23-5,02	0,92					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Amisulprid war gegenüber Olanzapin mit einem 2,19-fachen Risiko (95%-CI 1,11-4,34; p(Z) 0,02; NNTH 13 (95%-CI 5-140)) für Amenorrhoe verbunden, gegenüber Ziprasidon war das Risiko auf das 2,8-Fache erhöht (95%-CI 1,17-6,72; p(Z) 0,02; NNTH 7 (95%-CI 3-71)). In den anderen Vergleichen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten, Hinweise auf statistische Heterogenität lagen nicht vor.

3.7.2.1 Sensitivitätsanalyse Erfassung

In den 24 Studien mit speziellen Fragebögen ergab sich eine Gesamtinzidenz von 16% (262 von 1596 Pat.). Es ergaben sich keine qualitativen Veränderungen, weiterhin statistisch signifikant war der Unterschied zwischen Amisulprid und Ziprasidon (RR 2,85 (95%-CI 1,15-7,1); p(Z) 0,02; NNTH 5 (95%-CI 2-55)). Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.7.2.2 Sensitivitätsanalyse Verblindung

In den 22 doppelt verblindeten Studien ergaben sich keine wesentlichen Änderungen. Durch den Wegfall einzelner Studien ergaben sich für einige Vergleiche breitere Konfidenzintervalle, ohne dass sich die Richtung des Effekts änderte. Die Gesamtinzidenz über alle Medikamente hinweg war jedoch mit 5% deutlich niedriger (91/1881 Pat.). Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.7.2.3 Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Unter Betrachtung der 16 Langzeitstudien mit Informationen zu diesem Item ergab sich über alle Medikamente hinweg eine höhere Inzidenz von 15% (200 von 1355 Patientinnen). Weiterhin bestand ein statistisch signifikant höheres Risiko unter Amisulprid- im Vergleich zu Olanzapin- (selbe Studien wie in Primäranalyse) und Ziprasidontherapie (RR 2,85 (95%-CI 1,15-7,1); p(Z) 0,02; NNTH 5 (95%-CI 2-55)). Auch in den anderen Vergleichen ergaben sich nur minimale Änderungen, siehe auch die entsprechende Tabelle im Anhang.

3.8 Ergebnisse zum Item Dysmenorrhoe

3.8.1 Vergleiche gegen Placebo

Für 29 Studien (mit insgesamt 1743 Patientinnen) lagen zum Outcome Dysmenorrhoe Daten aus placebokontrollierten Studien vor. Dysmenorrhoe trat bei 25 bzw. 17 Patientinnen in den Medikamenten- bzw. Placebogruppen auf, was einem absoluten Risiko von 2,5% in den Medikamenten- und 2,2% in den Placebogruppen entspricht.

Das relative Risiko betrug 1,01 (95%-CI 0,62-1,67; p(Z) 0,96) für Dysmenorrhoe in einer der Medikamentengruppen gegenüber dem in einer der Placebogruppen. Der Unterschied ist somit nicht statistisch signifikant, es liegt keine statistische Heterogenität vor (I² 0%).

Die Ergebnisse der einzelnen Medikamente sind zusätzlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 23: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo

Dysmenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	29	985	758	25	17	1,01	0,62-1,67	0,96	11,47	0,98	0%		
AMI vs PBO	1	20	12	1	1	0,60	0,04-8,73	0,71					
ARI vs PBO	5	183	104	10	6	1,06	0,42-2,67	0,91	1,88	0,76	0%		
CPZ vs PBO	1	12	16	0	1	0,44	0,02-9,85	0,60					
HAL vs PBO	6	89	93	4	2	1,70	0,45-6,43	0,43	1,04	0,79	0%		
LUR vs PBO	2	238	119	2	0	1,54	0,16-14,59	0,71	0,02	0,90	0%		
OLA vs PBO	4	116	69	3	3	0,52	0,15-1,78	0,30	2,11	0,55	0%		
PAL vs PBO	1	95	39	1	0	1,25	0,05-30,04	0,89					
RIS vs PBO	6	154	254	3	3	1,34	0,41-4,38	0,63	3,61	0,31	17%		
ZIP vs PBO	2	62	36	1	0	1,64	0,07-38,94	0,76					
ZOT vs PBO	1	16	16	0	1	0,33	0,01-7,62	0,49					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

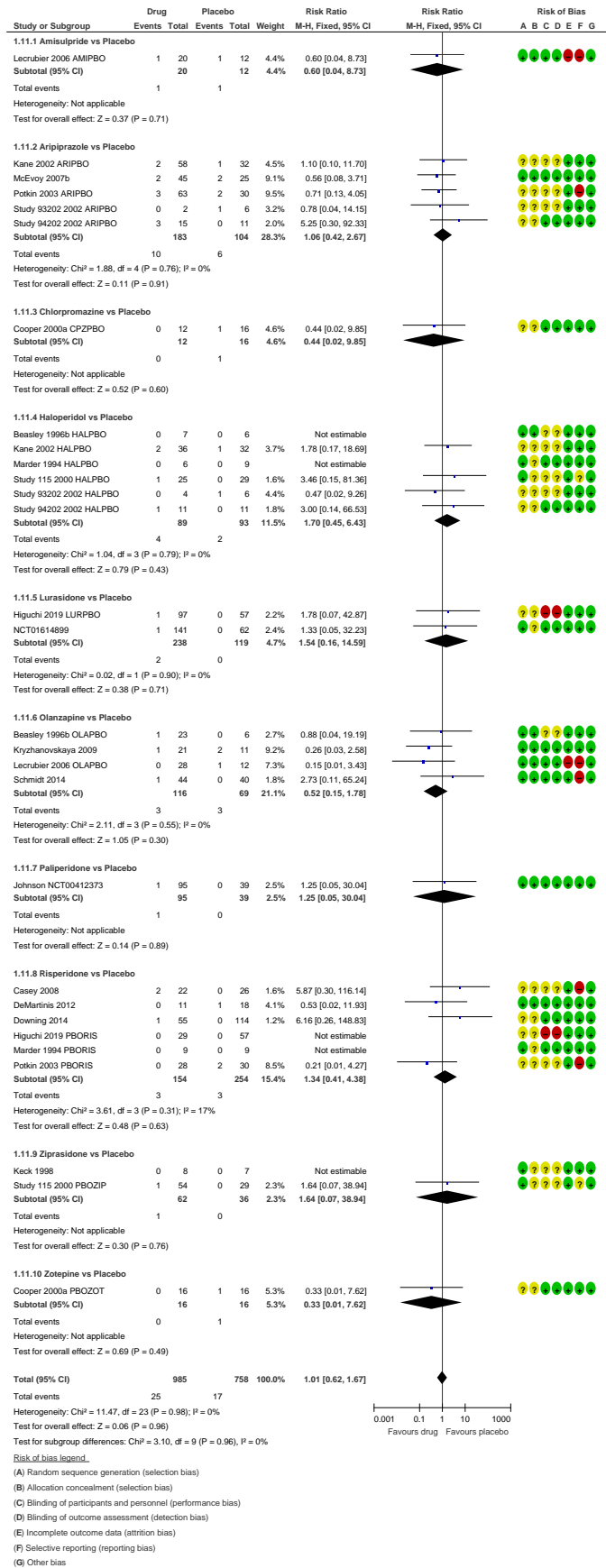


Abbildung 10: Forest Plot Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

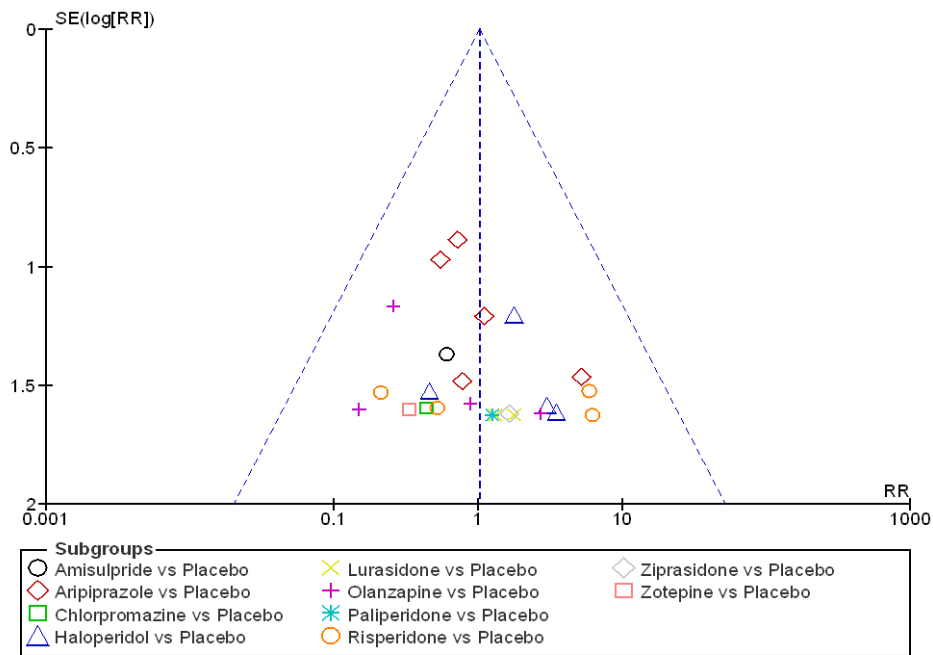


Abbildung 11: Funnel Plot Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo
 SE (standard error, Standardfehler), RR (Risk Ratio)

Bei Betrachtung der Ergebnisse für das Item Dysmenorrhoe ergibt sich ein annähernd symmetrischer Funnel Plot.

3.8.1.1 Sensitivitätsanalysen

In der Analyse der 5 Studien mit Fragebögen (gesamt 189 Pat.) ergab sich eine Inzidenz von 1,9% in den Medikamentenarmen und 2,4% in den Placeboarmen. Das Risikoverhältnis lag somit bei 0,65 (95%-CI 0,15-2,80, p(Z) 0,56). Ereignisse und somit Risk Ratios lagen lediglich für die Vergleiche von Amisulprid und Olanzapin gegen Placebo vor.

Alle Studien mit Informationen zu diesem Item waren doppelt verblindet, sodass auf die entsprechende Sensitivitätsanalyse verzichtet wurde.

In der Analyse der einzigen vorhandenen Langzeitstudie (Lecrubier, 2006) ergab sich in den zwei Medikamentenarmen eine Inzidenz von 2% und im Placeboarm eine Inzidenz von 8%. Auf der Basis von insgesamt nur drei Ereignissen ergab sich somit ein Risikoverhältnis von 0,32 (95%-CI 0,05-2,18; p(Z) 0,24) für die Medikamente (Amisulprid und Olanzapin) gegenüber Placebo. Details können den entsprechenden Tabellen im Anhang entnommen werden.

3.8.2 Vergleiche Medikament gegen Medikament

Für insgesamt 21 Studien (mit 2231 Patientinnen) lagen zum Outcome Dysmenorrhoe Daten für die Vergleiche zwischen den Medikamenten vor. Sie trat über alle Studien und Medikamente verteilt bei 53 Patientinnen auf, was einem absoluten Risiko von 2% entspricht. Im Folgenden sind die Ergebnisse der Vergleiche von zwei Medikamenten in Tabellenform zusammengefasst, die entsprechenden Forest Plots sind im Anhang zu finden.

Tabelle 24: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Medikament

Dysmenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	2	85	95	3	0	4,69	0,53-41,67	0,17	0,01	0,92	0%		
ARI vs HAL	3	75	51	5	3	1,12	0,29-4,36	0,87	0,75	0,39	0%		
ARI vs RIS	1	63	28	3	0	3,17	0,17-59,43	0,44					
CPZ vs ZOT	1	12	16	0	0								
HAL vs OLA	2	240	490	4	8	1,13	0,36-3,50	0,84	0,01	0,94	0%		
HAL vs QUET	1	36	32	1	0	2,68	0,11-63,45	0,54					
HAL vs RIS	1	6	9	0	0								
OLA vs RIS	4	126	132	7	1	3,04	0,86-10,78	0,09	2,33	0,51	0%		
OLA vs ZIP	1	41	52	3	1	3,80	0,41-35,24	0,24					
RIS vs LUR	1	29	97	0	1	1,09	0,05-26,04	0,96					
RIS vs QUET	1	86	77	4	2	1,79	0,34-9,51	0,49					
ZIP vs ARI	1	36	48	1	1	1,33	0,09-20,61	0,84					
ZIP vs HAL	2	197	72	4	1	1,13	0,17-7,38	0,90	0,64	0,42	0%		

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Für keinen Vergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten, es lag kein Hinweis auf statistische Heterogenität vor.

3.8.2.1 Sensitivitätsanalyse Erfassung

Betrachtete man nur die 5 Studien mit Fragebögen, zeigte sich ein qualitativ unverändertes Bild. Die Gesamtinzidenz der Dysmenorrhoe lag weiterhin bei rund 2% (16/891 Pat.), ohne dass sich belastbare Unterschiede zwischen den Medikamenten zeigten. Die Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.8.2.2 Sensitivitätsanalyse Verblindung

Unter Ausschluss der zwei nicht doppelt verblindeten Studien ergaben sich nur minimale Änderungen. Die Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

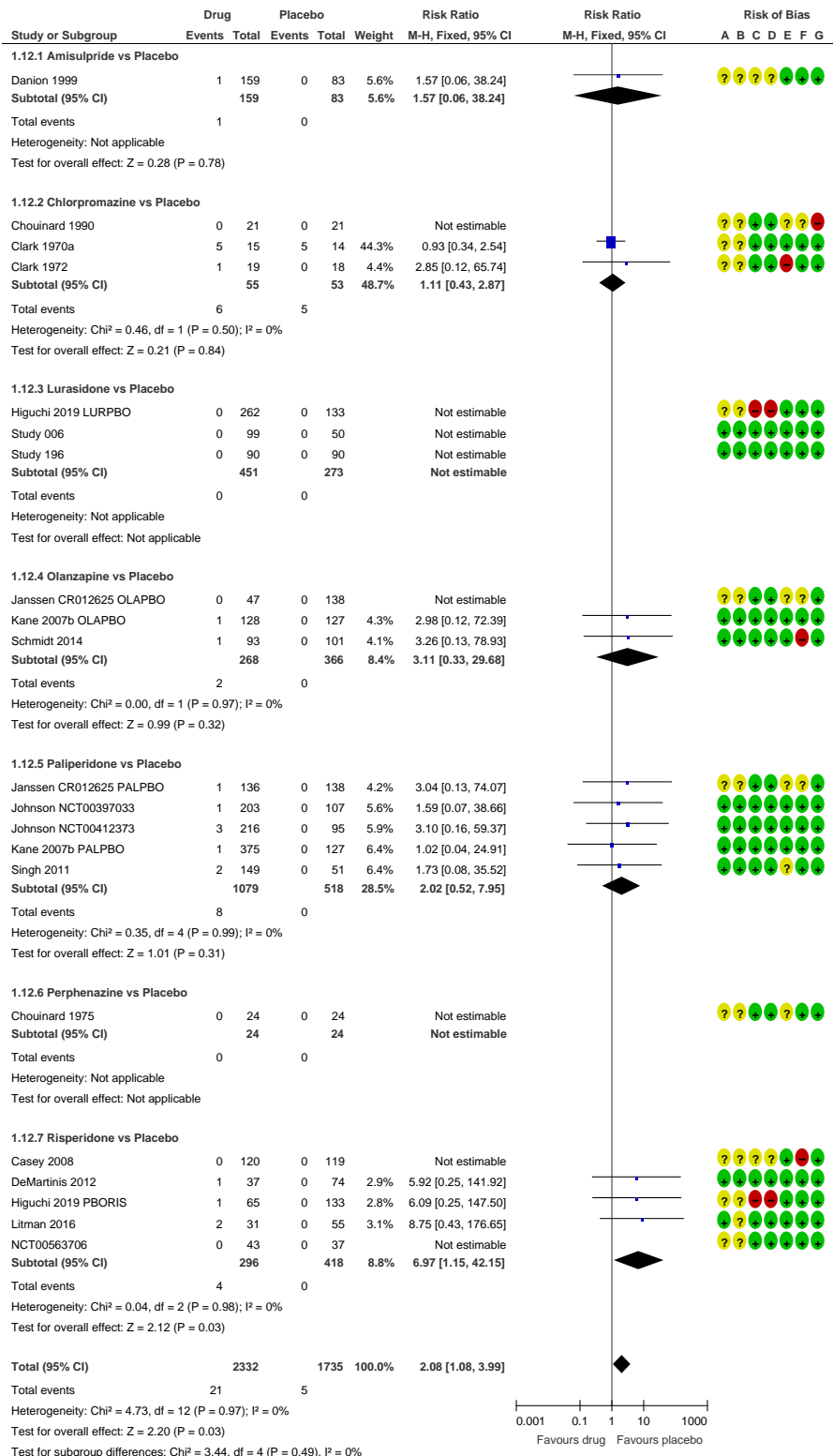
3.8.2.3 Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

In den vier Langzeitstudien ergab sich weiterhin eine Inzidenz von rund 2% (6/326 Pat.), es zeigten sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamenten oder relevante statistische Heterogenität. Die Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.9 Ergebnisse zum Item Galaktorrhoe

3.9.1 Vergleiche gegen Placebo

Für 21 Studien (mit insgesamt 4067 Patienten) lagen zum Outcome Galaktorrhoe Daten aus placebokontrollierten Studien vor. Galaktorrhoe trat bei 21 bzw. 5 Patienten in den Medikamenten- bzw. Placebogruppen auf, was einem absoluten Risiko von 0,9% in den Medikamenten- und 0,2% in den Placebogruppen entspricht.



Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

Abbildung 12: Forest Plot Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Das relative Risiko betrug 2,08 (95%-CI 1,08-3,99; p(Z) 0,03; NNTH 322 (95%-CI 117-4338)) für Galaktorrhoe in einer der Medikamentengruppen gegenüber dem in einer der Placebogruppen. Der Unterschied ist somit statistisch signifikant, es liegt kein Hinweis auf statistische Heterogenität vor. Unter den einzelnen Medikamenten ergibt sich außerdem für Risperidon ein signifikant höheres Risiko im Vergleich zu Placebo (RR 6,97 (95%-CI 1,15-42,15); p(Z) 0,03; NNTH nicht berechenbar). Die Ergebnisse der einzelnen Medikamente sind zusätzlich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 25: Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo

Galaktorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	21	2332	1735	21	5	2,08	1,08-3,99	0,03	4,73	0,97	0%	322	117-4338
AMI vs PBO	1	159	83	1	0	1,57	0,06-38,24	0,78					
CPZ vs PBO	3	55	53	6	5	1,11	0,43-2,87	0,84	0,46	0,50	0%		
LUR vs PBO	3	451	273	0	0								
OLA vs PBO	3	268	366	2	0	3,11	0,33-29,68	0,32	0,00	0,97	0%		
PAL vs PBO	5	1079	518	8	0	2,02	0,52-7,95	0,31	0,35	0,99	0%		
PERPH vs PBO	1	24	24	0	0								
RIS vs PBO	5	296	418	4	0	6,97	1,15-42,15	0,03	0,04	0,98	0%	n. e.	

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

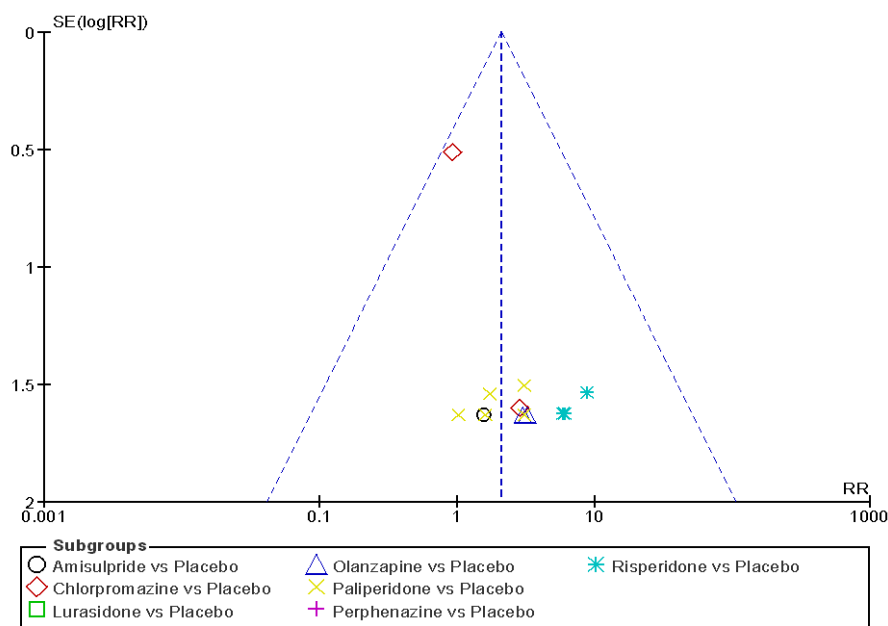


Abbildung 13: Funnel Plot Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo

SE (standard error, Standardfehler), RR (Risk Ratio)

Für das Item Galaktorrhoe lagen überwiegend placebokontrollierte Studien mit nur sehr wenigen Ereignissen vor. Eine Ausnahme bildete eine Chlorpromazin-Studie (Clark 1970a), bei der das Risikoverhältnis zwischen Medikament und Placebo eher ausgeglichen war.

3.9.1.1 Sensitivitätsanalysen

Betrachtete man lediglich diejenigen Studien mit Fragebögen, lagen nur noch Daten zu Olanzapin gegen Placebo aus einer Studie (Schmidt, 2012) vor. In der Olanzapin-Gruppe trat unter 93 Patienten ein Ereignis auf, in der Placebo-Gruppe unter 101 Patienten keines. Die Studien waren doppelt verblindet, sodass die entsprechende Sensitivitätsanalyse entfiel. Eine placebokontrollierte Langzeitstudie lag nicht vor.

3.9.1.2 Subgruppenvergleich Männer und Frauen

Im Vergleich von Medikament gegen Placebo betrug das relative Risiko für Galaktorrhoe für Männer 0,99 (95%-CI 0,04-23,90; p(Z) 0,99), wobei diese Schätzung auf lediglich einer Studie (Kane, 2007, PAL vs PBO) beruht. Es ergab sich eine Inzidenz von 0,1% in den Medikamentengruppen und 0,0% in den Placebogruppen (s. Tab. 22):

Tabelle 26: Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Männer

Galaktorrhoe Männer	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	11	834	582	1	0	0,99	0,04-23,90	0,99					
AMI vs PBO	1	102	52	0	0								
CPZ vs PBO	1	14	13	0	0								
LUR vs PBO	3	297	184	0	0								
OLA vs PBO	2	79	138	0	0								
PAL vs PBO	1	203	66	1	0	0,99	0,04-23,90	0,99					
PERPH vs PBO	1	12	12	0	0								
RIS vs PBO	2	127	117	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Für Frauen ergab sich im Vergleich von Medikament gegen Placebo ein relatives Risiko für Galaktorrhoe von 1,53 (95%-CI 0,38-6,09; p(Z) 0,55). Es ergab sich eine Inzidenz von 0,6% in den Medikamentengruppen und 0,0% in den Placebogruppen (s. Tab. 27).

Tabelle 27: Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Frauen

Galaktorrhoe Frauen	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	20	776	522	5	0	1,53	0,38-6,09	0,55	0,32	0,99	0%		
AMI vs PBO	2	77	43	2	0	1,75	0,19-16,23	0,62	0,00	0,96	0%		
CPZ vs PBO	2	18	18	0	0								
HAL vs PBO	1	7	6	0	0								
LUR vs PBO	3	146	85	0	0								
OLA vs PBO	6	198	204	2	0	1,60	0,19-13,70	0,43	0,24	0,62	0%		
PAL vs PBO	3	286	120	1	0	1,01	0,04-24,07	0,99					
PERPH vs PBO	1	12	12	0	0								
RIS vs PBO	2	32	34	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

3.9.2 Vergleiche Medikament gegen Medikament

Für insgesamt 32 Studien (mit 11271 Patienten) lagen zum Outcome Galaktorrhoe Daten für die Vergleiche zwischen den Medikamenten vor. Sie trat über alle Studien und Medikamente verteilt bei 193 Patienten auf, was einem absoluten Risiko von knapp 2% entspricht.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Vergleiche von zwei Medikamenten in Tabellenform zusammengefasst (s. Tab. 28), die entsprechenden Forest Plots sind im Anhang zu finden.

Für zwei Vergleiche ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten, Risperidon war sowohl gegenüber Perphenazin (RR 2,89 (95%-CI 1,03-8,08); p(Z) 0,04; NNTH 42 (95%-CI 12-2609)), als auch gegenüber Quetiapin (RR 2,84 (95%-CI 1,21-6,65); p(Z) 0,02; NNTH 74 (95%-CI 24-643)) mit einem erhöhten Risiko verbunden. Es zeigte sich kein Hinweis auf statistische Heterogenität.

Tabelle 28: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament

Galaktorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
CPZ vs CLO	1	76	75	2	0	4,94	0,24-101,10	0,30					
HAL vs AMI	2	125	114	2	0	4,48	0,22-92,17	0,33					
HAL vs QUET	1	17	18	2	0	5,28	0,27-102,58	0,27					
HAL vs ZIP	1	122	130	1	0	3,20	0,13-77,69	0,48					
OLA vs HAL	1	16	15	1	0	2,82	0,12-64,39	0,52					
OLA vs PAL	2	175	511	1	2	1,73	0,23-12,98	0,59	0,27	0,60	0%		
OLA vs PERPH	1	336	261	7	4	1,36	0,40-4,59	0,62					

OLA vs QUET	2	469	471	10	6	1,62	0,61-4,28	0,33	1,30	0,25	23%		
PAL vs ARI	1	113	115	2	1	2,04	0,19-22,13	0,56					
QUET vs PERPH	1	337	261	6	4	1,16	0,33-4,07	0,81					
RIS vs AMI	1	366	425	3	1	2,89	0,12-70,32	0,52					
RIS vs HAL	2	117	110	2	0	2,59	0,28-24,14	0,40	0,01	0,91	0%		
RIS vs LUR	1	65	262	1	0	11,95	0,49-290,13	0,13					
RIS vs OLA	5	769	762	21	12	1,71	0,85-3,44	0,13	1,09	0,78	0%		
RIS vs PERPH	2	396	313	16	4	2,89	1,03-8,08	0,04	0,12	0,73	0%	42	12-2609
RIS vs QUET	3	809	809	19	6	2,84	1,21-6,65	0,02	0,69	0,71	0%	74	24-643
RIS vs ZIP	2	488	334	16	6	1,49	0,62-3,60	0,37	0,74	0,39	0%		
ZIP vs OLA	1	185	336	6	7	1,56	0,53-4,56	0,42					
ZIP vs PERPH	1	185	261	6	4	2,12	0,61-7,39	0,24					
ZIP vs QUET	1	185	337	6	6	1,82	0,60-5,57	0,29					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

3.9.2.1 Sensitivitätsanalyse Erfassung

Betrachtete man diejenigen 15 Studien, die einen Fragebogen verwendet hatten, ergab sich für die verbleibenden Vergleiche ein annähernd gleiches Ergebnis. Im Vergleich von Risperidon gegen Perphenazin zeigte sich ein unverändert statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Risperidon, für den Vergleich von Risperidon gegen Quetiapin bestand eine starke Tendenz für ein höheres Risiko unter Risperidon. Die Gesamtinzidenz lag bei 2,3%. Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.9.2.2 Sensitivitätsanalyse Verblindung

Bei ausschließlicher Betrachtung der doppelt verblindeten Studien ergaben sich bis auf den Wegfall zweier Vergleiche (Haloperidol/Quetiapin und -/Ziprasidon) keine Änderungen. Die Inzidenz lag weiterhin bei rund 2%. Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.9.2.3 Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

In den 16 Langzeitstudien ergab sich eine Inzidenz von etwas über 2% (169/7858 Pat.). Qualitativ waren die Ergebnisse der verbliebenen Vergleiche unverändert, der einzige statistisch signifikante Vergleich war der von Risperidon gegen Quetiapin (RR 2,67 (95%-CI 1,10-

6,50); p(Z) 0,03; NNTH 48 (95%-CI 15-785)). Details können der entsprechenden Tabelle im Anhang entnommen werden.

3.9.2.4 Subgruppenvergleich Männer und Frauen

Für Galaktorrhoe bei Männern ergab sich über alle Medikamente hinweg eine Inzidenz von 0,2%, unter 601 Patienten trat ein Ereignis auf. Aussagekräftige Unterschiede zwischen einzelnen Medikamenten ließen sich aufgrund der Rarität des Ereignisses nicht ableiten.

Tabelle 29: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Männer

Galaktorrhoe Männer	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs HAL	1	7	5	0	0								
AMI vs RIS	1	83	87	0	0								
OLA vs PAL	1	60	203	0	1	1,11	0,05-27,02	0,95					
OLA vs RIS	1	28	34	0	0								
RIS vs ZIP	1	47	47	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Für Galaktorrhoe bei Frauen ergab sich eine Inzidenz von rund 4% (83/2243 Pat.). Kein Unterschied zwischen den Medikamenten zeigte sich statistisch signifikant, es ergab sich jedoch eine deutliche Tendenz für ein höheres Risiko unter Amisulprid gegenüber Olanzapin (RR 4,79 (95%-CI 0,87-26,35); p(Z) 0,07). Es ergab sich kein Hinweis auf relevante statistische Heterogenität.

Tabelle 30: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Frauen

Galaktorrhoe Frauen	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs HAL	2	59	54	7	3	1,98	0,55-7,14	0,30					
AMI vs OLA	2	66	56	8	1	4,79	0,87-26,35	0,07	0,16	0,69	0%		
AMI vs QUET	1	46	36	7	2	2,74	0,61-12,40	0,19					
AMI vs RIS	2	113	118	4	3	1,36	0,35-5,29	0,66	1,01	0,32	1%		
AMI vs ZIP	1	46	41	7	2	3,12	0,69-14,18	0,14					
ARI vs QUET	1	41	38	1	0	2,79	0,12-66,37	0,53					
CPZ vs OLA	2	17	29	1	0	3,43	0,16-71,36	0,43					
CPZ vs ZIP	1	32	50	1	0	4,64	0,19-110,44	0,34					
HAL vs OLA	2	46	61	3	2	2,10	0,36-12,18	0,41	0,31	0,58	0%		

HAL vs QUET	2	56	54	5	2	2,12	0,50-8,95	0,31	0,60	0,44	0%
HAL vs ZIP	2	86	184	3	3	1,42	0,31-6,45	0,65	0,06	0,81	0%
OLA vs PAL	3	120	286	1	1	2,85	0,39-20,94	0,30	0,75	0,39	0%
QUET vs OLA	1	36	38	2	1	2,11	0,20-22,29	0,53			
QUET vs ZIP	1	36	41	2	2	1,14	0,17-7,68	0,89			
RIS vs OLA	2	109	107	2	0	4,21	0,21-85,59	0,35			
RIS vs ZIP	1	31	22	2	0	3,59	0,18-71,37	0,40			
ZIP vs OLA	1	41	38	2	1	1,85	0,18-19,62	0,61			

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

3.10 Ergebnisse der Studien mit spezifischen Fragebögen zu sexuellen Nebenwirkungen

In den vier Studien, die Fragebögen speziell zu sexuellen NW verwendeten (de Boer, 2011; Kane, 2009; Knegtering, 2004; Lieberman, 2005), ergaben sich für die einzelnen NW Inzidenzen von 24% für Libidoabnahme (Männer 29%, Frauen 21%), 11% für Libidozunahme (14% Männer, 0% Frauen), 5% für erektile und 20% für ejakulatorische Dysfunktion, 0% für Amenorrhoe, 3% für Galaktorrhoe (unter Studienteilnehmer beider Geschlechts) und 25% für Galaktorrhoe unter Studienteilnehmerinnen. Die verwendeten Fragebögen (ASFQ, ASEX, GISF) unterschieden sich ebenso wie die Größe der Studie (36-1460), die verwendeten Medikamente (Aripiprazol, Olanzapin, Perphenazin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon) und die Dauer der Studien (6-78 Wochen).

Es ergaben sich teils deutliche Unterschiede zwischen den Substanzen, beispielsweise gaben in einer 6-wöchigen offenen Studie mit 36 Teilnehmern (de Boer, 2011) 6% in der Aripiprazolgruppe an, unter mindestens einer sexuellen Nebenwirkung zu leiden, im Vergleich zu 61% in der Risperidongruppe. In einer weiteren offenen 6-wöchigen Studie mit 51 Teilnehmern (Knegtering, 2004) gaben 16% in der Quetiapingruppe mindestens eine sexuelle Nebenwirkung an, im Vergleich zu 50% in der Risperidongruppe. In den beiden größeren Studien (Kane, 2009; Lieberman, 2005) ergaben sich keine derart deutlichen Unterschiede. In einer doppelblinden Langzeitstudie mit 1460 Teilnehmern (Lieberman, 2005) konnten lediglich die Angaben zu Libidoabnahme (Inzidenzen von 19% unter Ziprasidon bis 27% unter Olanzapin sowie Risperidon) und Galaktorrhoe (Inzidenzen von je 2% unter Olanzapin, Perphenazin und Quetiapin bis 4% unter Risperidon) verwertet werden. Keine der placebokontrollierten Studien setzte einen spezifischen Fragebogen für sexuelle NW ein.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In einer umfassenden Literatursuche wurden 98 randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 28076 akut kranken Patienten zur Behandlung von Schizophrenie und schizophrenieähnlichen Erkrankungen mit Antipsychotika identifiziert, die Informationen zum Auftreten von sexuellen NW enthielten. In lediglich vier Studien kamen Fragebögen zum Einsatz, die spezifisch auf die Erfassung sexueller NW ausgelegt waren. Es zeigten sich insgesamt eher niedrige Inzidenzen (0,4% bis maximal 10% unter Medikation für die einzelnen NW) und wenig statistisch signifikante Unterschiede zwischen Medikament und Placebo oder zwischen den verschiedenen Medikamenten. Im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höhere Risiken fanden sich für Ejakulatorische Dysfunktion (ALLE, SER), Amenorrhoe (ALLE) und Galaktorrhoe (ALLE, RIS). Für Libidozunahme und Impotenz war das Risiko unter Placebo höher als unter Medikation. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich in den Vergleichen der Medikamente untereinander für Libidoabnahme (OLA>ZIP, RIS>ARI/QUET/ZIP), Erektile Dysfunktion (RIS>OLA), Ejakulatorische Dysfunktion (RIS>OLA, SER>HAL/RIS), Amenorrhoe (AMI>OLA/ZIP) und Galaktorrhoe (RIS>PERPH/QUET).

Bei insgesamt unvollständiger Datenlage (zu einigen Medikamenten lagen zu vielen NW keine Daten vor) zeigte sich doch relativ konsistent ein höheres Risiko sexueller NW vor allem unter Risperidon, aber auch Amisulprid, Olanzapin und Sertindol, wohingegen Aripiprazol, Paliperidon, Quetiapin und Ziprasidon mit einem eher niedrigeren Risiko für viele der analysierten NW einherzugehen schienen.

4.2 Einordnung in den Forschungskontext

4.2.1 Erfassung sexueller NW

Das Ergebnis, dass sexuelle NW nur in einem Bruchteil der durchgeführten Medikamentenstudien auf standardisierte Weise erfasst und adäquat berichtet werden, deckt sich mit den Ergebnissen in weiteren Übersichtsarbeiten zur Erfassung von NW von Psychopharmaka sowohl in Studien zu Antipsychotika (nur 6 von 168 Studien verwendeten einen spezifischen, standardisierten Fragebogen) (Pope, 2010), als auch zu Antidepressiva (8%

verwendeten spezielle Fragebögen) (Haberfellner, 2007). Im Rest der Studien wurden die sexuellen NW nur durch eine offene Frage nach NW (selten: nach sexuellen NW) oder allgemeine Nebenwirkungsfragebögen, die keine oder nur einige der möglichen Formen sexueller Dysfunktion einschließen, erfragt. Dies birgt eine hohe Gefahr, derartige NW zu übersehen (vgl. auch 4.2.2 Inzidenz sexueller NW).

Es existieren verschiedene Optionen zur standardisierten Erfassung sexueller NW, zudem werden in Studien auch häufig bestimmte Teile der UKU SERS, der ANNSERS oder des AMDP-Bogens zum somatischen Befund zur Erfassung dieser NW verwendet. Die unspezifischen Bögen (markiert mit *) decken aufgrund der unterschiedlichen Items jedoch sehr unterschiedliche Bereiche der sexuellen Funktionsfähigkeit ab, was eine durchgängige Vergleichbarkeit erschwert. Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über verschiedene Skalen, die erfassten Items und den Modus der Durchführung.

Tabelle 31: Fragebögen und erfasste Nebenwirkungen

Name	Inhalt		Durchführung
AMDP* Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie - somatischer Befund (AG f. M. u. D. i. d. Psychiatrie, 2018)	„Sexualität vermindert“ Menstruation Zusatzmerkmale: „Sexualität vermehrt“ Sexuelle Funktionsstörungen		Interview gesamt: 43 Fragen 4 Fragen zu sexuellen Nebenwirkungen <5 Minuten
ANNSERS* Antipsychotic Non-Neurological Side Effects Rating Scale - sexual side effects subscale (Mahmoud, 2011)	Männer: Libido Erektion Ejakulation (verspätet, verringertes Volumen)	Frauen: Menstruation Libido Erregung Orgasmus	Fragebogen und Interview 4 Fragen gesamte ANNSERS: 39 Fragen, 30 Minuten
ASEX Arizona Sexual Experience Scale (McGahuey, 2000)	Libido Erregung Erektion/Lubrikation Orgasmusfähigkeit Befriedigung durch Orgasmus		Fragebogen 5 Fragen <5 Minuten
ASFQ Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (de Boer, 2013)	Libido Orgasmus Galaktorrhoe Brustschwellung		Interview 7 Einführungsfragen 7 Symptomfragen für Männer, 9 für Frauen 10 Minuten
	Männer: Erektion Ejakulation Geschlechtsverkehr mit Partner	Frauen: hormonelle Verhütung Menstruation Lubrikation Geschlechtsverkehr mit Partner	

		Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	
CSFQ (-14) Changes in Sexual Functioning (short version) (Clayton, 1997; short version: Keller, 2006)	5 Subskalen: Libido - Häufigkeit: Libidoempfinden und sexuelle Aktivität Libido - Interesse: sexuelle Gedanken und Fantasien Freude an sexueller Aktivität Erregung: Erektion/Lubrikation Orgasmus: Orgasmusfähigkeit, Ejakulation, Befriedigung		Fragebogen 36 (14) Fragen 15 Minuten (5 Minuten)
GISF Global Impression of Sexual Function (Michelson, 2001)	Libido Erregung (Erektion/Lubrikation) Orgasmus Generelle sexuelle Funktionsfähigkeit		Fragebogen 4 Fragen <5 Minuten
NSFQ Nagoya Sexual Function Questionnaire (Kikuchi, 2011)	Männer: Missempfindungen in der Brust Galaktorrhoe Libido sexuelles Selbstvertrauen Erektion Ejakulation	Frauen: Menstruation Missempfindungen in der Brust Galaktorrhoe Libido sexuelles Selbstvertrauen Erregung	Fragebogen 7 Fragen 5 Minuten
PRAEQ <i>Prolactin-Related Adverse Event Questionnaire</i> (Kelly, 2006)	<i>keine weiteren Informationen verfügbar, auch nicht auf Anfrage bei den Autoren</i>		
PRSexDQ-SALSEX Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (Montejo, 2000)	Libidoverlust Verzögerter Orgasmus/Ejakulation Ausbleibender Orgasmus/Ejakulation Störungen der Erektion/Lubrikation Beeinträchtigung durch die Nebenwirkung(en)		Interview 2 Screeningfragen + 5 Fragen zu Symptomen 5 Minuten
SAFTEE-SI* Systematic Assessment for Treatment Emergent Events - Specific Inquiry - Fragen zu sexuellen Nebenwirkungen) (Levine, 1986)	Brustschwellung Galaktorrhoe Libidoveränderung sexuelle Dysfunktion Frauen: Menstruation		Interview 3 mehrteilige Fragen gesamt: 15 Minuten, Fragen zu sexuellen Nebenwirkungen <5 Minuten
UKU SERS* UKU Side Effect Rating Scale (Fragen zu sexuellen Nebenwirkungen) (Lindström, 2001)	Galaktorrhoe Gynäkomastie Libidoveränderung		Interview oder Fragebogen und vorgesehene Besprechung mit dem behandelnden Arzt 7 Fragen für Männer, 9 für Frauen gesamt: 25 Minuten, Fragen zu sexuellen Nebenwirkungen 5-10 Minuten exkl. Besprechung
	Männer: Erektion Ejakulation	Frauen: Menstruation Orgasmus Lubrikation	

(Übersetzung der Items jeweils durch Verfasserin dieser Arbeit)

4.2.2 Inzidenz sexueller Nebenwirkungen

Bisher beschäftigten sich nur wenige quantitative Übersichtsarbeiten mit sexuellen NW unter Antipsychotikatherapie. Die Metaanalyse von Serretti et al. fand in insgesamt 34 Studien (veröffentlicht bis 2010, randomisierte und Beobachtungsstudien, unterschiedliche Grunderkrankungen, sexuelle NW mussten mit spezifischen Fragebögen erfasst worden sein), Raten sexueller Dysfunktion von 16% (Quetiapin) bis 60% (Thioridazin). Interessanterweise zeigten sich in einer Sensitivitätsanalyse der randomisiert kontrollierten Studien deutlich niedrigere Raten, die eher vergleichbar mit denjenigen in der vorliegenden Analyse waren (Serretti, 2011). Eine weitere Metaanalyse befasste sich mit der Prävalenz von sexueller Dysfunktion bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen oder der Allgemeinbevölkerung. In insgesamt 10 Studien ergab sich für beide Geschlechter ein deutlich erhöhtes Risiko für die Patienten mit Schizophrenie, der Einfluss verschiedener Medikamente wurde nicht untersucht (Zhao, 2020).

In einzelnen, teilweise nicht randomisierten Querschnitts- oder Beobachtungsstudien ergaben sich deutlich höhere Werte sexueller Dysfunktion in Populationen schizophrener Patienten mit oder ohne Antipsychotikatherapie als in der vorliegenden Analyse (Uçok, 2007; Nunes, 2009; Macdonald, 2003; Kumar, 2021). Ein Grund könnte in der speziellen Population der hier untersuchten Studien liegen. Alle Patienten befanden sich zumindest zu Beginn der jeweiligen Studie in einer akuten Krankheitsphase, sodass angenommen werden kann, dass Sexualität im (oft stationären) Alltag der Patienten häufig eine nachrangige Rolle einnimmt und Störungen derselben, wenn überhaupt, nur auf explizite Nachfrage bemerkt und berichtet werden. Störungen der Sexualfunktion stellen in weiten Teilen der Bevölkerung ein sehr schambesetztes Thema dar, über das zu reden oft selbst mit dem Partner vermieden wird. Deren Erfassung stellt also in einer Studiensituation, gerade am Anfang oder bei kürzeren Studien, wenn noch keine Möglichkeit bestand, zum behandelnden bzw. beurteilenden Studienarzt ein Vertrauensverhältnis aufzubauen, ein großes Problem dar.

Verschiedene Studien zeigen die Relevanz direkten Nachfragens auf, z. B. konnten Tran et. al. zeigen, dass die Beschränkung auf das alleinige Erfassen spontan berichteter NW deren Häufigkeit signifikant unterschätzen kann (Tran, 1997). Kelly et. al. konnten diesen Zusammenhang auch speziell für sexuelle NW nachweisen (Kelly, 2004). In zwei weiteren Studien zum Thema konnte gezeigt werden, dass jeweils zwar ein größerer Anteil der Patienten unter mindestens einer sexuellen Nebenwirkung litt, allerdings nur 20-50% dieser Patienten die

Probleme von sich aus mit dem behandelnden Arzt besprochen (Montejo, 2010; Rosenberg, 2003). Unter den Patientinnen war der Anteil derjenigen, die die NW ansprachen, in beiden Studien noch geringer als der unter Männern. Problematischerweise setzten allerdings auch 42% der Männer und 15% der Frauen ihre Medikation aufgrund der sexuellen NW selbstständig ab (Rosenberg, 2003).

4.2.3 Unterschiede zwischen den Medikamenten

Die beobachteten Unterschiede zwischen den Medikamenten entsprachen im Wesentlichen denen, die aufgrund bisher erschienener Untersuchungen (Baggaley, 2008; Knegtering, 2003; Serretti, 2011; Montejo, 2010), und der Rezeptorprofile der Substanzen (Kaar, 2020) zu erwarten waren.

In allen Bereichen sexueller NW zeigte sich ein relativ hohes Risiko unter Risperidon. Eine Erklärung für das höhere Risiko unter Risperidon könnte im starken Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonismus in Verbindung mit einer relativ schlechten Blut-Hirn-Schrankengängigkeit liegen, die eine hohe Konzentration des Medikaments im Blut nötig macht. Die hohe Blutkonzentration wiederum erhöht den Einfluss der Medikamente auf die (außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegende) Hypophyse, weswegen über den Zwischenschritt eines höheren Prolaktinspiegels mehr sexuelle NW zu erwarten sind (Kaar, 2020). Dies müsste jedoch in einem ähnlichen Maß auch für Paliperidon (den aktiven Hauptmetaboliten von Risperidon) gelten, was sich in den vorliegenden Daten nicht zeigt. Ob hierbei die im Vergleich zu Risperidon langsamere Freisetzung von Paliperidon aufgrund seiner Retardformulierung eine Rolle spielt oder ob es sich um ein Artefakt handelt, kann mit dieser Arbeit nicht geklärt werden. Auch Amisulprid sorgt bekannter Weise aus den gleichen Gründen häufig für einen deutlichen Prolaktinanstieg, in den vorliegenden Daten zeigte sich dies besonders deutlich in einem erhöhten Risiko für Amenorrhoe. Ein wesentlicher Nachteil der untersuchten FGAs im Vergleich zur Gesamtheit der SGAs ließ sich nicht ausmachen - während für Chlorpromazin und Perphenazin relativ wenige Daten vorlagen, zeigte sich unter Haloperidol über die verschiedenen NW hinweg ein eher höheres, aber im Vergleich zu Risperidon oder auch Amisulprid nicht hervorstechendes Risiko. Sehr deutlich wurde in den vorliegenden Daten die bekannte Nebenwirkung einer ejakulatorischen Dysfunktion unter Sertindol (Zimbroff, 1997; Hale, 2000; Azorin, 2006; Kane, 2011; Lindström, 2006; van Kammen, 1996; Zborowski, 1995). Beschrieben sind sowohl ein

vermindertes Ejakulationsvolumen als auch eine ausbleibende Ejakulation. Diese werden typischerweise auch unabhängig von einer Prolaktinerhöhung beobachtet und vermutlich durch Blockade alpha1-adrenerger Rezeptoren vermittelt (Just, 2015). Für Olanzapin bestätigte sich insgesamt das eher günstige Risikoprofil, das schon in anderen Arbeiten beschrieben wurde (Montejo, 2010), (Lee, 2008), es zeigte sich aber durchaus ein Potential für Libidoabnahme und Amenorrhoe. Eine Prolaktinerhöhung unter Olanzapintherapie wird eher mild und vorübergehend beobachtet (Peuskens, 2014), ist aber speziell bei Dosierungen über 15 mg (Montejo, 2021) durchaus möglich.

Für Aripiprazol zeigte sich ebenfalls das bekannt günstige Risikoprofil in Bezug auf sexuelle NW. Der partielle Agonismus an den Dopaminrezeptoren sorgt in den meisten Fällen für das Ausbleiben einer Prolaktinerhöhung, teilweise kann sogar eine Senkung des Prolaktinspiegels resultieren, was auch als therapeutische Strategie bei Prolaktinerhöhungen durch andere Medikation diskutiert wird (vgl. auch 4.5 Empfehlungen zum Management sexueller NW). Einzig bei der erektilen Dysfunktion zeigte sich das Risiko unter Aripiprazol gegenüber Olanzapin und Quetiapin erhöht. Nach aktuellem Kenntnisstand spielt bei der Erektion (und der erektilen Dysfunktion durch Medikamente) das fein abgestimmte Zusammenwirken von Agonismus an zentralen und Antagonismus an peripheren Noradrenalinrezeptoren eine wichtige Rolle (Montejo, 2021). Aripiprazol könnte unter Umständen über diesen Mechanismus Einfluss auf die Erektionsfähigkeit ausüben.

Ebenfalls bestätigen ließ sich das sehr gute Risikoprofil von Quetiapin. Unter diesem Medikament werden nur sehr selten (und üblicherweise erst bei Dosen über 500 mg pro Tag) relevante Prolaktinerhöhungen beobachtet, auch die Dopaminblockade scheint nicht ganz so ausgeprägt zu sein wie bei anderen Antipsychotika (Montejo, 2021).

Insgesamt zeigten sich in den wenigen für diesen Teilbereich vorliegenden Daten keine wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz einzelner NW zwischen Männern und Frauen. Einzig für Galaktorrhoe (für die Vergleiche der Medikamente untereinander), lag die Inzidenz unter Frauen bei 4% und unter Männern bei 0,2%. Eine Auswertung der Nebenwirkungsmeldungen unter stationärer Antipsychotikatherapie in Deutschland ergab keinen Fall unter den männlichen Patienten, unter den Patientinnen ergab sich eine Rate von 0,97 von 1000 Aufnahmen. Als verursachende Medikamente wurden am häufigsten Amisulprid, Risperidon, und mit einigem Abstand Olanzapin und Zuclopenthixol identifiziert (Glocker, 2021).

Eine weitere wichtige Beobachtung stellt außerdem dar, dass die Therapie mit Antipsychotika nicht in jedem Fall ein höheres Risiko für Einschränkungen der sexuellen Funktionsfähigkeit als Placebo birgt. Der Einfluss der nicht medikamentös behandelten Erkrankung selbst sollte nicht unterschätzt werden. Die direkten Auswirkungen einer floriden Positiv- oder ausgeprägten Negativsymptomatik spielen sicherlich eine große Rolle, aber es scheint auch der Prolaktinspiegel selbst in Menschen mit schizophrener oder schizophrenieähnlicher Erkrankung erhöht zu sein. Als Mechanismus werden hier neben einer unspezifischen Stressreaktion auch eine gemeinsame genetische Prädisposition für Schizophrenie und erhöhte Prolaktinwerte diskutiert (Glocker, 2021; Malik, 2011; Peuskens, 2014).

4.3 Limitationen

4.3.1 Lückenhafte Datenlage

Für einige Medikamente lagen keine Daten (Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin und Iloperidon) oder Daten zu nur wenigen NW (Clozapin, Sertindol, Zotepin) vor. Häufig fußten die errechneten Effektschätzer auf einer oder wenigen Studien. Eine Einschätzung bezüglich der Unterschiede zwischen Medikamenten ist bei solch spärlicher Datenlage (wenige Teilnehmer, wenige Ereignisse) nur eingeschränkt belastbar. Bei den Vergleichen der Medikamente untereinander hängt das Risikoverhältnis zudem stark vom Vergleichspartner ab, der in der Studie oder den Studien gewählt wurde. Die Vergleichspartner sind jeweils nicht gleich oder auch nur zufällig verteilt, was in die Beurteilung der Ergebnisse mit einbezogen werden muss. Gerade die Ereignisraten in den placebokontrollierten Studien (mit der Ausnahme der Items Ejakulatorische Dysfunktion, Impotenz und Dysmenorrhoe) lagen deutlich niedriger als in bisherigen Studien zum Thema, bei denen es sich zum Großteil um Beobachtungsstudien (Kumar, 2021; Macdonald, 2003; Nunes, 2009; Serretti, 2011; Uçok, 2007) handelte. Bemerkenswert hierbei ist, dass für einige relevante Medikamente für keine oder nur wenige Items Daten aus placebokontrollierten Studien vorlagen (u. A. keine Daten zu Amisulprid und Quetiapin, für Risperidon keine Daten zu Libidoveränderungen). Dies könnte mit ein Grund für die niedrigeren Raten in den placebokontrollierten gegenüber den Studien, die zwei Medikamente miteinander verglichen, sein. Für viele Items (Libidoabnahme, Erektile Dysfunktion, Impotenz und Galaktorrhoe) stützen sich die Vergleiche gegen Placebo zudem ausschließlich auf Daten aus Kurzzeitstudien (bis 12 Wochen Dauer), und für andere Items

überwog der Anteil der Kurzzeitstudien ebenfalls deutlich, was bei der Interpretation der gefundenen Inzidenzen ebenfalls miteinbezogen werden sollte. Die durchschnittliche Dauer aller Studien war mit 11 Wochen unter Umständen insgesamt zu kurz, um alle Auswirkungen auf ein so komplexes System wie das der menschlichen Sexualität vollständig zu detektieren.

4.3.2 Outcome-Parameter

Die Auswahl der extrahierten NW war an jenen orientiert, die in den Studien häufig berichtet wurden. Diese decken jedoch nicht alle physiologischen Phasen der Sexualreaktion bei beiden Geschlechtern ideal ab. Störungen der Lubrikation wurden, ebenso wie Störungen des Orgasmus nicht erfasst. Nicht erfasst wurde ebenfalls die Nebenwirkung Gynäkomastie, wobei diese teilweise auch sehr schwer von Effekten einer Gewichtszunahme abzugrenzen ist, und die generelle Einordnung einer vom Patienten in einem Fragebogen angegebenen „Brustschwellung/-vergrößerung“ als sexuelle Nebenwirkung nicht adäquat erscheint. Eine weitere Unschärfe in den berichteten NW stellt die Diagnose einer Amenorrhoe dar, welche laut Definition (Fraser, 2011) erst ab einer Zyklusdauer von 90 Tagen diagnostizierbar ist - nach strikter Definition könnte damit aus Kurzzeitstudien kein Medikamenteneffekt abgeleitet werden. Für diese Analyse wurde den Angaben der Autoren gefolgt.

4.3.3 Erfassung der Nebenwirkungen

Der Einschluss auch solcher Studien, in denen sexuelle NW nicht systematisch erfragt wurden, birgt das Risiko, die Inzidenzen der einzelnen NW zu unterschätzen. Dies wurde in einer Sensitivitätsanalyse näher untersucht. Hierbei ergab sich kein konsistentes Bild, nur für die NW Libidoabnahme, Erektile Dysfunktion und Amenorrhoe ergaben sich unter ausschließlicher Verwendung der Studien mit standardisierter Erfassung wenig bis moderat höhere Inzidenzen. Die verschiedenen Arten, NW zu erfassen, bergen jeweils Vor-, aber auch Nachteile. Beim Erfassen mittels vom Patienten ausgefüllter Fragebögen fällt es Patienten unter Umständen leichter, auch schambehaftete NW anzugeben, auf der anderen Seite unterliegt die jeweilige Einstufung (Normalzustand/Normvariante/störende Abweichung) individuellen Bewertungskriterien und ist daher sehr heterogen. Bei der Erfassung in Interviews mit trainierten Ratern können zwar objektivere Bewertungskriterien einfließen, das Miteinbeziehen möglicher anderer Einflussfaktoren in die Bewertung eines

Kausalzusammenhangs und damit des Festhaltens einer vom Patienten bemerkten Änderung (teilweise wurden nur die NW aufgezählt, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Medikation wahrscheinlich schien) beeinflusst das Ergebnis ebenfalls.

4.3.4 Mögliche Überschätzung der Inzidenzen

In die vorliegende Analyse werden nur diejenigen Studien miteinbezogen, die Informationen zum Auftreten von sexuellen NW enthalten. Aus Sicht der Verfasserin erschien es nicht adäquat, für all jene Studien, die keine Information über das Auftreten sexueller NW enthielten, anzunehmen, dass keine NW aufgetreten seien.

Eine noch wesentlich niedrigere Inzidenz (unter der Annahme, dass nicht berichtete NW tatsächlich nicht auftraten) widerspräche der Mehrzahl der Erkenntnisse aus anderen Einzelstudien und auch Übersichtsarbeiten zur Häufigkeit von sexuellen NW (s. auch 1.2 Definition und Prävalenz sexueller NW). In verschiedenen Studien wurde die Relevanz direkten und strukturierten Nachfragens speziell im Bereich sexueller NW aufgezeigt, sodass für die vorliegende Analyse nicht davon ausgegangen werden konnte, dass in Studien ohne Informationen dazu keine NW aufgetreten sind (Rosenberg, 2003; Byerly, 2006). Zudem werden aus den Studien häufig lediglich jene NW in der Publikation berichtet, die mit einer Inzidenz über 5% im jeweiligen Studienarm auftraten. Die Rate sexueller NW in diesen Studien bleibt jedoch letztlich unklar, sodass die gefundenen Inzidenzen die wahren sowohl über- als auch unterschätzen könnten.

4.3.5 Multiples Testen

Aufgrund der Vielzahl der eingeschlossenen Medikamente und damit Vergleiche, sowie zusätzlich den vielen betrachteten Outcomes ergibt sich die Problematik multiplen Testens. Zudem ergibt sich in Studien mit mehr als zwei Interventionsarmen das Problem, dass in einer Übersicht aller Vergleiche gegen bspw. Placebo sowohl Medikament 1, als auch Medikament 2 gegen Placebo verglichen wird, und so der Placeboarm doppelt gezählt wird (Harrer, 2021). Internationalen Gepflogenheiten entsprechend wurde in dieser Arbeit keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt.

4.3.6 Patientenkollektiv

Durch die Beschränkung auf randomisiert kontrollierte Studien mit Patienten in akuten Krankheitsphasen wird zwar einerseits Evidenz von hoher Qualität gesammelt und eine höhere Vergleichbarkeit der Patientenkollektive zwischen den Medikamenten gewährleistet, andererseits wird hierdurch die Generalisierbarkeit unter Umständen eingeschränkt. Die Betrachtung von Langzeit-Untersuchungen in einem realitätsnäheren Umfeld könnten darüber Aufschluss geben, inwiefern die hier identifizierten Probleme sich auf verschiedene andere Kontexte übertragen lassen.

4.3.7 Heterogenität der Studien

Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich unter Anderem hinsichtlich Verblindung, Dauer, Patientenkollektiv (Demographie, vorherige Antipsychotikabehandlungen, Komorbiditäten), Studienumgebung (ambulant/stationär) oder auch Dosierung der Medikamente. Mittels Sensitivitätsanalysen wurden die Parameter Dauer und Verblindung untersucht, wobei sich nur für die Items Libidoabnahme und Amenorrhoe (in Langzeitstudien höhere Inzidenz) bzw. Amenorrhoe (in doppelblinden Studien niedrigere Inzidenz) wesentliche Änderungen ergaben.

4.4 Implikationen für weitere Forschung

Eine wichtige Erkenntnis aus der vorliegenden Übersichtsarbeit ist, wie lückenhaft die Informationen zum Auftreten von sexuellen NW unter Antipsychotikatherapie bisher sind. Auch in neueren Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit werden sexuelle NW nicht standardmäßig strukturiert erfasst. Während speziell für extrapyramidalmotorische NW der Einsatz validierter Fragebögen weit verbreitet ist, ist dieses Vorgehen für sexuelle NW noch nicht etabliert.

Besonders wenige Informationen liegen zu Auswirkungen in besonderen Subgruppen von Patienten (Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik oder „behandlungsresistenter“ Schizophrenie) vor, auch über die Auswirkungen speziell auf Männer oder Frauen fehlen Daten für die meisten Medikamente. Eine strukturierte Erfassung sexueller NW und auch die Angabe dieser in der Publikation könnte

wesentlich dazu beitragen, das Risiko unter verschiedenen Medikamenten für verschiedene Personengruppen ausgewogen bewerten zu können. Relevant erscheint zudem, alle in der Studie aufgetretenen NW (auch jene mit einer Inzidenz unter 5%) in der Publikation aufzuführen, um auch Hinweise auf seltene NW nicht zu übersehen. Zusätzlich hilfreich wären weitere Untersuchungen - Einzelstudien oder auch Übersichtsarbeiten auf Basis von individuellen Patientendaten - zum Zusammenhang von sexuellen NW mit Prolaktinwerten, dem Ausmaß der Negativsymptomatik, aber auch zum Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten und ihrer Adhärenz.

4.5 Empfehlungen zum Management sexueller Nebenwirkungen

Aktuell existiert keine Leitlinie explizit zum Umgang mit sexuellen NW von Antipsychotika. Es wurden bereits vielfältige Strategien beschrieben und getestet, im Folgenden sind einige allgemeine Prinzipien aus drei Übersichtsarbeiten (de Boer, 2014; Nunes, 2012; Montejo, 2021) zum Thema zusammengefasst.

Primär sollte gemeinsam mit dem Patienten das Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Nebenwirkung sowie das Bedürfnis nach Behandlung derselben evaluiert werden. In einigen Fällen gehen die NW auch nach einiger Zeit ohne weiteres Zutun zurück, sodass bei nur geringem Leidensdruck in Absprache zunächst beobachtet werden kann. Generell sollte zur Begrenzung von (sexuellen) NW die geringstmögliche noch wirksame Dosis des betreffenden Medikaments gewählt werden. Nach initialer Stabilisierung und Rückgang der schizophrenen Symptomatik kann auf Basis einer individuellen Risikoabwägung eine schrittweise Reduktion durchaus möglich sein. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, sollte der Wechsel zu einem Präparat mit einem geringeren Potential für die spezifische Nebenwirkung (unter Berücksichtigung des gesamten Risikoprofils des Medikaments) angestrebt werden. Gute Evidenz liegt aktuell für den Wechsel zu Aripiprazol vor, in einigen kleineren Studien wurden auch Erfolge mit dem Wechsel zu Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon oder Lurasidon erzielt (Montejo, 2021; Nunes, 2012). Für die neueren partiellen Dopaminagonisten Cariprazin und Brexpiprazol lagen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine adäquaten Studien vor, aus dem Rezeptorbindungsprofil und ersten Studien ergaben sich aber Hinweise auf ein eher günstiges Risikoprofil (Barabácssy, 2021; Dieci, 2020; Keks, 2020; Clayton, 2020).

Falls für den individuellen Patienten ein Wechsel des Antipsychotikums nicht in Frage kommt, kann die zusätzliche Gabe von Aripiprazol versucht werden. Neben einer Normalisierung der Prolaktinwerte konnten in verschiedenen Studien auch direkt positive Effekte auf das Auftreten sexueller NW nachgewiesen werden (Li, 2013; Byerly, 2009; Yasui-Furukori, 2010). Gut belegt ist die Wirkung von Phosphodiesterase-5-Hemmern auf erektile Dysfunktion, medikamentöse Optionen zur Behandlung von Libidostörungen bei Frauen zeigen bis jetzt nur inkonsistent Wirkung oder starke NW (Clayton, 2018).

Auch wenn Studien zur Wirksamkeit bei Patienten mit Schizophrenie noch ausstehen, erscheinen ergänzend Bausteine aus der Sexualtherapie sinnvoll, wie sie z. B. in der Therapie der primären sexuellen Appetenzstörung verwendet werden (Goldstein, 2017).

4.6 Fazit und Implikationen für die Praxis

Sexuelle NW stellen ein wichtiges, aber teilweise unterschätztes Problem bei der Behandlung der Schizophrenie mit Antipsychotika dar. Sowohl in der Planung und Durchführung von klinischen Studien, als auch im täglichen Umgang mit Patientinnen und Patienten sollte diesem Thema die nötige Beachtung geschenkt werden. Während sich die meisten medikamentösen Behandlungsoptionen nur wenig in ihrer Wirksamkeit unterscheiden, bestehen gravierende Unterschiede im Nebenwirkungsprofil. Nicht nur aus Gründen der Adhärenz sollte der behandelnde Arzt das Gespräch über die Auswirkungen von Krankheit und Medikation auf das Sexualleben der Patienten aktiv suchen. Durch sensible, aber konkrete Nachfrage - auch unter Zuhilfenahme von Fragebögen - und Abwägung aller Aspekte von Wirkung und NW der Medikation kann so zusammen mit dem Patienten eine Entscheidung für die individuell beste Therapie getroffen werden.

5 Zusammenfassung

In der Behandlung der Schizophrenie stellt die Klasse der Antipsychotika weiterhin den zentralen Therapiebaustein dar. Während sich die meisten gebräuchlichen Substanzen nur relativ wenig hinsichtlich ihrer Wirksamkeit unterscheiden, existieren im Nebenwirkungsprofil große Unterschiede. Medikamentenbedingte Störungen der Sexualfunktion und weitere prolaktinassoziierte NW sind eine häufig beschriebene und oft als sehr beeinträchtigend erlebte Folge der Behandlung. In dieser Arbeit soll mittels eines systematischen Reviews mit Metaanalyse ein Überblick über die Häufigkeit besagter NW (Libidoabnahme, Libidozunahme, Erektionsstörungen, Ejakulationsstörungen, Impotenz, Amenorrhoe, Dysmenorrhoe und Galaktorrhoe) bei Patienten im akuten Stadium einer Schizophrenie oder schizophrenieähnlichen Erkrankung unter der Therapie mit Antipsychotika in randomisierten Studien geben.

Hierzu wurden aus der Datenbank der Arbeitsgruppe, die im Rahmen verschiedener Projekte aufgebaut und zwischenzeitlich mehrfach aktualisiert wurde (letzte Suche 31.03.2020 im „Cochrane Schizophrenia Group“ Studienregister, keine Restriktionen bezüglich Erscheinungsjahr oder Sprache, Ausschluss chinesischer Studien) 459 randomisiert-kontrollierte Studien identifiziert, die eines der neueren (SGA), oder der klinisch relevantesten älteren (FGA) Antipsychotika untereinander oder mit Placebo verglichen. Aus 98 Studien der Jahre 1968-2019 mit insgesamt 28076 Teilnehmern konnten verwertbare Informationen zum Thema sexuelle NW extrahiert werden. Als Outcomeparameter wurde das relative Risiko der einzelnen NW im Vergleich von einem Medikament zu einem anderen Medikament oder Placebo definiert. Dies wurde zusammen mit den weiteren Charakteristika der Studie und der Patientenpopulation wie bei systematischen Reviews zur Qualitätskontrolle erforderlich von zwei Mitgliedern der Arbeitsgruppe unabhängig extrahiert und die Studienqualität anhand des Cochrane Risk of Bias Tools bewertet. Anschließend bereitete die Verfasserin die Daten vollständig auf und führte die Berechnungen durch. Nach dem Mantel-Haenszel-Modell wurden relative Risiken berechnet. Zusätzlich zur Heterogenität innerhalb der Vergleiche (Chi-Square Test) wurde auch ein möglicher Publikationsbias untersucht. Sensitivitätsanalysen umfassten die separate Analyse der Studien, die die sexuellen NW mit Fragebogen erfassten (26 Studien, nur 4 davon mit spezifischem Fragebogen zu sexuellen NW), der doppelblinden Studien (83 Studien), sowie der Langzeitstudien (15 Studien). Eine geplante geschlechtsspezifische Subgruppenanalyse der Items Libidoab- und -zunahme sowie

Galaktorrhoe wurde lediglich als deskriptive Gegenüberstellung umgesetzt, da die Ergebnisse nur in seltenen Fällen nach Männern und Frauen aufgeschlüsselt vorlagen, sodass eine formale statistische Auswertung nicht sinnvoll erschien.

Das Durchschnittsalter der Patienten in den Studien reichte von 14,8-71,2 Jahren. Bezüglich der Studienqualität ist zu bemerken, dass hinsichtlich Randomisierung und Verblindung jeweils etwa die Hälfte der Studien als unklar zu bewerten waren, da die Methodik innerhalb der Publikationen nicht erläutert wurde.

In jenen Studien, die eines oder mehrere der untersuchten Medikamente mit Placebo verglichen, ergaben für die meisten NW vergleichsweise niedrige Inzidenzen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten und Placebo konnten kaum identifiziert werden, allerdings ging der Trend häufiger in Richtung vermehrtes Risiko unter Medikament. Sowohl in den Medikamenten-, als auch in den Placebogruppen bewegte sich die kombinierte Inzidenz über alle Antipsychotika hinweg um 1%. Eine Ausnahme hiervon bildeten die Items Ejakulatorische Dysfunktion (mit 5% der Pat. signifikant höheres Risiko unter Medikation im Vergleich zu Placebo, speziell Sertindol), Amenorrhoe (Med. 4%, Plac. 2%, signifikanter Unterschied, ohne dass ein einzelnes Medikament hervorstäche) und Galaktorrhoe (mit 0,9% unter Medikation und 0,2% unter Placebo statistisch signifikanter Unterschied bei insgesamt niedrigen Inzidenzen, höheres Risiko speziell auch unter Risperidon). In den Vergleichen der Medikamente untereinander ergaben sich höhere Inzidenzen von 10% für Libidoabnahme und Amenorrhoe sowie 5% bzw. 4% für Erektile und Ejakulatorische Dysfunktion. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten ließen sich für die Items Libidoabnahme (Olanzapin mehr als (>) Ziprasidon, Risperidon > Aripiprazol, Quetiapin und Ziprasidon), Erektile Dysfunktion (Risperidon > Olanzapin), Ejakulatorische Dysfunktion (Risperidon > Olanzapin, Sertindol > Haloperidol und Risperidon), Amenorrhoe (Amisulprid > Olanzapin und Ziprasidon) und Galaktorrhoe (Risperidon > Perphenazin und Quetiapin) ausmachen. Insgesamt zeigte sich in Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungen und Überlegungen aufgrund des Rezeptorbindungsprofils der Substanzen ein tendenziell höheres Risiko für sexuelle NW unter der Therapie mit Risperidon, aber auch unter Amisulprid, Olanzapin und Sertindol, wohingegen Aripiprazol, Paliperidon, Quetiapin und Ziprasidon auf Grundlage der vorliegenden Daten in dieser Hinsicht als risikoärmer einzuordnen sind.

Die Sensitivitätsanalysen lieferten inkonsistente Ergebnisse. Tendenziell lagen die Inzidenzen in Langzeitstudien (über 12 Wochen) und in jenen Studien, die standardisierte Fragebögen

verwendeten, höher. Für den Vergleich zwischen Männern und Frauen ergab sich für das Item Galaktorrhoe ein deutlich höheres Risiko unter den Patientinnen (4% gegenüber 0,2% unter den Patienten).

Statistisch auffällige Heterogenität zeigte sich nur für einzelne Vergleiche, Hinweise auf einen wesentlichen Publikationsbias ergaben sich in den vorliegenden Daten nicht.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte miteinbezogen werden, dass nur zu wenigen Medikamenten Daten zu allen NW vorlagen, auch unterschied sich die Größe der jeweiligen Datenbasis und die Vergleichsmedikamente stark. In der vorliegenden Arbeit wurde die noch lückenhafte Datenlage zu vielen, auch neueren, Substanzen deutlich, weitere qualitativ hochwertige Studien sind dringend erforderlich. Im Idealfall sollten die sexuellen NW mittels standardisierten Fragebogens in allen Studien zur Verträglichkeit von Antipsychotika mit erhoben werden.

Aufgrund der nicht zu unterschätzenden Auswirkungen auf Lebensqualität und Adhärenz ergibt sich in der Praxis die Notwendigkeit, dem Thema sexuelle Funktionsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie regelhaft angemessene Aufmerksamkeit zu widmen, um negative Auswirkungen der medikamentösen Behandlung schnell erkennen und gemeinsam eine individuell passende Strategie für den Umgang damit (von Abwarten oder Dosisreduktion, über Wechsel des Medikaments hin zu einem Antipsychotikum mit günstigerem Nebenwirkungsprofil bis hin zu additiver Medikation) entwickeln zu können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die Studienauswahl.....	17
Tabelle 2: Risk of Bias der eingeschlossenen Studien	31
Tabelle 3: Libidoabnahme - Medikament gegen Placebo	35
Tabelle 4: Libidoabnahme - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Männer.....	37
Tabelle 5: Libidoabnahme - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Frauen	37
Tabelle 6: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament	38
Tabelle 7: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Männer	40
Tabelle 8: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Frauen	40
Tabelle 9: Libidozunahme - Medikament gegen Placebo	41
Tabelle 10: Libidozunahme - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Männer.....	43
Tabelle 11: Libidozunahme - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Frauen	44
Tabelle 12: Libidozunahme - Medikament gegen Medikament	44
Tabelle 13: Libidozunahme - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Männer.....	45
Tabelle 14: Libidozunahme - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Frauen	45
Tabelle 15: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Placebo	46
Tabelle 16: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Medikament	48
Tabelle 17: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo.....	50
Tabelle 18: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Medikament	53
Tabelle 19: Impotenz - Medikament gegen Placebo	55
Tabelle 20: Impotenz - Medikament gegen Medikament.....	58
Tabelle 21: Amenorrhoe - Medikament gegen Placebo.....	61
Tabelle 22: Amenorrhoe - Medikament gegen Medikament	62
Tabelle 23: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo	64
Tabelle 24: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Medikament.....	67
Tabelle 25: Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo.....	70
Tabelle 26: Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Männer	71
Tabelle 27: Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo - Subgruppe Frauen	72
Tabelle 28: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament.....	72
Tabelle 29: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Männer	74
Tabelle 30: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - Subgruppe Frauen.....	74
Tabelle 31: Fragebögen und erfasste Nebenwirkungen	77
Tabelle 32: Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken für Huhn 2019	111
Tabelle 33: Übersicht über die eingeschlossenen Studien.....	122
Tabelle 34: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament – Sensitivitätsanalyse (SA) Erfassung.....	133
Tabelle 35: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament – SA Verblindung	133
Tabelle 36: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament - SA Langzeitstudien	134
Tabelle 37: Libidozunahme - Vergleiche gegen Placebo - SA Erfassung	135
Tabelle 38: Libidozunahme - Vergleiche gegen Placebo - SA Langzeitstudien	135
Tabelle 39: Libidozunahme - Vergleiche Medikament gegen Medikament - SA Erfassung....	139
Tabelle 40: Libidozunahme - Vergleiche Medikament gegen Medikament - SA Verblindung	139
Tabelle 41: Libidozunahme - Medikament gegen Medikament - SA Langzeitstudien.....	139
Tabelle 42: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Placebo - SA Erfassung.....	140
Tabelle 43: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - SA Erfassung.....	144
Tabelle 44: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - SA Verblindung	144

Tabelle 45: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - SA Langzeitstudien.....	145
Tabelle 46: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo - SA Erfassung	146
Tabelle 47: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo - SA Langzeitstudien	146
Tabelle 48: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - SA Erfassung..	151
Tabelle 49: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - SA Verblindung	151
Tabelle 50: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - SA Langzeitstudien.....	152
Tabelle 51: Impotenz - Medikament gegen Medikament - SA Erfassung	157
Tabelle 52: Impotenz - Medikament gegen Medikament - SA Verblindung	157
Tabelle 53: Impotenz - Medikament gegen Medikament - SA Langzeitstudien	158
Tabelle 54: Amenorrhoe - Medikament gegen Placebo - SA Erfassung	159
Tabelle 55: Amenorrhoe - Medikament gegen Placebo - SA Langzeitstudien	159
Tabelle 56: Amenorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Erfassung.....	167
Tabelle 57: Amenorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Verblindung.....	168
Tabelle 58: Amenorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Langzeitstudien.....	168
Tabelle 59: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo - SA Erfassung	169
Tabelle 60: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo - SA Langzeitstudien	169
Tabelle 61: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Erfassung	174
Tabelle 62: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Verblindung	175
Tabelle 63: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Langzeitstudien	175
Tabelle 64: Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo - SA Erfassung	176
Tabelle 65: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Erfassung	181
Tabelle 66: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Verblindung.....	182
Tabelle 67: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - SA Langzeitstudien	182

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bewertung der Qualität der Evidenz anhand des Cochrane Risk of Bias Tools....	30
Abbildung 2: Forest Plot Libidoabnahme - Medikament gegen Placebo	36
Abbildung 3: Forest Plot Libidozunahme - Medikament gegen Placebo.....	42
Abbildung 4: Forest Plot Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Placebo.....	47
Abbildung 5: Forest Plot Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo.....	51
Abbildung 6: Funnel Plot Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo	52
Abbildung 7: Forest Plot Impotenz - Medikament gegen Placebo	56
Abbildung 8: Funnel Plot Impotenz - Medikament gegen Placebo	57
Abbildung 9: Forest Plot Amenorrhoe - Medikament gegen Placebo.....	60
Abbildung 10: Forest Plot Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo	65
Abbildung 11: Funnel Plot Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo	66
Abbildung 12: Forest Plot Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo	69
Abbildung 13: Funnel Plot Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo	70
Abbildung 14: Libidoabnahme – Chlorpromazin	126
Abbildung 15: Libidoabnahme - Clozapin.....	126
Abbildung 16: Libidoabnahme - Haloperidol	127
Abbildung 17: Libidoabnahme - Olanzapin	128
Abbildung 18: Libidoabnahme Paliperidon	129
Abbildung 19: Libidoabnahme Perphenazin	129
Abbildung 20: Libidoabnahme Quetiapin	130
Abbildung 21: Libidoabnahme Risperidon	131
Abbildung 22: Libidoabnahme – Ziprasidon.....	132
Abbildung 23: Libidozunahme - Aripiprazol	135
Abbildung 24: Libidozunahme - Chlorpromazin	136
Abbildung 25: Libidozunahme - Haloperidol.....	136
Abbildung 26: Libidozunahme - Olanzapin	137
Abbildung 27: Libidozunahme - Perphenazin	137
Abbildung 28: Libidozunahme - Risperidon	138
Abbildung 29: Libidozunahme - Zotepin	138
Abbildung 30: Erektile Dysfunktion - Aripiprazol	140
Abbildung 31: Erektile Dysfunktion - Chlorpromazin	141
Abbildung 32: Erektile Dysfunktion - Haloperidol.....	141
Abbildung 33: Erektile Dysfunktion - Paliperidon	142
Abbildung 34: Erektile Dysfunktion - Risperidon	143
Abbildung 35: Erektile Dysfunktion - Ziprasidon.....	144
Abbildung 36: Ejakulatorische Dysfunktion - Amisulprid	146
Abbildung 37: Ejakulatorische Dysfunktion - Aripiprazol	147
Abbildung 38: Ejakulatorische Dysfunktion - Chlorpromazin.....	147
Abbildung 39: Ejakulatorische Dysfunktion - Haloperidol.....	148
Abbildung 40: Ejakulatorische Dysfunktion - Olanzapin.....	148
Abbildung 41: Ejakulatorische Dysfunktion - Risperidon	149
Abbildung 42: Ejakulatorische Dysfunktion - Sertindol	150
Abbildung 43: Ejakulatorische Dysfunktion - Ziprasidon.....	150
Abbildung 44: Impotenz - Amisulprid.....	153
Abbildung 45: Impotenz - Chlorpromazin	153
Abbildung 46: Impotenz - Haloperidol	154

Abbildung 47: Impotenz - Olanzapin	155
Abbildung 48: Impotenz - Risperidon	156
Abbildung 49: Impotenz - Sertindol.....	157
Abbildung 50: Amenorrhoe - Amisulprid	160
Abbildung 51: Amenorrhoe - Chlorpromazin.....	161
Abbildung 52: Amenorrhoe - Haloperidol.....	162
Abbildung 53: Amenorrhoe - Olanzapin.....	163
Abbildung 54: Amenorrhoe - Paliperidon	164
Abbildung 55: Amenorrhoe - Perphenazin	164
Abbildung 56: Amenorrhoe - Quetiapin.....	165
Abbildung 57: Amenorrhoe - Risperidon	166
Abbildung 58: Amenorrhoe - Ziprasidon.....	167
Abbildung 59: Dysmenorrhoe - Amisulprid.....	169
Abbildung 60: Dysmenorrhoe - Aripiprazol.....	170
Abbildung 61: Dysmenorrhoe - Chlorpromazin	170
Abbildung 62: Dysmenorrhoe - Haloperidol	171
Abbildung 63: Dysmenorrhoe - Olanzapin	172
Abbildung 64: Dysmenorrhoe - Risperidon.....	173
Abbildung 65: Dysmenorrhoe - Ziprasidon	174
Abbildung 66: Galaktorrhoe - Chlorpromazin.....	176
Abbildung 67: : Galaktorrhoe - Haloperidol.....	177
Abbildung 68: Galaktorrhoe - Olanzapin.....	178
Abbildung 69: Galaktorrhoe - Paliperidon.....	179
Abbildung 70: Galaktorrhoe - Quetiapin.....	179
Abbildung 71: Galaktorrhoe - Risperidon.....	180
Abbildung 72: Galaktorrhoe - Ziprasidon	181

Literaturverzeichnis

- A1281046 s.n. (2005) Study report on study a1281046. Pfizer, data on file.
- Aboraya A, Fullen JE, Poniaman BL, Makela EH, Latocha M. (2004). Hyperprolactinemia associated with risperidone: a case report and review of literature. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, 1(3), 29-31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010960/>
- Adair LE. (2016) Four-Stage Model of the Sexual Response. In: Weekes-Shackelford V., Shackelford T., Weekes-Shackelford V. (eds) *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16999-6_1892-1
- Addington DE, Pantelis C, Dineen M, Benattia I, Romano SJ. (2004). Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: An 8-week, double-blind, multicenter trial. *Journal of clinical Psychiatry*; 65: 1624–33.
- Aleman A, Kahn RS, Selten J. (2003). Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence From Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*; 60(6):565–571. doi:10.1001/archpsyc.60.6.565
- Altamura AC, Velonà I, Curreli R, Mundo E, Bravi D. (2002). Is olanzapine better than haloperidol in resistant schizophrenia? a double-blind study in partial responders. *Int J Psychiatry Clin Pract*; 6(2):107-111.
- Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, Gómez JC. (2006). A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 26(3):238–249
- Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (2018). *Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde*: Hogrefe Verlag.
- Arndt THG. (2020). Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien über die Effekte von Antipsychotika auf die Herzfrequenz und andere Rhythmusstörungen. *Dissertation, Technische Universität München*.
- Ashok AH, Baugh J, Yeragani VK. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE (*sic!*)). *Indian journal of psychiatry*, 54(1), 95–96. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Canatan H, Gecici O. (2002). Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol. *Archives of Medical Research*; 33: 562–5.
- Azorin JM, Strub N, Loft H. (2006). A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 21, 49-56. <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000177020.26311.a7>
- Baggaley M. (2008). Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol*, 23(3), 201-209. doi:10.1002/hup.924
- Barabácssy Á, Sebe B, Acsai K, Laszlovszky I, Szatmári B, Earley WR, Németh G. (2021). Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Schizophrenia: A Pooled Analysis of Eight Phase II/III Studies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 17, 957-970. doi:10.2147/NDT.S301225
- Beasley CM Jr, 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: 159–67. [Beasley 1996a]

- Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. (1996). Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the north american double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*; 14: 111–23. [Beasley 1996b]
- Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. (1997). Olanzapine versus haloperidol: Acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *European Neuropsychopharmacology*; 7: 125–37.
- Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P. (1998). Risperidone Study Group. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry*; 155(4):499-504.
- Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. (1992). Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*; 28: 213–8.
- Brook S, Walden J, Benattia I, Siu CO, Romano SJ. (2005). Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: Comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study. *Psychopharmacology*; 178: 514–23.
- Brunette MF, Dawson R, O’Keefe CD, Narasimhan M, Noordsy DL, Wojcik J, Green AI. (2011). A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *J. Dual Diagn.* 7 (1–2), 50–63. doi: 10.1080/15504263.2011.570118 .
- Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. (2009). Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res*, 107(2-3), 218-222. doi:10.1016/j.schres.2008.09.019
- Byerly MJ, Nakonezny PA, Fisher R, Magouirk B, Rush AJ. (2006). An empirical evaluation of the Arizona sexual experience scale and a simple one-item screening test for assessing antipsychotic-related sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 81(2-3), 311-316. doi:10.1016/j.schres.2005.08.013
- Canuso CM, Pandina G. (2007). Gender and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 40(4), 178-190.
- 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 in the treatment of subjects with schizoaffective disorder. *Biological Psychiatry*; 1): 213S–4S. [Canuso 2010b]
- Canuso CM, Schooler N, Carothers J, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, Walling D, Lindenmayer JP. (2010). Paliperidone extended-release in schizoaffective disorder: A randomized, controlled study comparing a flexible dose with placebo in patients treated with and without antidepressants and/or mood stabilizers. *Journal of clinical Psychopharmacology*; 30: 487–95. [Canuso 2010a]
- Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. (2000). Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 15(5), 321–329. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(00\)00401-6](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(00)00401-6)
- Casey DE, Sands EE, Heisterberg J, Yang HM. (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: 317–31.

- Chouinard G, Annable L, Serrano M, Albert JM, Charette R. (1975). Amitriptyline-perphenazine interaction in ambulatory schizophrenic patients. A controlled study of drug interaction. *Archives of General Psychiatry*; 32: 1295–307.
- Chouinard GA. (1990). A placebo—controlled clinical trial of remoxipride and chlorpromazine in newly admitted schizophrenic patients with acute exacerbation. *Acta Psychiatr Scand*, 82, 111-119.
- Clark ML, Ray TS, Huber WK, Willis D, Ramsey HR. (1968). Evaluation of butaperazine in chronic schizophrenia. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 9(6), 757–764. <https://doi.org/10.1002/cpt196896757> [Clark 1968a]
- Clark ML, Huber WK, Kyriakopoulos AA, Ray TS, Colmore JP, Ramsey HR. (1968). Evaluation of trifluoperidol in chronic schizophrenia. *Psychopharmacologia*, 12(3), 193–203. <https://doi.org/10.1007/BF00403773> [Clark 1968b]
- Clark ML, Huber WK, Sakata K, Fowles DC, Serafetinides EA. (1970). Molindone in chronic schizophrenia. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 11: 680–8. [Clark 1970a]
- Clark ML, Huber WK, Sullivan J, Wood F, Costiloe JP. (1972). Evaluation of loxapine succinate in chronic schizophrenia. *Diseases of the Nervous System*; 33: 783–91.
- Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S. (1992). Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand*, 85, 295-305.
- Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. (1997). The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacology bulletin*, 33(4), 731–745.
- Clayton AH, Croft HA, Yuan J, Brown L, Kissling R. (2018). Safety of Flibanserin in Women Treated With Antidepressants: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *The journal of sexual medicine*, 15(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.11.005>
- Clayton AH, Ivkovic J, Chen D, George V, Hobart M. (2020). Effect of Brexpiprazole on Prolactin and Sexual Functioning: An Analysis of Short- and Long-Term Study Data in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 40(6), 560-567. doi:10.1097/jcp.0000000000001297
- Cochrane Collaboration, The (2020). Review Manager (RevMan) (Version Version 5.4).
- Conley RR, Mahmoud R. (2001). A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder.[Erratum appears in *am j psychiatry* 2001 oct;158(10): 1759]. *American Journal of Psychiatry*; 158: 765–74.
- Cooper SJ, 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: 218–25.
- Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. (2009). Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*, 6(5), 1457-1466. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x
- Cumpston M. (2020). Heterogenität untersuchen. Retrieved from https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwih9NvdoLLtAhU1C2MBHVUuDqQQFjAEgQIARAC&url=https%3A%2F%2Ftraining.cochrane.org%2Fsites%2Ftraining.cochrane.org%2Ffiles%2Fpublic%2Fuploads%2Fresources%2Fdownloadable_resources%2FGerman%2F13_Heterogenit%25C3%25A4t.ppt&usq=AOvVawOTpwpj7ect1m_iNxWmWgJ7
- Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, 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: 491–505.
- Danion JM, Rein W, Fleurot O. (1999). Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry* 156(4):610–616
- 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: 117–30.
- de Boer J, Prikken M, Lei WU, Begemann M, Sommer I. (2018). The effect of raloxifene augmentation in men and women with a schizophrenia spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Schizophr*, 4(1), 1. doi:10.1038/s41537-017-0043-3
- de Boer MK, Wiersma D, Bous J, Sytma S, van der Moolen AE, Wilffert B, Hamamura T, Knegtering H. (2011). A randomized open-label comparison of the impact of aripiprazole versus risperidone on sexual functioning (RAS study). *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(4), 523–525. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318222bb29>
- de Boer MK, Castelein S, Bous J, van den Heuvel ER, Wiersma D, Schoevers RA, Knegtering H. (2013). The Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ): Preliminary evidence for reliability and validity. *Schizophrenia Research*, 150(2), 410-415. doi:<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.037>
- de Boer MK. (2014). Antipsychotic treatment and sexual functioning: From mechanisms to clinical practice. S.n.
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- DGPPN e. V. (Hrsg.) f. d. Leitliniengruppe (2019). S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung. Version 1.0. Retrieved from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>
- Dieci M, Trama A, Mansi G. (2020). Resolution of Citalopram Sexual Adverse Effects With Low Dose of Cariprazine: A Case Report. *Clinical Neuropharmacology*, 43(5), 164-165. doi:10.1097/wnf.0000000000000409
- Dossenbach M, Treuer T, Kryzhanovskaya L, Saylan M, Dominguez S, Huang X, HGCO, HGDQ, HGDT, and HGDV Study Team (2007). Olanzapine versus chlorpromazine in the treatment of schizophrenia: A pooled analysis of four 6-week, randomized, open-label studies in the middle east and north africa. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; 27: 329–37. [enthält Daten zu HGDV 2007, Kostakoglu 2001=HGDV, Loza 1999=HGDT]
- Downing AM, Kinon BJ, Millen BA, Zhang L, Liu L, Morozova MA, Brenner R, Rayle TJ, Nisenbaum L, Zhao F, Gomez JC. (2014). A double-blind, placebo-controlled comparator study of ly2140023 monohydrate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*; 14: 351.
- ECNP (2017). Letter for authors and a glossary to illustrate NbN in practice. Retrieved from <https://www.nbn2r.com/authors>
- Efthimiou O. (2018). Practical guide to the meta-analysis of rare events. *Evid Based Ment Health*, 21(2), 72-76. doi:10.1136/eb-2018-102911
- Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. (1990). Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20(4), 843-848. doi:10.1017/S0033291700036539

- Fitzgerald P, Dinan TG. (2008). Prolactin and dopamine: What is the connection? A Review Article. *Journal of Psychopharmacology*, 22(2_suppl), 12-19. doi:10.1177/0269216307087148
- Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. (2011). The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*, 29(5), 383-390. doi:10.1055/s-0031-1287662
- Gaebel W, Wölwer W. (2010). Schizophrenie (Vol. 50). Berlin: Robert Koch-Institut
- Gafoor R, Landau S, Craig TK, Elanjithara T, Power P, McGuire P. (2010). Esquire trial: efficacy and adverse effects of quetiapine versus risperidone in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*; 30: 600–06.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *The American journal of psychiatry*, 167(6), 686–693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
- Glocker C, Grohmann R, Engel R, Seifert J, Bleich S, Stübner S, Toto S, Schüle C. (2021). Galactorrhea during antipsychotic treatment: results from AMSP, a drug surveillance program, between 1993 and 2015. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 271(8), 1425–1435. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01241-3>
- Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Kletti N, Lapierre K, Wilner KD, Law CG, Ko GN. (1998). An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of clinical Psychopharmacology*; 18: 296–304.
- Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldi A, Parish SJ, Pfaus J, Simon JA, Kingsberg SA, Meston C, Stahl SM, Wallen K, Worsley R. (2017). Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clinic proceedings*, 92(1), 114–128. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.018>
- Grootens KP, van Veelen NM, Peuskens J, Sabbe BG, Thys E, Buitelaar JK, Verkes RJ, Kahn RS. (2011). Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: Results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. *Schizophrenia Bulletin*; 37: 352–61. [Grootens 2009]
- Gureje O, Miles W, Keks N, Grainger D, Lambert T, McGrath J, Tran P, Catts S, Fraser A, Hustig H, Andersen S, Crawford AM. (2003). Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophrenia research*, 61(2-3), 303–314. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00226-8](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00226-8)
- Haberfellner EM. (2007). A Review of the Assessment of Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction used In Randomized, Controlled Clinical Trials. *Pharmacopsychiatry*, 40(05), 173-182.
- Hafner H, Ehrenreich H, Gattaz W, Louza M, Riecher-Rössler A, Kulkarni J. (2006). Oestrogen-A Protective Factor in Schizophrenia? *Current Psychiatry Reviews* (2), 339-352. doi:10.2174/157340006778018120
- Hale AS, Azorin JM, Kasper S, Maier W, Syvalahti E, Van Der Burght M, Sloth-Nielsen M, Wehnert A. (2000). Sertindole is associated with a low level of extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients: Results of a phase iii trial. *International Journal of Psychiatry in clinical Practice*; 4: 47–54.
- Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert DD. (2021). *Doing Meta-Analysis With R: A Hands-On Guide* (1st ed.). Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press.

- Hartmann SM. (2020). Lebensqualität bei der Behandlung mit Antipsychotika: Systematischer Review mit Metaanalyse. *Dissertation, Technische Universität München*.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). (2011). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In G. S. e. Higgins JPT (Ed.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Vol. Version 5.1.0). Retrieved from https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
- Higuchi T, Ishigooka J, Iyo M, Yeh CB, Ebenezer EG, Liang KY, Lee JS, Lee SY, Lin SK, Yoon BH, Nakamura M, Hagi K, Sato T. (2019). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: Results of a double-blind, placebo-controlled trial in Asian patients. *Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*, 11(2), e12352. <https://doi.org/10.1111/appy.12352> [Higuchi 2019a]
- Higuchi T, Iyo M, Kwon JS, Chou YH, Chen HK, Chen JY, Chen TT, Huang SY, Lee JS, Saeki Y, Tanaka H, Wang TS, Wu BJ, Katoh T, Ishigouoka J. (2019). Randomized, double-blind, placebo, and risperidone-controlled study of lurasidone in the treatment of schizophrenia: Results of an inconclusive 6-week trial. *Asia-Pacific Psychiatry*, 11(3), [e12354]. <https://doi.org/10.1111/appy.12354> [Higuchi 2019b]
- 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. *Jpn J Clin Psychopharmacol*; 13: 2077–103.
- Honigfeld G, Patin J, Singer J. (1984). Clozapine: antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenics. *Adv Ther*; 1(2):77-97.
- Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I. (1993). Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 88: 395–402.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S, Grossman F, Gharabawi G. (2003). International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. [Erratum appears in *Am J Geriatr Psychiatry* . 2004 Jan - Feb ;12(1): 49]. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 11 (6), 638–647 .
- Jindal KC, Singh GP, Munjal V. (2013). Aripiprazole versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: A clinical study from india. *International Journal of Psychiatry in clinical Practice*; 17: 21–9.
- Just MJ. (2015). The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 1655-1661. doi:10.2147/NDT.S84528
- Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. (2020). Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, 172, 107704. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107704
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibo, JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE, EUFEST study group (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and

- schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*; 371: 1085–97.
- Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. (2002). Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of clinical Psychiatry*; 63: 763–71.
- Kane JM, Khanna S, Rajadhyaksha S, Giller E. (2006). Efficacy and tolerability of ziprasidone in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*; 21(1):21-28.
- Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. (2007). Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res*, 90(1-3), 147-161. doi:10.1016/j.schres.2006.09.012 [Kane 2007b]
- Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, Xu W, Stauffer VL, Watson SB, Breier A. (2009). A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 70(4), 572-581. doi:10.4088/jcp.08m04421
- Kane JM, Potkin SG, Daniel DG, Buckley PF. (2011). A double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of sertindole and risperidone in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 72(2), 194-204. doi:10.4088/JCP.07m03733yel [Kane 2010b]
- Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morrissey MR. (1998). Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: A 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140: 173–84.
- Keks N, Hope J, Schwartz D, McLennan H, Copolov D, Meadows G. (2020). Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs*, 34(5), 473-507. doi:10.1007/s40263-020-00718-4
- Keller A, McGarvey EL, Clayton AH. (2006). Reliability and construct validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form (CSFQ-14). *J Sex Marital Ther*, 32(1), 43-52. doi:10.1080/00926230500232909
- Kelly DL, Conley RR. (2004). Sexuality and Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 767-779.
- Kelly DL, Conley RR. (2006). A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 31(3), 340-346. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.08.010
- Kennedy SH, Rizvi S. (2009). Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *Journal of clinical psychopharmacology*, 29(2), 157–164. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819c76e9>
- Kikuchi T, Iwamoto K, Sasada K, Aleksic B, Yoshida K, Ozaki N. (2011). Reliability and validity of a new sexual function questionnaire (Nagoya Sexual Function Questionnaire) for schizophrenic patients taking antipsychotics. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 26(4-5), 300-306. doi:<https://doi.org/10.1002/hup.1205>
- Kikuchi T, Iwamoto K, Sasada K, Aleksic B, Yoshida K, Ozaki N. (2012). Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 37(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.11.016>
- Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. (2003). What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning?.

- Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 2, 109–123. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00130-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00130-0)
- Knegtering H, Castelein S, Bous H, Van Der Linde J, Bruggeman R, Kluiters H, van den Bosch RJ. (2004). A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*, 24(1), 56-61. doi:10.1097/01.jcp.0000106220.36344.04
- Knegtering H, Boks M, Blijd C, Castelein S, van den Bosch RJ, Wiersma D. (2006). A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther*, 32(4), 315-326. doi:10.1080/00926230600666378
- Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S, Bruggeman R, Sytema S, van Os J. (2008). Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 711-717. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.02.008
- Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Gutsmedl K, Leucht S. (2019). Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 29(1), 32-45. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105
- Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Rothe P, Smith RC, Leucht S. (2018). Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 28(12), 1360-1370. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.09.007 [Krause 2018c]
- Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, Leucht S. (2018). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 28(6), 659-674. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.03.008 [Krause 2018a]
- Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. (2018). Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 268(7), 625-639. doi:10.1007/s00406-018-0869-3 [Krause 2018b]
- Krüger T, Schedlowski M, Exton M. (2007). Neuroendocrine Processes during Sexual Arousal and Orgasm. In E. Janssen (Ed.), *The Psychophysiology of Sex* (pp. 83 ff). Bloomington: Indiana University Press.
- Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougale C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, Bauer T, Xu W, Wang W, Carlson M, Tohen. (2009). Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48 (1), 60–70. <http://dx.doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181900404>.
- Kumar PNS, Radhika MK, Suresh R, Uvais NA. (2021). Comparative Study of Sexual Side Effects in Female Patients With Schizophrenia Receiving Risperidone or Olanzapine. *Prim Care Companion CNS Disord*, 23(4). doi:10.4088/PCC.20m02835
- La Torre A, Conca A, Duffy D, Giupponi G, Pompili M, Grözinger M. (2013). Sexual Dysfunction Related to Psychotropic Drugs: A Critical Review Part II: Antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*, 46(06), 201-208.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. (1999). Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*, 281(6), 537–544. <https://doi.org/10.1001/jama.281.6.537>
- Leclercq Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. (2006). The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*, 114(5), 319-327. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00887.x

- Lee P, Eung Kim C, Yoon Kim C, Lin WW, Habil H, Dyachkova Y, McBride M, Dossenbach M. (2008). Long-term, naturalistic treatment with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol monotherapy: 24-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 12(3), 215–227. <https://doi.org/10.1080/13651500801976634>
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 379(9831), 2063–2071. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60239-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60239-6)
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Levine J, Schooler NR. (1986). SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. *Psychopharmacol Bull*, 22(2), 343–381.
- Li X, Tang Y, Wang C. (2013). Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 8(8), e70179. doi:10.1371/journal.pone.0070179
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England journal of medicine*, 353(12), 1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>
- Lindström E, Lewander T, Malm U, Malt UF, Lublin H, Ahlfors UG. (2001). Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of the UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat). *Nord J Psychiatry*, 55 Suppl 44, 5–69. doi:10.1080/080394801317084428
- Lindström E, Levander S. (2006). Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 7(13), 1825–1834. doi:10.1517/14656566.7.13.1825
- Litman RE, Smith MA, Doherty JJ, Cross A, Raines S, Gertsik L, Zukin SR. (2016). AZD8529, a positive allosteric modulator at the mGluR2 receptor, does not improve symptoms in schizophrenia: A proof of principle study. *Schizophrenia research*, 172(1-3), 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.001>
- Loza N, El-Dosoky AM, Okasha TA, Khalil AH, Hasan NM, Dossenbach M, Kratky P, Okasha A. (1999). Olanzapine compared to chlorpromazine in acute schizophrenia: *Journal of the european college of neuropsychopharmacology*; 9(Suppl 5): S291.
- Macdonald S, Halliday J, Mac ET, Sharkey V, Farrington S, Wall S, McCreadie RG. (2003). Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction. Case-control study. *Br J Psychiatry*, 182, 50–56. doi:10.1192/bjp.182.1.50
- Mahmoud A, Hayhurst KP, Drake RJ, Lewis SW, Barnes TRE. (2011). The ANNSERS (Antipsychotic Non-Neurological Side Effects Rating Scale): Validation of Sexual Side-Effect Measurement. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 1(4), 97–100. doi:10.1177/2045125311417041
- Malik P, Kemmler G, Hummer M, Riecher-Roessler A, Kahn RS, Fleischhacker WW, EUFEST Study Group (2011). Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(3), 274–280. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182199bcc>

- Marder SR, Meibach RC. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*; 151: 825–35.
- Marder SR, 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. *Biol Psychiatry*, 62(12), 1363-1370. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.017 [Marder 2007c]
- Martín JC, Acuña MJ, Labrador J, Blanco M, Casas C. (2018). Sexual dysfunction factors in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: not only prolactin. *Actas españolas de psiquiatria*, 46(6), 217–225.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD. (2007). Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*; 164: 1050–60. [McEvoy 2007a]
- McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN. (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: 895–905. [McEvoy 2007b]
- McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R. (2000). The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther*, 26(1), 25-40. doi:10.1080/009262300278623
- Meston CM, Frohlich PF. The Neurobiology of Sexual Function. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(11):1012–1030. doi:10.1001/archpsyc.57.11.1012
- Meston C, Bradford A. (2007). Autonomic Nervous System Influences. The role of the Sympathetic Nervous System in Female Sexual Arousal. In E. Janssen (Ed.), *The Psychophysiology of Sex* (pp. 66 ff). Bloomington: Indiana University Press.
- Michelson D, Schmidt M, Lee J, Tepner R. (2001). Changes in sexual function during acute and six-month fluoxetine therapy: a prospective assessment. *Journal of sex & marital therapy*, 27(3), 289–302. <https://doi.org/10.1080/009262301750257146>
- Missagh Ghadirian A, Chouinard P, Annable L. (1982). Sexual Dysfunction and Plasma Prolactin Levels in Neuroleptic-treated Schizophrenic Outpatients. *The Journal of nervous and mental disease*, 170, 463-467. doi:10.1097/00005053-198208000-00004
- Möller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W. (1997). Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: A comparison with haloperidol. PROD-aslp study group. *Psychopharmacology*; 132: 396–401.
- Montejo AL, García M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA. (2000). [Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire. Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions]. *Actas Esp Psiquiatr*, 28(3), 141-150.
- Montejo ÁL, Majadas S, Rico-Villademoros F, Llorca G, De La Gándara J, Franco M, Martín-Carrasco M, Agüera L, Prieto N, Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. (2010). Frequency of Sexual Dysfunction in Patients with a Psychotic Disorder Receiving Antipsychotics. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(10), 3404-3413. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01709.x
- Montejo AL, de Alarcón R, Prieto N, Acosta JM, Buch B, Montejó L. (2021). Management Strategies for Antipsychotic-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 308. doi:10.3390/jcm10020308
- Mortimer A, Martin S, Lôo H, Peuskens J, SOLIANOL Study Group (2004). A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the

- treatment of schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*, 19(2), 63–69. <https://doi.org/10.1097/00004850-200403000-00002>
- Murasaki M, Miura S, Yamashita I et al. (1993). Efficacy of a new antipsychotic, risperidone, on schizophrenia. A comparative double blind study with haloperidol. *Rinsho Hyoka*; 21: 221–59.
- Murasaki M, Koyama T, Fukushima Y et al. (2001). Clinical evaluation of quetiapine fumarate on schizophrenia: Comparative double-blind study with haloperidol. *Seishin Igaku*; 4: 127–55.
- Nakamura M, Ogasawa 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: 829–36.
- NCT00563706 s. n. (2007) Study evaluating vabicaserin in subjects with schizophrenia: <http://clinicaltrials.gov/show/nct00563706></web_address>.
- Nunes LV. (2009). The accuracy of the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) to identify sexual dysfunction in patients of the schizophrenia spectrum. *Rev Psiq Clín*, 36(5), 182-189.
- Nunes LV, Moreira HC, Razzouk D, Nunes SO, De Jesus Mari J. (2012). Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J Sex Marital Ther*, 38(3), 281-301. doi:10.1080/0092623X.2011.606883
- Ogasawa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. (2013). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*; 225: 519–30.
- Olfson M, Uttaro T, Carson W, Tafesse E. (2005). Male Sexual Dysfunction and Quality of Life in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 66, 331-338.
- Olie JP, Spina E, Murray S, Yang R. (2006). Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia. Results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 21(3):143–151
- Page MJ, Higgins JPT, Sterne JAC. (2021). Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Ed.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Vol. Version 6.2 (updated February 2021)). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, Jensen KG, Rudå D, Stentebjerg-Olesen M, Jantzen P, Rasmussen S, Saldeen EA-S, Lauritsen M-BG, Bilenberg N, Stenstrøm AD, Nyvang L, Madsen S, Werge TM, Lange T, Gluud C, Skoog M, Winkel P, Jepsen JRM, Fagerlund B, Correll CU, Fink-Jensen A. (2017). Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry*. [http://dx.doi.org/10.1016/S22150366\(17\)30166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S22150366(17)30166-9).
- Perkins, D (2002). Predictors of Noncompliance in Patients with Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*; 63: 1121-1128. doi: 10.4088/jcp.v63n1206.
- Petit M, Raniwalla J, Tweed J, Leutenegger E, Dollfus S, Kelly F. (1996). A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacology Bulletin*; 32: 81–7.
- Peuskens J. (1995). Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry*, 166(6), 712-726; discussion 727-733. doi:10.1192/bjp.166.6.712

- Peuskens J, Bech P, Moller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W. (1999) Amisulpride vs. Risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. *Psychiatry Research*; 88: 107–17.
- Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. (2014). The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*, 28(5), 421-453. doi:10.1007/s40263-014-0157-3
- Pope A, Adams C, Paton C, Weaver T, Barnes TRE. (2010). Assessment of adverse effects in clinical studies of antipsychotic medication: survey of methods used. *British Journal of Psychiatry*, 197(1), 67-72. doi:10.1192/bjp.bp.109.070961
- Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. (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: 681–90.
- Protocol ZIP-NY-97-019 s. n. (2004) S. Study report on study zip-ny-97-019. Pfizer, data on file.
- Rabaioli MA. (2018). Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus von Patienten mit Schizophrenie unter Therapie mit Antipsychotika: Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien. *Dissertation, Technische Universität München*.
- Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang JP, Lopez L, Braga RJ, Sevy SM, Addington J, Kellner CH, Tohen M, Naraine M, Bennett N, Greenberg J, Lencz T, Correll CU, Kane JM, Malhotra AK. (2015). A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *Schizophrenia bulletin*, 41(6), 1227–1236. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv125>
- Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. (2003). A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther*, 29(4), 289-296. doi:10.1080/00926230390195524
- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, Leucht S. (2016). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 199-210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
- Savitz AJ, Lane R, Nuamah I, Gopal S, Hough D. (2015). Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: a randomized, double-blind study e1. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54 (2), 126–137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2014.11.009>.
- Schmidt ME, Kent JM, Daly E, Janssens L, Van Osselaer N, Hüsken G, Anghelescu IG, 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: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(10), 721–733. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.02.007> [Schmidt 2014]
- Schünemann HJ, Vist, G, Higgins JPT, Santesso N, Deeks JJ, Glasziou P, Akl EA, Guyatt GH. (2021). Interpreting results and drawing conclusions. In Higgins JPT, Thomas, J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (Ed.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (6.2 ed.). Retrieved from www.training.cochrane.org/handbook.
- Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein, W, Lecrubier Y, Amisulpride Study Group (2002). Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of*

- Neuropsychopharmacology*, 27(6), 1071–1081. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00375-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00375-5)
- Serretti A, Chiesa A. (2011). A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*, 26(3), 130-140. doi:10.1097/YIC.0b013e328341e434
- Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 133-145. doi:10.1038/sj.npp.1300327
- Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. (2004). Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*; 161: 1837–47.
- Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. (2011). A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry* 70 (12), 1179–1187. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.021>.
- Sood S, James W, Bailon MJ. (2008). Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. *International clinical psychopharmacology*, 23(1), 9–17. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f1c1ef>
- Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins, J. P. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d4002. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>
- Study 115 s. n. (2000) S1. Center for drug evaluation and research approval package for application number 20-825. Medical review. <http://wwwfdagov> 2000.
- Study 93202 s. n. (2002) S9. Center for drug evaluation and research. Application number 21-436. Medical review(s). <http://wwwfdagov> 2002.
- Study 94202 s. n. (2002) S9. Center for drug evaluation and research. Application number 21-436. Medical review(s). <http://wwwfdagov> 2002.
- Tandon R, Lenderking WR, Weiss C, Shalhoub H, Barbosa CD, Chen J, Greene M, Meehan SR, Duvold LB, Arango C, Agid O, Castle D. (2020). The impact on functioning of second-generation antipsychotic medication side effects for patients with schizophrenia: a worldwide, cross-sectional, web-based survey. *Annals of general psychiatry*, 19, 42. <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00292-5>
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *The American journal of psychiatry*, 154(4), 457–465. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.457>
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. (1997). Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Journal of clinical psychopharmacology*, 17(5), 407–418. <https://doi.org/10.1097/00004714-199710000-00010>
- Uçok A, Incesu C, Aker T, Erkoç S. (2007). Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 22(5), 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.01.001>

- van Bruggen J, Tijssen J, Dingemans P, Gersons B, Linszen D. (2003). Symptom response and side-effects of olanzapine and risperidone in young adults with recent onset schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*, 18(6), 341–346. <https://doi.org/10.1097/00004850-200311000-00005>
- van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, Kardatzke D, Sebree TB. (1996). A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 124(1-2), 168-175. doi:10.1007/bf02245618
- Viera, AJ. (2008). Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? *South Med J*, 101(7), 730-734. doi:10.1097/SMJ.0b013e31817a7ee4
- Walling DP, Banerjee A, Dawra V, Boyer S, Schmidt CJ, DeMartinis N. (2019). Phosphodiesterase 10A Inhibitor Monotherapy Is Not an Effective Treatment of Acute Schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, 39(6), 575–582. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001128> [De Martinis 2012]
- Woodhead M. (2016). 80% of China's clinical trial data are fraudulent, investigation finds. *BMJ (Clinical research ed.)*, 355, i5396. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5396>
- Wu T, Li Y, Bian Z, Liu G, Moher D. (2009). Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials*, 10(1), 46. doi:10.1186/1745-6215-10-46
- Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. (2010). Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 30(5), 596-599. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ee832d
- Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Hashimoto K, Kaneko S. (2012). No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with antipsychotics. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 27(1), 82-89. doi:10.1002/hup.1275
- Yen YC, Lung FW, Chong MY. (2004). Adverse effects of risperidone and haloperidol treatment in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28: 285–90.
- Zborowski J, Schmitz P, Staser J, O'Neil J, Giles K, Wallin B, Sebree TB, Tamminga CA. (1995). Efficacy and safety of sertindole in a trial of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 37, 661-662.
- Zemishlany Z, Weizman A. (2008). The impact of mental illness on sexual dysfunction. *Advances in psychosomatic medicine*, 29, 89–106. <https://doi.org/10.1159/000126626>
- Zhang XR, Zhang ZJ, Jenkins TA, Cheng WR, Reynolds GP. (2010). The effect of chronic antipsychotic drug administration on nitric oxide synthase activity and gene expression in rat penile tissues. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20(4), 211-217. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.10.002
- Zhao S, Wang X, Qiang X, Wang H, He J, Shen M, Zheng C, Kang R. (2020). Is There an Association Between Schizophrenia and Sexual Dysfunction in Both Sexes? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of sexual medicine*, 17(8), 1476–1488. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.03.005>
- Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, Lieberman JA. Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67: 1093–103.
- Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Li C, Davis JM, Leucht S. (2017). Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *The*

- Lancet Psychiatry*, 4(9), 694–705. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30270-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30270-5) [Zhu 2017a]
- Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Leucht S. (2017). How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(9), 835–844. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.011> [Zhu 2017b]
- Ziegler B. (1989) Study of the efficacy of a substituted benzamide amisulpride, versus haloperidol, in productive schizophrenia. In: Amisulpride. Paris: Expansion scientifique française, 73–81.
- Zimbhoff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak PJ, Sebree TB, Wallin BA, Kashkin KB. (1997). Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *The American journal of psychiatry*, 154(6), 782–791. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.782>
- Zimbhoff D, Warrington L, Loebel A, Yang R, Siu C. (2007). Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized, double-blind, 4-week study. *International clinical Psychopharmacology*, 22: 363–70

Danksagung

Mein erster Dank gilt all den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Leucht, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit ganz praktisch, durch Tipps, Tricks und stetige Ermutigung unterstützt haben. Leider würde die Aufzählung aller Personen, die zur Erstellung der Datenbank über die Zeit beigetragen haben, diesen Rahmen hier sprengen, daher nur exemplarisch ein herzliches Dankeschön an meine ehemaligen Mitdoktoranden Lio und Thomas - es war eine Freude, mit euch zu arbeiten.

Darüber hinaus möchte ich auch besonders Max und Johannes danken, die von Anfang für jede meiner Fragen fachkundige Ansprechpartner waren und mich so richtungsweisend bei der Erstellung der Arbeit unterstützt haben.

Ein spezieller Dank gilt auch meiner Mentorin Mariola, die mir zum einen den entscheidenden Anstoß gab, das Medizinstudium überhaupt zu beginnen, und mir zum anderen an entscheidenden Wegkreuzungen geholfen hat, die für mich passende Richtung einzuschlagen.

Keinesfalls möchte ich versäumen, meiner Familie für ihren stets verlässlichen und liebevollen Beistand zu danken: Meinen Schwestern Sanja und Sophie, meinen Brüdern Nicolas und Luca und vor allem meinen Eltern Ulrike und Heinrich. Ihr habt immer an mich geglaubt und habt mich auf jeder Ebene dabei unterstützt, mein Studium und diese Arbeit zu beenden. Danke.

Ebenfalls danke ich von Herzen meinen beiden Großmüttern. Ich kann nicht zum Ausdruck bringen, wie gern ich euch diese Arbeit gezeigt hätte, der mich zu widmen ihr mir erst ermöglicht habt.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Doktorvater Prof. Stefan Leucht danken, der mir nicht nur mit ansteckender Begeisterung die Welt der Metaanalysen eröffnet und mir das Thema für diese Arbeit überlassen hat, sondern der mir vor Allem mit seinem wertvollen Feedback, seinem kritischen Blick, seinem Vertrauen und seiner Geduld als Betreuer stets zur Seite stand.

Anhang

A) Suchstrategien

Tabelle 32: Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken für Huhn 2019 (Huhn, 2019)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> 09. 10.

2015

- 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 Thiothixene/ or Trifluoperazine/ or Clopenthixol/ (53027)
- 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 Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (57996)
- 3) or/1-2 (75450)
- 4) exp schizophrenia/ (90375)
- 5) exp Paranoid Disorders/ (3848)
- 6) schizo\$.mp. (142254)
- 7) hebephreni\$.mp. (269)
- 8) oligophreni\$.mp. (1063)
- 9) psychotic\$.mp. (52549)
- 10) psychosis.mp. (27356)
- 11) psychoses.mp. (19225)
- 12) or/4-11 (190571)
- 13) exp clinical trial/ (848995)
- 14) exp randomized controlled trials/ (104559)
- 15) exp cross-over studies/ (37337)
- 16) randomized controlled trial.pt. (413628)
- 17) clinical trial.pt. (506934)
- 18) controlled clinical trial.pt. (91880)
- 19) (clinic\$ adj2 trial).mp. (626861)
- 20) (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$.mp. (558179)
- 21) (crossover or cross-over).mp. (75106)
- 22) ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (194708)
- 23) randomi\$.mp. (662230)
- 24) (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (188450)

25) or/13-24 (1227013)

26) 3 and 12 and 25 (6235)

Embase <1974 to 2015 Week 41> 12. 10. 2015

- 1) 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 Tiotixene/ or Trifluoperazine/ or Ziprasidone/ or Zotepine/ or Zuclopenthixol/ (152999)
- 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 Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (74033)
- 3) or/1-2 (158893)
- 4) exp schizophrenia/ (155870)
- 5) exp psychosis/ (237897)
- 6) schizo\$.mp. (193407)
- 7) hebephreni\$.mp. (886)
- 8) oligophreni\$.mp. (1751)
- 9) psychotic\$.mp. (42618)
- 10) psychosis.mp. (106362)
- 11) psychoses.mp. (15300)
- 12) or/4-11 (292703)
- 13) (clin\$ adj2 trial).mp. (1076067)
- 14) ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (229615)
- 15) (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (131723)
- 16) randomi\$.mp. (812372)
- 17) crossover.mp. (72899)
- 18) exp randomized-controlled-trial/ (387971)
- 19) exp crossover-procedure/ (44662)
- 20) exp randomization/ (68369)
- 21) or/13-20 (1575996)
- 22) 3 and 12 and 21 (12477)

PsycINFO <1806 to October Week 1 2015> 12. 10. 2015

- 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 Thiothixene/ or Trifluoperazine/ (17820)
- 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 lloperidone 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 Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (28484)
- 3) or/1-2 (28598)
- 4) exp schizophrenia/ (76809)
- 5) exp Schizoaffective Disorder/ (2704)
- 6) exp schizophreniform disorder/ (331)
- 7) schizo\$.mp. (115958)
- 8) exp psychosis/ (97832)
- 9) hebephreni\$.mp. (533)
- 10) oligophreni\$.mp. (520)
- 11) psychotic\$.mp. (39815)
- 12) psychosis.mp. (44883)
- 13) psychoses.mp. (14696)
- 14) or/4-13 (160580)
- 15) ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (21413)
- 16) (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (33690)
- 17) randomi\$.mp. (57472)
- 18) crossover.mp. (5787)
- 19) or/15-18 (95516)
- 20) 3 and 14 and 19 (2640)

Cochrane Library 13. 10. 2015

- 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: [Thiothixene] this term only
- 20) MeSH descriptor: [Trifluoperazine] this term only
- 21) (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 Thiothixene 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 = 5403

Pubmed 13. 10. 2015

34) Search (10 and 19 and 30)	5017
30) 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]))	914570
19) Search (15 or 18)	181184
18) Search ("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh]	117951
15) Search (schizo*[Title/Abstract] OR hebephrenic*[Title/Abstract] OR oligophreni*[Title/Abstract] OR psychotic*[Title/Abstract] OR psychosis[Title/Abstract] OR psychoses[Title/Abstract])	154188
10) Search (3 or 4)	76660
4) Search (Amisulpride[Title/Abstract] OR Aripiprazole[Title/Abstract] OR Asenapine[Title/Abstract] OR Benperidol[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 Thiothixene[Title/Abstract] OR Trifluoperazine[Title/Abstract] OR
 Ziprasidone[Title/Abstract] OR Zotepine[Title/Abstract] OR Zuclopenthixol[Title/Abstract]) 61098
 3) Search ("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 "Thiothixene"[Mesh] or "Trifluoperazine"[Mesh] or "ziprasidone" [Supplementary
 Concept] or "zotepine" [Supplementary Concept] or "Clopenthixol"[Mesh]) 58388

Biosis 13. 10. 2015

12) 2,058; 11 AND 10 AND 9

Indexes=BCI Timespan=All years

11) 66,377; TOPIC: (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 Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol)

Indexes=BCI Timespan=All years

10) 139,701; TOPIC: (schizo* or hebephrenic* OR oligophreni* OR psychotic* OR psychosis OR psychoses)

Indexes=BCI Timespan=All years

9) 335,679; 8 OR 7 OR 6 OR 5 OR 2 OR 1

Indexes=BCI Timespan=All years

8) 35,879; TS=crossover* OR TI=crossover*

Indexes=BCI Timespan=All years

7) 399; TS=(randomi* Near/1 assign*) or TI=(randomi* Near/1 assign*)

Indexes=BCI Timespan=All years

6) 63; TS=(randomi* Near/1 allocate*) or TI=(randomi* Near/1 allocate*)

Indexes=BCI Timespan=All years

5) 112,231; 4 AND 3

Indexes=BCI Timespan=All years

4) 203,935; TS=(mask* OR blind*) OR TI=(mask* OR blind*)

Indexes=BCI Timespan=All years

3) 2,029,720; TS=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*) OR TI=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*)

Indexes=BCI Timespan=All years

2) 273,193; TI=(randomi*) OR TS=(randomi*)

Indexes=BCI Timespan=All years

1) 139,610; TS=(Randomized clinical trial*) OR TI=(Randomized clinical trial*)

Indexes=BCI Timespan=All years

Clinicaltrials.gov 16. 10. 2015

Amisulpride and schizophrenia and randomised = 2

Aripiprazole and schizophrenia and randomised = 3

Asenapine and schizophrenia and randomised = 0

Benperidol and schizophrenia and randomised = 0

Cariprazine and schizophrenia and randomised = 0

Chlorpromazine and schizophrenia and randomised = 1

Clopentixol and schizophrenia and randomised = 0

Clozapine and schizophrenia and randomised = 6

Flupenthixol and schizophrenia and randomised = 1

Fluphenazine and schizophrenia and randomised = 1

Fluspirilene and schizophrenia and randomised = 0

Haloperidol and schizophrenia and randomised = 3

Iloperidone and schizophrenia and randomised = 0

Levomepromazine and schizophrenia and randomised = 0

Loxapine and schizophrenia and randomised = 1

Lurasidone and schizophrenia and randomised = 0

Molindone and schizophrenia and randomised = 0

Olanzapine and schizophrenia and randomised = 13

Paliperidone and schizophrenia and randomised = 2

Quetiapine and schizophrenia and randomised = 18

Penfluridol and schizophrenia and randomised = 0

Perazine and schizophrenia and randomised = 0

Perphenazine and schizophrenia and randomised = 0

Pimozide and schizophrenia and randomised = 0

Risperidone and schizophrenia and randomised = 9

Sertindole and schizophrenia and randomised = 4

Sulpiride and schizophrenia and randomised = 1

Thioridazine and schizophrenia and randomised = 0

Thiothixene and schizophrenia and randomised = 0

Trifluoperazine and schizophrenia and randomised = 0
Ziprasidone and schizophrenia and randomised = 2
Zotepine and schizophrenia and randomised = 0
Zucloperthixol and schizophrenia and randomised = 0
Amisulpride and schizophreniform and randomised = 1
Aripiprazole and schizophreniform and randomised = 0
Asenapine and schizophreniform and randomised = 0
Benperidol and schizophreniform and randomised = 0
Cariprazine and schizophreniform and randomised = 0
Chlorpromazine and schizophreniform and randomised = 0
Cloperthixol and schizophreniform and randomised = 0
Clozapine and schizophreniform and randomised = 2
Flupenthixol and schizophreniform and randomised = 0
Fluphenazine and schizophreniform and randomised = 0
Fluspirilene and schizophreniform and randomised = 0
Haloperidol and schizophreniform and randomised = 0
Iloperidone and schizophreniform and randomised = 0
Levomepromazine and schizophreniform and randomised = 0
Loxapine and schizophreniform and randomised = 0
Lurasidone and schizophreniform and randomised = 0
Molindone and schizophreniform and randomised = 0
Olanzapine and schizophreniform and randomised = 2
Paliperidone and schizophreniform and randomised = 0
Quetiapine and schizophreniform and randomised = 0
Penfluridol and schizophreniform and randomised = 0
Perazine and schizophreniform and randomised = 0
Perphenazine and schizophreniform and randomised = 0
Pimozide and schizophreniform and randomised = 0
Risperidone and schizophreniform and randomised = 0
Sertindole and schizophreniform and randomised = 0
Sulpiride and schizophreniform and randomised = 1
Thioridazine and schizophreniform and randomised = 0
Thiothixene and schizophreniform and randomised = 1
Trifluoperazine and schizophreniform and randomised = 1
Ziprasidone and schizophreniform and randomised = 1
Zotepine and schizophreniform and randomised = 1
Zucloperthixol and schizophreniform and randomised = 1
Amisulpride and schizoaffective and randomised = 1

Aripiprazole and schizoaffective and randomised = 0
Asenapine and schizoaffective and randomised = 0
Benperidol and schizoaffective and randomised = 0
Cariprazine and schizoaffective and randomised = 0
Chlorpromazine and schizoaffective and randomised = 0
Clopenthixol and schizoaffective and randomised = 0
Clozapine and schizoaffective and randomised = 2
Flupenthixol and schizoaffective and randomised = 0
Fluphenazine and schizoaffective and randomised = 0
Fluspirilene and schizoaffective and randomised = 0
Haloperidol and schizoaffective and randomised = 0
Iloperidone and schizoaffective and randomised = 0
Levomepromazine and schizoaffective and randomised = 0
Loxapine and schizoaffective and randomised = 0
Lurasidone and schizoaffective and randomised = 0
Molindone and schizoaffective and randomised = 0
Olanzapine and schizoaffective and randomised = 1
Paliperidone and schizoaffective and randomised = 0
Quetiapine and schizoaffective and randomised = 3
Penfluridol and schizoaffective and randomised = 0
Perazine and schizoaffective and randomised = 0
Perphenazine and schizoaffective and randomised = 0
Pimozide and schizoaffective and randomised = 0
Risperidone and schizoaffective and randomised = 1
Sertindole and schizoaffective and randomised = 1
Sulpiride and schizoaffective and randomised = 1
Thioridazine and schizoaffective and randomised = 0
Thiothixene and schizoaffective and randomised = 0
Trifluoperazine and schizoaffective and randomised = 0
Ziprasidone and schizoaffective and randomised = 0
Zotepine and schizoaffective and randomised = 0
Zuclopenthixol and schizoaffective and randomised = 0
Amisulpride and Psychosis and randomised = 3
Aripiprazole and Psychosis and randomised = 5
Asenapine and Psychosis and randomised = 0
Benperidol and Psychosis and randomised = 0
Cariprazine and Psychosis and randomised = 0
Chlorpromazine and Psychosis and randomised = 0

Clopenthixol and Psychosis and randomised = 0
 Clozapine and Psychosis and randomised = 6
 Flupenthixol and Psychosis and randomised = 1
 Fluphenazine and Psychosis and randomised = 0
 Fluspirilene and Psychosis and randomised = 0
 Haloperidol and Psychosis and randomised = 8
 Iloperidone and Psychosis and randomised = 0
 Levomepromazine and Psychosis and randomised = 0
 Loxapine and Psychosis and randomised = 1
 Lurasidone and Psychosis and randomised = 1
 Molindone and Psychosis and randomised = 0
 Olanzapine and Psychosis and randomised = 14
 Paliperidone and Psychosis and randomised = 2
 Quetiapine and Psychosis and randomised = 35
 Penfluridol and Psychosis and randomised = 0
 Perazine and Psychosis and randomised = 0
 Perphenazine and Psychosis and randomised = 1
 Pimozide and Psychosis and randomised = 1
 Risperidone and Psychosis and randomised = 8
 Sertindole and Psychosis and randomised = 3
 Sulpiride and Psychosis and randomised = 1
 Thioridazine and Psychosis and randomised = 0
 Thiothixene and Psychosis and randomised = 0
 Trifluoperazine and Psychosis and randomised = 0
 Ziprasidone and Psychosis and randomised = 2
 Zotepine and Psychosis and randomised = 0
 Zuclopenthixol and Psychosis and randomised = 0
 Total = 177

WHO ICTRP 18. 10. 2015

Amisulpride and schizo* and random* = 8
 Aripiprazole and schizo* and random* = 67
 Asenapine and schizo* and random* = 20
 Benperidol and schizo* and random* = 0
 Cariprazine and schizo* and random* = 2
 Chlorpromazine and schizo* and random* = 1
 Clopenthixol and schizo* and random* = 0
 Clozapine and schizo* and random* = 33
 Flupenthixol and schizo* and random* = 1

Fluphenazine and schizo* and random* = 1
Fluspirilene and schizo* and random* = 1
Haloperidol and schizo* and random* = 26
Iloperidone and schizo* and random* = 5
Levomepromazine and schizo* and random* = 1
Loxapine and schizo* and random* = 2
Lurasidone and schizo* and random* = 19
Molindone and schizo* and random* = 0
Olanzapine and schizo* and random* = 98
Paliperidone and schizo* and random* = 65
Quetiapine and schizo* and random* = 81
Penfluridol and schizo* and random* = 0
Perazine and schizo* and random* = 0
Perphenazine and schizo* and random* = 4
Pimozide and schizo* and random* = 1
Risperidone and schizo* and random* = 135
Sertindole and schizo* and random* = 8
Sulpiride and schizo* and random* = 1
Thioridazine and schizo* and random* = 0
Thiothixene and schizo* and random* = 0
Trifluoperazine and schizo* and random* = 3
Ziprasidone and schizo* and random* = 16
Zotepine and schizo* and random* = 0
Zucloperthixol and schizo* and random* = 2
Amisulpride and psycho* and random* = 2
Aripiprazole and psycho* and random* = 11
Asenapine and psycho* and random* = 5
Benperidol and psycho* and random* = 0
Cariprazine and psycho* and random* = 0
Chlorpromazine and psycho* and random* = 0
Cloperthixol and psycho* and random* = 0
Clozapine and psycho* and random* = 10
Flupenthixol and psycho* and random* = 1
Fluphenazine and psycho* and random* = 1
Fluspirilene and psycho* and random* = 0
Haloperidol and psycho* and random* = 12
Iloperidone and psycho* and random* = 0
Levomepromazine and psycho* and random* = 1

Loxapine and psycho* and random* = 0
Lurasidone and psycho* and random* = 5
Molindone and psycho* and random* = 0
Olanzapine and psycho* and random* = 20
Paliperidone and psycho* and random* = 8
Quetiapine and psycho* and random* = 22
Penfluridol and psycho* and random* = 0
Perazine and psycho* and random* = 0
Perphenazine and psycho* and random* = 2
Pimozide and psycho* and random* = 1
Risperidone and psycho* and random* = 20
Sertindole and psycho* and random* = 1
Sulpiride and psycho* and random* = 0
Thioridazine and psycho* and random* = 0
Thiothixene and psycho* and random* = 0
Trifluoperazine and psycho* and random* = 1
Ziprasidone and psycho* and random* = 8
Zotepine and psycho* and random* = 0
Zuclopenthixol and psycho* and random* = 2
Total = 734

B) Eingeschlossene Studien

Tabelle 33: Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Name der Studie (ggfs. Jahr)	Gesamtzahl Teilnehmer	eingeschlossene Arme, Dosierung [fest/Spanne; mittlere Dosis*] in mg (Teilnehmer pro Studienarm)	Dauer	Subgruppe	Durchschnittsalter (Jahre)	Anteil Männer	Erfassung sexueller Nebenwirkungen	Verblindung	Daten für x Endpunkte
A1281050 (2004)	252	HAL [k. A.; 12,4] (122) ZIP [k. A.; 108] (130)	6		k. A.	k. A.	k. A.	einfach verblindet	2
Addington 2004	296	RIS [6-10; 7,4] (147) ZIP [80-160; 114] (149)	8		34,5	0,73	mod. UKU SERS*	doppelblind	6
Altamura 2002	28	HAL [5-20; 12,3] (15) OLA [10-20; 12,4] (13)	14	Behandlungs-resistent	38,8	0,46	k. A.	doppelblind	1
Alvarez 2006	247	OLA [10+; 12,2] (124) RIS [3+; 4,9] (123)	52	Negativ-symptome	36,3	0,72	spontan berichtet	offen	2
Atmaca 2002	35	HAL [10] (17) QUET [600] (18)	6		28,5	0,00	beobachtet	offen	1
Azorin 2006	186	RIS [4-10; 6,6] (89) SER [12-24; 16,2] (97)	12		35,5	0,60	spontan berichtet	doppelblind	3
Beasley 1996a	152	OLA [10] (50) PBO (50)	6		38,0	0,70	spontan berichtet	doppelblind	1
Beasley 1996b	335	HAL [10-20; 16,4] (69) OLA [7,5-12,5/12,5-17,5; 11,6/16,3] (133) PBO (68)	6		36,0	0,88	spontan berichtet	doppelblind	2
Beasley 1997	431	HAL [10-20; 17,6] (81) OLA [7,5-12,5/12,5-17,5; 11,3/16,4] (175)	6		36,3	0,63	spontan berichtet	doppelblind	2
Bondolfi 1998	86	CLO [150-400; 291] (43) RIS [3-10; 6,4] (43)	8	Behandlungs-resistent	37,3	0,71	UKU SERS*	doppelblind	1
Borison 1992	160	HAL [4-20; 15] (53) PBO (54) RIS [2-10; 7,8] (53)	4		39,5	0,96	unstandardisiertes Interview	doppelblind	1
Brook 2005	572	HAL [5-20; 11,5] (142) ZIP [80-160; 116] (430)	6		34,1	0,66	spontan berichtet	einfach verblindet	3
Brunette 2011	31	ANY [k. A.; 492 CPZ-Äquivalente] (16) CLO [400-550; 341 ¹] (15)	12	Substanz-missbrauch	36,2	0,77	k. A.	einfach verblindet	1
Carrière 2000	199	AMI [400-1200; 700] (94) HAL [10-30; 17,5] (105)	16		30,9	0,68	spontan berichtet	doppelblind	3
Casey 2008	589	PBO (119) RIS [6] (120)	6		41,0	0,76	spontan berichtet	doppelblind	2
Chouinard 1975	96	PBO (24) PERPH [20] (24)	12		42,1	0,50	spontan berichtet	doppelblind	1
Chouinard 1990	62	CPZ [300-1200; 555] (21) PBO (21)	4		38,8	0,64	Checkliste und offener Fragebogen	doppelblind	1
Clark 1968=Clark 1968a	69	CPZ [x-1000; 842] (23) PBO (23)	16		44,3	0,00	spontan berichtet	doppelblind	1
Clark 1968, 01383=Clark 1968b	69	CPZ [x-1000; 663] (18) PBO (18)	14		41,7	0,00	spontan berichtet	doppelblind	1
Clark 1970a	44	CPZ [200-1000; 684] (15) PBO (14)	12		39,7	0,16	beobachtet	doppelblind	1
Clark 1972	55	CPZ [200-1000; 817] (19) PBO (18)	12		41,0	0,44	beobachtet	doppelblind	1
Claus 1992	44	HAL [2-20; 10,3] (22) RIS [2-20; 12] (22)	12		38,2	0,66	Checkliste, beobachtet	doppelblind	3
Conley 2001	377	OLA [5-20; 13,1] (189) RIS [2-6; 4,7] (188)	8		39,9	0,73	unstandardisierter Fragebogen	doppelblind	4
Cooper 2000a	159	CPZ [200-600; 2,1] (53) PBO (53) ZOT [150-300; 241] (53)	8		39,0	0,72	spontan berichtet	doppelblind	2

Daniel 1999	302	PBO (92) ZIP [80/160] (210)	6		36,6	0,71	spontan berichtet	doppelblind	2
Danion 1999	242	AMI [50/100] (159) PBO (83)	12	Negativ- symptome	34,7	0,64	spontan berichtet	doppelblind	3
Davidson 2007	618	OLA [10] (127) PAL ER [8] (125) PBO (123)	6		36,7	0,68	spontan berichtet	doppelblind	2
de Boer 2011	44	ARI [7,5-30; 12,6] (23) RIS [1-6; 3,2] (21)	6		29,1	0,80	ASFQ**	offen	10
DeMartinis 2012=Walling 2019	259	PBO (74) RIS [6] (37)	4		41,2	0,73	spontan berichtet	doppelblind	3
Downing 2014	1013	PBO (295) RIS [4] (143)	6		40,0	0,61	spontan berichtet	doppelblind	1
Gafoor 2010	72	QUET [200-1000; 375] (38) RIS [1-6; 2,72] (34)	12	Erste Episode	24,0	0,72	ANNSERS*	einfach verblindet	1
Goff 1998	90	HAL [15] (17) ZIP [160] (20)	4		38,9	0,95	spontan berichtet	doppelblind	1
Grootens 2009	74	OLA [10-20; 14] (35) ZIP [80-160; 104] (39)	8		23,7	0,82	UKU SERS*	doppelblind	6
Gureje 2003	65	OLA [10-20; 17,2] (32) RIS [4-8; 6,6] (33)	30		35,2	0,59	spontan berichtet	doppelblind	4
Hale 2000	617	HAL [10] (125) SER [16/20] (255)	8		35,3	0,63	spontan berichtet	doppelblind	1
HGDV 2007 (Teil von Dossenbach 2007)	39	CPZ [200-800; k. A.] (12) OLA [5-20; k. A.] (27)	6		32,1	0,15	UKU SERS*	offen	2
Higuchi 2019=Higuchi 2019b	460	LUR [40/80] (262) PBO (133) RIS [4] (65)	6		45,6	0,59	spontan berichtet	doppelblind	5
Honigfeld 1984b	151	CLO [150-900; 417] (75) CPZ [300-1800; 795] (76)	4	Behandlungs- resistent	30,0	0,61	k. A.	doppelblind	1
Hoyberg 1993	107	PERPH [16-48; 28] (52) RIS [5-15; 8,5] (55)	8		36,5	0,72	UKU SERS*	doppelblind	6
Janssen CR01625= Hirayasu 2010	321	OLA [10] (47) PAL ER OROS [6] (136) PBO (138)	6		45,3	0,50	k. A.	doppelblind	1
Jeste 2003	176	OLA [5-20; 11,1] (89) RIS [1-3; 1,9] (87)	8	Ältere	71,2	0,35	spontan berichtet	doppelblind	5
Jindal 2013	60	ARI [10-20; 12,5] (30) OLA [10-20; 11,0] (30)	6		k. A.	0,57	UKU SERS*	doppelblind	1
Johnson NCT00397033= Canuso 2010b	317	PAL ER [3-9/9-15; 5,7/11,6] (209) PBO (107)	6		37,3	0,65	spontan berichtet	doppelblind	3
Johnson NCT00412373= Canuso 2010a	321	PAL ER [3-12; 8,6] (216) PBO (95)	6		37,6	0,55	spontan berichtet	doppelblind	3
Kahn 2008	498	AMI [200-800; 451] (104) HAL [1-4; 3] (103) OLA [5-20; 12,6] (105) QUET [200-750; 499] (104) ZIP [40-160; 107] (82)	52	Erste Episode	26,0	0,60	UKU SERS*	offen	2
Kane 2002	414	ARI [15/30] (204) HAL [10] (104) PBO (106)	4		38,7	0,69	unstandar- disiertes Interview	doppelblind	1
Kane 2006	307	CPZ [200-1200; 744] (154) ZIP [80-160; 154] (153)	12	Behandlungs- resistent	35,0	0,73	spontan berichtet	doppelblind	5
Kane 2007b	630	OLA [10] (128) PAL ER [6/9/12] (375) PBO (127)	6		37,1	0,52	spontan berichtet	doppelblind	5
Kane 2009 28 weeks	566	ARI [10-30; 18,9] (285) OLA [10-20; 16,4] (281)	28		38,7	0,68	GISF**	doppelblind	1
Kane 2010b	321	RIS [6-12; 9,0] (105) SER [12-24; 18,1] (216)	12	Behandlungs- resistent	38,9	0,78	spontan berichtet	doppelblind	1
Keck 1998	139	PBO (48) ZIP [120] (47)	4		38,9	0,79	spontan berichtet	doppelblind	1

Knegtering 2004	51	QUET [200-1200; 580] (25) RIS [1-6; 3,2] (26)	6		25,8	0,69	ASFQ**	offen	3
Knegtering 2006	46	OLA [5-15; 9,4] (25) RIS [2-6; 3,4] (21)	6		26,7	0,85	UKU-SERS*	offen	4
Kostakoglu 2001=HGCG	30	CPZ [200-800; k. A.] (10) OLA [5-20; k. A.] (20)	6		31,9	0,58	UKU SERS*	offen	6
Kryzhanovskaya 2009	107	OLA [10-20; 11,1] (72) PBO (35)	6	Kinder/ Jugendliche	16,2	0,70	spontan berichtet	doppelblind	1
Lecrubier 2006	244	AMI [150] (70) OLA [5] (70) PBO (34)	26	Negativ- symptome	38,0	0,66	AMDP*	doppelblind	7
Lieberman 2005 18months	1460	OLA [7,5-30; 20,1] (336) PERPH [8-32; 20,8] (261) QUET [200-800; 543] (337) RIS [1,5-6; 3,9] (341) ZIP [40-160; 113] (185)	78		40,6	0,74	ASEX**	doppelblind	2
Litman 2016	144	PBO (55) RIS [4] (31)	4		37,7	0,81	beobachtet	doppelblind	1
Loza 1999=HGDT	41	CPZ [200-800; k. A.] (14) OLA [5-20; k. A.] (27)	6		32,2	0,15	UKU SERS*	offen	6
Marder 1994	388	HAL [20] (66) PBO (66) RIS [6] (64)	8		37,5	0,88	UKU SERS*	doppelblind	1
Marder 2007c	444	OLA [10] (110) PAL ER [6/12] (224) PBO (110)	6		41,3	0,73	spontan berichtet	doppelblind	5
McEvoy 2007a	400	OLA [2,5-20; 11,7] (133) QUET [100-800; 506] (134) RIS [0,5-4; 2,4] (133)	52	Erste Episode	24,5	0,73	„Checkliste“	doppelblind	2
McEvoy 2007b	420	ARI [15/20] (206) PBO (108)	6		40,5	0,78	k. A.	doppelblind	1
Möller 1997	191	AMI [600-800; 768] (95) HAL [15-20; 18,3] (96)	6		35,5	0,62	spontan berichtet	doppelblind	1
Mortimer 2004	377	AMI [200-800; 504] (189) OLA [5-20; 13] (188)	26		37,8	0,65	spontan berichtet	doppelblind	3
Murasaki 1993	192	HAL [2-12; 5,8] (95) RIS [2-12; 6,1] (97)	8		42,0	0,60	spontan berichtet	doppelblind	1
Murasaki 2001	197	HAL [4,5-18; 6,7] (97) QUET [150-600; 226] (100)	8		45,0	0,65	k. A.	doppelblind	1
NCT00563706	201	PBO (37) RIS [4] (43)	4		42,4	0,78	spontan berichtet	doppelblind	1
NCT01614899=Hi guchi 2019a	457	LUR [40/80] (305) PBO (152)	6		42,8	0,55	spontan berichtet	doppelblind	1
Olie 2006	123	AMI [100-200; 144,7] (63) ZIP [80-160; 118] (60)	12	Negativ- symptome	38,8	0,64	spontan berichtet	doppelblind	2
Pagsberg 2017	113	ARI [2,5-30; 12,97] (58) QUET [50-800; 426] (55)	12	Kinder/ Jugendliche	15,7	0,30	UKU SERS*	doppelblind	6
Petit 1996	126	HAL [10-20; 15,7] (63) ZOT [150-300; 242] (63)	8		37,3	0,58	k. A.	doppelblind	2
Peuskens 1995	1362	HAL [10] (226) RIS [4/8] (457)	8		37,9	0,66	mod. UKU- SERS*	doppelblind	5
Peuskens 1999	228	AMI [800] (115) RIS [8] (113)	8		36,5	0,60	spontan berichtet	doppelblind	2
Potkin 2003	404	ARI [20/30] (202) PBO (103) RIS [6] (99)	4		38,9	0,70	spontan berichtet	doppelblind	1
Protocol ZIP-NY- 97-019	67	OLA [5-20; 12,4] (34) ZIP [80-320; 106] (33)	12		k. A.	k. A.	k. A.	doppelblind	2
Robinson 2015	209	ARI [5-30; 14,8] (106) RIS [1-6; 3,2] (103)	12	Erste Episode	22,1	0,67	SAFTEE-SI*	doppelblind	5
Savitz 2015 26 weeks	228	ARI [5-15; 11,56] (115) PAL ER [3-9; 6,75] (113)	26	Kinder/ Jugendliche	15,4	0,65	spontan berichtet	doppelblind	4
Schmidt 2014	489	OLA [15] (93) PBO (101)	6		38,3	0,54	UKU-SERS*	doppelblind	2
Sechter 2002	310	AMI [400-1000; 683] (152) RIS [4-10; 6,92] (158)	26		38,4	0,55	spontan berichtet	doppelblind	4

Sikich 2004	51	HAL [1-8; 5,3] (15) OLA [2,5-20; 12,3] (16) RIS [0,5-6; 3,3] (20)	8	Kinder/ Jugendliche	14,8	0,59	unstandardisiertes Interview	doppelblind	1
Simpson 2004	269	OLA [5-15; 11,3] (133) ZIP [80-160; 129,9] (136)	6		37,7	0,65	spontan berichtet	doppelblind	3
Singh 2011	200	PAL ER [<51kg 3/6; >51kg 6/12] (95) PBO (51)	6	Kinder/ Jugendliche	15,5	0,60	spontan berichtet	doppelblind	2
Study 006 = Ogasa 2012	149	LUR [40/120] (99) PBO (50)	6		39,6	0,77	spontan berichtet	doppelblind	1
Study 115 2000	419	HAL [15] (85) PBO (83) ZIP [120/200] (164)	6		39,2	0,66	k. A.	doppelblind	5
Study 196 = Nakamura 2009	180	LUR [80] (90) PBO (90)	6		41,9	0,77	spontan berichtet	doppelblind	6
Study 93202 2002	103	ARI [30] (34) HAL [20] (34) PBO (35)	4		36,6	0,88	spontan berichtet	doppelblind	4
Study 94202 2002	307	ARI [30] (61) HAL [10] (63) PBO (64)	4		38,6	0,80	k. A.	doppelblind	4
Tollefson 1997	1996	HAL [5-20; 11,8] (660) OLA [5-20; 13,2] (1336)	6		38,6	0,65	AMDP*	doppelblind	5
Tran 1997	339	OLA [10-20; 17,2] (172) RIS [4-12; 7,2] (167)	28		36,2	0,55	AMDP*	doppelblind	6
van Bruggen 2003	44	OLA [5-30; 15,6] (18) RIS [1-8; 4,4] (26)	6		20,8	0,80	AMDP*	offen	2
van Kammen 1996	205	PBO (48) SER [12/20] (105)	6		37,9	0,69	spontan berichtet	doppelblind	1
Yen 2004	41	HAL [2-20; 11,2] (20) RIS [1-12; 4,4] (21)	12		33,4	0,63	UKU-SERS*	einfach verblindet	3
Zborowski 1995	461	HAL [16] (115) PBO (116) SER [20] (117)	8		38,0	0,76	spontan berichtet	doppelblind	1
Zhong 2006	673	QUET [200-800; 525] (338) RIS [2-8; 5,2] (335)	8		39,9	0,76	spontan berichtet	doppelblind	5
Ziegler 1989	40	AMI [300-750; k. A.] (20) HAL [2,5-22,5; k. A.] (20)	4		35,5	0,30	AMDP*	doppelblind	1
Zimbroff 1997	497	HAL [8/16] (208) PBO (73) SER [12/20] (144)	8		38,7	0,78	spontan berichtet	doppelblind	1
Zimbroff 2007	256	ARI [10-30; 20,9] (129) ZIP [80-160; 149] (127)	4		40,3	0,66	spontan berichtet	doppelblind	1

* Dosierung 4 = feste Zieldosis von 4 mg; 4+ = flexible Dosierung mit Mindestdosis 4 mg; 4-8 = flexible Zieldosis von 4-8 mg; 4/8 = Kombination von zwei Dosisarmen mit festen Zieldosen von 4 bzw. 8 mg. Üblicherweise schrittweise Eindosierung bis zur gewünschten Zieldosis (diese wird i. A. nicht mit einberechnet).

1) Mittelwert bezieht hier vierwöchige Eindosierungsphase mit ein, daher liegt er unter der Zieldosis von 400 mg für die Erhaltungsdosis.

C) Zusätzliche Abbildungen und Tabellen

Libidoabnahme - Vergleiche Medikament-Medikament: zusätzliche Forest Plots (zu 3.2.2)

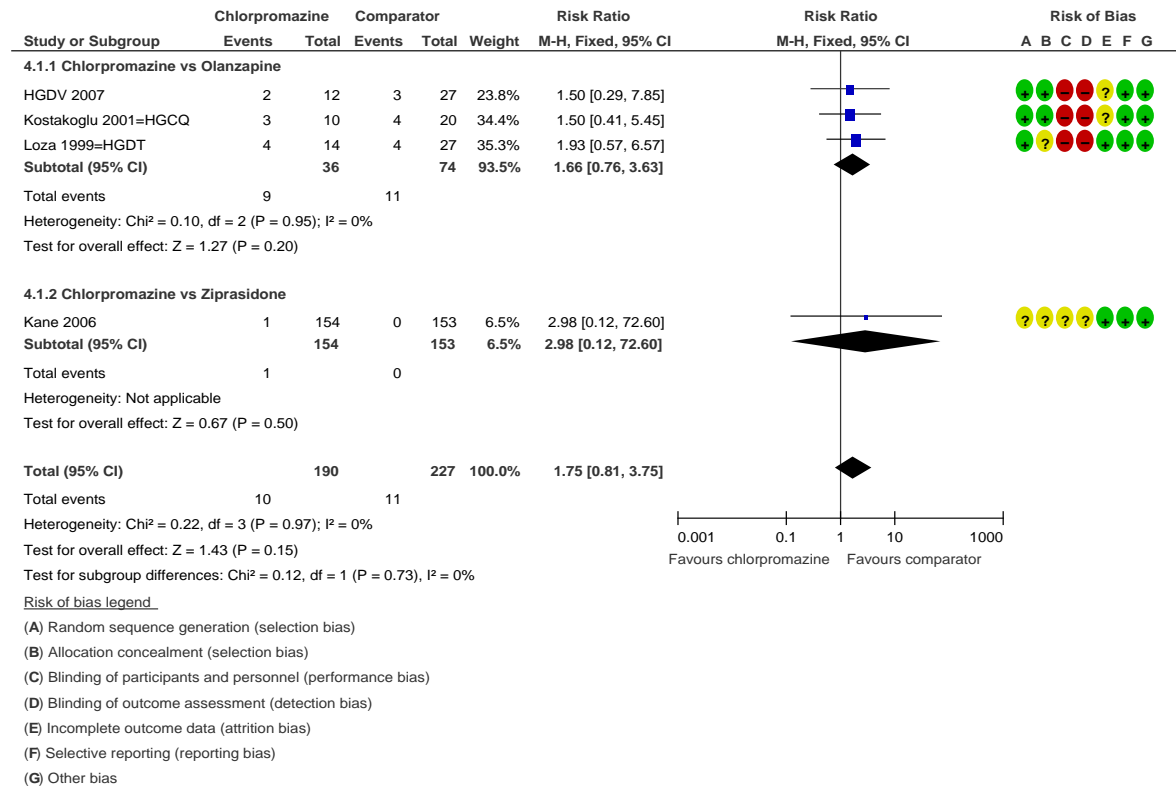


Abbildung 14: Libidoabnahme – Chlorpromazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

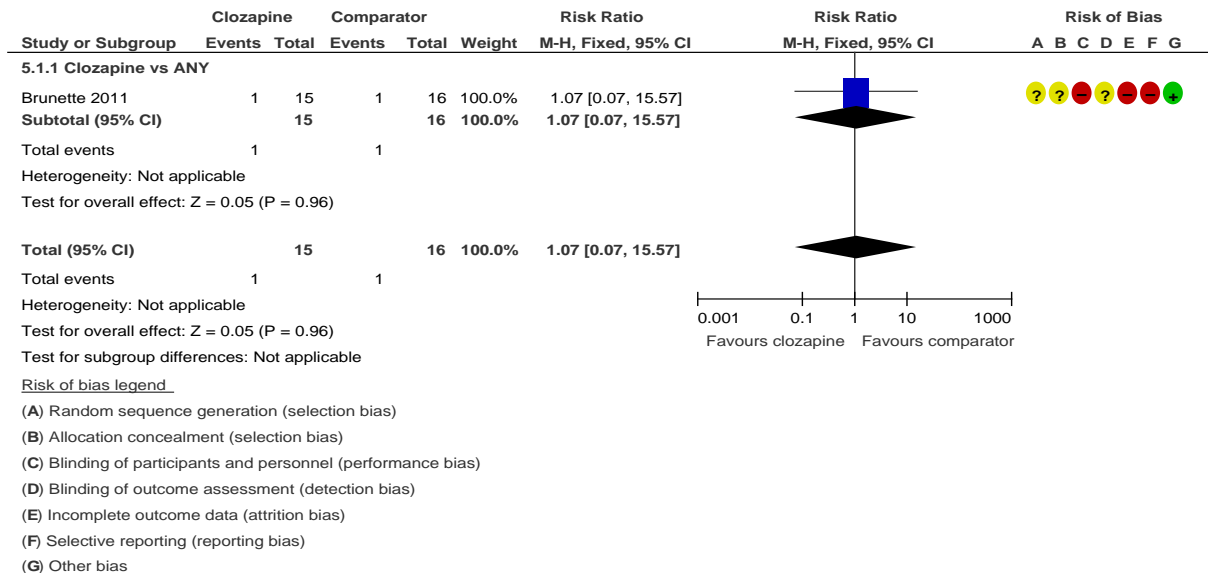


Abbildung 15: Libidoabnahme - Clozapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

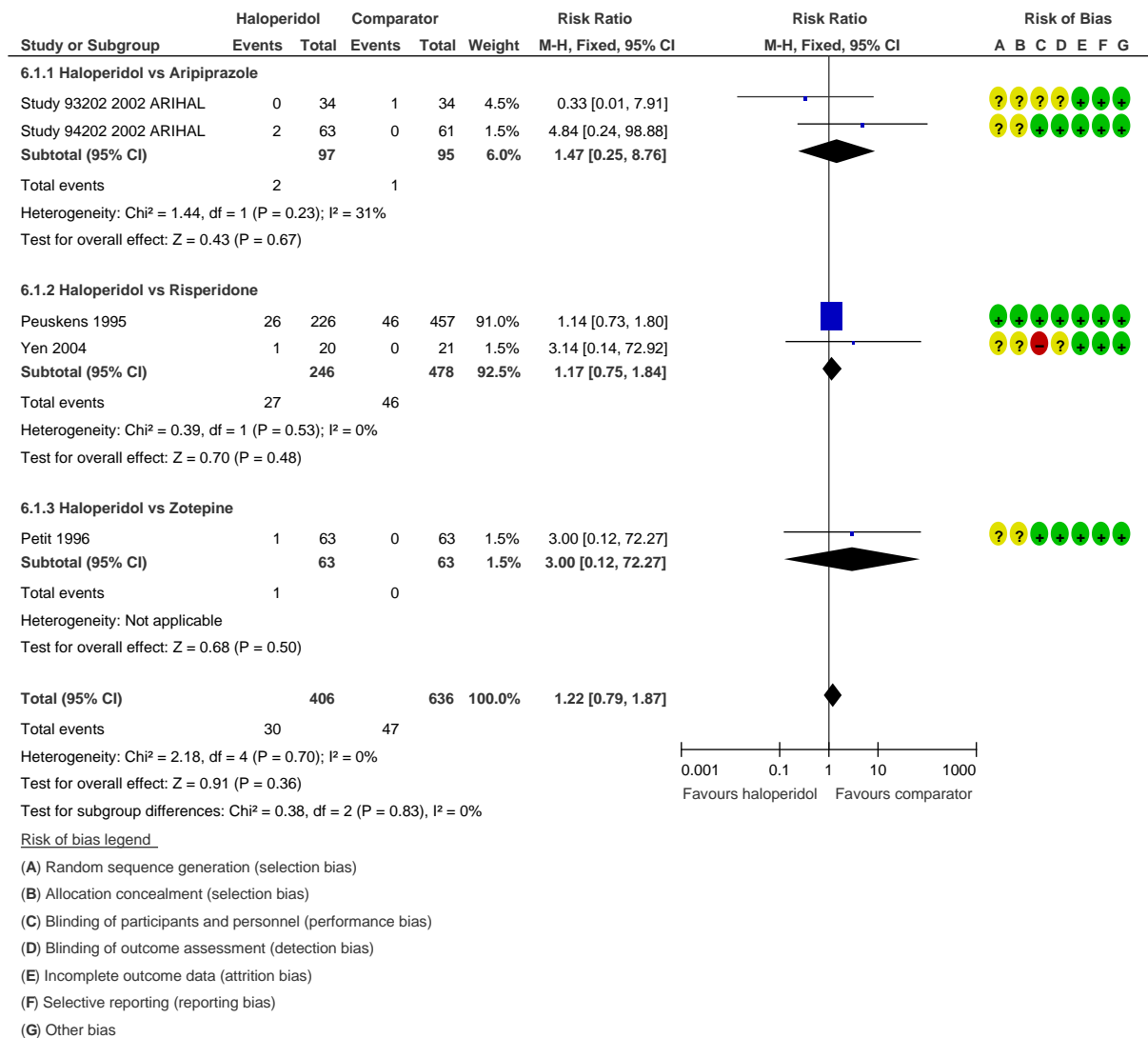


Abbildung 16: Libidoabnahme - Haloperidol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

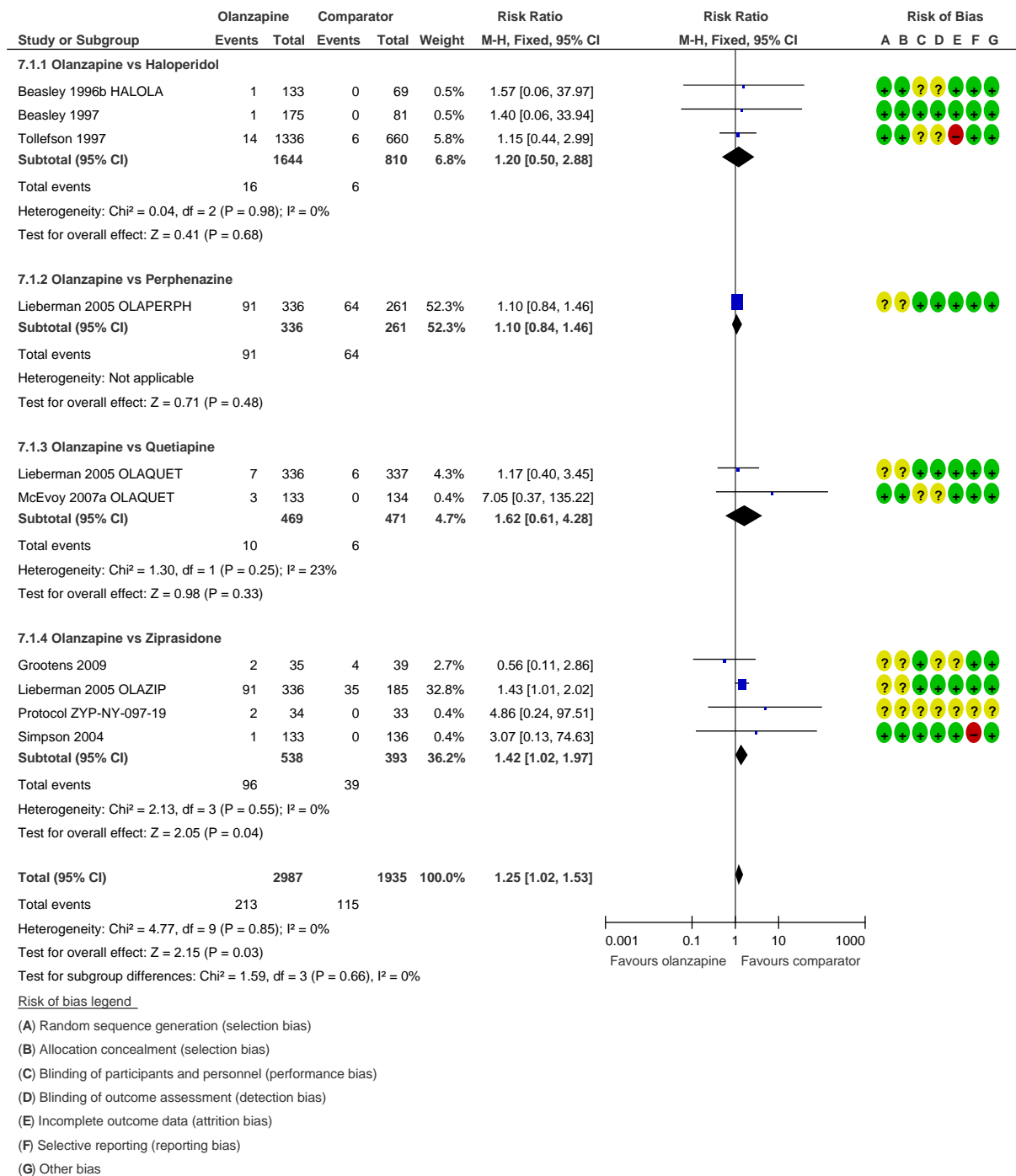


Abbildung 17: Libidoabnahme - Olanzapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

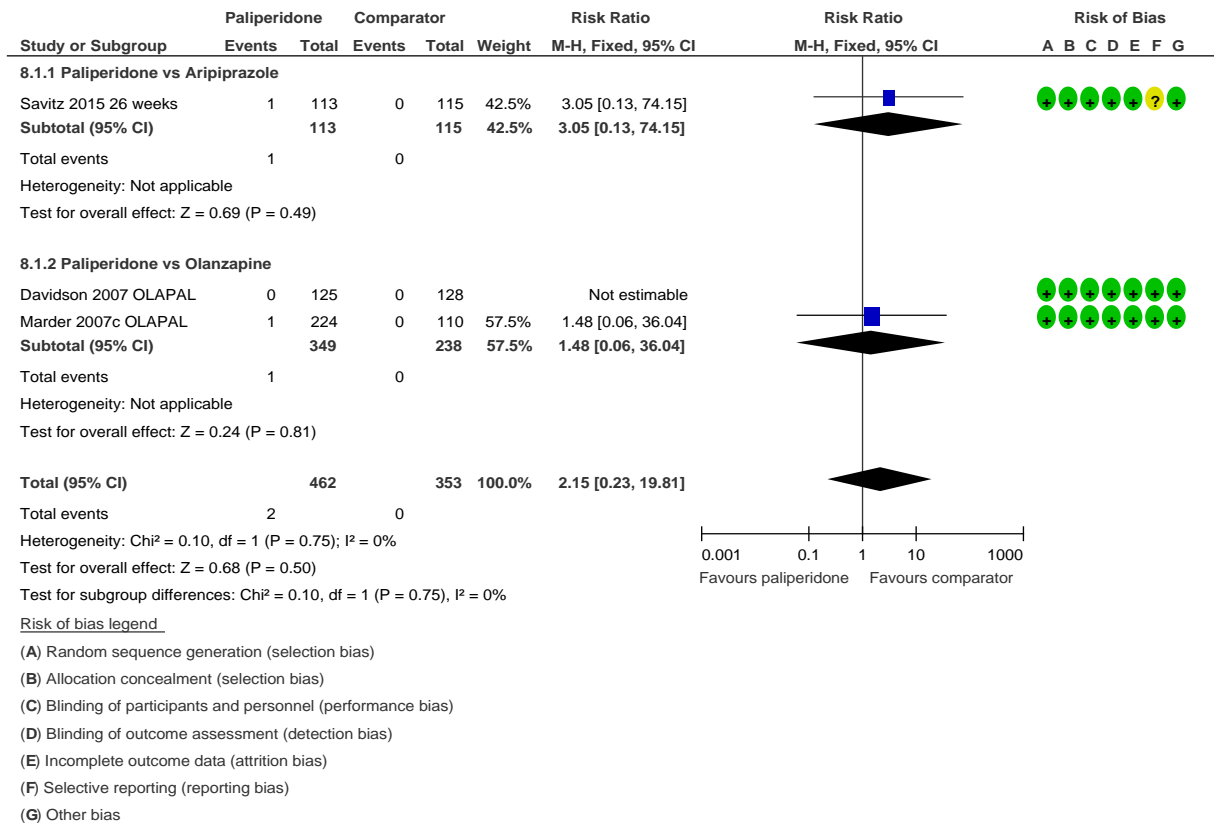


Abbildung 18: Libidoabnahme Paliperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

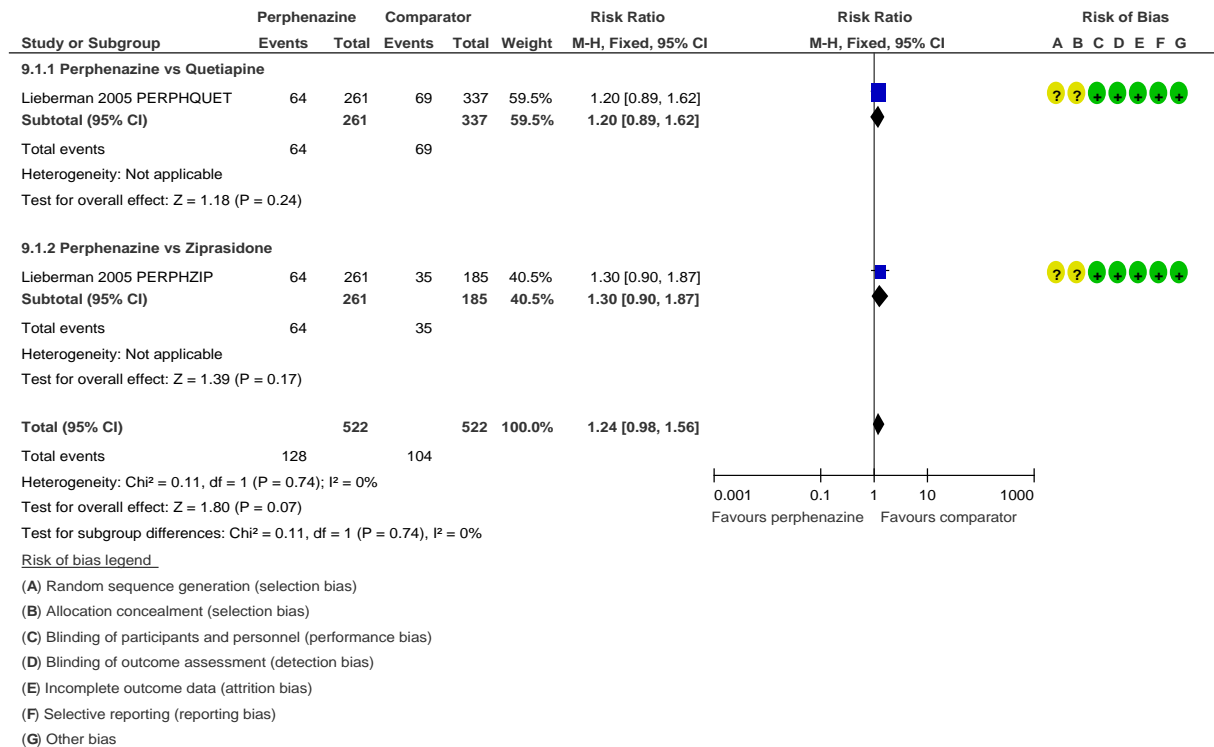
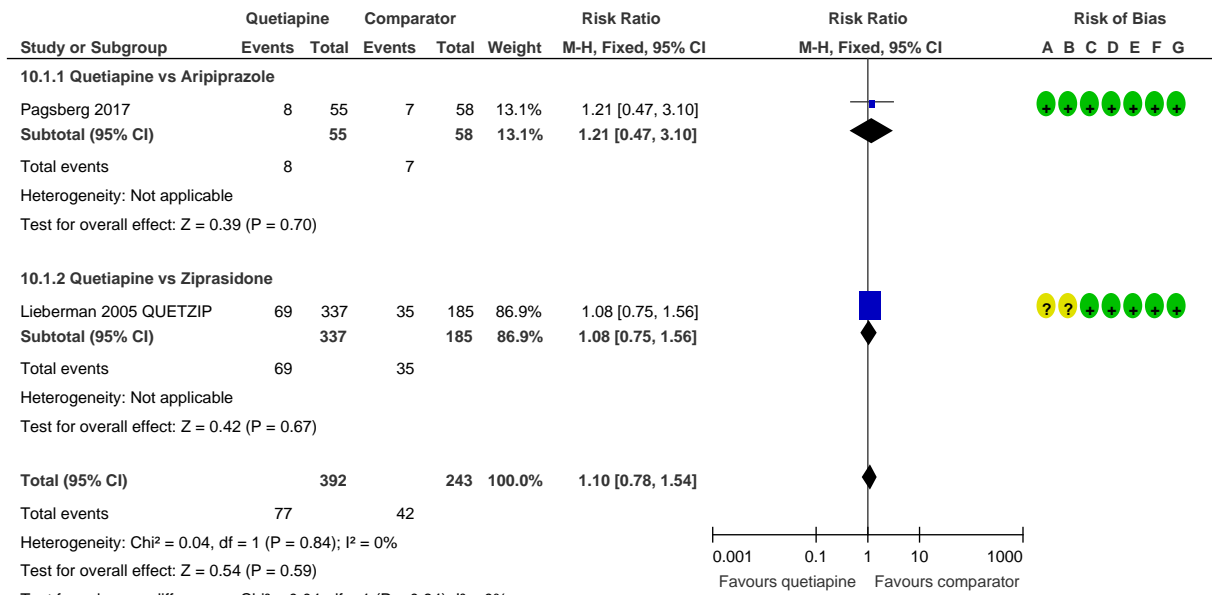


Abbildung 19: Libidoabnahme Perphenazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

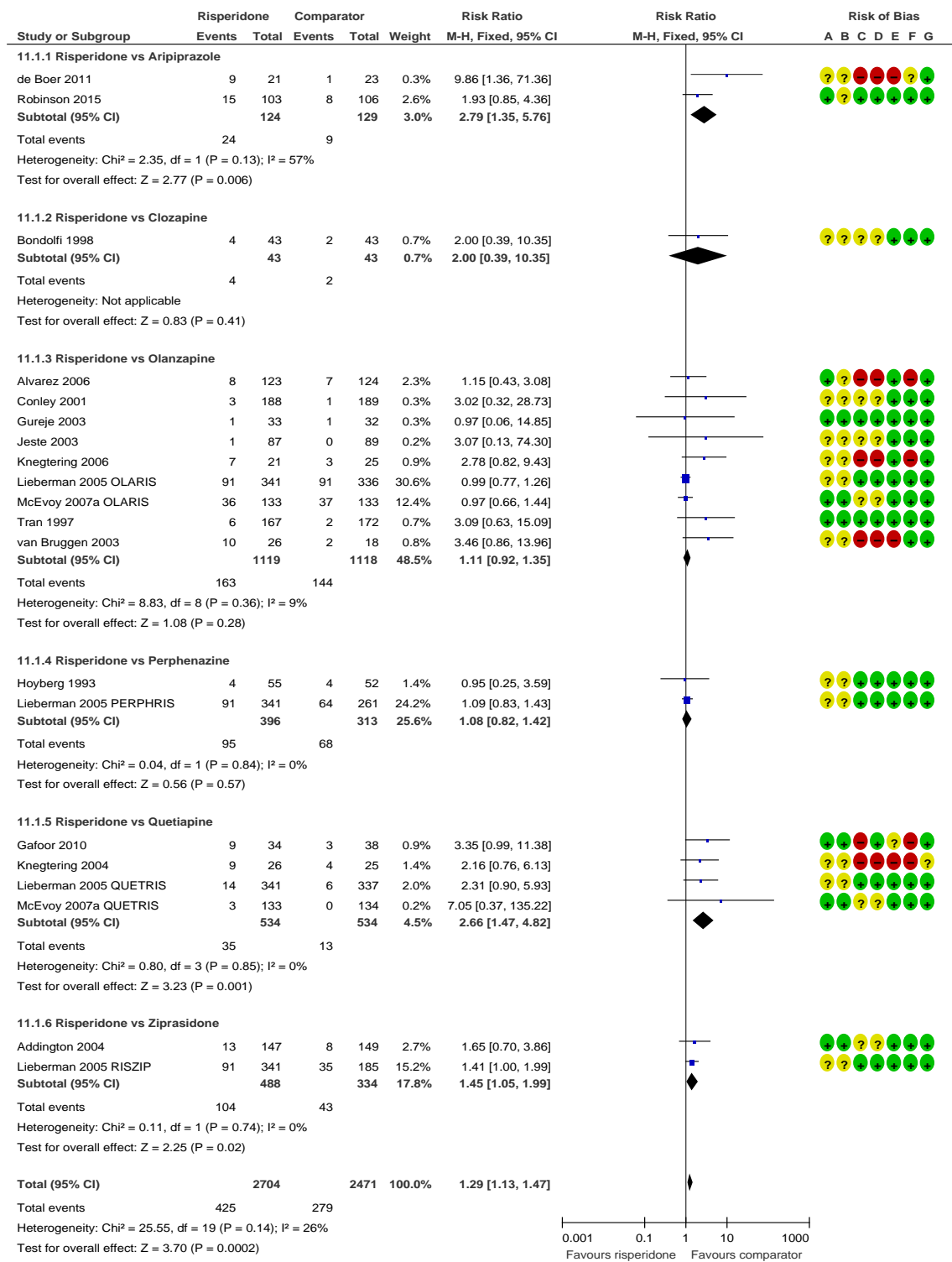


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 20: Libidoabnahme Quetiapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 21: Libidoabnahme Risperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

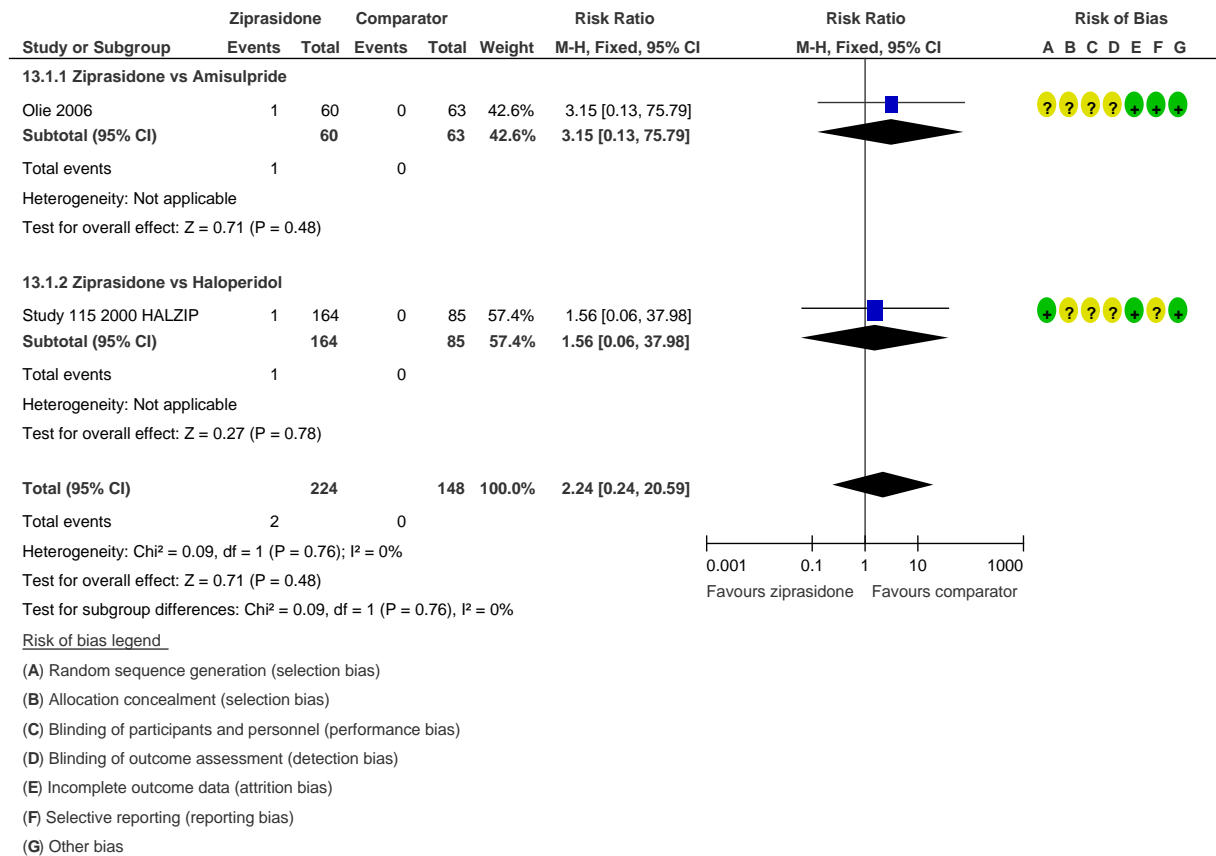


Abbildung 22: Libidoabnahme – Ziprasidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Libidoabnahme - Vergleiche Medikament-Medikament: Sensitivitätsanalysen (zu 3.2.2.1 - 3.2.2.3)

Tabelle 34: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Libidoabnahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
CPZ vs OLA	3	36	74	9	11	1,66	0,76-3,63	0,20	0,10	0,95	0%		
HAL vs RIS	2	246	478	27	46	1,17	0,75-1,84	0,48	0,39	0,53	0%		
OLA vs HAL	1	1336	660	14	6	1,15	0,44-2,99	0,77					
OLA vs PERPH	1	336	261	91	64	1,10	0,84-1,46	0,48					
OLA vs QUET	1	336	337	7	6	1,17	0,40-3,45	0,78					
OLA vs ZIP	2	371	224	93	39	1,36	0,97-1,91	0,07	1,23	0,27	19%		
PERPH vs QUET	1	261	337	64	69	1,20	0,89-1,62	0,24					
PERPH vs ZIP	1	261	185	64	35	1,30	0,90-1,87	0,17					
QUET vs ARI	1	55	58	8	7	1,21	0,47-3,10	0,70					
QUET vs ZIP	1	337	185	69	35	1,08	0,75-1,56	0,67					
RIS vs ARI	2	124	129	24	9	2,79	1,35-5,76	0,006	2,35	0,13	57%	8	3-41
RIS vs CLO	1	43	43	4	2	2,00	0,39-10,35	0,41					
RIS vs OLA	4	555	551	114	98	1,14	0,90-1,44	0,29	7,30	0,06	59%		
RIS vs PERPH	2	396	313	95	68	1,08	0,82-1,42	0,57	0,04	0,84	0%		
RIS vs QUET	3	401	400	32	13	2,49	1,36-4,57	0,003	0,32	0,85	0%	21	9-86
RIS vs ZIP	2	488	334	104	43	1,45	1,05-1,99	0,02	0,11	0,74	0%	18	8-156

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 35: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Verblindung

Libidoabnahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
CPZ vs OLA	2	22	47	5	7	1,50	0,54-4,16	0,44	0,00	1,00	0%		
CPZ vs ZIP	1	154	153	1	0	2,98	0,12-72,6	0,50					
HAL vs ARI	2	97	95	2	1	1,47	0,25-8,76	0,67	1,44	0,23	31%		
HAL vs RIS	1	226	457	26	46	1,14	0,73-1,80	0,56					
HAL vs ZOT	1	63	63	1	0	3,00	0,12-72,27	0,50					
OLA vs HAL	3	1644	810	16	6	1,20	0,50-2,88	0,68	0,04	0,98	0%		
OLA vs PERPH	1	336	261	91	64	1,10	0,84-1,46	0,48					
OLA vs QUET	2	469	471	10	6	1,62	0,61-4,28	0,33	1,30	0,25	23%		
OLA vs ZIP	4	538	393	96	39	1,42	1,02-1,97	0,04	2,13	0,55	0%	24	11-504
PAL vs ARI	1	113	115	1	0	3,05	0,13-74,15	0,49					
PAL vs OLA	2	349	238	1	0	1,48	0,06-36,04	0,81					
PERPH vs QUET	1	261	337	64	69	1,20	0,89-1,62	0,24					
PERPH vs ZIP	1	261	185	64	35	1,30	0,90-1,87	0,17					
QUET vs ARI	1	55	58	8	7	1,21	0,47-3,10	0,7					
QUET vs ZIP	1	337	185	69	35	1,08	0,75-1,56	0,67					
RIS vs ARI	1	103	106	15	8	1,93	0,85-4,36	0,11					

RIS vs CLO	1	43	43	4	2	2,00	0,39-10,35	0,41						
RIS vs OLA	6	949	951	138	132	1,04	0,84-1,27	0,74	3,39	0,64	0%			
RIS vs PERPH	2	396	313	95	68	1,08	0,82-1,42	0,57	0,04	0,84	0%			
RIS vs QUET	2	474	471	17	6	2,67	1,10-6,50	0,03	0,51	0,48	0%	25	11-87	
RIS vs ZIP	2	488	334	104	43	1,45	1,05-1,99	0,02	0,11	0,74	0%	18	8-156	
ZIP vs AMI	1	60	63	1	0	3,15	0,13-75,79	0,48						
ZIP vs HAL	1	164	85	1	0	1,56	0,06-37,98	0,78						

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 36: Libidoabnahme - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Libidoabnahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
OLA vs PERPH	1	336	261	91	64	1,10	0,84-1,46	0,48					
OLA vs QUET	2	469	471	10	6	1,62	0,61-4,28	0,33	1,30	0,25	23%		
OLA vs ZIP	1	336	185	91	35	1,43	1,01-2,02	0,04				13	6-529
PAL vs ARI	1	113	115	1	0	3,05	0,13-74,15	0,49					
PERPH vs QUET	1	261	337	64	69	1,20	0,89-1,62	0,24					
PERPH vs ZIP	1	261	185	64	35	1,30	0,90-1,87	0,17					
QUET vs ZIP	1	337	185	69	35	1,08	0,75-1,56	0,67					
RIS vs OLA	5	797	797	142	138	1,02	0,83-1,25	0,85	2,07	0,72	0%		
RIS vs PERPH	1	341	261	91	64	1,09	0,83-1,43	0,55					
RIS vs QUET	2	474	471	17	6	2,67	1,10-6,50	0,03	0,51	0,48	0%	48	15-785
RIS vs ZIP	1	341	185	91	35	1,41	1,00-1,99	0,05				13	6-2299

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Libidozunahme - Vergleiche gegen Placebo: Sensitivitätsanalysen (zu 3.3.1.1)

Tabelle 37: Libidozunahme - Vergleiche gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Libidozunahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	3	233	167	1	1	0,71	0,09-5,88	0,75	0,39	0,53	0%		
AMI vs PBO	1	70	34	0	0								
OLA vs PBO	2	163	133	1	1	0,71	0,09-5,88	0,75	0,39	0,53	0%		

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 38: Libidozunahme - Vergleiche gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Libidozunahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	9	140	68	1	0	1,48	0,06-35,38	0,81					
AMI vs PBO	1	70	34	0	0								
OLA vs PBO	1	70	34	1	0	1,48	0,06-35,38	0,81					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Libidozunahme - Vergleiche Medikament-Medikament: zusätzliche Forest Plots (zu 3.3.2)

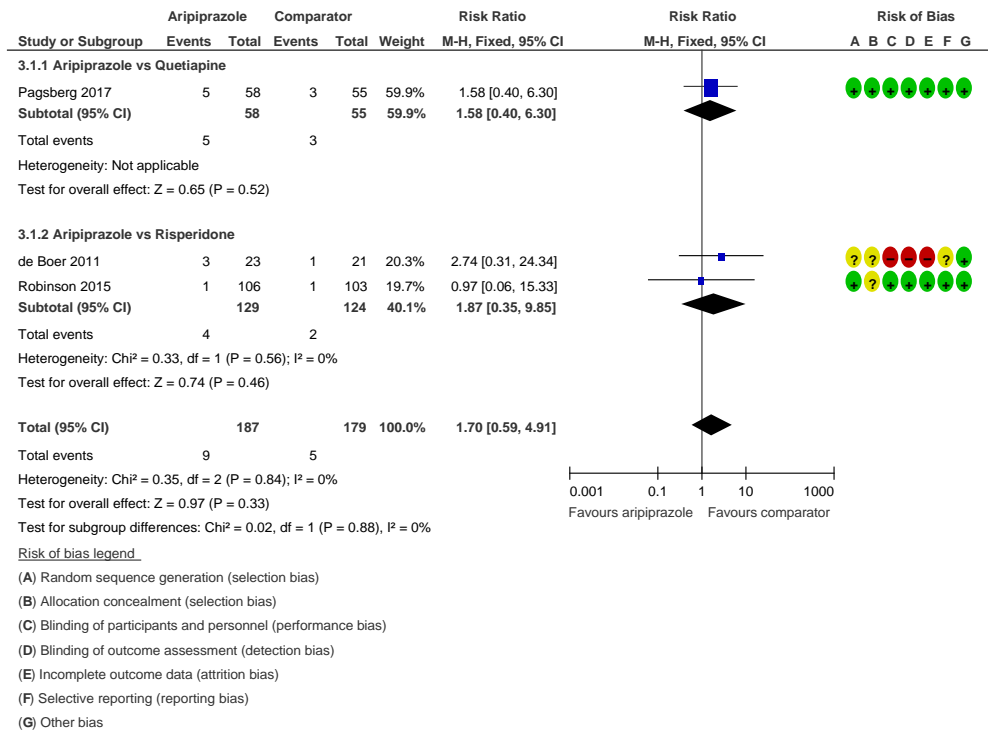


Abbildung 23: Libidozunahme - Aripiprazol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

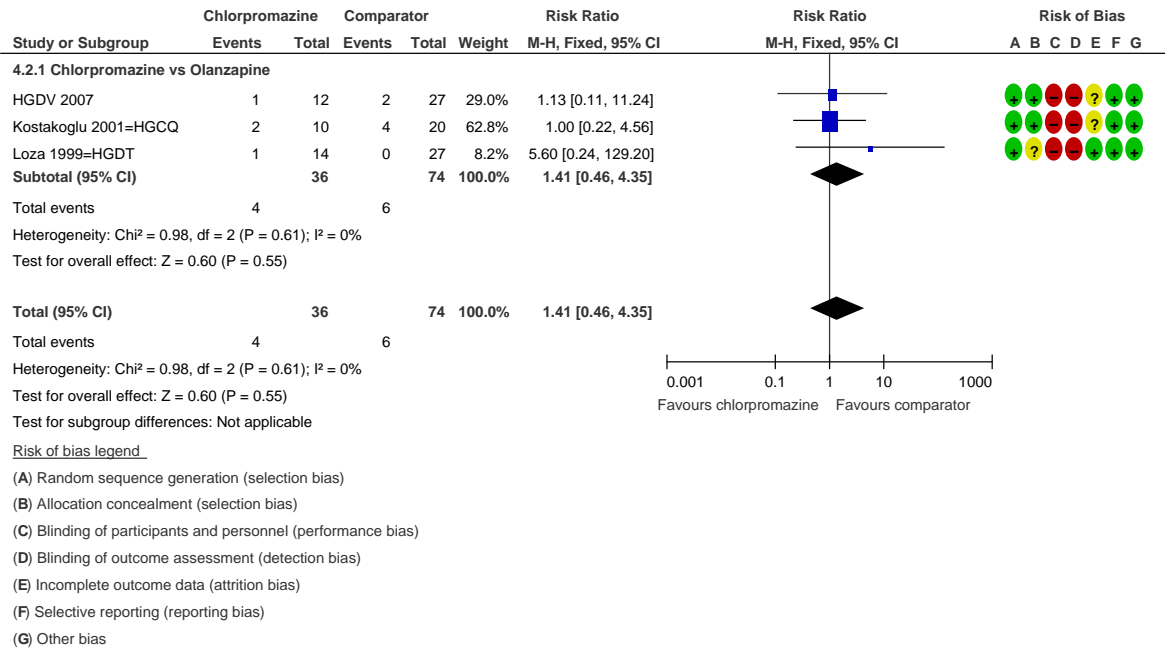


Abbildung 24: Libidozunahme - Chlorpromazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

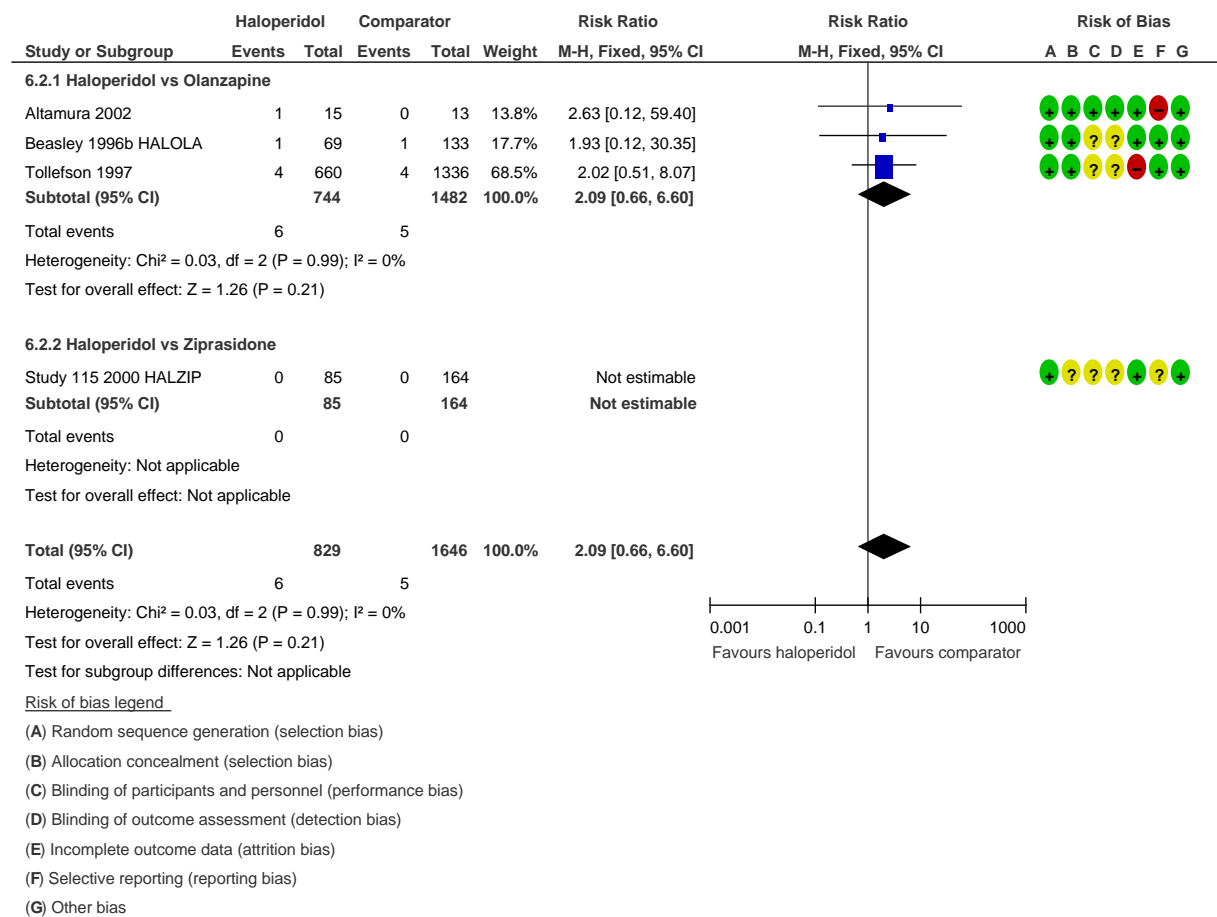


Abbildung 25: Libidozunahme - Haloperidol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

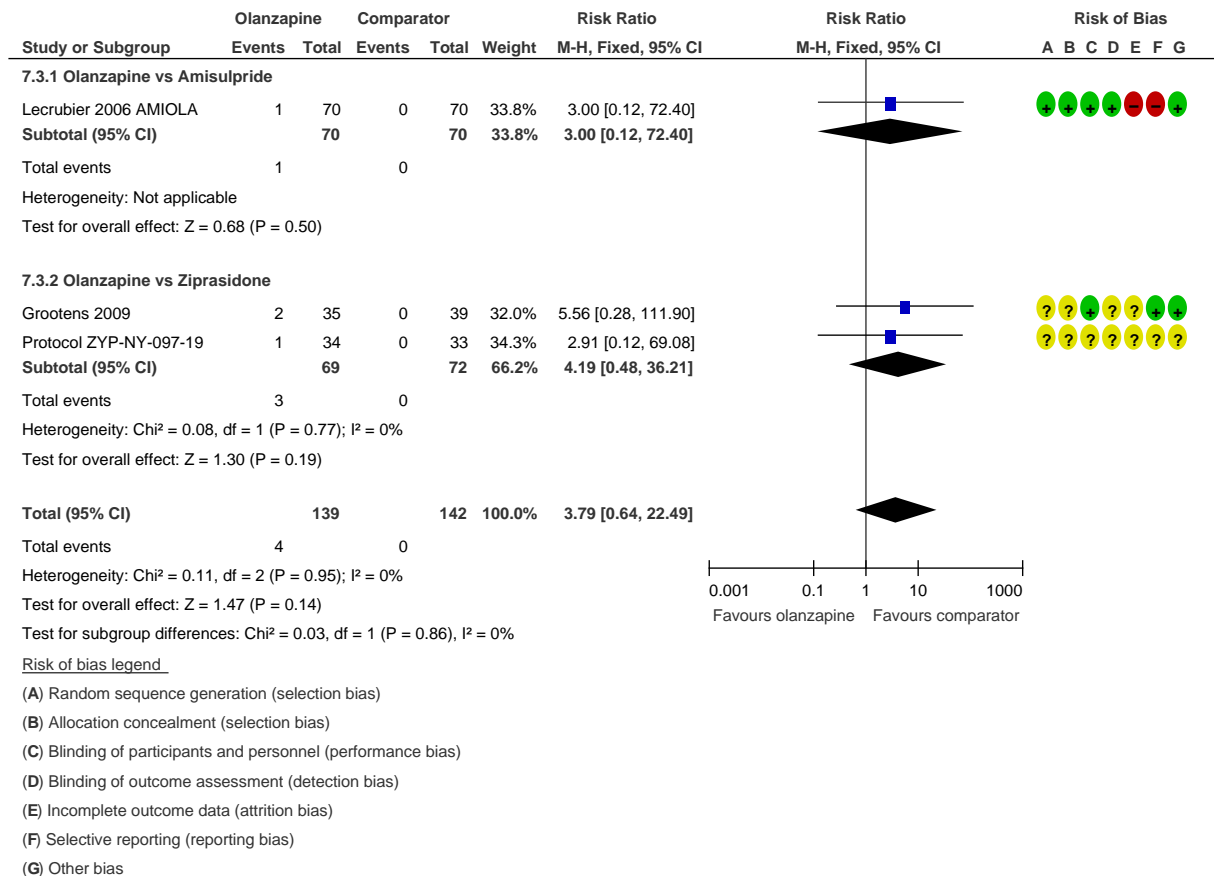


Abbildung 26: Libidozunahme - Olanzapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

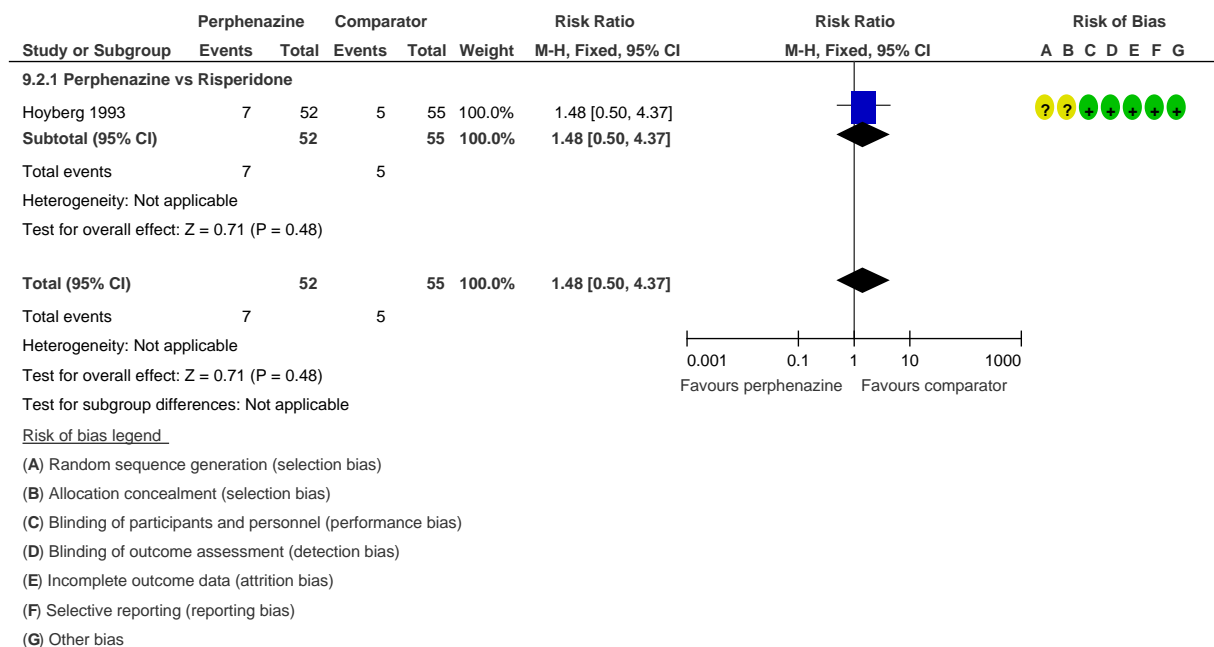


Abbildung 27: Libidozunahme - Perphenazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

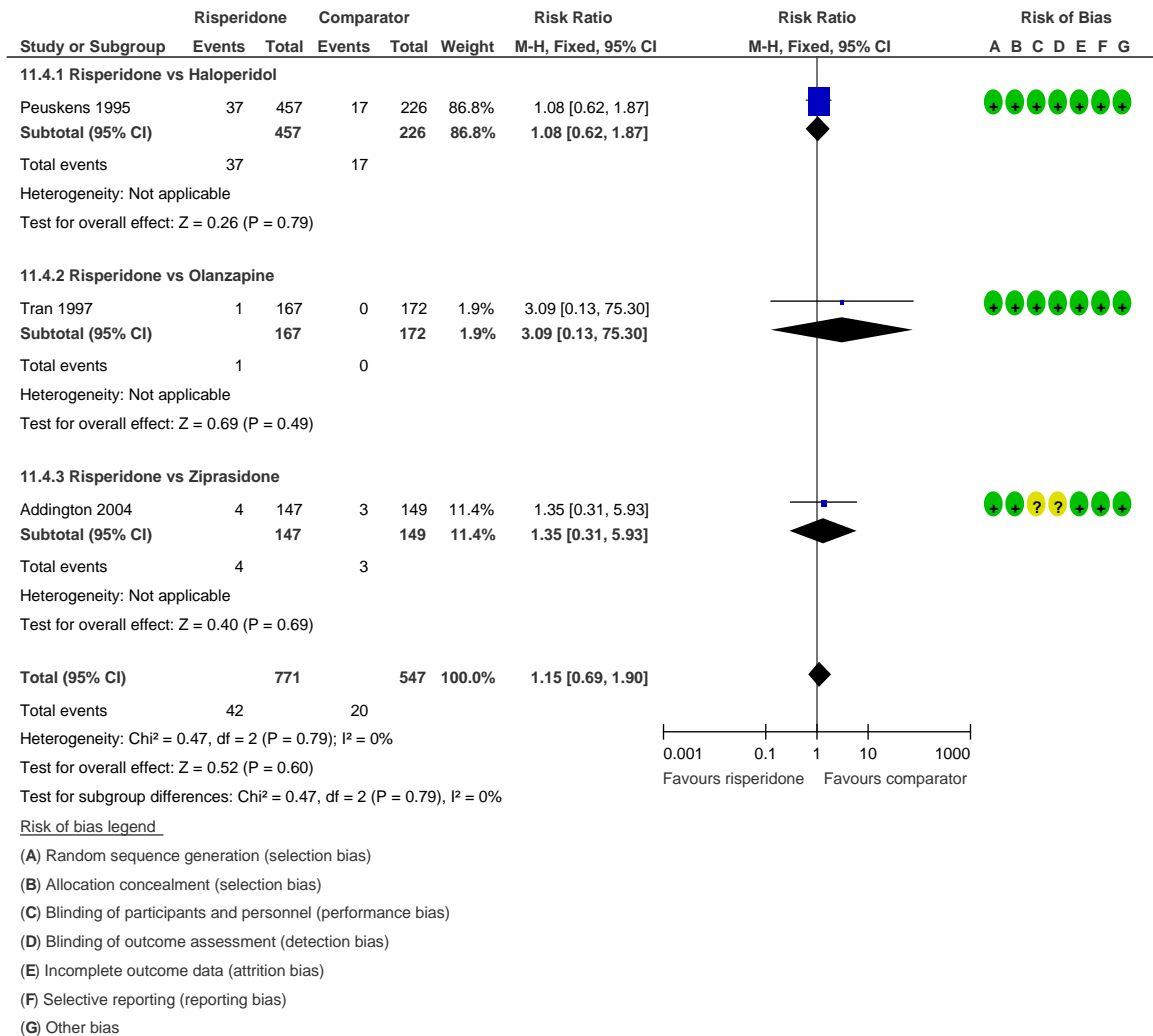


Abbildung 28: Libidozunahme - Risperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

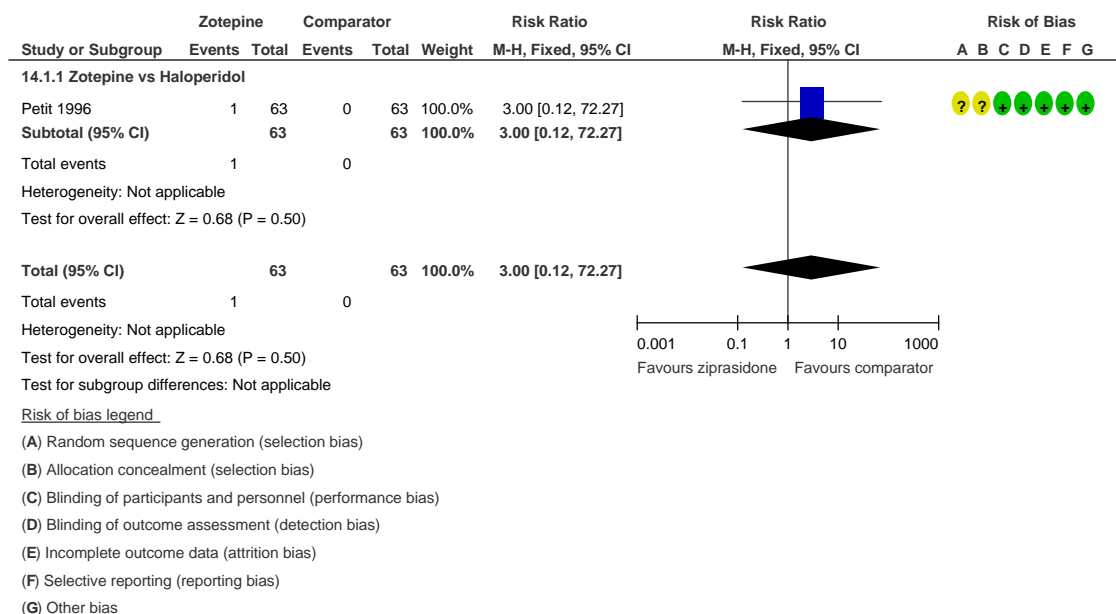


Abbildung 29: Libidozunahme - Zotepin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Libidozunahme - Vergleiche Medikament-Medikament: Sensitivitätsanalysen (zu 3.2.2.1 - 3.2.2.3)

Tabelle 39: Libidozunahme - Vergleiche Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Libidozunahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ARI vs QUET	1	58	55	5	3	1,58	0,40-6,30	0,52					
ARI vs RIS	2	129	124	4	2	1,87	0,35-9,85	0,46	0,33	0,56	0%		
CPZ vs OLA	3	36	74	4	6	1,41	0,46-4,35	0,55	0,98	0,61	0%		
HAL vs OLA	1	660	1336	4	4	2,02	0,51-8,07	0,32					
OLA vs AMI	1	70	70	1	0	3,00	0,12-72,40	0,50					
OLA vs ZIP	1	35	39	2	0	5,56	0,28-111,90	0,26					
PERPH vs RIS	1	52	55	7	5	1,48	0,50-4,37	0,48					
RIS vs HAL	1	457	226	37	17	1,08	0,62-1,87	0,79					
RIS vs OLA	1	167	172	1	0	3,09	0,13-75,30	0,49					
RIS vs ZIP	1	147	149	4	3	1,35	0,31-5,93	0,69					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 40: Libidozunahme - Vergleiche Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Verblindung

Libidozunahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ARI vs QUET	1	58	55	5	3	1,58	0,40-6,30	0,52					
CPZ vs OLA	2	22	47	3	6	1,04	0,29-3,70	0,95	0,01	0,93	0%		
HAL vs OLA	3	744	1482	6	5	2,09	0,66-6,60	0,21	0,03	0,99	0%		
HAL vs ZIP	1	85	164	0	0								
OLA vs AMI	1	70	70	1	0	3,00	0,12-72,40	0,50					
OLA vs ZIP	2	69	72	3	0	4,19	0,48-36,21	0,19	0,08	0,77	0%		
PERPH vs RIS	1	52	55	7	5	1,48	0,50-4,37	0,48					
RIS vs ARI	1	103	106	1	1	1,03	0,07-16,24	0,98					
RIS vs HAL	1	457	226	37	17	1,08	0,62-1,87	0,79					
RIS vs OLA	1	167	172	1	0	3,09	0,13-75,30	0,49					
RIS vs ZIP	1	147	149	4	3	1,35	0,31-5,93	0,69					
ZOT vs HAL	1	63	63	1	0	3,00	0,12-72,27	0,50					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 41: Libidozunahme - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Libidozunahme	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
HAL vs OLA	1	15	13	1	0	2,63	0,12-59,40	0,54					
OLA vs AMI	1	70	70	1	0	3,00	0,12-72,40	0,50					
RIS vs OLA	1	167	172	1	0	3,09	0,13-75,30	0,49					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Erektile Dysfunktion - Vergleiche gegen Placebo: Sensitivitätsanalysen (zu 3.4.1.1)

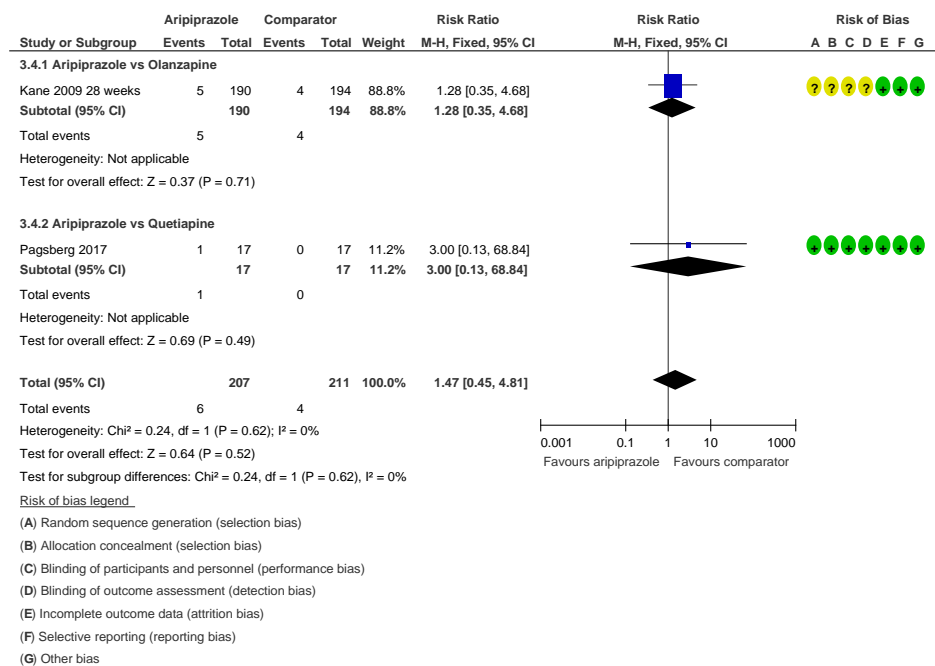
Tabelle 42: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Erektile Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	1	49	59	1	0	3,60	0,15-86,44	0,43					
OLA vs PBO	1	49	59	1	0	3,60	0,15-86,44	0,43					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse

Erektile Dysfunktion - Vergleiche Medikament-Medikament - zusätzliche Forest Plots (zu 3.4.2)

Abbildung 30: Erektile Dysfunktion - Aripiprazol



M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

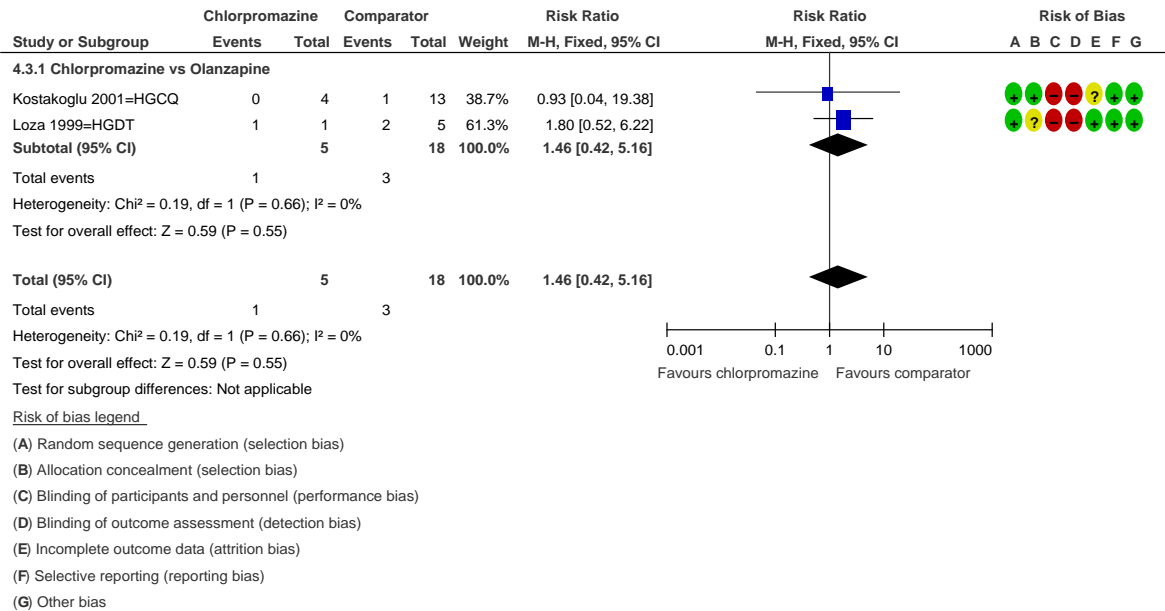


Abbildung 31: Erektile Dysfunktion - Chlorpromazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

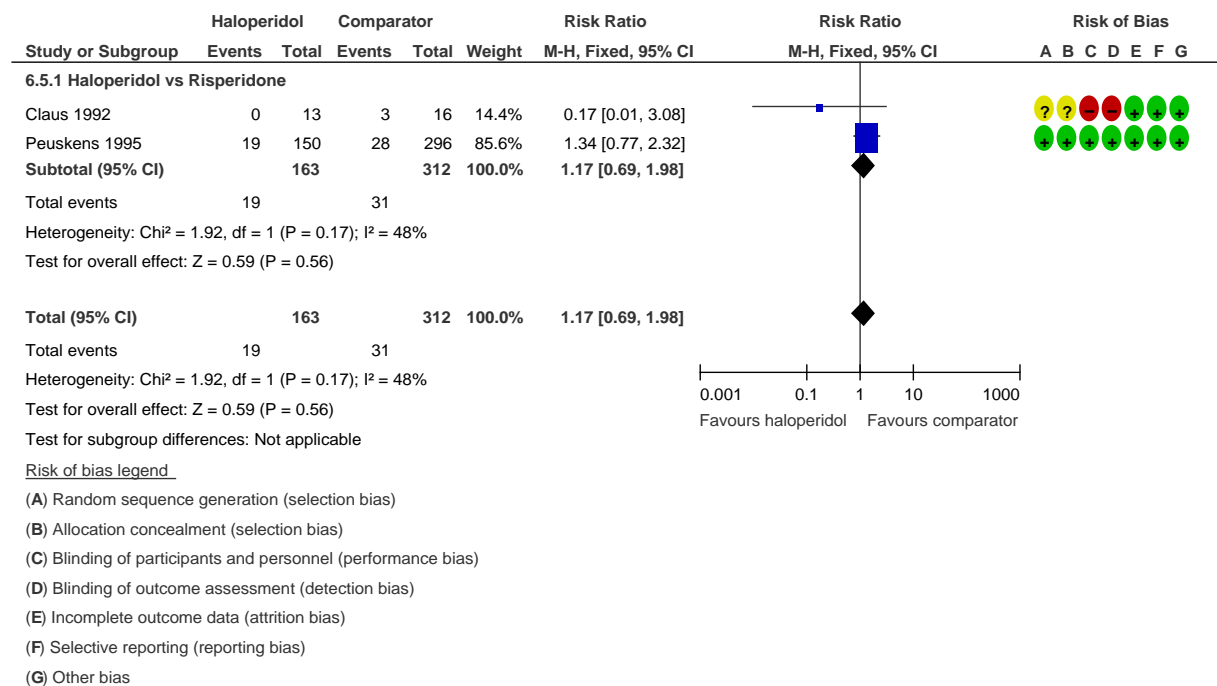


Abbildung 32: Erektile Dysfunktion - Haloperidol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

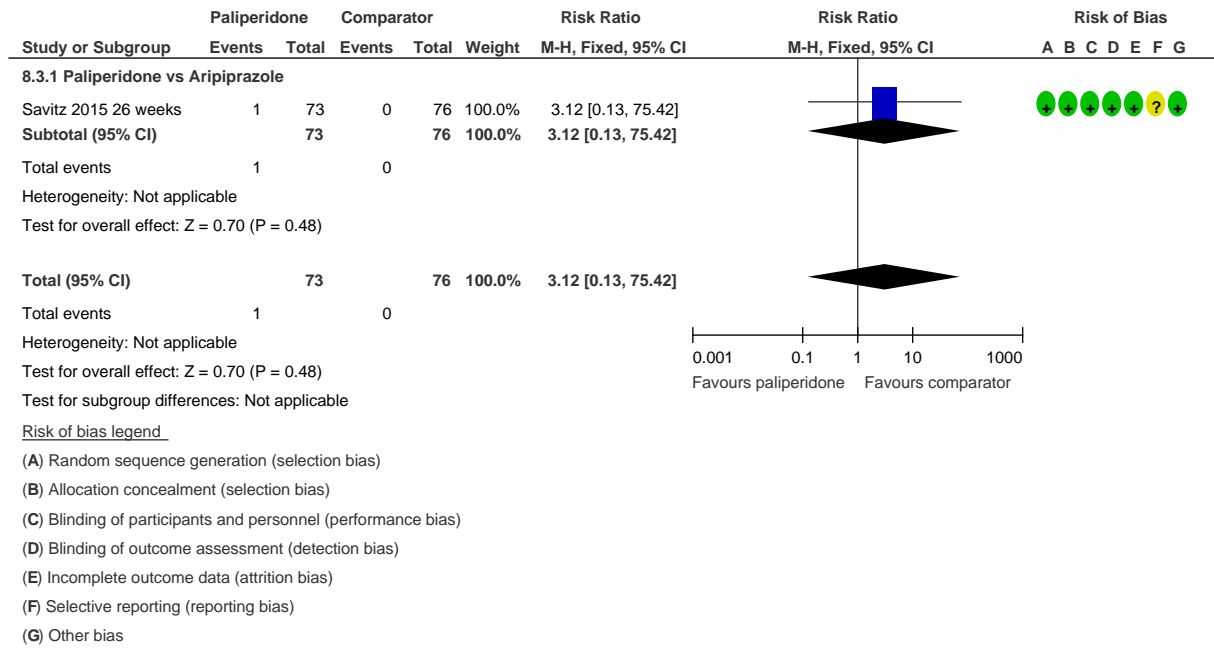
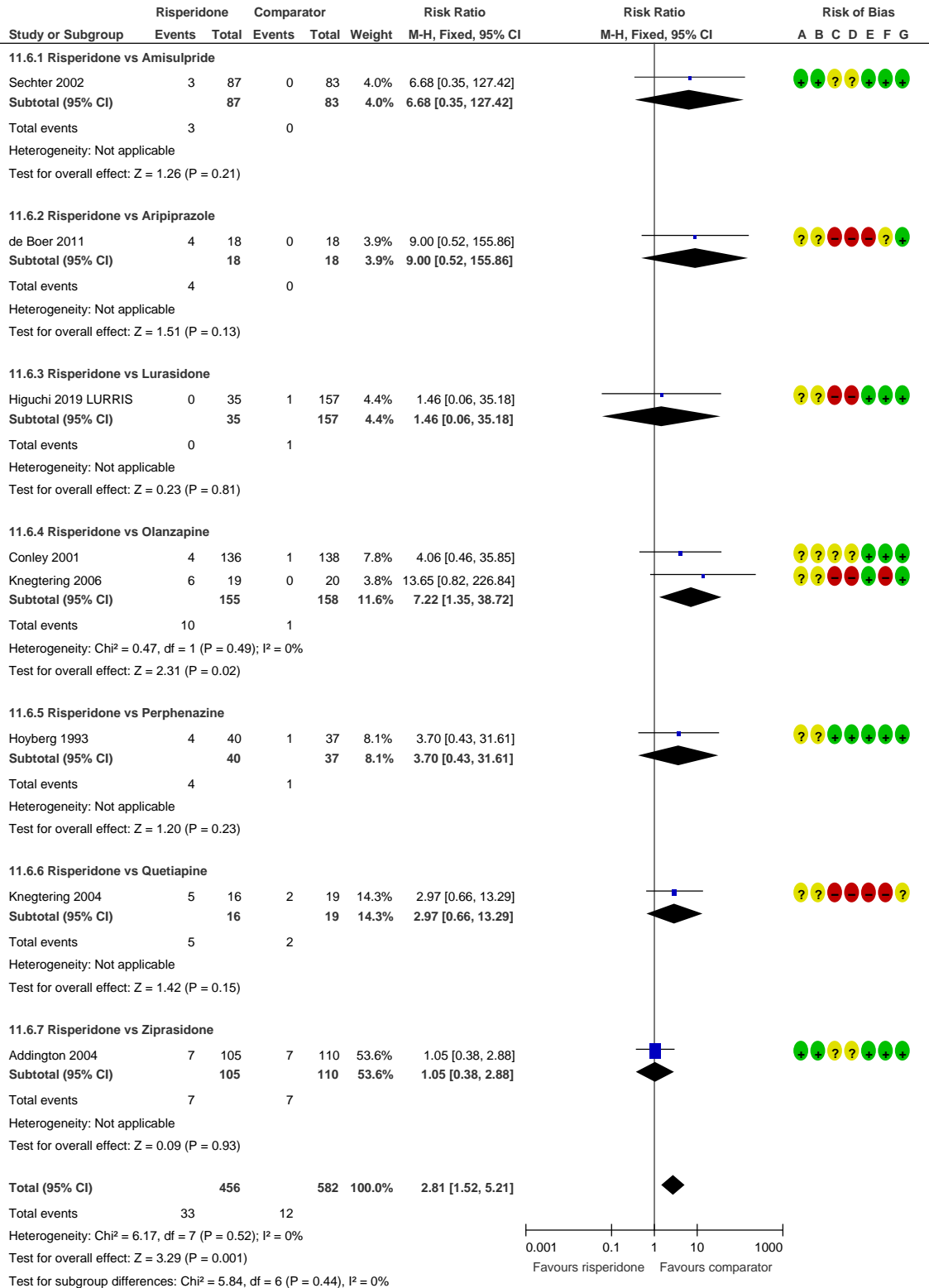


Abbildung 33: Erektile Dysfunktion - Paliperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 34: Erektile Dysfunktion - Risperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

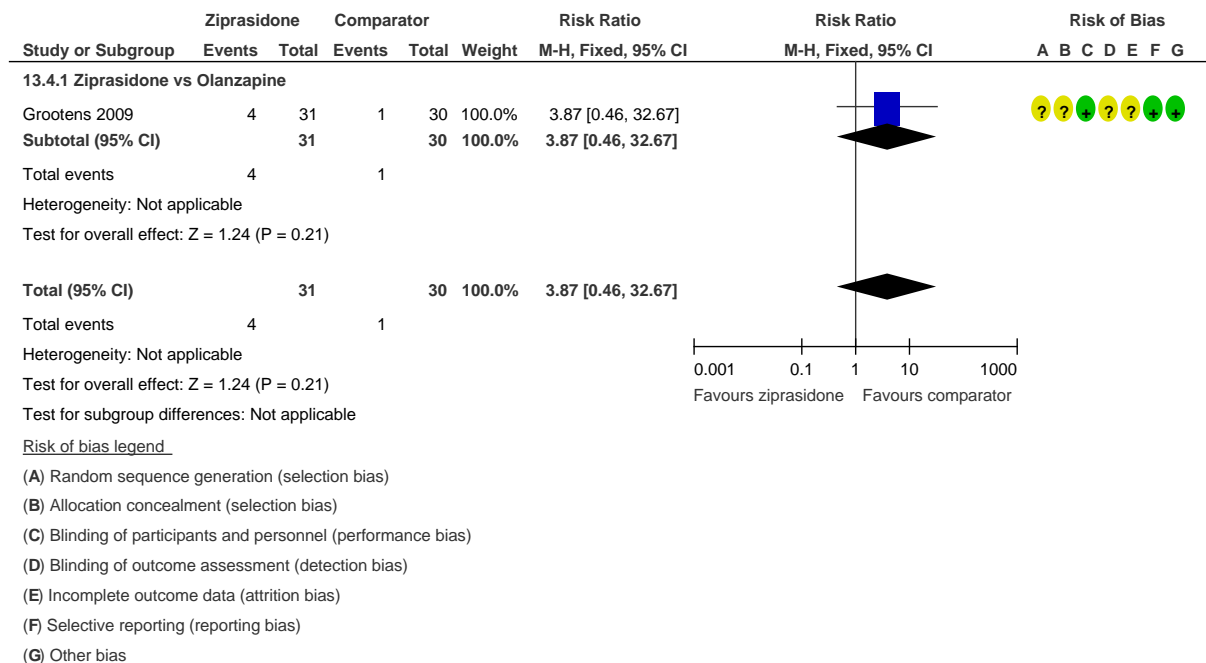


Abbildung 35: Erektile Dysfunktion - Ziprasidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Erektile Dysfunktion - Vergleiche Medikament-Medikament: Sensitivitätsanalysen (zu 3.4.2.1)

Tabelle 43: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Erektile Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ARI vs OLA	1	190	194	5	4	1,28	0,35-4,68	0,71					
ARI vs QUET	1	17	17	1	0	3,00	0,13-68,84	0,49					
CPZ vs OLA	2	5	18	1	3	1,46	0,42-5,16	0,55	0,19	0,66	0%		
HAL vs RIS	1	150	296	19	28	1,34	0,77-2,32	0,30					
RIS vs ARI	1	18	18	4	0	9,00	0,52-155,86	0,13					
RIS vs OLA	1	19	20	6	0	13,65	0,82-226,84	0,07					
RIS vs PERPH	1	40	37	4	1	3,70	0,43-31,61	0,23					
RIS vs QUET	1	16	19	5	2	2,97	0,66-13,29	0,15					
RIS vs ZIP	1	105	110	7	7	1,05	0,38-2,88	0,93					
ZIP vs OLA	1	31	30	4	1	3,87	0,46-32,67	0,21					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 44: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Verblindung

Erektile Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ARI vs OLA	1	190	194	5	4	1,28	0,35-4,68	0,71					
ARI vs QUET	1	17	17	1	0	3,00	0,13-68,84	0,49					
CPZ vs OLA	1	4	13	0	1	0,93	0,04-19,38	0,96					
HAL vs RIS	2	163	312	19	31	1,17	0,69-1,98	0,56	1,92	0,17	48%		

PAL vs ARI	1	73	76	1	0	3,12	0,13-75,42	0,48
RIS vs AMI	1	87	83	3	0	6,68	0,35-127,42	0,21
RIS vs LUR	1	35	157	0	1	1,46	0,06-35,18	0,81
RIS vs OLA	1	136	138	4	1	4,06	0,46-35,85	0,21
RIS vs PERPH	1	40	37	4	1	3,70	0,43-31,61	0,23
RIS vs ZIP	1	105	110	7	7	1,05	0,38-2,88	0,93
ZIP vs OLA	1	31	30	4	1	3,87	0,46-32,67	0,21

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 45: Erektile Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Erektile Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ARI vs OLA	1	190	194	5	4	1,28	0,35-4,68	0,71					
PAL vs ARI	1	73	76	1	0	3,12	0,13-75,42	0,48					
RIS vs AMI	1	87	83	3	0	6,68	0,35-127,42	0,21					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Ejakulatorische Dysfunktion - Vergleiche Medikament gegen Placebo: Sensitivitätsanalysen (zu 3.5.1.1)

Tabelle 46: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Ejakulatorische Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	3	151	103	2	0	2,21	0,25-19,42	0,47	0,20	0,66	0%		
AMI vs PBO	1	50	22	0	0								
OLA vs PBO	2	101	81	2	0	2,21	0,25-19,42	0,47	0,20	0,66	0%		

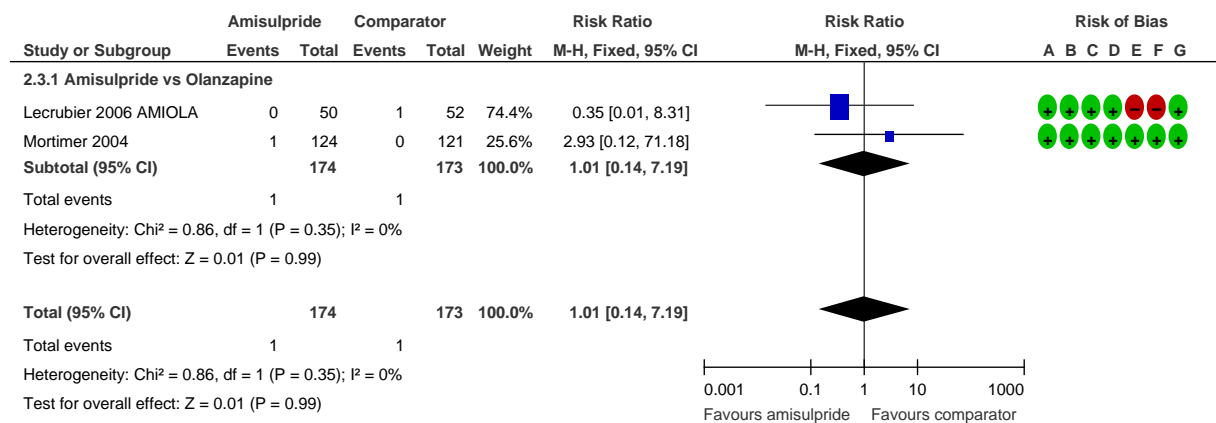
N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 47: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Ejakulatorische Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	2	102	44	1	0	1,30	0,06-30,78	0,87					
AMI vs PBO	1	50	22	0	0								
OLA vs PBO	1	52	22	1	0	1,30	0,06-30,78	0,87					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse

Ejakulatorische Dysfunktion - Vergleiche Medikament-Medikament: zusätzliche Forest Plots (zu 3.5.2)

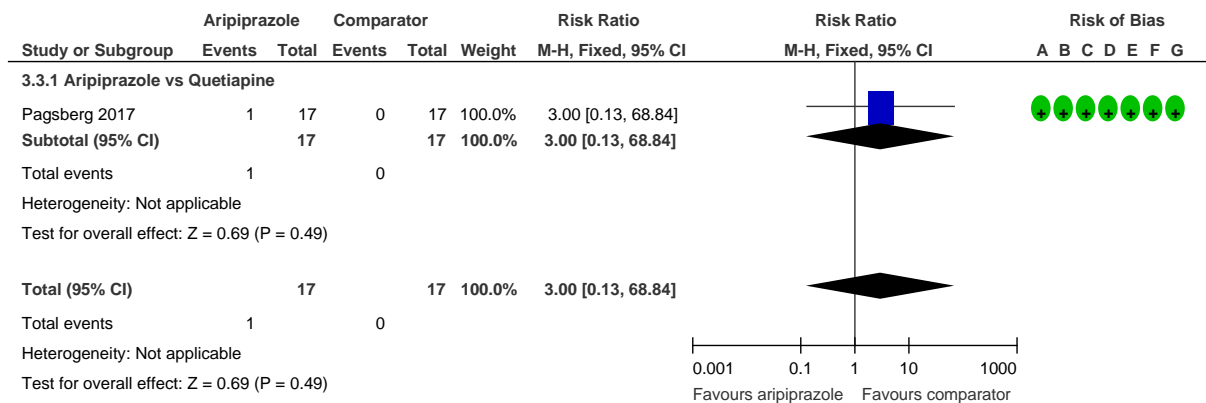


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 36: Ejakulatorische Dysfunktion - Amisulprid

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

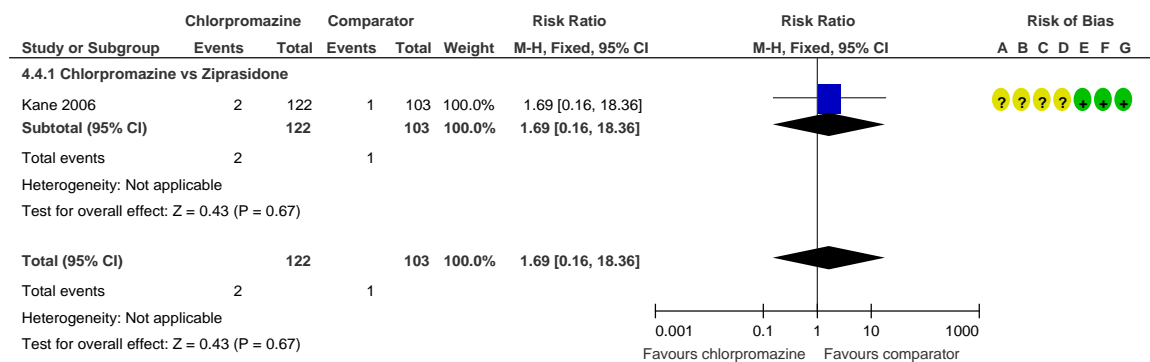


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 37: Ejakulatorische Dysfunktion - Aripiprazol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 38: Ejakulatorische Dysfunktion - Chlorpromazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

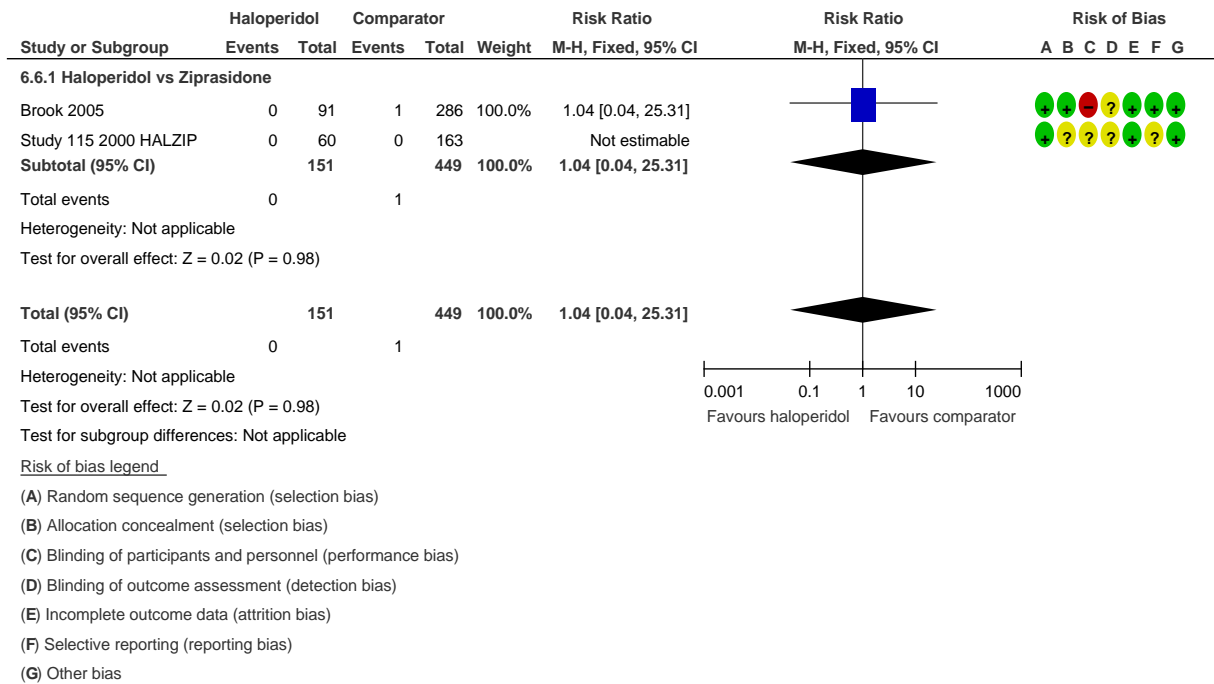


Abbildung 39: Ejakulatorische Dysfunktion - Haloperidol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

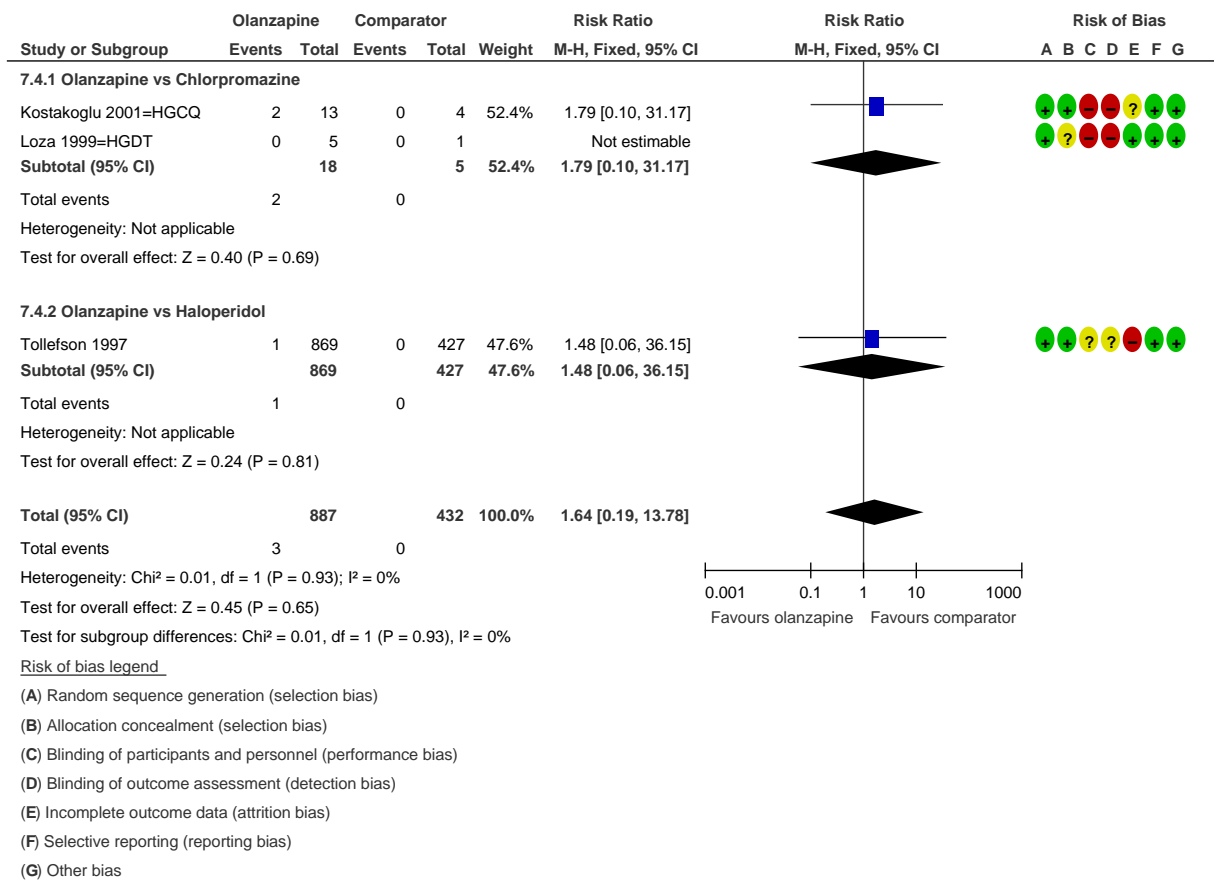


Abbildung 40: Ejakulatorische Dysfunktion - Olanzapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

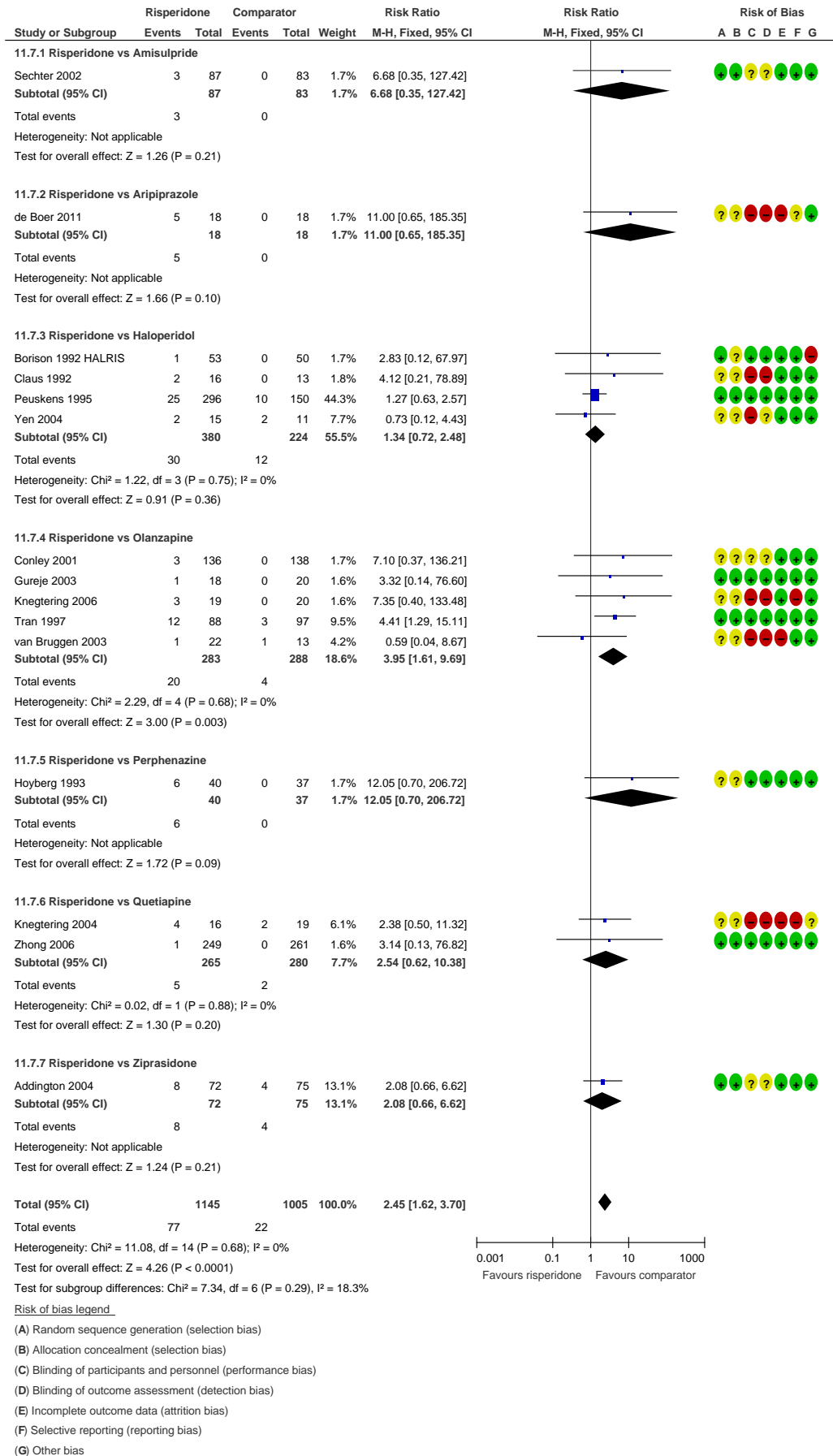
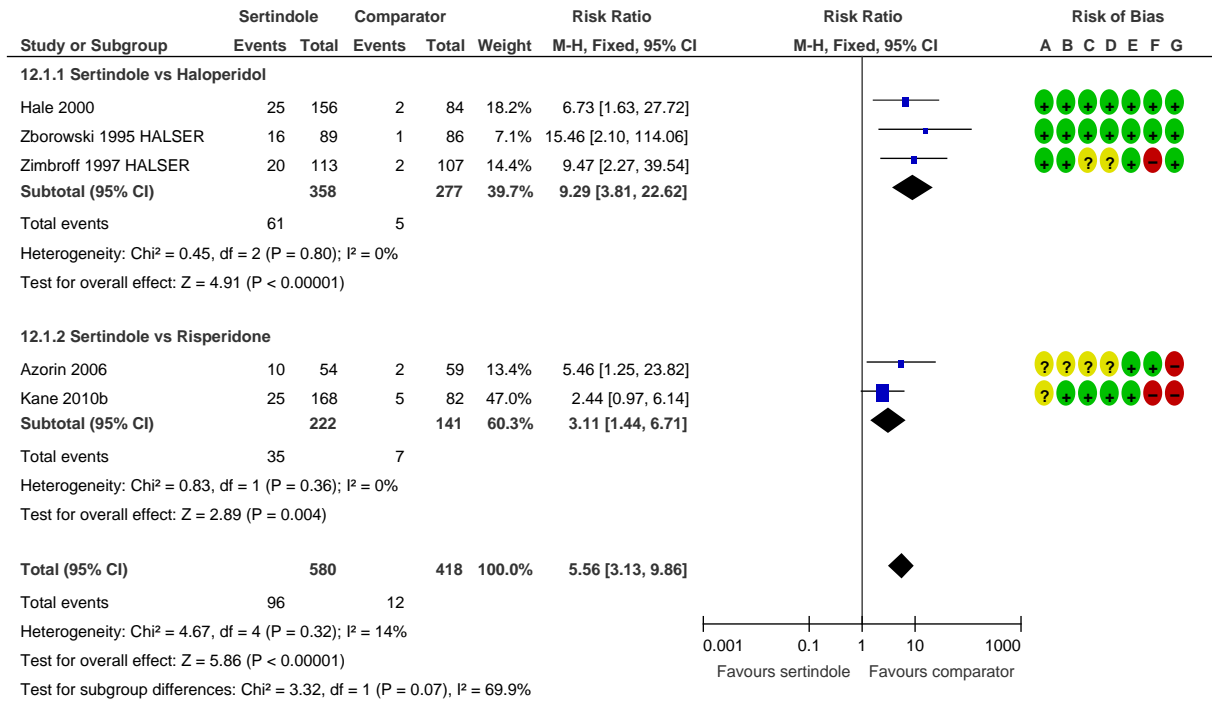


Abbildung 41: Ejakulatorische Dysfunktion - Risperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

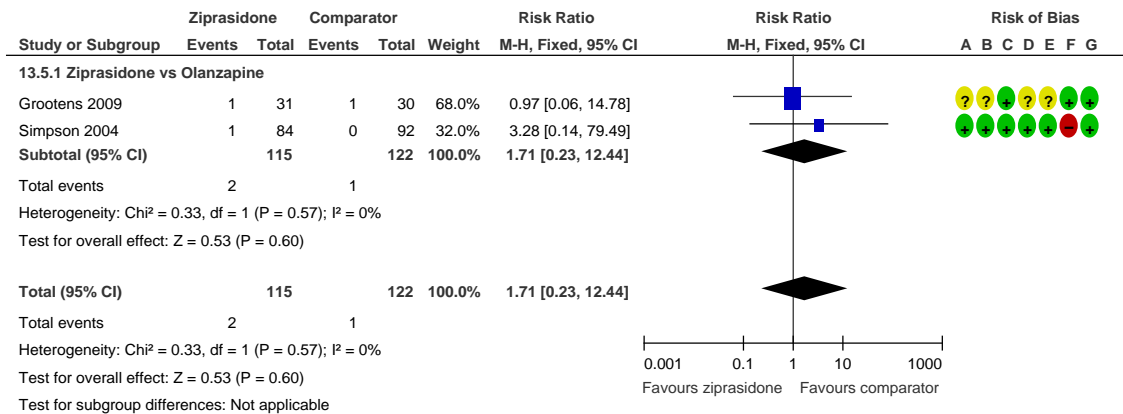


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 42: Ejakulatorische Dysfunktion - Sertindol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 43: Ejakulatorische Dysfunktion - Ziprasidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Ejakulatorische Dysfunktion - Vergleiche Medikament-Medikament: Sensitivitätsanalysen (zu 3.5.2.1- 3.5.2.3)

Tabelle 48: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Ejakulatorische Dysfunktion													
Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	1	50	52	0	1	0,35	0,01-8,31	0,51					
ARI vs QUET	1	17	17	1	0	3,00	0,13-68,84	0,49					
OLA vs CPZ	2	18	5	2	0	1,79	0,10-31,17	0,69					
OLA vs HAL	1	869	427	1	0	1,48	0,06-36,15	0,81					
RIS vs ARI	1	18	18	5	0	11,00	0,65-185,35	0,10					
RIS vs HAL	2	311	161	27	12	1,19	0,62-2,29	0,61	0,31	0,58	0%		
RIS vs OLA	3	129	130	16	4	3,68	1,37-9,88	0,01	2,08	0,35	4%	13	4-88
RIS vs PERPH	1	40	37	6	0	12,05	0,70-206,72	0,09					
RIS vs QUET	1	16	19	4	2	2,38	0,50-11,32	0,28					
RIS vs ZIP	1	72	75	8	4	2,08	0,66-6,62	0,21					
ZIP vs OLA	1	31	30	1	1	0,97	0,06-14,78	0,98					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 49: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Verblindung

Ejakulatorische Dysfunktion													
Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	2	174	173	1	1	1,01	0,14-7,19	0,99	0,86	0,35	0%		
ARI vs QUET	1	17	17	1	0	3,00	0,13-68,84	0,49					
CPZ vs ZIP	1	122	103	2	1	1,69	0,16-18,36	0,67					
HAL vs ZIP	1	60	163	0	0								
OLA vs CPZ	1	13	4	2	0	1,79	0,10-31,17	0,69					
OLA vs HAL	1	869	427	1	0	1,48	0,06-36,15	0,81					
RIS vs AMI	1	87	83	3	0	6,68	0,35-127,42	0,21					
RIS vs HAL	3	365	213	28	10	1,43	0,74-2,78	0,29	0,78	0,68	0%		
RIS vs OLA	3	242	255	16	3	4,62	1,59-13,45	0,005	0,13	0,94	0%	24	7-145
RIS vs PERPH	1	40	37	6	0	12,05	0,70-206,72	0,09					
RIS vs QUET	1	249	261	1	0	3,41	0,13-76,82	0,48					
RIS vs ZIP	1	72	75	8	4	2,08	0,66-6,62	0,21					
SER vs HAL	3	358	277	61	5	9,29	3,81-22,62	<0,00001	0,45	0,80	0%	7	3-20
SER vs RIS	2	222	141	35	7	3,11	1,44-6,71	0,004	0,83	0,36	0%	10	4-46
ZIP vs OLA	2	115	122	2	1	1,71	0,23-12,44	0,6	0,33	0,57	0%		

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 50: Ejakulatorische Dysfunktion - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Ejakulatorische													
Dysfunktion	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	2	174	173	1	1	1,01	0,14-7,19	0,99	0,86	0,35	0%		
RIS vs AMI	1	87	83	3	0	6,68	0,35-127,42	0,21					
RIS vs OLA	2	106	117	13	3	4,25	1,35-13,37	0,01	0,03	0,87	0%	12	4-112

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse

Impotenz - Vergleiche Medikament-Medikament: zusätzliche Forest Plots (zu 3.6.2)

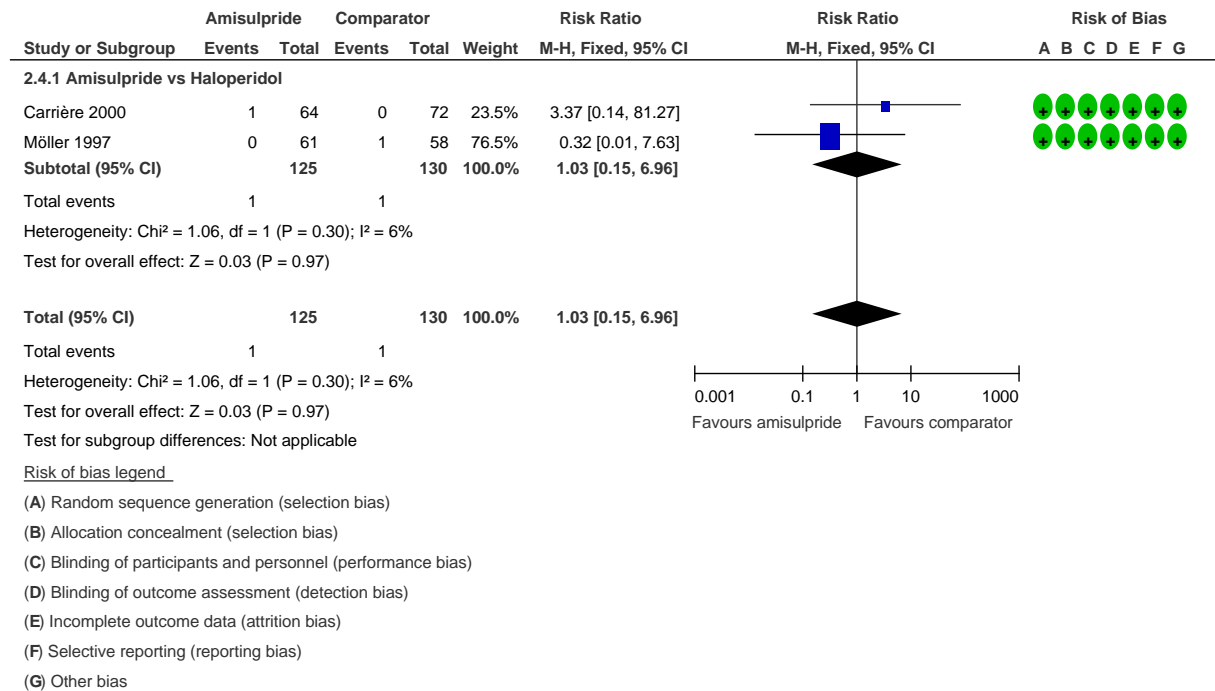


Abbildung 44: Impotenz - Amisulprid

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

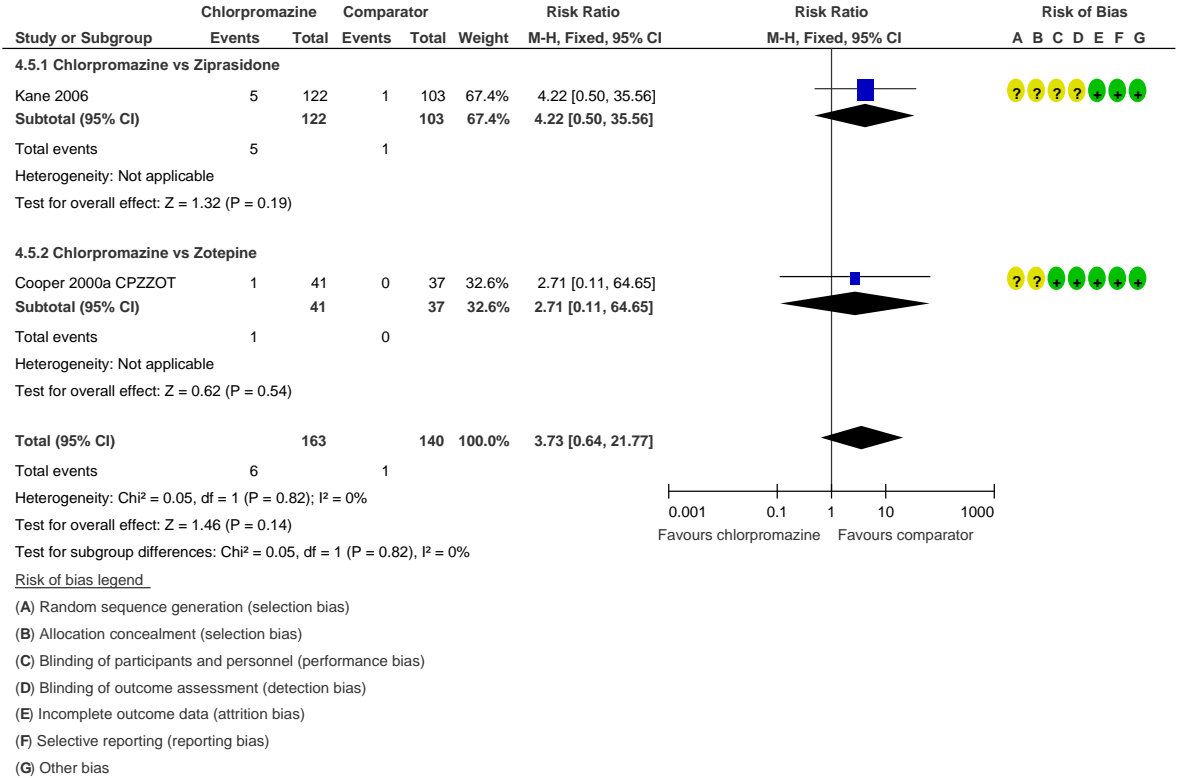


Abbildung 45: Impotenz - Chlorpromazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

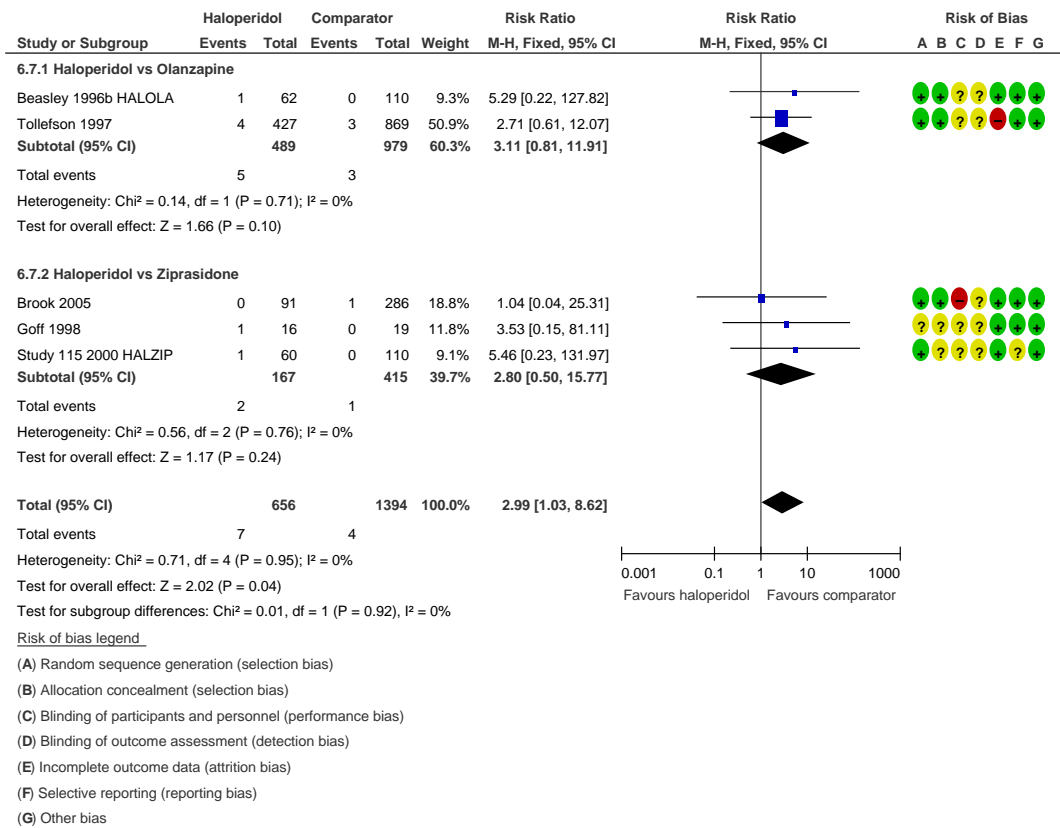
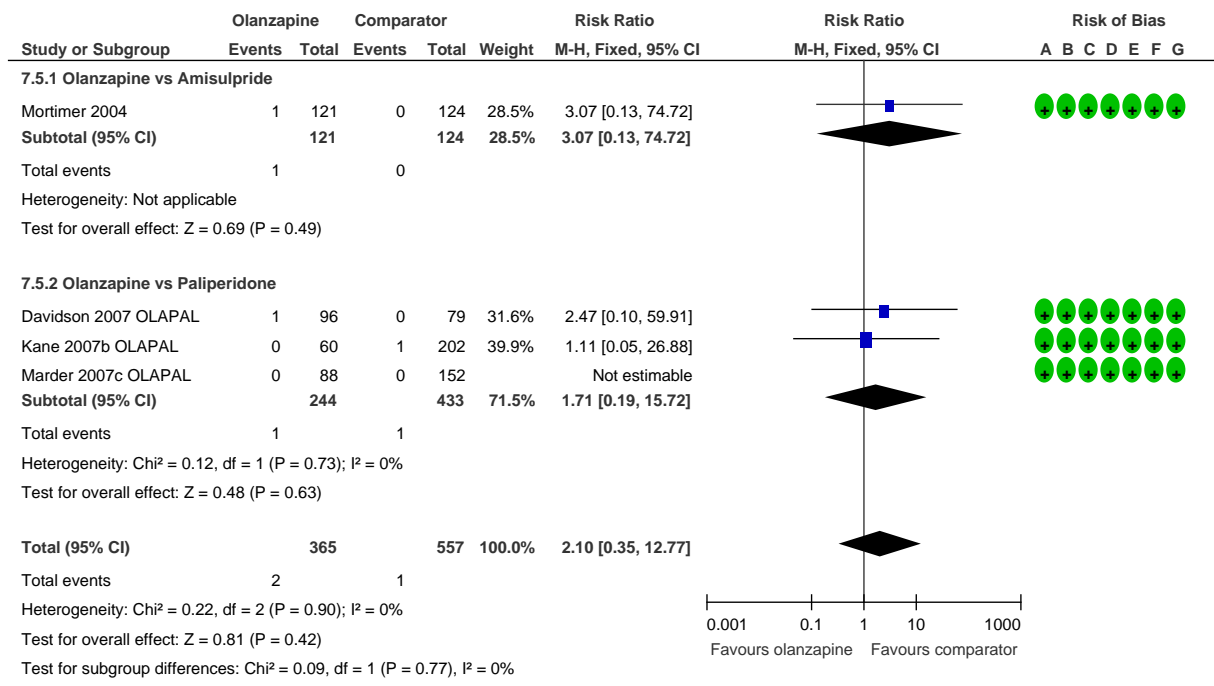


Abbildung 46: Impotenz - Haloperidol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 47: Impotenz - Olanzapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

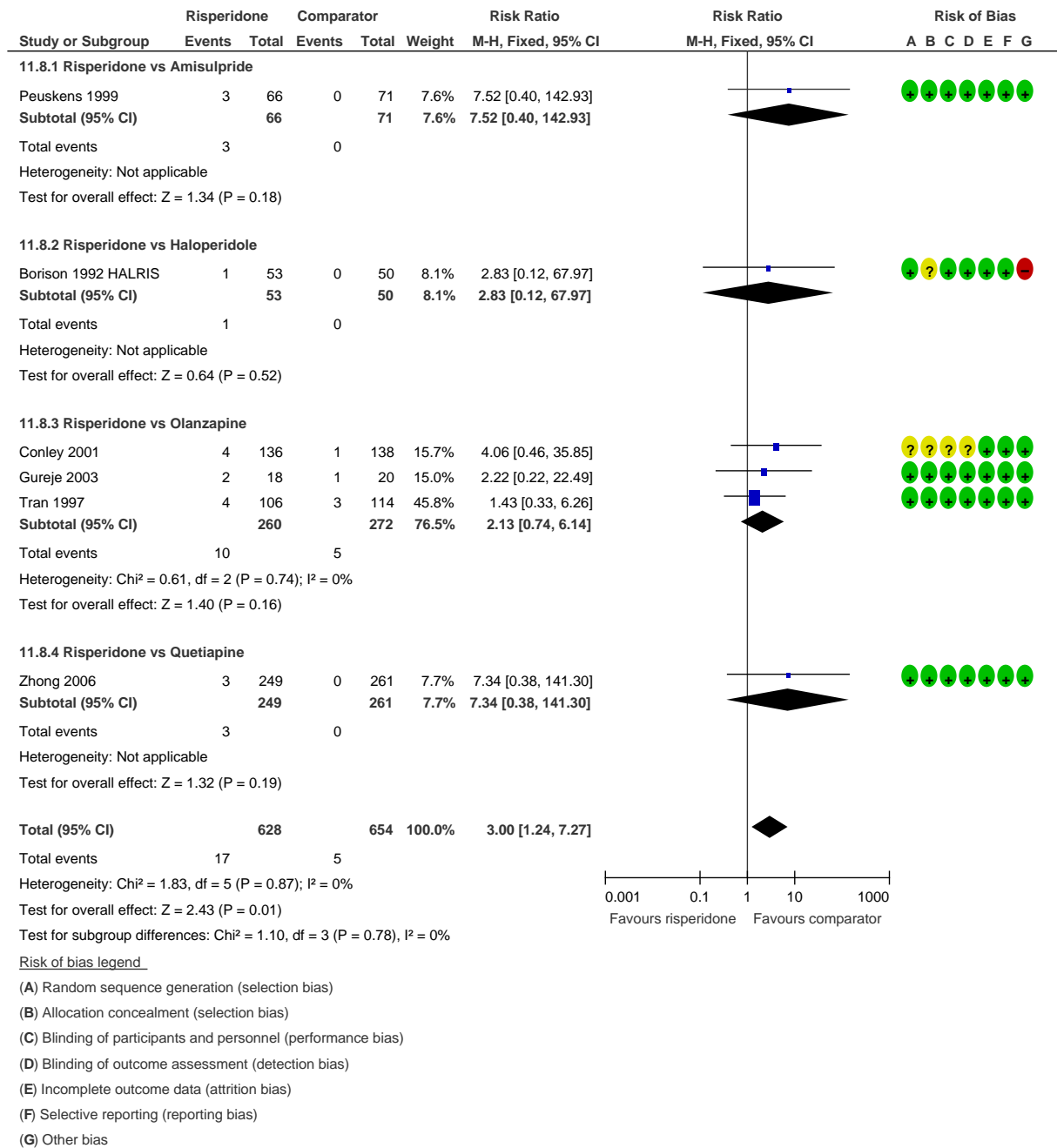


Abbildung 48: Impotenz - Risperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

RIS vs OLA	3	260	272	10	5	2,13	0,74-6,14	0,16	0,61	0,74	0%
RIS vs QUET	1	249	261	3	0	7,34	0,38-141,30	0,19			
SER vs RIS	1	54	59	3	0	7,64	0,40-144,52	0,18			

N (Studienanzahl), *n* (Patientenanzahl), *ev* (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), *RR* (Risikoverhältnis), *95%-CI* (95%-Konfidenzintervall), *p(Z)* (*p*-Wert des Effektschätzers), *Chi²* (Heterogenitätsmaß), *p(Chi²)* (*p*-Wert des Heterogenitätsmaßes), *I²* (Ausmaß der Heterogenität), *NNTH* (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 53: Impotenz - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Impotenz	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs HAL	1	64	72	1	0	3,37	0,14-81,27	0,45					
OLA vs AMI	1	121	124	1	0	3,07	0,13-74,72	0,49					
RIS vs OLA	2	124	134	6	4	1,63	0,47-5,61	0,44	0,10	0,75	0%		

N (Studienanzahl), *n* (Patientenanzahl), *ev* (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), *RR* (Risikoverhältnis), *95%-CI* (95%-Konfidenzintervall), *p(Z)* (*p*-Wert des Effektschätzers), *Chi²* (Heterogenitätsmaß), *p(Chi²)* (*p*-Wert des Heterogenitätsmaßes), *I²* (Ausmaß der Heterogenität), *NNTH* (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse

Amenorrhoe - Vergleiche Medikament gegen Placebo: Sensitivitätsanalysen (zu 3.7.1.1 - 3.7.1.3)

Tabelle 54: Amenorrhoe - Medikament gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Amenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	3	82	64	4	0	3,76	0,46-30,72	0,22	0,03	0,86	0%		
AMI vs PBO	1	20	12	2	0	3,10	0,16-59,52	0,45					
OLA vs PBO	2	62	52	2	0	4,56	0,23-92,12	0,32					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 55: Amenorrhoe - Medikament gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Amenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	4	79	65	15	6	2,25	0,98-5,18	0,06	0,11	0,95	0%		
AMI vs PBO	1	20	12	2	0	3,10	0,16-59,52	0,45					
CPZ vs PBO	2	41	41	13	6	2,17	0,91-5,13	0,08	0,06	0,81	0%		
OLA vs PBO	1	18	12	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Amenorrhoe - Vergleiche Medikament-Medikament: zusätzliche Forest Plots (zu 3.7.2)

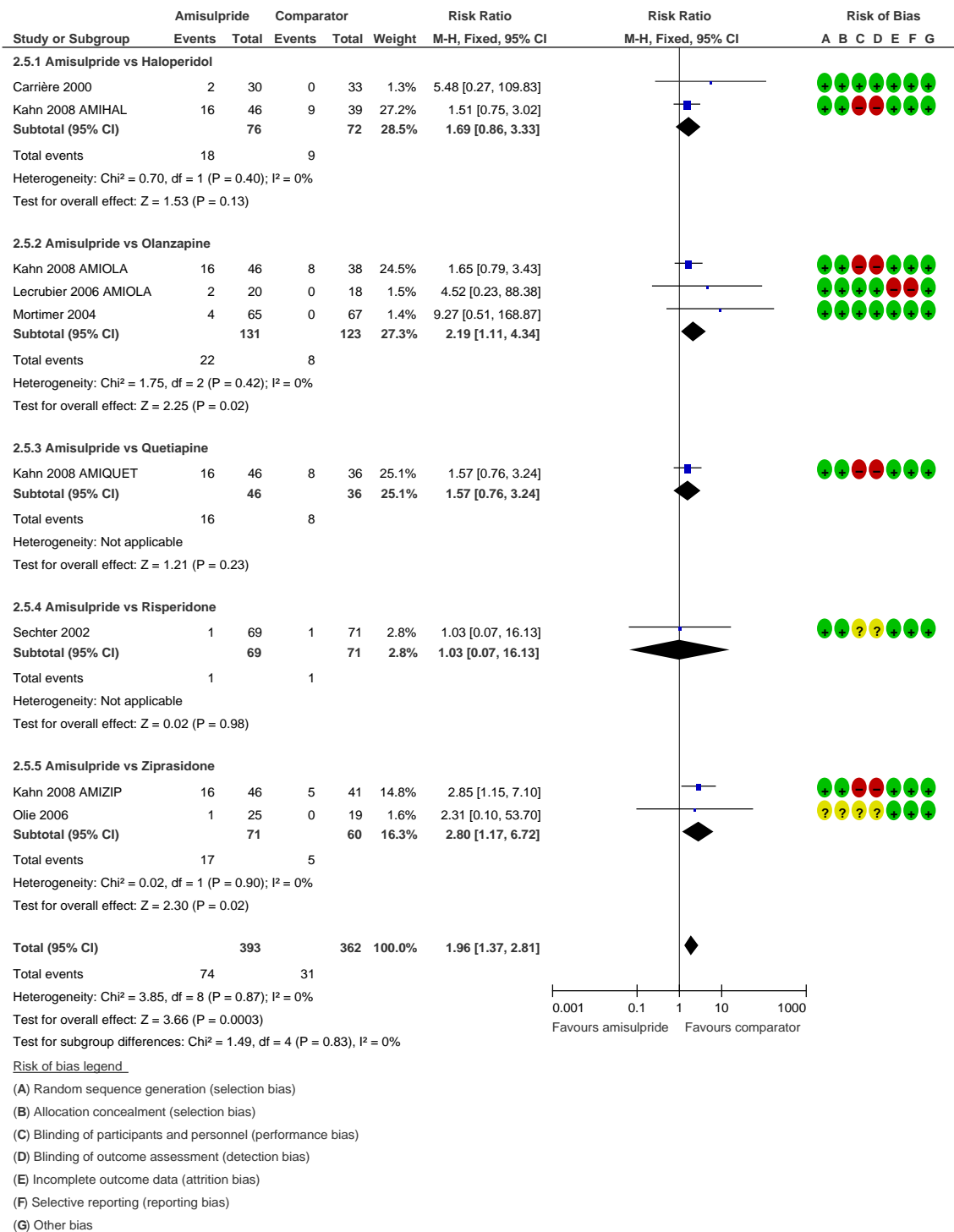


Abbildung 50: Amenorrhoe - Amisulprid

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

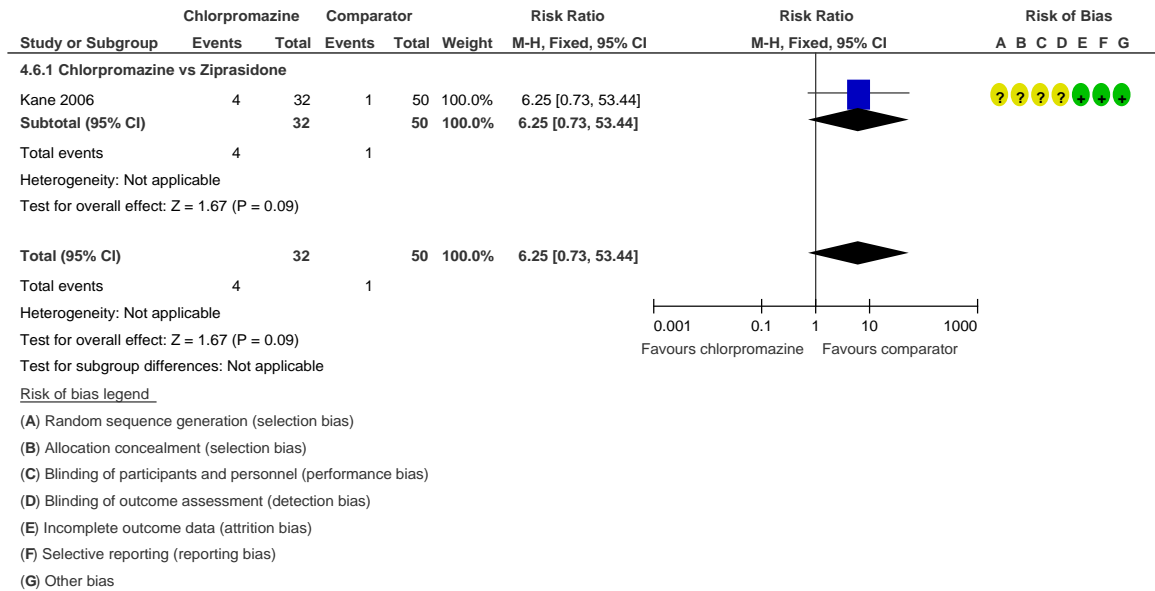
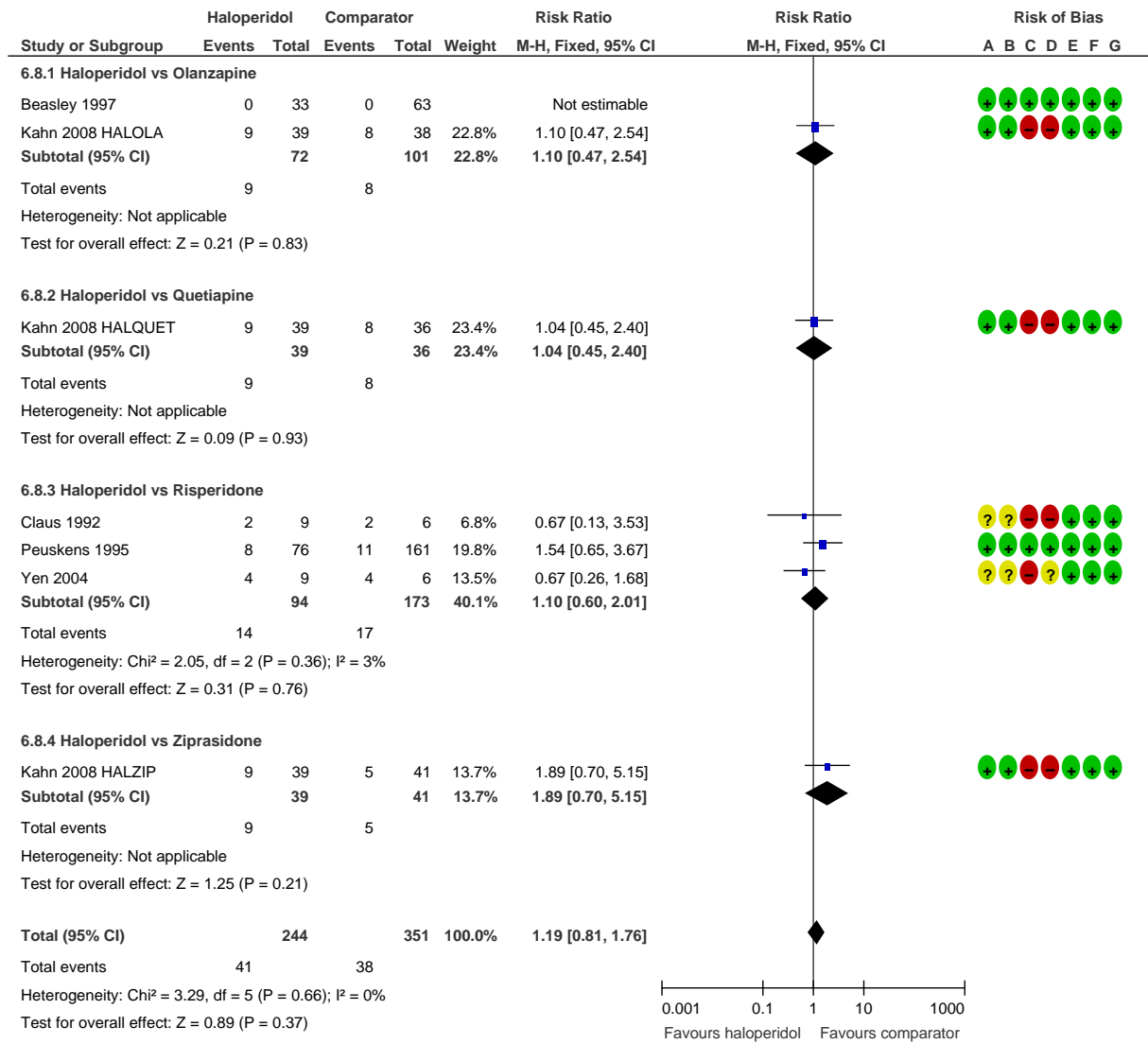


Abbildung 51: Amenorrhoe - Chlorpromazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 52: Amenorrhoe - Haloperidol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

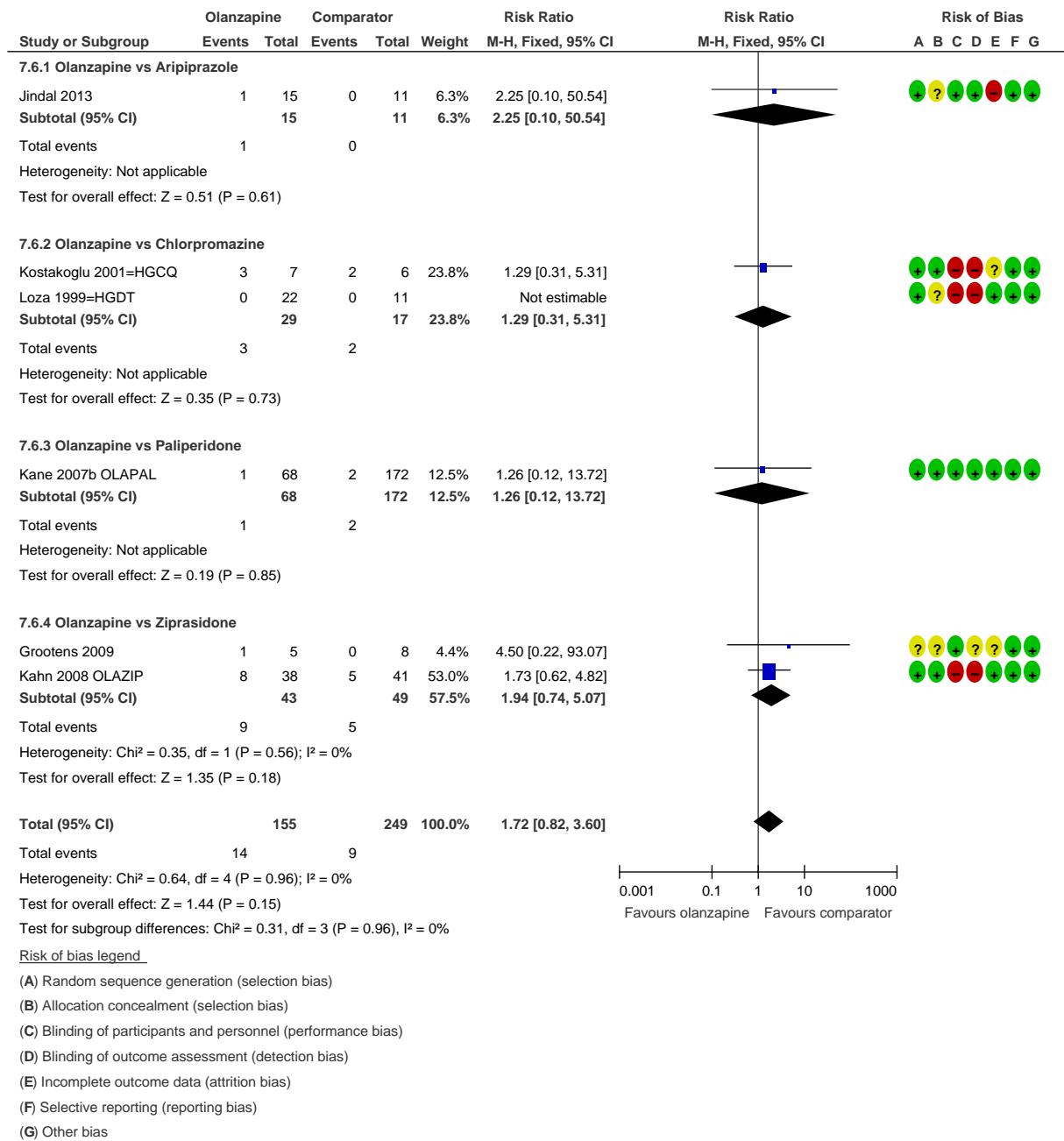


Abbildung 53: Amenorrhoe - Olanzapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

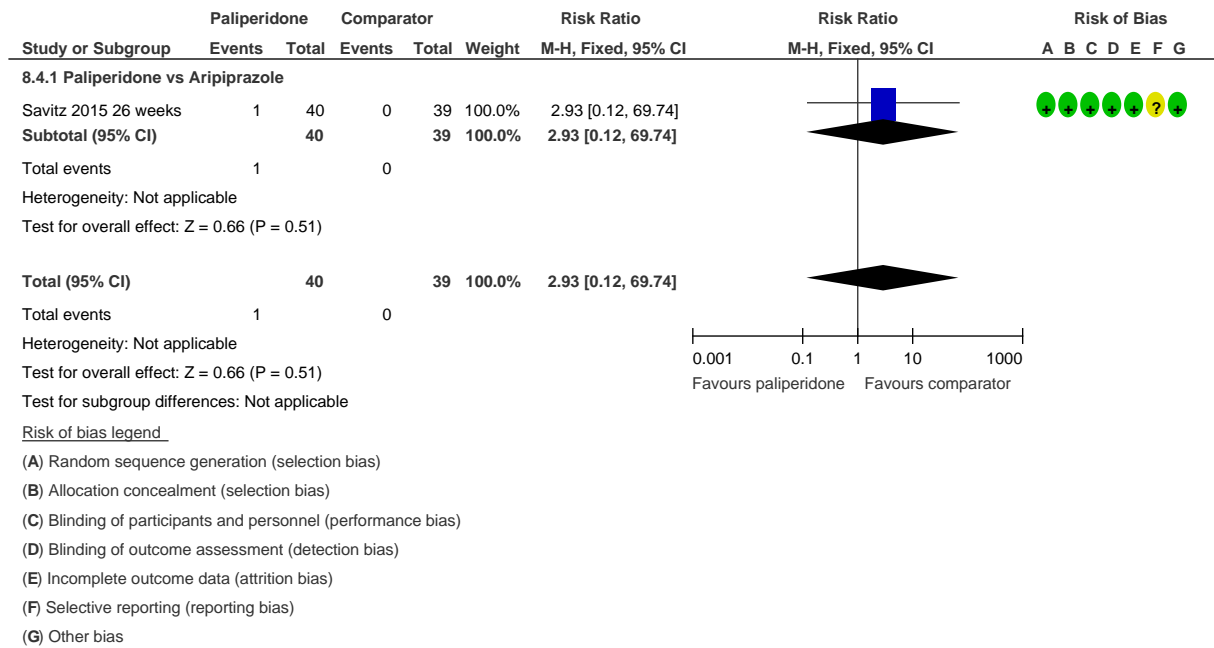


Abbildung 54: Amenorrhoe - Paliperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

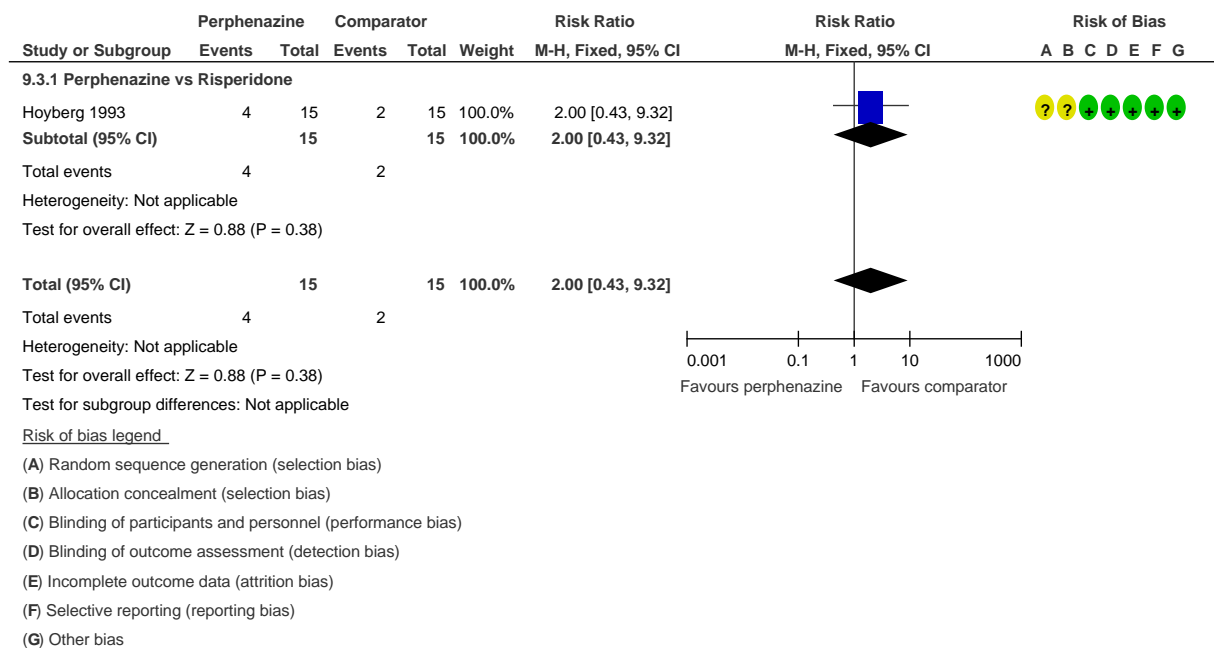
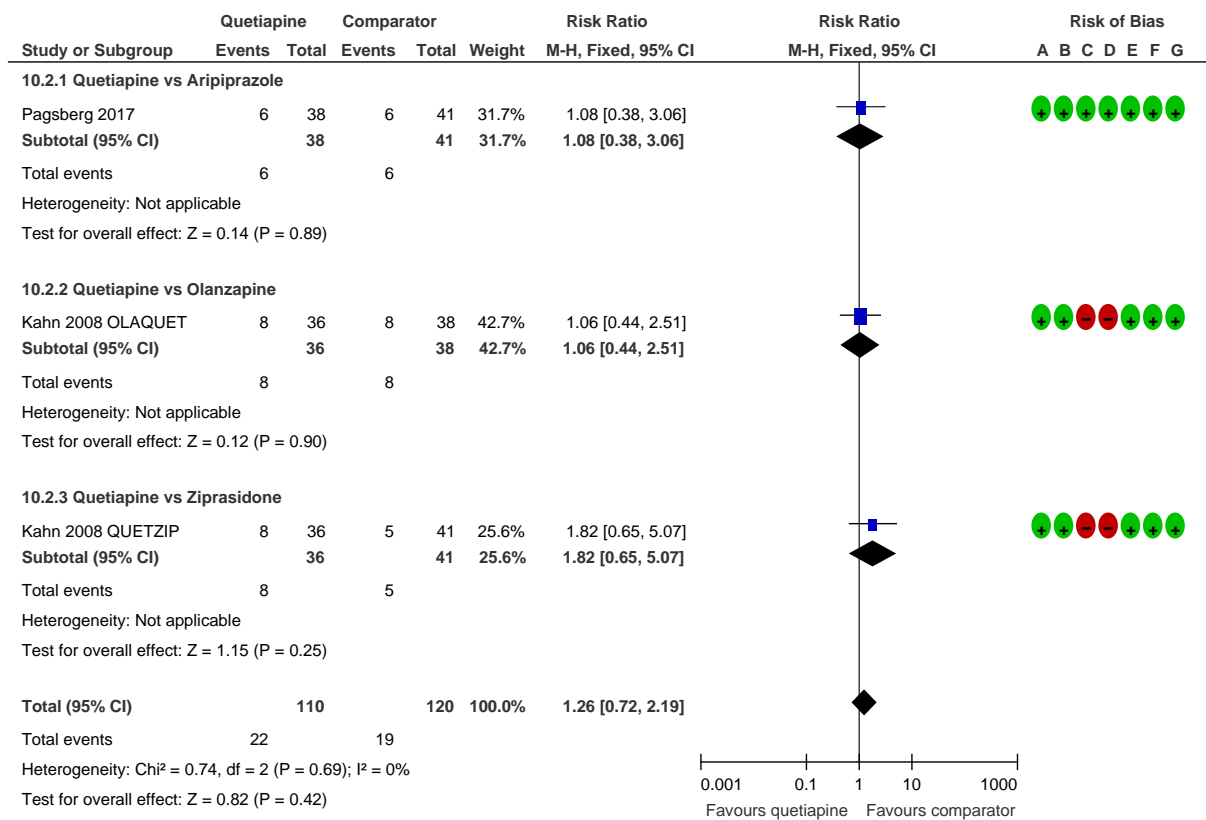


Abbildung 55: Amenorrhoe - Perphenazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 56: Amenorrhoe - Quetiapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

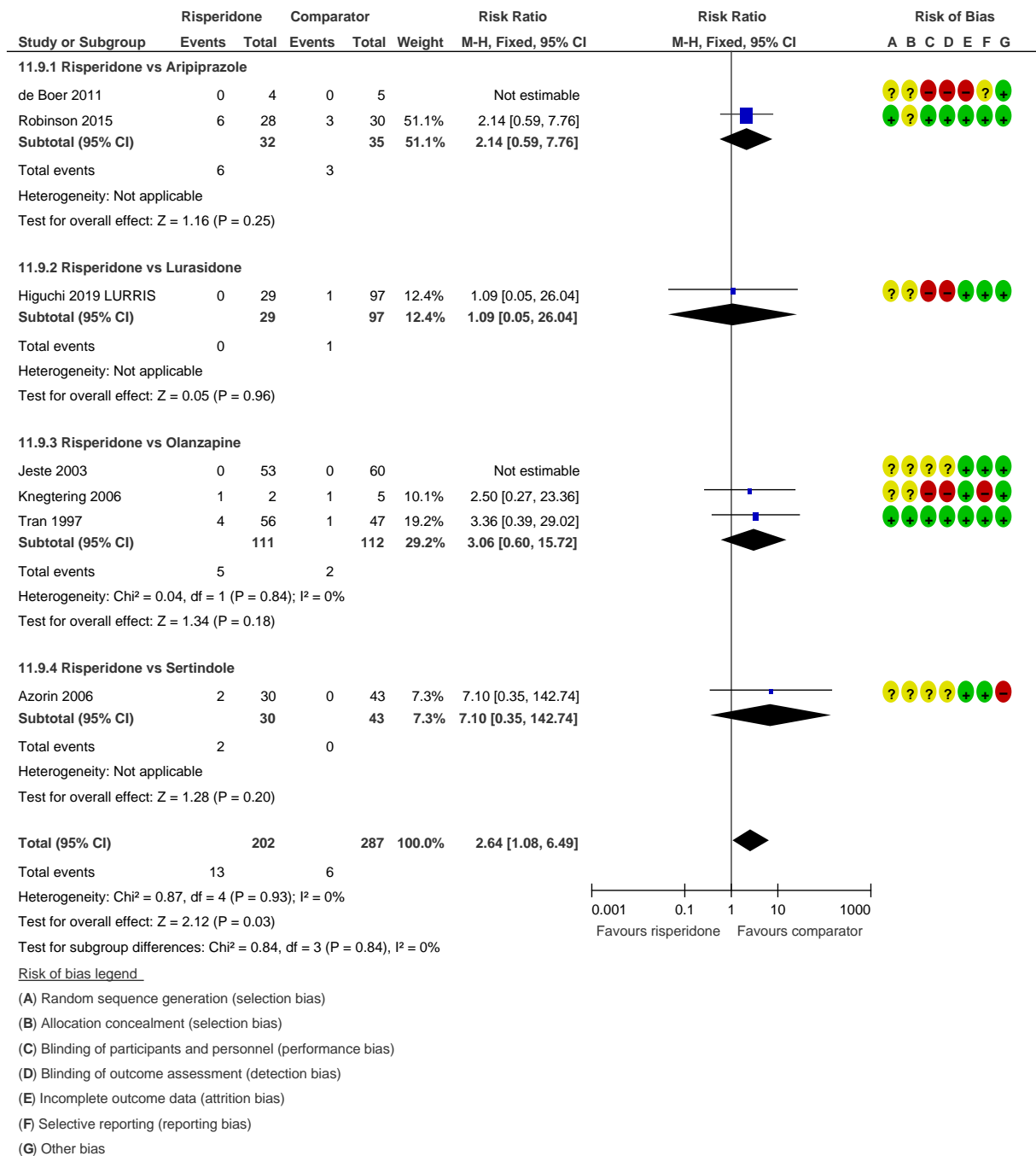


Abbildung 57: Amenorrhoe - Risperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Tabelle 57: Amenorrhoe - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Verblindung

Amenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs HAL	1	30	33	2	0	5,48	0,27-109,83	0,27					
AMI vs OLA	2	85	85	6	0	6,82	0,87-53,50	0,07	0,12	0,73	0%		
AMI vs RIS	1	69	71	1	1	1,03	0,07-16,13	0,98					
AMI vs ZIP	1	25	19	1	0	2,31	0,10-53,7	0,60					
CPZ vs ZIP	1	32	50	4	1	6,25	0,73-53,44	0,09					
HAL vs OLA	1	33	63	0	0								
HAL vs RIS	2	85	167	10	13	1,32	0,62-2,83	0,48	0,77	0,38	0%		
OLA vs ARI	1	15	11	1	0	2,25	0,10-50,54	0,61					
OLA vs CPZ	1	7	6	3	2	1,29	0,31-5,31	0,73					
OLA vs PAL	1	68	172	1	2	1,26	0,12-13,72	0,85					
OLA vs ZIP	1	5	8	1	0	4,50	0,22-93,07	0,33					
PAL vs ARI	1	40	39	1	0	2,93	0,12-69,74	0,51					
PERPH vs RIS	1	15	15	4	2	2,00	0,43-9,32	0,38					
QUET vs ARI	1	38	41	6	6	1,08	0,38-3,06	0,89					
RIS vs ARI	1	28	30	6	3	2,14	0,59-7,76	0,25					
RIS vs LUR	1	29	97	0	1	1,09	0,05-26,04	0,96					
RIS vs OLA	2	109	107	4	1	3,36	0,39-29,02	0,20					
RIS vs SER	1	30	43	2	0	7,10	0,35-142,74	0,20					
ZIP vs RIS	1	39	42	3	3	1,08	0,23-5,02	0,92					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 58: Amenorrhoe - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Amenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs HAL	2	76	72	18	9	1,69	0,86-3,33	0,13	0,70	0,40	0%		
AMI vs OLA	3	131	123	22	8	2,19	1,11-4,34	0,02	1,75	0,42	0%	13	5-140
AMI vs QUET	1	46	36	16	8	1,57	0,76-3,24	0,23					
AMI vs RIS	1	69	71	1	1	1,03	0,07-16,13	0,98					
AMI vs ZIP	1	46	41	16	5	2,85	1,15-7,10	0,02				5	2-55
HAL vs OLA	1	39	38	9	8	1,10	0,47-2,54	0,83					
HAL vs QUET	1	39	36	9	8	1,04	0,45-2,40	0,93					
HAL vs ZIP	1	39	41	9	5	1,89	0,70-5,15	0,21					
OLA vs ZIP	1	38	41	8	5	1,73	0,62-4,82	0,3					
PAL vs ARI	1	40	39	1	0	2,93	0,12-69,74	0,51					
QUET vs OLA	1	36	38	8	8	1,06	0,44-2,51	0,90					
QUET vs ZIP	1	36	41	8	5	1,82	0,65-5,07	0,25					
RIS vs OLA	1	56	47	4	1	3,36	0,39-29,02	0,27					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Dysmenorrhoe - Vergleiche gegen Placebo: Sensitivitätsanalysen (zu 3.8.1.1)

Tabelle 59: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Dysmenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	5	107	82	2	2	0,65	0,15-2,80	0,56	1,64	0,44	0%		
AMI vs PBO	1	20	12	1	1	0,60	0,04-8,73	0,71					
HAL vs PBO	1	6	9	0	0								
OLA vs PBO	2	72	52	1	1	0,67	0,12-3,86	0,65	1,64	0,20	39%		
RIS vs PBO	1	9	9	0	0								

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 60: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Dysmenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	2	48	24	1	2	0,32	0,05-2,18	0,24	0,44	0,51	0%		
AMI vs PBO	1	20	12	1	1	0,60	0,04-8,73	0,71					
OLA vs PBO	1	28	12	0	1	0,15	0,01-3,43	0,23					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Dysmenorrhoe - Vergleiche Medikament-Medikament: zusätzliche Forest Plots (zu 3.8.2)

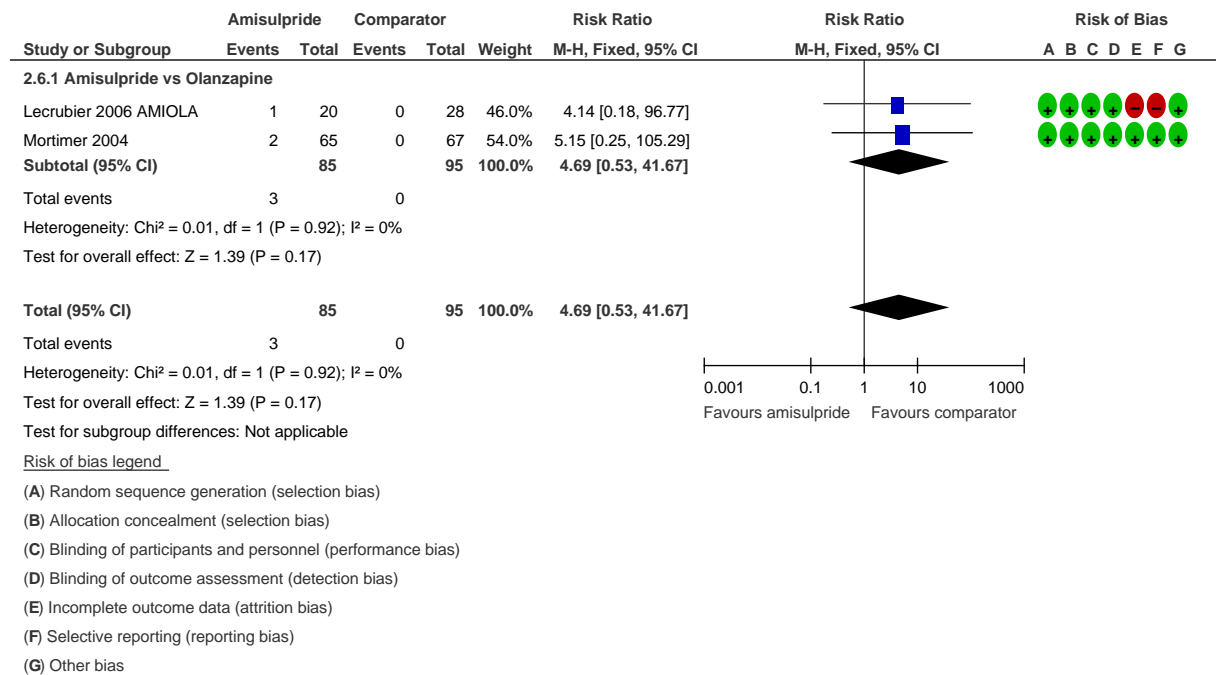
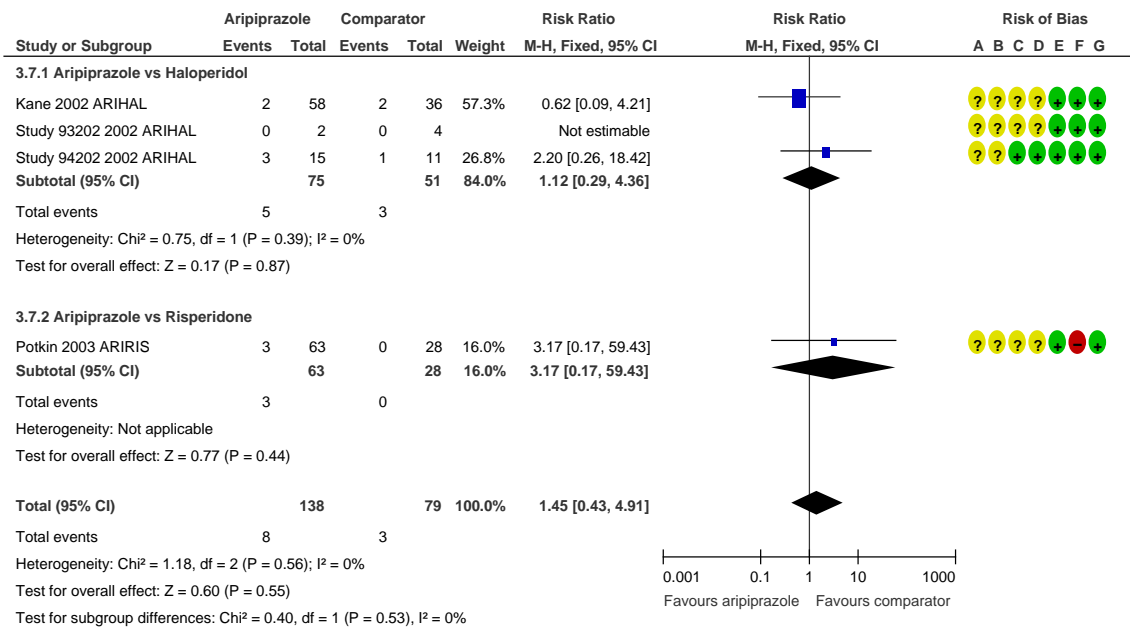


Abbildung 59: Dysmenorrhoe - Amisulprid

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

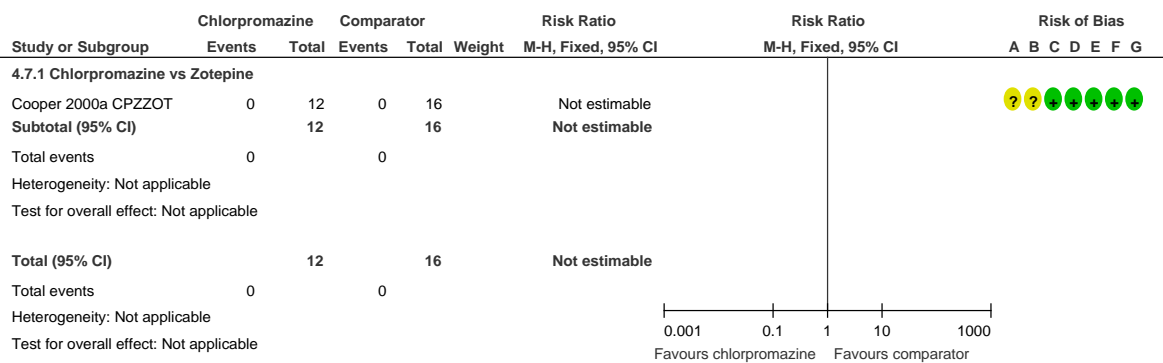


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 60: Dysmenorrhoe - Aripiprazol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

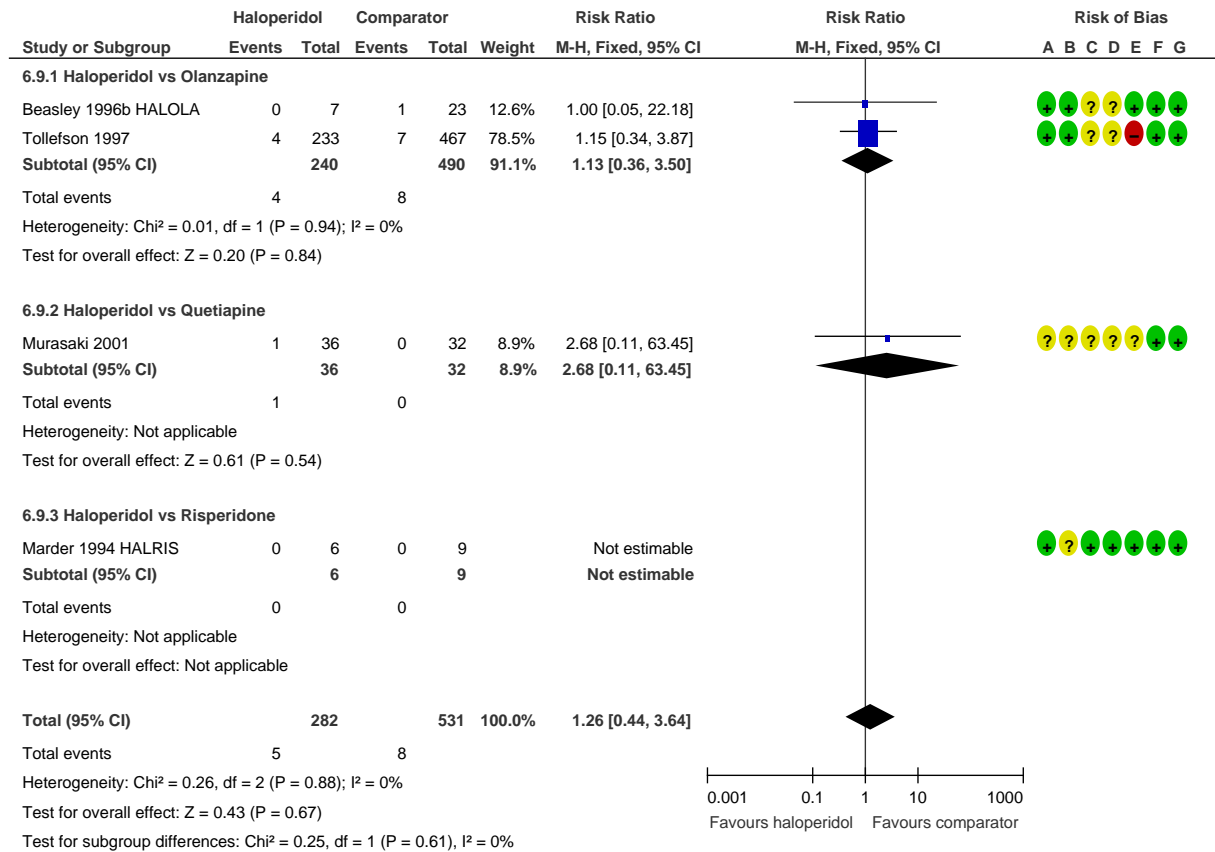


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 61: Dysmenorrhoe - Chlorpromazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

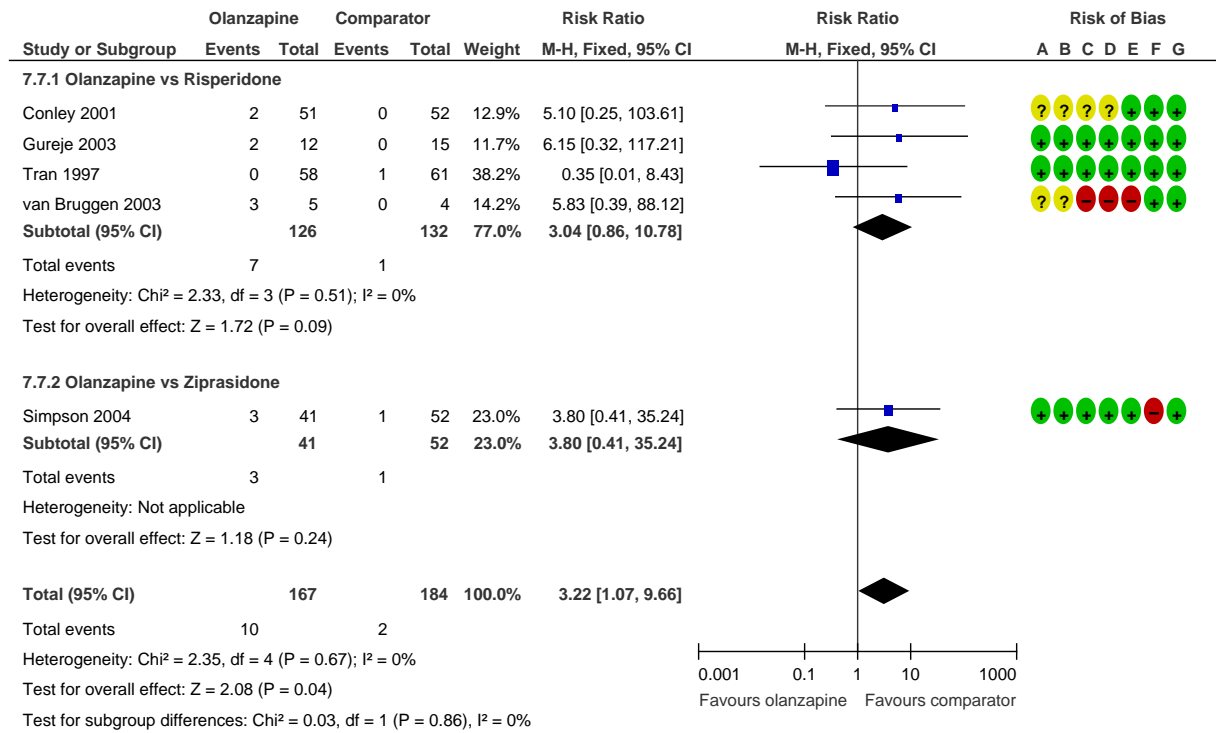


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 62: Dysmenorrhoe - Haloperidol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

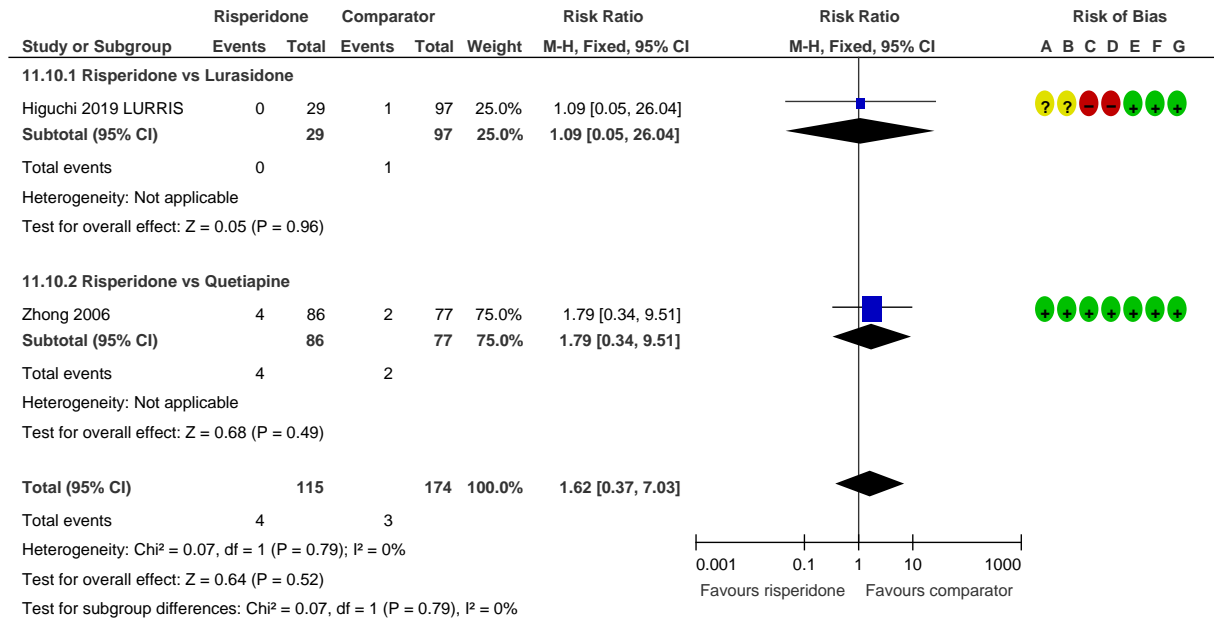


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 63: Dysmenorrhoe - Olanzapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi^2 (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I^2 (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 64: Dysmenorrhoe - Risperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

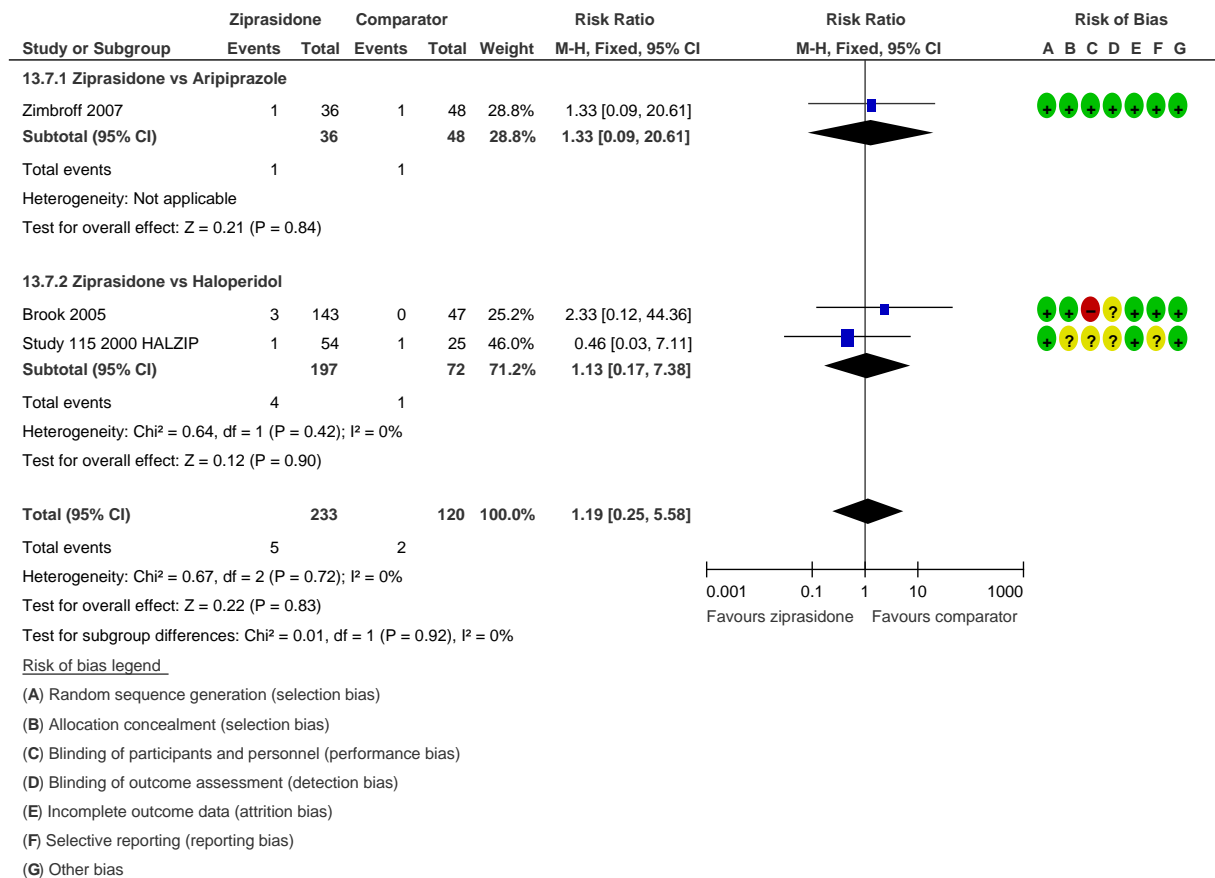


Abbildung 65: Dysmenorrhoe - Ziprasidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Dysmenorrhoe - Vergleiche Medikament-Medikament: Sensitivitätsanalysen (zu 3.8.2.1 - 3.8.2.3)

Tabelle 61: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Dysmenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi²	p(Chi²)	I²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	1	20	28	1	0	4,14	0,18-96,77	0,38					
HAL vs OLA	1	233	467	4	7	1,15	0,34-3,87	0,83					
HAL vs RIS	1	6	9	0	0								
OLA vs RIS	2	63	65	3	1	1,84	0,35-9,65	0,47	1,74	0,19	42%		

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabella 62: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Verblindung

Dysmenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	2	85	95	3	0	4,69	0,53-41,67	0,17	0,01	0,92	0%		
ARI vs HAL	3	75	51	5	3	1,12	0,29-4,36	0,87	0,75	0,39	0%		
ARI vs RIS	1	63	28	3	0	3,17	0,17-59,43	0,44					
CPZ vs ZOT	1	12	16	0	0								
HAL vs OLA	2	240	490	4	8	1,13	0,36-3,50	0,84	0,01	0,94	0%		
HAL vs QUET	1	36	32	1	0	2,68	0,11-63,45	0,54					
HAL vs RIS	1	6	9	0	0								
OLA vs RIS	3	121	128	4	1	2,41	0,56-10,35	0,24	2,04	0,36	2%		
OLA vs ZIP	1	41	52	3	1	3,8	0,41-35,24	0,24					
RIS vs LUR	1	29	97	0	1	1,09	0,05-26,04	0,96					
RIS vs QUET	1	86	77	4	2	1,79	0,34-9,51	0,49					
ZIP vs ARI	1	36	48	1	1	1,33	0,09-20,61	0,84					
ZIP vs HAL	1	54	25	1	1	0,46	0,03-7,11	0,58					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabella 63: Dysmenorrhoe - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Dysmenorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
AMI vs OLA	2	85	95	3	0	4,69	0,53-41,67	0,17	0,01	0,92	0%		
OLA vs RIS	2	70	76	2	1	1,71	0,31-9,48	0,54	1,68	0,19	40%		

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Galaktorrhoe - Vergleiche gegen Placebo: Sensitivitätsanalysen (zu 3.9.1.1)

Tabelle 64: Galaktorrhoe - Medikament gegen Placebo - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Galaktorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
ALLE vs PBO	1	93	101	1	0	3,26	0,13-78,93	0,47					
OLA vs PBO	1	93	101	1	0	3,26	0,13-78,93	0,47					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Galaktorrhoe - Vergleiche Medikament-Medikament: zusätzliche Forest Plots (zu 3.9.2)

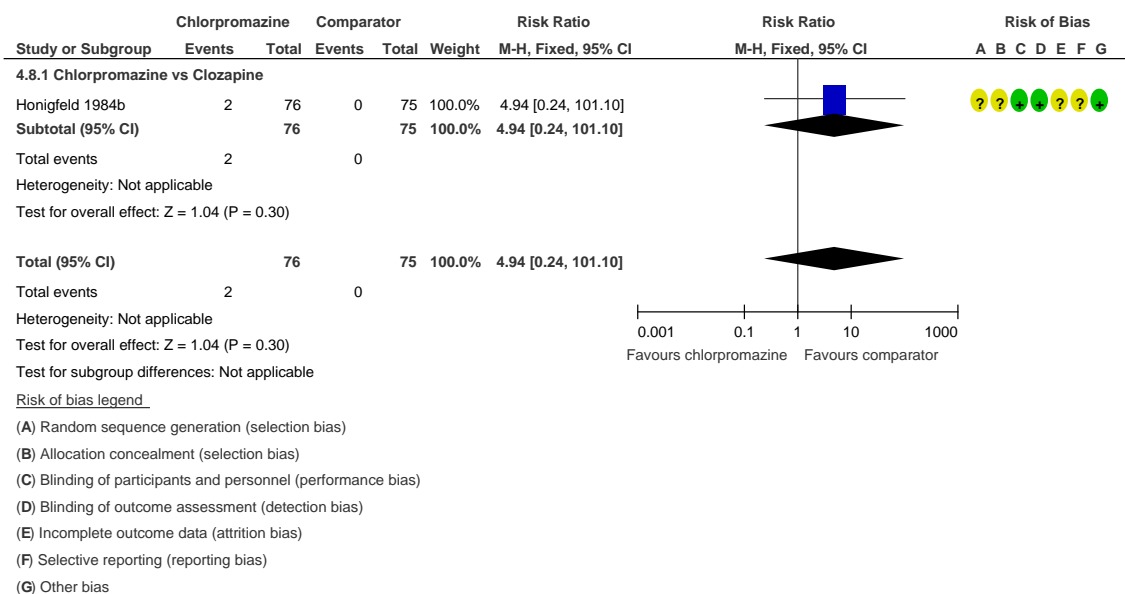
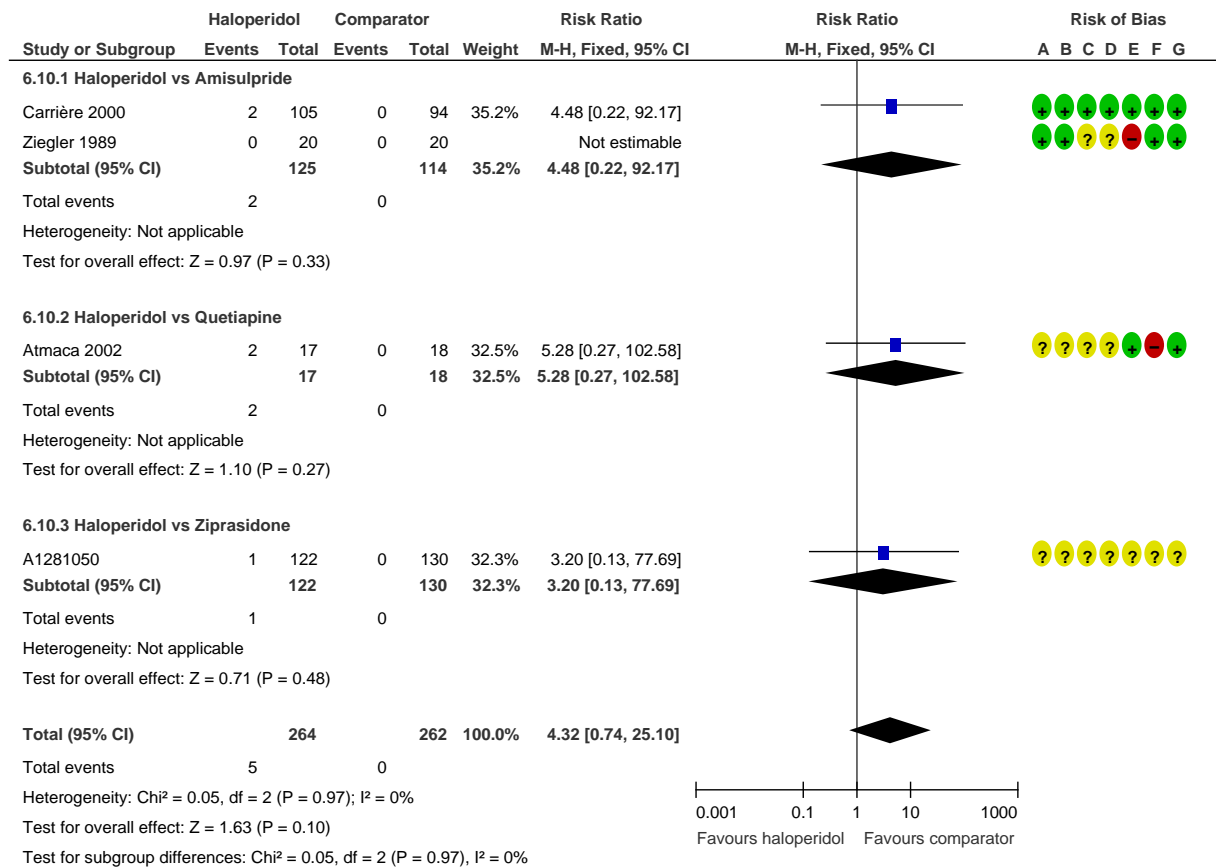


Abbildung 66: Galaktorrhoe - Chlorpromazin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Abbildung 67: Galaktorrhoe - Haloperidol

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

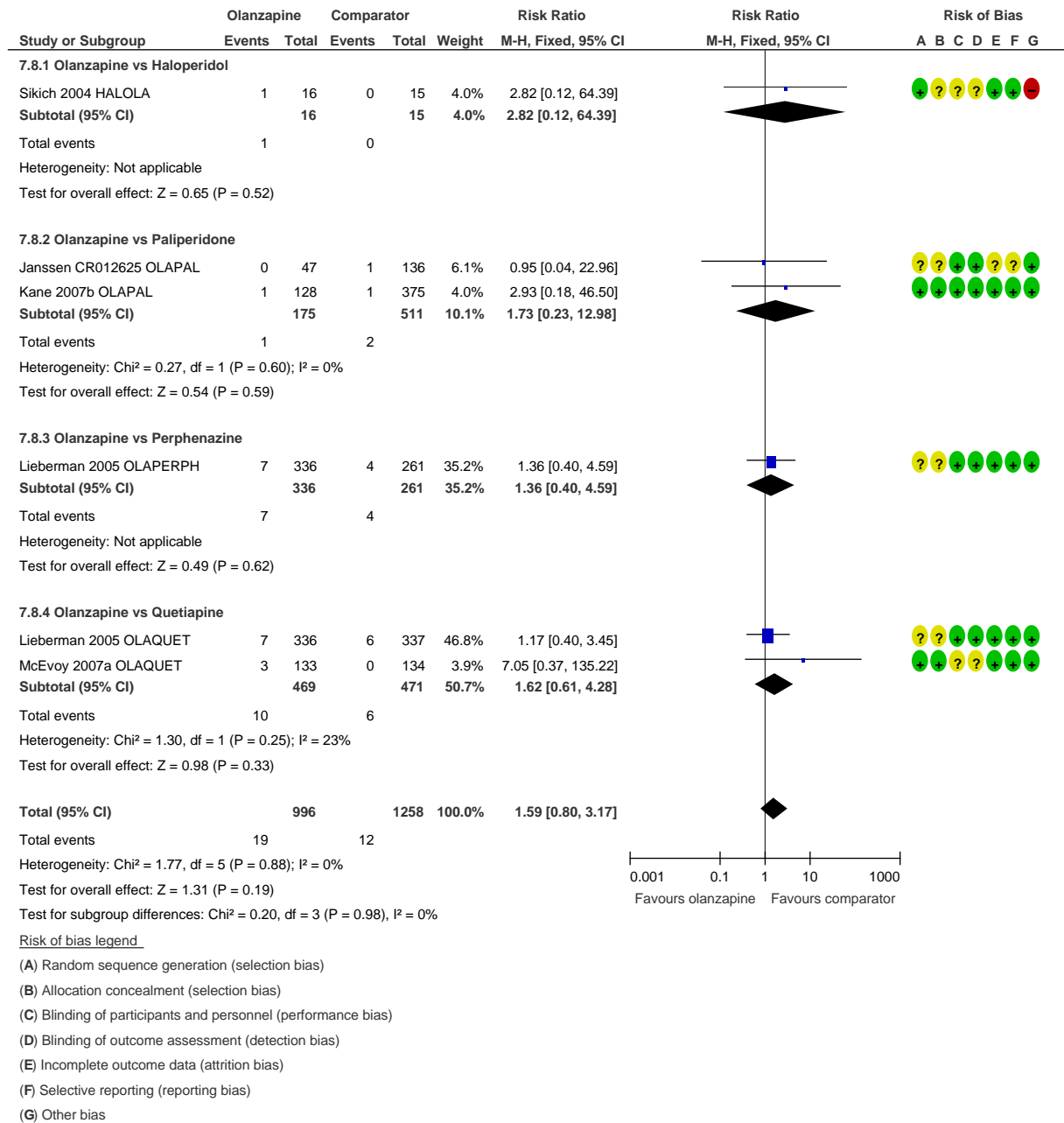


Abbildung 68: Galaktorrhoe - Olanzapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

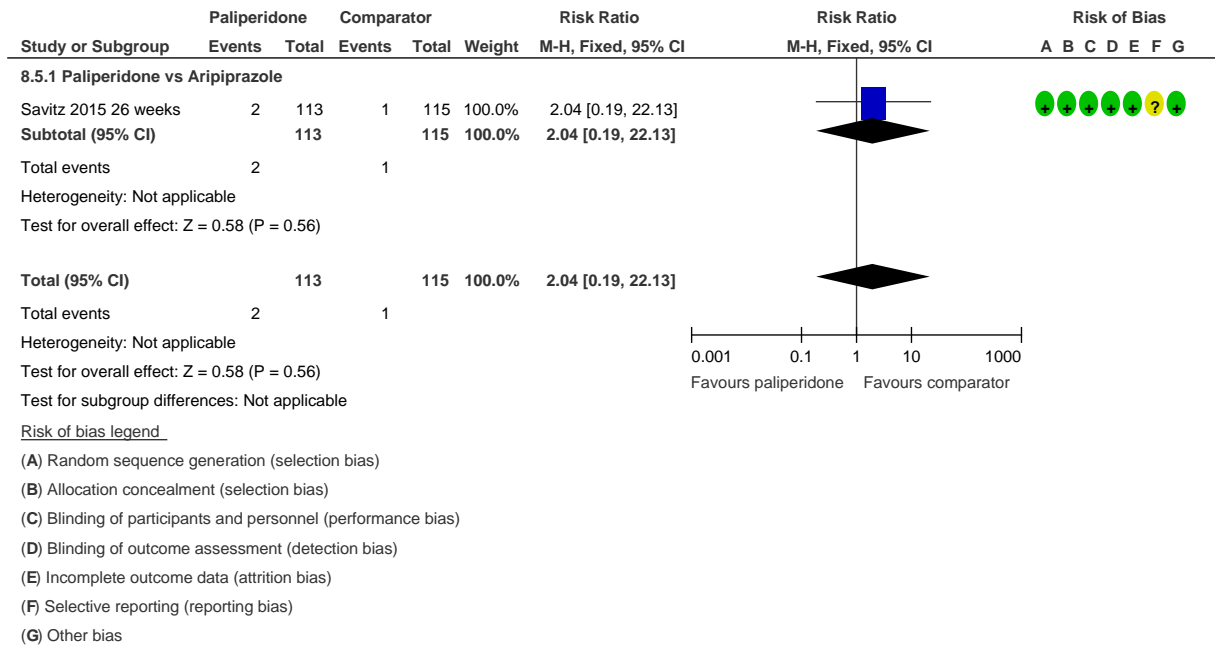


Abbildung 69: Galaktorrhoe - Paliperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

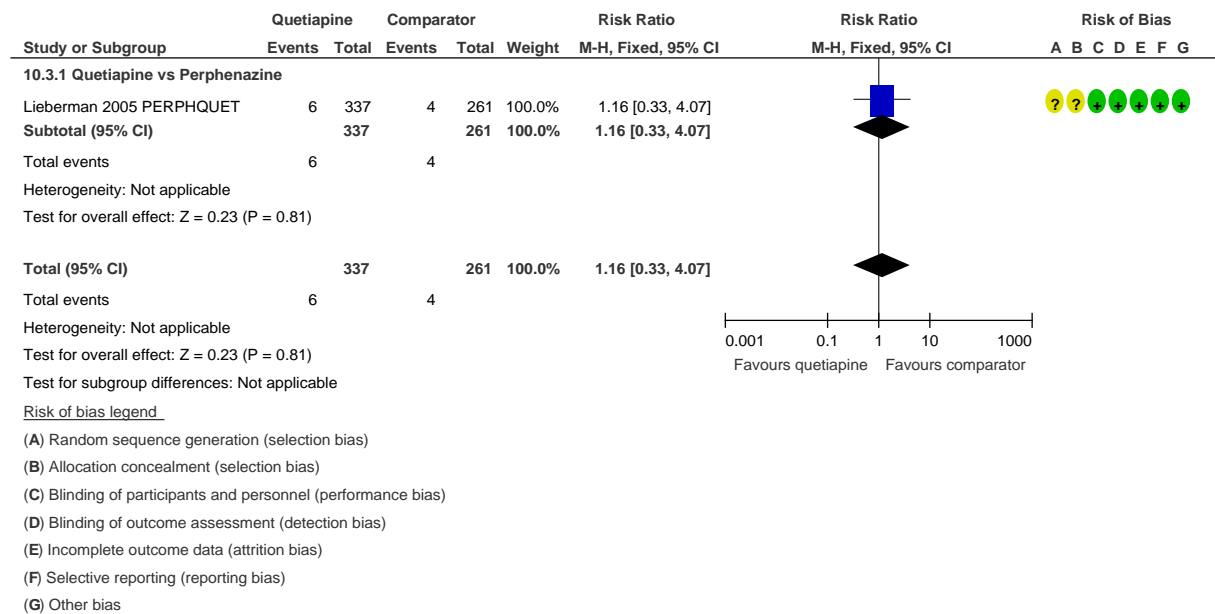


Abbildung 70: Galaktorrhoe - Quetiapin

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

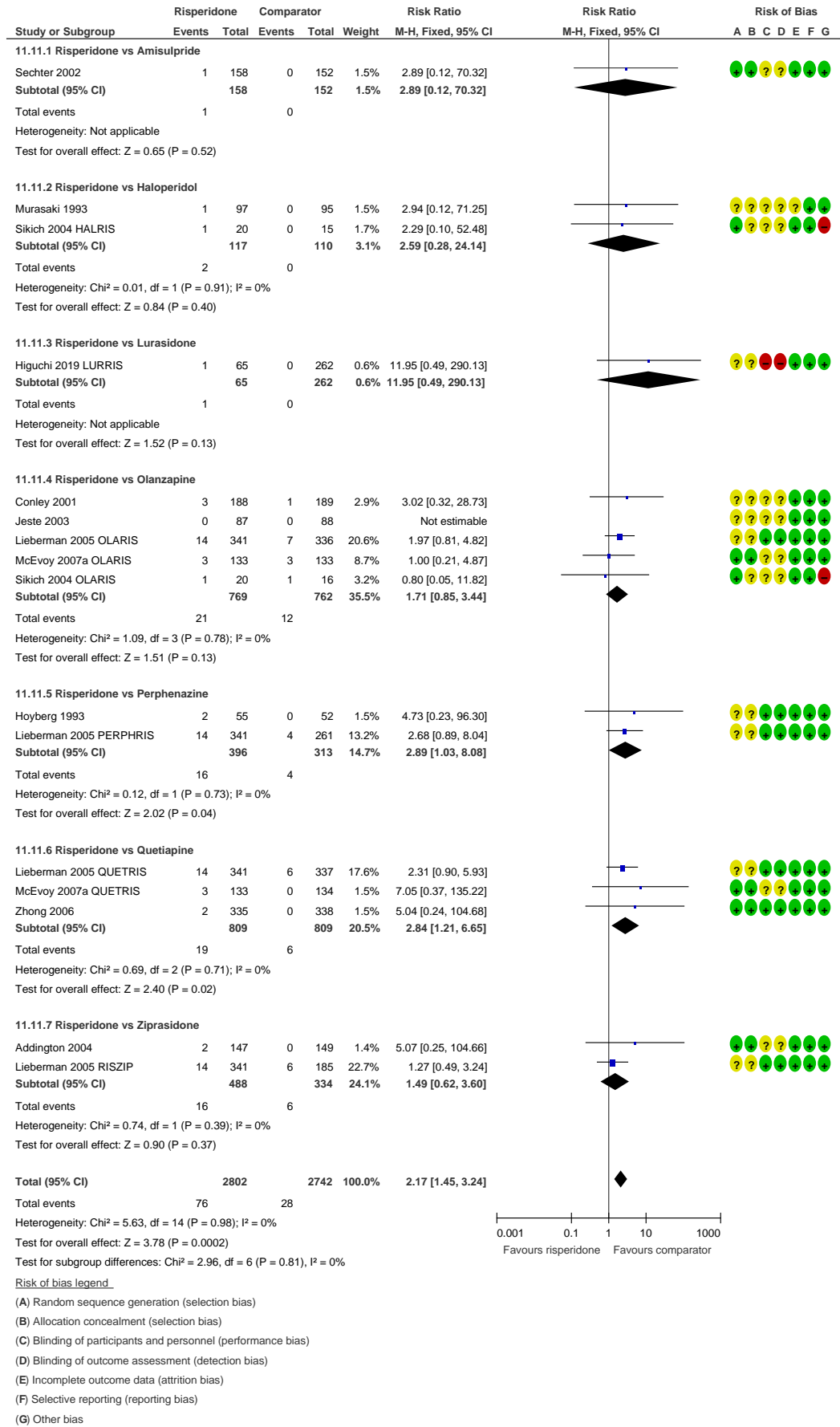


Abbildung 71: Galaktorrhoe - Risperidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

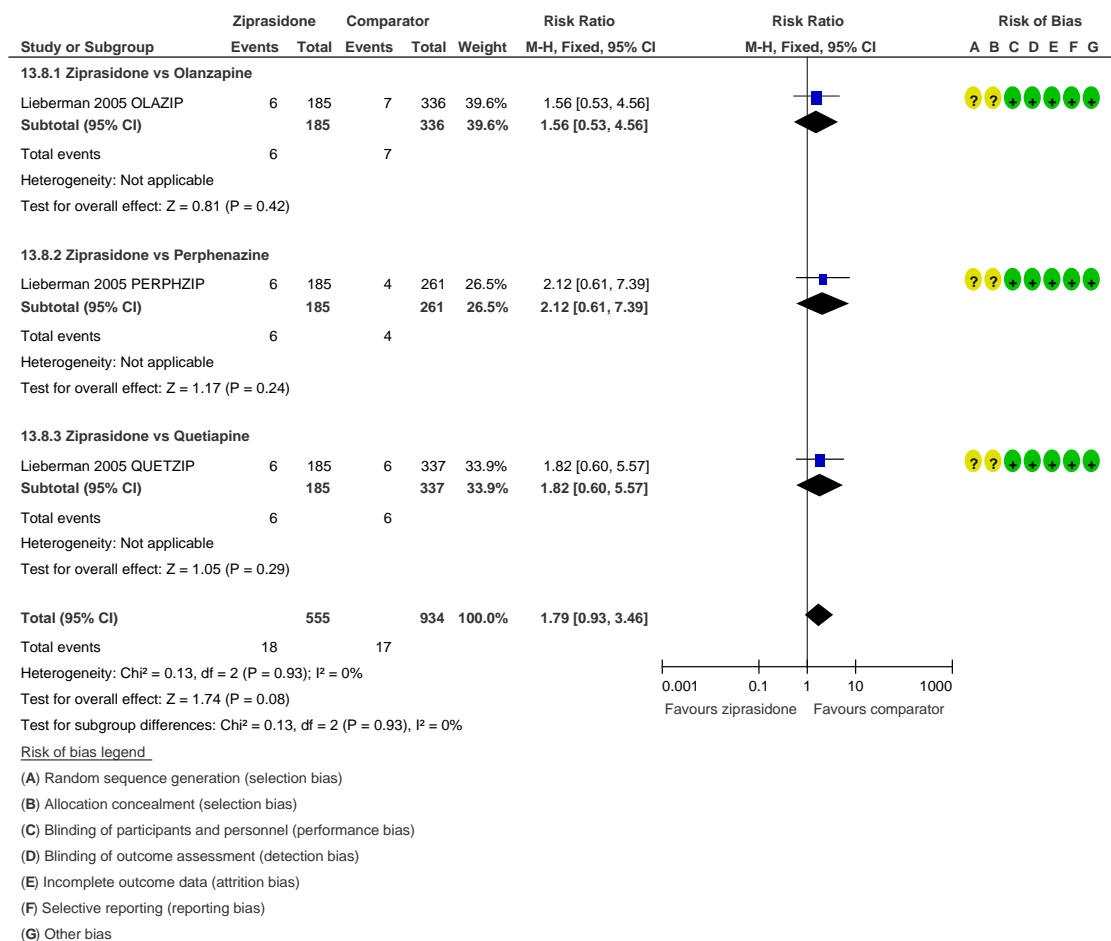


Abbildung 72: Galaktorrhoe - Ziprasidon

M-H (Mantel-Haenszel-Modell), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), Z (Prüfgröße), P (p-Wert), Chi² (Heterogenitätsmaß), df (Anzahl der Freiheitsgrade), I² (Ausmaß der Heterogenität)

Galaktorrhoe - Vergleiche Medikament-Medikament: Sensitivitätsanalysen (zu 3.9.2.1)

Tabelle 65: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Erfassung

Galaktorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
HAL vs AMI	1	20	20	0	0								
OLA vs PERPH	1	336	261	7	4	1,36	0,40-4,59	0,62					
OLA vs QUET	1	336	337	7	6	1,17	0,40-3,45	0,78					
QUET vs PERPH	1	337	261	6	4	1,16	0,33-4,07	0,81					
RIS vs OLA	1	341	336	14	7	1,97	0,81-4,82	0,14					
RIS vs PERPH	2	396	313	16	4	2,89	1,03-8,08	0,04	0,12	0,73	0%	42	12-2609
RIS vs QUET	1	341	337	14	6	2,31	0,90-5,93	0,08					
RIS vs ZIP	2	488	334	16	6	1,49	0,62-3,60	0,37	0,74	0,39	0%		
ZIP vs OLA	1	185	336	6	7	1,56	0,53-4,56	0,42					
ZIP vs PERPH	1	185	261	6	4	2,12	0,61-7,39	0,24					
ZIP vs QUET	1	185	337	6	6	1,82	0,60-5,57	0,29					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 66: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Verblindung

Galaktorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
CPZ vs CLO	1	76	75	2	0	4,94	0,24-101,10	0,30					
HAL vs AMI	2	125	114	2	0	4,48	0,22-92,17	0,33					
OLA vs HAL	1	16	15	1	0	2,82	0,12-64,39	0,52					
OLA vs PAL	2	175	511	1	2	1,73	0,23-12,98	0,59	0,27	0,60	0%		
OLA vs PERPH	1	336	261	7	4	1,36	0,40-4,59	0,62					
OLA vs QUET	2	469	471	10	6	1,62	0,61-4,28	0,33	1,3	0,25	23%		
PAL vs ARI	1	113	115	2	1	2,04	0,19-22,13	0,56					
QUET vs PERPH	1	337	261	6	4	1,16	0,33-4,07	0,81					
RIS vs AMI	1	366	425	3	1	2,89	0,12-70,32	0,52					
RIS vs HAL	2	117	110	2	0	2,59	0,28-24,14	0,40	0,01	0,91	0%		
RIS vs LUR	1	65	262	1	0	11,95	0,49-290,13	0,13					
RIS vs OLA	5	769	762	21	12	1,71	0,85-3,44	0,13	1,09	0,78	0%		
RIS vs PERPH	2	396	313	16	4	2,89	1,03-8,08	0,04	0,12	0,73	0%	42	12-2609
RIS vs QUET	3	809	809	19	6	2,84	1,21-6,65	0,02	0,69	0,71	0%	74	24-643
RIS vs ZIP	2	488	334	16	6	1,49	0,62-3,60	0,37	0,74	0,39	0%		
ZIP vs OLA	1	185	336	6	7	1,56	0,53-4,56	0,42					
ZIP vs PERPH	1	185	261	6	4	2,12	0,61-7,39	0,24					
ZIP vs QUET	1	185	337	6	6	1,82	0,60-5,57	0,29					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot

Tabelle 67: Galaktorrhoe - Medikament gegen Medikament - Sensitivitätsanalyse Langzeitstudien

Galaktorrhoe	N	n1	n2	ev1	ev2	RR	RR 95%-CI	p(Z)	Chi ²	p(Chi ²)	I ²	NNTH	NNTH 95%-CI
HAL vs AMI	1	105	94	2	0	4,48	0,22-92,17	0,33					
OLA vs PERPH	1	336	261	7	4	1,36	0,40-4,59	0,62					
OLA vs QUET	2	469	471	10	6	1,62	0,61-4,28	0,33	1,30	0,25	23%		
PAL vs ARI	1	113	115	2	1	2,04	0,19-22,13	0,56					
QUET vs PERPH	1	337	261	6	4	1,16	0,33-4,07	0,81					
RIS vs AMI	1	366	425	3	1	2,89	0,12-70,32	0,52					
RIS vs OLA	2	474	469	17	10	1,68	0,78-3,63	0,19	0,54	0,46	0%		
RIS vs PERPH	1	341	261	14	4	2,68	0,89-8,04	0,08					
RIS vs QUET	2	474	471	17	6	2,67	1,10-6,50	0,03	0,51	0,48	0%	48	15-785
RIS vs ZIP	1	341	185	14	6	1,27	0,49-3,24	0,62					
ZIP vs OLA	1	185	336	6	7	1,56	0,53-4,56	0,42					
ZIP vs PERPH	1	185	261	6	4	2,12	0,61-7,39	0,24					
ZIP vs QUET	1	185	337	6	6	1,82	0,60-5,57	0,29					

N (Studienanzahl), n (Patientenanzahl), ev (Zahl der Patienten mit Ereignis/Nebenwirkung), RR (Risikoverhältnis), 95%-CI (95%-Konfidenzintervall), p(Z) (p-Wert des Effektschätzers), Chi² (Heterogenitätsmaß), p(Chi²) (p-Wert des Heterogenitätsmaßes), I² (Ausmaß der Heterogenität), NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome), s. auch 2.2.3 Darstellung der Ergebnisse und Forest Plot