



Fakultät für Medizin  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

# **Antipsychotika-induzierte Hyperprolaktinämie bei Patienten mit Schizophrenie: eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien**

**Marko Paul Alexander Stapf**

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

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

**Prüfer der Dissertation:**

1. Prof. Dr. Stefan Leucht
2. Prof. Dr. Johann Förstl

Die Dissertation wurde am 24.10.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2019 angenommen.

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Körpermasseindex (Body Mass Index)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
DSM	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
-III	Dritte Auflage
-III-R	Revision der dritten Auflage
-IV	Vierte Auflage
-IV-TR	Textrevision der vierten Auflage
EPS	Extrapyramidales Syndrom
F	Frauen
FDA	Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA (U.S. Food and Drug Administration)
hERG	Human Ether-à-go-go-Related Gene
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), zehnte Ausgabe
K-SADS	Fragebogen für affektive Störungen und Schizophrenie für Kinder im Schulalter (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children)
kDa	Kilodalton
M	Männer
M-H	Mantel-Haenszel
MD	Mittelwertunterschied (mean difference)
n	Anzahl der Studienteilnehmenden
N	Anzahl der Studien
n. a.	Nicht angegeben
NNH	Anzahl der notwendigen Behandlungen, um bei einem Patienten einen Schaden zu verursachen (number needed to harm)
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT(s)	Randomisierte kontrollierte Studie(n) (randomized controlled trial[s])
RD	Risikodifferenz (risk difference)
RR	Relatives Risiko (relative risk)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SMD	Standardisierter Mittelwertunterschied (standardised mean difference)
TRH	Thyreoliberin (Thyrotropin-releasing hormone)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Typische Antipsychotika und ihre Wirkmechanismen .....	2
1.1.1 Dopaminantagonistische Wirkung auf die mesolimbischen Bahnen.....	2
1.1.2 Dopaminantagonistische Wirkung auf die mesokortikalen Bahnen .....	3
1.1.3 Dopaminantagonistische Wirkung auf die nigrostriatalen Bahnen.....	3
1.1.4 Dopaminantagonistische Wirkung auf die tuberoinfundibulären Bahnen .....	3
1.1.5 Antagonismus an M <sub>1</sub> -, H <sub>1</sub> - und α <sub>1</sub> -Rezeptoren und Blockade kardialer hERG-Kanäle .....	3
1.2 Atypische Antipsychotika und ihre Wirkmechanismen.....	4
1.2.1 Serotoninantagonistische Wirkung am 5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor .....	5
1.2.2 Partielle agonistische Wirkung an 5-HT <sub>1A</sub> -Rezeptoren .....	5
1.2.3 Partielle agonistische Wirkung an D <sub>2</sub> -Rezeptoren.....	5
1.2.4 Wirkung an anderen Rezeptoren.....	6
1.3 Pharmakodynamik der in der Untersuchung eingeschlossenen Antipsychotika .....	6
1.3.1 Amisulprid.....	6
1.3.2 Aripiprazol.....	6
1.3.3 Asenapin .....	7
1.3.4 Brexpiprazol .....	7
1.3.5 Cariprazin .....	7
1.3.6 Chlorpromazin .....	8
1.3.7 Clozapin.....	8
1.3.8 Haloperidol .....	8
1.3.9 Iloperidon .....	8
1.3.10 Lurasidon .....	9
1.3.11 Olanzapin .....	9
1.3.12 Paliperidon.....	9
1.3.13 Quetiapin .....	9
1.3.14 Risperidon.....	10
1.3.15 Sertindol .....	10
1.3.16 Ziprasidon .....	10
1.3.17 Zotepin.....	11
1.4 Prolaktin und Hyperprolaktinämie .....	11
1.4.1 Prolaktin: Struktur, Synthese und Signaltransduktion.....	11
1.4.2 Regulation der hypophysären Prolaktinsekretion .....	12
1.4.3 Muster der hypophysären Prolaktinsekretion.....	12
1.4.4 Physiologische Effekte von Prolaktin .....	13

1.4.5 Akute Konsequenzen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie .....	13
1.4.6 Chronische Konsequenzen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie.....	13
1.4.7 Antipsychotika-induzierte Hyperprolaktinämie: klinisches Management und Behandlungsmöglichkeiten .....	14
1.5 Ziel der Untersuchung .....	15
1.6 Vorveröffentlichung von Teilen dieser Arbeit.....	16
<b>2 Material und Methodik.....</b>	<b>18</b>
2.1 Einschlusskriterien.....	18
2.1.1 Wirkstoffe sowie deren Darreichungsformen und Dosierungen.....	18
2.1.2 Studiendesign .....	18
2.1.3 Demographie der Studienteilnehmenden.....	19
2.2 Suchstrategie .....	19
2.3 Datenextraktion.....	20
2.4 Outcome-Parameter und statistische Analyse der Daten .....	20
2.4.1 Zur statistischen Analyse verwendete Software .....	20
2.4.2 Prolaktinspiegel im Serum als kontinuierliches Kriterium.....	20
2.4.3 Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium .....	21
2.4.4 Heterogenität.....	22
2.5 Methodische Qualität der Studien .....	22
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1 Literatursuche.....	24
3.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	26
3.3 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.....	69
3.4 Charakteristika der ausgeschlossenen Studien .....	73
3.5 Direkte Vergleiche der Antipsychotika .....	75
3.5.1 Aripiprazol vs. Placebo.....	75
3.5.2 Asenapin vs. Placebo .....	76
3.5.3 Brexpiprazol vs. Placebo .....	76
3.5.4 Cariprazin vs. Placebo .....	77
3.5.5 Haloperidol vs. Placebo .....	77
3.5.6 Iloperidon vs. Placebo .....	79
3.5.7 Lurasidon vs. Placebo .....	79
3.5.8 Olanzapin vs. Placebo .....	80
3.5.9 Paliperidon vs. Placebo.....	81
3.5.10 Quetiapin vs. Placebo .....	82
3.5.11 Risperidon vs. Placebo.....	83

3.5.12 Sertindol vs. Placebo .....	84
3.5.13 Ziprasidon vs. Placebo .....	85
3.5.14 Amisulprid vs. Haloperidol .....	85
3.5.15 Amisulprid vs. Olanzapin .....	86
3.5.16 Amisulprid vs. Quetiapin .....	87
3.5.17 Amisulprid vs. Risperidon .....	88
3.5.18 Amisulprid vs. Ziprasidon.....	88
3.5.19 Aripiprazol vs. Brexpiprazol .....	88
3.5.20 Aripiprazol vs. Cariprazin .....	89
3.5.21 Aripiprazol vs. Haloperidol.....	89
3.5.22 Aripiprazol vs. Olanzapin .....	90
3.5.23 Aripiprazol vs. Paliperidon .....	91
3.5.24 Aripiprazol vs. Quetiapin .....	91
3.5.25 Aripiprazol vs. Risperidon .....	92
3.5.26 Aripiprazol vs. Ziprasidon.....	92
3.5.27 Asenapin vs. Haloperidol .....	93
3.5.28 Asenapin vs. Olanzapin.....	94
3.5.29 Asenapin vs. Risperidon.....	94
3.5.30 Cariprazin vs. Risperidon .....	95
3.5.31 Chlorpromazin vs. Quetiapin .....	95
3.5.32 Clozapin vs. Haloperidol .....	96
3.5.33 Clozapin vs. Olanzapin .....	96
3.5.34 Clozapin vs. Quetiapin .....	96
3.5.35 Clozapin vs. Risperidon .....	97
3.5.36 Clozapin vs. Zotepin .....	97
3.5.37 Haloperidol vs. Iloperidon .....	97
3.5.38 Haloperidol vs. Lurasidon .....	98
3.5.39 Haloperidol vs. Olanzapin.....	98
3.5.40 Haloperidol vs. Quetiapin .....	100
3.5.41 Haloperidol vs. Risperidon.....	101
3.5.42 Haloperidol vs. Sertindol .....	102
3.5.43 Haloperidol vs. Ziprasidon .....	103
3.5.44 Iloperidon vs. Risperidon.....	104
3.5.45 Iloperidon vs. Ziprasidon .....	104
3.5.46 Lurasidon vs. Olanzapin .....	105
3.5.47 Lurasidon vs. Quetiapin .....	105

3.5.48 Lurasidon vs. Risperidon .....	106
3.5.49 Lurasidon vs. Ziprasidon .....	106
3.5.50 Olanzapin vs. Paliperidon .....	107
3.5.51 Olanzapin vs. Quetiapin .....	107
3.5.52 Olanzapin vs. Risperidon.....	108
3.5.53 Olanzapin vs. Sertindol .....	110
3.5.54 Olanzapin vs. Ziprasidon .....	110
3.5.55 Paliperidon vs. Quetiapin .....	111
3.5.56 Paliperidon vs. Risperidon .....	112
3.5.57 Quetiapin vs. Risperidon.....	112
3.5.58 Quetiapin vs. Ziprasidon .....	113
3.5.59 Risperidon vs. Ziprasidon.....	114
3.5.60 Risperidon vs. Zotepin .....	115
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>116</b>
4.1 Auswertung der metaanalytischen Daten für die untersuchten Antipsychotika.....	116
4.1.1 Amisulprid.....	116
4.1.2 Aripiprazol.....	117
4.1.3 Asenapin .....	118
4.1.4 Brexpiprazol .....	119
4.1.5 Cariprazin .....	119
4.1.6 Chlorpromazin .....	119
4.1.7 Clozapin.....	120
4.1.8 Haloperidol .....	120
4.1.9 Iloperidon .....	121
4.1.10 Lurasidon .....	122
4.1.11 Olanzapin .....	122
4.1.12 Paliperidon.....	123
4.1.13 Quetiapin .....	124
4.1.14 Risperidon.....	124
4.1.15 Sertindol .....	125
4.1.16 Ziprasidon .....	126
4.1.17 Zotepin.....	127
4.2 Aussagekraft der Ergebnisse und Einschränkungen.....	127
4.3 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.....	128
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>129</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>133</b>

# 1 Einleitung

Die Einnahme von Antipsychotika stellt ein wichtiges Element in der Behandlung der Schizophrenie dar. Die Leitlinien der Fachgesellschaften empfehlen eine solche antipsychotische Pharmakotherapie sowohl in der akuten Phase als auch nach deren Abklingen zum Remissionserhalt und zur Rezidivprophylaxe. Die aktuellen Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) beispielsweise raten, nach der Erstmanifestation einer Schizophrenie die antipsychotische Pharmakotherapie für ein bis zwei Jahre fortzuführen. Kam es bereits zu einem Rückfall, soll die Behandlung für zwei bis fünf Jahre beibehalten werden. Bei mehreren Episoden in der Vorgeschichte soll die Einnahme der Antipsychotika in der stabilen Phase für fünf Jahre und gegebenenfalls sogar lebenslang weitergeführt werden (Hasan 2013).

Aus diesen Empfehlungen wird ersichtlich, dass es sich bei der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie idealerweise immer um eine Langzeitbehandlung handeln kann und soll. Entsprechend ist bei der Auswahl des Antipsychotikums nicht nur auf eine gute Wirksamkeit gegen Positiv- und Negativsymptomatik zu achten, sondern es müssen auch in jedem Einzelfall die Nebenwirkungen des jeweiligen Medikaments sorgfältig beobachtet und abgewogen werden.

Die hierfür zur Verfügung stehende chemisch heterogene Wirkstoffgruppe der Antipsychotika wird dabei grob in zwei Gruppen eingeteilt: einerseits die Antipsychotika der ersten Generation, die auch als typische Antipsychotika bezeichnet werden, und jene der zweiten Generation, die sogenannten atypischen Antipsychotika. Das „Atypische“ dabei verweist auf ein anderes Wirkungs- und insbesondere Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente im Vergleich mit den Antipsychotika der ersten Generation. Klinisches Hauptkriterium ist die bei Atypika deutlich niedrigere Inzidenz des extrapyramidalen Syndroms als unerwünschte Nebenwirkung. Die ursprüngliche Definition eines atypischen Antipsychotikums umfasste neben der Abwesenheit von extrapyramidalmotorischen Störungen sowie dem Ausbleiben einer Hyperprolaktinämie auch eine überlegene Wirksamkeit auf die Negativsymptomatik sowie bei Therapieresistenz bei postulierter gleichermaßen vorliegender antagonistischer Wirkung an Dopamin- und Serotoninrezeptoren im zentralen Nervensystem (Leucht 2015).

Aus den vielfältigen Rezeptorprofilen psychotroper Wirkstoffe resultieren verschiedene Möglichkeiten, diese bei der Behandlung unterschiedlicher psychischer Störungen einzusetzen. Um diesem komplexen Sachverhalt gerecht zu werden, verlässt man zurzeit die Gruppierung der Psychopharmaka allein nach einem einzigen Einsatzbereich wie „Antipsychotika“ und „Antidepressiva“. Gleichzeitig werden auch bislang verwendete Einteilungen wie „atypische versus typische Antipsychotika“, „erste versus zweite Generation“ oder niedrigpotente versus hochpotente Substanzen zunehmend aufgegeben. Stattdessen wird eine mehrdimensionale, dem aktuellen Stand der neurowissenschaftlichen Forschung entsprechende Nomenklatur (englisch: „Neuroscience-based Nomenclature“) eingeführt, die die pharmakologischen Wirkmechanismen detaillierter widerspiegelt und zugelassene

bzw. mögliche Indikationen aufführt. Die hierdurch geschaffene Transparenz erleichtert und verfeinert die klinische Indikationsstellung und löst Widersprüche auf, wie sie zum Beispiel bei der Verwendung eines atypischen Antipsychotikums zur Augmentation einer antidepressiven Pharmakotherapie oder als Stimmungsstabilisierer bei bipolarer affektiver Störung entstehen können (Zohar 2014). Da sich das Feld aktuell in einer Übergangsphase befindet, werden in der vorliegenden Arbeit die ursprünglichen Begriffe wie „typisches/atypisches Antipsychotikum“ oder „Antipsychotikum der ersten/zweiten Generation“ beibehalten.

## **1.1 Typische Antipsychotika und ihre Wirkmechanismen**

Anfang der 1950er wurde die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin entdeckt, welches die Behandlung der Schizophrenie und verwandter Erkrankungen von Grund auf veränderte und resultierend auch großen Einfluss auf die Lebensqualität der Erkrankten nahm, da nun erstmalig ein Medikament zu Verfügung stand, das auf psychotische Symptome lindernd wirkte. In der Folgezeit dieser medizinischen Revolution wurden zahlreiche weitere antipsychotische Wirkstoffe entwickelt, unter anderem auch das in dieser Metaanalyse untersuchte Haloperidol. Diese Medikamente wurden nach dem Ausmaß ihrer neuroleptischen Potenz klassifiziert, die sich aus dem Verhältnis ihrer antipsychotischen Wirksamkeit zur Ausprägung ihrer sedierenden Komponente herleitete.

Diese erste Generation der Antipsychotika übt ihre namensgebende Wirkung über eine Blockade der D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptoren aus (Leucht 2015; Stahl 2013b; van Calker 2015).

Gegenwärtig sind im menschlichen Nervensystem fünf unterschiedliche Dopaminrezeptoren bekannt, die nach ihrem intrazellulären Signalweg bzw. ihrer Wirkung auf die Zelle in zwei Gruppen unterteilt werden: Die D<sub>1</sub>-artigen Rezeptoren, zu denen die D<sub>1</sub>- und D<sub>5</sub>-Rezeptor zählen, aktivieren nach Stimulation durch Dopamin ein stimulatorisches G-Protein, welches über eine Aktivierung der Adenylatzyklase und weitere Schritte in der Signalkaskade eine insgesamt aktivierende Wirkung auf die Zelle ausübt. Die D<sub>2</sub>-artigen Rezeptoren, die die Rezeptoren D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub> zusammenfasst, bewirken über ein inhibitorisches G-Protein eine Hemmung der Adenylatzyklase und über die folgenden Signalwege somit eine Hemmung der betroffenen Nervenzelle (Leucht 2015; van Calker 2015).

### **1.1.1 Dopaminantagonistische Wirkung auf die mesolimbischen Bahnen**

Das dopaminerge mesolimbische System projiziert von der Area tegmentalis ventralis zum ventralen Striatum, zum Nucleus accumbens und zur Amygdala. Physiologisch ist diese Bahn unter anderem für Stimmung, Antrieb, Motivation und Belohnungslernen mitverantwortlich. Gemäß der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie folgt aus einer dopaminergen Überaktivität in diesem System die produktiv-psychotische Symptomatik mit inhaltlichen Denkstörungen und Halluzinationen. Eine D<sub>2</sub>-Blockade durch Antipsychotika wirkt sich entsprechend lindernd auf die Positivsymptomatik bei Schizophrenie aus (Leucht 2015; Stahl 2013a, 2013b; van Calker 2015). Möglicherweise kann die bei

Schizophrenie notwendige D<sub>2</sub>-Blockade dieser mesolimbischen Bahnen jedoch auch Belohnungsmechanismen hemmen mit resultierender Apathie, Anhedonie, Interesse- und Freudlosigkeit, ähnlich der Negativsymptomatik, und so diese zusätzlich verschlechtern (Stahl 2013a).

### **1.1.2 Dopaminantagonistische Wirkung auf die mesokortikalen Bahnen**

Die mesokortikalen Bahnen gehen wie auch die mesolimbischen von der Area tegmentalis ventralis aus, projizieren allerdings zum dorsolateralen und ventromedialen präfrontalen Kortex. Es wird vermutet, dass bei Schizophrenie hier eine Dopamin-Unteraktivität vorliegt, welche die Ursache für die kognitive, affektive und negative Symptomatik ist. Entsprechend kann sich eine zusätzliche, medikamentöse Blockade in diesem Bereich verschlechternd auf die negative und bereits beeinträchtigte kognitive Symptomatik auswirken (Stahl 2013a, 2013b).

### **1.1.3 Dopaminantagonistische Wirkung auf die nigrostriatalen Bahnen**

Die nigrostriatale Bahn entspringt in der Pars compacta der Substantia nigra und zieht zum Nucleus caudatus und zum Putamen, die gemeinsam das dorsale Striatum bilden. Eine Blockade durch Dopaminantagonisten oder ein Niedergang der Zellen in der Substantia nigra wie bei der Parkinson-Krankheit führen zu einer Störung des extrapyramidal-motorischen Systems. Dieses sogenannte extrapyramidale Syndrom fällt, als Folge einer antipsychotischen Pharmakotherapie, klinisch durch Akathisie, Frühdyskinesien mit unwillkürlichen Bewegungen und krampfartigen Muskelanspannungen bis zu Blick-, Zungen- und Schlundkrämpfen und Parkinsonoid mit Rigor, Tremor und Akinese auf. Bei Langzeitbehandlungen können sich tardive Dyskinesien, auch Spätdyskinesien genannt, einstellen. Hierbei handelt es sich um hyperkinetische Bewegungsstörungen, die zumeist mit Schmatz- und Kaubewegungen einhergehen (Leucht 2015; van Calker 2015).

### **1.1.4 Dopaminantagonistische Wirkung auf die tuberoinfundibulären Bahnen**

Die tuberoinfundibuläre Bahn entspringt im Hypothalamus im Nucleus arcuatus und setzt in der Eminentia mediana als Neurohämälorgan Dopamin frei, das über das Hypophysen-Pfortader-System zur Hypophyse gelangt. Über D<sub>2</sub>-Rezeptoren wirkt Dopamin dort an den laktotropen Zellen der Adenohypophyse hemmend auf die Prolaktinsekretion. Entsprechend führen an D<sub>2</sub>-Rezeptoren dieser laktotropen Zellen antagonistisch wirkende Antipsychotika zu einem Anstieg der Freisetzung von Prolaktin (Leucht 2015; van Calker 2015).

### **1.1.5 Antagonismus an M<sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>- und α<sub>1</sub>-Rezeptoren und Blockade kardialer hERG-Kanäle**

Neben der antagonistischen Wirkung an Dopaminrezeptoren binden typische Antipsychotika noch an andere Rezeptoren, woraus sich unterschiedliche Nebenwirkungsprofile ergeben. Wenn auch die

unterschiedlichen Wirkstoffe an unterschiedliche Rezeptoren in unterschiedlichem Ausmaß binden, so sind es doch vor allem drei Rezeptoren, deren Blockade die meisten typischen Antipsychotika grundsätzlich gemeinsam haben.

Über eine Blockade von muskarinischen  $M_1$ -Acetylcholinrezeptoren können unerwünschte Effekte wie Akkomodationsstörungen, erhöhter Augeninnendruck, Mundtrockenheit, Harnverhalt, Merkfähigkeitsstörungen und Delir ausgelöst werden. Zum anderen kann durch diese anticholinerge Wirkung die Störung des extrapyramidalen Systems und somit die Ausprägung dieser Nebenwirkung reduziert werden (Benkert 2013), ähnlich der gleichzeitigen Gabe eines Anticholinergikums wie Biperiden zu einem typischen Antipsychotikum. Hierdurch kann allerdings nicht die Häufigkeit der Spätdyskinesien gesenkt werden (Stahl 2013b).

Eine Blockade des Histamin- $H_1$ -Rezeptors führt zu Sedierung, Schläfrigkeit und Gewichtszunahme. Durch antagonistische Wirkung auf  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren können orthostatische Hypotension, Benommenheit und Schwindel ausgelöst werden (Benkert 2013).

Die klassische Einteilung der konventionellen Antipsychotika nach ihrer Potenz in nieder-, mittel- und hochpotente Neuroleptika spiegelt letztlich die unterschiedliche Ausprägung der Affinitäten zu v. a. diesen drei Rezeptortypen im Vergleich zur Affinität zum  $D_2$ -Rezeptor wider. Niederpotente Antipsychotika haben in der Regel ausgeprägtere antagonistische Effekte an  $M_1$ -,  $H_1$ - und  $\alpha_1$ -Rezeptoren als höherpotente (Stahl 2013b).

Durch Blockade von hERG-Kanälen (human Ether-à-go-go-Related Gene) in Herzmuskelzellen können Antipsychotika eine Verlängerung der QT- bzw. QTc-Zeit verursachen, was mit einem erhöhten Risiko von Torsade-de-pointes-Tachykardien einhergeht, welche in ein lebensbedrohliches Kammerflimmern übergehen können (Crumb 2006).

## ***1.2 Atypische Antipsychotika und ihre Wirkmechanismen***

Bereits 1958 entwickelt, aber erst in den 1960er Jahren getestet und ab den frühen 1970er Jahren zur Behandlung zugelassen wurde Clozapin, das im Vergleich mit den zuvor bekannten Antipsychotika ein stark abweichendes Nebenwirkungsprofil aufwies, so dass es als erstes atypisches Antipsychotikum bezeichnet wurde. Klinisch sollen atypische Antipsychotika bei mindestens gleicher Wirksamkeit weniger extrapyramidale Symptome und weniger Hyperprolaktinämie verursachen. Pharmakologisch betrachtet ist dies auf verschiedenen Wegen denkbar. Zum einen kann ein atypisches Antipsychotikum neben seiner antagonistischen Wirkung am  $D_2$ -Rezeptor auch einen antagonistischen Effekt an Serotoninrezeptoren aufweisen, insbesondere am  $5-HT_{2A}$ -Rezeptor, wodurch, vereinfacht dargestellt, in manchen dopaminergen Systemen der Rezeptorblockade entgegengewirkt werden kann. Zum anderen kann es sich bei dem Wirkstoff auch nicht um einen reinen Antagonisten,

sondern um einen partiellen Agonisten am D<sub>2</sub>-Rezeptor handeln, wodurch eine bessere Modulation der dopaminergen Signalübertragung ermöglicht wird (Leucht 2015; Stahl 2013b).

### **1.2.1 Serotoninantagonistische Wirkung am 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor**

Eine antagonistische Wirkung an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren kann den D<sub>2</sub>-Antagonismus der atypischen Antipsychotika disinhibieren, so dass eine zusätzliche Beeinflussung dieser Serotoninrezeptoren die Dopaminblockade gegenregulieren kann. Die Verteilung dieser Rezeptoren in den verschiedenen Bahnsystemen scheint, vereinfacht dargestellt, jedoch nicht in allen Bahnsystemen gleich ausgeprägt zu sein, so dass sich eine 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistische Beeinflussung zwar reduzierend auf die D<sub>2</sub>-Blockade an insbesondere den nigrostriatalen und tuberoinfundibulären Bahnen auswirkt, jedoch nicht im mesolimbischen System, so dass hier dieselbe antipsychotische Wirksamkeit durch eine ausreichende D<sub>2</sub>-Antagonisierung wie bei konventionellen Antipsychotika erreicht werden kann (Stahl 2013b).

In der nigrostriatalen Bahn finden sie sich im Striatum am Axon des dopaminergen Neurons. Serotonin wirkt hier inhibitorisch auf die Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt. Durch 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonisierung kann die Dopaminfreisetzung erhöht werden und so der vom selben Medikament verursachten D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade an der Postsynapse entgegenwirken (Stahl 2013b).

An den laktotropen Zellen der Hypophyse liegt ebenfalls eine gegensätzliche Rolle von Serotonin und Dopamin bei der Prolaktinausschüttung vor. Dopamin wirkt hier über D<sub>2</sub>-Rezeptoren hemmend auf die Prolaktinsekretion, Serotonin hingegen wirkt über 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren an den laktotropen Zellen hierauf stimulierend. Entsprechend kann der über eine D<sub>2</sub>-Blockade vermittelten Stimulation der Sekretion über eine 5-HT<sub>2A</sub>-Blockade entgegengewirkt werden (Stahl 2013b).

### **1.2.2 Partielle agonistische Wirkung an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren**

5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren kommen in verschiedenen Bahnen im Gehirn vor. Eine Möglichkeit, über einen 5-HT<sub>1A</sub>-agonistischen Effekt gezielt einer unerwünschten Dopaminblockade entgegenzuwirken, kann kortikal über postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren an pyramidalen Neuronen geschehen. Eine Stimulation regt hier im weiteren Verlauf eine Dopaminfreisetzung an (Stahl 2013b).

5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren kommen auch präsynaptisch als Autorezeptor an Zellen in den Raphe-Kernen vor. Eine Blockade dieser Rezeptoren reduziert die Serotoninfreisetzung auf beispielsweise nigrostriatale Neuronen, wodurch deren dopaminerge Aktivität im Striatum erhöht werden kann und somit unerwünschte extrapyramidale Symptome reduziert werden können (Stahl 2013b).

### **1.2.3 Partielle agonistische Wirkung an D<sub>2</sub>-Rezeptoren**

Eine andere Möglichkeit, atypische Wirksamkeit zu erreichen, ist eine partieller D<sub>2</sub>-Agonismus. Vereinfacht dargestellt, wird durch eine geringe, verbliebene Aktivität am D<sub>2</sub>-Rezeptor und somit dem

folgenden G-Protein erhalten, wodurch zwar ein antipsychotischer Effekt erzielt werden kann, die unerwünschten Nebenwirkungen jedoch nur in geringem Maße auftreten (Stahl 2013b).

#### **1.2.4 Wirkung an anderen Rezeptoren**

Postsynaptische 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren modulieren die Freisetzung sowohl von Dopamin als auch von Noradrenalin. Über einen 5-HT<sub>2C</sub>-Agonismus kann die Dopaminfreisetzung im mesolimbischen stärker als im nigrostriatalen System unterdrückt werden, woraus das Fehlen extrapyramidalmotorischer Symptome resultieren könnte. Eine 5-HT<sub>2C</sub>-antagonistische Wirkung hingegen, wie sie von Antidepressiva bekannt ist, kann sich positiv auf Kognition und Stimmung auswirken (Stahl 2013b).

Weiterhin wird vermutet, dass eine antagonistische Bindung mancher Atypika an postsynaptische 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren, welche eine wichtige Rolle in der Regulation der Serotoninfreisetzung spielen, für die antidepressive Wirkung dieser Wirkstoffe mitverantwortlich ist (Stahl 2013b).

Wie auch die konventionellen Antipsychotika wirken Atypika in unterschiedlichem Maße antagonistisch an M<sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>- und α<sub>1</sub>-Rezeptoren beziehungsweise blockierend auf kardiale hERG-Kanäle mit denselben Effekten wie in Kapitel 1.1.5 beschrieben.

### ***1.3 Pharmakodynamik der in der Untersuchung eingeschlossenen Antipsychotika***

Im Folgenden werden die in dieser Metaanalyse untersuchten Wirkstoffe kurz insbesondere bezüglich ihrer Rezeptorprofile sowie ihrer typischen Nebenwirkungen vorgestellt.

#### **1.3.1 Amisulprid**

Das den atypischen Antipsychotika zugeordnete Amisulprid blockiert selektiv D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren, wobei wie bei allen Antipsychotika nicht bekannt ist, welchen Einfluss der D<sub>3</sub>-Antagonismus auf die Symptomatik hat. Amisulprid hat keine Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>- oder 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren; seine geringe Neigung zu EPS sowie seinen positiven Einfluss auf Negativsymptomatik und Depression könnten über eine 5-HT<sub>7</sub>-antagonistische Wirkung verursacht werden, möglicherweise auch durch eine D<sub>2</sub>-partialagonistische Wirkung bei niedrigen Dosierungen. Nebenwirkungen sind teils ausgeprägte Hyperprolaktinämie und dosisabhängige QTc-Verlängerung. Sedierung und Gewichtszunahme sind im Vergleich nur wenig ausgeprägt (Benkert 2013; Stahl 2013b). Amisulprid weist zudem eine geringe Membrangängigkeit auf, so dass es die Blut-Hirn-Schranke in relevantem Ausmaß wohl nur über organische Kationentransporter der SLC22-Familie überwinden kann (Dos Santos Pereira 2014).

#### **1.3.2 Aripiprazol**

Aripiprazol erreicht seine atypische antipsychotische Wirksamkeit, indem es als partieller Agonist an D<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren sowie als reiner Agonist an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren fungiert. Auch bei

Aripiprazol wird eine antidepressive Wirkung durch seine 5-HT<sub>7</sub>-antagonistische Wirkung vermutet. Anders als andere Antipsychotika bindet Aripiprazol nicht bzw. nur schwach an M<sub>1</sub>- bzw. H<sub>1</sub>-Rezeptoren, so dass es kaum einen sedierenden Effekt aufweist. Aus seinem Rezeptorprofil folgt ferner, dass es nur ein geringes Risiko für extrapyramidalmotorische Störungen, metabolische Nebenwirkungen und Prolaktinerhöhung aufweist (Benkert 2013; Stahl 2013b).

### **1.3.3 Asenapin**

Neben seiner antagonistischen Wirkung an D<sub>2</sub>-Rezeptoren besitzt Asenapin hohe Affinitäten zu verschiedenen Serotoninrezeptoren, insbesondere antagonistisch an 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren, woraus ein positiver Effekt auf Kognition und Affekt folgen kann, sowie antagonistisch an 5-HT<sub>2A</sub>- und partiell agonistisch an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren, was unter anderem für das atypische Wirkprofil verantwortlich gemacht wird. Das Risiko von unerwünschten Wirkungen wie extrapyramidalmotorischen Störungen, Gewichtszunahme und Prolaktinerhöhung wird aus den bislang vorliegenden Daten als eher gering eingeschätzt (Benkert 2013; Stahl 2013b).

### **1.3.4 Brexpiprazol**

Dieses neue Antipsychotikum weist chemische und pharmakodynamische Ähnlichkeit zu Aripiprazol aus. Es wirkt partiell antagonistisch an D<sub>2</sub>-Rezeptoren und ebenfalls als Antagonist an 5-HT<sub>2A</sub>- sowie als partieller Agonist an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren, was sein atypisches Wirkprofil verstärken soll und daher das Auftreten von unter anderem extrapyramidalmotorischen Störungen minimieren. Wie Aripiprazol scheint es nicht oder nicht schwach an M<sub>1</sub>- bzw. H<sub>1</sub>-Rezeptoren zu binden, so dass Nebenwirkungen wie Sedierung und Gewichtszunahme gering bleiben sollen. Weiter wird eine antidepressive Wirkkomponente über seinen Antagonismus an 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren angenommen (Stahl 2013b).

### **1.3.5 Cariprazin**

Cariprazin ist ein neues Antipsychotikum mit partiellagonistischem Effekt an D<sub>2</sub>-Rezeptoren, wo es stärker antagonistisch wirkt als Aripiprazol. Da es zudem als 5-HT<sub>1A</sub>-Partialagonist und als 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonist wirkt, vermutet man auch hieraus folgend die bislang beobachtete geringe Rate an extrapyramidalmotorischen Störungen. Aus einer Blockade von 5-HT<sub>7</sub>- und 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren postuliert man zudem eine antidepressive Wirkung. Eine unter den bisherigen antipsychotisch wirksamen Dopaminrezeptor-Antagonisten und -partialagonisten einzigartige Eigenschaft von Cariprazin ist seine größere Affinität zu D<sub>3</sub>- als zu D<sub>2</sub>-Rezeptoren, wodurch über niedrige Dosierungen eine selektive D<sub>3</sub>-Belegung erreicht werden kann (Stahl 2013b). Der Effekt einer D<sub>3</sub>-Blockade ist Gegenstand aktueller Forschung; es gibt Hinweise, dass hierdurch ein positiver Einfluss auf Substanzabhängigkeiten und eine Verbesserung kognitiver Defizite, wie sie im Rahmen der Negativsymptomatik bei Schizophrenie auftreten, erreicht werden können (Sokoloff 2017).

### **1.3.6 Chlorpromazin**

Die Entdeckung der antipsychotischen Wirkeigenschaften von Chlorpromazin in den 1950er Jahren legte den Grundstein für die moderne Psychopharmakotherapie. Im klinischen Alltag findet es heutzutage als Antipsychotikum jedoch praktisch keine Verwendung mehr. Chlorpromazin wird zu den niedrigpotenten typischen Antipsychotika gezählt. Seinen antipsychotischen Effekt erreicht es über einen D<sub>2</sub>-Antagonismus. Seine sedierende Wirkung beruht auf antagonistischen Effekten an M<sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>- und α<sub>1</sub>-Rezeptoren wie in Kapitel 1.1 beschrieben (Stahl 2013b).

### **1.3.7 Clozapin**

Bei Clozapin handelt es sich um das erste und genaugenommen um das einzige wirklich atypische Antipsychotikum, denn es verursacht praktisch keine extrapyramidalen Störungen. Diese einzigartigen Eigenschaften sind unter anderem darauf zurückzuführen, dass Clozapin neben seinem D<sub>2</sub>-Antagonismus auch an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren antagonistisch wirkt. Zusätzlich verfügt es über eine hohe Affinität zu H<sub>1</sub>-, α<sub>1</sub>-, M<sub>1</sub>- und M<sub>4</sub>-Rezeptoren, weswegen eine Therapie mit Clozapin mit starken Nebenwirkungen wie Sedierung, Hypersalivation, Obstipation und Gewichtszunahme assoziiert ist. Trotz seiner hervorragenden antipsychotischen Wirksamkeit gilt es nicht als Mittel der ersten Wahl, da es nicht nur unangenehme, sondern auch potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen zur Folge haben kann; bei 0,5-2 % der Behandelten kann eine Agranulozytose auftreten, so dass engmaschige Blutbildkontrolle insbesondere zu Beginn der Therapie unumgänglich sind. Weiter besteht unter Clozapin ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko, das Risiko von Myokarditiden, Kardiomyopathien sowie von epileptischen Anfällen, da es dosisabhängig die Krampfschwelle senkt (Benkert 2013; Stahl 2013b).

### **1.3.8 Haloperidol**

Haloperidol ist ein typisches, hochpotentes Antipsychotikum, das vor allem in der Akutpsychiatrie und in psychiatrischen Notfallsituationen bei oraler wie intramuskulärer Gabe weiterhin klinische Anwendung findet. Es wirkt in erster Linie antagonistisch an D<sub>2</sub>-Rezeptoren und wird entsprechend mit den typischen Nebenwirkungen der konventionellen Neuroleptika wie Früh- und Spätdyskinesien durch extrapyramidale Störungen, erhöhtem Prolaktinspiegel und Verlängerung der QTc-Zeit assoziiert (Benkert 2013).

### **1.3.9 Iloperidon**

Das atypische Wirkprofil dieses relativ neuen Antipsychotikums wird damit erklärt, dass es neben seinem D<sub>2</sub>-Antagonismus auch an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren antagonistisch wirkt. Iloperidon ist zudem ein potenter α<sub>1</sub>-Antagonist, was insbesondere bei zu rascher Aufdosierung zu orthostatischer Hypotension und Schwindel führen kann (Stahl 2013b).

### **1.3.10 Lurasidon**

Lurasidon ist ein relativ neues Antipsychotikum, das neben seinem D<sub>2</sub>-Antagonismus ebenfalls antagonistische Effekte an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bewirkt. Eine beobachtete antidepressive Wirkung schreibt man seinem 5-HT<sub>1A</sub>-Agonismus und seinem 5-HT<sub>7</sub>-Antagonismus zu. Da Lurasidon nur eine geringe Affinität zu H<sub>1</sub>- und M<sub>1</sub>-Rezeptoren zeigt, begründet dies die nur gering ausgeprägte sedierende Wirkung. Trotz seines atypischen Wirkprofils wird das Risiko extrapyramidaler Störung als mäßig beschrieben (Stahl 2013b).

### **1.3.11 Olanzapin**

Bei Olanzapin handelt es sich um ein potentes atypisches Antipsychotikum. Es wirkt an D<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren antagonistisch und verursacht eher selten extrapyramidalmotorische Störungen und Erhöhungen des Prolaktinspiegels. Im Vergleich zu Clozapin, zu dem eine strukturelle Verwandtschaft besteht, hat es eine weniger ausgeprägte sedierende Wirkung über einen Antagonismus an M<sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>- und  $\alpha_1$ -Rezeptoren. Eine Therapie mit Olanzapin ist jedoch häufig mit Gewichtszunahme verbunden, was unter anderem auf seine antihistaminergen Effekte zurückgeführt wird. Es erhöht ebenfalls das kardiometabolische Risiko durch erhöhte Triglyceridspiegel im Serum und Insulinresistenz, wobei der zugrundeliegende pharmakologische Mechanismus noch nicht aufgeklärt werden konnte. Über seinen 5-HT<sub>2C</sub>-Antagonismus und geringer ausgeprägte 5-HT<sub>7</sub>- und  $\alpha_2$ -Antagonismen kann seine antidepressive Wirkung erklärt werden (Benkert 2013; Stahl 2013b).

### **1.3.12 Paliperidon**

Bei Paliperidon handelt es sich um 9-Hydroxy-Risperidon, den aktiven Metaboliten von Risperidon. Seine atypische antipsychotische Wirkung wird auf D<sub>2</sub>- wie auch 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistische Wirkungen zurückgeführt. Über einen  $\alpha_1$ -Antagonismus kann es Schwindel und orthostatische Hypotension verursachen. Insbesondere bei höheren Dosierungen kann Paliperidon zunehmend ein typisches Wirkprofil annehmen und so EPS und einen Anstieg des Prolaktinspiegels bewirken. Anders als Risperidon wird es nicht hepatisch metabolisiert, sondern renal eliminiert, wodurch es weniger pharmakokinetische Wechselwirkungen hervorruft (Benkert 2013; Stahl 2013b).

### **1.3.13 Quetiapin**

Quetiapin wird in verschiedenen Dosierungen bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt, was in den unterschiedlichen Affinitäten von Quetiapin zu verschiedenen Rezeptoren begründet ist. Bei niedriger Dosierung bis 50 mg/d wirkt sich vor allem sein H<sub>1</sub>-Antagonismus aus, der in einer sedierenden, schlafanstoßenden Wirkung resultiert. Im Bereich von 150-300 mg/d zeigt sich eine antidepressive Wirkung, die unter anderem auf den 5-HT<sub>1A</sub>-Partialagonismus und den 5-HT<sub>7</sub>-Antagonismus von Quetiapin sowie den 5-HT<sub>2C</sub>-Antagonismus des aktiven Metaboliten Norquetiapin

zurückgeführt wird. Bei einer Gabe von 800 mg/d tritt eine ausreichende Belegung und somit antagonistische Wirkung an sowohl D<sub>2</sub>- wie auch 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren ein, so dass Quetiapin in dieser Dosierung antipsychotisch wirkt. Es verursacht auch in diesem Dosisbereich kaum extrapyramidal-motorische Störungen und Prolaktinspiegelerhöhungen, ist jedoch über den H<sub>1</sub>-Antagonismus mit dem Risiko einer Gewichtszunahme assoziiert sowie über einen noch unbekanntem Weg mit der Erhöhung des Triglyceridspiegels und Insulinresistenz (Benkert 2013; Stahl 2013b).

#### **1.1.14 Risperidon**

Risperidon weist ein ähnliches Rezeptorbindungsprofil wie Paliperidon auf; es wirkt ebenfalls antagonistisch an D<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren und kann über einen  $\alpha_1$ -Antagonismus Schwindel und orthostatische Hypotension bedingen. Bei höheren Dosierungen nimmt es wie Paliperidon ein zunehmend typisches Nebenwirkungsprofil an. Risperidon wird hepatisch metabolisiert, woraus pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Medikamenten resultieren können. Es ist zudem das einzige atypische Antipsychotikum, das in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit psychotischen oder Verhaltensstörungen bei Demenz zugelassen ist (Benkert 2013; Stahl 2013b).

#### **1.3.15 Sertindol**

Sertindol erhält seine atypisch-antipsychotische Wirkung durch einen kombinierten D<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonismus. Über eine antagonistische Bindung an  $\alpha_1$ -Rezeptoren kann es Schwindel und Benommenheit auslösen. Da es keine antihistaminerge Wirkkomponente besitzt, hat es praktisch keinen sedierenden Effekt. Eine schwere und potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkung ist seine ausgeprägte dosisabhängige QTc-Zeit-Verlängerung, die bei über 1 % der Behandelten eine Erhöhung über 500 ms zur Folge hat und damit Arrhythmien auslösen kann. Aus diesem Grund gilt Sertindol nicht mehr als Mittel der ersten Wahl und soll nur bei herzgesunden Patienten unter entsprechender Überwachung eingesetzt werden (Benkert 2013; Stahl 2013b).

#### **1.3.16 Ziprasidon**

Das atypische Wirkprofil von Ziprasidon folgt aus seinem D<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonismus sowie 5-HT<sub>1A</sub>-Partialagonismus. Über eine antidepressive Wirkung wird unter anderem aufgrund seiner Affinität zu 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren sowie einer schwachen Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmung diskutiert, eine klinische Anwendung diesbezüglich findet Ziprasidon jedoch gegenwärtig nicht. Ziprasidon wird mit geringer Gewichtszunahme, geringem kardiometabolischem Risiko, geringer Prolaktinerhöhung und, in neueren Arbeiten, nicht dosisabhängiger, gering ausgeprägter Verlängerung der QTc-Zeit assoziiert (Benkert 2013; Stahl 2013b).

### **1.3.17 Zotepin**

Bei Zotepin handelt es sich um einen als Atypikum klassifizierten D<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonisten, der allerdings in einem gewissen Maße EPS und Prolaktinerhöhungen auslösen kann und wie Clozapin die Krampfschwelle senken und so zu epileptischen Anfällen führen kann. Über eine antagonistische Wirkung an H<sub>1</sub>- bzw. α<sub>1</sub>-Rezeptoren können Gewichtszunahme wie auch Schwindel und Sedierung verursacht werden. Aufgrund einer dosisabhängigen QTc-Zeit-Verlängerung sollte die Einnahme auf mehrere Gaben pro Tag verteilt werden. Aus seinen Affinitäten unter anderem zu 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren sowie einer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung folgt theoretisch eine antidepressive Wirkkomponente, die in klinischen Studien allerdings bislang nicht abschließend geprüft wurde (Stahl 2013b).

### **1.4 Prolaktin und Hyperprolaktinämie**

Prolaktin konnte in den 1930er Jahren von Oscar Riddle erstmalig identifiziert werden. Seinen Namen erhielt es aus dem Befund, dass Extrakt aus Rinderhypophysen unter anderem bei Hasen die Laktation anregt (Freeman 2000; Riddle 1933). Beim Menschen konnte es von Henry Friesen um 1970 nachgewiesen werden (Friesen 1970). Neben einer Vielzahl an physiologischen Aufgaben besteht seine bekannteste Funktion darin, das Wachstum und die Differenzierung der weiblichen Brustdrüse in der Schwangerschaft und deren Milchproduktion während der Stillzeit zu veranlassen. Dopamin stellt dabei den wichtigsten Neurotransmitter dar, der vom Hypothalamus aus auf die Adenohypophyse wirkt und die Aktivität der dortigen laktotropen, d. h. Prolaktin produzierenden Zellen, durch Inhibition regulieren kann (Haddad 2004).

#### **1.4.1 Prolaktin: Struktur, Synthese und Signaltransduktion**

Prolaktin ist ein Polypeptidhormon, das größtenteils in den laktotropen Zellen der Adenohypophyse produziert wird, und strukturelle Ähnlichkeiten zu Somatotropin und plazentarem Laktogen aufweist. Es wird von einem einzigen Gen auf Chromosom 6 kodiert. Es besteht aus einer Polypeptidkette, dessen tertiäre Struktur über drei Disulfidbrücken gebildet wird. Die wichtigste und häufigste Form, wie sich auch von der Hypophyse freigesetzt wird, besteht aus 199 Aminosäuren und weist eine Molekülmasse von 23 kDa auf (Fitzgerald 2008; Freeman 2000).

Prolaktin kann in zahlreichen Organen synthetisiert und sezerniert werden, der wichtigste und Hauptort ist die Adenohypophyse, die bis zu 50 % aus laktotropen Zellen besteht.

Ziel des Prolaktin ist der humane Prolaktinrezeptor, der in zahlreichen Geweben und Organen vorkommt. Derzeit sind über 300 biologische Wirkungen von Prolaktin bekannt und damit mehr als von sämtlichen übrigen Hormonen der Hypophyse zusammengenommen (Fitzgerald 2008; Freeman 2000).

### **1.4.2 Regulation der hypophysären Prolaktinsekretion**

Da Prolaktin über eine einzigartig hohe Zahl an Zielstrukturen verfügt, erscheint es kaum möglich, die Sekretion über einen negativen Rückkopplungsmechanismus zu gestalten. Entsprechend funktioniert die Regulation der Prolaktinsekretion anders als bei anderen hypophysären Hormonen. Die laktotropen Zellen weisen, anders als andere endokrine Zellen, eine hohe basale Sekretionsaktivität auf. Die tuberoinfundibulären dopaminergen Neurone des Hypothalamus im Nucleus arcuatus verfügen über Prolaktinrezeptoren, deren Aktivierung die Dopaminfreisetzung an der Eminentia mediana letztlich erhöht. Dies geschieht im dopaminergen Neuron insbesondere über eine Induktion und Aktivierung der Tyrosinhydroxylase, deren Aktivität den limitierenden Schritt bei der Dopaminsynthese darstellt. In Abwesenheit von spezifischen Hormonen eines bestimmten Zielorgans steuert Prolaktin also seine Freisetzung über diese kurze Rückkopplungsschleife selbst. Dopamin gilt dabei als wichtigster Regulator, seine inhibitorische Wirkung betrifft sowohl die Prolaktin-Genexpression wie auch die -Exozytose (Fitzgerald 2008; siehe auch Kapitel 1.1.4).

Eine Modulation der Dopamin-Prolaktin-Wechselwirkungen ist auf verschiedene Arten möglich. Wie in Kapitel 1.2.1 beschrieben nimmt Serotonin eine dem Dopamin entgegengesetzte, die Prolaktinfreisetzung stimulierende Wirkung ein, woraus sich auch ein pharmakologischer Angriffspunkt ergibt. Östrogene erhöhen den Prolaktinspiegel; sie steigern die basale Sekretionsaktivität, senken das Ansprechen der laktotropen Zellen auf Dopamin und modulieren die Aktivität der dopaminergen Neurone im Hypothalamus (Fitzgerald 2008). TRH (Thyrotropin-releasing hormone) bedingt eine Freisetzung von Prolaktin, allerdings scheint das Ausmaß bei Gesunden nicht physiologisch relevant zu sein und lediglich im Falle einer primären Hypothyreose zu einer Hyperprolaktinämie zu führen (Holt 2008).

### **1.4.3 Muster der hypophysären Prolaktinsekretion**

Die Freisetzung von Prolaktin erfolgt pulsatil und ist abhängig vom Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Plasmakonzentration ist während des Schlafens am höchsten und erreicht einige Stunden nach dem Aufwachen ihr Minimum. Im Tagesverlauf schwankt der Plasmaspiegel um etwa das Vierfache. Über die physiologische Obergrenze herrscht Uneinigkeit, es werden bei beiden Geschlechtern gleichermaßen Werte von 15 bis 25 ng/mL diskutiert (Freeman 2000; Haddad 2004).

Neben dem grundlegenden zirkadianen Rhythmus der Freisetzung ist die hypophysäre Sekretion während Schwangerschaft und Stillzeit deutlich erhöht. Während der Schwangerschaft bedingt Östrogen einen steten Anstieg des Plasmaprolaktinspiegels um das Zehn- bis Zwanzigfache auf etwa 200 ng/mL am Geburtstermin. Das Stillen des Säuglings stellt einen neuroendokrinen Reflex dar. Während der Stillzeit kann der Plasmaspiegel auf 300 ng/mL ansteigen (Haddad 2004).

#### **1.4.4 Physiologische Effekte von Prolaktin**

Die bekannteste und namensgebende Funktion von Prolaktin besteht darin, während der Schwangerschaft Wachstum und Differenzierung der Brustdrüsen auszulösen sowie während der Stillzeit die Laktation zu regulieren (Haddad 2004). Zudem führt eine Hyperprolaktinämie zu Infertilität, da Prolaktin Frequenz und Amplitude der pulsatilen Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und Gonadoliberin (GnRH) reduziert. Aus Säugetiermodellen ist bekannt, dass Prolaktin zudem die Produktion und Freisetzung von Oxytocin anregt. Bei Ratten konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von Prolaktinrezeptoren zu einer verzögerten Aufnahme mütterlicher Verhaltensmuster führt, woraus geschlossen wird, dass Prolaktin eben diese stimuliert. An Mäusen wurde zudem gezeigt, dass Prolaktinrezeptor-defiziente Tiere zu niedrigerem Körpergewicht und niedrigem Körperfettanteil neigen und dass die Nahrungsaufnahme durch eine Hyperprolaktinämie erhöht werden kann (Grattan 2008).

Neben diesen wichtigen Rollen sind zahlreiche Funktionen bei der Regulation von Wasser- und Elektrolythaushalt, Wachstum und Entwicklung, Gehirn und Verhalten sowie Immunoregulation beschrieben (Holt 2008).

#### **1.4.5 Akute Konsequenzen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie**

Es können hierdurch wie während der Stillzeit Wachstum und Differenzierung des Drüsengewebes der Mammae ausgelöst werden und in einer unphysiologischen Galaktorrhoe resultieren, bei Männern in Verbindung mit Gynäkomastie. Durch den erhöhten Prolaktinspiegel wird bei Männern wie Frauen die Gonadoliberin-Freisetzung im Hypothalamus unterdrückt, wodurch wiederum die Sekretion der glandotropen Hormone im Hypophysenvorderlappen, follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH), herabgesetzt wird. Ein anhaltender Mangel an glandotropen Hormonen führt durch die fehlende Stimulation der Keimdrüsen zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus. Die gonadale Unterfunktion resultiert schließlich in einer endokrinen Mindersekretion der Östrogene und Gestagene bei Frauen bzw. der Androgene wie Testosteron bei Männern sowie in einer Unterdrückung der exokrinen Funktion der Keimdrüsen. Bei Frauen folgt aus der fehlenden Stimulation der Eierstöcke eine Oligo- oder Amenorrhoe mit Anovulation und Infertilität. Durch den Östrogenmangel können zudem eine vaginale Atrophie und Hirsutismus auftreten. Bei Männern können Hodenatrophie, Oligo-/Azoospermie, erektile Dysfunktion und Impotenz auftreten. Bei beiden Geschlechtern resultiert aus dem Mangel an Geschlechtshormonen eine Verminderung bzw. ein Verlust der Libido (Ajmal 2014; Holt 2011).

#### **1.4.6 Chronische Konsequenzen einer anhaltenden Hyperprolaktinämie**

Studien zu Patienten mit einer durch ein Prolaktinom verursachten Hyperprolaktinämie haben gezeigt, dass eine langfristig bestehende Hyperprolaktinämie die Knochendichte erniedrigt und somit

das Osteoporoserisiko bei beiden Geschlechtern erhöht. Als pathophysiologischer Hintergrund wird insbesondere der durch den erhöhten Prolaktinspiegel bedingte Hypogonadismus mit resultierendem Mangel an Geschlechtshormonen aufgeführt (Holt 2011).

Der Zusammenhang zwischen Schizophrenie, ihrer medikamentösen Behandlung und einem erhöhten Karzinomrisiko ist ebenfalls Gegenstand der Forschung. Aus pathophysiologischen Überlegungen und Daten aus epidemiologischen Studien und Tierversuchen wird insbesondere über ein erhöhtes Risiko für Brust- und Prostatakarzinome durch Antipsychotika-bedingte Hyperprolaktinämie diskutiert. Nach dem heutigen Wissensstand scheint jedoch eine Hyperprolaktinämie nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko einherzugehen (Ajmal 2014; Froes Brandao 2016).

#### **1.4.7 Antipsychotika-induzierte Hyperprolaktinämie: klinisches Management und Behandlungsmöglichkeiten**

In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Prolaktinspiegel bei nicht mit Antipsychotika behandelten, an Schizophrenie Erkrankten nicht signifikant von denen psychisch Gesunder abweichen (Kohen 2008; Kuruvilla 1992; Meltzer 1974).

In verschiedenen aktuellen Leitlinien zum Umgang mit dem Potenzial zur Erhöhung des Prolaktinspiegels durch Antipsychotika herrscht gegenwärtig ein gewisser Konsens darüber, dass vor Beginn einer antipsychotischen Pharmakotherapie das Serumprolaktin bestimmt werden soll, um einen Ausgangswert festlegen und andere Pathologien dieser Hormonachse im Vorfeld ausschließen zu können. In der Frage, ob und wie nach Ansetzen eines Antipsychotikums ein Monitoring des Serumprolaktins erfolgen soll, herrscht Uneinigkeit. Wenn die Möglichkeiten hierzu bestehen, könnte drei Monate nach Beginn der Gabe bzw. drei Monate nach jeder Dosiserhöhung das Prolaktin bestimmt werden. Andere Leitlinien empfehlen hingegen eine solche Kontrolle nur dann, wenn klinische Symptome wie insbesondere in Kapitel 1.4.5 beschrieben auftreten, die das Vorliegen einer Hyperprolaktinämie nahelegen (Grigg 2017).

Da pharmakologisch induzierte Störungen der Sexualfunktion einen Grund für fehlende Compliance bei Behandelten darstellen kann, wird empfohlen, dieses Thema im Rahmen der medikamentösen Einstellung anzusprechen, da die Möglichkeit besteht, dass Patienten diese Art von Nebenwirkung nicht von sich aus ansprechen, sondern die indizierte Medikation eigenständig reduzieren oder absetzen (Baggaley 2008).

Beim Auftreten einer mäßig ausgeprägten asymptomatischen Antipsychotika-induzierten Hyperprolaktinämie soll zudem auf das langfristige Osteoporoserisiko geachtet werden und gegebenenfalls prophylaktische Maßnahmen eingeleitet werden. In neueren Leitlinien werden zudem Obergrenzen für das Serumprolaktin empfohlen, deren Überschreiten eine Anpassung der Pharmako-

therapie nahelegen soll; als solche Grenzen können mittelschwer bis schwer ausgeprägte Hyperprolaktinämien mit 50 oder 100 ng/mL gewertet werden. Weitgehende Einigkeit besteht in allen Leitlinien darin, dass im Falle einer symptomatischen Hyperprolaktinämie ein solcher Handlungsbedarf besteht (Grigg 2017; Montejo 2017).

Eine Dosisreduktion der etablierten antipsychotischen Medikation gilt als einfachste Intervention, wird jedoch nur mit geringem Evidenzgrad empfohlen und birgt sowohl das Risiko einer Verschlechterung des psychischen Zustandsbildes als auch eines nicht ausreichenden Rückgangs des Prolaktinspiegels. Von deutlich besserer Evidenz ist die Strategie eines Wechsels der antipsychotischen Medikation; insbesondere zur Umstellung auf Aripiprazol und Olanzapin finden sich randomisierte kontrollierte Studien, die diese Maßnahme als erfolgsversprechend belegen konnten. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien und eine Metaanalyse (Li 2013) zeigten einen positiven Effekt durch eine zusätzliche, niedrig dosierte Gabe von Aripiprazol zum etablierten Antipsychotikum (Grigg 2017; Montejo 2017).

Aus randomisierten kontrollierten Studien gibt es Hinweise, dass eine adjunktive Gabe von Metformin vermag, den Prolaktinspiegel zu senken, wobei die genaue Wirkungsart von Metformin hierbei noch nicht aufgeklärt werden konnte (Ajmal 2014; Grigg 2017).

Die zusätzliche Gabe eines Dopaminagonisten wird in allen Leitlinien als Möglichkeit aufgeführt, geht jedoch mit dem Risiko einher, dass hierdurch die psychotische Symptomatik exazerbiert, so dass diese Maßnahme trotz positiver randomisierter kontrollierter Studien als kontrovers gilt und daher nur ergriffen werden soll, wenn andere Optionen ausgeschöpft worden sind (Grigg 2017; Montejo 2017).

Neben diesen Interventionen, die allesamt zum Ziel haben, den Prolaktinspiegel im Serum auf ein verträgliches Maß zu senken, besteht auch die Möglichkeit, eine Pharmakotherapie lediglich zur Linderung der Hyperprolaktinämie-bedingten Symptome zu initiieren. Beispielsweise können Geschlechtshormone wie Östrogene und Testosteron substituiert werden, um sexuellen Funktionsstörungen, Hypogonadismus und der Ausbildung einer Osteoporose entgegenzuwirken (Grigg 2017; Montejo 2017).

### ***1.5 Ziel der Untersuchung***

In der Literatur findet sich keine Arbeit, die den Einfluss von Antipsychotika auf den Prolaktinspiegel bei an Schizophrenie und verwandten Störungen Erkrankten metaanalytisch aufarbeitet und untersucht. Zu diesem Thema wurden bislang lediglich verschiedene systematische Übersichtsarbeiten verfasst (Bargiota 2013; Cookson 2012; De Hert 2014; Peuskens 2014).

Metaanalysen unterscheiden sich von sekundäranalytischen narrativen Sammelreferaten bzw. Literaturreviews durch die statistische Zusammenfassung von Studienergebnissen mittels numerischer

Effektgrößenberechnung, wodurch Vergleichbarkeit und Aggregation großer Datenmengen möglich werden. Sie dienen dem Zweck, einen Überblick zur bisherigen Befundlage zu erstellen und auftretende Ergebnisunterschiede aus inhaltsgleichen Studien aufzuklären. Zugleich wird angenommen, dass Metaanalysen eine höhere Gültigkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse im Vergleich zu Einzelergebnissen aufweisen, da das erhaltene Ergebnis aufgrund der größeren Gesamtzahl von Stichproben als zuverlässiger gilt.

Ziel dieser Arbeit war, die zahlreich vorhandenen Studien zur Behandlung der Schizophrenie und verwandter Erkrankungen mit Antipsychotika systematisch nach gemessenen Prolaktindaten zu durchsuchen und die erhaltenen Daten einer metaanalytischen Auswertung zu unterziehen, um so valide Aussagen zum Ausmaß des Einflusses auf den Prolaktinspiegel durch die jeweiligen Wirkstoffe treffen zu können.

### ***1.6 Vorveröffentlichung von Teilen dieser Arbeit***

Ein Teil der Daten, die vom Autor der vorliegenden Dissertation für diese erhoben worden waren, wurde bereits in einer Publikation verwendet (Leucht 2013).

Dieser Artikel untersuchte als primäres Outcome die Wirksamkeit von 15 Antipsychotika (Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Chlorpromazin, Clozapin, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin) gegeneinander und im Vergleich mit Placebo; hierzu wurden Veränderungen bzw. Endpunktwerte der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) oder der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) betrachtet. Als sekundäre Outcomes wurden Studienabbruch, Gewichtszunahme, Verwendung von Antiparkinson-Medikamenten als Maß für extrapyramidale Störungen, Veränderung der Prolaktinspiegel, Verlängerung der QTc-Zeit sowie Sedierung analysiert.

In dieser Publikation wurde eine sogenannte Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt. Da eine solche ein hohes Maß an Homogenität der Studien benötigt und da manche Outcomes wie die klinische Wirksamkeit in strukturierten Interviews geprüft und somit anfällig für Verzerrungen sind, wurden strengere Einschlusskriterien als bei der vorliegenden Dissertation gewählt. So wurden ausschließlich einfach oder doppelt verblindete Studien aufgenommen, die akut an Schizophrenie oder einer verwandten Störung erkrankte Teilnehmende untersuchten; unverblindete Studien wurden ebenso wie Rückfallstudien und solche, die Teilnehmende mit vorherrschender Negativsymptomatik, psychiatrischer Komorbidität oder Therapieresistenz untersuchten, ausgeschlossen. Auch wurden nur Studien mit einer Dauer von vier bis zwölf Wochen aufgenommen, wobei wenn vorhanden Daten nach sechs Wochen bevorzugt wurden.

Bei objektiven Outcomes wie laborchemisch bestimmten Prolaktinspiegeln ist eine Verzerrung durch

eine fehlende Verblindung viel weniger wahrscheinlich als bei subjektiven, mit Ratingskalen erhobenen Parametern. Daher wurden für die vorliegende Arbeit auch nicht verblindete Studien eingeschlossen. Die Auswertung erfolgte als konventionelle, „paarweise“ Metaanalysen, für die ein geringeres Maß an Homogenität der zugrunde liegenden Studien erforderlich ist als bei Netzwerk-Metaanalysen, so dass die Einschlusskriterien hier breiter gefasst werden konnten. Schließlich wurde neben der mittleren Veränderung des Prolaktinspiegels auch die Anzahl der Patienten mit einer relevanten Hyperprolaktinämie untersucht. Weil hier nur ein Parameter geprüft wurde, wurden die Effektstärken metaanalytisch mit der „mean difference“ (Mittelwertunterschied) anstatt der „standardized mean difference“ (standardisierter Mittelwertunterschied) ausgewertet. Die vorliegende Arbeit zog also mehr Wirkstoffe (zusätzlich Brexpiprazol und Cariprazin) und Studien (Daten zu 75 der hier eingeschlossenen 159 Studien wurden für die Publikation verwendet) ein, untersuchte mit dem dichotomen Kriterium der Hyperprolaktinämie ein weiteres Outcome und verwendete einen anderen analytischen Ansatz.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Einschlusskriterien**

#### **2.1.1 Wirkstoffe sowie deren Darreichungsformen und Dosierungen**

Als verwendete Interventionen wurden neben der Gabe eines Placebos folgende 17 Antipsychotika ausgewählt: Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Chlorpromazin, Clozapin, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin. Die Behandlung musste als Monotherapie mit peroraler Applikation erfolgen; andere Darreichungsformen wie beispielsweise intramuskulär zu applizierende (Depot-)Präparate wurden ausgeschlossen.

Um eine gewisse Homogenität und damit Vergleichbarkeit sicherzustellen und insbesondere auch, um nur klinisch relevante Dosierungen zu prüfen, wurden auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und Empfehlungen folgende Dosisspannen festgelegt (Gardner 2010): Amisulprid: 400-1000 mg/d, Aripiprazol: 15-30 mg/d, Asenapin: 10-20 mg/d, Chlorpromazin: 300-800 mg/d, Clozapin: 200-800 mg/d, Haloperidol: 4-20 mg/d, Iloperidon: 12-24 mg/d, Lurasidon: 40-160 mg/d, Olanzapin: 10-30 mg/d, Paliperidon: 6-12 mg/d, Quetiapin: 400-1000 mg/d, Risperidon: 4-8,5 mg/d, Sertindol: 12-22 mg/d, Ziprasidon: 120-200 mg/d, Zotepin: 100-400 mg/d. Bei den beiden neuesten Wirkstoffen Brexpiprazol und Cariprazin wurden die empfohlenen Dosierungen der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung der Schizophrenie verwendet; diese betragen bei Brexpiprazol 2-4 mg/d und bei Cariprazin 1,5-6 mg/d (FDA 2015a, 2015b).

Bei Studien mit fester Dosis wurden Studienarme ausgeschlossen, wenn die tägliche Gabe außerhalb der Spanne lag. Arme mit flexiblen Dosierungen wurden nur dann ausgeschlossen, wenn sich die gesamte Spanne außerhalb des Intervalls befand. Bei Kindern, Jugendlichen und älteren Teilnehmenden sowie bei neu erkrankten Patienten wurden gemäß den Empfehlungen auch Studienarme mit niedrigen Dosierungen eingeschlossen.

#### **2.1.2 Studiendesign**

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte klinische Studien eingeschlossen. Da es sich bei den untersuchten Outcomes um objektive Parameter handelt, wurden sowohl doppelt und einfach verblindete wie auch unverblindete (englisch: „open label“) Studien verwendet.

Für die Studiendauer wurde keine Begrenzung festgelegt. Die Studien konnten sowohl im stationären wie auch im ambulanten Setting durchgeführt worden sein.

Studien aus der Volksrepublik China wurden ausgeschlossen, da in der Literatur von teils starken Einschränkungen der Studienqualität berichtet wird (Woodhead 2016).

### 2.1.3 Demographie der Studienteilnehmenden

Bei den Studienteilnehmenden musste eine Schizophrenie oder eine verwandte Erkrankung wie beispielsweise eine schizoaffektive oder schizophreniforme Störung nach den Kriterien eines anerkannten Klassifikationssystems diagnostiziert worden sein. Bei Verlauf (akut oder chronisch), Dauer und Schwere der Erkrankung wurden keine Einschränkungen gemacht.

Es wurden Studien eingeschlossen, die Erwachsene, Jugendliche und Senioren untersuchten.

## 2.2 Suchstrategie

Zunächst wurde das Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group (Stand: August 2009) durchsucht (Cochrane\_Schizophrenia\_Group 2018). Als Suchbegriff wurde hier \*prolactin\* verwendet. Für ab 2009 publizierte Studien wurden am 1. Oktober 2012 MEDLINE, Embase, PsycINFO und das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) mit folgender Anfrage durchsucht: (Amisulprid\* OR Aripiprazol\* OR Asenapin\* OR Clozapin\* OR Chlorpromazin\* OR Haloperidol\* OR Iloperidon\* OR Lurasidon\* OR Olanzapin\* OR Paliperidon\* OR Quetiapin\* OR Risperidon\* OR Sertindol\* OR Ziprasidon\* OR Zotepin\*) AND (schizophren\* OR schizoaffektiv\* OR psychosis\* OR psychot\*) AND (random\*) AND (prolactin\* OR hyperprolactin\*) AND ("2009/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]).

Um Studien nicht zu übersehen, bei denen trotz vorhandener Prolaktindaten „prolactin“ und verwandte Termini nicht indiziert und damit elektronisch so nicht auffindbar waren, wurde die über 500 Studien umfassende Bibliothek der Arbeitsgruppe manuell nach relevanten Daten durchsucht. Abschließend wurden die Hersteller der untersuchten Antipsychotika angeschrieben und um unpublizierte Daten gebeten. Die Erstautoren von Studien mit unvollständigen Daten zu Prolaktin wurden per E-Mail oder Brief kontaktiert mit der Bitte um vollständige, metaanalytisch verwertbare Daten.

Um die neu auf den Markt gekommenen Wirkstoffe Brexpiprazol und Cariprazin in die metaanalytische Untersuchung aufzunehmen und die Datenbank zu aktualisieren, wurde am 7. Juni 2017 eine erneute Recherche bei MEDLINE mit folgendem Suchbegriff durchgeführt: (schizophren\* OR schizoaffektiv\* OR psychosis\* OR psychot\*) AND (random\*) AND ((Amisulprid\* OR Aripiprazol\* OR Asenapin\* OR Clozapin\* OR Chlorpromazin\* OR Haloperidol\* OR Iloperidon\* OR Lurasidon\* OR Olanzapin\* OR Paliperidon\* OR Quetiapin\* OR Risperidon\* OR Sertindol\* OR Ziprasidon\* OR Zotepin\*) AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) OR (Brexpiprazol\* OR Cariprazin\*)). Um keine Studie mit Daten zu Prolaktin zu verpassen, wurde auf eine entsprechende Einschränkung der Suchanfrage verzichtet.

## **2.3 Datenextraktion**

Die Daten aus den gefundenen Studien wurden vom Autor dieser Arbeit und gemäß den Empfehlungen der Cochrane Collaboration (Higgins 2011c) von einem weiteren Reviewer der Arbeitsgruppe (Frau Bettina Lässig, Frau Dr. med. Myrto Samara oder Herrn Dr. med. Maximilian Huhn) in standardisierter Form extrahiert. Vor Übernahme in die vorliegende Arbeit wurden sämtliche Daten vom Autor nochmals auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit geprüft.

## **2.4 Outcome-Parameter und statistische Analyse der Daten**

Für die Metaanalyse wurden zwei Outcome-Parameter untersucht. Als kontinuierliches Kriterium wurde der Serum-Prolaktinspiegel der Patienten erfasst. Als dichotomes Kriterium diente die Zahl der Patienten, bei denen eine Hyperprolaktinämie vorlag, d. h. der Prolaktinspiegel im Serum eine zuvor definierte Schwelle überstieg.

### **2.4.1 Zur statistischen Analyse verwendete Software**

Die Daten wurden vom Autor mit der Software Review Manager (RevMan), Version 5.3 ausgewertet (Cochrane\_Collaboration 2014). Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels forest plots (Higgins 2011d).

### **2.4.2 Prolaktinspiegel im Serum als kontinuierliches Kriterium**

Aus den gegebenen Daten wurde der Mittelwertunterschied (englisch: „mean difference“, MD) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (englisch: „confidence interval“, CI) berechnet. Das Ergebnis gilt als statistisch signifikant, wenn das Konfidenzintervall nicht den Wert null enthält. Ein Mittelwert kleiner 0 deutet auf eine Überlegenheit des erstgenannten Wirkstoffs im Sinne einer geringeren Erhöhung des Serumspiegels hin. Umgekehrt zeigt ein Mittelwert größer 0 die Überlegenheit des zweitgenannten Medikaments an.

Die verwendeten Prolaktinspiegel im Serum waren auf zwei verschiedene Arten gegeben: als Veränderung zum Ausgangswert oder als Spiegel am Endpunkt. War beides gegeben, wurde die Veränderung zum Ausgangswert bevorzugt, da hierdurch die interpersonelle Variabilität reduziert wird. Beide Arten von Daten können nebeneinander in einer Metaanalyse verwendet werden (Higgins 2011e)

Die gemessenen Serumspiegel waren meist in ng/mL gegeben. Andere Einheiten wie nmol/L oder U/L können bei Prolaktin leicht in ng/mL umgerechnet werden, so dass der Mittelwertunterschied nicht standardisiert werden musste. War zu einem Mittelwert (englisch: „mean“) keine Standardabweichung (englisch: „standard deviation“, SD), aber dafür ein Standardfehler, ein Konfidenzintervall oder ein p-Wert gegeben, wurde hieraus die für die metaanalytische Auswertung benötigte Standardabweichung abgeschätzt (Higgins 2011a).

Bei einigen Studien waren außer dem Mittelwert keine Daten vorhanden, die ein Abschätzen der Standardabweichung ermöglichen. In diesen Fällen wurde eine durchschnittliche Standardabweichung verwendet, die aus den gewichteten Standardabweichung aller anderen eingeschlossenen Studien nach folgender Formel berechnet worden war (Furukawa 2006).

$$SD_{pooled} = \sqrt{\frac{\sum(n_i - 1)SD_i^2}{\sum(n_i - 1)}}$$

Die Berechnung der gepoolten Effektstärken erfolgte mittels der random-effects-Methode von DerSimonian und Laird (DerSimonian 1986). Idealerweise sollten die für eine Metaanalyse verwendeten kontinuierlichen Daten normalverteilt sein. Die verwendete random-effects-Methode ist zumindest zu einem gewissen Grad stabil gegenüber Asymmetrien. Man kann eine solche Nicht-Normalverteilung abschätzen, indem man prüft, ob der Mittelwert kleiner als die doppelte Standardabweichung ist. Trifft dies zu, liegt eine Asymmetrie vor. Diese Faustregel kann allerdings nur für Endpunktdaten und nicht für Veränderungen zum Ausgangswert herangezogen werden. Da einerseits so nur ein Teil der kontinuierlichen Daten auf Symmetrie geprüft werden kann und ein Ausschluss dieser Studien zu einer Verzerrung führen würde und andererseits die verwendeten Methoden zur metaanalytischen Auswertung relativ stabil gegenüber einer gewissen Asymmetrie sind, wurde beschlossen, keine Studien aus Gründen einer möglichen nicht-normalen Verteilung auszuschließen.

Die Daten von Studien, bei denen als Mittelwert lediglich der Median gegeben war, wurden nicht verwendet, da gerade bei nicht-normaler Verteilung der Median deutlich vom arithmetischen bzw. geometrischen Mittelwert abweichen kann. Wird daher lediglich der Median publiziert, kann dies als Hinweis auf eine bekannte, deutliche Asymmetrie interpretiert werden (Higgins 2011f).

### **2.4.3 Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium**

Zur Darstellung der Effektstärke wurde das relative Risiko (englisch: „relative risk“, RR) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (CI) berechnet. Hier liegt statistische Signifikanz vor, wenn sich der Wert 1 außerhalb des Konfidenzintervalls befindet. Ein relatives Risiko kleiner 1 zeigt eine Überlegenheit des erstgenannten Medikaments im Sinne eines geringeren Risikos für eine Hyperprolaktinämie an, ein Wert größer 1 weist auf eine Überlegenheit des zweitgenannten Wirkstoffs hin. Bei statistischer Signifikanz wurde zusätzlich noch die number needed to harm (NNH; Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um die Nebenwirkung auszulösen) aus dem Kehrwert der gepoolten Risikodifferenz (englisch: „risk difference“, RD) berechnet. Die NNH gibt an, wie viele

Patienten zusätzlich mit der entsprechenden Medikation behandelt werden müssen, um die unerwünschte Hyperprolaktinämie bei einem weiteren Patienten hervorzurufen. Im klinischen Alltag ist diese Angabe sicherlich sehr hilfreich und gut verständlich, allerdings muss bei der vorliegenden Metaanalyse beachtet werden, dass die einzelnen eingeschlossenen Studien jeweils unterschiedliche Grenzwerte für Hyperprolaktinämie festgelegt, was weniger die Signifikanz der Effektstärke verändert, aber zumindest die NNH je nach Grenzwert der untersuchten Studien schwanken ließe.

Die Berechnung der Effektstärken wurde nach der random-effects-Methode nach Mantel-Haenszel für dichotome Daten vorgenommen (Higgins 2011g).

#### **2.4.4 Heterogenität**

Als Heterogenität wird die Variabilität der Ergebnisse in den verschiedenen Studien bezeichnet. Ihr Vorliegen zeigt an, dass die Unterschiede zwischen den Studienergebnissen größer sind, als man aufgrund der zufälligen Variabilität erwarten würde. Dies kann auf die klinische oder methodische Vielfalt der untersuchten Studien zurückzuführen sein (Higgins 2011h). Je weniger sich die Konfidenzintervalle der zusammen analysierten Studien überlappen, desto größer ist das Ausmaß der Heterogenität. Sie kann mit dem Chi<sup>2</sup>-Test und der Berechnung von I<sup>2</sup> abgeschätzt werden. Substantielle Heterogenität wurde angenommen, wenn I<sup>2</sup> größer ist als 50% bei signifikantem Chi<sup>2</sup>-Test mit P<0,05. In diesem Fall sollten mögliche Ursachen klinischer oder methodischer Natur eruiert werden (Higgins 2011i).

#### **2.5 Methodische Qualität der Studien**

Im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions werden verschiedene Möglichkeiten erwähnt, die auf ein Risiko einer Verzerrung (englisch: „risk of bias“) hinweisen können. Das Verzerrungsrisiko einer Studie wird nach dieser Methode in sieben verschiedenen Punkten bewertet: bezüglich der Methode der Randomisierung, der Verschleierung der Zuteilung, der Verblindung von Studienteilnehmenden und Studienpersonal, der Verblindung des Erfassens von Outcomes, der Vollständigkeit der Studienresultate, der selektiven Darstellung der Resultate und anderer möglicher Quellen einer Verzerrung (Higgins 2011j, 2011k). Bei den eingeschlossenen Studien wurde in diesen Punkten eingeschätzt, ob ein hohes oder geringes Risiko einer Verzerrung vorliegt. Waren die Informationen hierzu nicht ausreichend gegeben, wurde das jeweilige Risiko als unklar bewertet.

Studien, bei denen keine adäquate Randomisierung und Zuordnung der Studienteilnehmenden stattfand und entsprechend ein hohes Risiko eines Selektionsfehlers (englisch: „selection bias“) vorlag, wurden von der metaanalytischen Untersuchung ausgeschlossen. Wurden die Methoden von Randomisierung und Zuteilung zumindest kurz beschrieben und wurde dabei offensichtlich, dass eine adäquate Randomisierung bzw. Verschleierung der Zuteilung erfolgten, zeigt dies ein geringes Risiko einer Verzerrung in diesen Punkten an.

Bei der Verblindung der Teilnehmenden und des Studienpersonals wie auch der Outcome-Erfassung wurde das Verzerrungsrisiko in Bezug auf sämtliche Outcomes bewertet. Da es sich bei den für diese Arbeit relevanten Outcomes um objektiv erfassbare Laborwerte handelt und daher auch unverblindete Studien eingeschlossen wurden, bestehen wenig Bedenken, dass eine ungenügende oder fehlerhafte Verblindung bei dieser Metaanalyse zu Verzerrungen führen kann.

Ebenfalls kein Ausschluss erfolgte wegen anderer möglicher Quellen von Verzerrungen wie im Falle von unvollständig präsentierten Outcome-Daten oder selektivem Berichten der Daten; allerdings konnten selbstverständlich keine Studien eingeschlossen werden, zu denen die gesuchten Outcome-Parameter nicht oder in einer nicht für eine Metaanalyse verwertbaren Form dargestellt wurden. Bei eingeschlossenen Studien, die nur Daten zum dichotomen Kriterium der Hyperprolaktinämie angaben, jedoch keine Werte zum kontinuierlichen Outcome wie Veränderung des Prolaktinspiegels im Studienverlauf oder Prolaktinspiegel am Endpunkt aufführten, wurde das Risiko einer Verzerrung durch selektive Darstellung der Resultate als hoch bewertet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Literatursuche

Die Suche im Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group ergab 565 Treffer. Nach Durchsicht der Titel und Zusammenfassungen konnten davon 366 ausgeschlossen werden. Von 199 Treffern wurde die gesamte Publikation geprüft. Hieraus ergaben sich insgesamt 166 Publikationen zu 66 eingeschlossenen Studien. Die übrigen 33 Publikationen betrafen 18 ausgeschlossene Studien; neun Studien waren nicht randomisiert, vier gaben keine Daten zu Prolaktin an, zwei gaben Prolaktinspiegel nur als Median an, eine Studie gab Prolaktinwerte nur für eine Intervention an, eine Studie wurde in der Volksrepublik China durchgeführt, und eine Studie gab keine Anzahl der Teilnehmenden in ihren Armen an.

Die Recherche bei MEDLINE, Embase, PsycINFO und CENTRAL ergab nach dem Entfernen der Duplikate 169 Publikationen. Hierunter waren fünf bereits bekannte eingeschlossene Studien. Weiter konnten 127 Treffer aufgrund von Titel oder Zusammenfassung ausgeschlossen werden. 42 Publikationen wurden komplett durchgesehen, woraus sich 20 neue eingeschlossene Studien ergaben; acht Publikationen betrafen bereits eingeschlossene Studien, die zu den übrigen 14 Publikationen gehörenden Studien wurden ausgeschlossen. Davon berichteten acht Publikationen von nicht randomisierten Studien, vier Publikationen gaben keine Prolaktindaten an, eine Publikation gab Prolaktinspiegel nur als Median an und eine Studie stammte aus der Volksrepublik China.

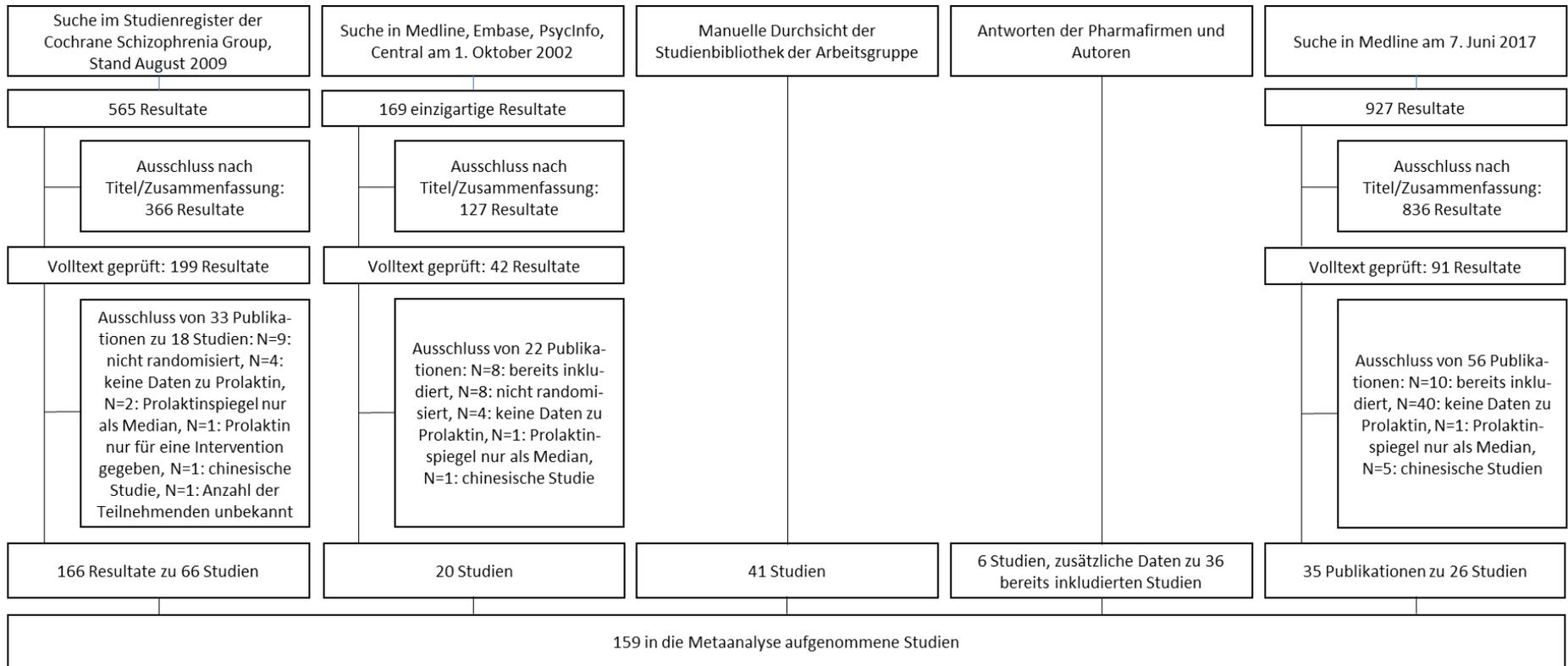
Die Durchsicht der Studienbibliothek der Arbeitsgruppe brachte weitere, auf elektronischem Wege nicht gefundene Studien hervor. Von diesen Studien mit Daten zu Prolaktin konnten 41 für die Metaanalyse verwendet werden.

Durch die Antworten der Pharmafirmen wurden Daten zu sechs weiteren unpublizierten Studien erhalten. Aus diesen Informationen wie auch aus Antwortschreiben von Autoren einiger Publikationen konnten zusätzliche Daten zu 36 publizierten, eingeschlossenen Studien gewonnen werden.

Um die neuen Wirkstoffe Brexpiprazol und Cariprazin aufzunehmen und die Datenbank zu aktualisieren, wurde am 7. Juni 2017 eine erneute Recherche bei MEDLINE durchgeführt, die 927 Resultate ergab. Nach Durchsicht der Titel und Zusammenfassungen konnten 836 Publikationen verworfen werden. Unter den übrigen 91 Publikationen wurden 35 Publikationen zu 26 Studien identifiziert, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. Zehn Publikationen betrafen bereits inkludierte Studien, 41 Publikationen gehörten zu Studien, die keine (40 Studien) oder keine verwertbar publizierten (eine Studie) Prolaktindaten angaben, und fünf Studien wurden in der Volksrepublik China durchgeführt.

Abbildung 1 stellt den Ablauf der Literatursuche als Diagramm dar.

Abbildung 1: Ablauf der Studiensuche



### **3.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien**

Es wurden für die vorliegende Metaanalyse 159 Studien eingeschlossen, die insgesamt 54772 Teilnehmende randomisierten. Bei 143 Studien waren Daten zum Prolaktinspiegel im Serum als kontinuierlichem Kriterium vorhanden, bei 72 Studien war die Anzahl der Teilnehmenden mit Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium gegeben. Bei fünf der eingeschlossenen Studien war der Prolaktinspiegel im Serum lediglich als Median gegeben, so dass diese Daten nicht verwendet werden konnten (Brook 2005; Parsons 2008; Potkin 2011; Zimbroff 2007; Studie A128-1064).

Mit 129 Studien war die überwiegende Mehrheit doppelt verblindet. Weitere sechs Studien waren einfach verblindet, 23 Studien waren nicht verblindet. Bei einer Studie fehlte die Angabe zur Verblindung (Chaudhry 2006).

Bei 121 Studien handelte es sich um Kurzzeitstudien mit einer Dauer von bis zu zwölf Wochen. Die beiden kürzesten Studien hatten eine Dauer von fünf bzw. sechs Tagen (Berwaerts 2010; Kinon 2008), die insgesamt häufigste Studiendauer von sechs Wochen wurde bei 67 Studien angewendet. Eine mittlere Studiendauer (über drei bis sechs Monate) wiesen 18 Studien auf. Weitere 20 Studien mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten wurden als Langzeitstudien klassifiziert. Die längste eingeschlossene Studie dauerte zwei Jahre (Laties 2015).

Bei 79 Studien waren die Teilnehmenden mindestens bei Studienbeginn hospitalisiert. 43 Studien randomisierten sowohl stationäre als auch ambulante Patienten, und 14 Studien hatten ausschließlich ambulante Teilnehmende. Bei 23 Studien fand sich keine Angabe zum Setting.

Die Diagnosestellung erfolgte bei 34 Studien nach DSM-IV-TR, bei 94 Studien nach DSM-IV, bei 18 Studien nach DSM-III-R, bei drei Studien nach ICD-10, bei zwei Studien nach DSM-III-R oder DSM-IV und bei einer Studie nach DSM-IV oder ICD-10. Sieben Studien machten hierzu keine Angaben.

155 Studien rekrutierten, teilweise unter anderem, Patienten mit Schizophrenie. Davon konnten bei 30 Studien zusätzlich Patienten mit einer schizoaffektiven Störung teilnehmen, bei zwei Studien Patienten mit einer schizophreniformen Störung und bei 20 Studien Patienten mit einer schizoaffektiven oder schizophreniformen Störung. Zwei Studien untersuchten ausschließlich Teilnehmende mit einer schizoaffektiven Störung (Canuso 2010a; Canuso 2010b). Zwei Studien rekrutierten Kinder und Jugendliche mit psychotischen Symptomen (Sikich 2004; Swadi 2010).

Fünf Studien rekrutierten ausschließlich symptomatisch stabile Patienten. Bei drei Studien wurden Teilnehmende mit einer ausgeprägten depressiven Symptomatik untersucht. Sechs Studien rekrutierten therapieresistente Patienten, sechs weitere Teilnehmende mit einem chronischen, nicht näher bezeichneten Verlauf. Zwei Studien untersuchten Kinder und Jugendliche mit psychotischen Erkrankungen (Sikich 2004; Swadi 2010).

19 Studien randomisierten weniger als 50 Teilnehmende, 18 Studien hatten 50-100 Teilnehmende, bei 65 Studien nahmen 100-400 Patienten teil, 57 Studien hatten eine Teilnehmendenzahl über 400. Die größte eingeschlossene Studie randomisierte 1996 Patienten (Tollefson 1997), an den beiden kleinsten Studien nahmen je 22 Patienten teil (Sönmez 2009; Swadi 2010).

Bei 144 Studien wurden mehr Männer als Frauen rekrutiert, bei 78 davon war der Anteil der Männer mehr als doppelt so groß wie der der Frauen. Eine weitere Studie untersuchte ausschließlich Männer (Ebrinc 2004). Bei zwei Studien war der überwiegende Anteil der Patienten weiblich (Jeste 2003; Yasui-Furukori 2010b), zwei weitere Studien rekrutierten ausschließlich Frauen (Svestka 2003a, 2003b) Bei zehn Studien fanden sich keine Angaben zum Geschlecht der Teilnehmenden.

142 der Studien rekrutierten erwachsene Patienten, bei elf dieser Studien wurden eher jüngere Erwachsene unter 35-45 Jahren eingeschlossen. Zwölf Studien wurden mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Eine Studie untersuchte ausschließlich ältere Patienten (Jeste 2003). Bei vier Studien wurden keine näheren Angaben zum Alter der Teilnehmenden gemacht (Parsons 2008; Studie A128-1046; Studie ZIP-CDN-98-002; Studie ZIP-NY-97-002).

Von den untersuchten Studien legten 63 eine feste Dosierung der Antipsychotika fest, 94 erlaubten eine flexible Dosierung innerhalb gesetzter Grenzwerte. Zwei Studien machten keine Angaben zu den verwendeten Dosierungen (Chaudhry 2006; Studie A128-1046).

Bei insgesamt acht Studien war für alle verwendeten Arme (Addington 2004; Beasley 1996a; Cantillon 2017; Daniel 2000; Durgam 2014; Hirayasu 2010) oder zumindest für einen Arm (Kane 2002; Sönmez 2009) keine Standardabweichung bei berichteten mittleren Prolaktinspiegeln gegeben. Diese fehlenden Standardabweichungen wurden wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben aus sämtlichen anderen in der Metanalyse eingeschlossenen Studien berechnet (Furukawa 2006). Hieraus ergab sich eine gepoolte Standardabweichung von 37 mg/mL, die für die fehlenden Werte der oben genannten Studien verwendet wurde.

Tabelle 1 fasst die Charakteristika aller eingeschlossenen Studien zusammen.

Tabelle 1: Charakteristika der 159 eingeschlossenen Studien. Interventionen in eckigen Klammern wurden aufgrund zu hoher oder zu niedriger Dosierungen oder aufgrund nicht eingeschlossener Wirkstoffe nicht verwendet. Outcomes in eckigen Klammern waren für eine Metaanalyse ungeeignet.

Studie	Methodik	Teilnehmende	Interventionen	Relevante Outcomes	Weitere Quellen
Addington 2004	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 296 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 215 M, 81 F Altersspanne: 18-64 Jahre Durchschnittliches Alter: 34,5 Jahre	1. Risperidon: n = 147 Mittlere Dosis: 7,39 mg/d Dosisspanne: 6-10 mg/d  2. Ziprasidon: n = 149 Mittlere Dosis: 114 mg/d Dosisspanne: 80-160 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt  Dichotom: M>35, F>50 ng/mL	-
Arvanitis 1997	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 361 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer chronischen oder subchronischen Schizophrenie Geschlecht: 274 M, 87 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 37 Jahre	1. Quetiapin: n = 51: feste Dosis: 600 mg/d n = 54: feste Dosis: 750 mg/d [n = 53: feste Dosis: 75 mg/d] [n = 48: feste Dosis: 150 mg/d] [n = 52: feste Dosis: 300 mg/d]  2. Haloperidol: n = 52 Feste Dosis: 12 mg/d  3. Placebo: n = 51	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Beasley 1996a	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 152 Diagnose (DSM-III-R): Schizophrenie Geschlecht: 110 M, 42 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 38 Jahre	1. Olanzapin: n = 50 Feste Dosis: 10 mg/d [n = 52: feste Dosis: 1 mg/d]  2. Placebo: n = 50	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Robertson-Plouch 2008

Beasley 1996b	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 335 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 294 M, 41 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 36 Jahre	1. Olanzapin: n = 133 Mittlere Dosis: 14 mg/d, Dosisspanne: 7,5-17,5 mg/d [n = 65: mittlere Dosis: 6,6 mg/d, Dosisspanne: 2,5-7,5 mg/d]  2. Haloperidol: n = 69 Mittlere Dosis: 16,4 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  3. Placebo: n = 68	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Von normwertigem Spiegel bei Beginn zu erhöhtem Wert im Verlauf)	Unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company
Beasley 1997	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 431 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 275 M, 156 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 35 Jahre	1. Olanzapin: n = 86: mittlere Dosis: 11,3 mg/d, Dosisspanne: 7,5-12,5 mg/d n = 89: mittlere Dosis: 16,4 mg/d, Dosisspanne: 12,5-17,5 mg/d [n = 88: feste Dosis: 1 mg/d] [n = 87 mittlere Dosis: 6,7 mg, Dosisspanne: 2,5-7,5 mg/d]  2. Haloperidol: n = 81 Mittlere Dosis: 17,6 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Von normwertigem Spiegel bei Beginn zu erhöhtem Wert im Verlauf)	Unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company
Berwaerts 2010	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 76 Diagnose (DSM-IV): symptomatisch stabile Schizophrenie ohne akute Exazerbation Geschlecht: 58 M, 18 F Altersspanne: 18-75 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,7 Jahre	1. Paliperidon: n = 38 Feste Dosis: 12 mg/d  2. Risperidon: n = 38 Feste Dosis: 4 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt  Dichotom: M>20, F>29 ng/mL	-

Borison 1996	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 109 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer chronischen oder subchronischen Schizophrenie Geschlecht: 98 M, 11 F Altersspanne: 18-58 Jahre Durchschnittliches Alter: 36 Jahre	1. Quetiapin: n = 54 Mittlere Dosis: 307 mg/d Dosisspanne: 25-750 mg/d  2. Placebo: n = 55	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Prolaktinspiegel über der oberen Normgrenze	Hamner 1996
Breier 1999	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 29 Diagnose (DSM-IV): chronische Schizophrenie Geschlecht: 19 M, 10 F Altersspanne: 18-55 Jahre Durchschnittliches Alter: 35 Jahre	1. Clozapin: n = 14 Mittlere Dosis: 403,6 mg/d Dosisspanne: 200-600 mg/d  2. Risperidon: n = 15 Mittlere Dosis: 5,9 mg/d Dosisspanne: 2-9 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Breier 2005	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 28 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 548 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 352 M, 196 F Altersspanne: 18-75 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,2 Jahre	1. Olanzapin: n = 277 Mittlere Dosis: 15,27 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Ziprasidon: n = 271 Mittlere Dosis: 115,96 mg/d Dosisspanne: 80-160 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Von normwertigem Spiegel bei Beginn zu erhöhten Werten (M>18,7, F>24,2 ng/mL) im Verlauf	Unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company
Brook 2005	Verblindung: einfach (Prüfarzt) Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 572 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 377 M, 190 F, 5 n. a. Altersspanne: 18-67 Jahre Durchschnittliches Alter: 34,1 Jahre	1. Ziprasidon: n = 430 Mittlere Dosis: 116 mg/d Dosisspanne: 80-160 mg/d  2. Haloperidol: n = 142 Mittlere Dosis: 11,5 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d	Dichotom: Prolaktinspiegel über 110% der oberen Normgrenze  [Kontinuierlich: Mediane Veränderung des Prolaktinspiegels von Studien- beginn bis zum Endpunkt]	-

Buchanan 2012, östliche Hemisphäre	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 26 Wochen Setting: v. a. ambulant	Studienteilnehmende: n = 481 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 328 M, 153 F Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,5 Jahre	1. Asenapin: n = 241 Mittlere Dosis: 14,4 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Olanzapin: n = 240 Mittlere Dosis: 12,5 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über dem vierfachen der oberen Normgrenze	Unveröffentlichte Daten von Merck
Buchanan 2012, westliche Hemisphäre	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 26 Wochen Setting: v. a. ambulant	Studienteilnehmende: n = 468 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 346 M, 122 F Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 43 Jahre	1. Asenapin: n = 244 Mittlere Dosis: 14,5 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Olanzapin: n = 224 Mittlere Dosis: 14,0 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über dem vierfachen der oberen Normgrenze	Unveröffentlichte Daten von Merck
Bushe 2010	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 22 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 346 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung mit ausgeprägter Negativsymptomatik Geschlecht: 228 M, 118 F Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 41,1 Jahre	1. Olanzapin: n = 171 Mittlere Dosis: 15,6 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Quetiapin: n = 175 Mittlere Dosis: 455,8 mg/d Dosisspanne: 300-700 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: M>18,77, F>24,2 ng/mL	Kinon 2006b
Byerly 2008	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 42 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 22 M, 20 F Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 42,3 Jahre	1. Quetiapin: n = 20 Mittlere Dosis: 290 mg/d Dosisspanne: 200-400 mg/d  2. Risperidon: n = 22 Mittlere Dosis: 4,1 mg/d Dosisspanne: 2-6 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-

Cantillon 2017	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 234 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 178 M, 55 F, 1 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 36 Jahre	1. Aripiprazol: n = 20 Feste Dosis: 15 mg/d  2. Placebo: n = 39  [3. RP5063: n = 175]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Canuso 2009	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 2 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 399 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 262 M, 132 F, 5 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,3 Jahre	1. Paliperidon: n = 160 Mittlere Dosis: 10,4 mg/d Dosisspanne: 9-12 mg/d  2. Quetiapin: n = 159 Mittlere Dosis: 690,9 mg/d Dosisspanne: 600-800 mg/d  3. Placebo: n = 80	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Canuso 2010a	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 316 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer schizoaffektiven Störung Geschlecht: 201 M, 109 F, 6 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,9 Jahre	1. Paliperidon: n = 109: mittlere Dosis: 5,7 mg/d, feste Dosis: 3 oder 6 mg/d n = 100: mittlere Dosis: 11,6 mg/d, feste Dosis: 9 oder 12 mg/d  2. Placebo: n = 107	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Canuso 2010b	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 311 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer schizoaffektiven Störung Geschlecht: 175 M, 134 F, 2 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 37,6 Jahre	1. Paliperidon: n = 216 Mittlere Dosis: 8,6 mg/d Dosisspanne: 3-12 mg/d  2. Placebo: n = 95	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

Casey 2008	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 589 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 429 M, 140 F, 20 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,8 Jahre	1. Risperidon: n = 120 Feste Dosis: 6 mg/d  2. Placebo: n = 119  [3. Bifeprunox: n = 350]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin-spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Von normwertigem Spiegel bei Beginn zu erhöhtem Wert	-
Chan 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 83 Diagnose (DSM-IV): akuter Rückfall einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 55 M, 48 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 35,2 Jahre	1. Aripiprazol: n = 49 Feste Dosis: 15 mg/d  2. Risperidon: n = 34 Feste Dosis: 6 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin-spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: >25 ng/mL	Unveröffentlichte Daten vom Autor
Chan 2013	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 39 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 20 M, 19 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,0 Jahre	1. Risperidon: n = 20 Mittlere Dosis: 4,8 mg/d Dosisspanne 2-8 mg/d  2. Zoltepin: n = 19 Mittlere Dosis: 236,8 mg/d Dosisspanne: 25-450 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin-spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Chaudhry 2006	Verblindung: n. a. Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 120 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 83 M, 37 F Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 35,4 Jahre	1. Olanzapin: n = 40 Dosis: n. a.  2. Quetiapin: n = 40 Dosis: n. a.  3. Risperidon: n = 40 Dosis: n. a.	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-

Chung 2000	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 33 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizoaffektive, schizophreniforme, wahnhaft oder akute vorübergehende psychotische Störung Geschlecht: 17 M, 16 F Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 30,8 Jahre	1. Risperidon: n = 18 Mittlere Dosis: 4,83 mg/d Dosisspanne: 4-6 mg/d  2. Haloperidol: n = 15 Mittlere Dosis: 10,67 mg/d Dosisspanne: 9-15 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Citrome 2012	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 52 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 629 Diagnose (DSM-IV): stabile Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 428 M, 193 F, 8 n. a. Altersspanne: 18-75 Jahre Durchschnittliches Alter: 41,7 Jahre	1. Lurasidon: n = 427 Mittlere Dosis: 84,7 mg/d Dosisspanne: 40-120 mg/d  2. Risperidon: n = 202 Mittlere Dosis: 4,3 mg/d Dosisspanne: 2-6 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Von normwertigem oder erniedrigtem Wert zu erhöhten Werten (M>17,7, F>29,2 ng/mL)	-
Citrome 2016	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 97 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 69 M, 28 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 42,2 Jahre	1. Aripiprazol: n = 33 Mittlere Dosis: 18,20 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Brexpiprazol: n = 64 Mittlere Dosis: 3,58 mg/d Dosisspanne: 2-4 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Claus 1992	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 44 Diagnose (DSM-III-R): chronische Schizophrenie Geschlecht: 29 M, 15 F Altersspanne: 18-67 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,2 Jahre	1. Risperidon: n = 22 Mittlere Dosis: 12,0 mg/d Dosisspanne: nicht festgelegt  2. Haloperidol: n = 22 Mittlere Dosis: 10,3 mg/d Dosisspanne: nicht festgelegt	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-

Colonna 2000	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Monate Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 489 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer chronischen oder subchronischen Schizophrenie Geschlecht: 327 M, 161 F, 1 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 37,5 Jahre	1. Amisulprid: n = 370 Mittlere Dosis: 605 mg/d Dosisspanne: 200-800 mg/d  2. Haloperidol: n = 119 Mittlere Dosis: 14,6 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Sanofi
Copolov 2000	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 448 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer chronischen oder subchronischen Schizophrenie Geschlecht: 305 M, 143 F Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 37 Jahre	1. Quetiapin: n = 221 Mittlere Dosis: 445 mg/d Dosisspanne: 300-800 mg/d  2. Haloperidol: n = 227 Mittlere Dosis: 8 mg/d Dosisspanne: 6-16 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Hyperprolaktinämie	-
Coppola 2011	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 201 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 143 M, 57 F, 1 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,4 Jahre	1. Paliperidon: n = 70 Feste Dosis: 6 mg/d [n = 66: feste Dosis: 1,5 mg/d]  2. Placebo: n = 65	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	ClinicalTrials.gov 2007
Correll 2015	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 636 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 401 M, 235 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,1 Jahre	1. Brexpiprazol: n = 182: feste Dosis: 2 mg/d n = 180: feste Dosis: 4 mg/d [n = 90: feste Dosis: 0,25 mg/d]  2. Placebo: n = 184	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Anstieg von initial normwertigem zu erhöhtem Prolaktinspiegel	-

Correll 2016	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 459 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 285 M, 169 F, 5 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,4 Jahre	1. Aripiprazol: n = 50 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Brexpiprazol: n = 90: mittlere Dosis: n. a., Dosisspanne: 2-3 mg/d [n = 89: mittlere Dosis: n. a., Dosisspanne: 0,5-1,5 mg/d] [n = 93: mittlere Dosis: n. a., Dosisspanne: 4-6 mg/d] [n = 42: feste Dosis: 0,25 mg/d]  3. Placebo: n = 95	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Cutler 2008	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 606 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 472 M, 121 F, 13 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,9 Jahre	1. Iloperidon: n = 303 Feste Dosis: 24 mg/d  2. Ziprasidon: n = 151 Feste Dosis: 160 mg/d  3. Placebo: n = 152	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über 110% der oberen Normgrenze	Unveröffentlichte Daten von Novartis
Cutler 2010	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 565 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 389 M, 155 F, 21 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 41,4 Jahre	1. Quetiapin: n = 114: feste Dosis: 400 mg/d n = 105: feste Dosis: 600 mg/d n = 229: feste Dosis: 800 mg/d  2. Placebo: n = 117	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

Daniel 2000	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 307 Diagnose (DSM-IV): akuter Rückfall einer Schizophrenie Geschlecht: 247 M, 60 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Aripiprazol: n = 61 Feste Dosis: 30 mg/d [n = 59: feste Dosis: 2 mg/d] [n = 60: feste Dosis: 10 mg/d]  2. Haloperidol: n = 63 Feste Dosis: 10 mg/d  3. Placebo: n = 64	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Davidson 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 618 Diagnose (DSM-IV): akute Episode einer Schizophrenie Geschlecht: 411 M, 194 F, 13 n. a. Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,8 Jahre	1. Olanzapin: n = 128 Feste Dosis: 10 mg/d  2. Paliperidon: n = 125 Feste Dosis: 9 mg/d [n = 127: feste Dosis: 3 mg/d] [n = 115: feste Dosis: 15 mg/d]  3. Placebo: n = 123	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
de Boer 2011	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 44 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder verwandte psychotische Störung Geschlecht: 28 M, 8 F, 8 n. a. Altersspanne: 19-46 Jahre Durchschnittliches Alter: 29,1 Jahre	1. Aripiprazol: n = 23 Mittlere Dosis: 12,6 mg/d Dosisspanne: 7,5-30 mg/d  2. Risperidon: n = 21 Mittlere Dosis: 3,2 mg/d Dosisspanne: 1-6 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Di Fiorino 2014	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 216 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 119 M, 91 F, 6 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 42,3 Jahre	1. Quetiapin: n = 107 Mittlere Dosis: 581,3 mg/d Dosisspanne: 400-800 mg/d  2. Risperidon: n = 103 Mittlere Dosis: 4,6 mg/d Dosisspanne: 4-6 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt  Dichotom: Hyperprolaktinämie, als unerwünschte Nebenwirkung dokumentiert	-

Dollfus 2005	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 76 Diagnose (DSM-IV): postpsychotische Depression bei Schizophrenie Geschlecht: 53 M, 23 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Olanzapin: n = 36 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 5-15 mg/d  2. Risperidon: n = 40 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 4-8 mg/d	Dichotom: Hyperprolaktinämie als spontan berichtete unerwünschte Nebenwirkung	Unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company
Durgam 2014	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 732 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 502 M, 227 F, 3 n. a. Altersspanne: 18-60 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,4 Jahre	1. Cariprazin: n = 145: feste Dosis: 1,5 mg/d n = 146: feste Dosis: 3,0 mg/d n = 147: feste Dosis: 4,5 mg/d  2. Risperidon: n = 140 Feste Dosis: 4 mg/d  3. Placebo: n = 151	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Durgam 2015	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 617 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 390 M, 227 F Altersspanne: 18-60 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,5 Jahre	1. Aripiprazol: n = 152 Feste Dosis: 10 mg/d  2. Cariprazin n = 155: feste Dosis: 3 mg/d n = 157: feste Dosis: 6 mg/d  3. Placebo: n = 153	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Durgam 2016	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 392 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 309 M, 80 F, 3 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 41,3 Jahre	1. Cariprazin: n = 128: mittlere Dosis: 3,83 mg/d, Dosisspanne: 1,5-4,5 mg/d n = 134: mittlere Dosis: 8,70 mg/d, Dosisspanne: 6-12 mg/d  2. Placebo: n = 130	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

Ebrinc 2004	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 40 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 40 M, 0 F Altersspanne: 20-32 Jahre Durchschnittliches Alter: 24,35 Jahre	1. Amisulprid: n = 20 Mittlere Dosis: 567 mg/d Dosisspanne: 400-800 mg/d  2. Haloperidol: n = 20 Mittlere Dosis: 18,33 mg/d Dosisspanne: 15-30 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Emsley 2000	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 288 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 203 M, 85 F Altersspanne: 18-75 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,3 Jahre	1. Quetiapin: n = 143 Feste Dosis: 600 mg/d  2. Haloperidol: n = 145 Feste Dosis: 20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Prolaktinspiegel außerhalb der normalen Grenzwerte	-
Emsley 2004	Verblindung: einfach (Prüfarzt) Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Monate Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 47 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung mit tardiven Dyskinesien Geschlecht: 29 M, 16 F, 2 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 49,7 Jahre	1. Quetiapin: n = 22 Mittlere Dosis: 400 mg/d Dosisspanne: bis 800 mg/d  2. Haloperidol: n = 23 Mittlere Dosis: 8,5 mg/d Dosisspanne: bis 20 mg/d  [n = 2: n. a.]	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Findling 2008	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 302 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 171 M, 131 F Altersspanne: 13-17Jahre Durchschnittliches Alter: 15,5 Jahre	1. Aripiprazol: n = 100: feste Dosis: 10 mg/d n = 102: feste Dosis: 30 mg/d  2. Placebo: n = 100	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

Findling 2012	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 222 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 129 M, 91 F, 2 n. a. Altersspanne: 13-17 Jahre Durchschnittliches Alter: 15,4 Jahre	1. Quetiapin: n = 73: feste Dosis: 400 mg/d n = 74: feste Dosis: 800 mg/d  2. Placebo: n = 75	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: M>20, F>26 ng/mL	-
Findling 2015	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 306 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 188 M, 118 F Altersspanne: 12-17 Jahre Durchschnittliches Alter: 15,4 Jahre	1. Asepinapin: n = 106: feste Dosis: 10 mg/d [n = 98: feste Dosis: 5 mg/d]  2. Placebo: n = 102	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Prolaktinspiegel über dem 1,1-fachen der Obergrenze	-
Fleischhacker 2009	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 52 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 703 Diagnose (DSM-IV): akuter Rückfall einer Schizophrenie Geschlecht: 399 M, 304 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,6 Jahre	1. Aripiprazol: n = 355 Mittlere Dosis: 23,0 mg/d Dosisspanne: 15-30 mg/d  2. Olanzapin: n = 348 Mittlere Dosis: 15,4 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Erhöhte Prolaktinwerte	-
Garcia 2009	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 307 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 183 M, 124 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,1 Jahre	1. Haloperidol: n = 60 Feste Dosis: 10 mg/d  2. Placebo: n = 64  [3. Blonanserin: n = 183]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Hyperprolaktinämie nach Beurteilung durch den Prüfarzt	Unveröffentlichte Daten von Dai-nippon Sumitomo Pharma

Geffen 2012	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 363 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer chronischen Schizophrenie Geschlecht: 245 M, 118 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 34 Jahre	1. Risperidon: n = 91 Mittlere Dosis: 6,8 mg/d Dosisspanne: 2-8 mg/d  2. Placebo: n = 93  [3. BL-1020: n = 179]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Goff 1998	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 90 Diagnose (DSM-III-R): chronische oder subchronische Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 84 M, 6 F Altersspanne: 21-61 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,9 Jahre	1. Ziprasidon: n = 20 Feste Dosis: 160 mg/d [n = 19: feste Dosis: 4 mg/d] [n = 17: feste Dosis: 10 mg/d] [n = 17: feste Dosis: 40 mg/d]  2. Haloperidol: n = 17 Feste Dosis: 15 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Goldman 2017	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 327 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 208 M, 118 F, 1 n. a. Altersspanne: 13-17 Jahre Durchschnittliches Alter: 15,4 Jahre	1. Lurasidon: n = 108: feste Dosis: 40 mg/d n = 106: feste Dosis: 80 mg/d  2. Placebo: n = 113	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Grootens 2011	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 74 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizoaffektive oder schizophreniforme Störung Geschlecht: 61 M, 13 F Altersspanne: 18-40 Jahre Durchschnittliches Alter: 23,7 Jahre	1. Olanzapin: n = 35 Mittlere Dosis: 14 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Ziprasidon: n = 39 Mittlere Dosis: 104 mg/d Dosisspanne: 80-160 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: M>18, F>25 ng/mL	-
Haas 2009	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 160 Diagnose (DSM-IV): akute Episode einer Schizophrenie Geschlecht: 102 M, 52 F Altersspanne: 13-17 Jahre Durchschnittliches Alter: 15,6 Jahre	1. Risperidon: n = 55: mittlere Dosis: 2,8 mg/d, Dosisspanne: 1-3 mg/d n = 51: mittlere Dosis: 5,6 mg/d, Dosisspanne: 4-6 mg/d  2. Placebo: n = 54	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

Hale 2000	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 618 Diagnose (DSM-III-R): Schizophrenie Geschlecht: 400 M, 195 F, 23 n. a. Altersspanne: 18-66 Jahre Durchschnittliches Alter: 35,1 Jahre	1. Sertindol: n = 127: feste Dosis: 16 mg/d n = 128: feste Dosis: 20 mg/d [n = 120: feste Dosis: 8 mg/d] [n = 118: feste Dosis: 24 mg/d]  2. Haloperidol: n = 125 Feste Dosis: 10 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Lundbeck
Hardy 2011	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 130 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 86 M, 44 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 43,1 Jahre	1. Olanzapin: n = 68 Mittlere Dosis: 12,94 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Risperidon: n = 62 Mittlere Dosis: 4,33 mg/d Dosisspanne: 2-6 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Von normwertigem zu erhöhtem Wert im Verlauf	ClinicalTrials.gov 2005; unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company
Hera 041-021	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 417 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 287 M, 121 F, 9 n. a. Altersspanne: 18-70 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,2 Jahre	1. Asenapin: n = 106: feste Dosis: 10 mg/d n = 102: feste Dosis: 20 mg/d  2. Olanzapin: n = 103 Feste Dosis: 15 mg/d  3. Placebo: n = 106	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über dem doppelten der oberen Normgrenze	FDA 2009; unveröffentlichte Daten von Merck
Hera 041-022	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 277 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 213 M, 62 F, 2 n. a. Altersspanne: 20-67 Jahre Durchschnittliches Alter: 42,5 Jahre	1. Asenapin: n = 91 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Olanzapin: n = 93 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 10-20 mg/d  3. Placebo: n = 93	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über dem vierfachen der oberen Normgrenze	FDA 2009; unveröffentlichte Daten von Merck

Hirayasu 2010	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär und ambulant	Studienteilnehmende: n = 321 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 161 M, 157 F, 3 n. a. Altersspanne: mind. 20 Jahre Durchschnittliches Alter: 45,3 Jahre	1. Olanzapin: n = 47 Feste Dosis: 10 mg/d  2. Paliperidon: n = 136 Feste Dosis: 6 mg/d  3. Placebo: n = 138	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Ishigooka 2001	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 182 Diagnose (ICD-10): Schizophrenie Geschlecht: 114 M, 68 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 26,3 Jahre	1. Olanzapin: n = 93 Mittlere Dosis: 10,53 mg/d Dosisspanne: 5-15 mg/d  2. Haloperidol: n = 89 Mittlere Dosis: 8,00 mg/d Dosisspanne: 4-12 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Inada 2003
Jeste 2003	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 176 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 62 M, 113 F, 1 n. a. Altersspanne: mind. 60 Jahre Durchschnittliches Alter: 71,2 Jahre	1. Olanzapin: n = 88 Mittlere Dosis: 11,1 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Risperidon: n = 87 Mittlere Dosis: 1,9 mg/d Dosisspanne: 1-3 mg/d  [n = 1: n. a.]	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt  Dichotom: Anstieg von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Unveröffentlichte Daten vom Autor
Kahn 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 588 Diagnose (DSM-IV): akute Schizophrenie Geschlecht: 345 M, 228 F, 15 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 34,2 Jahre	1. Quetiapin: n = 236: feste Dosis: 400 mg/d n = 113: feste Dosis: 600 mg/d n = 121: feste Dosis: 700 mg/d  2. Placebo: n = 118	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

Kahn 2008	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Monate Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 498 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizophreniforme oder schizoaffektive Störung seit weniger als zwei Jahren Geschlecht: 298 M, 200 F Altersspanne: 18-40 Jahre Durchschnittliches Alter: 26,0 Jahre	1. Amisulprid: n = 104 Mittlere Dosis: 450,8 mg/d Dosisspanne: 200-800 mg/d  2. Olanzapin: n = 105 Mittlere Dosis: 12,6 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d  3. Quetiapin: n = 104 Mittlere Dosis: 498,6 mg/d Dosisspanne: 200-750 mg/d  4. Ziprasidon: n = 82 Mittlere Dosis: 107,2 mg/d Dosisspanne: 40-160 mg/d  5. Haloperidol: n = 103 Mittlere Dosis: 3 mg/d Dosisspanne: 1-4 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: M>18, F>25 ng/mL	-
Kane 2002	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 414 Diagnose (DSM-IV): akuter Rückfall einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 288 M, 126 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,6 Jahre	1. Aripiprazol: n = 102: feste Dosis: 15 mg/d n = 102: feste Dosis: 30 mg/d  2. Haloperidol: n = 104 Feste Dosis: 10 mg/d  3. Placebo: n = 106	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Klinisch signifikanter Anstieg des Prolaktinspiegels	Carson 2000
Kane 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 630 Diagnose (DSM-IV): akute Episode einer Schizophrenie Geschlecht: 328 M, 300 F, 2 n. a. Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 37,1 Jahre	1. Olanzapin: n = 128 Feste Dosis: 10 mg/d  2. Paliperidon: n = 123: feste Dosis: 6 mg/d n = 122: feste Dosis: 9 mg/d n = 130: feste Dosis: 12 mg/d  3. Placebo: n = 127	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Nussbaum 2008

Kane 2009	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 28 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 566 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 384 M, 182 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 37,8 Jahre	1. Aripiprazol: n = 285 Mittlere Dosis: 19,3 mg/d Dosisspanne: 10-30 mg/d  2. Olanzapin: n = 281 Mittlere Dosis: 16,7 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Anstieg von Werten unterhalb der oberen Normgrenze zu Werten darüber (M=20, F=29 ng/mL)	Unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company
Kane 2010	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 458 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: n. a. Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 37-40 Jahre	1. Asenapin: n = 114: feste Dosis: 10 mg/d n = 106: feste Dosis: 20 mg/d  2. Haloperidol: n = 115 Feste Dosis: 8 mg/d  3. Placebo: n = 123	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über dem doppelten der oberen Normgrenze	Unveröffentlichte Daten von Merck
Kane 2011	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 26 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 386 Diagnose (DSM-IV-TR): stabile Schizo- phrenie Geschlecht: 221 M, 165 F Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,0 Jahre	1. Asenapin: n = 194 Mittlere Dosis: 17,6 mg/d Dosisspanne: n. a.  2. Placebo: n = 192	Dichotom: Spiegel über dem vierfachen der oberen Normgrenze	-
Kane 2015a	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 674 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 423 M, 251 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,5 Jahre	1. Brexpiprazol n = 186: feste Dosis: 2 mg/d n = 184: feste Dosis: 4 mg/d [n = 120: feste Dosis: 1 mg/d]  2. Placebo: n = 184	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Prolaktinspiegel über der Obergrenze (von potentieller klinischer Relevanz)	-

Kane 2015b	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 446 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 341 M, 105 F Altersspanne: 18-60 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,3 Jahre	1. Cariprazin: n = 151: mittlere Dosis: 5,2 mg/d, Dosisspanne: 3-6 mg/d n = 148: mittlere Dosis: 7,7 mg/d, Dosisspanne: 6-9 mg/d  2. Placebo: n = 147	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Kasper 2003	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 52 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 1294 Diagnose (DSM-IV): akuter Rückfall einer Schizophrenie Geschlecht: 758 M, 536 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 37,1 Jahre	1. Aripiprazol: n = 861 Mittlere Dosis: 29,01 mg/d Feste Dosis: 20 oder 30 mg/d  2. Haloperidol: n = 433 Mittlere Dosis: 8,90 mg/d Feste Dosis: 7 oder 10 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über der oberen Norm	-
Keefe 2006	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 52 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 414 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 295 M, 119 F Altersspanne: 18-55 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,1 Jahre	1. Olanzapin: n = 159 Mittlere Dosis: 12,3 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Risperidon: n = 158 Mittlere Dosis: 5,2 mg/d Dosisspanne: 2-10 mg/d  3. Haloperidol: n = 97 Mittlere Dosis: 8,2 mg/d Dosisspanne: 2-19 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Kelly 2006	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 38 Diagnose (DSM-IV): therapie- refraktäre Schizophrenie Geschlecht: 30 M, 8 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 45,1 Jahre	1. Quetiapin: n = 12 Feste Dosis: 400 mg/d  2. Risperidon: n = 13 Feste Dosis: 4 mg/d  [3. Fluphenazin: n = 13]	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	Conley 2005

Kim 2007	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 87 Diagnose (DSM-IV): depressive Episode bei symptomatisch stabiler Schizophrenie Geschlecht: 48 M, 39 F Altersspanne: 18-57 Jahre Durchschnittliches Alter: 35,6 Jahre	1. Amisulprid: n = 42 Mittlere Dosis: 458,3 mg/d Dosisspanne: bis 1200 mg/d  2. Risperidon: n = 45 Mittlere Dosis: 4,2 mg/d Dosisspanne: bis 8 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Kim 2012	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 58 Diagnose (DSM-IV): symptomatisch stabile Schizophrenie Geschlecht: 38 M, 20 F Altersspanne: 18-51 Jahre Durchschnittliches Alter: 34,1 Jahre	1. Paliperidon: n = 32 Mittlere Dosis: 9,0 mg/d Dosisspanne: 3-12 mg/d  2. Risperidon: n = 26 Mittlere Dosis: 4,9 mg/d Dosisspanne: n. a.	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Kinon 2006a	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 24 Wochen Setting: v. a. ambulant	Studienteilnehmende: n = 394 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung mit ausgeprägter depressiver Symptomatik Geschlecht: n. a. Altersspanne: 18-60 Jahre Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Olanzapin: n = 202 Feste Dosis: 10, 15 oder 20 mg/d  2. Ziprasidon: n = 192 Feste Dosis: 80, 120 oder 160 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Erhöhte Prolaktinwerte	-
Kinon 2008	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 5 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 604 Diagnose (DSM-IV): akute Schizophrenie, schizoaffektive oder schizophreniforme Störung Geschlecht: 435 M, 169 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,3 Jahre	1. Aripiprazol: n = 298 Mittlere Dosis: 19,26 mg/d Feste Dosis: 15 oder 30 mg/d  2. Olanzapin: n = 306 Mittlere Dosis: 19,97 mg/d Feste Dosis: 20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Kinon 2011	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 669 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 378 M, 291 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,8 Jahre	1. Olanzapin: n = 62 Feste Dosis: 15 mg/d  2. Placebo: n = 122  [3. LY2140023: n = 485]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

Kinoshita 2016	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 562 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 255 M, 275 F, 2 n. a. Altersspanne: 20-64 Jahre Durchschnittliches Alter: 41,4 Jahre	1. Asenapin: n = 175: feste Dosis: 10 mg/d n = 181: feste Dosis: 20 mg/d  2. Placebo: n = 174  [n = 2: n. a.]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  [Dichotom: Kein n gegeben]	-
Kleinberg 1999	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 523 Diagnose (DSM-III-R): chronische Schizophrenie Geschlecht: 436 M, 87 F Altersspanne: 18-67 Jahre Durchschnittliches Alter: 37 Jahre	1. Risperidon: n = 86: feste Dosis: 6 mg/d [n = 87: feste Dosis: 2 mg/d] [n = 87: feste Dosis: 10 mg/d] [n = 88: feste Dosis: 16 mg/d]  2. Haloperidol: n = 87 Feste Dosis: 20 mg/d  3. Placebo: n = 88	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	Chouinard 1993; Marder 1994
Knegtering 2004	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 51 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizoaffektive, schizophreniforme, wahnhaft, akute vorübergehende psychotische oder sonstige psychotische Störung Geschlecht: 34 M, 16 F, 1 n. a. Altersspanne: 18-40 Jahre Durchschnittliches Alter: 25,8 Jahre	1. Quetiapin: n = 25 Mittlere Dosis: 580 mg/d Dosisspanne: 200-1200 mg/d  2. Risperidon: n = 26 Mittlere Dosis: 3,2 mg/d Dosisspanne: 1-6 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Knegtering 2006	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 46 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizoaffektive, schizophreniforme, wahnhaft, akute vorübergehende psychotische oder sonstige psychotische Störung Geschlecht: 39 M, 7 F Altersspanne: 19-40 Jahre Durchschnittliches Alter: 26,7 Jahre	1. Olanzapin: n = 25 Mittlere Dosis: 9,4 mg/d Dosisspanne: 5-15 mg/d  2. Risperidon: n = 21 Mittlere Dosis: 3,4 mg/d Dosisspanne: 2-6 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-

Kryzhanovskaya 2009	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 107 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 75 M, 32 F Altersspanne: 13-18 Jahre Durchschnittliches Alter: 16,2 Jahre	1. Olanzapin: n = 72 Mittlere Dosis: 11,1 mg/d Dosisspanne: 2,5-20 mg/d  2. Placebo: n = 35	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: M>11, F>20 ng/mL	-
Kumra 2008a	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 40 Diagnose (DSM-IV): therapie- refraktäre Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 21 M, 18 F, 1 n. a. Altersspanne: 10-18 Jahre Durchschnittliches Alter: 15,6 Jahre	1. Clozapin: n = 19 Mittlere Dosis: 403,1 mg/d Dosisspanne: 25-900 mg/d  2. Olanzapin: n = 21 Mittlere Dosis: 26,2 mg/d Dosisspanne: 5-30 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Kumra 2008b
Kwon 2012	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 394 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 212 M, 177 F, 5 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 34,6 Jahre	1. Olanzapin: n = 196 Mittlere Dosis: 15,98 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Sertindol: n = 198 Mittlere Dosis: 16,89 mg/d Dosisspanne: 12-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Hyperprolaktinämie, als uner- wünschte Nebenwirkung dokumentiert	Unveröffentlichte Daten von Lundbeck
Landbloom 2016	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 360 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 209 M, 148 F, 3 n. a. Altersspanne: über 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,6 Jahre	1. Asenapin: n = 114: feste Dosis: 10 mg/d [n = 97: feste Dosis: 5 mg/d]  2. Olanzapin: n = 46 Feste Dosis: 15 mg/d  3. Placebo: n = 103	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Prolaktinspiegel über dem vierfachen der Obergrenze	-

Laties 2015	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 2 Jahre Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 1098 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 646 M, 452 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,4 Jahre	1. Quetiapin: n = 596 Mittlere Dosis: 386,3 mg/d Dosisspanne: 200-800 mg/d  2. Risperidon: n = 502 Mittlere Dosis: 3,2 mg/d Dosisspanne: 2-8 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: M>20, F>30 ng/mL nach normwertigem Spiegel bei Beginn	-
Lieberman 2003	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 263 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizoaffektive oder schizophreniforme Störung Geschlecht: 215 M, 48 F Altersspanne: 16-40 Jahre Durchschnittliches Alter: 23,8 Jahre	1. Olanzapin: n = 131 Mittlere Dosis: 9,1 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Haloperidol: n = 132 Mittlere Dosis: 4,4 mg/d Dosisspanne: 2-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company
Lieberman 2005	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 18 Monate Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 1493 Diagnose (DSM-IV): chronische Schizophrenie Geschlecht: 1080 M, 380 F, 33 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,6 Jahre	1. Olanzapin: n = 336 Mittlere Dosis: 20,1 mg/d Dosisspanne: 7,5-30 mg/d  2. Quetiapin: n = 337 Mittlere Dosis: 543,4 mg/d Dosisspanne: 200-800 mg/d  3. Risperidon: n = 341 Mittlere Dosis: 3,9 mg/d Dosisspanne: 1,5-6 mg/d  4. Ziprasidon: n = 185 Mittlere Dosis: 112,8 mg/d Dosisspanne: 40-160 mg/d  [5. Perphenazin: n = 261]  [n = 33: n. a.]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

Lieberman 2016	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 335 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 276 M, 58 F, 1 n. a. Altersspanne: 18-55 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,1 Jahre	1. Risperidon: n = 82 Feste Dosis: 4 mg/d  2. Placebo: n = 85  [3. ITI-007: n = 168]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Lin 2003	Verblindung: einfach (Prüfarzt) Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 59 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: n. a. Altersspanne: 20-65 Jahre Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Clozapin: n = 24 Mittlere Dosis: 377,1 mg/d Dosisspanne: n. a. mg/d  2. Zotepin: n = 35 Mittlere Dosis: 397,1 mg/d Dosisspanne: n. a. mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Unveröffentlichte Daten vom Autor
Lindenmayer 2008	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 532 Diagnose (DSM-IV): akute Episode einer Schizophrenie Geschlecht: 372 M, 126 F, 34 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,1 Jahre	1. Quetiapin: n = 178: feste Dosis: 600 mg/d n = 89: feste Dosis: 800 mg/d [n = 181: feste Dosis: 300 mg/d]  2. Placebo: n = 84	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Litman 2016	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 152 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 144 M, 29 F, 8 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,3 Jahre	1. Risperidon: n = 31 Feste Dosis: 4 mg/d  2. Placebo: n = 55  [3. AZD8529: n = 58]  [n = 8: n. a.]	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Loebel 2013	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 488 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 332 M, 154 F, 2 n. a. Altersspanne: 18-75 Jahre Durchschnittliches Alter: 37,23 Jahre	1. Lurasidon: n = 125: feste Dosis: 80 mg/d n = 121: feste Dosis: 160 mg/d  2. Quetiapin: n = 120 Feste Dosis: 600 mg/d  3. Placebo: n = 122	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: M>17,7, F>29,2 ng/mL	ClinicalTrials.gov 2008; unveröffentlichte Daten von Sunovion

Loebel 2016	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 412 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 262 M, 149 F, 1 n. a. Altersspanne: 18-75 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,8 Jahre	1. Lurasidon: n = 155: feste Dosis: 80 mg/d n = 43: feste Dosis: 80 mg/d für zwei Wochen, wegen Nichtansprechen dann 160 mg/d [n = 101: feste Dosis: 20 mg/d]  2. Placebo: n = 112	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Marder 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 444 Diagnose (DSM-IV): akute Episode einer Schizophrenie Geschlecht: 318 M, 114 F, 12 n. a. Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 41,6 Jahre	1. Olanzapin: n = 110 Feste Dosis: 10 mg/d  2. Paliperidon: n = 112: feste Dosis: 6 mg/d n = 112: feste Dosis: 12 mg/d  3. Placebo: n = 110	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
McEvoy 2006	Verblindung: keine für Clozapin, doppelt für Olanzapin, Quetiapin und Risperidon Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Monate Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 99 Diagnose (DSM-IV): chronische Schizophrenie, ungenügendes Ansprechen in vorangegangener Studie (Lieberman 2005) Geschlecht: 80 M, 19 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,7 Jahre	1. Clozapin: n = 49 Mittlere Dosis: 332,1 mg/d Dosisspanne: nicht festgelegt  2. Olanzapin: n = 19 Mittlere Dosis: 23,4 mg/d Dosisspanne: 7,5-30 mg/d  3. Quetiapin: n = 15 Mittlere Dosis: 642,9 mg/d Dosisspanne: 200-800 mg/d  4. Risperidon: n = 16 Mittlere Dosis: 4,8 mg/d Dosisspanne: 1,5-6 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-

McEvoy 2007a	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 420 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 326 M, 94 F Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,4 Jahre	1. Aripiprazol: n = 106: feste Dosis: 15 mg/d n = 100: feste Dosis: 20 mg/d [n = 106: feste Dosis: 10 mg/d]  2. Placebo: n = 108	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
McEvoy 2007b	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 52 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 400 Diagnose (DSM-IV): erste Episode einer Schizophrenie, schizoaffektiven oder schizophreniformen Störung Geschlecht: 292 M, 98 F Altersspanne: 16-44 Jahre Durchschnittliches Alter: 24,5 Jahre	1. Olanzapin: n = 133 Mittlere Dosis: 11,7 mg/d Dosisspanne: 2,5-20 mg/d  2. Quetiapin: n = 134 Mittlere Dosis: 506 mg/d Dosisspanne: 100-800 mg/d  2. Risperidon: n = 133 Mittlere Dosis: 2,4 mg/d Dosisspanne: 0,5-4 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Anstieg über die obere Norm- grenze	-
McQuade 2004	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 26 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 317 Diagnose (DSM-IV): akuter Rückfall einer Schizophrenie Geschlecht: 229 M, 88 F Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,4 Jahre	1. Aripiprazol: n = 156 Mittlere Dosis: 25,1 mg/d Dosisspanne: 15-30 mg/d  2. Olanzapin: n = 161 Mittlere Dosis: 16,5 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d	Dichotom: M>20, F>27 ng/mL	Jody 2004
Meltzer 2011	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 478 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation von psychotischen Symptomen bei Schizophrenie als Hauptdiagnose Geschlecht: 369 M, 104 F, 5 n. a. Altersspanne: 18-75 Jahre Durchschnittliches Alter: 37,7 Jahre	1. Lurasidon: n = 120: feste Dosis: 40 mg/d n = 119: feste Dosis: 120 mg/d  2. Olanzapin: n = 123 Feste Dosis: 15 mg/d  3. Placebo: n = 116	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: M>17,7, F>29,2 ng/mL	Unveröffentlichte Daten von Sunovion

Murasaki 2001	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 197 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 129 M, 68 F Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 45,0 Jahre	1. Quetiapin: n = 100 Mittlere Dosis: 225 mg/d Dosisspanne: 150-600 mg/d  2. Haloperidol: n = 97 Mittlere Dosis: 6,7 mg/d Dosisspanne: 4,5-18 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	Unveröffentlichte Daten vom Autor
Naber 2013	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Monate Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 798 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie, schizoaffektive oder schizophreniforme Störung Geschlecht: 449 M, 322 F, 27 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,7 Jahre	1. Quetiapin: n = 395 Mittlere Dosis: 566,5 mg/d Dosisspanne: 400-800 mg/d  2. Risperidon: n = 403 Mittlere Dosis: 3,9 mg/d Dosisspanne: 2-6 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Hyperprolaktinämie als klinisch relevante Nebenwirkung (nach 6 Monaten)	-
Nakamura 2009	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 180 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 138 M, 42 F Altersspanne: 21-63 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,8 Jahre	1. Lurasidon: n = 90 Feste Dosis: 80 mg/d  2. Placebo: n = 90	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: 50-100 ng/mL	Unveröffentlichte Daten von Sunovion
Nasrallah 2013	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 500 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 346 M, 150 F, 4 n. a. Altersspanne: 18-75 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,8 Jahre	1. Lurasidon: n = 125: feste Dosis: 40 mg/d n = 123: feste Dosis: 80 mg/d n = 124: feste Dosis: 120 mg/d  2. Placebo: n = 128	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  [Dichotom: kein n gegeben]	FDA 2010; unveröffentlichte Daten von Sunovion

Newcomer 2008	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 16 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 173 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung mit vorheriger Olanzapin-Einnahme für 1-24 Monate und einem BMI von mind. 27 kg/m <sup>2</sup> Geschlecht: 111 M, 62 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,2 Jahre	1. Aripiprazol: n = 88 Mittlere Dosis: 16,0 mg/d Dosisspanne: 5-30 mg/d  2. Olanzapin: n = 85 Mittlere Dosis: 15,9 mg/d Dosisspanne: 10-40 mg/d	Dichotom: Prolaktinspiegel über der oberen Normgrenze	-
Newcomer 2009	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 24 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 510 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 259 M, 136 F, 115 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,4 Jahre	1. Olanzapin: n = 169 Mittlere Dosis: 15,2 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Quetiapin: n = 168 Mittlere Dosis: 607 mg/d Dosisspanne: 400-800 mg/d  3. Risperidon: n = 173 Mittlere Dosis: 5,2 mg/d Dosisspanne: 4-8 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Ogasa 2013	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 149 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 114 M, 35 F Altersspanne: 18-64 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,6 Jahre	1. Lurasidon: n = 50: feste Dosis: 40 mg/d n = 49: feste Dosis: 120 mg/d  2. Placebo: n = 50	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: >200ng/mL	Unveröffentlichte Daten von Sunovion
Parsons 2008	Verblindung: einfach (Prüfarzt) Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 252 Diagnose: akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Ziprasidon: n = 130 Mittlere Dosis: 108,1 mg/d Dosisspanne: 40-160 mg/d  2. Haloperidol: n = 122 Mittlere Dosis: 12,4 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d	Dichotom: Anstieg des Prolaktinspiegels  [Kontinuierlich: Mediane Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt]	Unveröffentlichte Daten von Pfizer

Patil 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 196 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: 152 M, 43 F, 1 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,5 Jahre	1. Olanzapin: n = 34 Feste Dosis: 15 mg/d  2. Placebo: n = 63  [3. LY2140023: n = 98]  [n = 1: n. a.]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Von normwertigem Spiegel zu bei Beginn zu erhöhtem im Verlauf	Unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company
Perez-Iglesias 2012	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 3 Monate Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 141 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizophreniforme, schizoaffektive oder akute psychotische Störung oder schizotypische Persönlichkeitsstörung Geschlecht: 67 M, 43 F, 31 n. a. Altersspanne: 15-60 Jahre Durchschnittliches Alter: 27,7 Jahre	1. Olanzapin: n = 34 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Risperidon: n = 37 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 3-6 mg/d  3. Haloperidol: n = 39 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 3-9 mg/d  [n = 31: n. a.]	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt  Dichotom: M>17,7, F>29,2 ng/mL	Crespo-Facorro 2006
Perez-Iglesias 2014	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 3 Monate Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 224 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizophreniforme, schizoaffektive oder akute psychotische Störung Geschlecht: 108 M, 94 F, 22 n. a. Altersspanne: 15-60 Jahre Durchschnittliches Alter: 32 Jahre	1. Aripiprazol: n = 81 Mittlere Dosis: 16,8 mg/d Dosisspanne: 5-30 mg/d  2. Quetiapin: n = 73 Mittlere Dosis: 358,3 mg/d Dosisspanne: 100-600 mg/d  3. Ziprasidon: n = 70 Mittlere Dosis: 87,7 mg/d Dosisspanne: 40-160 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Crespo-Facorro 2013; Crespo- Facorro 2017

Peuskens 1995	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 1362 Diagnose (DSM-III-R): chronische Schizophrenie Geschlecht: 894 M, 467 F, 1 n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 38,1 Jahre	1. Risperidon: n = 227: feste Dosis: 4 mg/d n = 230: feste Dosis: 8 mg/d [n = 229: feste Dosis: 1 mg/d] [n = 226: feste Dosis: 12 mg/d] [n = 224: feste Dosis: 16 mg/d]  2. Haloperidol: n = 226 Feste Dosis: 10 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	Kleinberg 1999
Peuskens 1997	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 201 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer chronischen oder subchronischen Schizophrenie oder schizophreniformen Störung Geschlecht: 129 M, 72 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 33 Jahre	1. Quetiapin: n = 101 Mittlere Dosis: 407 mg/d Dosisspanne: 75-750 mg/d  2. Chlorpromazin: n = 100 Mittlere Dosis: 384 mg/d Dosisspanne: 75-750 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Hamner 1996
Pigott 2003	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 26 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 310 Diagnose (DSM-IV): stabile chronische Schizophrenie Geschlecht: 174 M, 136 F Altersspanne: 18-77 Jahre Durchschnittliches Alter: 42,0 Jahre	1. Aripiprazol: n = 155 Feste Dosis: 15 mg/d  2. Placebo: n = 155	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über der oberen Normgrenze	Carson 2003
Potkin 2003	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 404 Diagnose (DSM-IV): akuter Rückfall einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 283 M, 121 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,9 Jahre	1. Aripiprazol: n = 20: feste Dosis: 101 mg/d n = 30: feste Dosis: 101 mg/d  2. Risperidon: n = 99 Feste Dosis: 6 mg/d  3. Placebo: n = 103	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: >23ng/mL	-

Potkin 2006	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 2 Wochen (Monotherapiephase) Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 382 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 251 M, 131 F Altersspanne: 18-64 Jahre Durchschnittliches Alter: 34,8 Jahre	1. Quetiapin: n = 156 Mittlere Dosis: 523,8 mg/d Dosisspanne: 400-800 mg/d  2. Risperidon: n = 153 Mittlere Dosis: 4,32 mg/d Dosisspanne: 4-8 mg/d  3. Placebo: n = 73	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Potkin 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 182 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 131 M, 49 F, 2 n. a. Altersspanne: 21-70 Jahre Durchschnittliches Alter: 44 Jahre	1. Aasenapin: n = 60 Feste Dosis: 10 mg/d  2. Risperidon: n = 60 Feste Dosis: 6 mg/d  3. Placebo: n = 62	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über dem doppelten der oberen Normgrenze	Unveröffentlichte Daten von Merck
Potkin 2008, Studie 1	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 621 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 442 M, 179 F Altersspanne: 18-68 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,8 Jahre	1. Iloperidon: n = 124: feste Dosis: 12 mg/d [n = 121: feste Dosis: 4 mg/d] [n = 125: feste Dosis: 8 mg/d]  2. Haloperidol: n = 124 Feste Dosis: 15 mg/d  3. Placebo: n = 127	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Novartis

Potkin 2008, Studie 2	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 616 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 434 M, 182 F Altersspanne: 17-67 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,7 Jahre	1. Iloperidon: n = 154: mittlere Dosis: 14,58 mg/d, Dosisspanne: 10-16 mg/d [n = 153: mittlere Dosis: 7,16 mg/d, Dosisspanne: 4-8 mg/d]  2. Risperidon: n = 153 Mittlere Dosis: 7,02 mg/d Dosisspanne: 4-8 mg/d  3. Placebo: n = 156	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin-spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Novartis
Potkin 2011	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 3 Wochen Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 307 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung ohne akute Exazerbation Geschlecht: 212 M, 89 F, 6 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 42,9 Jahre	1. Lurasidon: n = 154 Feste Dosis: 120 mg/d  2. Ziprasidon: n = 153 Feste Dosis: 160 mg/d	Dichotom: M>36, F>58 ng/mL  [Kontinuierlich: Mediane Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt]	-
Potkin 2015	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 356 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 262 M, 91 F, 3 n. a. Altersspanne: 18-64 Jahre Durchschnittliches Alter: 41,2 Jahre	1. Lurasidon: n = 69: feste Dosis: 40 mg/d n = 71: feste Dosis: 80 mg/d [n = 71: feste Dosis: 20 mg/d]  2. Haloperidol: n = 73 Feste Dosis: 10 mg/d  3. Placebo: n = 72	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin-spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	FDA 2010; unveröffentlichte Daten von Sunovion

Purdon 2000	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Monate Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 65 Diagnose (DSM-IV): stabile Schizophrenie Geschlecht: 46 M, 19 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 28,9 Jahre	1. Olanzapin: n = 21 Mittlere Dosis: 11,0 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Risperidon: n = 21 Mittlere Dosis: 6,0 mg/d Dosisspanne: 4-10 mg/d  3. Haloperidol: n = 23 Mittlere Dosis: 9,7 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	David 2000
Riedel 2005	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 44 Diagnose (DSM-IV, ICD-10): Schizophrenie mit ausgeprägter Negativsymptomatik Geschlecht: 27 M, 17 F Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 35,3 Jahre	1. Quetiapin: n = 22 Mittlere Dosis: 589,7 mg/d Dosisspanne: 100-800 mg/d  2. Risperidon: n = 22 Mittlere Dosis: 4,9 mg/d Dosisspanne: 1-8 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Robinson 2015	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 198 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizoaffektive/schizophreniforme Störung oder nicht anderweitig spezifizierte psychotische Störung Geschlecht: 140 M, 58 F Altersspanne: 15-40 Jahre Durchschnittliches Alter: 22,1 Jahre	1. Aripiprazol: n = 102 Mittlere Dosis: 14,8 mg/d Dosisspanne: 5-30 mg/d  2. Risperidon: n = 96 Mittlere Dosis: 3,2 mg/d Dosisspanne: 1-6 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Savitz 2015	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Monate Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 228 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 149 M, 77 F, 2 n. a. Altersspanne: 12-17 Jahre Durchschnittliches Alter: 15,3 Jahre	1. Aripiprazol: n = 115 Mittlere Dosis: 11,56 mg/d Dosisspanne: 5-15 mg/d  2. Paliperidon: n = 113 Mittlere Dosis: 6,75 mg/d Dosisspanne: 3-9 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Hyperprolaktinämie	-

Schmidt 2012	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen (weiterer Endpunkt nach 6 Wochen) Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 498 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 281 M, 211 F, 6 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,4 Jahre	1. Olanzapin: n = 93 Feste Dosis: 15 mg/d  2. Placebo: n = 101 [ab 7. Woche Beginn mit Olanzapin 15 mg/d]  [3. JNJ-37822681: n = 304]	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Schoemaker 2010	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 1 Jahr Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 1225 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 657 M, 562 F, 6 n. a. Altersspanne: 16-81 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,7 Jahre	1. Asenapin: n = 913 Mittlere Dosis: 13,5 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Olanzapin: n = 312 Mittlere Dosis: 13,6 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Prolaktinspiegel über dem vierfachen der oberen Normgrenze	Unveröffentlichte Daten von Merck
Schooler 2005	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Mediane Behandlungsdauer: 206 Tage Setting: ambulant	Studienteilnehmende: n = 559 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizophreniforme oder schizoaffektive Störung seit maximal einem Jahr Geschlecht: 396 M, 159 F Altersspanne: 16-45 Jahre Durchschnittliches Alter: 25,4 Jahre	1. Risperidon: n = 281 Mittlere Dosis: 3,3 mg/d Dosisspanne: 1-8 mg/d  2. Haloperidol: n = 278 Mittlere Dosis: 2,9 mg/d Dosisspanne: 1-8 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt  Dichotom: M>18, F>25 ng/mL	-
Sikich 2004	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 51 Diagnose (DSM-IV, K-SADS): nicht näher bezeichnete Psychose, schizophreniforme, schizoaffektive oder wahnhaftige Störung, schwere depressive Episode bzw. bipolare affektive Störung mit psychotischen Symptomen Geschlecht: 30 M, 20 F, 1 n. a. Altersspanne: 8-19 Jahre Durchschnittliches Alter: 14,8 Jahre	1. Olanzapin: n = 16 Mittlere Dosis: 12,3 mg/d Dosisspanne: 1,5-20 mg/d  2. Risperidon: n = 20 Mittlere Dosis: 4,0 mg/d Dosisspanne: 0,5-6 mg/d  3. Haloperidol: n = 15 Mittlere Dosis: 5,0 mg/d Dosisspanne: 1-8 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-

Sikich 2008	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 119 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizoaffektive oder schizophreniforme Störung mit bestehender Positivsymptomatik Geschlecht: 75 M, 41 F, 3 n. a. Altersspanne: 8-19 Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Olanzapin: n = 35 Mittlere Dosis: 11,4 mg/d Dosisspanne: 2,5-20 mg/d  2. Risperidon: n = 41 Mittlere Dosis: 2,8 mg/d Dosisspanne: 0,5-6 mg/d  [3. Molindon: n = 40]  [n = 3: n. a.]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Singh 2011	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 201 Diagnose (DSM-IV, K-SADS): akute Episode einer Schizophrenie Geschlecht: 117 M, 83 F, 1 n. a. Altersspanne: 12-17 Jahre Durchschnittliches Alter: 15,4 Jahre	1. Paliperidon: n = 48: feste Dosis: 3 bzw. 6 mg/d (abhängig vom Körpergewicht) n = 47: feste Dosis: 6 bzw. 12 mg/d (abhängig vom Körpergewicht) [n = 54: feste Dosis: 1,5 mg/d]  2. Placebo: n = 51  [n = 1: n. a.]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Small 1997	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 286 Diagnose (DSM-III-R): akute Exazerbation einer chronischen oder subchronischen Schizophrenie Geschlecht: 203 M, 83 F Altersspanne: 19-63 Jahre Durchschnittliches Alter: 37 Jahre	1. Quetiapin: n = 96: mittlere Dosis: 360 mg/d, Dosisspanne: bis 750 mg/d [n = 94: mittlere Dosis: 209 mg/d, Dosisspanne: bis 250 mg/d]  2. Placebo: n = 96	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Spiegel über der oberen Normgrenze	Hamner 1996

Smith 2009	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 5 Monate Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 49 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie oder schizoaffektive Psychose Geschlecht: 45 M, 1 F, 3 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 41,9 Jahre	1. Olanzapin: n = 25 Mittlere Dosis: 25,2 mg/d Dosisspanne: 5-40 mg/d  2. Risperidon: n = 24 Mittlere Dosis: 6,1 mg/d Dosisspanne: 2-10 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Sönmez 2009	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 22 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 11 M, 9 F, 2 n. a. Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 34,7 Jahre	1. Risperidon: n = 11 Mittlere Dosis: 5,6 mg/d Dosisspanne: 4-8 mg/d  2. Ziprasidon: n = 11 Mittlere Dosis: 152 mg/d Dosisspanne: 80-160 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt  Dichotom: M>35, F>50 ng/mL	-
Stroup 2006	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Monate Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 444 Diagnose (DSM-IV): chronische Schizophrenie, Studienabbruch wegen nicht tolerierbarer Neben- wirkungen bei vorangegangener Studie (Lieberman 2005) Geschlecht: 308 M, 136 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,8 Jahre	1. Olanzapin: n = 108 Mittlere Dosis: 20,5 mg/d Dosisspanne: 7,5-30 mg/d  2. Quetiapin: n = 95 Mittlere Dosis: 565,2 mg/d Dosisspanne: 200-800 mg/d  3. Risperidon: n = 104 Mittlere Dosis: 4,1 mg/d Dosisspanne: 1,5-6 mg/d  4. Ziprasidon: n = 137 Mittlere Dosis: 115,9 mg/d Dosisspanne: 40-160 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Studie A128- 1046	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 58 Diagnose: akute Exazerbation einer Schizophrenie, schizoaffektiven oder schizophreniformen Störung Geschlecht: n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Risperidon: n = 29 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: n. a.  2. Ziprasidon: n = 29 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 80-160 mg/d	Dichotom: Hyperprolaktinämie	Unveröffentlichte Daten von Pfizer

Studie A128-1064	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 24 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 52 Diagnose (DSM-IV-TR): Schizophrenie Geschlecht: n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Olanzapin: n = 24 Mittlere Dosis: n. a. mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Ziprasidon: n = 28 Mittlere Dosis: n. a. mg/d Dosisspanne: 80-160 mg/d	Dichotom: Hyperprolaktinämie  [Kontinuierlich: Mediane Veränderung des Prolaktinspiegels von Studien- beginn bis zum Endpunkt]	Unveröffentlichte Daten von Pfizer
Studie ZIP-CDN-98-002	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 52 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 246 Diagnose: Schizophrenie oder schizo- affektive Störung Geschlecht: n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Olanzapin: n = 123 Mittlere Dosis: 11,84 mg/d Dosisspanne: 4-20 mg/d  2. Ziprasidon: n = 123 Mittlere Dosis: 104,83 mg/d Dosisspanne: 40-160 mg/d	Dichotom: Hyperprolaktinämie, als uner- wünschte Nebenwirkung dokumentiert	Unveröffentlichte Daten von Pfizer
Studie ZIP-NY-97-002	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 52 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 303 Diagnose: chronische Schizophrenie oder schizoaffektive Störung Geschlecht: n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Olanzapin: n = 145 Mittlere Dosis: 10,3 mg/d Dosisspanne: 5-15 mg/d  2. Ziprasidon: n = 158 Mittlere Dosis: 116,7 mg/d Dosisspanne: 40-160 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Pfizer
Suresh Kumar 2016	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 1 Jahr Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 71 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 48 M, 23 F Altersspanne: 18-64 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,7 Jahre	1. Olanzapin: n = 36 Mittlere Dosis: 14,4 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Risperidon: n = 35 Mittlere Dosis: 5,8 mg/d Dosisspanne: 2-8 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Svestka 2003a	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 42 Diagnose (ICD-10): erste Episode einer Schizophrenie oder schizophreniformen Störung Geschlecht: 0 M, 42 F Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 26,1 Jahre	1. Olanzapin: n = 21 Mittlere Dosis: 18 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Risperidon: n = 21 Mittlere Dosis: 4,9 mg/d Dosisspanne: 4-6 mg/d	Dichotom: Hyperprolaktinämie	-

Svestka 2003b	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 42 Diagnose (ICD-10): akute Exazerbation einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung Geschlecht: 0 M, 42 F Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 35,8 Jahre	1. Olanzapin: n = 20 Mittlere Dosis: 19,5 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Quetiapin: n = 22 Mittlere Dosis: 677 mg/d Dosisspanne: 50-700 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: >28,3 ng/mL	Unveröffentlichte Daten vom Autor
Swadi 2010	Verblindung: einfach (Prüfarzt) Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 22 Diagnose (DSM-IV): erste Episode einer psychotischen Störung oder einer affektiven Störung mit psychotischen Symptomen Geschlecht: 13 M, 9 F Altersspanne: 15-18 Jahre Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Quetiapin: n = 11 Mittlere Dosis: 607 mg/d Dosisspanne: 100-800 mg/d  2. Risperidon: n = 11 Mittlere Dosis: 2,9 mg/d Dosisspanne: 1,5-5 mg/d	Dichotom: Erhöhte Prolaktinspiegel	-
Taneli 2003	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 79 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 68 M, 11 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,3 Jahre	1. Quetiapin: n = 45 Mittlere Dosis: 487 mg/d Dosisspanne: 50-750 mg/d  2. Haloperidol: n = 34 Mittlere Dosis: 10 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d	Dichotom: Erhöhte Prolaktinspiegel	-
Tollefson 1997	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 1996 Diagnose (DSM-III-R): Schizophrenie, schizophreniforme oder schizoaffektive Störung Geschlecht: 559 M, 321 F, 1116 n. a. Altersspanne: mind. 18 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,6 Jahre	1. Olanzapin: n = 1336 Mittlere Dosis: 13,2 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Haloperidol: n = 660 Mittlere Dosis: 11,8 mg/d Dosisspanne: 5-20 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Von normwertigem Spiegel zu Beginn zu erhöhtem Spiegel im Verlauf	David 2000; unveröffentlichte Daten von Eli Lilly & Company

Tollefson 2001	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 18 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 180 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, mind. zwei fehlgeschlagene Behandlungsversuche mit Antipsychotika Geschlecht: 115 M, 65 F Altersspanne: 18-70 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,6 Jahre	1. Clozapin: n = 90 Mittlere Dosis: 303,6 mg/d Dosisspanne: 200-600 mg/d  2. Olanzapin: n = 90 Mittlere Dosis: 20,5 mg/d Dosisspanne: 15-25 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	-
Tran 1997	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 28 Wochen Setting: stationär oder ambulant	Studienteilnehmende: n = 339 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizophreniforme oder schizoaffective Störung Geschlecht: 220 M, 119 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 36,2 Jahre	1. Olanzapin: n = 172 Mittlere Dosis: 17,2 mg/d Dosisspanne: 10-20 mg/d  2. Risperidon: n = 167 Mittlere Dosis: 7,2 mg/d Dosisspanne: 4-12 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt  Dichotom: Prolaktinspiegel erhöht	David 1998; David 2000
Tran 1999	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 14 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 54 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizophreniforme oder schizoaffective Störung Geschlecht: n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Olanzapin: n = 26 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Haloperidol: n = 28 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 5-20 mg/d	Dichotom: Prolaktinspiegel erhöht	-
van Kammen 1996	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 40 Tage Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 205 Diagnose (DSM-III-R): Schizophrenie Geschlecht: 195 M, 10 F Altersspanne: 20-66 Jahre Durchschnittliches Alter: 38,0 Jahre	1. Sertindol: n = 51: feste Dosis: 12 mg/d n = 54: feste Dosis: 20 mg/d [n = 52: feste Dosis: 8 mg/d]  2. Placebo: n = 48	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Lundbeck
Vangala 1998	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 14 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 31 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie, schizophreniforme oder schizoaffective Störung Geschlecht: n. a. Altersspanne: 23-57 Jahre Durchschnittliches Alter: n. a.	1. Olanzapin: n = 17 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 5-20 mg/d  2. Haloperidol: n = 14 Mittlere Dosis: n. a. Dosisspanne: 5-20 mg/d	Dichotom: Anstieg des Prolaktinspiegels, als unerwünschte Nebenwirkung dokumentiert	-

Volavka 2004	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 14 Wochen (8 Wochen mit fester Dosis, dann 6 Wochen mit flexibler Dosis) Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 167 Diagnose (DSM-IV): chronische Schizophrenie oder schizoaffektive Störung mit schlechtem Ansprechen auf Antipsychotika in vorangegangenen Therapieversuchen Geschlecht: 133 M, 24 F, 10 n. a. Altersspanne: 18-60 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,8 Jahre	Bis Ende Woche 8: 1. Clozapin: n = 40 Feste Dosis: 500 mg/d  2. Olanzapin: n = 39 Feste Dosis: 20 mg/d  3. Risperidon: n = 41 Feste Dosis: 8 mg/d  4. Haloperidol: n = 37 Feste Dosis: 20 mg/d  [n = 10: n. a., Abbruch vor der ersten Medikamenteneinnahme]	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	Volavka 2002
Yasui-Furukori 2010b	Verblindung: keine Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 120 Diagnose (DSM-IV): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 46 M, 48 F, 16 n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 42,4 Jahre	1. Olanzapin: n = 50 Feste Dosis: 20 mg/d  2. Risperidon: n = 44 Feste Dosis: 6 mg/d  [n = 26: n. a., vorzeitiger Studienabbruch]	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Yen 2004	Verblindung: einfach (Prüfarzt) Studiendesign: parallel Studiendauer: 12 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 41 Diagnose (DSM-III-R): Schizophrenie Geschlecht: 26 M, 15 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 33,4 Jahre	1. Risperidon: n = 21 Mittlere Dosis: 4,4 mg/d Dosisspanne: 1-12 mg/d  2. Haloperidol: n = 20 Mittlere Dosis: 11,2 mg/d Dosisspanne: 2-12 mg/d	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	-
Yeung 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 6 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 599 Diagnose (DSM-IV-TR): akute Exazerbation einer Schizophrenie Geschlecht: 430 M, 165 F Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 37,8 Jahre	1. Risperidon: n = 154 Feste Dosis: 6 mg/d  2. Placebo: n = 149  [3. Bifeprunox: n = 296]	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Meltzer 2007

Zborowski 1995	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: n. a.	Studienteilnehmende: n = 462 Diagnose (DSM-III-R/IV): Schizophrenie Geschlecht: 350 M, 111 F, 1 n. a. Altersspanne: n. a. Durchschnittliches Alter: 38 Jahre	1. Sertindol: n = 117: feste Dosis: 20 mg/d [n = 114: feste Dosis: 24 mg/d]  2. Haloperidol: n = 115 Feste Dosis: 16 mg/d  3. Placebo: n = 116	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Lundbeck
Zhong 2006	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 673 Diagnose (DSM-IV): Schizophrenie Geschlecht: 510 M, 163 F Altersspanne: 18-65 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,9 Jahre	1. Quetiapin: n = 338 Mittlere Dosis: 525 mg/d Dosisspanne: 200-800 mg/d  2. Risperidon: n = 335 Mittlere Dosis: 5,2 mg/d Dosisspanne: 2-8 mg/d	Kontinuierlich: Veränderung des Prolaktin- spiegels von Studienbeginn bis zum Endpunkt	Komossa 2010
Zimbroff 1997	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 8 Wochen Setting: stationär	Studienteilnehmende: n = 497 Diagnose (DSM-III-R, DSM-IV): akute Episode einer Schizophrenie Geschlecht: 386 M, 111 F Altersspanne: 18-67 Jahre Durchschnittliches Alter: 39,0 Jahre	1. Sertindol: n = 76: feste Dosis 12 mg/d n = 68: feste Dosis 20 mg/d [n = 72: feste Dosis 24 mg/d]  2. Haloperidol: n = 71: feste Dosis 4 mg/d n = 67: feste Dosis 8 mg/d n = 70: feste Dosis 16 mg/d  3. Placebo: n = 73	Kontinuierlich: Prolaktinspiegel am Endpunkt	Unveröffentlichte Daten von Lundbeck
Zimbroff 2007	Verblindung: doppelt Studiendesign: parallel Studiendauer: 4 Wochen Setting: stationär bei Beginn	Studienteilnehmende: n = 256 Diagnose (DSM-IV): akute Episode einer Schizophrenie oder schizoaf- fektiven Störung Geschlecht: 169 M, 84 F, 3 n. a. Altersspanne: 18-70 Jahre Durchschnittliches Alter: 40,3 Jahre	1. Aripiprazol: n = 129 Mittlere Dosis: 20,9 mg/d Dosisspanne: 10-30 mg/d  2. Ziprasidon: n = 127 Mittlere Dosis: 149 mg/d Dosisspanne: 80-160 mg/d	Dichotom: Prolaktinerhöhung, als uner- wünschte Nebenwirkung dokumentiert  [Kontinuierlich: Mediane Veränderung des Prolaktinspiegels von Studien- beginn bis zum Endpunkt]	-

### **3.3 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien**

Wie in Kapitel 2.5 erläutert wurde das Risiko einer Verzerrung bei allen eingeschlossenen Studien anhand von sieben Gesichtspunkten eingeschätzt.

Ein geringes Verzerrungsrisiko durch die Methode der Randomisierung bestand bei 87 Studien. Bei den übrigen 72 Studien wurde dieses Risiko als unklar eingestuft. Studien mit einem hohen Risiko einer Verzerrung bei diesem Punkt wurden ausgeschlossen.

Bei der Verschleierung der Zuteilung wiesen 70 Studien ein geringes und 89 Studien ein unklares Verzerrungsrisiko auf.

Die Verblindung bei der Erfassung der Outcomes wurde bei 82 Studien mit einem geringen, bei 49 mit einem unklaren und bei 28 Studien mit einem hohen Risiko einer Verzerrung beurteilt. Das Verzerrungsrisiko bei der Verblindung von Studienteilnehmenden und Studienpersonal wurde bei 83 Studien als gering, bei 42 als unklar und bei 34 als hoch eingestuft. Wie in Kapitel 2.5 erwähnt, beziehen sich diese Einschätzungen auf sämtliche Outcomes der Studien. Da es sich bei den in dieser Metaanalyse untersuchten Parameter um objektive Outcomes handelt, kann das Risiko einer Verzerrung für die Outcomes Prolaktinspiegel im Serum und Hyperprolaktinämie als gering angesehen werden.

Bei 124 Studien wurde das Verzerrungsrisiko bezüglich unvollständig präsentierter Daten als gering eingeschätzt, bei 23 Studien als unklar und bei 12 als hoch.

118 Studien wiesen ein geringes Verzerrungsrisiko durch selektive Berichterstattung auf, 14 ein unklares und 27 ein hohes. Zu letzteren Studien mit hohem Verzerrungsrisiko zählen auch zehn Studien, die die nur Angaben zum dichotomen Kriterium der Hyperprolaktinämie machten, jedoch keine Werte zum kontinuierlichen Outcome wie Veränderung des Prolaktinspiegels im Studienverlauf oder Prolaktinspiegel am Endpunkt präsentierten, obwohl diese offensichtlich gemessen werden mussten (Kane 2011; McQuade 2004; Newcomer 2008; Svestka 2003a; Swadi 2010; Taneli 2003; Tran 1999; Vangala 1998; Studie A128-1046; Studie ZIP-CDN-98-002).

Das Vorliegen eines sonstigen Risikos einer Verzerrung wurde bei 136 Studien als gering, bei 16 als unklar und bei sieben als hoch bewertet.

Diagramm 1 stellt einen Überblick über Verteilung und Häufigkeit der Risikoeinschätzungen zu den jeweiligen in der Metaanalyse verwendeten Studien dar. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Bewertungen des Verzerrungsrisikos aller eingeschlossenen Studien.

Diagramm 1: Verteilung und Häufigkeit der Verzerrungsrisiken bei den eingeschlossenen Studien

### Risiko einer Verzerrung der verwendeten Studien

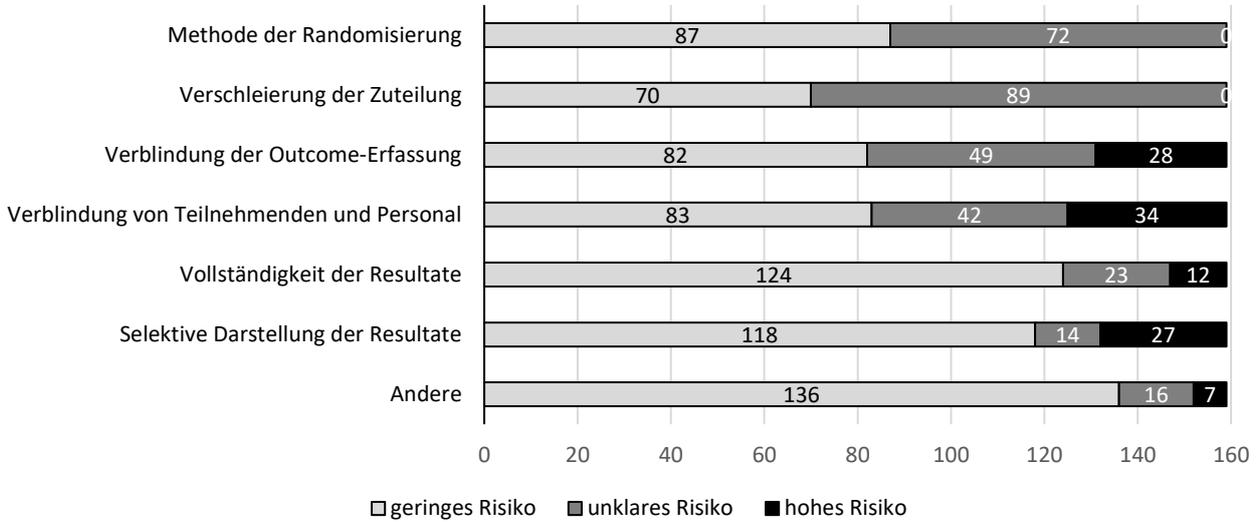


Tabelle 2: Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien; die aufgeführten Bewertungen beziehen sich dabei auf das Ausmaß des jeweiligen Risikos

Studie	Methode der Randomisierung	Verschleierung der Zuteilung	Verblindung		Unvollständigkeit der Resultate	Selektive Darstellung	Andere
			Outcome-Erfassung	Teilnehmer / Personal			
Addington 2004	gering	gering	unklar	unklar	gering	gering	gering
Arvanitis 1997	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Beasley 1996a	gering	gering	gering	gering	gering	gering	gering
Beasley 1996b	gering	gering	unklar	unklar	gering	gering	gering
Beasley 1997	gering	gering	gering	gering	gering	gering	gering
Berwaerts 2010	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Borison 1996	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Breier 1999	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	hoch	gering
Breier 2005	gering	gering	unklar	unklar	gering	gering	gering
Brook 2005	gering	gering	unklar	hoch	gering	gering	gering
Buchanan 2012, östlich	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Buchanan 2012, westlich	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Bushe 2010	gering	gering	gering	gering	gering	hoch	gering
Byerly 2008	gering	unklar	gering	gering	unklar	hoch	gering
Cantillon 2017	unklar	gering	gering	gering	gering	gering	gering
Canuso 2009	unklar	gering	gering	gering	gering	gering	gering
Canuso 2010a	gering	gering	gering	gering	gering	gering	gering
Canuso 2010b	gering	gering	gering	gering	gering	gering	gering
Casey 2008	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	hoch	gering
Chan 2007	gering	gering	gering	gering	gering	gering	gering
Chan 2013	gering	unklar	hoch	hoch	gering	gering	hoch
Chaudhry 2006	unklar	unklar	hoch	hoch	unklar	unklar	unklar
Chung 2000	unklar	unklar	hoch	hoch	unklar	unklar	unklar
Citrome 2012	gering	unklar	gering	gering	unklar	gering	gering

Citrome 2016	unklar	gering	hoch	hoch	gering	gering	gering
Claus 1992	unklar	unklar	hoch	hoch	gering	gering	gering
Colonna 2000	gering	gering	hoch	hoch	gering	unklar	gering
Copolov 2000	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Coppola 2011	gering						
Correll 2015	gering	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Correll 2016	gering						
Cutler 2008	gering	gering	gering	gering	hoch	gering	gering
Cutler 2010	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Daniel 2000	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Davidson 2007	gering						
de Boer 2011	unklar	unklar	hoch	hoch	hoch	unklar	gering
Di Fiorino 2014	gering	unklar	hoch	hoch	gering	gering	gering
Dollfus 2005	gering	gering	unklar	unklar	unklar	gering	gering
Durgam 2014	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Durgam 2015	unklar	unklar	hoch	hoch	gering	gering	gering
Durgam 2016	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Ebrinc 2004	unklar	unklar	hoch	hoch	unklar	unklar	unklar
Emsley 2000	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Emsley 2004	unklar	unklar	hoch	hoch	gering	gering	gering
Findling 2008	gering	gering	gering	gering	gering	hoch	gering
Findling 2012	gering	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Findling 2015	gering						
Fleischhacker 2009	gering						
Garcia 2009	gering	unklar	gering	gering	gering	hoch	gering
Geffen 2012	gering	gering	unklar	unklar	gering	gering	gering
Goff 1998	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Goldman 2017	gering						
Grootens 2011	unklar	unklar	unklar	gering	unklar	gering	gering
Haas 2009	gering	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Hale 2000	gering						
Hardy 2011	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Hera 041-021	unklar	unklar	unklar	hoch	unklar	unklar	unklar
Hera 041-022	unklar	unklar	unklar	hoch	gering	unklar	unklar
Hirayasu 2010	unklar	unklar	gering	gering	unklar	unklar	gering
Ishigooka 2001	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Jeste 2003	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Kahn 2007	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Kahn 2008	gering	gering	hoch	hoch	gering	gering	gering
Kane 2002	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Kane 2007	gering						
Kane 2009	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Kane 2010	unklar	unklar	hoch	hoch	unklar	gering	gering
Kane 2011	unklar	unklar	gering	gering	unklar	hoch	gering
Kane 2015a	gering						
Kane 2015b	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Kasper 2003	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	hoch	gering
Keefe 2006	gering	gering	gering	gering	gering	gering	hoch
Kelly 2006	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Kim 2007	unklar	unklar	hoch	hoch	gering	gering	gering
Kim 2012	gering	unklar	hoch	hoch	gering	gering	gering
Kinon 2006a	gering	gering	gering	gering	hoch	hoch	gering
Kinon 2008	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Kinon 2011	gering	gering	gering	gering	hoch	gering	gering

Kinoshita 2016	gering	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Kleinberg 1999	gering	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Knegtering 2004	unklar	unklar	hoch	hoch	hoch	hoch	unklar
Knegtering 2006	unklar	unklar	hoch	hoch	gering	hoch	gering
Kryzhanovskaya 2009	gering						
Kumra 2008a	gering	gering	unklar	unklar	gering	gering	gering
Kwon 2012	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Landbloom 2016	gering	gering	gering	gering	hoch	gering	gering
Laties 2015	gering	gering	hoch	hoch	gering	gering	gering
Lieberman 2003	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Lieberman 2005	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Lieberman 2016	gering	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Lin 2003	unklar	unklar	unklar	hoch	unklar	unklar	gering
Lindenmayer 2008	gering						
Litman 2016	gering	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Loebel 2013	gering						
Loebel 2016	gering						
Marder 2007	gering						
McEvoy 2006	gering	gering	gering	gering	gering	hoch	gering
McEvoy 2007a	gering						
McEvoy 2007b	gering	gering	unklar	unklar	gering	gering	gering
McQuade 2004	unklar	unklar	unklar	unklar	hoch	hoch	hoch
Meltzer 2011	gering						
Murasaki 2001	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering
Naber 2013	unklar	gering	hoch	hoch	gering	gering	gering
Nakamura 2009	gering						
Nasrallah 2013	gering						
Newcomer 2008	unklar	unklar	gering	gering	gering	hoch	gering
Newcomer 2009	gering	unklar	hoch	hoch	gering	unklar	hoch
Ogasa 2013	gering						
Parsons 2008	unklar						
Patil 2007	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	hoch	gering
Perez-Iglesias 2012	gering	unklar	hoch	hoch	hoch	gering	gering
Perez-Iglesias 2014	gering	unklar	hoch	hoch	hoch	gering	gering
Peuskens 1995	gering						
Peuskens 1997	gering	gering	hoch	hoch	gering	gering	gering
Pigott 2003	gering						
Potkin 2003	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	hoch	gering
Potkin 2006	unklar	gering	gering	gering	gering	gering	gering
Potkin 2007	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Potkin 2008, Studie 1	gering						
Potkin 2008, Studie 2	gering						
Potkin 2011	gering						
Potkin 2015	gering						
Purdon 2000	gering	unklar	gering	unklar	gering	gering	gering
Riedel 2005	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Robinson 2015	gering	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Savitz 2015	gering	unklar	gering	gering	gering	gering	gering

Schmidt 2012	gering	gering	gering	gering	gering	hoch	gering
Schoemaker 2010	gering						
Schooler 2005	gering	gering	unklar	unklar	unklar	gering	gering
Sikich 2004	gering	unklar	unklar	unklar	gering	gering	hoch
Sikich 2008	gering						
Singh 2011	gering	gering	gering	gering	unklar	gering	gering
Small 1997	gering	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Smith 2009	gering	unklar	hoch	hoch	gering	gering	gering
Sönmez 2009	unklar	unklar	hoch	hoch	hoch	unklar	unklar
Stroup 2006	unklar	unklar	gering	gering	gering	hoch	gering
Studie A128-1046	unklar	unklar	unklar	gering	unklar	hoch	unklar
Studie A128-1064	unklar	unklar	unklar	unklar	hoch	hoch	hoch
Studie ZIP-CDN-98-002	unklar	unklar	hoch	hoch	unklar	hoch	unklar
Studie ZIP-NY-97-002	unklar	unklar	gering	gering	unklar	unklar	unklar
Suresh Kumar 2016	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	gering
Svestka 2003a	gering	gering	unklar	unklar	unklar	hoch	unklar
Svestka 2003b	gering	gering	gering	gering	unklar	gering	gering
Swadi 2010	unklar	unklar	unklar	hoch	gering	hoch	gering
Taneli 2003	unklar	unklar	hoch	hoch	gering	hoch	unklar
Tollefson 1997	gering	gering	unklar	unklar	hoch	gering	gering
Tollefson 2001	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Tran 1997	gering	gering	unklar	unklar	gering	gering	gering
Tran 1999	gering	gering	unklar	unklar	unklar	hoch	unklar
van Kammen 1996	gering	unklar	unklar	unklar	gering	gering	gering
Vangala 1998	gering	gering	gering	gering	gering	hoch	unklar
Volavka 2004	unklar	unklar	gering	gering	gering	gering	hoch
Yasui-Furukori 2010b	unklar	unklar	hoch	hoch	gering	gering	gering
Yen 2004	unklar	unklar	unklar	hoch	gering	gering	gering
Yeung 2007	unklar	unklar	unklar	unklar	gering	unklar	unklar
Zborowski 1995	gering						
Zhong 2006	gering						
Zimbroff 1997	gering	gering	unklar	unklar	gering	hoch	gering
Zimbroff 2007	gering						

### **3.4 Charakteristika der ausgeschlossenen Studien**

37 Studien, zu denen Angaben zu Prolaktinwerten gefunden wurden, konnten nicht für die Metaanalyse verwendet werden. Davon waren 16 Studien nicht oder nicht adäquat randomisiert, bei acht war der Prolaktinspiegel im Serum lediglich als Median angegeben, bei zwei Studien waren die Daten nur für einen in der Metaanalyse untersuchten Wirkstoff gegeben, bei einer Studie war die Zahl der Studienteilnehmenden in den jeweiligen Studienarmen unbekannt, eine Studie publizierte die Prolaktindaten in einer metaanalytisch nicht verwertbaren Form, und eine Studie gab sich deutlich

widersprechende Daten für den Serum-Prolaktinspiegel nach der Hälfte der Studiendauer und am Endpunkt an (Klein 1985). Acht Studien stammten aus der Volksrepublik China.

Tabelle 3 fasst die Studien zusammen, zu denen nicht verwendbare Daten zu Prolaktin vorhanden waren, und gibt die Gründe für ihren Ausschluss an.

Tabelle 3: Von der Metaanalyse ausgeschlossene Studien mit dem jeweiligen Ausschlussgrund

Studie	Ausschlussgrund
Arato 2002	Prolaktinspiegel als Median gegeben, keine weiteren Daten zu Prolaktin
Atmaca 2002	Nicht adäquat randomisiert
Cannavò 2011	Nicht randomisiert
Caracci 1999	Nicht randomisiert
Conley 2001	Prolaktindaten nicht verwendbar
Esel 2001	Nicht randomisiert
Haro 2009	Nicht randomisiert
Hirsch 2002	Prolaktinspiegel als Median gegeben, keine weiteren Daten zu Prolaktin
Hu 2013	Studie aus der Volksrepublik China
Kane 2006	Prolaktinspiegel als Median gegeben, keine weiteren Daten zu Prolaktin
Klein 1985	Prolaktindaten widersprüchlich
Konarzewska 2009	Nicht randomisiert
Lavalaye 1999	Nicht randomisiert
Li 2012	Studie aus der Volksrepublik China
Li 2014	Studie aus der Volksrepublik China
Liang 2015	Studie aus der Volksrepublik China
Liu 2014	Studie aus der Volksrepublik China
Loza 2005	Teilnehmerzahl der Studienarme nicht angegeben
Lublin 2009	Nicht adäquat randomisiert
Miceli 2010	Prolaktinspiegel als Median gegeben, keine weiteren Daten zu Prolaktin
Nishikawa 1984	Prolaktindaten nur für Haloperidol und Propericiazin publiziert
Park 2013	Prolaktinspiegel als Median gegeben, keine weiteren Daten zu Prolaktin
Parsons 2008/Studie A1281050	Prolaktinspiegel als Median gegeben, keine weiteren Daten zu Prolaktin
Pickar 1992	Nicht randomisiert
Popovic 2007	Nicht randomisiert
Potkin 2009	Prolaktinspiegel als Median gegeben, keine weiteren Daten zu Prolaktin
Sacchetti 2009	Prolaktinspiegel als Median gegeben, keine weiteren Daten zu Prolaktin
Schulz 1996	Nicht randomisiert
Tschoner 2009	Nicht randomisiert
Turrone 2002	Nicht randomisiert
Tzimos 2008	Prolaktindaten nur für eine Intervention publiziert
van Bruggen 2009	Nicht randomisiert
Wu 2012	Studie aus der Volksrepublik China
Wudarsky 1999	Nicht adäquat randomisiert
Yasui-Furukori 2010a	Nicht randomisiert
Zhang 2001	Studie aus der Volksrepublik China
Zhang 2011	Studie aus der Volksrepublik China

### 3.5 Direkte Vergleiche der Antipsychotika

Im Folgenden sind die direkten Vergleiche der untersuchten Antipsychotika miteinander und mit Placebo dargestellt. Prolaktinspiegel im Serum sind in ng/mL angegeben. Wird ein Medikament als „besser“ im Vergleich mit einem anderen bezeichnet, bedeutet dies, dass es den Prolaktinspiegel weniger erhöhte bzw. dass unter ihm die Inzidenz der Hyperprolaktinämie geringer war.

„CI“ bezeichnet die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle

#### 3.5.1 Aripiprazol vs. Placebo

Neun Studien (Cantillon 2017; Correll 2016; Daniel 2000; Durgam 2015; Findling 2008; Kane 2002; McEvoy 2007a; Pigott 2003; Potkin 2003) untersuchten die Veränderung des Prolaktinspiegel im Verlauf. Diese Auswertung zeigte, dass Aripiprazol die Prolaktinwerte im Serum signifikant stärker senkt als ein Placebo (9 RCTs, n=2013, MD=-5,29, CI -8,00 bis -2,57).

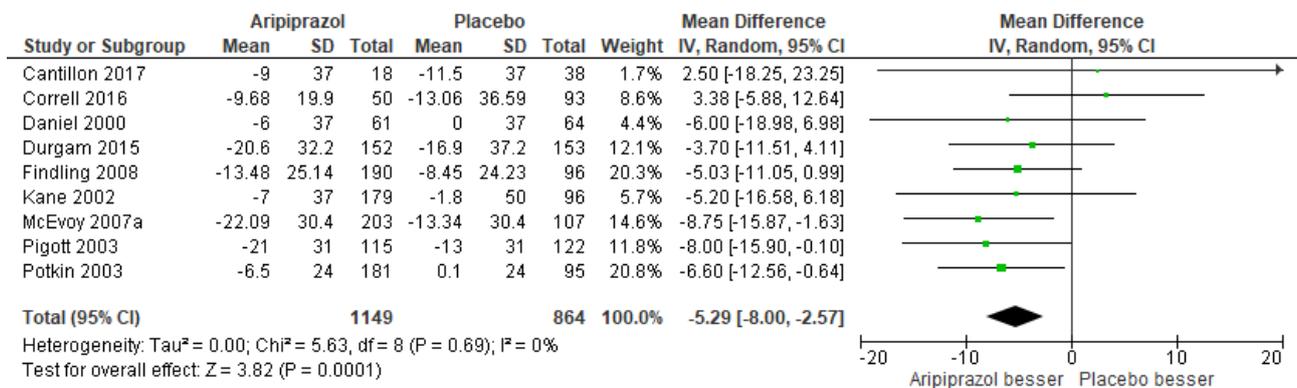


Abbildung 2: Forest plot: Aripiprazol vs. Placebo - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Auch der in vier Studien (Kane 2002; McEvoy 2007a; Pigott 2003; Potkin 2003) untersuchte Vergleich der Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie ergab ein signifikant häufigeres Auftreten unter Placebo als unter Aripiprazol (4 RCTs, n=1098, RR=0,33, CI 0,17 bis 0,66, NNH=14, CI 7 bis 250).

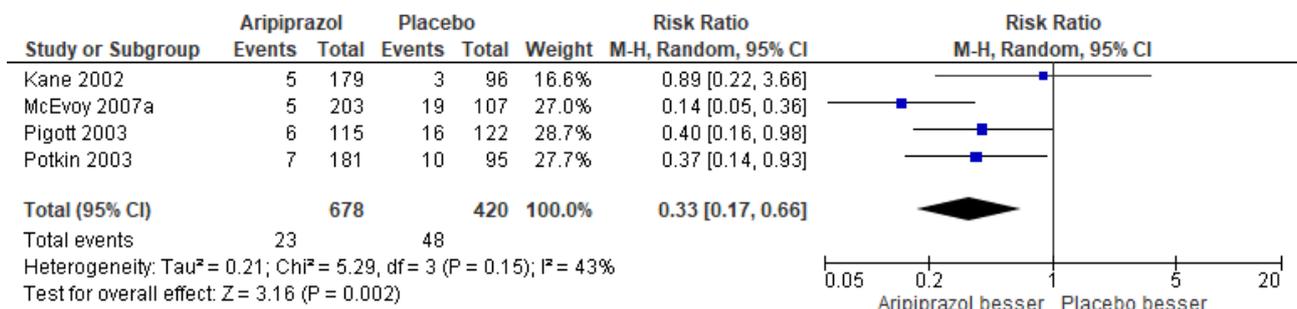


Abbildung 3: Forest plot: Aripiprazol vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.2 Asenapin vs. Placebo

Die Differenz zwischen den Prolaktinwerten von Studienbeginn und Endpunkt wurde bei sieben Studien erfasst (Findling 2015; Kane 2010; Kinoshita 2016; Landbloom 2016; Potkin 2007; Hera 041-021; Hera 041-022). Die Analyse ergab eine signifikant größere Prolaktinerhöhung unter Asenapin als unter Placebo (7 RCTs, n=1818, MD=4,96, CI 1,40 bis 8,52).

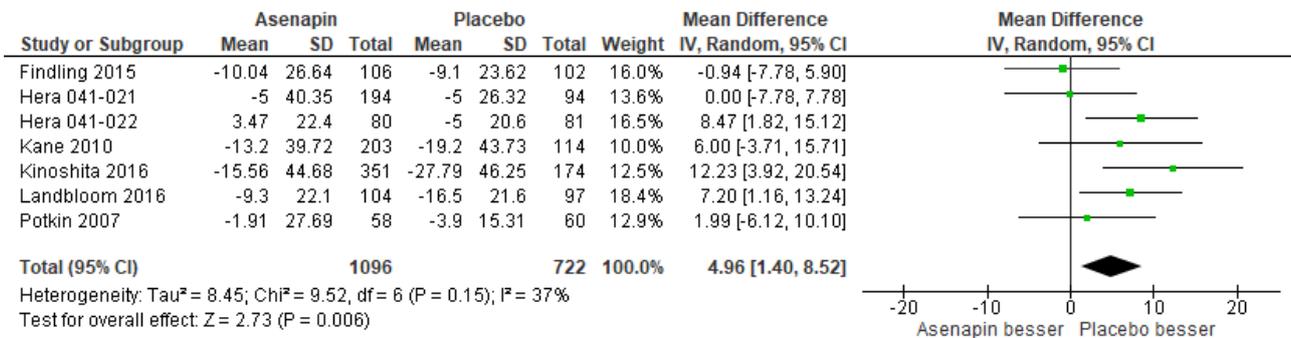


Abbildung 4: Forest plot: Asenapin vs. Placebo - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Sieben Studien (Findling 2015; Kane 2010; Kane 2011; Landbloom 2016; Potkin 2007; Hera 041-021; Hera 041-022) erfassten Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium. Hierbei zeigte sich ein geringer, aber signifikanter Nachteil unter Asenapin im Vergleich mit Placebo (7 RCTs, n=1685, RR=1,61, CI 1,10 bis 2,35, NNH=25, CI 14 bis 100).

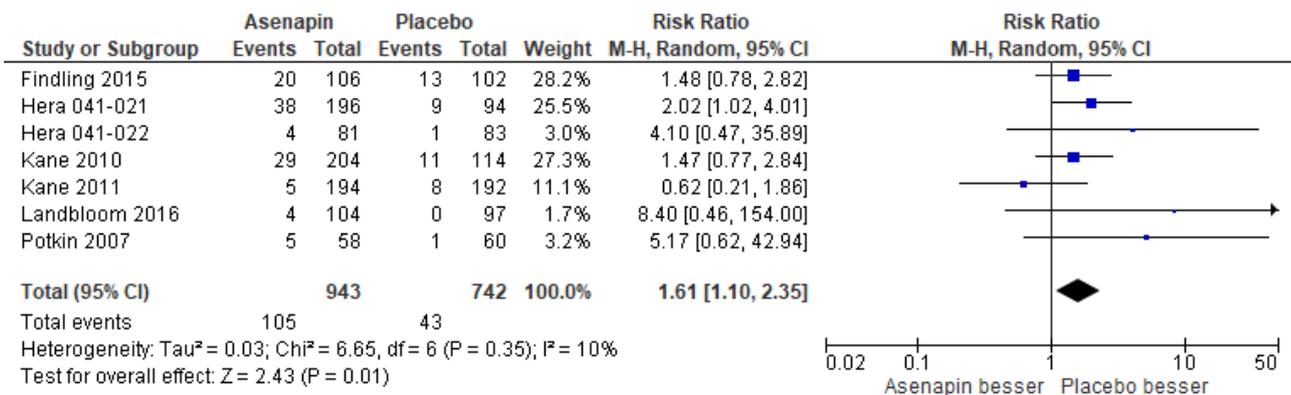


Abbildung 5: Forest plot: Asenapin vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.3 Brexpiprazol vs. Placebo

Der Einfluss von Brexpiprazol auf den Prolaktinspiegels wurde in drei Studien (Correll 2015; Correll 2016; Kane 2015a) mit Placebo verglichen. Die Analyse ergab einen knapp nicht signifikanten Nachteil von Brexpiprazol gegenüber Placebo (3 RCTs, n=1206, MD=2,89, CI -0,47 bis 6,25).

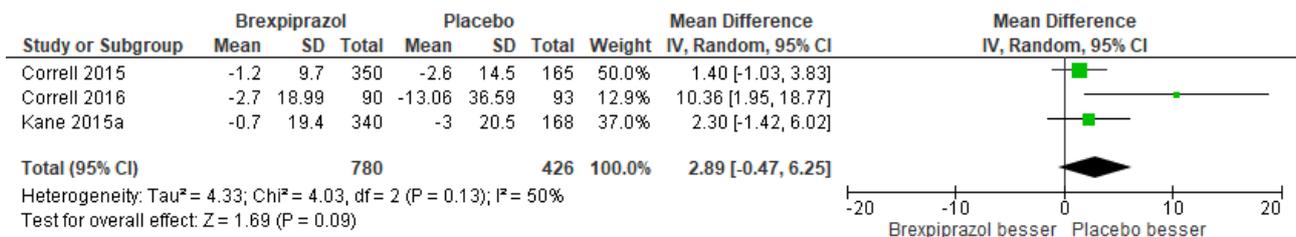


Abbildung 6: Forest plot: Brexiprazol vs. Placebo - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Zwei dieser Studien (Correll 2015; Kane 2015a) berichteten zudem über Hyperprolaktinämie als dichotomes Ereignis, wobei sich auch hier ein knapp nicht signifikanter Nachteil von Brexiprazol gegenüber Placebo zeigte (2 RCTs, n=777, RR=1,69, CI 0,77 bis 3,68, NNH=14, CI 8 bis 100).

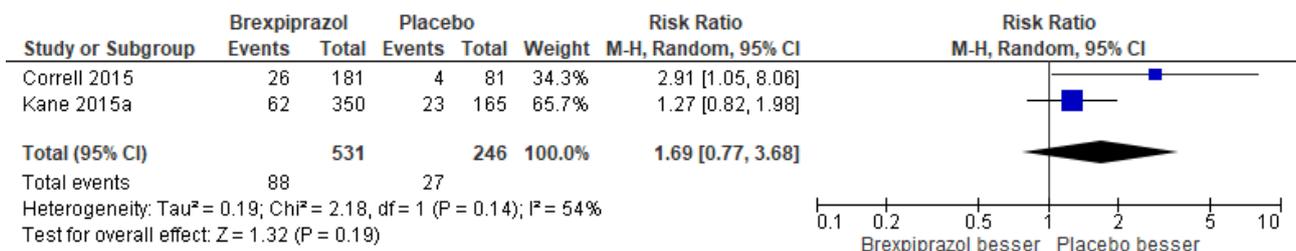


Abbildung 7: Forest plot: Brexiprazol vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.4 Cariprazin vs. Placebo

In vier Studien (Durgam 2014; Durgam 2015; Durgam 2016; Kane 2015b) wurde die Veränderung des Prolaktinspiegels im Studienverlauf bestimmt. Die Auswertung ergab, dass Cariprazin die Prolaktinwerte im Serum signifikant stärker senkt als ein Placebo (4 RCTs, n=1784, MD=-3,98, CI -6,61 bis -1,35).

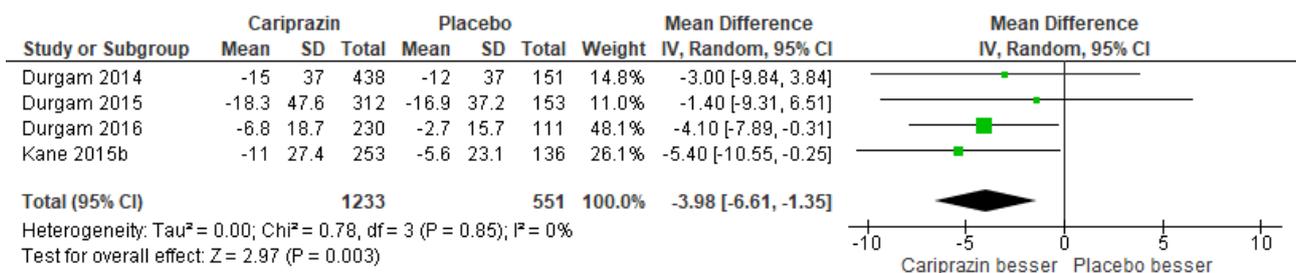


Abbildung 8: Forest plot: Cariprazin vs. Placebo - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.5 Haloperidol vs. Placebo

Elf Studien (Arvanitis 1997; Beasley 1996b; Daniel 2000; Garcia 2009; Kane 2002; Kane 2010; Kleinberg 1999; Potkin 2008, Studie 1; Potkin 2015; Zborowski 1995; Zimbroff 1997) maßen den Prolaktinspiegel der Teilnehmenden. Die Analyse dieser Daten ergab, dass Haloperidol den Prolaktinspiegel signifikant erhöht im Vergleich mit einem Placebo (11 RCTs, n=1337, MD=16,65, CI

12,68 bis 20,62). Es liegt mit  $I^2=53\%$  und  $P=0,02$  eine gewisse Heterogenität vor, allerdings zeigt der Effekt bei zehn der elf Studien signifikant in dieselbe Richtung (Arvanitis 1997:  $n=43$ , MD=16,31, CI 4,87 bis 27,75; Beasley 1996b:  $n=126$ , MD=11,75, CI 6,89 bis 16,61; Daniel 2000:  $n=127$ , MD=12,00, CI -0,87 bis 24,87; Garcia 2009:  $n=123$ , MD=18,96, CI 8,26 bis 29,66; Kane 2002:  $n=191$ , MD=24,30, CI 10,12 bis 38,48; Kane 2010:  $n=220$ , MD=22,00, CI 8,18 bis 35,82; Kleinberg 1999:  $n=106$ , MD=8,00, CI 0,56 bis 15,44; Potkin 2008, Studie 1;  $n=184$ , MD=27,60, CI 19,52 bis 35,68; Potkin 2015:  $n=129$ , MD=22,50, CI 13,89 bis 31,11; Zborowski 1995:  $n=32$ , MD=15,23, CI 5,37 bis 25,09; Zimbroff 1997:  $n=56$ , MD=12,41, CI 5,73 bis 19,09).

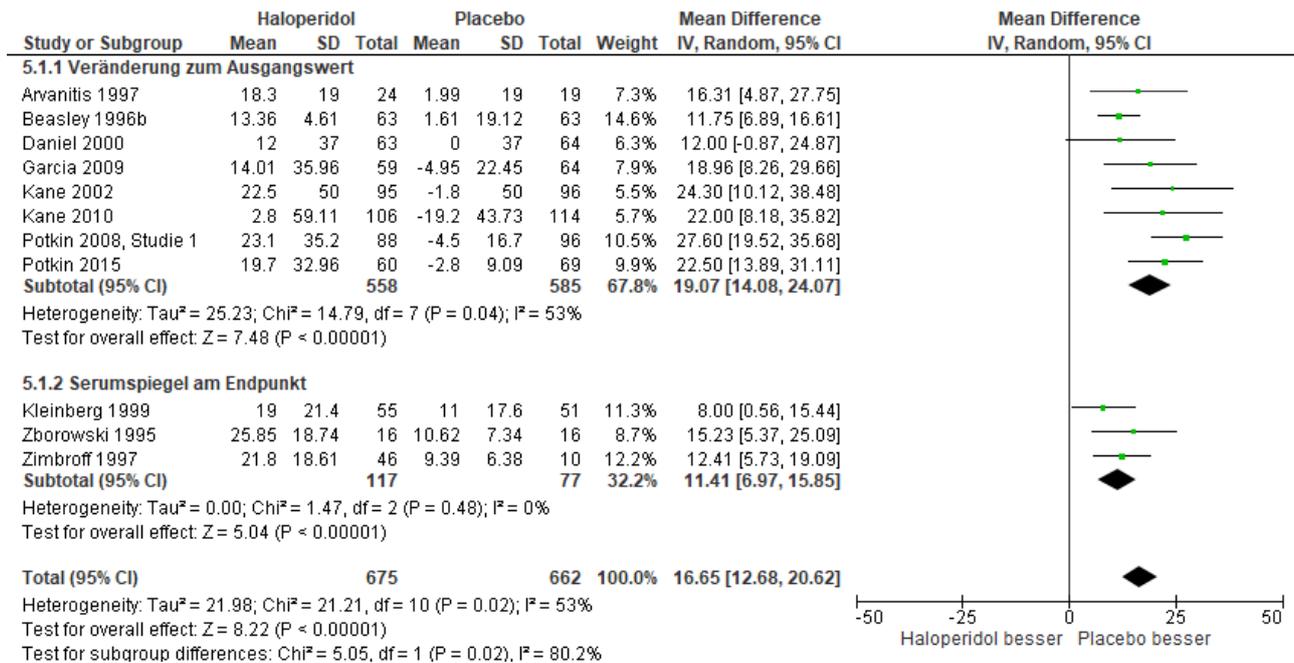


Abbildung 9: Forest plot: Haloperidol vs. Placebo - Prolaktinspiegel im Serum

Die Analyse der vier Studien (Beasley 1996b; Garcia 2009; Kane 2002; Kane 2010), die Hyperprolaktinämie dokumentierten, errechnete ebenfalls eine signifikant größere Prolaktinerhöhung durch Haloperidol in Vergleich mit Placebo (4 RCTs,  $n=654$ , RR=5,44, CI 2,99 bis 9,89, NNH=4, CI 3 bis 7).

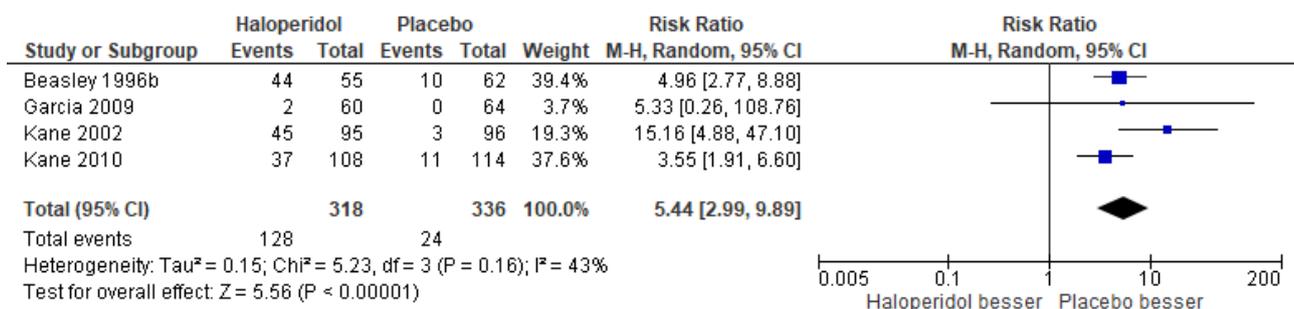


Abbildung 10: Forest plot: Haloperidol vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.6 Iloperidon vs. Placebo

Bei drei Studien (Cutler 2008; Potkin 2008, Studie 1 und 2) wurde die Wirkung von Iloperidon auf den Prolaktinspiegel mit dem eines Placebos verglichen. Die Auswertung ergab einen signifikant höheren Anstieg unter Iloperidon als unter Placebo (3 RCTs, n=772, MD=7,86, CI 4,51 bis 11,20).

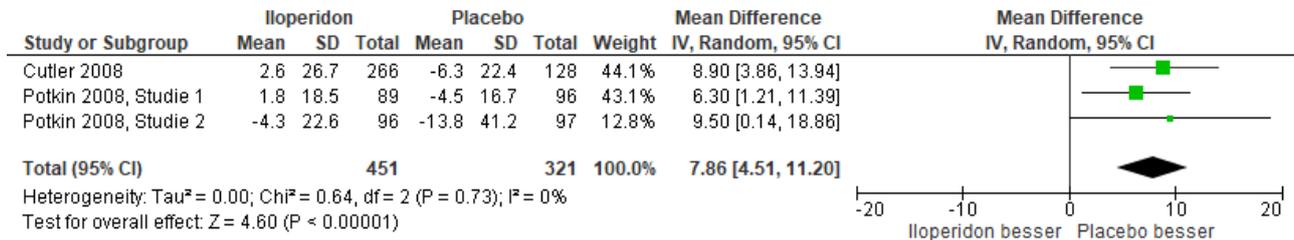


Abbildung 11: Forest plot: Iloperidon vs. Placebo - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Eine der Studien maß zusätzlich die Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie unter den Teilnehmenden. Auch hierbei zeigte sich ein statistisch signifikantes häufigeres Auftreten unter Iloperidon als unter Placebo (Cutler 2008: n=403, RR=9,85, CI 2,42 bis 40,15, NNH=8, CI 6 bis 11).

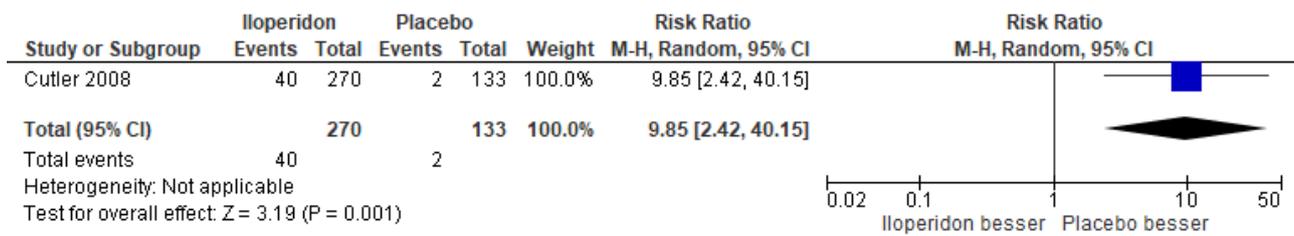


Abbildung 12: Forest plot: Iloperidon vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.7 Lurasidon vs. Placebo

Insgesamt acht Studien (Goldman 2017; Loebel 2013; Loebel 2016; Meltzer 2011; Nakamura 2009; Nasrallah 2013; Ogasa 2013; Potkin 2015) verglichen die Wirkung von Lurasidon auf den Serumprolaktinspiegel mit der eines Placebos. Die Analyse ergab, dass Lurasidon den Prolaktinwert im Vergleich zu einem Placebo statistisch signifikant erhöht (8 RCTs, n=2265, MD= 6,92, CI 4,45 bis 9,40).

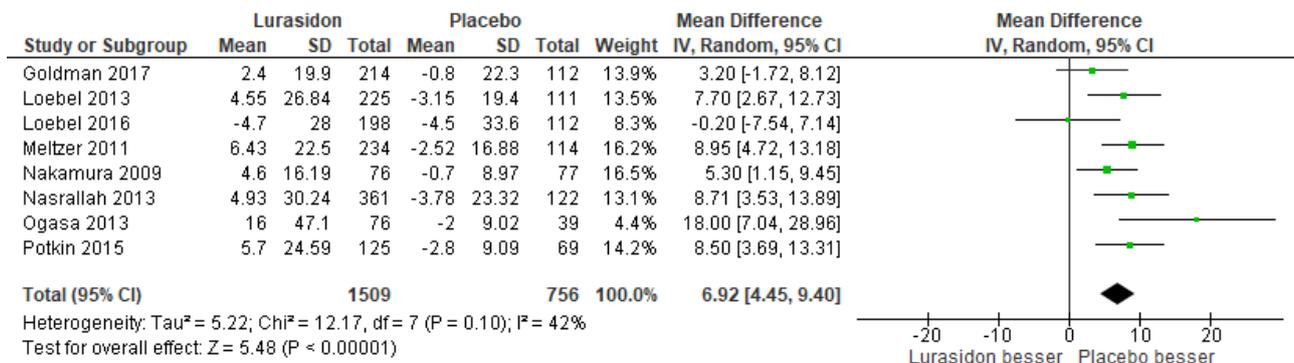


Abbildung 13: Forest plot: Lurasidon vs. Placebo - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Vier dieser Studien (Loebel 2013; Meltzer 2011; Nakamura 2009; Ogasa 2013) dokumentierten zusätzlich, ob bei den Teilnehmenden eine Hyperprolaktinämie vorlag. Das Resultat der Analyse zeigte, dass eine solche unter Therapie mit Lurasidon statistisch signifikant häufiger auftritt als unter Placebo (4 RCTs, n=960, RR=2,67, CI 1,57 bis 4,55, NNH=17, CI 8 bis 100).

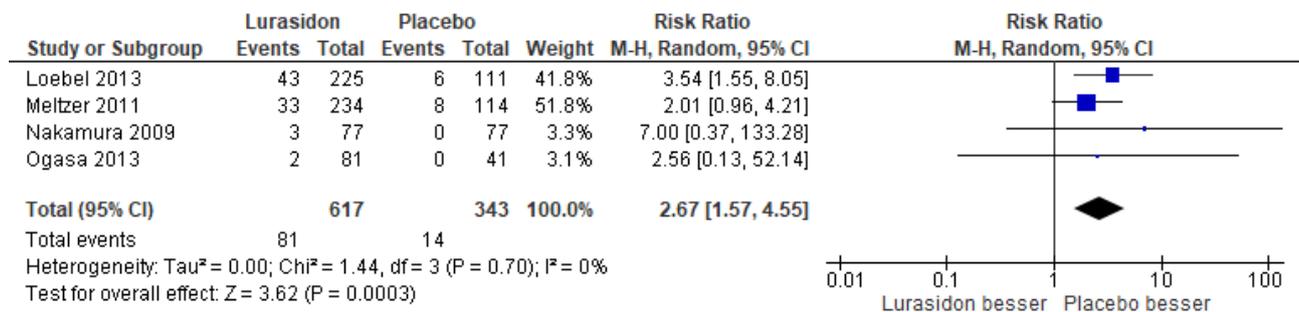


Abbildung 14: Forest plot: Lurasidon vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.8 Olanzapin vs. Placebo

14 Studien (Beasley 1996a; Beasley 1996b; Davidson 2007; Hirayasu 2010; Kane 2007; Kinon 2011; Kryzhanovskaya 2009; Landbloom 2016; Marder 2007; Meltzer 2011; Patil 2007; Schmidt 2012; Hera 041-021; Hera 041-022) erfassten die Prolaktinspiegel ihrer Teilnehmenden beim Vergleich von Olanzapin und Placebo. Die Auswertung dieser Daten demonstrierte eine signifikante Erhöhung der Prolaktinwerte unter Olanzapin im Vergleich mit Placebo (14 RCTs, n=2453, MD=6,09, CI 3,86 bis 8,33). Es lag allerdings eine gewisse Heterogenität vor, wie  $I^2=50\%$  und  $P=0,02$  aufzeigten. Die Effektrichtung aller 14 Studien zeigte jedoch einen Vorteil des Placebos an, sieben davon mit Signifikanz (Hirayasu 2010: n=184, MD=17,96, CI 5,61 bis 30,31; Kinon 2011: n=184, MD=11,02, CI 5,32 bis 16,72; Kryzhanovskaya 2009: n=94, MD=12,10, CI 5,22 bis 18,98; Landbloom 2016: n=143, MD=10,00, CI 2,59 bis 17,41; Meltzer 2011: n=235, MD=7,54, CI 3,76 bis 11,32; Patil 2007: n=95, MD=7,04, CI 0,32 bis 13,76; Schmidt 2012: n=192, MD=8,00, CI 3,86 bis 12,14) und sieben ohne Signifikanz (Beasley 1996a: n=100, MD=1,20, CI -13,30 bis 15,70; Beasley 1996b: n=184, MD=2,99, CI -1,92 bis 7,90; Davidson 2007: n=232, MD=1,20, CI -1,87 bis 4,27; Hera 041-021: n=188, MD=2,00, CI -5,62 bis 9,62; Hera 041-022: n=167, MD=3,00, CI -2,80 bis 8,80; Kane 2007: n=245, MD=3,07, CI -7,97 bis 14,11; Marder 2007: n=210, MD=4,10, CI -0,66 bis 8,86).

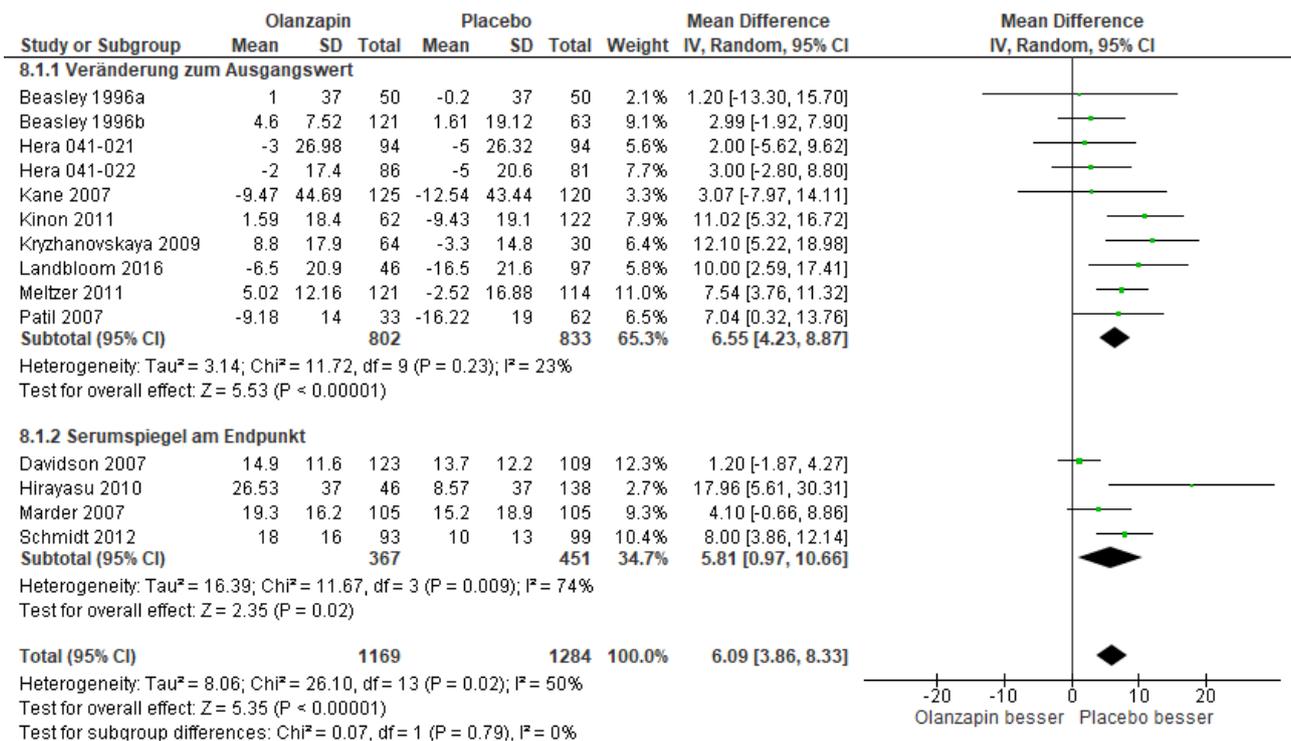


Abbildung 15: Forest plot: Olanzapin vs. Placebo - Prolaktinspiegel im Serum

Bei sieben dieser Studien (Beasley 1996b; Kryzhanovskaya 2009; Landbloom 2016; Meltzer 2011; Patil 2007; Hera 041-021; Hera 041-022) wurde zusätzlich erfasst, wie viele der Teilnehmenden eine Hyperprolaktinämie aufwiesen. Auch hier zeigte sich der signifikante Vorteil eines Placebos gegenüber Olanzapin (7 RCTs, n=1094, RR=2,35, CI 1,66 bis 3,33, NNH=6, CI 3 bis 50).

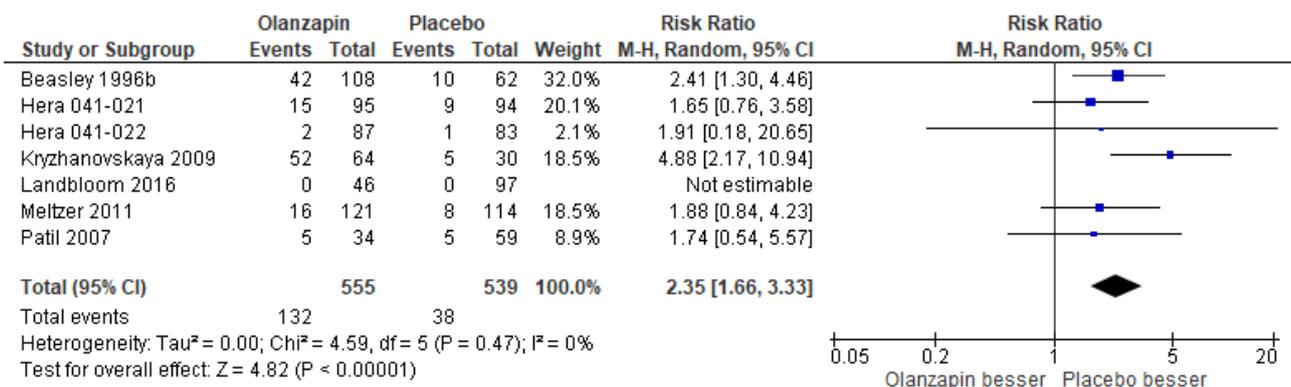


Abbildung 16: Forest plot: Olanzapin vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.9 Paliperidon vs. Placebo

Bei neun Studien (Canuso 2009; Canuso 2010a; Canuso 2010b; Coppola 2011; Davidson 2007; Hirayasu 2010; Kane 2007; Marder 2007; Singh 2011) wurde deren Effekt auf den Prolaktinspiegel im Serum gemessen. Insgesamt zeigte die Analyse eine signifikante, deutlich größere Erhöhung der Prolaktinwerte durch Paliperidon als durch Placebo (9 RCTs, n=2158, MD=45,86, CI 36,46 bis 55,25).

$I^2=89\%$  und  $P<0,00001$  weisen auf die Möglichkeit einer deutlichen Heterogenität hin. Einzelne betrachtet weisen sämtliche neun Studien einen signifikanten Vorteil von Placebo gegenüber Paliperidon aus (Canuso 2009:  $n=238$ ,  $MD=47,30$ ,  $CI$  39,24 bis 55,36; Canuso 2010a:  $n=313$ ,  $MD=29,40$ ,  $CI$  21,84 bis 36,96; Canuso 2010b:  $n=309$ ,  $MD=43,70$ ,  $CI$  35,67 bis 51,73; Coppola 2011:  $n=114$ ,  $MD=51,50$ ,  $CI$  34,65 bis 68,35; Davidson 2007:  $n=226$ ,  $MD=58,60$ ,  $CI$  47,81 bis 69,39; Hirayasu 2010:  $n=272$ ,  $MD=60,45$ ,  $CI$  51,65 bis 69,25; Kane 2007:  $n=234$ ,  $MD=60,09$ ,  $CI$  48,38 bis 71,80; Marder 2007:  $n=327$ ,  $MD=45,00$ ,  $CI$  36,39 bis 53,61; Singh 2011:  $n=125$ ,  $MD=20,11$ ,  $CI$  11,58 bis 28,64).

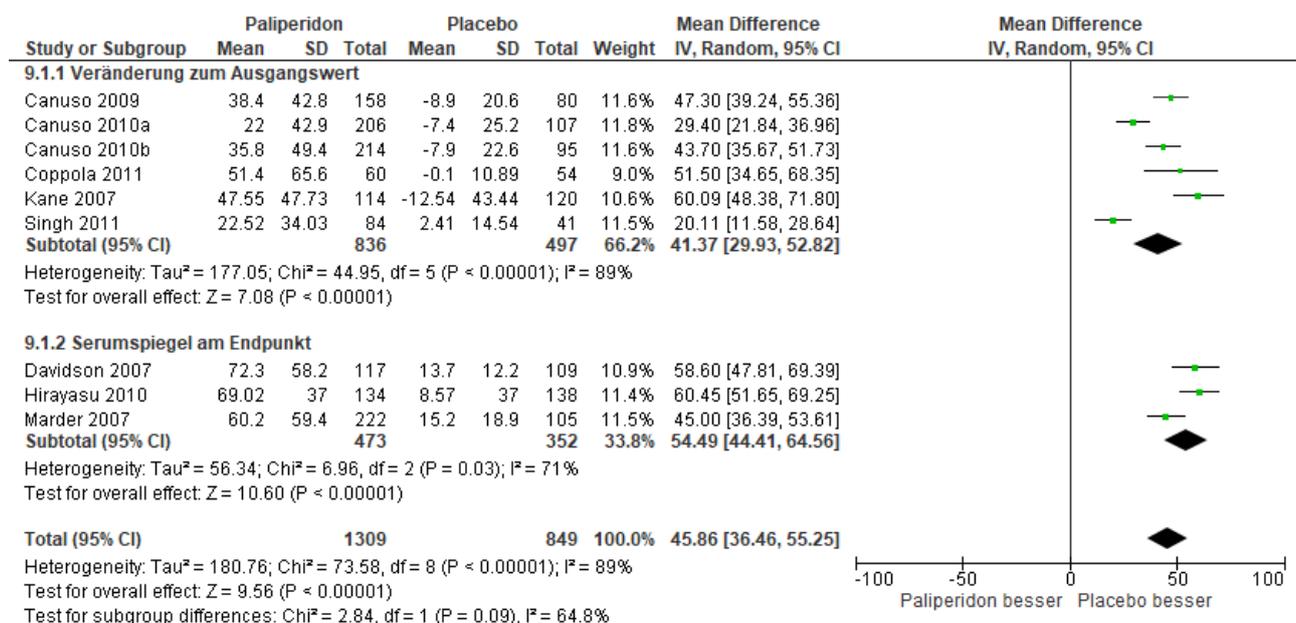


Abbildung 17: Forest plot: Paliperidon vs. Placebo - Prolaktinspiegel im Serum

### 3.5.10 Quetiapin vs. Placebo

Bei zehn Studien (Arvanitis 1997; Borison 1996; Canuso 2009; Cutler 2010; Findling 2012; Kahn 2007; Lindenmayer 2008; Loebel 2013; Potkin 2006; Small 1997) wurden die Veränderungen der Prolaktinwerte im Serum unter der Gabe von Quetiapin oder Placebo gemessen. Die Untersuchungen zeigten keinen signifikanten Unterschied (10 RCTs,  $n=2551$ ,  $MD=0,05$ ,  $CI$  -1,67 bis 1,78).

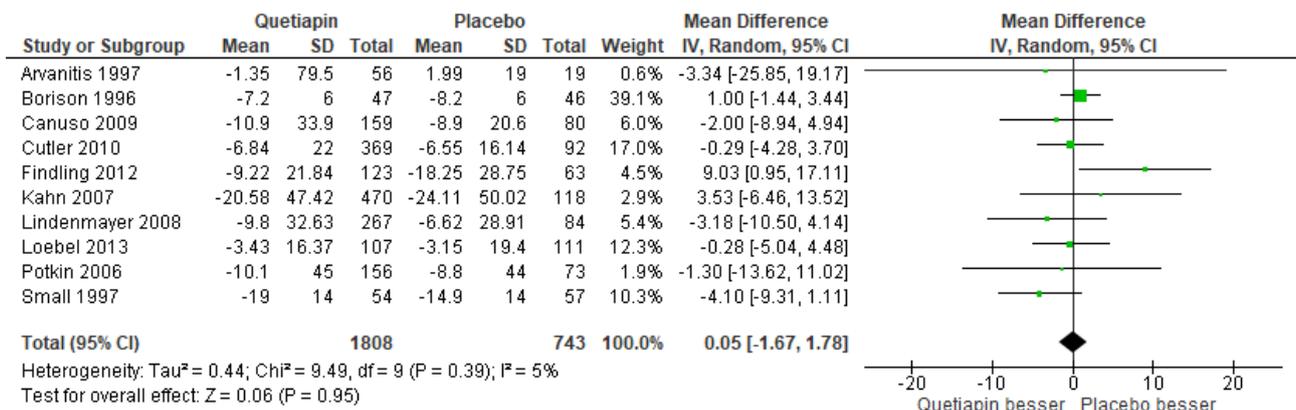


Abbildung 18: Forest plot: Quetiapin vs. Placebo - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Bei vier der Studien (Borison 1996; Findling 2012; Loebel 2013; van Kammen 1996) wurde zusätzlich die Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie unter den Teilnehmenden dokumentiert. In der Summe zeigte auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen dem Antipsychotikum und Placebo. (4 RCTs, n=429, RR=1,05, CI 0,43 bis 2,58).

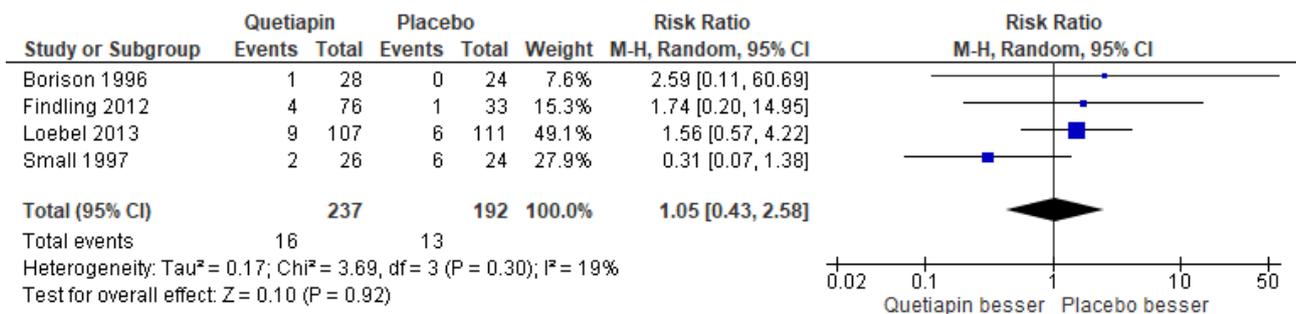


Abbildung 19: Forest plot: Quetiapin vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.11 Risperidon vs. Placebo

Bei zwölf Studien (Casey 2008; Durgam 2014; Geffen 2012; Haas 2009; Kleinberg 1999; Lieberman 2016; Litman 2016; Potkin 2008, Studie 2; Potkin 2003; Potkin 2006; Potkin 2007; Yeung 2007) wurde der Einfluss von Risperidon auf die Prolaktinspiegel der Teilnehmenden mit dem eines Placebos verglichen. Insgesamt zeigte sich eine signifikante, deutliche Erhöhung der Werte durch Risperidon (12 RCTs, n=2192, MD=38,06, CI 29,80 bis 46,33). Dabei gab es mit I<sup>2</sup>=57% und P=0,01 allerdings Anzeichen auf das Vorliegen von Heterogenität. In der Einzelbetrachtung ergaben alle zwölf Studien einen signifikanten Vorteil von Placebo gegenüber Risperidon (Casey 2008: n=230, MD=28,77, CI 14,55 bis 42,99; Durgam 2014: n=291, MD=37,00, CI 28,49 bis 45,51; Geffen 2012: n=157, MD=49,13, CI 37,96 bis 60,30; Haas 2009: n=160, MD=38,00, CI 27,77 bis 48,23; Kleinberg 1999: n=96, MD=8,00, CI 2,10 bis 13,90; Lieberman 2016: n=167, MD=34,20, CI 23,47 bis 44,93; Litman 2016: n=86, MD=27,00, CI 24,63 bis 29,37; Potkin 2003: n=186, MD=47,80, CI 40,90 bis 54,70; Potkin 2006: n=226, MD=49,10, CI 36,92 bis 61,28; Potkin 2007: n=116, MD=49,10, CI 36,92 bis 61,28;

Potkin 2008, Studie 2: n=177, MD=48,30, CI 35,61 bis 60,99; Yeung 2007: n=300, MD=34,00, CI 17,03 bis 50,97).

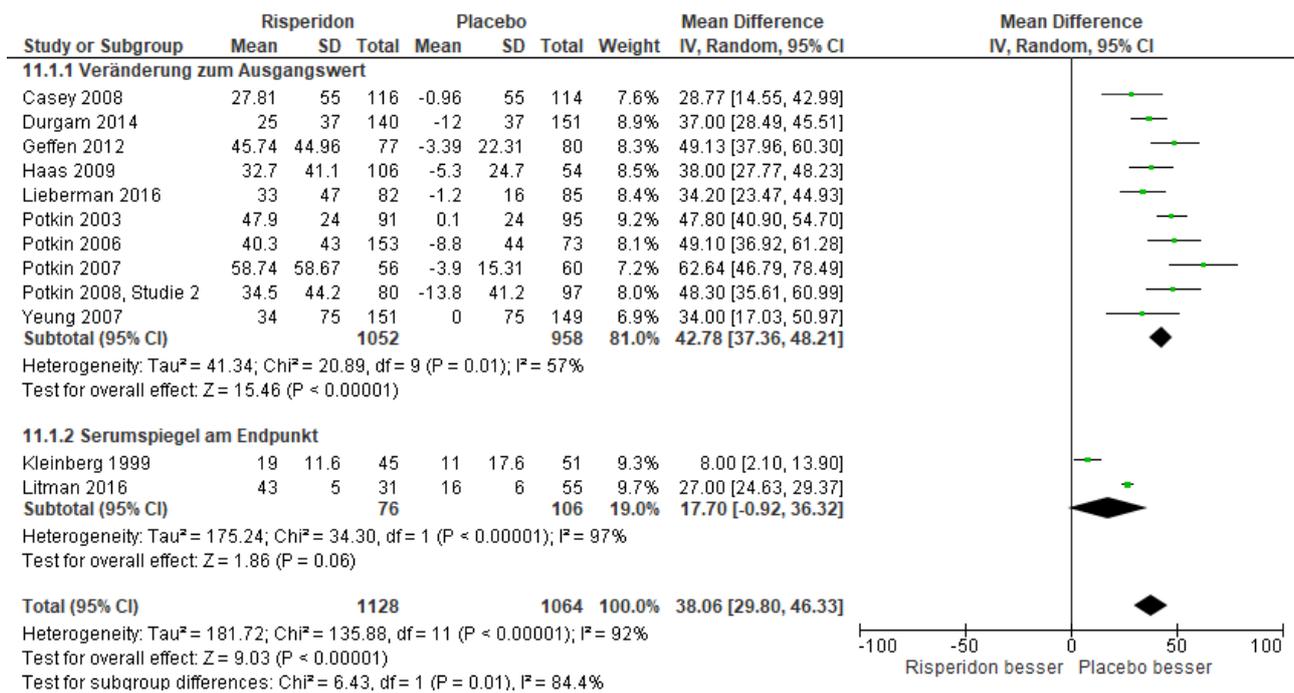


Abbildung 20: Forest plot: Risperidon vs. Placebo - Prolaktinspiegel im Serum

Drei der Studien notierten zusätzlich die Anzahl ihrer Teilnehmenden mit Hyperprolaktinämie. Eine solche trat unter Risperidon signifikant häufiger auf als unter Placebo (3 RCTs, n=532, RR=8,34, CI 3,51 bis 19,83, NNH=1, CI 1 bis 2), allerdings gab es mit I<sup>2</sup>=73% und P=0,02 Anzeichen für das Vorliegen einer Heterogenität. Für sich betrachtet zeigte jede der drei Studien einen signifikanten Vorteil von Placebo im Vergleich mit Risperidon (Casey 2008: n=230, RR=4,65, CI 2,84 bis 7,62; Potkin 2003: n=186, RR=8,56, CI 4,74 bis 15,45; Potkin 2007: n=116, RR= 47,14, CI 6,72 bis 330,81).

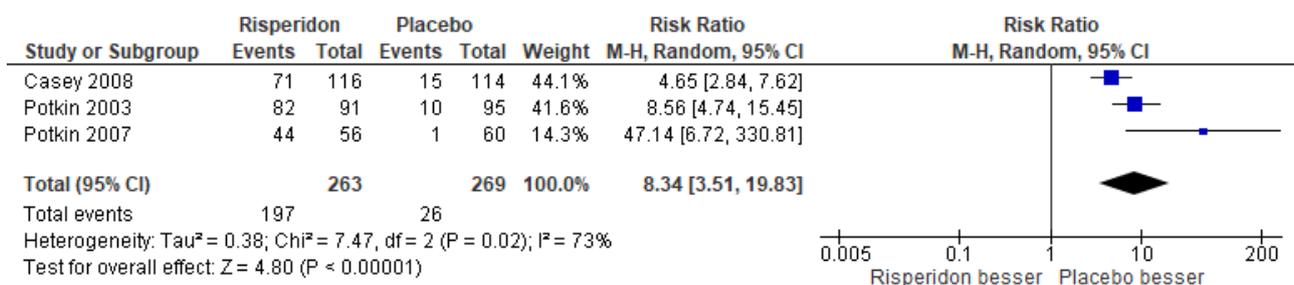


Abbildung 21: Forest plot: Risperidon vs. Placebo – Hyperprolaktinämie

### 3.5.12 Sertindol vs. Placebo

Drei Studien (van Kammen 1996; Zborowski 1995; Zimbroff 1997) dokumentierten den Einfluss auf die Prolaktinspiegel der Teilnehmenden durch Sertindol oder Placebo. Die Analyse zeigte eine signifikante Erhöhung unter der Therapie mit Sertindol (3 RCTs, n=179, MD=8,70, CI 4,25 bis 13,14).

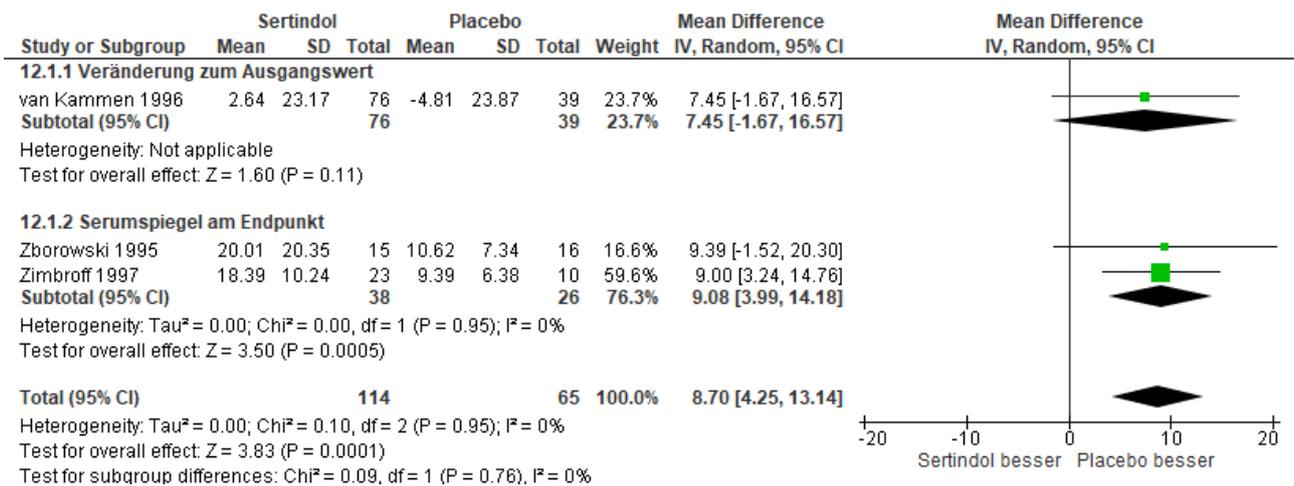


Abbildung 22: Forest plot: Sertindol vs. Placebo - Prolaktinspiegel im Serum

### 3.5.13 Ziprasidon vs. Placebo

Bei einer Studie wurden die Prolaktinwerte der teilnehmenden Patienten gemessen. Die Analyse ergab eine signifikante Erhöhung der Werte durch Ziprasidon im Vergleich mit Placebo (Cutler 2008: n=262, MD=8,20, CI 2,33 bis 15,07).

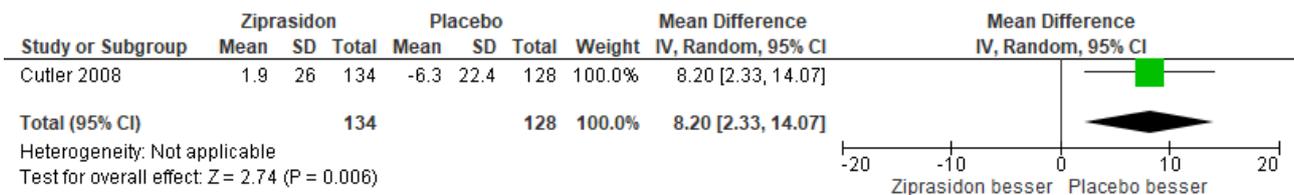


Abbildung 23: Forest plot: Ziprasidon vs. Placebo - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselbe Studie protokollierte auch, ob bei einem Teilnehmenden eine Hyperprolaktinämie vorlag. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Placebo im Vergleich mit Ziprasidon (Cutler 2008: n=270, RR=6,31, CI 1,45 bis 27,43, NNH=13, CI 8 bis 33).

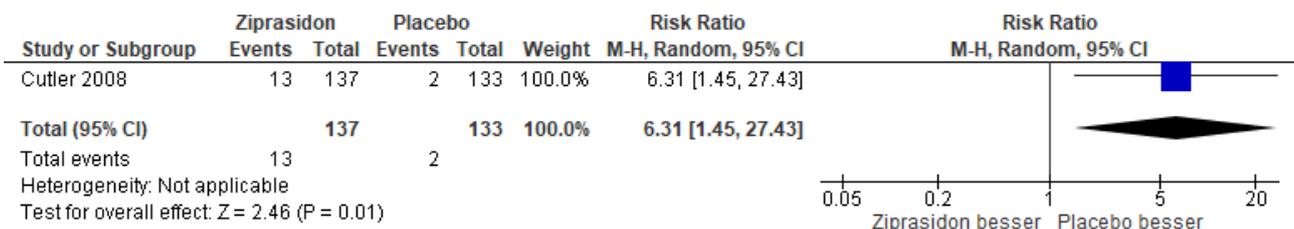


Abbildung 24: Forest plot: Ziprasidon vs. Placebo - Hyperprolaktinämie

### 3.5.14 Amisulprid vs. Haloperidol

Bei drei Studien (Colonna 2000; Ebrinc 2004; Kahn 2008) wurde der Prolaktinspiegel im Serum gemessen. Es ergab sich knapp kein signifikanter Unterschied (3 RCTs, n=232, MD=36,14, CI -3,95 bis 76,23). Zudem zeigte sich eine deutliche Heterogenität (I<sup>2</sup>=94%, P<0,00001). Grund hierfür könnte

die unterschiedliche Geschlechterverteilung sein, da insbesondere Ebrinc 2004 abzuweichen scheint (Verhältnis Männer zu Frauen: Colonna 2000 67%:33%, Ebrinc 2004 100%:0%, Kahn 2008 60%:40%). Ein weiterer Unterschied ist die Studiendauer; hier war Ebrinc 2004 mit sechs Wochen deutlich kürzer als die beiden anderen Studien mit je 52 Wochen.

Analysiert man die beiden Studien mit einem Geschlechterverhältnis von etwa 2:1 gemeinsam, zeigt sich mit  $I^2=0\%$  ein signifikanter Vorteil von Haloperidol gegenüber Amisulprid (2 RCTs, n=192, MD=56,74, CI 40,87 bis 72,60).

Bei allen drei Studien zeigte der gemessene Effekt in dieselbe Richtung. Einzeln betrachtet rief Amisulprid bei allen drei Studien eine signifikant größere Erhöhung des Prolaktinspiegels als Haloperidol hervor (Colonna 2000: n=118, MD=60,70, CI 42,69 bis 78,71; Ebrinc 2004: n=40, MD=7,60, CI 1,79 bis 13,41; Kahn 2008: n=74, MD=43,00, CI 9,47 bis 76,53).

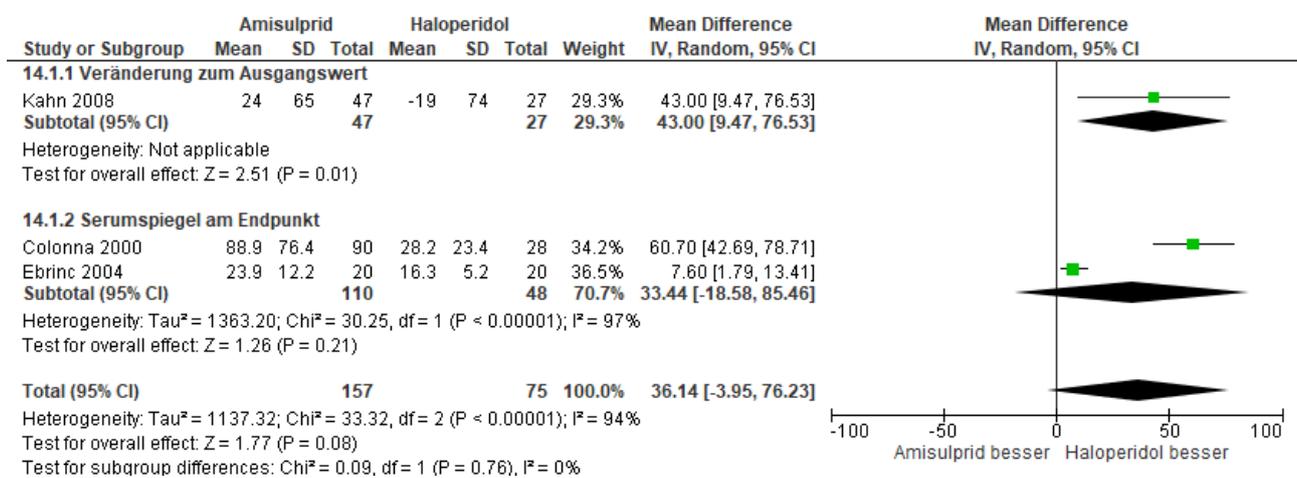


Abbildung 25: Forest plot: Amisulprid vs. Haloperidol - Prolaktinspiegel im Serum

Die Inzidenz einer Hyperprolaktinämie erfasste eine Studie. Hierbei schnitt Haloperidol signifikant besser ab als Amisulprid (Kahn 2008, n=74, RR=2,01, CI 1,30 bis 3,10, NNH=2, CI 2 bis 4).



Abbildung 26: Forest plot: Amisulprid vs. Haloperidol - Hyperprolaktinämie

### 3.5.15 Amisulprid vs. Olanzapin

Eine Studie gab die Veränderung der Prolaktinspiegel zum Ausgangswert an. Sie zeigte, dass Amisulprid den Serumspiegel von Prolaktin signifikant mehr erhöht als Olanzapin (Kahn 2008: n=105, MD=33,00, CI 12,24 bis 53,76).

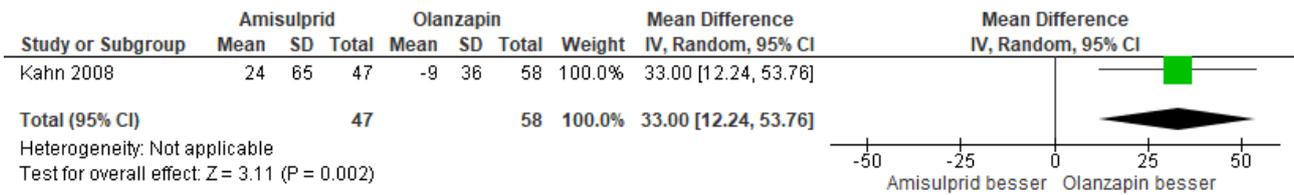


Abbildung 27: Forest plot: Amisulprid vs. Olanzapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselbe Studie gab auch als einzige für diesen Vergleich an, wie häufig eine Hyperprolaktinämie diagnostiziert wurde. Auch hier schnitt Olanzapin signifikant besser als Amisulprid ab (Kahn 2008: n=105, RR=1,79, CI 1,36 bis 2,35, NNH=3, CI 2 bis 4).

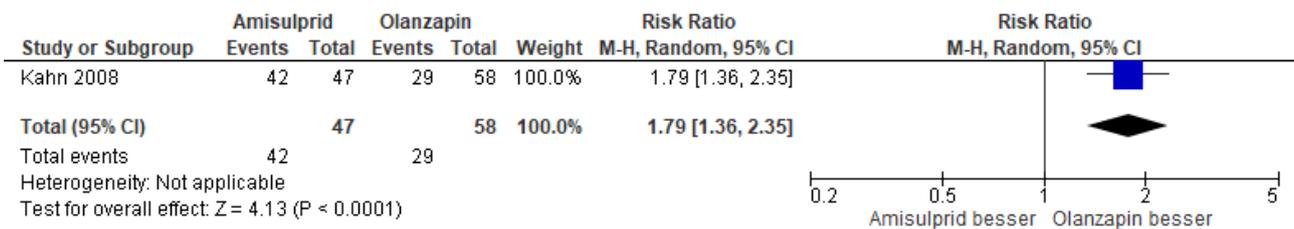


Abbildung 28: Forest plot: Amisulprid vs. Olanzapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.16 Amisulprid vs. Quetiapin

Bei einer Studie wurde die Veränderung des Prolaktinspiegels im Vergleich mit dem Ausgangswert gemessen und ergab, dass Quetiapin den Serumspiegel signifikant weniger erhöht als Amisulprid (Kahn 2008: n=84, MD=33,00, CI 12,20 bis 53,80).

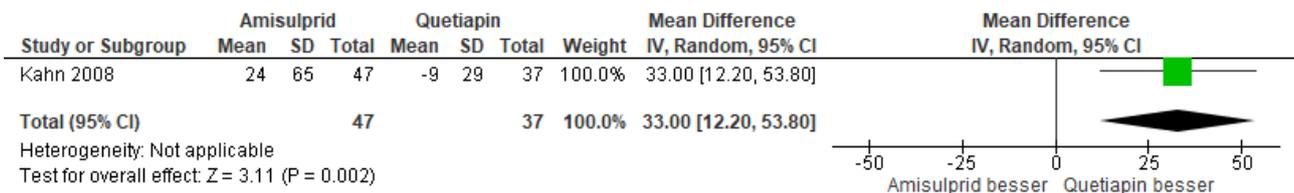


Abbildung 29: Forest plot: Amisulprid vs. Quetiapin – Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Bei derselben Studie wurde als einziger die Inzidenz der Hyperprolaktinämie gemessen und ergab ebenfalls einen signifikanten Vorteil von Quetiapin gegenüber Amisulprid (Kahn 2008: n=84, RR=2,20, CI 1,47 bis 3,30, NNH=2, CI 1 bis 3).

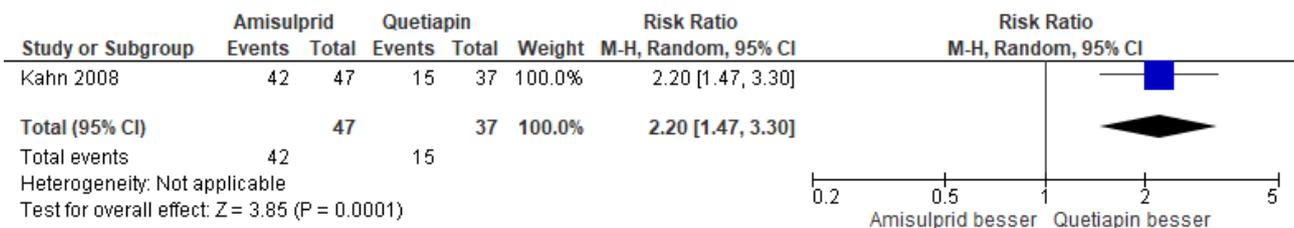


Abbildung 30: Forest plot: Amisulprid vs. Quetiapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.17 Amisulprid vs. Risperidon

Der Prolaktinwert am Endpunkt wurde bei einer Studie bestimmt, die einen nicht signifikanten Vorteil von Risperidon gegenüber Amisulprid aufzeigte (Kim 2007: n=87, MD=16,00, CI -7,39 bis 39,39).

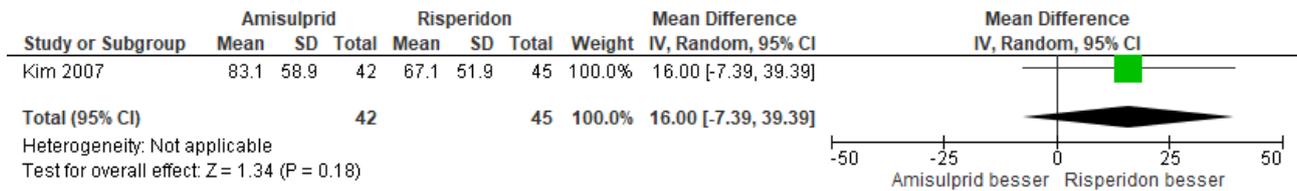


Abbildung 31: Forest plot: Amisulprid vs. Risperidon: Prolaktinspiegel am Endpunkt

### 3.5.18 Amisulprid vs. Ziprasidon

Der Prolaktinspiegel wurde bei einer Studie als Veränderung zum Ausgangswert angegeben. Dies zeigte einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon im Vergleich mit Amisulprid (Kahn 2008: n=71, MD=81,00, CI 39,77 bis 122,23).

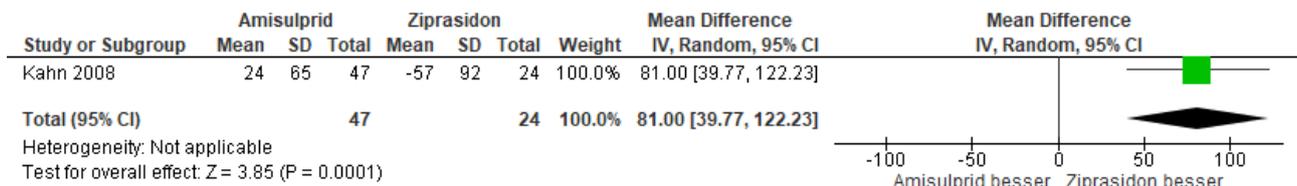


Abbildung 32: Forest plot: Amisulprid vs. Ziprasidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

In derselben Studie wurde auch über die Inzidenz der Hyperprolaktinämie berichtet. Der Vergleich ergab auch hier eine signifikant größere Erhöhung des Prolaktinspiegels durch Amisulprid im Vergleich mit Ziprasidon (Kahn 2008: n=71, RR=1,79, CI 1,18 bis 2,70, NNH=3, CI 2 bis 6).

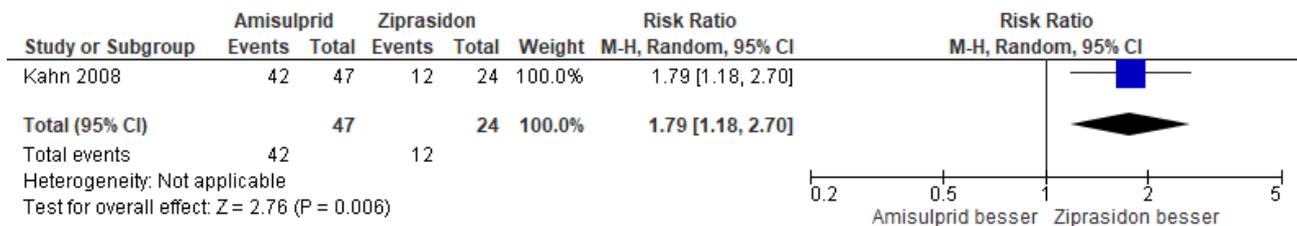


Abbildung 33: Forest plot: Amisulprid vs. Ziprasidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.19 Aripiprazol vs. Brexpiprazol

Die Veränderung des Prolaktinspiegels durch Aripiprazol und Brexpiprazol wurde in zwei Studien (Citrome 2016; Correll 2016) gemessen. Im Vergleich zeigt sich ein geringer, aber signifikanter Vorteil von Aripiprazol (2 RCTs, n=237, MD=-3,72, CI -7,11 bis -0,33).

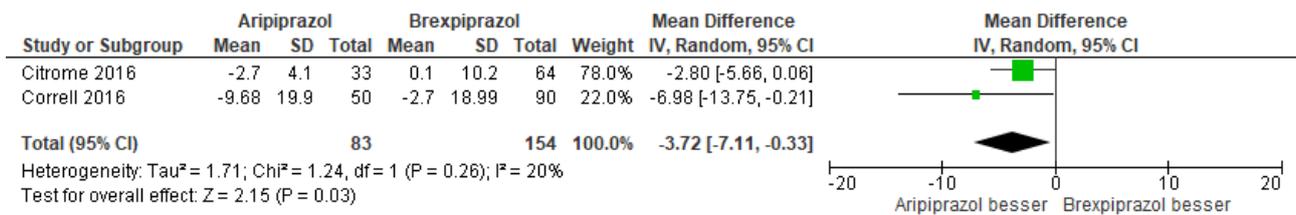


Abbildung 34: Forest plot: Aripiprazol vs. Brexiprazol - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.20 Aripiprazol vs. Cariprazin

Eine Studie untersuchte den Einfluss von Aripiprazol und Cariprazin auf den Prolaktinspiegel und berichtete von einem geringen, nicht signifikanten Vorteil von Aripiprazol (Durgam 2015, n=464, MD=-2,30, CI -9,66 bis 5,06)

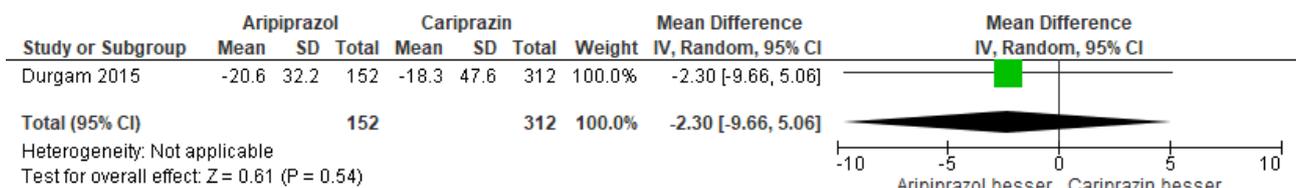


Abbildung 35: Forest plot: Aripiprazol vs. Cariprazin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.21 Aripiprazol vs. Haloperidol

Drei Studien (Daniel 2000; Kane 2002; Kasper 2003) verglichen die Veränderungen der Prolaktinwerte im Serum. Hierbei schnitt Aripiprazol signifikant besser ab als Haloperidol (3 RCTs, n=540, MD=-27,20, CI -38,65 bis -15,74).

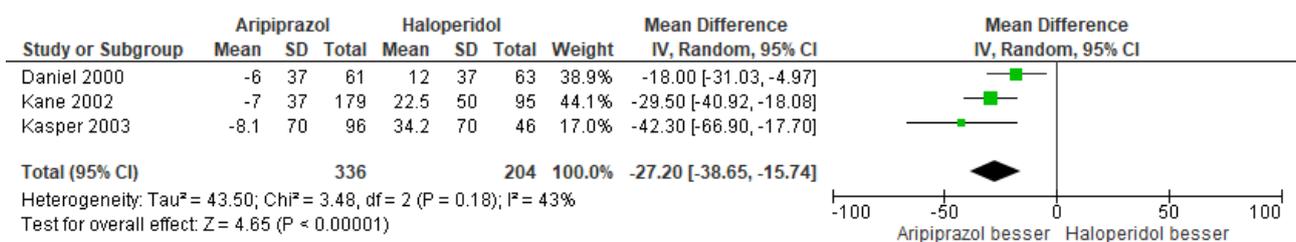


Abbildung 36: Forest plot: Aripiprazol vs. Haloperidol - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Zwei Studien (Kane 2002; Kasper 2003) gaben Daten über Hyperprolaktinämie als dichotomem Parameter an. Es zeigte sich ein signifikant höheres relatives Risiko unter Haloperidol im Vergleich mit Aripiprazol (2 RCTs, n=416, RR=0,06, CI 0,03 bis 0,11, NNH=2, CI 2 bis 3).

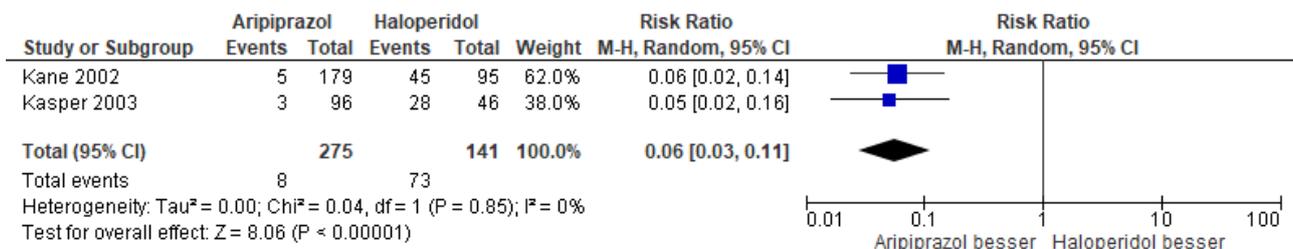


Abbildung 37: Forest plot: Aripiprazol vs. Haloperidol - Hyperprolaktinämie

### 3.5.22 Aripiprazol vs. Olanzapin

Bei drei Studien (Fleischhacker 2009; Kane 2009; Kinon 2008) wurde die Veränderung des Prolaktinspiegels von Studienbeginn zum Endpunkt untersucht (3 RCTs, n=1854, MD=-11,93, CI -16,67 bis -7,19). Olanzapin erhöhte die Werte dabei signifikant stärker als Aripiprazol, allerdings liegt bei diesem Vergleich mit I<sup>2</sup>=66% und P=0,05 eine grenzwertige Heterogenität vor. Die Studie, bei der es sich um den Ausreißer im Vergleich mit den beiden anderen handelt, unterschied sich von diesen insbesondere in der Studiendauer (Fleischhacker 2009: 52 Wochen, Kane 2009: 28 Wochen, Kinon 2008: 5 Tage), während die anderen betrachteten Charakteristika wie Geschlechterverteilung und Dosierung der Antipsychotika relativ ähnlich erscheinen. Schließt man die sehr kurze Studie von der Analyse aus, zeigt sich mit I<sup>2</sup>=0% ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Aripiprazol gegenüber Haloperidol (2 RCTs, n=1261, MD=-9,35, CI -13,25 bis -5,45). Die Effektrichtung bei allen drei Studien war dieselbe. Ein signifikanter Unterschied liegt auch jeweils vor, wenn die drei Studien einzeln betrachtet werden (Fleischhacker 2009: n=695, MD=-9,90, CI -15,70 bis -4,10; Kane 2009: n=566, MD=-8,89, CI -14,16 bis -3,62; Kinon 2008: n=593, MD=-15,76, CI -19,21 bis -12,31).

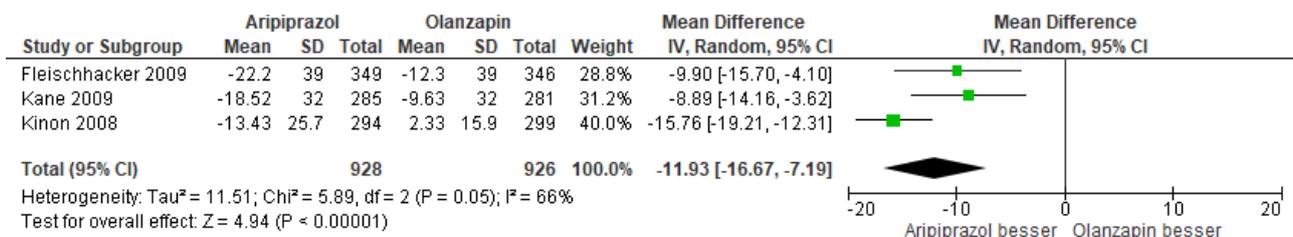


Abbildung 38: Forest plot: Aripiprazol vs. Olanzapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Vier Studien (Fleischhacker 2009; Kane 2009; McQuade 2004; Newcomer 2008) verglichen die Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie. Aripiprazol schnitt dabei signifikant besser ab als Olanzapin (4 RCTs, n=1354, RR=0,20, CI 0,13 bis 0,31, NNH=3, CI 2 bis 5).

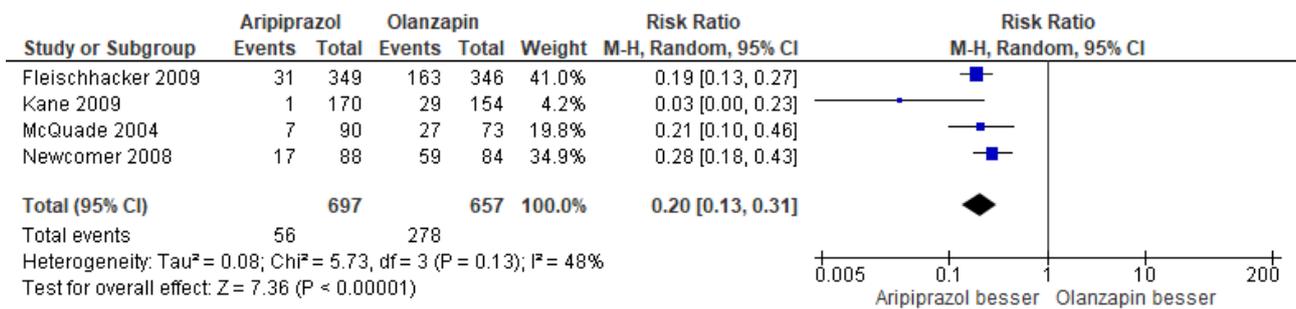


Abbildung 39: Forest plot: Aripiprazol vs. Olanzapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.23 Aripiprazol vs. Paliperidon

Eine Studie verglich Aripiprazol mit Paliperidon und dokumentierte dabei die Prolaktinspiegel der Teilnehmenden. Die Auswertung ergab einen signifikanten Vorteil von Aripiprazol gegenüber Paliperidon (Savitz 2015: n=189, MD=-32,80, CI -40,70 bis -24,90).

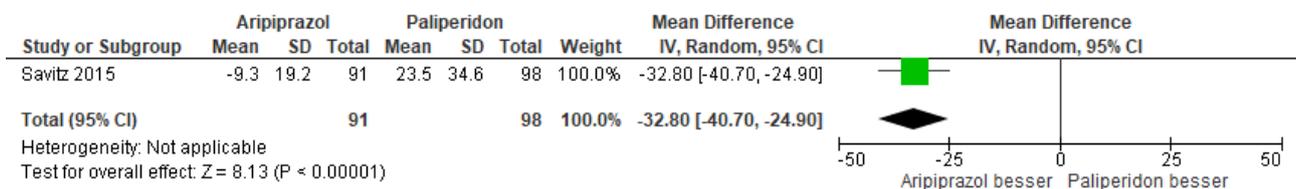


Abbildung 40: Forest plot: Aripiprazol vs. Paliperidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselbe Studie berichtete auch Zahlen zur Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie bei den Teilnehmenden an, dabei zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Aripiprazol gegenüber Paliperidon (Savitz 2015: n=196, RR=0,09, CI 0,04 bis 0,21, NNH=2, CI 2 bis 2).



Abbildung 41: Forest plot: Aripiprazol vs. Paliperidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.24 Aripiprazol vs. Quetiapin

Die Veränderung der Prolaktinspiegel zum Ausgangswert wurde bei einer Studie gemessen. Die Auswertung ergab knapp nicht signifikanten Vorteil von Aripiprazol gegenüber Quetiapin (Perez-Iglesias 2014: n=104, MD=-17,90, CI -36,72 bis 0,92).

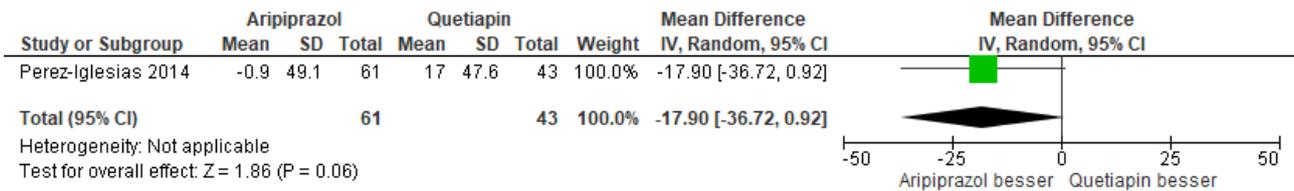


Abbildung 42: Forest plot: Aripiprazol vs. Quetiapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.25 Aripiprazol vs. Risperidon

Bei vier Studien (Chan 2007; de Boer 2011; Potkin 2003; Robinson 2015) wurde der Prolaktinspiegel im Serum bestimmt. Der Vergleich ergab einen deutlich signifikanten Vorteil von Aripiprazol gegenüber Risperidon (4 RCTs, n=571, MD=-54,38, CI -59,58 bis -49,19).

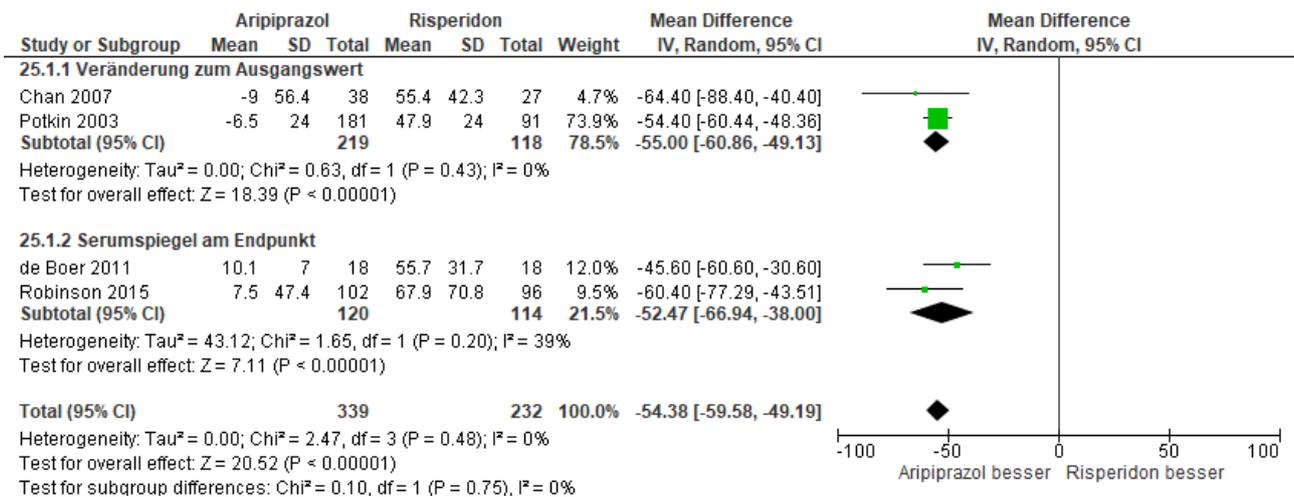


Abbildung 43: Forest plot: Aripiprazol vs. Risperidon - Prolaktinspiegel im Serum

Bei zwei Studien (Chan 2007; Potkin 2003) wurde die Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie bei den Teilnehmenden dokumentiert. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Aripiprazol im Vergleich mit Risperidon (2 RCTs, n=339, RR=0,05, CI 0,02 bis 0,09, NNH=1, CI 1 bis 1).

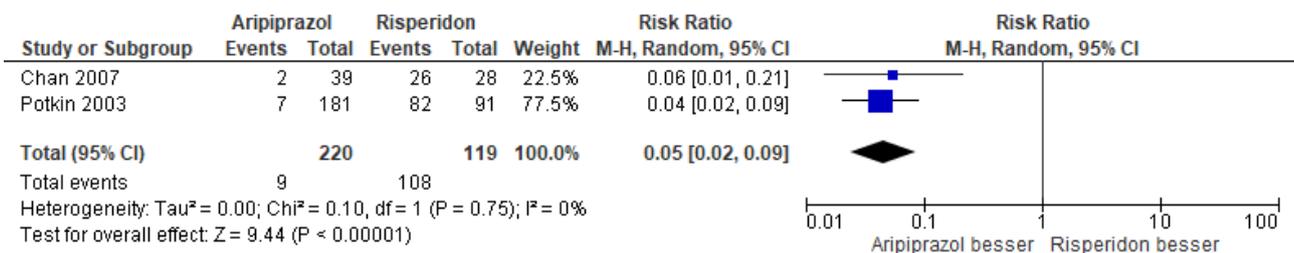


Abbildung 44: Forest plot: Aripiprazol vs. Risperidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.26 Aripiprazol vs. Ziprasidon

Bei einer Studie wurde die Veränderung der Prolaktinspiegel der Teilnehmenden gemessen. Die Auswertung ergab einen statistisch signifikant größeren Prolaktinanstieg unter Ziprasidon im

Vergleich zu Aripiprazol (Perez-Iglesias 2014: n=108, MD=-22,70, CI -38,08 bis -7,32).

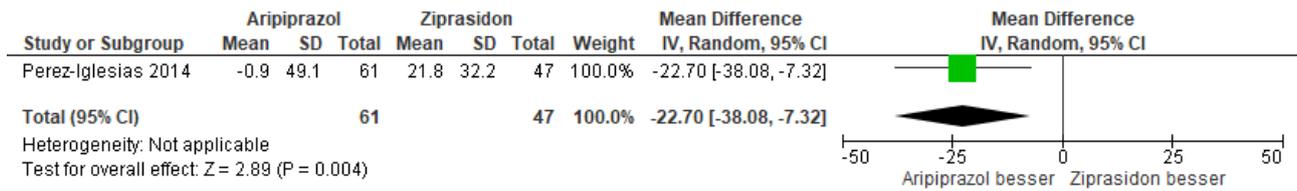


Abbildung 45: Forest plot: Aripiprazol vs. Ziprasidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Eine Studie untersuchte das Auftreten einer Hyperprolaktinämie, dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Aripiprazol und Ziprasidon (Zimbroff 2007: n=253, RR=0,33, CI 0,01 bis 7,92). Allerdings wurde unter den 253 Teilnehmenden insgesamt nur ein Fall von Hyperprolaktinämie dokumentiert, was vermuten lässt, dass die Prolaktinwerte entweder nicht systematisch gemessen wurden oder der nicht angegebene Grenzwert zu hoch gewählt wurde. Daher hat dieses Resultat nur eine begrenzte Aussagekraft.

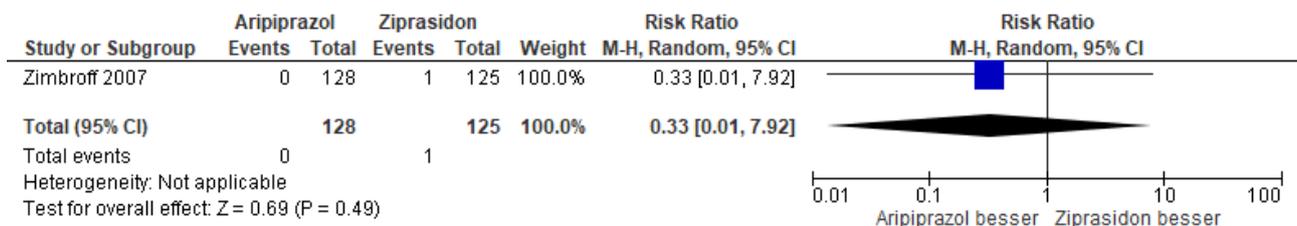


Abbildung 46: Forest plot: Aripiprazol vs. Ziprasidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.27 Asenapin vs. Haloperidol

Bei einer Studie wurde die Veränderung vom Studienbeginn bis zum Endpunkt gemessen. Sie zeigte eine signifikant größere Erhöhung der Prolaktinspiegel unter Haloperidol als unter Asenapin (Kane 2010: n=309, MD=-16,00, CI -28,51 bis -3,49).

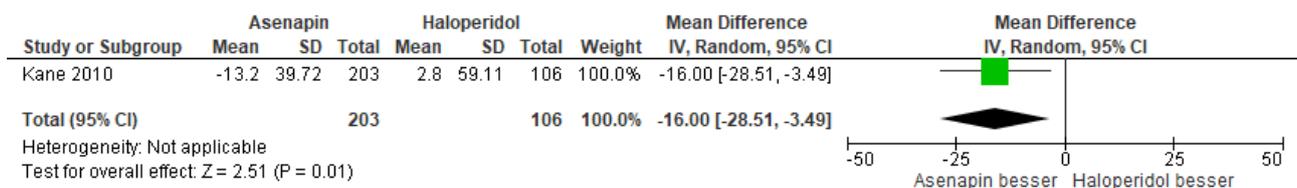


Abbildung 47: Forest plot: Asenapin vs. Haloperidol - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselbe Studie dokumentierte auch das Auftreten einer Hyperprolaktinämie. Der Vorteil von Asenapin gegenüber Haloperidol war dabei ebenfalls signifikant (Kane 2010: n=312, RR=0,41, CI 0,27 bis 0,64, NNH=5, CI 3 bis 10).

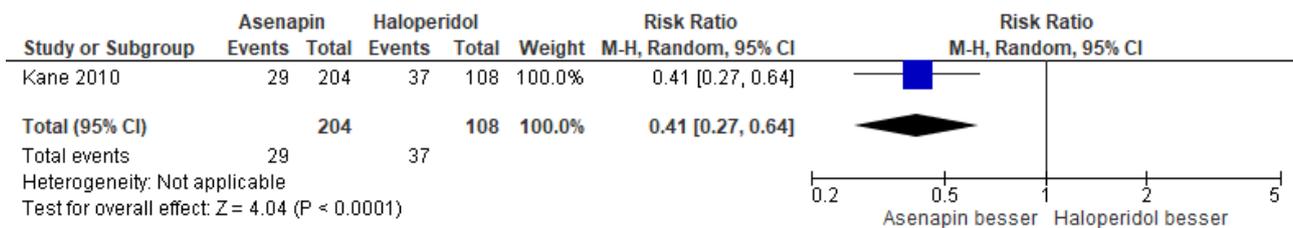


Abbildung 48: Forest plot: Asenapin vs. Haloperidol: Hyperprolaktinämie

### 3.5.28 Asenapin vs. Olanzapin

Bei sechs Studien (Buchanan 2012 östliche und westliche Hemisphäre; Hera 041-021; Hera 041-022; Landbloom 2016; Schoemaker 2010) wurde die Veränderung des Prolaktinspiegel im Studienverlauf gemessen. Der Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Asenapin und Olanzapin (6 RCTs, n=2643, MD=-0,06, CI -2,82 bis 2,71).

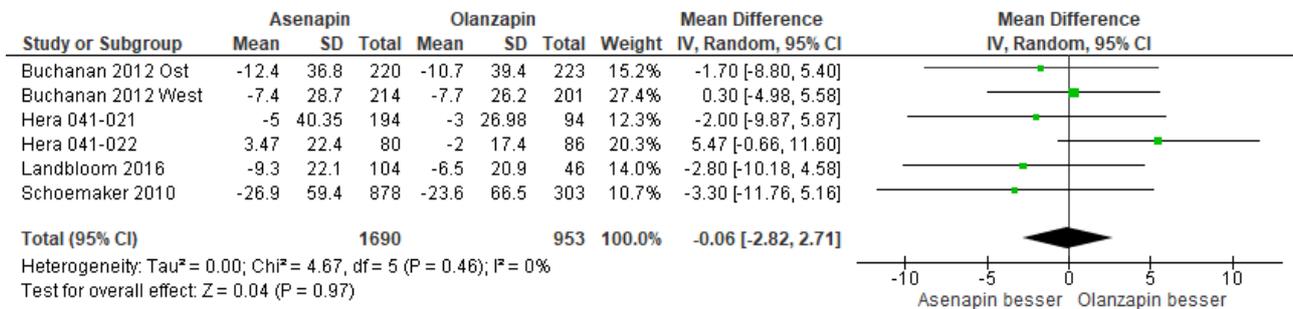


Abbildung 49: Forest plot: Asenapin vs. Olanzapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselben sechs Studien notierten auch die Häufigkeit von erhöhten Prolaktinwerten. Hier ergab die Analyse ein signifikant niedrigeres Risiko für eine Hyperprolaktinämie unter Olanzapin im Vergleich mit Asenapin (6 RCTs, n=2663, RR=1,50, CI 1,10 bis 2,06, NNH=33, CI 25 bis 100).

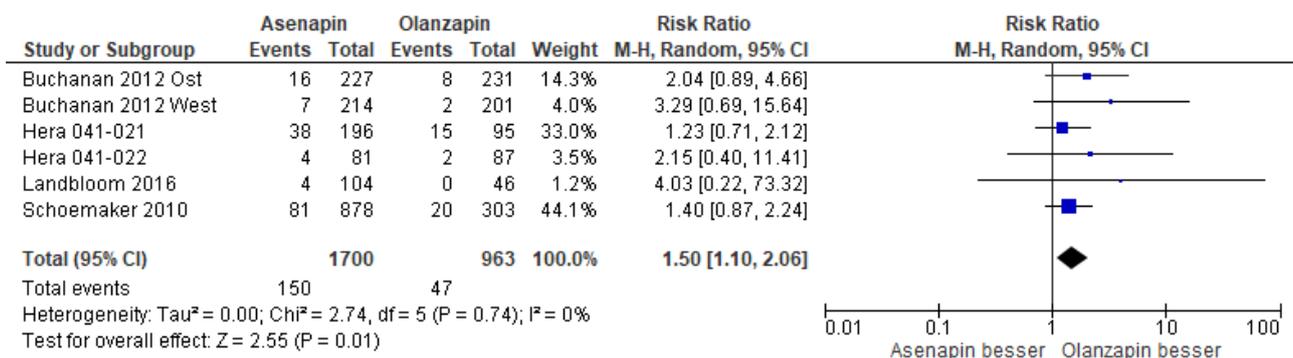


Abbildung 50: Forest plot: Asenapin vs. Olanzapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.29 Asenapin vs. Risperidon

Eine Studie untersuchte die Veränderung des Prolaktinspiegels und ergab einen signifikanten Vorteil von Asenapin gegenüber Risperidon (Potkin 2007: n=114, MD=-60,65, CI -77,59 bis -43,71).

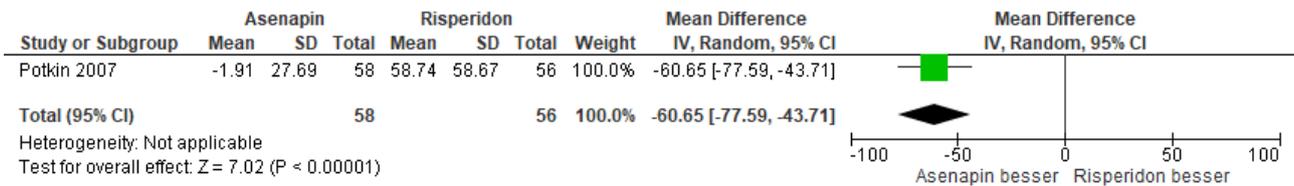


Abbildung 51: Forest plot: Asenapin vs. Risperidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselbe Studie maß auch das Auftreten einer Hyperprolaktinämie und demonstrierte dabei ebenfalls eine signifikante Überlegenheit von Asenapin im Vergleich mit Risperidon (Potkin 2007: n=114, RR=0,11, CI 0,05 bis 0,26, NNH=1, CI 1 bis 2).

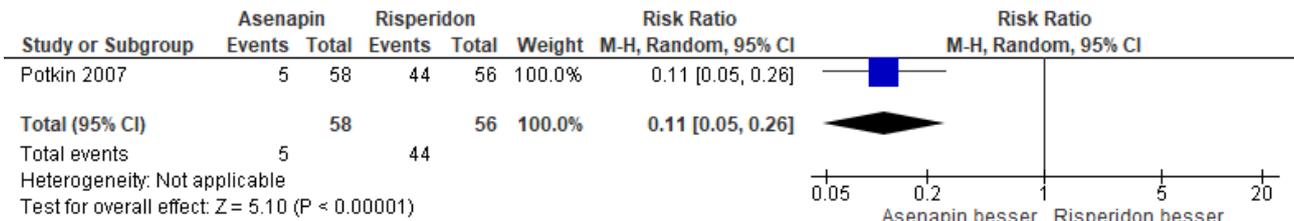


Abbildung 52: Forest plot: Asenapin vs. Risperidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.30 Cariprazin vs. Risperidon

Cariprazin und Risperidon wurden in einer Studie verglichen, welche einen signifikanten Vorteil von Cariprazin ergab (Durgam 2014, n=578, MD=-40,00, CI -47,04 bis -32,96).

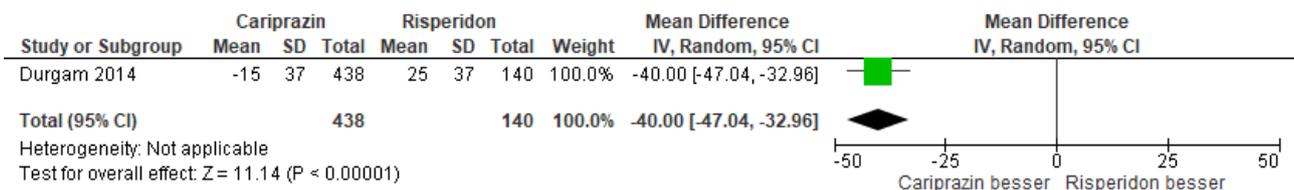


Abbildung 53: Forest plot: Cariprazin vs. Risperidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.31 Chlorpromazin vs. Quetiapin

Die einzige in der Metaanalyse eingeschlossene Studie, bei der Chlorpromazin untersucht wurde, verglich es mit Quetiapin. Es stellte sich dabei ein signifikant günstigerer Einfluss auf den Prolaktinspiegel durch Quetiapin als durch Chlorpromazin heraus (Peuskens 1997: n=181, MD=10,00, CI 3,30 bis 16,70).

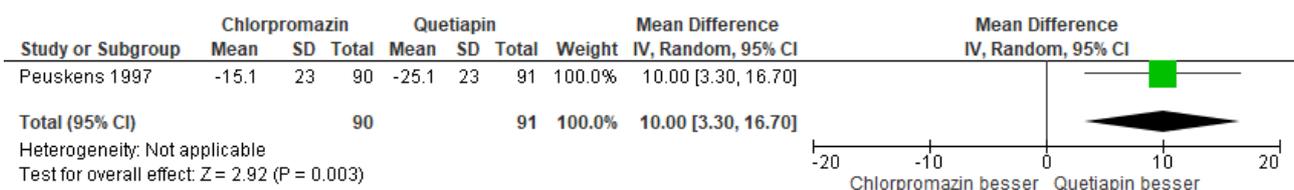


Abbildung 54: Forest plot: Chlorpromazin vs. Quetiapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.32 Clozapin vs. Haloperidol

Bei einer Studie wurden die Prolaktinspiegel im Serum gemessen. Im Vergleich zeigte sich eine signifikant größere Erhöhung durch Haloperidol als durch Clozapin (Volavka 2004: n=36, MD=-7,00, CI -11,90 bis -2,10).

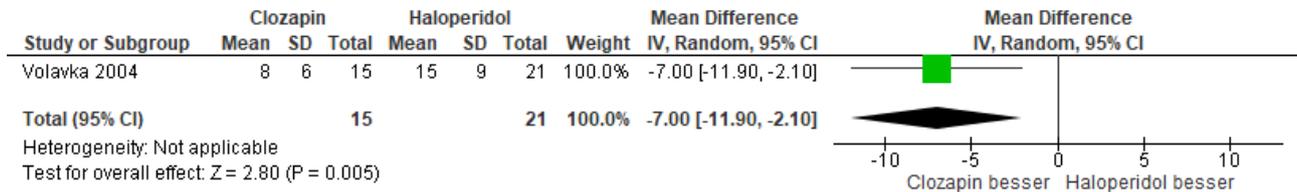


Abbildung 55: Forest plot: Clozapin vs. Haloperidol - Prolaktinspiegel am Endpunkt

### 3.5.33 Clozapin vs. Olanzapin

Bei vier Studien (Kumra 2008b; McEvoy 2006; Tollefson 2001; Volavka 2004) wurde der Prolaktinspiegel im Serum bestimmt. Insgesamt zeigten diese einen knapp signifikant besseren, niedrigeren Anstieg des Prolaktinspiegels unter Clozapin als unter Olanzapin (4 RCTs, n=237, MD=-5,58, CI -10,38 bis -0,77).

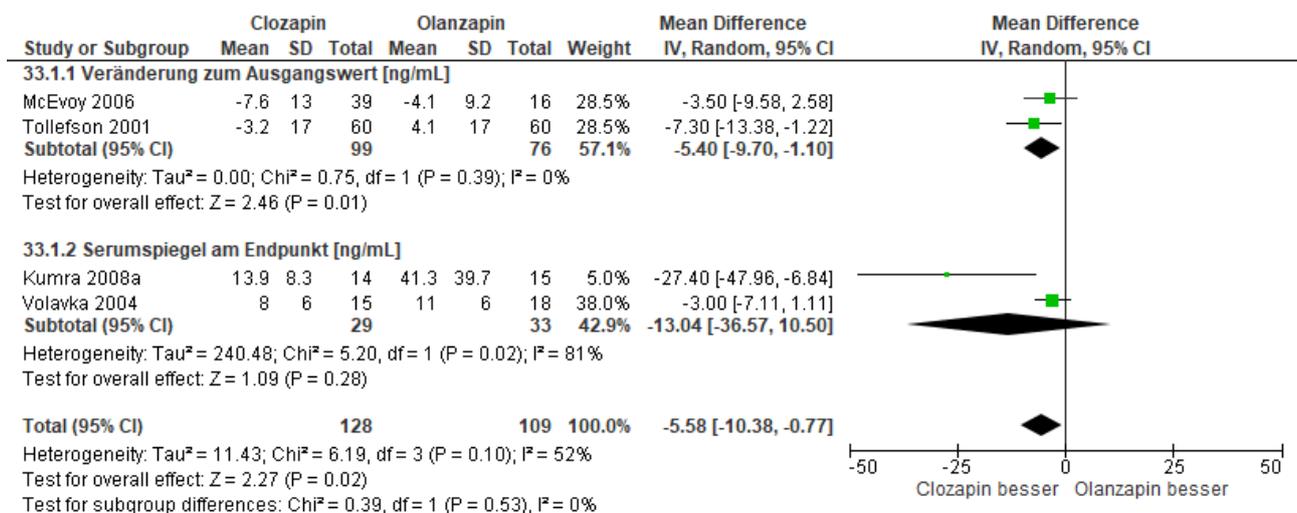


Abbildung 56: Forest plot: Clozapin vs. Olanzapin - Prolaktinspiegel im Serum

### 3.5.34 Clozapin vs. Quetiapin

Eine Studie dokumentierte die Prolaktinwerte beim Vergleich von Clozapin und Quetiapin. Die Analyse der Daten ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen (McEvoy 2006: n=52, MD=5,60, CI -5,00 bis 16,20).

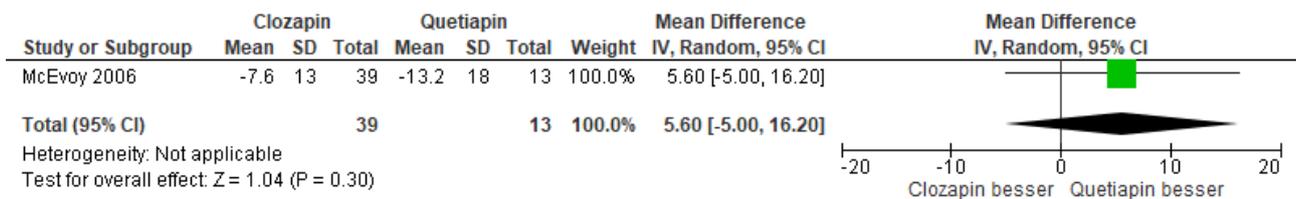


Abbildung 57: Forest plot: Clozapin vs. Quetiapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.35 Clozapin vs. Risperidon

Drei Studien (Breier 1999; McEvoy 2006; Volavka 2004) präsentierten Daten zu den Prolaktinwerten im Serum der Teilnehmenden. Die Analyse zeigte einen deutlich signifikanten Vorteil von Clozapin gegenüber Risperidon auf (3 RCTs, n=111, MD=-25,47, CI -34,40 bis -16,55).

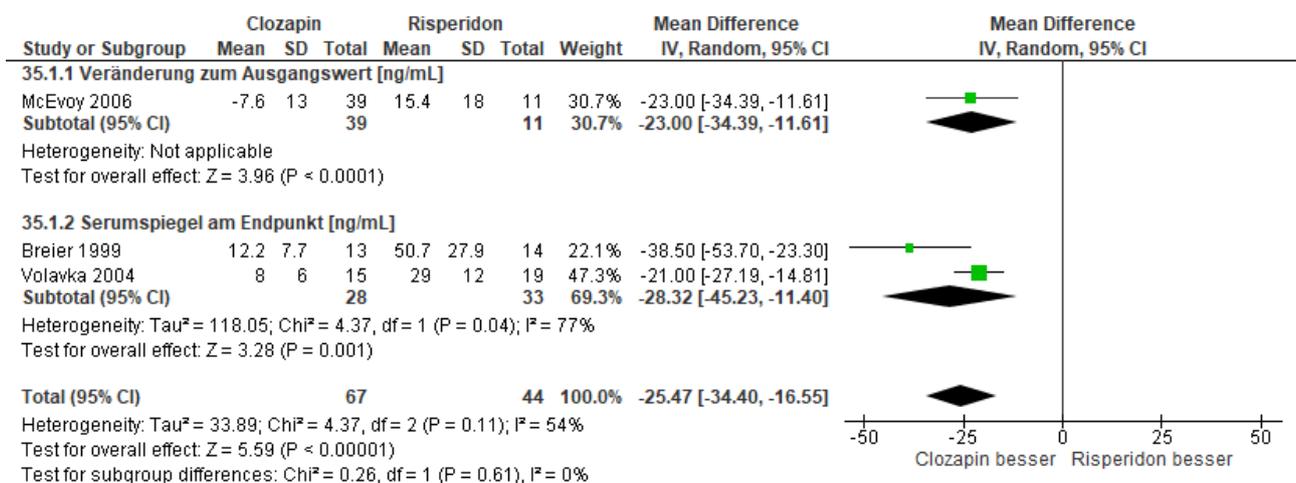


Abbildung 58: Forest plot: Clozapin vs. Risperidon - Prolaktinspiegel im Serum

### 3.5.36 Clozapin vs. Zotepin

Die in einer Studie gemessene Veränderung der Prolaktinspiegel zeigte einen klar signifikanten Vorteil von Clozapin gegenüber Zotepin (Lin 2003: n=52, MD=-35,44, CI -50,25 bis -20,63).

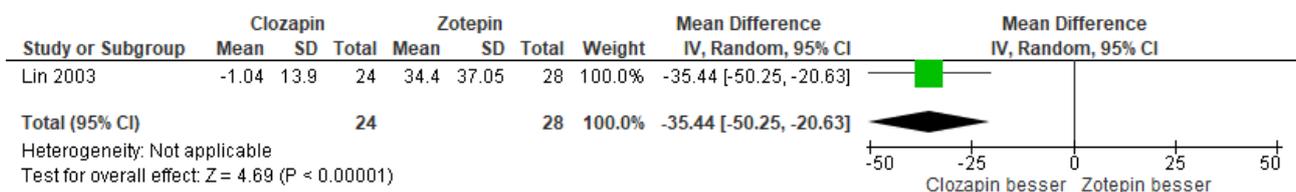


Abbildung 59: Forest plot: Clozapin vs. Zotepin, Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.37 Haloperidol vs. Iloperidon

Der Einfluss von Haloperidol und Iloperidon auf den Prolaktinspiegel im Serum wurde in einer Studie untersucht. Die Analyse ergab einen signifikanten Vorteil von Iloperidon gegenüber Haloperidol (Potkin 2008, Studie 1: n=177, MD=21,30, CI 13,00 bis 29,60).

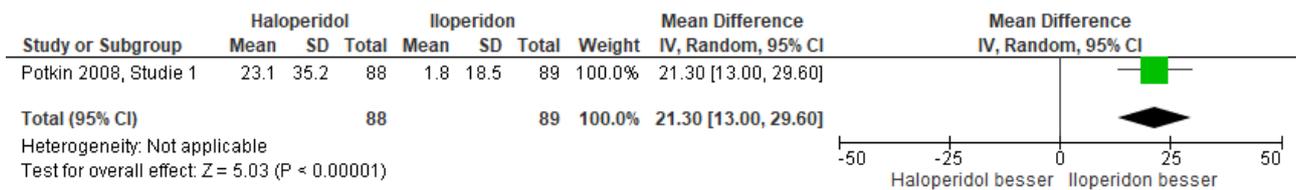


Abbildung 60: Forest plot: Haloperidol vs. Iloperidon - Veränderung des Prolaktinspiegels im Studienverlauf

### 3.5.38 Haloperidol vs. Lurasidon

Bei einer Studie wurde untersucht, welchen Einfluss Haloperidol und Lurasidon auf den Serumprolaktinspiegel haben. Es zeigte sich eine signifikant stärkere Erhöhung durch Haloperidol als durch Lurasidon (Potkin 2015: n=185, MD=14,00, CI 4,61 bis 23,39).

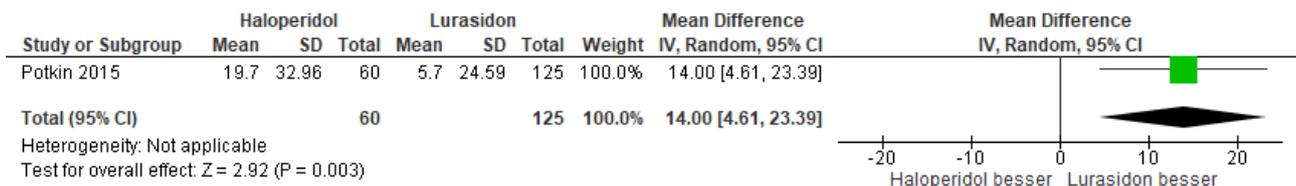


Abbildung 61: Forest plot: Haloperidol vs. Lurasidon - Veränderung des Prolaktinspiegels im Studienverlauf

### 3.5.39 Haloperidol vs. Olanzapin

Bei elf Studien (Beasley 1996b; Beasley 1997; Ishigooka 2001; Kahn 2008; Keefe 2006; Lieberman 2003; Perez-Iglesias 2012; Purdon 2000; Sikich 2004; Tollefson 1997; Volavka 2004) wurden die Serumprolaktinspiegel der Teilnehmenden erfasst. Die Analyse ergab einen signifikanten Vorteil von Olanzapin gegenüber Haloperidol (11 RCTs, n=2587, MD=8,76, CI 5,54 bis 11,98), allerdings zeigen  $I^2=67\%$  und  $P=0,0008$  Heterogenität an. Es fällt auf, dass die Effektrichtung bei einer der zehn Studien zu Haloperidol weist (Kahn 2008: n=85, MD=-10,00, CI -39,41 bis 19,41), während die übrigen neun Studien einen Vorteil von Olanzapin anzeigen, fünf davon einen signifikanten (Beasley 1996b: n=184, MD=8,76, CI 7,00 bis 10,52; Beasley 1997: n=227, MD=17,12, CI 10,30 bis 23,94; Ishigooka 2001: n=134, MD=7,80, CI -2,94 bis 18,54; Keefe 2006: n=217, MD=7,36, CI 0,52 bis 14,20; Lieberman 2003: n=229, MD=5,77, CI 1,44 bis 10,10; Purdon 2000: n=41, MD=13,20, CI -7,08 bis 33,48; Sikich 2004: n=31, MD=2,20, CI -13,78 bis 18,18; Tollefson 1997: n=1330, MD=15,43, CI 12,11 bis 18,75; Volavka 2004: n=39, MD=4,00, CI -0,74 bis 8,74).

Das Abweichen der Effektrichtung jener Studie (Kahn 2008) ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass mit im Mittel 3 mg/d die deutlich niedrigste Haloperidol-Dosis gegeben und mit einer auf die neun anderen Studien bezogenen, relativ hohen mittleren Olanzapin-Dosis von 12,6 mg/d verglichen wurden.

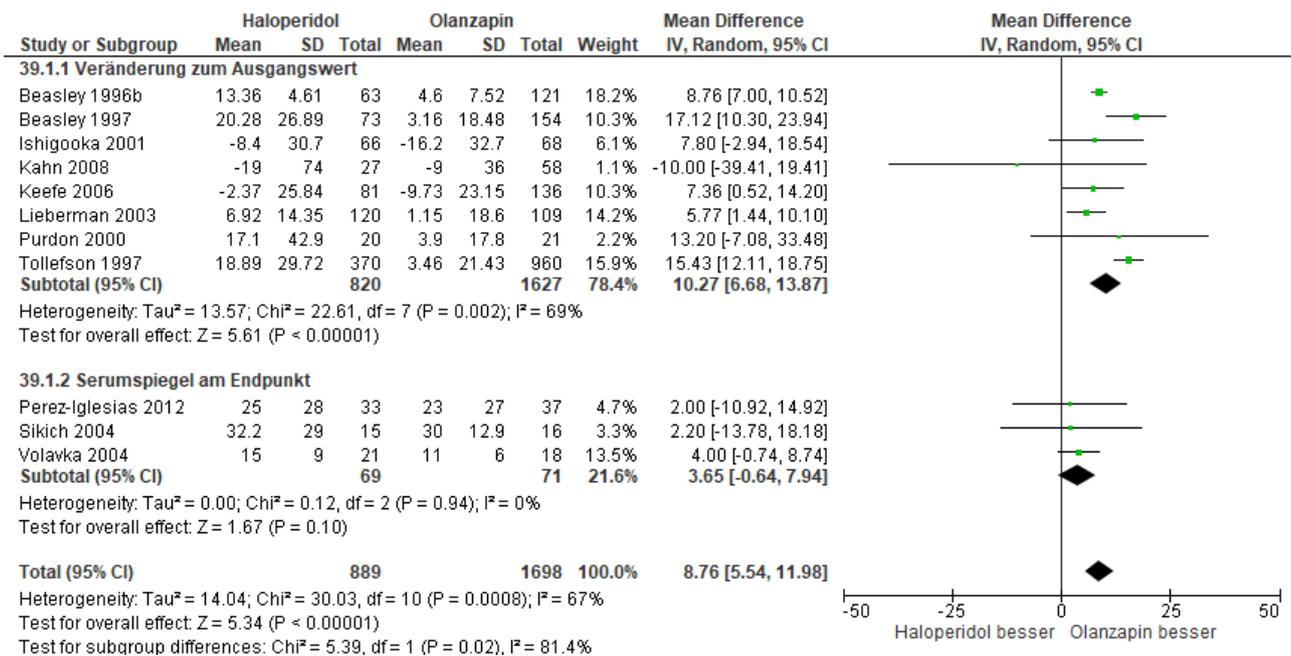


Abbildung 62: Forest plot: Haloperidol vs. Olanzapin - Prolaktinspiegel im Serum

Sieben Studien (Beasley 1996b; Beasley 1997; Kahn 2008; Perez-Iglesias 2012; Tollefson 1997; Tran 1999; Vangala 1998) erfassten Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium und zeigten in der Analyse ein signifikant häufigeres Auftreten unter Haloperidol im Vergleich mit Olanzapin (7 RCTs, n=1515, RR=1,81, CI 1,34 bis 2,43, NNH=4, CI 2 bis 8). Bei einer Studie (Vangala 1998: n=31, RR=3,60, CI 0,16 bis 82,05) wurden die Prolaktinspiegel wohl nicht systematisch gemessen und nur als unerwünschte Nebenwirkung dokumentiert. Eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studie führt aufgrund ihrer geringen Gewichtung von 0,9 % allerdings zu keiner nennenswerten Änderung des Resultats. Mit I<sup>2</sup>=74% und P=0,0008 liegt auch hier Heterogenität vor, und dieselbe Studie wie beim kontinuierlichen Outcome weist eine von allen anderen Studien abweichende Richtung des Effektes auf (Kahn 2008: n=85, RR=0,89, CI 0,54 bis 1,46). Die Effektstärken von vier Studien zeigten jeweils einen signifikanten Vorteil von Olanzapin an (Beasley 1996b: n=108, RR=2,06, CI 1,57 bis 2,70; Beasley 1997: n=116, RR=2,72, CI 1,89 bis 3,19; Tollefson 1997: n=996, RR=1,91, CI 1,67 bis 2,18; Tran 1999: n=54, RR=4,09, CI 1,82 bis 9,19).



Abbildung 63: Forest plot: Haloperidol vs. Olanzapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.40 Haloperidol vs. Quetiapin

Sechs Studien (Arvanitis 1997; Copolov 2000; Emsley 2004; Emsley 2000; Kahn 2008; Murasaki 2001) untersuchten den Prolaktinspiegel beim Vergleich von Haloperidol und Quetiapin. Das Ergebnis der Analyse zeigte einen signifikanten Vorteil von Quetiapin (6 RCTs, n=931, MD=15,80, CI 8,87 bis 22,72), allerdings mit  $I^2=57\%$  und  $P=0,04$  mit Hinweisen auf eine gewisse Heterogenität.

Wie bereits in Kapitel 3.5.23 beim Vergleich von Haloperidol und Olanzapin unterscheidet sich die Effektrichtung einer Studie von der der anderen, was wohl ebenfalls auf die sehr niedrige mittlere tägliche Haloperidol-Dosis (3 mg) bei einer mittelhohen Quetiapin-Dosierung von 498,6 mg/d zurückzuführen ist (Kahn 2008: n=64, MD=-10,00, CI -39,44, 19,44). Die fünf übrigen Studien zeigten alle einen Vorteil von Quetiapin an, vier davon einzeln betrachtet signifikant (Arvanitis 1997: n=80, MD=19,65, CI -2,52 bis 41,82; Copolov 2000: n=356, MD=22,43, CI 11,73 bis 33,13; Emsley 2000: n=219, MD=27,40, CI 11,23 bis 43,57; Emsley 2004: n=45, MD=16,40, CI 8,97 bis 23,83; Murasaki 2001: n=167, MD=9,70, CI 5,25 bis 14,15).

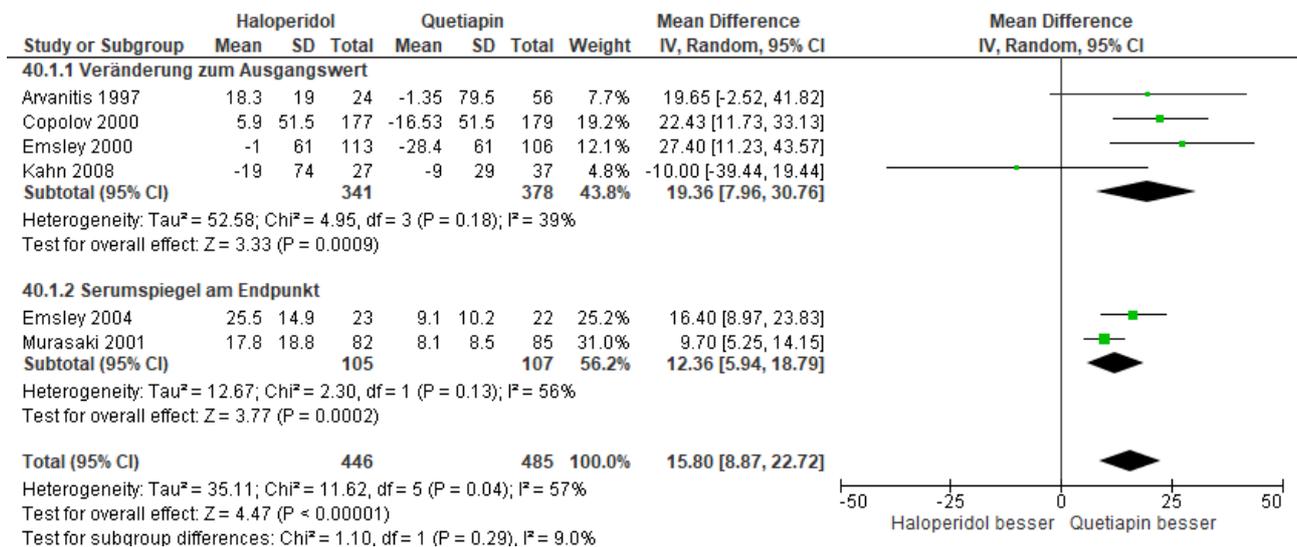


Abbildung 64: Forest plot: Haloperidol vs. Quetiapin - Prolaktinspiegel im Serum

Vier Studien (Copolov 2000; Emsley 2000; Kahn 2008; Taneli 2003) protokollierten die Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie bei den Teilnehmenden. Aus der Analyse der Daten folgte ein signifikant häufigeres Auftreten unter Haloperidol als unter Quetiapin (4 RCTs, n=718, RR=2,75, CI 1,32 bis 5,75, NNH=3, CI 2 bis 11). Allerdings liegt hier mit  $I^2=57\%$  und  $P=0,04$  eine gewisse Heterogenität vor.

Einzeln betrachtet weisen die Effekte der vier Studien alle in dieselbe Richtung, drei davon signifikant (Copolov 2000: n=356, RR=2,56, CI 1,80 bis 3,64; Emsley 2000: n=219, RR=4,64, CI 3,01 bis 7,14; Kahn 2008: n=64, RR= 1,10, CI 0,62 bis 1,95; Taneli 2003: n=79, RR=24,97, CI 1,50 bis 414,62).

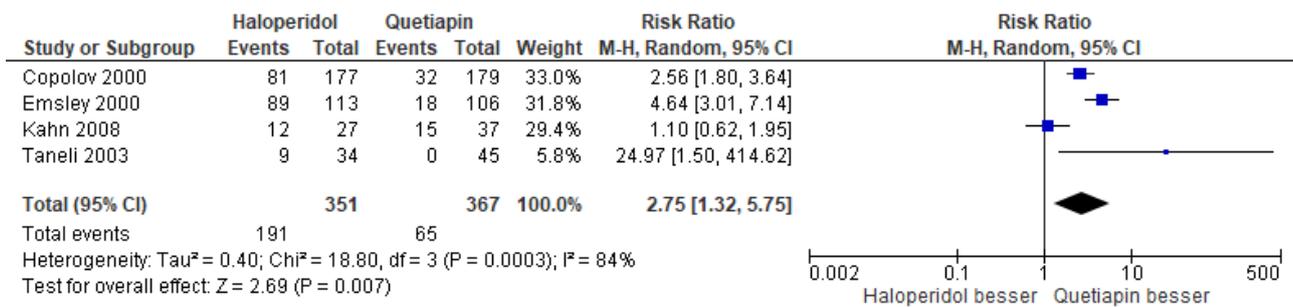


Abbildung 65: Forest plot: Haloperidol vs. Quetiapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.41 Haloperidol vs. Risperidon

Elf Studien (Chung 2000; Claus 1992; Keefe 2006; Kleinberg 1999; Perez-Iglesias 2012; Peuskens 1995; Purdon 2000; Schooler 2005; Sikich 2004; Volavka 2004; Yen 2004) lieferten Daten zu den Prolaktinspiegeln ihrer Teilnehmenden. Die Analyse zeigte einen signifikanten Vorteil von Haloperidol gegenüber Risperidon (11 RCTs, n=1392, MD=-18,12, CI -25,54 bis -10,71). Allerdings gab es mit I<sup>2</sup>=83% und P<0,0001 Anzeichen für das Vorliegen von Heterogenität. Die Effekte von zehn der elf Studien wiesen in dieselbe Richtung, bei acht davon signifikant (Chung 2000: n=33, MD=-71,25, CI -111,99 bis -30,51; Claus 1992: n=34, MD=-15,30, CI -28,70 bis -1,90; Keefe 2006: n=211, MD=-21,12, CI -28,90 bis -13,34; Perez-Iglesias 2012: n=73, MD=-51,00, CI -67,80 bis -34,20; Peuskens 1995: n=278, MD=-14,00, CI -19,30 bis -8,70; Purdon 2000: n=41, MD=-62,70, CI -96,65 bis -28,75; Schooler 2005: n=507, MD=-15,97, CI -22,00 bis -9,94; Sikich 2004: n=34, MD=-5,00, CI -22,17 bis 12,17; Volavka 2004: n=40, MD=-14,00, CI -20,63 bis -7,37; Yen 2004: n=41, MD=-1,50, CI -21,15 bis 18,15). Der Mittelwertsunterschied bei einer Studie betrug null (Kleinberg 1999: n=100, MD=0,00, CI -6,59 bis 6,59).

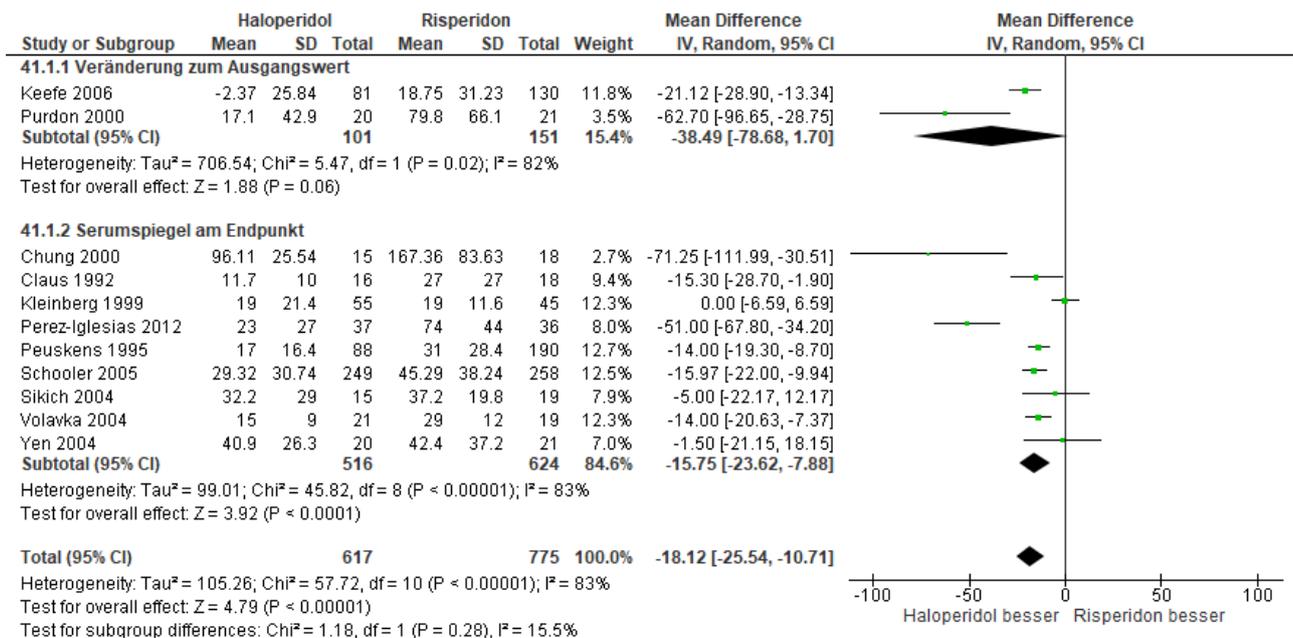


Abbildung 66: Forest plot: Haloperidol vs. Risperidon - Prolaktinspiegel im Serum

Zwei Studien (Perez-Iglesias 2012; Schooler 2005) dokumentierten das Auftreten einer Hyperprolaktinämie. Deren metaanalytische Auswertung ergab, dass Risperidon signifikant häufiger zu pathologisch erhöhten Prolaktinspiegeln führt als Haloperidol (2 RCTs: n=578, RR= 0,62, CI 0,49 bis 0,79, NNH=3, CI 2 bis 8).

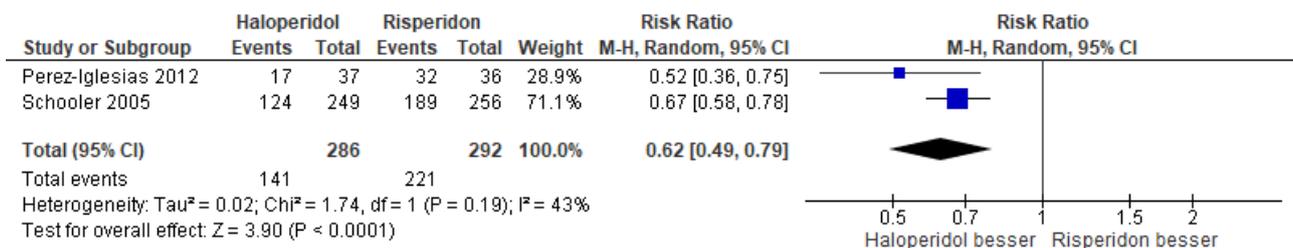


Abbildung 67: Forest plot: Haloperidol vs. Risperidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.42 Haloperidol vs. Sertindol

Drei Studien (Hale 2000; Zborowski 1995; Zimbroff 1997) untersuchten die Prolaktinwerte im Serum der Teilnehmenden. Im Vergleich von Haloperidol und Sertindol zeigte sich, dass Sertindol knapp einen signifikant besseren Einfluss auf den Prolaktinspiegel als Haloperidol hat (3 RCTs, n=438, MD=6,10, CI 0,39 bis 11,82).

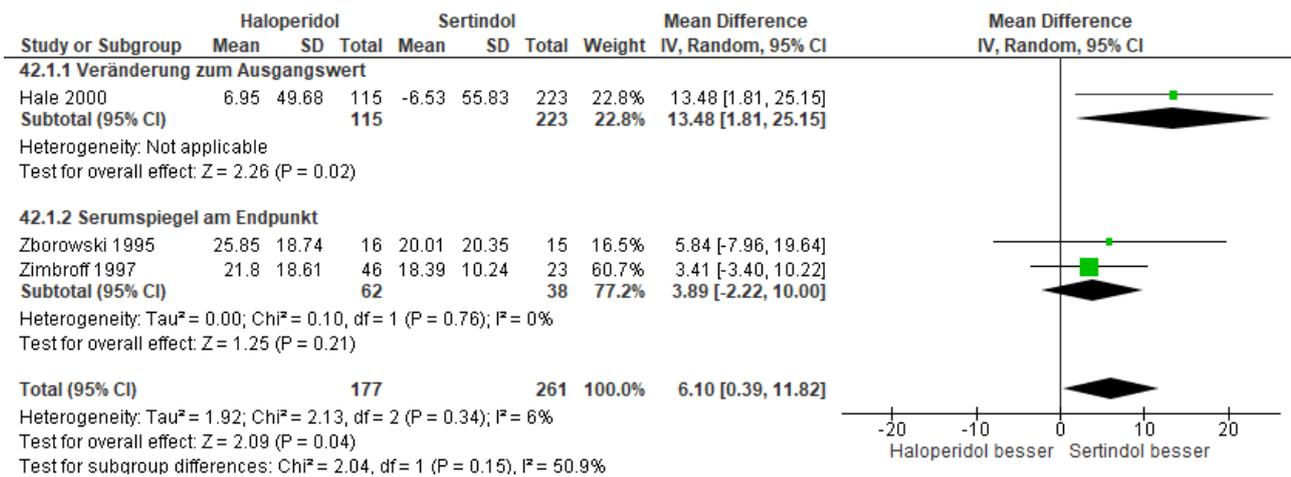


Abbildung 68: Forest plot: Haloperidol vs. Sertindol - Prolaktinspiegel im Serum

### 3.5.43 Haloperidol vs. Ziprasidon

Zwei Studien (Goff 1998; Kahn 2008) verglichen die Prolaktinspiegel unter Haloperidol und Ziprasidon miteinander. Die Auswertung der Daten ergab einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon gegenüber Haloperidol (2 RCTs, n=88, MD=19,25, CI 10,19 bis 28,32).

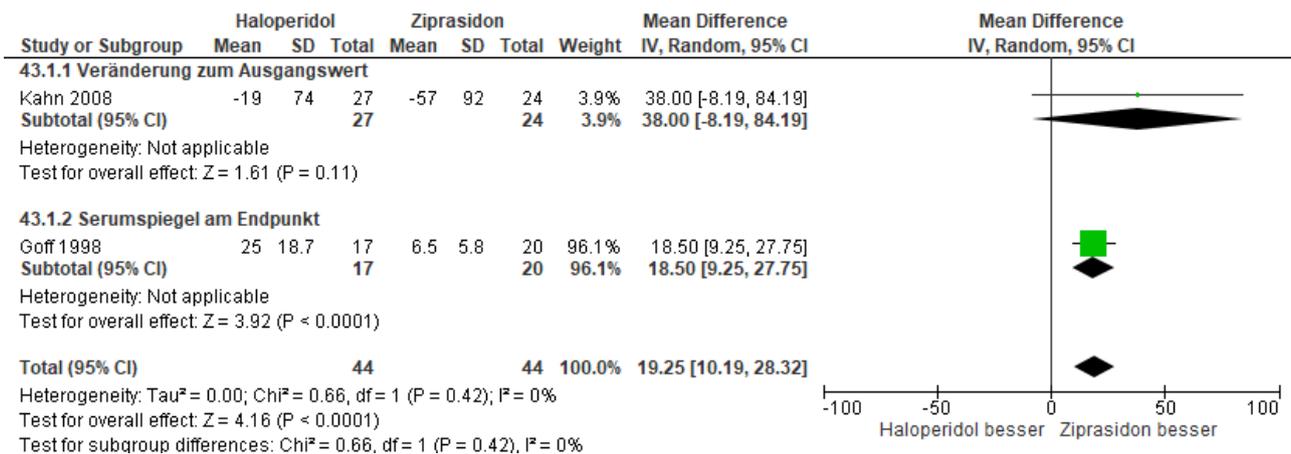


Abbildung 69: Forest plot: Haloperidol vs. Ziprasidon - Prolaktinspiegel im Serum

Drei Studien (Brook 2005; Kahn 2008; Parsons 2008) dokumentierten Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium. Insgesamt ergab die Berechnung des Risikoverhältnisses und des Konfidenzintervalls einen Vorteil für Ziprasidon, der aber nicht signifikant war (3 RCTs, n=739, RR=2,16, CI 0,74 bis 6,31). Bei zwei Studien schnitt je einzeln betrachtet Ziprasidon signifikant besser ab (Brook 2005: n=436, RR=2,59, CI 2,05 bis 3,27; Parsons 2008: n=252, RR=28,76, CI 1,73 bis 478,56). Bei der aus den beiden vorangehenden Kapiteln bekannten Studie schnitt Haloperidol mit der niedrigen Dosierung von 3 mg/d besser ab, aber nicht signifikant (Kahn 2008: n=51, RR=0,89, CI 0,50 bis 1,59).

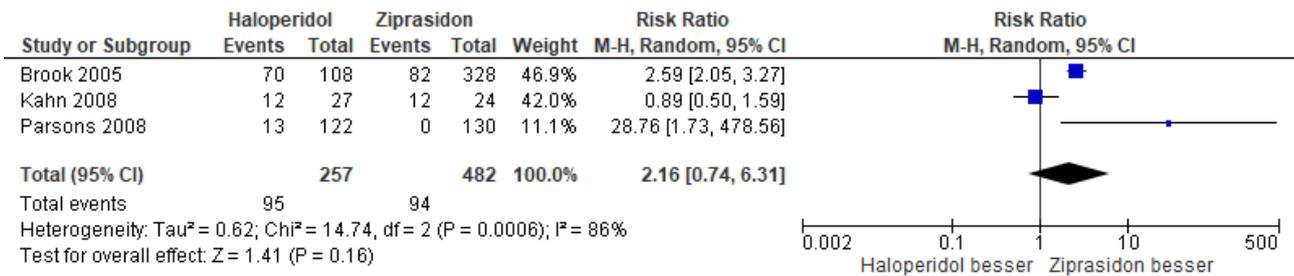


Abbildung 70: Forest plot: Haloperidol vs. Ziprasidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.44 Iloperidon vs. Risperidon

Bei einer Studie wurden die Prolaktinspiegel der Teilnehmenden gemessen. Dies ergab einen statistisch signifikant größeren Prolaktinanstieg unter Risperidon als unter Iloperidon (Potkin 2008, Studie 2: n=176, MD=-38,80, CI -49,49 bis -28,11).

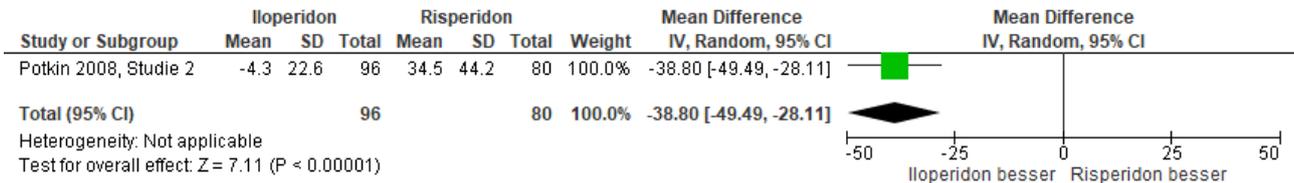


Abbildung 71: Forest plot: Iloperidon vs. Risperidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.45 Iloperidon vs. Ziprasidon

Bei einer Studie wurde der Einfluss von Iloperidon und Ziprasidon auf den Prolaktinspiegel untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Cutler 2008: n=400, MD=0,70, CI -4,75 bis 6,15).

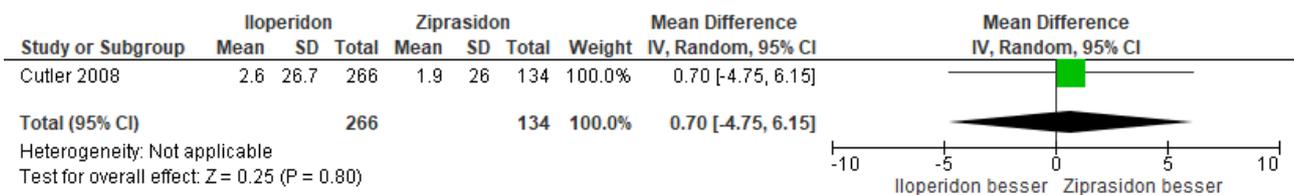


Abbildung 72: Forest plot: Iloperidon vs. Ziprasidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Bei der Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie unter den Teilnehmenden konnte dieselbe Studie ebenfalls keinen signifikanten Unterschied feststellen (Cutler 2008: n=407, RR=1,56, CI 0,86 bis 2,82).



Abbildung 73: Forest plot: Iloperidon vs. Ziprasidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.46 Lurasidon vs. Olanzapin

Bei einer Studie wurden die Veränderung der Prolaktinspiegel durch Lurasidon und Olanzapin miteinander verglichen. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant (Meltzer 2011: n=355, MD=1,41, CI -2,20 bis 5,02).

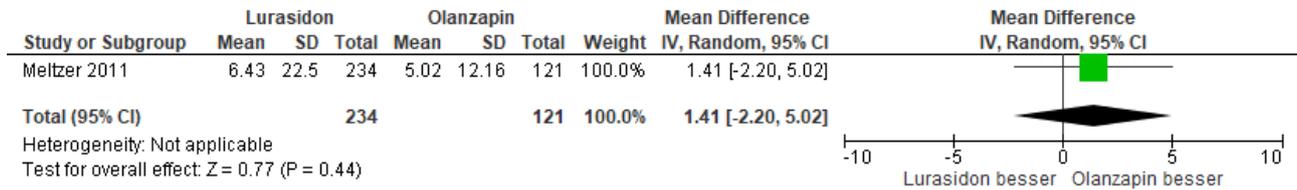


Abbildung 74: Forest plot: Lurasidon vs. Olanzapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselbe Studie dokumentierte auch das Auftreten einer Hyperprolaktinämie unter den Teilnehmenden. Im Vergleich von Lurasidon mit Olanzapin ergab sich kein statistischer Unterschied (Meltzer 2011: n=355, RR=1,07, CI 0,61 bis 1,86).

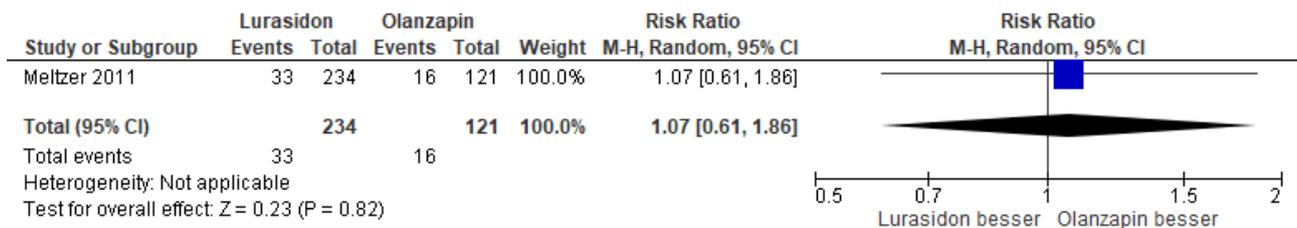


Abbildung 75: Forest plot: Lurasidon vs. Olanzapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.47 Lurasidon vs. Quetiapin

Eine Studie verglich den Einfluss von Lurasidon und Quetiapin auf die Prolaktinwerte im Serum der Teilnehmenden. Hieraus ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Quetiapin gegenüber Lurasidon (Loebel 2013: n=332, MD=7,98, CI 3,30 bis 12,66).

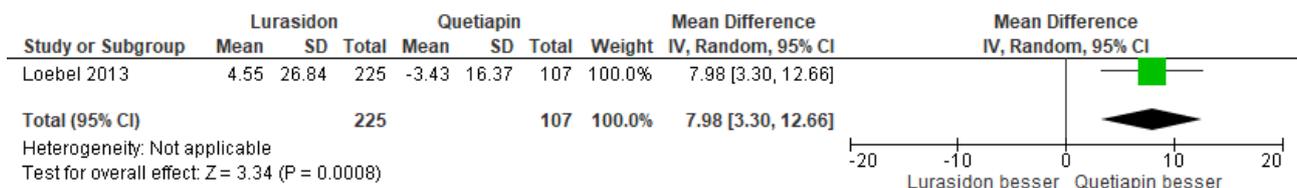


Abbildung 76: Forest plot: Lurasidon vs. Quetiapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselbe Studie berichtete zudem über Hyperprolaktinämie als dichotomes Ereignis, wobei sich auch hier ein signifikanter Vorteil von Quetiapin gegenüber Lurasidon ergab (Loebel 2013: n=332, RR=2,27, CI 1,15 bis 4,49, NNH=9, CI 6 bis 33).

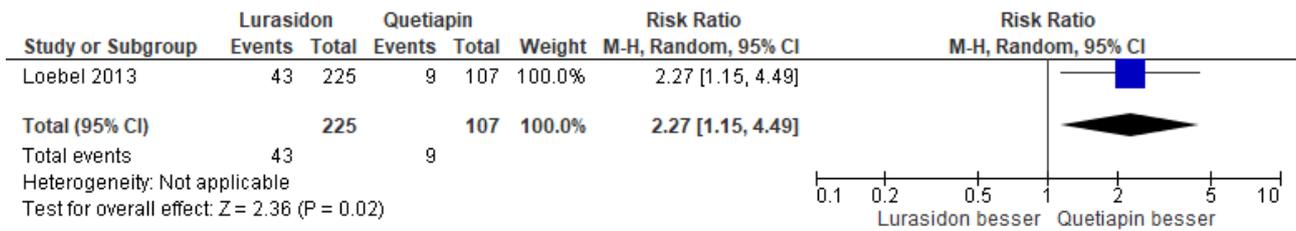


Abbildung 77: Forest plot: Lurasidon vs. Quetiapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.48 Lurasidon vs. Risperidon

Bei einer Studie wurde der Effekt von Lurasidon und Risperidon auf den Prolaktinspiegel untersucht. Das Ergebnis war ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Lurasidon gegenüber Risperidon (Citrome 2012: n=621, MD=-15,40, CI -20,85 bis -9,95).

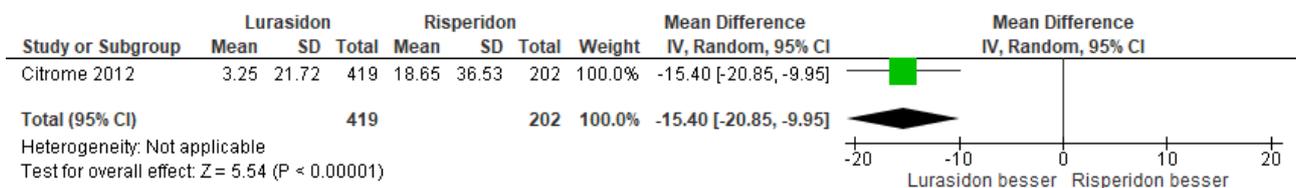


Abbildung 78: Forest plot: Lurasidon vs. Risperidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Bei derselben Studie wurde auch erfasst, wie viele Teilnehmende eine Hyperprolaktinämie aufwiesen. Die Auswertung der Daten zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Lurasidon im Vergleich mit Risperidon (Citrome 2012: n=554, RR=0,31, CI 0,23 bis 0,43, NNH=4, CI 3 bis 5).

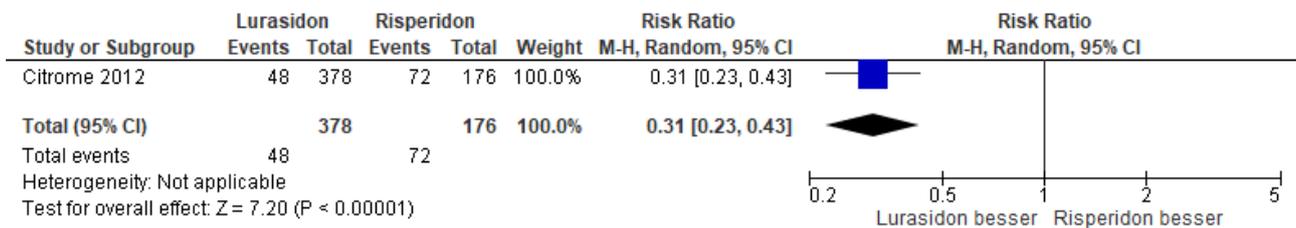


Abbildung 79: Forest plot: Lurasidon vs. Risperidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.49 Lurasidon vs. Ziprasidon

Eine Studie gab an, wie viele der Teilnehmenden eine Hyperprolaktinämie entwickelten. Die Auswertung der Daten ergab, dass dies unter Lurasidon statistisch signifikant häufiger der Fall war als unter Ziprasidon (Potkin 2011: n=285, RR=1,69, CI 1,06 bis 2,68, NNH=9, CI 5 bis 50).

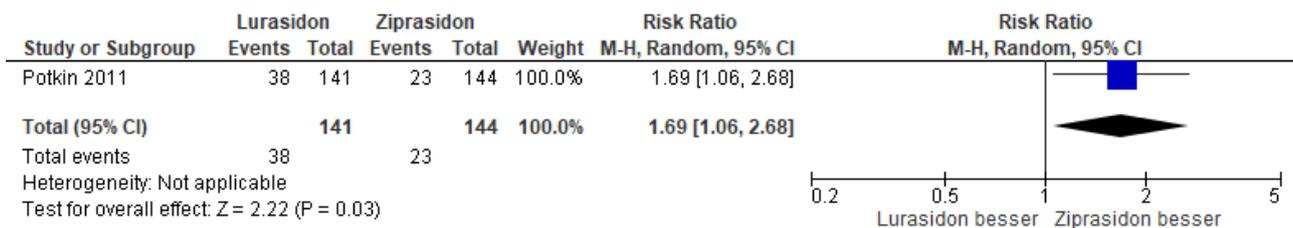


Abbildung 80: Forest plot: Lurasidon vs. Ziprasidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.50 Olanzapin vs. Paliperidon

Bei vier Studien (Davidson 2007; Hirayasu 2010; Kane 2007; Marder 2007) wurden die Prolaktinspiegel im Serum gemessen. Das Ergebnis der Auswertung zeigt einen deutlichen, signifikanten Vorteil von Olanzapin gegenüber Paliperidon (4 RCTs, n=986, MD=-49,18, CI -58,28 bis -40,07). Allerdings zeigen  $I^2=65\%$  und  $P=0,03$  das Vorliegen von Heterogenität an. Einzeln betrachtet zeigte der Effekt jeder der vier Studien klar in dieselbe Richtung und war dabei ebenfalls signifikant (Davidson 2007: n=240, MD=-57,40, CI -68,14 bis -46,66; Hirayasu 2010: n=74, MD=-42,49, CI -54,88 bis -30,10; Kane 2007: n=239, MD=-57,02, CI -68,77 bis -45,27; Marder 2007: n=327, MD=-40,90, CI -49,31 bis -32,49).

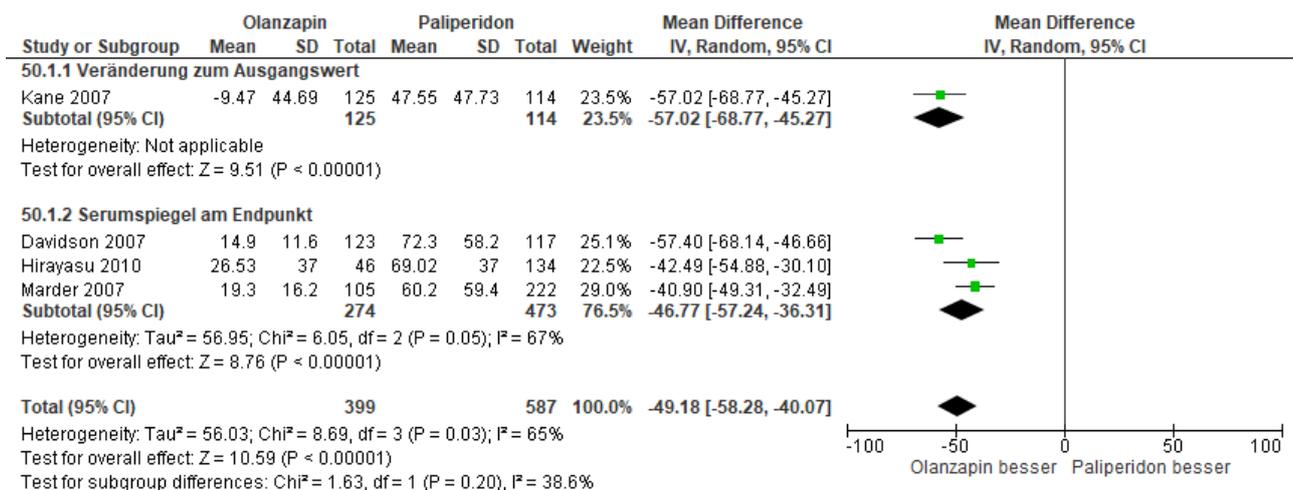


Abbildung 81: Forest plot: Olanzapin vs. Paliperidon - Prolaktinspiegel im Serum

### 3.5.51 Olanzapin vs. Quetiapin

Bei neun Studien (Bushe 2010; Chaudhry 2006; Kahn 2008; Lieberman 2005; McEvoy 2006; McEvoy 2007b; Newcomer 2009; Stroup 2006; Svestka 2003b) wurde der Einfluss von Olanzapin und Quetiapin auf den Prolaktinspiegel im Serum miteinander verglichen. Die Analyse ergab einen geringen, aber statistisch signifikanten, günstigeren Einfluss durch Quetiapin als durch Olanzapin (9 RCTs, n=1717, MD=3,60, CI 0,64 bis 6,56).

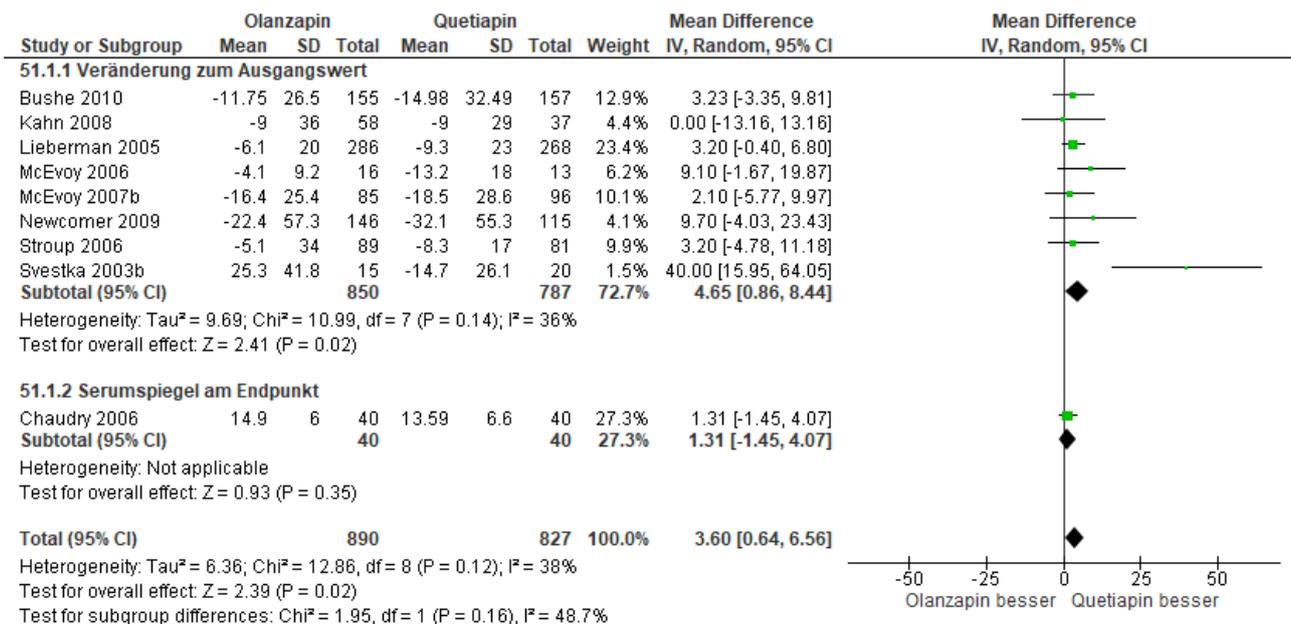


Abbildung 82: Forest plot: Olanzapin vs. Quetiapin - Prolaktinspiegel im Serum

Bei drei dieser Studien wurde zusätzlich angegeben, bei wie vielen der Teilnehmenden eine Hyperprolaktinämie diagnostiziert wurde. Die Auswertung ergab im Gegensatz zum kontinuierlichen Kriterium keinen statistisch signifikanten Vorteil von Quetiapin (3 RCTs, n=449, RR=1,81, CI 0.60 bis 5,48), dafür zeigte die Analyse mit I<sup>2</sup>=75% und P=0,02 nennenswerte Heterogenität an. Einzeln betrachtet zeigte der Effekt einer Studie nicht signifikant zu Olanzapin (Bushe 2010: n= 312, RR=0,34, CI 0,01 bis 8,22) und jeweils eine Studie ohne Signifikanz (Kahn 2008: n=95, RR=1,23, CI 0,77 bis 1,97) und mit Signifikanz (Svestka 2003b: n=42, RR=4,18, CI 1,92 bis 9,09) auf einen Vorteil von Quetiapin.

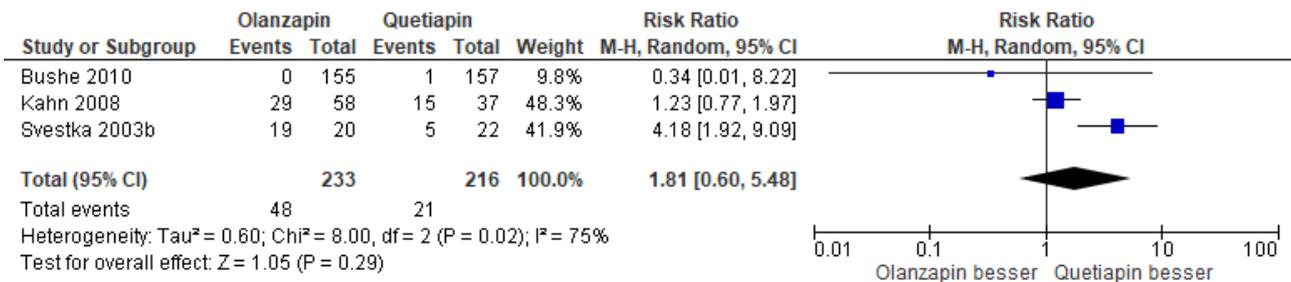


Abbildung 83: Forest plot: Olanzapin vs. Quetiapin - Hyperprolaktinämie

### 3.5.52 Olanzapin vs. Risperidon

Insgesamt 19 Studien, die Olanzapin mit Risperidon verglichen, untersuchten dabei die Prolaktinwerte im Serum der Teilnehmenden (Chaudhry 2006; Hardy 2011; Jeste 2003; Keefe 2006; Knegtering 2006; Lieberman 2005; McEvoy 2006; McEvoy 2007b; Newcomer 2009; Perez-Iglesias 2012; Purdon 2000; Sikich 2004; Sikich 2008; Smith 2009; Stroup 2006; Suresh Kumar 2016; Tran 1997; Volavka 2004; Yasui-Furukori 2010b). Das Ergebnis der Analyse zeigte, dass Olanzapin eine signifikante, deutlich geringe Erhöhung der Prolaktinspiegel verursacht als Risperidon (19 RCTs,

n=2535, MD=-28,77, CI -33,48 bis -24,07). Allerdings deuteten  $I^2=76\%$  und  $P<0,00001$  das Vorhandensein von Heterogenität an. Die Effektrichtungen sämtlicher Studien zeigten einen Vorteil von Olanzapin an, bis auf eine (Sikich 2004: n=35, MD=-7,20, CI -18,72 bis +3,72) dabei signifikant (Chaudhry 2006: n=80, MD=-34,47, CI -42,29 bis -26,65; Hardy 2011: n=74, MD=-46,10, CI -69,82 bis -22,38; Jeste 2003: n=111, MD=-33,10, CI -42,14 bis -24,06; Keefe 2006: n=266, MD=-28,48, CI -35,11 bis -21,85; Knegtering 2006: n=46, MD=-18,40, CI -32,87 bis -3,93; Lieberman 2005: n=548, MD=-21,50, CI -25,22 bis -17,78; McEvoy 2006: n=27, MD=-19,50, CI -31,05 bis -7,95; McEvoy 2007b: n=171, MD=-29,70, CI -37,54 bis -21,86; Newcomer 2009: n=280, MD=-34,10, CI -47,46 bis -20,74; Perez-Iglesias 2012: n=69, MD=-49,00, CI -66,26 bis -31,74; Purdon 2000: n=42 MD=-75,90, CI -105,18 bis -46,62; Sikich 2008: n=76, MD=-21,00, CI -30,39 bis -11,61; Smith 2009: n=46, MD=-20,39, CI -33,45 bis -7,33; Stroup 2006: n=174, MD=-27,10, CI -36,20 bis -18,00; Suresh Kumar 2016: n=71, MD=-23,60, CI -37,39 bis -9,81; Tran 1997: n=288, MD=-44,93, CI -55,98 bis -33,88; Volavka 2004: n=37, MD=-18,00, CI -24,07 bis -11,93; Yasui-Furukori 2010b: n=94, MD=-59,90, CI -85,35 bis -34,45).

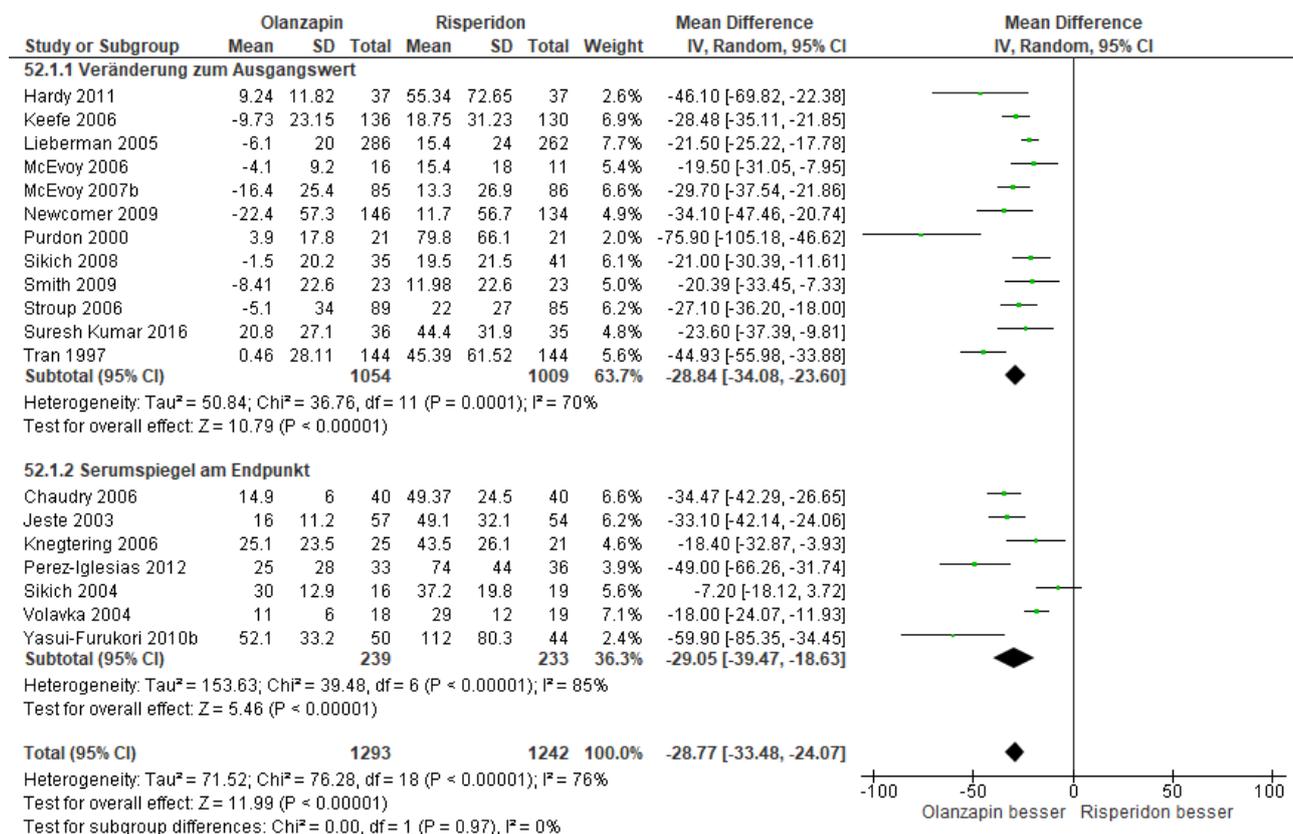


Abbildung 84: Forest plot: Olanzapin vs. Risperidon - Prolaktinspiegel im Serum

Sechs Studien (Dollfus 2005; Hardy 2011; Jeste 2003; Perez-Iglesias 2012; Svestka 2003a; Tran 1997) präsentierten zudem Daten zur Häufigkeit von Hyperprolaktinämie im untersuchten Kollektiv. Die Analyse ergab einen signifikanten Vorteil von Olanzapin im Vergleich mit Risperidon (6 RCTs, n=660, RR=0,40, CI 0,31 bis 0,51, NNH=3, CI 2 bis 6).

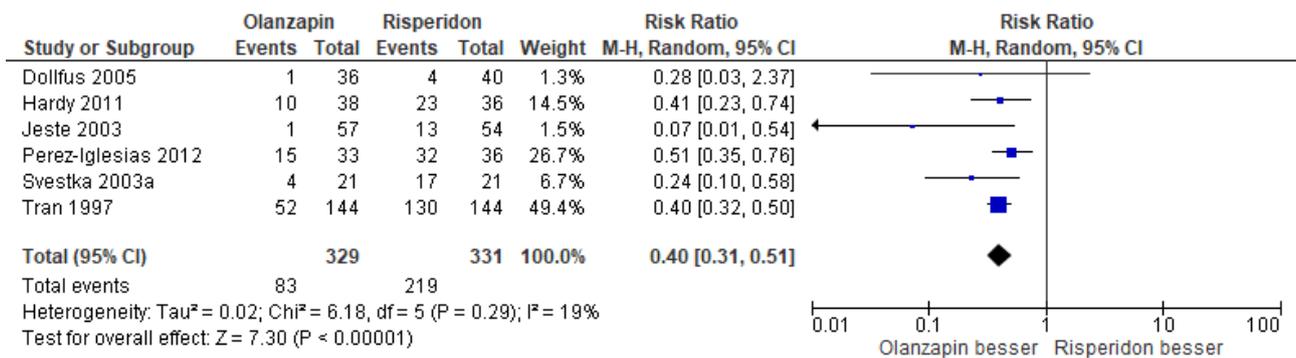


Abbildung 85: Forest plot: Olanzapin vs. Risperidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.53 Olanzapin vs. Sertindol

Eine Studie verglich Olanzapin mit Sertindol und protokollierte dabei die Prolaktinspiegel der Teilnehmenden. Das Ergebnis der Auswertung zeigte einen signifikanten Vorteil von Olanzapin gegenüber Sertindol an (Kwon 2012: n=286, MD=-8,16, CI -14,62 bis -1,70).

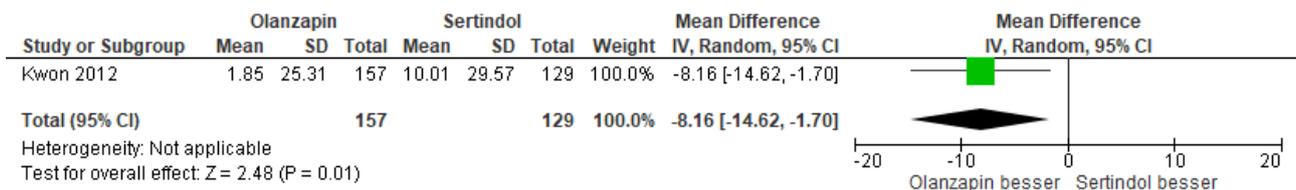


Abbildung 86: Forest plot: Olanzapin vs. Sertindol - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Dieselbe Studie präsentierte auch Daten zur Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie. Hier war der Vorteil von Olanzapin gegenüber Sertindol nicht signifikant (Kwon 2012: n=389, RR=0,63, CI 0,30 bis 1,36).

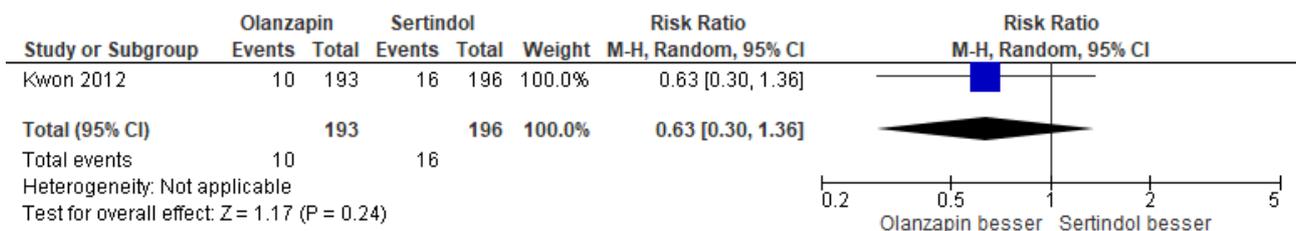


Abbildung 87: Forest plot: Olanzapin vs. Sertindol - Hyperprolaktinämie

### 3.5.54 Olanzapin vs. Ziprasidon

Bei sieben Studien (Breier 2005; Grootens 2011; Kahn 2008; Kinon 2006a; Lieberman 2005; Stroup 2006; Studie ZIP-NY-97-002) wurde beim Vergleich von Olanzapin mit Ziprasidon die Veränderung der Prolaktinspiegel zum Ausgangswert bestimmt. Die Auswertung der Daten zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil eines der beiden Wirkstoffe (7 RCTs, n=1793, MD=1,25, CI -3,17 bis 5,67). Es lag Heterogenität vor, deren Ausmaß mit I<sup>2</sup>=54% und P=0,04 abgeschätzt wurde. Einzeln

betrachtet zeigte eine Studie einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon an (Kahn 2008: n=82, MD=48,00, CI 10,04 bis 85,96). Sechs Studien kamen zu keinem signifikanten Ergebnis (Breier 2005: n=493, MD=-3,68, CI -8,82 bis 1,46; Grootens 2011: n=58, MD=10,90, CI -5,07 bis 26,87; Kinon 2006a: n=313, MD=4,45, CI -2,57 bis 11,47; Lieberman 2005: 429, MD=-1,60, CI -5,48 bis 2,28; Stroup 2006: n=195, MD=-1,50, CI -9,91 bis 6,91; Studie ZIP-NY-97-002: n=223, MD=4,44, CI -4,52 bis 13,40).

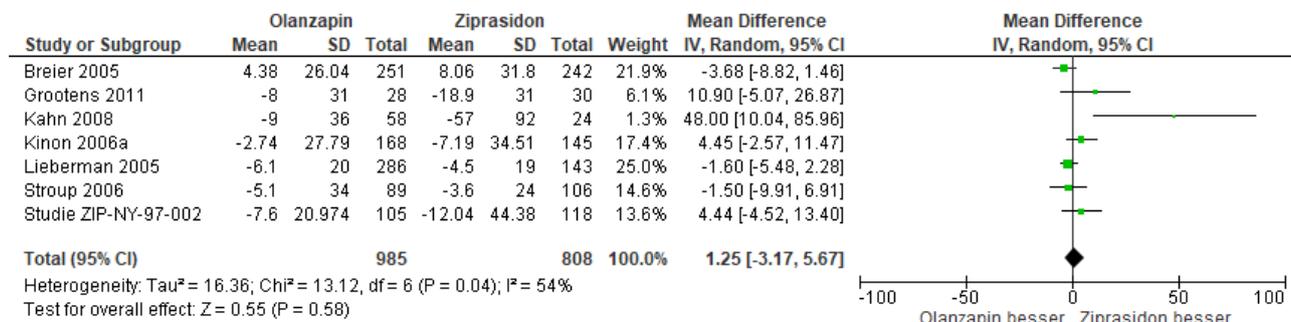


Abbildung 88: Forest plot: Olanzapin vs. Ziprasidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Sechs Studien (Breier 2005; Grootens 2011; Kahn 2008; Kinon 2006a; Studien A128-1064 und ZIP-NY-97-002) gaben Zahlen zur Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie an. Das Resultat ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil eines der beiden Präparate (6 RCTs, n=1031, RR=1,05, CI 0,86 bis 1,29).

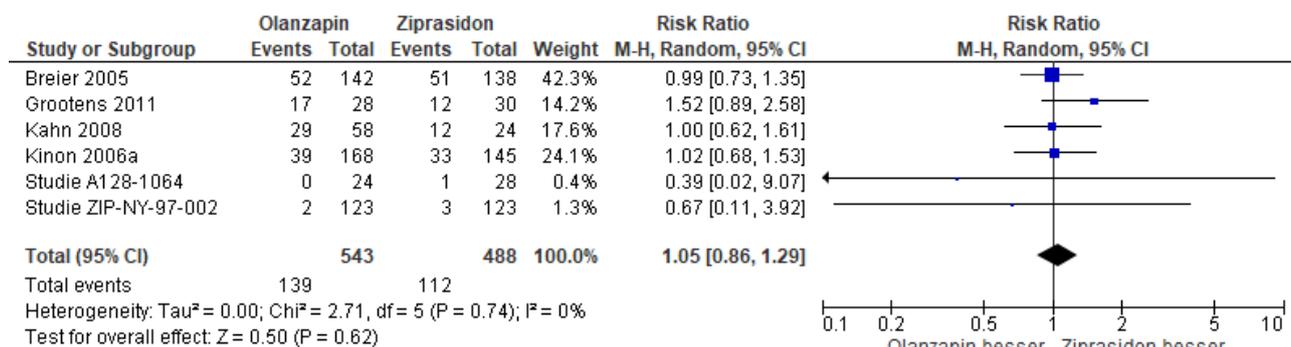


Abbildung 89: Forest plot: Olanzapin vs. Ziprasidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.55 Paliperidon vs. Quetiapin

Eine Studie gab die Veränderung der Prolaktinspiegel zwischen Studienbeginn und Endpunkt an. Hier zeigte sich eine signifikante, deutlich größere Erhöhung durch Paliperidon als durch Quetiapin (Canuso 2009: n=317, MD=49,30, CI 40,80 bis 57,80).

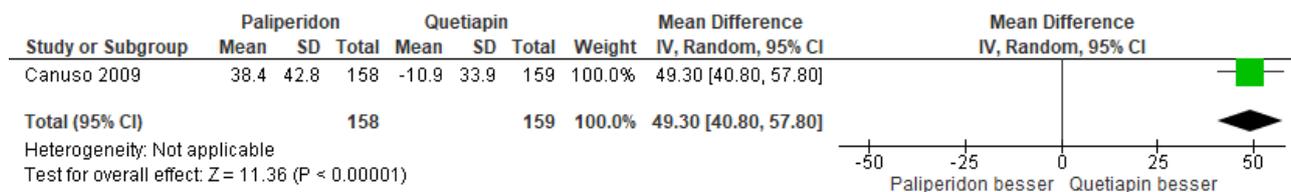


Abbildung 90: Forest plot: Paliperidon vs. Quetiapin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

### 3.5.56 Paliperidon vs. Risperidon

Zwei Studien (Berwaerts 2010; Kim 2012) verglichen die eng verwandten Substanzen Paliperidon und Risperidon hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prolaktinwerte. Die Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen (2 RCTs, n=113, MD=-1,74, CI -16,81 bis 13,32).

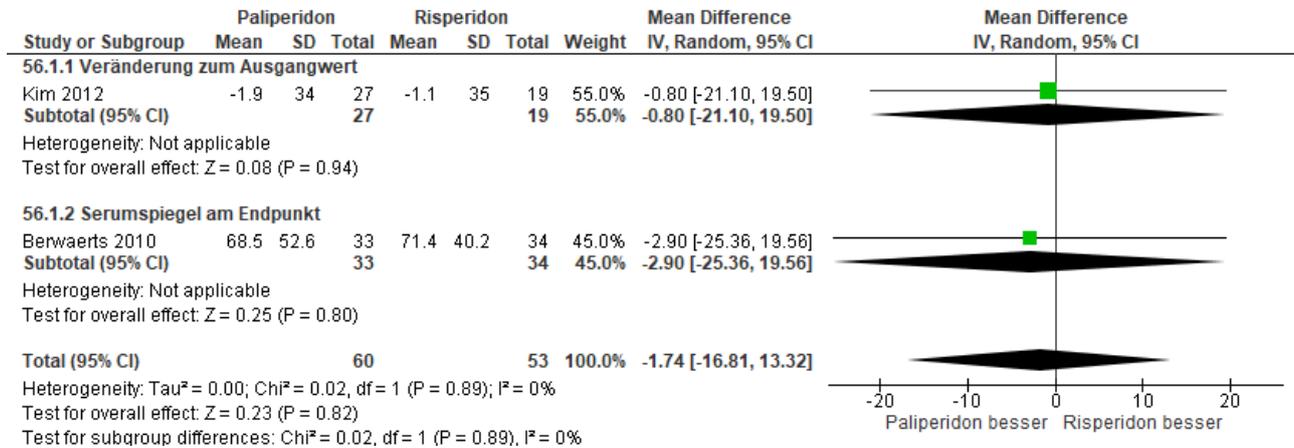


Abbildung 91: Forest plot: Paliperidon vs. Risperidon - Prolaktinspiegel im Serum

Eine der Studien erfasste die Anzahl der Teilnehmenden, bei denen eine Hyperprolaktinämie vorlag; dies war bei allen beider Gruppen der Fall (Berwaerts 2010: n=76, RR=1,00, CI 0,95 bis 1,05).

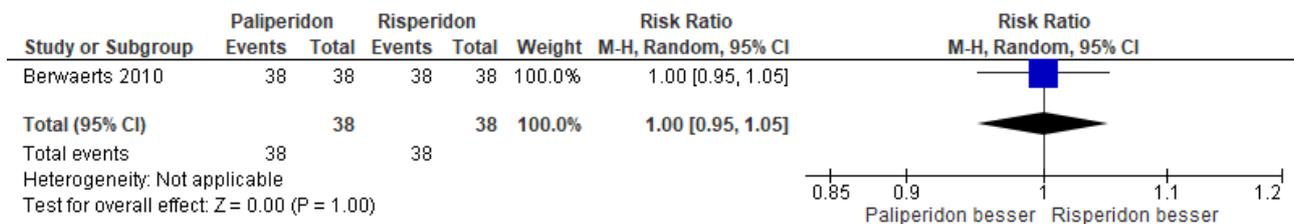


Abbildung 92: Forest plot: Paliperidon vs. Risperidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.57 Quetiapin vs. Risperidon

Bei 15 Studien (Byerly 2008; Chaudhry 2006; Di Fiorino 2014; Kelly 2006; Knegtering 2004; Laties 2015; Lieberman 2005; McEvoy 2006; McEvoy 2007b; Naber 2013; Newcomer 2009; Potkin 2006; Riedel 2005; Stroup 2006; Zhong 2006) wurde der Prolaktinspiegel der Teilnehmenden bestimmt. Insgesamt zeigte sich eine signifikante, deutlich größere Erhöhung der Werte durch Risperidon als durch Quetiapin (15 RCTs, n=3858, MD=-35,07, CI -40,44 bis -29,70). Allerdings weisen I<sup>2</sup>=81% und P<0,00001 auf eine deutliche Heterogenität der Studien hin. Für sich betrachtet war bei jeder Studie der Vorteil von Quetiapin gegenüber Risperidon signifikant (Byerly 2008: n=42, MD=-35,10, CI -50,68 bis -19,52; Chaudhry 2006: n=80, MD=-35,78, CI -43,64 bis -27,92; Di Fiorino 2014: n=210, MD=-29,70, CI -40,53 bis -18,87; Kelly 2006: n=18, MD=-42,40, CI -65,53 bis -19,27; Knegtering 2004: n=51, MD=-44,10, CI -60,90 bis -27,30; Laties 2015: n=752, MD=-27,61, CI -34,37 bis -20,85; Lieberman 2005: n=530, MD=-24,70, CI -28,70 bis -20,70; McEvoy 2006: n=24, MD=-28,60, CI -43,05

bis -14,15; McEvoy 2007b: n=182, MD=-31,80, CI -39,87 bis -23,73; Naber 2013: n=771, MD=-23,70, CI -29,35 bis -18,05; Newcomer 2009: n=249, MD=-43,80, CI -57,74 bis -29,86; Potkin 2006: n=309, MD=-50,40, CI -60,21 bis -40,59; Riedel 2005: n=34, MD=-116,00, CI -178,63 bis -53,37; Stroup 2006: n=166, MD=-30,30, CI -37,13 bis -23,47; Zhong 2006: n=440, MD=-47,00, CI -52,97 bis -41,03).

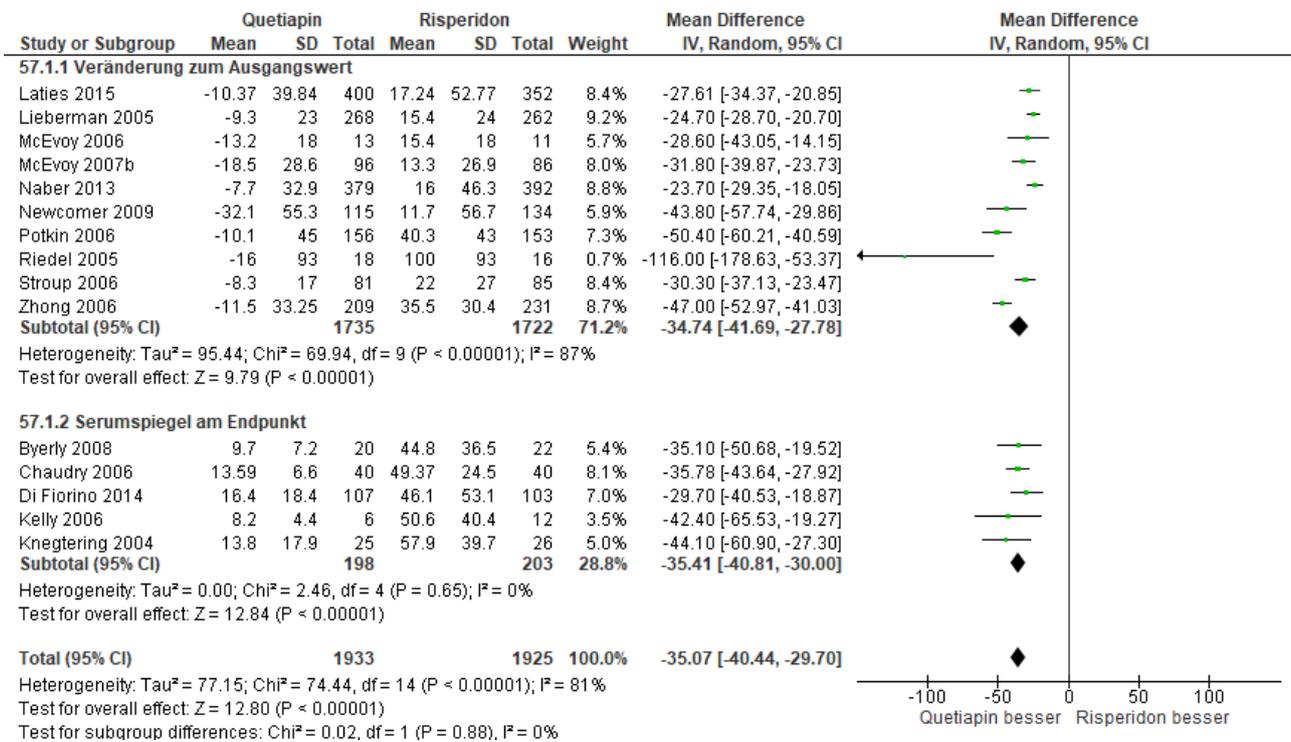


Abbildung 93: Forest plot: Quetiapin vs. Risperidon - Prolaktinspiegel im Serum

Vier Studien (Di Fiorino 2014; Laties 2015; Naber 2013; Swadi 2010) führten Daten zur Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie unter ihren Teilnehmenden an. Diese trat unter Risperidon signifikant häufiger auf als unter Quetiapin (4 RCTs: n=1258, RR=0,18, CI 0,09 bis 0,36, NNH=3, CI 2 bis 14).

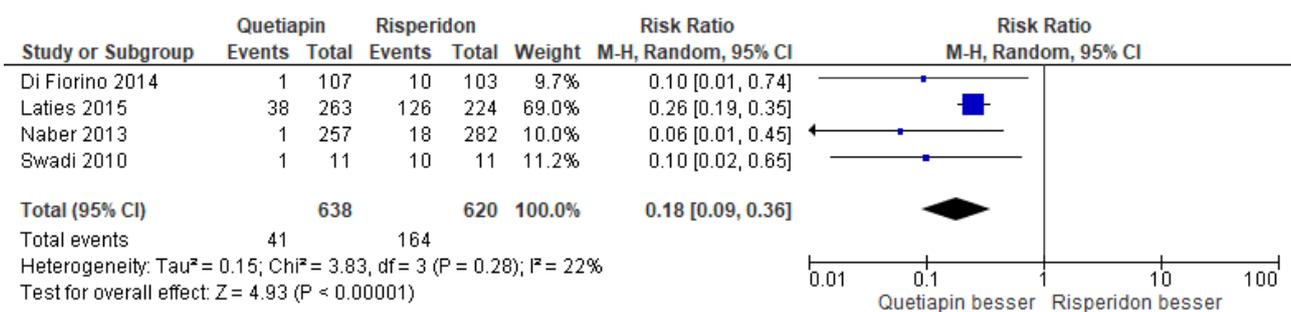


Abbildung 94: Forest plot: Quetiapin vs. Risperidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.58 Quetiapin vs. Ziprasidon

Bei vier Studien (Kahn 2008; Lieberman 2005; Perez-Iglesias 2014; Stroup 2006) wurde die Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf gemessen. Insgesamt errechnete sich dabei kein Vorteil eines der beiden Wirkstoffe (4 RCTs, n=749, MD=-3,01, CI -10,16 bis 4,14). Bei einer der

Studien bestand ein signifikanter Vorteil für Ziprasidon (Kahn 2008: n=61, MD=48,00, CI 10,03 bis 85,97), bei einer ein signifikanter Vorteil für Quetiapin (Lieberman 2005: n=411, MD=-4,80, CI -8,96 bis -0,64) und bei zwei Studien ein nicht signifikanter Vorteil für Quetiapin (Perez-Iglesias 2014: n=90, MD=-4,80, CI -21,75 bis 12,15; Stroup 2006: n=187, MD=-4,70, CI -10,58 bis 1,18).

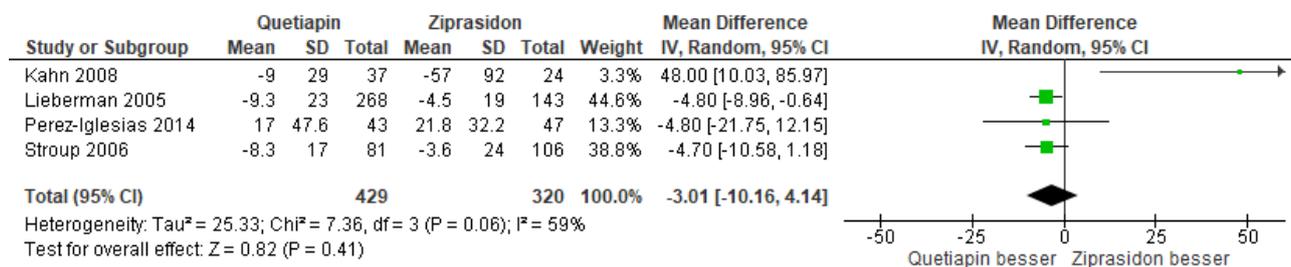


Abbildung 95: Forest plot: Quetiapin vs. Ziprasidon - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

Eine der Studien publizierte zusätzlich Daten zur Inzidenz einer Hyperprolaktinämie. Der Unterschied zwischen Quetiapin und Ziprasidon erwies sich dabei als nicht signifikant (Kahn 2008: n=61, MD=0,81, CI 0,46 bis 1,42).



Abbildung 96: Forest plot: Quetiapin vs. Ziprasidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.59 Risperidon vs. Ziprasidon

Bei vier Studien (Addington 2004; Lieberman 2005; Sönmez 2009; Stroup 2006) wurden die Prolaktinspiegel unter Risperidon bzw. Ziprasidon gemessen. Die Analyse ergab einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon gegenüber Risperidon (4 RCTs, n=878, MD=26,97, CI 18,69 bis 35,24), allerdings wiesen I<sup>2</sup>=72% und P=0,01 auf das Vorliegen von Heterogenität hin. Einzeln betrachtet zeigten alle vier Studien einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon an (Addington 2004: n=262, MD=34,00, CI 25,03 bis 42,97; Lieberman 2005: n=405, MD=19,90, CI 15,64 bis 24,16; Sönmez 2009: n=20, MD=35,00, CI 26,26 bis 43,75; Stroup 2006: n=191, MD=25,60, CI 18,26 bis 32,94).

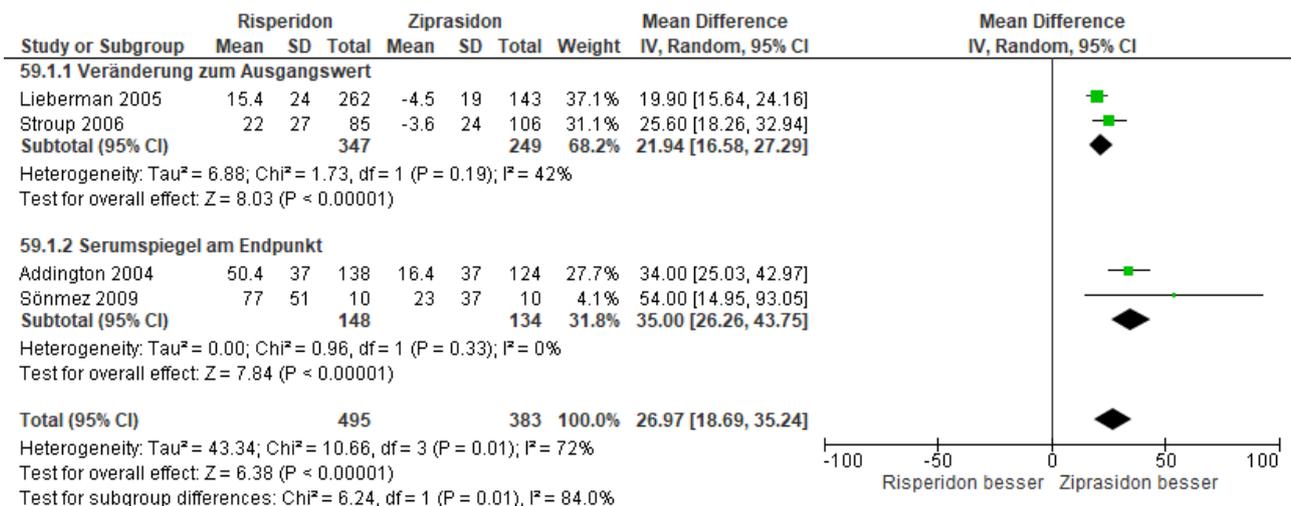


Abbildung 97: Forest plot: Risperidon vs. Ziprasidon - Prolaktinspiegel im Serum

Drei Studien (Addington 2004; Sönmez 2009; Studie A128-1046) protokollierten die Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie. Auch hier ergab die Analyse einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon (3 RCTs, n=340, RR=3,64, CI 1,92 bis 6,87, NNH=3, CI 1 bis 17). Bei einer Studie wurden bei je 29 Teilnehmenden in beiden Gruppen je nur zwei Fälle von Hyperprolaktinämie dokumentiert, was vermuten lässt, dass die Prolaktinspiegel nicht systematisch gemessen wurden (Studie A128-1046: n=58, RR=1,00, CI 0,15 bis 6,63). Die übrigen Studien zeigten beide einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon an (Addington 2004: n=262, RR=3,95, CI 2,60 bis 6,02; Sönmez 2009: n=20, RR=7,00, CI 1,04 bis 46,95).

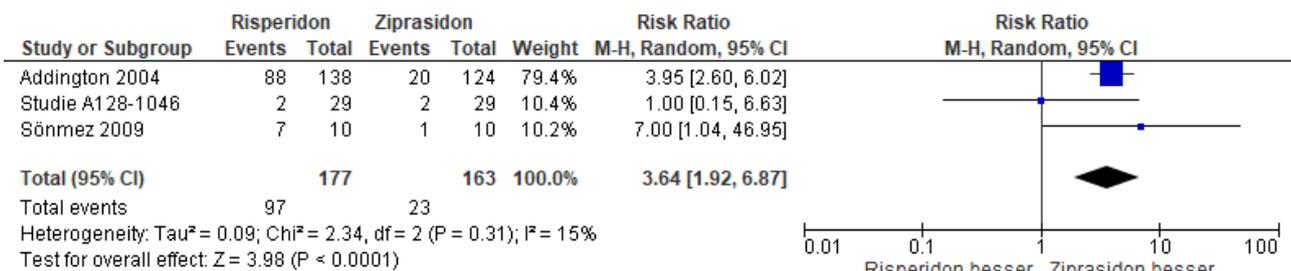


Abbildung 98: Forest plot: Risperidon vs. Ziprasidon - Hyperprolaktinämie

### 3.5.60 Risperidon vs. Zotepin

Die Auswertung der Daten einer Studie zum Einfluss auf den Prolaktinspiegel ergab einen signifikanten Vorteil von Zotepin gegenüber Risperidon (Chan 2013: n=39, MD=58,30, CI 20,61 bis 95,99).

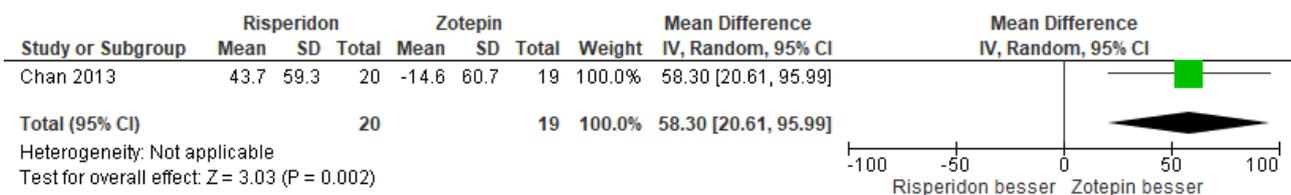


Abbildung 99: Forest plot: Risperidon vs. Zotepin - Veränderung der Prolaktinspiegel im Studienverlauf

## 4 Diskussion

Die vorliegende Metaanalyse untersuchte den Einfluss der aktuell am häufigsten verwendeten Antipsychotika auf den Prolaktinspiegel von Patienten mit Schizophrenie und verwandten psychotischen Erkrankungen. Eine systematische Literaturrecherche ergab insgesamt 159 relevante randomisierte kontrollierte Studien, bei denen die Antipsychotika Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Chlorpromazin, Clozapin, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon oder Zotepin miteinander oder mit Placebo verglichen wurden.

### ***4.1 Auswertung der metaanalytischen Daten für die untersuchten Antipsychotika***

Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse für die untersuchten Antipsychotika in den folgenden Kapiteln nach Wirkstoff geordnet besprochen. Der Versuch der Hierarchisierung gemäß ihrem Potenzial, den Prolaktinspiegel zu erhöhen bzw. eine Hyperprolaktinämie zu verursachen, erfolgt, um zu viele Redundanzen zu vermeiden, am Ende von Kapitel 5.

#### **4.1.1 Amisulprid**

Lediglich vier Studien verglichen Amisulprid mit fünf anderen Antipsychotika (Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon). Die Datenlage ist also sehr dünn und daher auch vergleichsweise wenig belastbar; insbesondere die Ergebnisse der Vergleiche mit Olanzapin, Quetiapin und Ziprasidon beruhen auf einer einzigen Studie (Kahn 2008). Der Mangel an entsprechenden Studiendaten kann wohl auch darauf zurückgeführt werden, dass es sich bei Amisulprid um ein älteres Medikament handelt, so dass beispielsweise in den Studien im Vorfeld seiner Zulassung in verschiedenen europäischen Ländern die Auswirkung auf den Prolaktinspiegel nicht untersucht wurde, oder entsprechende Daten zumindest nicht verfügbar gemacht wurden.

Gegenüber keinem anderen Antipsychotikum zeigte Amisulprid eine Überlegenheit im Sinne einer geringeren Erhöhung der Prolaktinspiegel bzw. einer relativ geringeren Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie. Der Vergleich mit Risperidon ergab einen statistisch nicht signifikanten Nachteil von Amisulprid gegenüber Risperidon; dieses Ergebnis beruht allerdings auf einer einzigen Studie (Kim 2007).

Im Vergleich mit Haloperidol ergab sich in der metaanalytischen Auswertung des kontinuierlichen Outcomes zwar knapp kein signifikanter Nachteil von Amisulprid, jedoch belegten die drei Studien einzeln jeweils einen signifikanten Nachteil von Amisulprid. Eine Studie betrachtete Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium und zeigte dabei einen signifikanten Nachteil von Amisulprid gegenüber Haloperidol. Dieselbe Studie demonstrierte bei beiden Outcomes einen signifikanten Nachteil von Amisulprid im Vergleich sowohl mit Olanzapin als auch mit Ziprasidon.

Gemeinsam haben die vier analysierten Studien, dass sie alle Amisulprid als das Antipsychotikum identifizierten, das den größten Anstieg der Prolaktinspiegel zur Folge hatte. Trotz der wenigen vorhandenen Daten kann man daher annehmen, dass Amisulprid neben Risperidon und Paliperidon zu den atypischen Antipsychotika gehört, die den am meisten erhöhenden Einfluss auf die Prolaktinwerte im Serum haben und am ehesten eine Hyperprolaktinämie hervorrufen können.

Diese Resultate bestätigen den Tenor der bisherigen Übersichtsarbeiten, die Amisulprid, Risperidon und Paliperidon zu den Antipsychotika mit dem größten Potenzial, eine Hyperprolaktinämie zu verursachen, zählen (Cookson 2012). Der in einer Studie angedeutete, statistisch nicht signifikante Nachteil gegenüber Risperidon stellt die Aussage anderer Übersichtsarbeiten (Peuskens 2014), dass Amisulprid eine ausgeprägtere Hyperprolaktinämie als Risperidon verursacht, vorsichtig in Frage. Der Vergleich mit Haloperidol ergab in drei Studien einzeln einen signifikanten, in der metaanalytischen Auswertung jedoch einen nicht signifikanten Vorteil von Haloperidol gegenüber Amisulprid, was ebenfalls eine gewisse Relativierung der in der Literatur anzutreffenden Aussage andeutet, dass Antipsychotika der ersten Generation generell eine Hyperprolaktinämie im selben Ausmaß wie Amisulprid verursachen (Bargiota 2013). Um diese Hierarchien weiter differenzieren zu können, sind zusätzliche klinische Studien nötig.

In der vorveröffentlichten Netzwerk-Metaanalyse (Leucht 2013) konnten keine Studien, die Daten zu Prolaktinspiegeln unter Amisulprid aufführten, eingeschlossen werden.

#### **4.1.2 Aripiprazol**

22 Studien verglichen Aripiprazol mit Brexpiprazol, Cariprazin, Haloperidol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon und Placebo.

Die Vergleiche mit Brexpiprazol (zwei Studien), Haloperidol (drei Studien), Olanzapin (fünf Studien), Paliperidon (eine Studie), Risperidon (vier Studien) und Placebo (neun Studien) ergaben dabei jeweils sowohl beim kontinuierlichen als auch beim dichotomen Kriterium eine statistisch signifikante Überlegenheit von Aripiprazol.

Eine Studie (Perez-Iglesias 2014) dokumentierte im Vergleich mit Ziprasidon die Veränderung des Prolaktinspiegels im Studienverlauf; das Resultat zeigte einen signifikanten Vorteil von Aripiprazol auf. Eine weitere Studie (Zimbroff 2007) dokumentierte im selben Vergleich Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium und zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen. Da aber bei den 253 Teilnehmenden lediglich ein Fall einer Hyperprolaktinämie – in der Ziprasidon-Gruppe – als spontan berichtete Nebenwirkung dokumentiert wurde, hat diese Studie wohl keine Aussagekraft und der fehlende statistisch signifikante Unterschied zwischen Aripiprazol und Ziprasidon kann nicht als Gleichwertigkeit interpretiert werden, da dieses Kriterium nicht sensitiv genug gewählt sein mag, um einen Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen aufzudecken.

Eine Studie mit 464 Teilnehmenden (Durgam 2015) stellte einen nicht signifikanten Vorteil von Aripiprazol gegenüber Cariprazin fest. Der Vergleich mit Quetiapin ergab in einer anderen Studie mit 104 Teilnehmenden (Perez-Iglesias 2014) einen knapp nicht signifikanten Vorteil von Aripiprazol.

Auffällig ist, dass Aripiprazol und Cariprazin als einzige der in die Metaanalyse eingeschlossenen Antipsychotika beim Vergleich mit Placebo den Prolaktinspiegel der Teilnehmenden sogar noch zu senken vermochten bzw. eine Hyperprolaktinämie unter diesen Medikamenten seltener diagnostiziert wurde als unter Placebo. Neben dem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Haloperidol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon und Ziprasidon kann man daraus schließen, dass Aripiprazol, gemeinsam mit Cariprazin, von allen untersuchten Medikamenten den günstigsten Einfluss auf die Prolaktinwerte im Serum hat. Dies ist wohl auf ihr ähnliches Wirkprinzip als Partialagonisten am D<sub>2</sub>-Rezeptor zurückzuführen.

Diese Ergebnisse bestätigen die Aussage bisheriger Reviews, in denen Aripiprazol als das „prolaktinschonendste“ Medikament klassifiziert wurde, bevor Brexpiprazol und insbesondere Cariprazin zum Vergleich verfügbar waren (Bargiota 2013; Cookson 2012; Peuskens 2014). Die Netzwerk-Metaanalyse führte Aripiprazol ebenfalls als den günstigsten Wirkstoff an, konnte allerdings anders als die vorliegende Arbeit lediglich einen statistisch nicht signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (SMD -0,22, CI -0,46 bis 0,03) aufzeigen (Leucht 2013).

#### **4.1.3 Asenapin**

Elf Studien untersuchten Asenapin im Vergleich mit drei weiteren Antipsychotika (Haloperidol, Olanzapin, Risperidon) sowie Placebo.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Haloperidol und Risperidon; dieses Ergebnis beruht jedoch nur auf den Daten jeweils einer Studie (Kane 2010 bzw. Potkin 2007). Im Vergleich mit Placebo aus insgesamt acht Studien offenbarte sich ein signifikanter Nachteil von Asenapin.

Der Vergleich mit Olanzapin in sechs Studien ergab, dass die Prolaktinspiegel unter beiden Wirkstoffen einen ähnlichen Verlauf nahmen und kein signifikanter Unterschied hierbei bestand, jedoch traten unter Asenapin signifikant häufiger Hyperprolaktinämien auf, so dass man einen gewissen Nachteil von Asenapin gegenüber Olanzapin annehmen kann.

Asenapin wurde mit nur drei Antipsychotika verglichen und ist wohl in Bezug auf seinen Einfluss auf eine Erhöhung des Prolaktinspiegels im Mittelfeld zu verorten, da es klar besser als Risperidon und Haloperidol abschnitt, allerdings vermutlich nicht so gut bis bestenfalls gleichwertig wie Olanzapin. Für eine genauere Einschätzung fehlen noch vergleichende klinische Studien, insbesondere mit Ziprasidon und Quetiapin und den beiden anderen beiden neuen Antipsychotika Lurasidon und Iloperidon.

Bisherige Übersichtsarbeiten (Peuskens 2014) führen Asenapin als „prolaktinschonendes“ Antipsychotikum auf, was auch auf die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse (Leucht 2013) zurückzuführen ist; hier wurde Asenapin als drittgünstigstes in Bezug auf die Prolaktinerhöhung eingestuft, hinter Aripiprazol und Quetiapin, vor Olanzapin und ohne statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Placebo (SMD 0,12, CI -0,12 bis 0,37). Das dichotome Kriterium, bei dem Asenapin gegenüber Olanzapin knapp, aber signifikant unterlegen war, floss nicht in die Netzwerk-Metaanalyse ein.

Eine Gleichwertigkeit zu Clozapin (Peuskens 2014) kann hinterfragt werden, da Clozapin anders als Asenapin im Vergleich mit Olanzapin signifikant überlegen war.

#### **4.1.4 Brexpiprazol**

Brexpiprazol wurde in insgesamt vier Studien mit Aripiprazol und Placebo verglichen.

Im Vergleich mit Aripiprazol in zwei Studien schnitt Brexpiprazol zwar signifikant schlechter ab, der Unterschied zu Placebo aus drei Studien hingegen war nicht von Signifikanz. Diese wenigen vorliegenden Daten sprechen daher dafür, dass Brexpiprazol zu denjenigen Atypika gehört, die keinen oder nur einen sehr geringen Effekt auf den Prolaktinspiegel ausüben, was die Erwartungen früherer Reviews (De Hert 2014) bestätigt.

#### **4.1.5 Cariprazin**

Zu Cariprazin fanden sich vier Studien, die es mit Aripiprazol, Risperidon und Placebo verglichen.

Dabei zeigte sich, dass Cariprazin wie Aripiprazol den Prolaktinspiegel noch weiter zu senken vermag als ein Placebo. Eine Studie verglich Aripiprazol mit Cariprazin; deren Daten ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen. Eine andere Studie belegte, dass Risperidon erwartungsgemäß einen signifikant ungünstigeren Einfluss auf die Prolaktinwerte ausübt als Cariprazin. Auch wenn diese Resultate aus bislang nur vier Studien stammen, weisen sie doch deutlich darauf hin, dass Cariprazin einen ähnlich ausgeprägten prolaktinsenkenden Effekt wie Aripiprazol zu haben scheint, und, wenn weitere entsprechende Studien vorgenommen werden, es einen ähnlichen Stellenwert wie Aripiprazol als Ausweichmedikament oder als prolaktinsenkende Zusatztherapie zu einem weiteren Antipsychotikum bei klinisch manifester Hyperprolaktinämie einnehmen könnte.

#### **4.1.6 Chlorpromazin**

Chlorpromazin wurde in nur einer eingeschlossenen Studie verwendet (Peuskens 1997). Hier zeigte es einen klaren, signifikanten Nachteil gegenüber Quetiapin. Da es sich bei Quetiapin um ein vergleichsweise „prolaktinschonendes“ Antipsychotikum handelt, lässt sich hieraus lediglich ableiten, dass Chlorpromazin keinen ähnlich geringen Effekt auf den Prolaktinspiegel wie Quetiapin bewirkt.

Wie es im Vergleich zu anderen Antipsychotika in einer gedachten Hierarchie zu positionieren wäre, kann aus diesen wenigen Daten nicht prognostiziert werden. Die vorveröffentlichte Netzwerk-Metaanalyse (Leucht 2013) berechnete aus dieser Studie einen nicht signifikanten Unterschied gegenüber Placebo (SMD 0,16, CI -0,48 bis 0,8), was aufgrund der klaren Unterlegenheit versus Quetiapin in dieser Studie hinterfragt werden kann. Als niedrigpotentes typisches Antipsychotikum spielt es heutzutage bei der Behandlung von Erkrankungen aus dem schizophreniformen Formenkreis in Deutschland praktisch keine Rolle mehr.

#### **4.1.7 Clozapin**

Sechs Studien verglichen Clozapin mit fünf weiteren Antipsychotika (Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Zotepin). Sämtliche Studien protokollierten dabei den Prolaktinspiegel im Serum als kontinuierliches Kriterium und kein dichotomes Outcome.

Gegenüber Risperidon (in drei Studien) und Zotepin (in einer Studie, Lin 2003) zeigte Clozapin einen statistisch signifikanten, deutlichen Vorteil. Im Vergleich mit Olanzapin und Haloperidol war der Vorteil von Clozapin ebenfalls statistisch signifikant, aber deutlich geringer. Eine Studie (McEvoy 2006) verglich Clozapin mit Quetiapin, der resultierende Vorteil von Quetiapin war allerdings nicht signifikant.

Als Schlussfolgerung kann man daher eine insgesamt eher leichte Prolaktinerhöhung durch dieses „einzige echte atypische Antipsychotikum“ vermuten, die niedriger als die von Olanzapin und leicht höher bis gleichwertig der von Quetiapin ist. Zu einem direkten Vergleich mit einem Placebo fand sich keine Studie. Da allerdings Quetiapin und Placebo einen praktisch gleich ausgeprägten Effekt auf den Prolaktinspiegel demonstrierten, könnte dies andeuten, dass Clozapin im Vergleich zu einem Placebo nur eine relativ geringe prolaktinerhöhende Wirkung hat. Um dies zu verifizieren, wären allerdings noch weitere Studien nötig, in denen beide Wirkstoffe direkt verglichen werden. Alternativ könnte man diese Hypothese auch durch eine Netzwerk-Metaanalyse zu prüfen versuchen. Die vorveröffentlichte Netzwerk-Metaanalyse konnte zu Clozapin lediglich die eine Studie einschließen, die es gegen Zotepin untersuchte, und daher keine Aussage zur Positionierung der Wirkung von Clozapin auf das Serumprolaktin im Vergleich zu den übrigen Antipsychotika treffen (Leucht 2013).

#### **4.1.8 Haloperidol**

Bei 40 eingeschlossenen Studien wurde Haloperidol mit einem der elf Antipsychotika Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Clozapin, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol oder Ziprasidon bzw. mit Placebo verglichen.

Gegenüber Risperidon erwies sich Haloperidol als statistisch signifikant überlegen. Gegenüber Amisulprid trat dieser signifikante Vorteil nur beim dichotomen Kriterium auf, beim kontinuierlichen kam

er knapp nicht zustande aufgrund eines breiten Konfidenzintervalls, das aus den drei den Berechnungen zugrunde liegenden Studien entstand. Dennoch kann man hier vorsichtig einen Vorteil gegenüber Amisulprid annehmen, da alle drei Studien einzeln betrachtet zudem jenen signifikanten Vorteil präsentierten.

Im Vergleich mit allen anderen Wirkstoffen (Aripiprazol, Asenapin, Clozapin, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Quetiapin, Sertindol und Ziprasidon) präsentierte sich Haloperidol jeweils signifikant stärker prolaktinerhöhend. Lediglich der Vergleich des dichotomen Kriteriums mit Ziprasidon ergab keine statistische Signifikanz, dies beruht aber nicht zuletzt auf einer Studie, bei der bei relativ neu erkrankten Patienten eine im Vergleich zu den übrigen Studien sehr niedrige Dosis von Haloperidol gegeben wurde (Kahn 2008).

In einer von den Resultaten dieser Metaanalyse abgeleiteten Hierarchie nach dem Ausmaß der Erhöhung des Prolaktinspiegels wäre das typische Antipsychotikum Haloperidol daher hinter Amisulprid, Risperidon und Paliperidon einzuordnen, aber vor den übrigen Antipsychotika Ziprasidon, Sertindol, Quetiapin, Olanzapin, Lurasidon, Iloperidon, Asenapin und insbesondere Aripiprazol.

Diese Verortung entspricht der, die die vorveröffentlichte Netzwerk-Metaanalyse fand; hier schnitt es als drittschlechtestes vor Risperidon und Paliperidon ab, denen es allerdings signifikant überlegen war (Leucht 2013).

#### **4.1.9 Iloperidon**

Iloperidon wurde lediglich bei drei Studien verwendet und dabei mit Haloperidol, Risperidon, Ziprasidon und Placebo verglichen.

Im Vergleich mit Risperidon und Haloperidol zeigte sich eine klare, statistisch signifikante Überlegenheit von Iloperidon, wobei die Ergebnisse auf nur jeweils einer Studie beruhen (Potkin 2008, Studie 2 bzw. 1).

Eine Studie konnte keinen signifikanten Unterschied zu Ziprasidon sowohl beim dichotomen als auch beim kontinuierlichen Kriterium feststellen (Cutler 2008). Im Vergleich mit Placebo schnitt Iloperidon in drei Studien signifikant schlechter ab.

Zusammenfassend kann man aus diesen Ergebnissen schließen, dass Iloperidon keine so stark ausgeprägte Hyperprolaktinämie verursacht wie Risperidon, vermutlich auch Paliperidon und Amisulprid, und dass sein erhöhender Einfluss auf den Prolaktinspiegel eher mäßig und mit dem von Ziprasidon vergleichbar ist, was sich mit den Einschätzungen bisheriger Übersichtsarbeiten (Peuskens 2014) wie auch der vorveröffentlichten Netzwerk-Metaanalyse (Leucht 2013) deckt, wobei letztere anderes als die vorliegende Arbeit einen lediglich nicht signifikanten Nachteil gegenüber Placebo errechnete (SMD 0,21, CI -0,09 bis 0,51).

#### **4.1.10 Lurasidon**

Lurasidon wurde in zehn Studien untersucht und dabei mit den fünf Wirkstoffen Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon sowie mit Placebo verglichen.

Jeweils eine Studie demonstrierte einen klaren signifikanten Vorteil von Lurasidon gegenüber Risperidon bzw. Haloperidol (Citrome 2012 bzw. Potkin 2015).

Im Vergleich mit Olanzapin fand eine Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Antipsychotika (Meltzer 2011).

Jeweils eine Studie zeigte eine statistisch signifikante Unterlegenheit gegenüber Ziprasidon bzw. Quetiapin an (Potkin 2011 bzw. Loebel 2013). In acht Studien ergab sich zudem ein signifikanter Vorteil von Placebo gegenüber Lurasidon.

Wie bislang beschrieben (Peuskens 2014) scheint Lurasidon einen ähnlich mäßig ausgeprägten Effekt auf den Prolaktinspiegel zu haben wie Olanzapin und auch Ziprasidon, die beide im Vergleich miteinander keinen signifikanten Unterschied aufweisen konnten, bzw. einen leicht ausgeprägteren Anstieg als Ziprasidon zu verursachen; die widersprüchlichen Aussagen der paarweisen Vergleiche erschweren diese Hierarchisierung. Die vorveröffentlichte Netzwerk-Metaanalyse (Leucht 2013) positionierte es als fünftschlechtestes, hinter Risperidon, Paliperidon, Haloperidol und Sertindol.

#### **4.1.11 Olanzapin**

61 Studien, was 38 % aller eingeschlossenen Studien entspricht, verglichen Olanzapin mit einem von elf Antipsychotika (Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Clozapin, Haloperidol, Lurasidon, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon) oder Placebo. Gegen Brexpiprazol, Cariprazin, Chlorpromazin, Iloperidon und Zotepin wurde Olanzapin in keiner Studie untersucht.

Amisulprid (in einer Studie, Kahn 2008), Risperidon (in 19 Studien), Paliperidon (in vier Studien) und Haloperidol (in 13 Studien) war Olanzapin statistisch klar überlegen.

Im Gegenzug zeigten die Vergleiche mit Placebo (14 Studien), Aripiprazol (fünf Studien) und Clozapin (eine Studie, McEvoy 2006) eine signifikant stärker ausgeprägte Prolaktinerhöhung durch Olanzapin.

Die Auswertung der Studien, die Olanzapin und Quetiapin untersuchten, ergaben beim kontinuierlichen Outcome einen knapp signifikanten Vorteil von Quetiapin in neun Studien; drei Studien, bei denen auch Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium angeführt wurde, führten zu keinem signifikanten Ergebnis.

In einer Studie (Kwon 2012) stellte sich Olanzapin als statistisch signifikant besser dar als Sertindol beim kontinuierlichen Outcome, beim dichotomen bestand allerdings kein signifikanter Unterschied.

Ebenso schnitt Olanzapin beim dichotomen Parameter im metaanalytischen Vergleich über sechs Studien signifikant besser ab als Asenapin; das kontinuierliche Outcome konnte das Ergebnis allerdings nicht bestätigen. Eine Studie (Meltzer 2011) ergab bei beiden Kriterien keinen signifikanten Unterschied zwischen Lurasidon und Olanzapin, ebenso lag zwischen Olanzapin und Ziprasidon in insgesamt neun Studien kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Zusammenfassend kann Olanzapin im Vergleich mit den übrigen Antipsychotika als ein den Prolaktinspiegel mäßig erhöhendes Medikament angesehen werden. Seine Wirkung auf die Prolaktinwerte ist deutlich geringer als die von Amisulprid, Risperidon, Paliperidon und Haloperidol, und möglicherweise etwas geringer als die von Asenapin und Sertindol. Olanzapin hat in etwa denselben Effekt auf den Prolaktinspiegel wie Lurasidon und Ziprasidon. Quetiapin hat möglicherweise einen etwas geringeren Effekt, wie auch Clozapin. Deutlich geringer ist die Wirkung lediglich von Aripiprazol und einem Placebo.

Der nur bei einem Outcome signifikante Nachteil gegenüber Quetiapin, das im Vergleich mit Placebo gleichwertig abschnitt, lässt den Schluss zu, dass die prolaktinerhöhende Wirkung von Olanzapin, auch versus Sertindol und Asenapin, in einer Übersichtsarbeit (Peuskens 2014) überschätzt wurde. Das Ergebnis der Netzwerk-Metaanalyse deutet ebenfalls darauf hin, hier wies Olanzapin lediglich einen denkbar knapp signifikanten Nachteil gegenüber Placebo auf (SMD 0,14, CI +0,00 bis 0,28).

#### **4.1.12 Paliperidon**

Zwölf Studien untersuchten die Auswirkungen von Paliperidon auf den Prolaktinspiegel der Teilnehmenden und verglichen es dabei mit Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Placebo

Zwei Studien verglichen Risperidon mit Paliperidon, deren Auswertung keinen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Wirkung auf das Serumprolaktin feststellte.

Im Vergleich mit Olanzapin zeigten die Paliperidon-Gruppen von vier Studien signifikante, deutlich höhere Prolaktinspiegel im Serum als die Teilnehmenden, die Olanzapin erhielten.

Jeweils eine Studie verglich Paliperidon mit Quetiapin (Canuso 2009) bzw. Aripiprazol (Savitz 2015), beide zeigten einen klaren Nachteil von Paliperidon. Auch der Auswertung der Vergleiche mit Placebo in neun Studien ergab statistische Signifikanz; hier war die Erhöhung der Prolaktinwerte durch Paliperidon deutlich und signifikant höher als die durch Placebo.

Es zeigt sich, dass es bezüglich der Wirkung auf den Serumprolaktinspiegel keinen Unterschied zwischen Risperidon und seinem aktiven Hauptmetaboliten Paliperidon zu geben scheint. Zudem führt eine Therapie mit Paliperidon zu deutlich höheren Prolaktinspiegeln als die alternative Gabe von Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin oder Placebo. Entsprechend ist Paliperidon wie auch Risperidon denjenigen Antipsychotika zuzuordnen, die den größten Anstieg des Prolaktinspiegels verursachen

bzw. das größte Risiko einer Hyperprolaktinämie bergen, was sich mit den Ergebnissen früherer Arbeiten deckt (Leucht 2013; Peuskens 2014).

#### **4.1.13 Quetiapin**

Quetiapin wurde in 35 Studien mit Amisulprid, Aripiprazol, Chlorpromazin, Clozapin, Haloperidol, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Ziprasidon und Placebo verglichen.

Je eine Studie verglich den Einfluss auf den Prolaktinspiegel von Quetiapin mit dem von Amisulprid (Kahn 2008), Chlorpromazin (Peuskens 1997), Lurasidon (Loebel 2013) und Paliperidon (Canuso 2009); alle ergaben jeweils einen signifikanten Vorteil von Quetiapin. Die metaanalytische Auswertung der Daten zu den Vergleichen mit Haloperidol (sieben Studien), und Risperidon (16 Studien) demonstrierte jeweils einen signifikanten Vorteil von Quetiapin.

Die Auswertung der Studien, die Olanzapin und Quetiapin untersuchten, ergaben beim kontinuierlichen Outcome einen knapp signifikanten Vorteil von Quetiapin in neun Studien. Die Untersuchung einer Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium in drei Studien führte zu keinem signifikanten Ergebnis.

Die aus vier Studien berechneten Daten konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Quetiapin und Ziprasidon feststellen. Eine Studie (McEvoy 2006) verglich Quetiapin mit Clozapin und zeigte einen nicht signifikanten Vorteil von Quetiapin auf.

Die Auswertung der Daten aus zehn Studien, in denen die Auswirkungen von Quetiapin und einem Placebo auf den Prolaktinspiegel untersucht wurden, zeigte keinen signifikanten Unterschied an.

Eine Studie (Perez-Iglesias 2014) dokumentierte die Veränderungen der Prolaktinspiegel der Teilnehmenden beim Vergleich von Quetiapin mit Aripiprazol und ergab einen knapp nicht signifikanten Vorteil von Aripiprazol gegenüber Quetiapin.

Aus diesen Beobachtungen und insbesondere aus den nicht signifikanten Unterschieden zu Placebo und Aripiprazol kann man schließen, dass Quetiapin zu denjenigen Antipsychotika gehört, die den Prolaktinspiegel nur gering bis gar nicht erhöhen, was mit dem Tenor in der Literatur übereinstimmt (De Hert 2014; Leucht 2013; Peuskens 2014).

#### **4.1.14 Risperidon**

59 Studien verglichen Risperidon mit Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Cariprazin, Clozapin, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Ziprasidon und Zotepin sowie Placebo und dokumentierten dabei die Prolaktinspiegel der Teilnehmenden bzw. die Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie. Zu einem Vergleich mit Chlorpromazin und Sertindol fanden sich keine Studien.

In zwei Studien wurden die eng verwandten Wirkstoffe Risperidon und Paliperidon untersucht;

deren Auswertung stellte keinen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Wirkung auf das Serumprolaktin fest. Eine weitere Studie (Kim 2007) verglich Risperidon mit Amisulprid und zeigte einen nicht signifikanten Vorteil von Risperidon auf und widerspricht damit vorsichtig der Aussage anderer Übersichtsarbeiten (Peuskens 2014), dass Amisulprid einen stärkeren Prolaktinanstieg als Risperidon verursacht.

Die metaanalytischen Ergebnisse der Daten aus den Vergleichen mit Aripiprazol (vier Studien), Clozapin (drei Studien), Haloperidol (elf Studien), Olanzapin (21 Studien), Quetiapin (16 Studien), Ziprasidon (fünf Studien) und Placebo (zwölf Studien) ergaben jeweils eine statistisch signifikante, stärker ausgeprägte Prolaktinerhöhung durch Risperidon als die jeweilige Vergleichssubstanz.

Jeweils eine Studie verglich Risperidon mit Asenapin (Potkin 2007), Cariprazin (Durgam 2014), Iloperidon (Potkin 2008, Studie 2) und Lurasidon (Citrome 2012); auch diese Studien ergaben jeweils einen statistisch signifikanten Nachteil von Risperidon im Vergleich mit dem anderen Wirkstoff.

Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass Risperidon wie auch sein aktiver Metabolit Paliperidon und Amisulprid als diejenigen Atypika bewertet werden müssen, die den größten Einfluss im Sinne einer Prolaktinerhöhung bzw. möglichen Hyperprolaktinämie bewirken. Diese Einschätzung deckt sich mit den Befunden bisheriger Übersichtsarbeiten (Leucht 2013; Peuskens 2014).

#### **4.1.15 Sertindol**

Insgesamt fünf Studien untersuchten den Einfluss von Sertindol auf den Serumprolaktinspiegel und verglichen diesen mit dem von Haloperidol, Olanzapin und Placebo.

Drei Studien, die Sertindol mit Haloperidol verglichen, ergaben einen knapp signifikant günstigeren Effekt auf die Prolaktinwerte durch Sertindol. Eine Studie (Kwon 2012) stellte beim Vergleich mit Olanzapin einen signifikanten Nachteil von Sertindol beim kontinuierlichen Outcome dar, beim dichotomen Kriterium bestand hingegen kein signifikanter Unterschied. In drei Studien wurde der prolaktinerhöhende Einfluss von Sertindol mit Placebo verglichen und ergab einen signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Sertindol.

Da nur wenige Studien zu Sertindol zur Verfügung standen, ist eine genaue Einordnung von Sertindol schwierig. Es scheint am ehesten mit einer ähnlichen bis etwas stärker ausgeprägten Prolaktinerhöhung als Olanzapin einherzugehen, allerdings beruht diese Einschätzung auf einer einzigen Studie. Weiter finden sich Anzeichen, dass die prolaktinsteigernde Wirkung von Sertindol nicht so ausgeprägt ist wie die von Haloperidol und damit Sertindol mutmaßlich nicht zu den den Prolaktinspiegel am stärksten erhöhenden Wirkstoffen zählt, sondern eher im Mittelfeld der untersuchten Antipsychotika verortet werden kann.

Die eher knapp signifikante Überlegenheit gegenüber Haloperidol wie auch die teils signifikante

Unterlegenheit versus Olanzapin widersprechen vorsichtig der Aussage bisheriger Übersichtsarbeiten, dass Sertindol keine signifikante bzw. nur eine geringe Prolaktinerhöhung verursacht (De Hert 2014; Peuskens 2014).

#### **4.1.16 Ziprasidon**

Ziprasidon wurde in 19 Studien mit Amisulprid, Aripiprazol, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Placebo verglichen.

Die Auswertung des Vergleichs von Ziprasidon mit Risperidon (fünf Studien) ergab einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon. Jeweils eine Studie stellte den Einfluss von Ziprasidon auf den Prolaktinspiegel Amisulprid (Kahn 2008) bzw. Lurasidon (Potkin 2011) gegenüber; beide Studien zeigten eine signifikant geringere Erhöhung durch Ziprasidon auf.

Die Gegenüberstellung mit Haloperidol ergab über zwei Studien beim kontinuierlichen Outcome einen signifikanten Vorteil von Ziprasidon, beim dichotomen Outcome über drei Studien allerdings lediglich einen nicht signifikanten Vorteil, dieses allerdings auch wegen einer Studie (Kahn 2008), bei der eine vergleichsweise niedrige Dosierung von Haloperidol untersucht wurde.

Die Ergebnisse der Berechnungen aus neun bzw. vier Studien, die Ziprasidon Olanzapin bzw. Quetiapin gegenüberstellten, führten zu keinem signifikanten Unterschied. Ebenfalls keine signifikante Differenz bezüglich der Prolaktinerhöhung lieferte eine Studie im Vergleich zu Ziprasidon mit Iloperidon (Cutler 2008). Dieselbe Studie wies auch einen Placebo-Arm auf; im Vergleich mit diesem zeigte die Studie eine signifikant höhere prolaktinsteigernde Wirkung von Ziprasidon.

Eine Studie (Perez-Iglesias 2014) maß die Veränderung der Prolaktinspiegel im Vergleich zwischen Ziprasidon und Aripiprazol, wobei sich ein statistisch signifikant höherer Prolaktinanstieg unter Ziprasidon herausstellte. Eine andere Studie (Zimbroff 2007) untersuchte Hyperprolaktinämie als dichotomes Kriterium im Vergleich zwischen Ziprasidon und Aripiprazol; bei den 253 Teilnehmenden wurde ein Fall einer Hyperprolaktinämie – in der Ziprasidon-Gruppe – als spontan berichtete unerwünschte Nebenwirkung berichtet, so dass aus dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Ziprasidon und Aripiprazol resultierte. Allerdings bleibt fraglich, ob das Kriterium der Hyperprolaktinämie hierbei ausreichend niedrig gewählt wurde und das Ergebnis zu diesem Vergleich daher aussagekräftig ist, zumal auch in dieser Studie keine Angaben zum Prolaktinspiegel am Endpunkt bzw. dessen Veränderung im Studienverlauf im Sinne des kontinuierlichen Outcomes gemacht wurden.

Zusammenfassend kann Ziprasidon am ehesten zu den Antipsychotika gezählt werden, die eine mäßige Erhöhung des Prolaktinspiegels bewirken. Der Effekt scheint stärker ausgeprägt als der eines Placebos und von Aripiprazol zu sein und bewegt sich wohl im Bereich der Beeinflussung von Olanzapin und Quetiapin. Bisherige Arbeiten positionierten Ziprasidon ähnlich (Cookson 2012; Peuskens 2014); die Netzwerk-Metaanalyse verortete Ziprasidon in der Mitte des Rankings (Leucht 2013).

#### **4.1.17 Zotepin**

Lediglich zwei Studien verwendeten Zotepin als Studienmedikation. Eine Studie verglich es mit Risperidon (Chan 2013), diese ergab einen signifikanten Vorteil von Zotepin. Ein andere stellte es Clozapin gegenüber (Lin 2003) und ergab einen klar signifikanten Vorteil von Clozapin gegenüber Zotepin.

Entsprechend der geringen Daten ist eine hierarchische Einordnung von Zotepin kaum möglich. Die erste Studie weist darauf hin, dass es nicht zu den Antipsychotika zu gehören scheint, die die am stärksten ausgeprägten Prolaktinerhöhungen hervorrufen. Allerdings weist die Unterlegenheit im Vergleich mit Clozapin darauf hin, dass Zotepin durchaus eine deutliche Erhöhung des Prolaktinspiegels verursacht und damit nicht zu den „prolaktinschonenden“ Antipsychotika gezählt werden kann.

In der Netzwerk-Metaanalyse (Leucht 2013) konnte nur die Studie zum Vergleich mit Clozapin eingeschlossen werden, so dass keine Berechnung gegen die anderen Wirkstoffe möglich war.

#### **4.2 Aussagekraft der Ergebnisse und Einschränkungen**

Die vorliegende Arbeit umfasst 60 Direktvergleiche von Antipsychotika miteinander bzw. mit einem Placebo. Bei 27 dieser Direktvergleiche konnte jeweils nur eine einzige verwertbare Studie gefunden werden, so dass bei diesen Vergleichen keine metaanalytische Auswertung durchgeführt, sondern lediglich die entsprechenden Daten berichtet werden konnten.

Von den metaanalytisch untersuchten übrigen 33 Direktvergleichen zeigte sich bei 14 eine relevante Heterogenität. Dies kann auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sein. Beispielsweise spielen Geschlecht, Lebensalter und der resultierende hormonelle Status (wie Adoleszenz oder Prä-/Postmenopause bei Frauen) bei der Sensibilität gegenüber die Prolaktinsekretion beeinflussenden Wirkstoffen eine wichtige Rolle, so dass die Heterogenität zu einem Teil wohl durch die unterschiedlichen Altersgruppen und Geschlechterverteilungen der eingeschlossenen Studien erklärt werden kann. Auch können unterschiedliche antipsychotische Behandlungen direkt vor Studienbeginn wie Stabilisierungsphasen oder Wash-Out-Phasen unterschiedlicher Dauer bzw. das Fehlen einer solchen einen Einfluss auf die Ausgangswerte nehmen. Eine weitere Quelle der Heterogenität kann in den unterschiedlichen Dosierungen der Wirkstoffe begründet sein, die am oberen oder unteren Ende der für diese Arbeit gewählten Dosierungsspannen liegen können. Auch die Studiendauer könnte einen Einfluss auf die Heterogenität nehmen, da in wenigen Studien gezeigt wurde, dass ein durch Antipsychotika erhöhter Prolaktinspiegel nach einem Monat bzw. im ersten Jahr ein Maximum erreichen und im weiteren Verlauf abnehmen kann (Holt 2011). Hieraus schlussfolgernd könnte auch ein Einfluss durch die Dauer der Erkrankung bzw. durch antipsychotische Pharmakotherapien in der Vorgeschichte denkbar sein.

Heterogenität in den Resultaten einer Metaanalyse kann durch Aufteilung des betroffenen Datensatzes in Untergruppen und getrenntes Analysieren dieser Untergruppen erfolgen – vorausgesetzt, es sind ausreichend Studien und damit Daten vorhanden, um eine solche Subgruppenanalyse durchzuführen. Die obengenannten möglichen Quellen der Heterogenität sind allerdings zahlreich. Manche können sich eventuell gegenseitig stören, wie beispielsweise Lebensalter und Dosierung des Antipsychotikums, da man erwarten kann, dass sehr junge oder sehr alte Studienteilnehmende potenziell in Studien mit eher niedrig gewählten Dosierungen bzw. Dosisspannen auftreten. Zudem handelt es bei manchen der angedachten Ursachen der Heterogenität um Studiencharakteristika, die die Teilnehmenden einer Studie zusammenfassen, wie beispielsweise das mittlere Lebensalter oder den Anteil der beiden Geschlechter unter den Teilnehmenden, was das Aufdecken einer Beeinflussung durch diese Parameter erschwert, wenn man lediglich die durchschnittlichen Werte aus dem gesamten Kollektiv einer Studie zur Verfügung hat und diese mit den ebenfalls gemittelten Werten einer anderen Studie vergleicht. Um einen solchen Zusammenhang sicher aufzudecken, benötigt man idealerweise die individuellen Daten jedes Teilnehmenden.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die aufgezeigte relevante Heterogenität bei manchen Direktvergleichen durchaus einen die Qualität der Resultate limitierenden Faktor darstellt. Eine denkbare Schlussfolgerung hieraus kann sein, dass versucht werden könnte, die Einschlusskriterien enger zu wählen, beispielsweise in Bezug auf das Lebensalter der Studienteilnehmenden und die Dosisspannen der Medikamente. Es finden sich zudem manche Studien, die die Daten zu Prolaktinwerten bzw. Hyperprolaktinämie nach Geschlechtern getrennt berichten, so dass auch diese mögliche Quelle der Heterogenität in einer separaten Metaanalyse beleuchtet werden könnte.

Das Problem des mehrfachen Testens tritt wie bei einzelnen Studien auch bei Metaanalysen auf, daher soll auch bei signifikanten Ergebnissen bedacht werden, diese eher zum Aufstellen einer Hypothese denn als Beweis anzusehen, zumal auch die zugrunde liegenden Daten nicht das Resultat vorformulierter Hypothesen waren. Um diese Folgen des mehrfachen Testens zu reduzieren, wurden lediglich zwei primäre Outcomes und nur ein Zeitpunkt der Datenerfassung gewählt. Auf Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Da es sich bei Metaanalysen um retrospektive, deskriptive Methoden handelt, wurde keine Anpassung der Signifikanz vorgenommen (Bender 2008; Higgins 2011b).

### ***4.3 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien***

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien ist insgesamt als gut anzusehen. Eine Verzerrung durch nicht adäquat randomisierte Studien wurde vermieden, indem solche ausgeschlossen wurden. Da es sich bei Prolaktinwerten, wie sie sowohl für das dichotome als auch für das kontinuierliche Outcome gemessen wurden, um objektive Parameter handelt, wird hierdurch das Verzerrungsrisiko durch fehlende Verblindung ebenfalls reduziert. Auch die Bewertung der übrigen Verzerrungsrisiken ergab bei der überwiegenden Mehrheit der Studien ein geringes Risiko.

## 5 Zusammenfassung

Zur Behandlung der Schizophrenie und verwandter, mit psychotischen Symptomen einhergehender Erkrankungen stehen heutzutage zahlreiche Wirkstoffe zur Verfügung. Ihre antipsychotische Wirksamkeit entfalten sie unter anderem über eine antagonistische Wirkung an Dopaminrezeptoren des mesolimbischen Systems. Allerdings geht diese Therapie mit verschiedenen Nebenwirkungen einher. Einer dieser unerwünschten Effekte kann eine erhöhte Sekretion von Prolaktin sein, was Antipsychotika über einen Antagonismus an der dopaminergen tuberoinfundibulären Bahn des Gehirns verursachen können. Eine Antipsychotika-induzierte Hyperprolaktinämie kann sich klinisch unter anderem in Libidoverlust, erektiler Dysfunktion, Gynäkomastie und Galaktorrhoe und hypogonadotropem Hypogonadismus mit Oligo-/Amenorrhoe bzw. Oligo-/Azoospermie und Infertilität manifestieren und bei langem Bestehen das Osteoporoserisiko erhöhen. Da sich die verschiedenen verfügbaren Antipsychotika stark unterscheiden in ihrem Potenzial, eine Hyperprolaktinämie hervorzurufen, und sich in der Literatur bislang lediglich systematische Übersichtsarbeiten finden, wird mit dieser Arbeit erstmalig eine Metaanalyse vorgelegt, die sich mit dem Einfluss der antipsychotischen Pharmakotherapie auf den Prolaktinspiegel bei an Schizophrenie und ähnlichen Störungen Erkrankten auseinandersetzt.

Die vorliegende Metaanalyse umfasst Studien zu 17 Antipsychotika: Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Chlorpromazin, Clozapin, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin. Ihre Gabe musste dabei oral und als Monotherapie erfolgen, als Dosierungen wurden die üblichen Spannen gemäß aktuellen Leitlinien gewählt. Es wurden ausschließlich randomisierte Studien eingeschlossen, bezüglich Verblindung und Studiendauer wurden keine Einschränkungen gesetzt. Als Studienteilnehmende wurden Erwachsene, Senioren und Jugendliche festgelegt, bei denen eine Schizophrenie, eine schizoaffective oder schizophreniforme Störung jeglichen Verlaufs diagnostiziert worden war.

Es wurden zwei Outcome-Parameter untersucht: der Serum-Prolaktinspiegel als kontinuierliches Kriterium, entweder als Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert oder als Prolaktinspiegel am Endpunkt, und als dichotomes Outcome die Zahl der Studienteilnehmenden, bei denen eine Hyperprolaktinämie bestand. Daten zum kontinuierlichen Outcome wurden in ng/mL verwendet, hieraus wurde der Mittelwertunterschied und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall mittels der random-effects-Methode berechnet. Die Auswertung des dichotomen Outcomes erfolgte als relatives Risiko mit 95%-Konfidenzintervall ebenfalls nach der random-effects-Methode.

Die Literaturrecherche mit „Prolaktin“ und verwandten Termini als Schlagwörtern umfasste eine elektronische Suche im Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group (Stand August 2009) und eine elektronische Suche bei MEDLINE, Embase, PsychINFO, CENTRAL am 1. Oktober 2012. Da sich auf diesen Wegen nicht sämtliche Studien finden ließen, die Prolaktindaten bereitstellten, wurde die umfassende Studienbibliothek der Arbeitsgruppe bis 2013 ergänzend manuell durchsucht. Weiter

wurden die Hersteller der untersuchten Antipsychotika angeschrieben und um unveröffentlichte Daten gebeten. Zur Aktualisierung des Datensatzes und um Brexpiprazol und Cariprazin aufzunehmen, erfolgte am 7. Juni 2017 eine erneute, weiter gefasste elektronische Suche bei MEDLINE. Auf diesen Wegen konnten 159 Studien mit 54772 Teilnehmenden identifiziert und in die vorliegende Arbeit aufgenommen werden.

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions eingeschätzt, indem das Risiko einer Verzerrung für jede Studie anhand von sieben Parametern bewertet wurde. Dies ergab eine insgesamt gute methodische Qualität. Studien, die ein hohes Verzerrungsrisiko im Sinne einer inadäquaten Randomisierung aufwiesen, wurden von der Metaanalyse von vornherein ausgeschlossen. Da es sich bei den beiden Outcomes zudem um Laborwerte und damit objektive Parameter handelt, ist das Verzerrungsrisiko bei einfach oder unverblindeten Studien zudem als weniger schwerwiegend anzusehen. Das Risiko einer Verzerrung durch unvollständig berichtete Outcomes, selektive Darstellung der Resultate und sonstiger Hinweise auf Verzerrung wurde bei der überwiegenden Mehrheit der Studien als gering bewertet.

Die Auswertung der Daten aus den 159 eingeschlossenen Studien ergab insgesamt 60 Direktvergleiche der Antipsychotika miteinander bzw. mit einem Placebo. Trotz der großen Anzahl eingeschlossener Studien konnte zu 27 dieser 60 Vergleiche nur jeweils eine Studie gefunden werden. Bei 14 der Direktvergleiche, zu denen mindestens drei Studien vorlagen, zeigte  $I^2 > 50\%$  merkliche Heterogenität an. Dies kann auf einer Vielzahl von Gründen beruhen, beispielsweise auf unterschiedlichen Verteilungen von Geschlecht, Lebensalter und resultierendem hormonellen Status wie Adoleszenz und Prä-/Postmenopause bei Frauen, aber auch auf Unterschieden in der Dosierung der applizierten Antipsychotika und der Studiendauer beruhen. Insbesondere solche Charakteristika, die die Gesamtheit der Teilnehmenden innerhalb einer Studie zusammenfassen, können nur schwer durch Untergruppenvergleiche von ganzen Studien aufgedeckt werden, so dass zur Ursache der aufgefallenen Heterogenität keine abschließende Aussage getroffen werden kann. Sie stellt jedoch einen Faktor dar, der die Qualität der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse in gewisser Weise einschränkt.

Die metaanalytische Auswertung der gefundenen Daten ergab, dass Aripiprazol und Cariprazin im Vergleich mit Placebo den Prolaktinspiegel sogar noch signifikant zu senken vermögen. Bei Aripiprazol war dies bereits bekannt, so dass es in den aktuellen Leitlinien als Alternative oder niedrigdosierte zusätzliche Therapie bei Antipsychotika-induzierter Hyperprolaktinämie aufgeführt wird; wenn das neue Antipsychotikum Cariprazin sich in Zukunft durch ansonsten gute Wirksamkeit und Verträglichkeit im klinischen Alltag gut etablieren kann, scheint denkbar, dass es eine ähnlich relevante Rolle einnehmen kann.

Die Vergleiche von Brexpiprazol und Quetiapin mit Placebo ergaben jeweils keinen signifikanten

Unterschied, so dass auch diese beiden Wirkstoffe eine gute „prolaktinschonende“ Alternative darstellen können.

Von den übrigen 13 Antipsychotika wurden neun ebenfalls gegen Placebo untersucht und zeigten dabei im Vergleich jeweils einen signifikanten Anstieg der Prolaktinspiegel bzw. ein signifikant häufigeres Auftreten einer Hyperprolaktinämie; dabei handelt es sich um Asenapin, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Sertindol und Ziprasidon. Zu Chlorpromazin, Clozapin, Sertindol und Zotepin konnten keine Studien gefunden werden, die diese gegen Placebo testeten.

Die nächste Stufe in der Hierarchie des prolaktinerhöhenden Potenzials – über Aripiprazol, Cariprazin, Brexpiprazol und Quetiapin – ist aus den Direktvergleichen schwierig abzuschätzen, da manche der Vergleiche sich zu widersprechen scheinen und die Vergleiche der Antipsychotika miteinander oft keine Signifikanz erreichen, was auch auf die geringe Datenmenge mit teils nur einzelnen Studien im Direktvergleich zurückzuführen ist. Clozapin kann hier aufgeführt werden, da es in einer Studie Quetiapin nicht signifikant unterlegen war, andererseits Olanzapin knapp signifikant überlegen war. Auch Ziprasidon kann hier eingeordnet werden, das sich nicht signifikant von Quetiapin unterschied – allerdings auch nicht von Olanzapin. Entsprechend scheint auch Olanzapin in diesem Bereich einzuordnen zu sein; ebenso Asenapin, von dem Gleichwertigkeit mit Olanzapin aufgezeigt wurde. Aufgrund nicht signifikanter Unterlegenheit im Vergleich mit Ziprasidon bzw. Olanzapin müssen letztlich auch Iloperidon bzw. Lurasidon zu diesen den Prolaktinspiegel mäßig erhöhenden Antipsychotika gezählt werden.

Auf entweder derselben Stufe oder möglicherweise etwas darüber können Sertindol und Zotepin angesiedelt werden, allerdings liegen zu beiden kaum Studien vor. Zotepin zeigte sich in je einer Studie Clozapin unter- und Risperidon überlegen, Sertindol war Olanzapin unter- und Haloperidol überlegen, alle vier Vergleiche waren dabei signifikant.

Auf der nächsten Stufe kann Haloperidol eingeordnet werden, und wohl etwas darüber Risperidon, Paliperidon und Amisulprid als Antipsychotika mit der stärksten prolaktinerhöhenden Potenz. Diese vier Wirkstoffe haben gemein, dass sie, wenn sie mit den übrigen 13 Antipsychotika verglichen wurden, ihnen stets signifikant unterlegen waren.

Haloperidol demonstrierte eine signifikant geringere Prolaktinerhöhung als Risperidon, und im Vergleich mit Amisulprid zeigten die Daten aus drei Studien aufgrund von Heterogenität knapp keinen signifikanten Vorteil von Haloperidol an, obwohl die drei Studien einzeln betrachtet jeweils einen signifikant niedrigeren Prolaktinanstieg unter Haloperidol als unter Amisulprid berichteten.

Zwischen Risperidon und seinem aktiven Metaboliten Paliperidon bestand kein Unterschied. Eine Studie verglich Risperidon mit Amisulprid und fand dabei einen nicht signifikanten Vorteil von Risperidon, so dass jene drei Wirkstoffe als in etwa gleichwertig angesehen werden müssen.

Abgesehen von Paliperidon, das seit 2007 in Deutschland zugelassen und als Optimierung des ab

1993 etablierten Risperidon einzuordnen ist, da es nicht metabolisch aktiviert werden muss und damit ein geringeres Interaktionspotenzial bei vergleichbarer Wirksamkeit (Leucht 2013) aufweist, belegen die Resultate der vorliegenden Arbeit – zumindest rein aus dem Blickwinkel der Hyperprolaktinämie – einen positiven Trend bei neu entwickelten und zugelassenen Wirkstoffen zur Behandlung der Schizophrenie und verwandter Erkrankungen. Die in der ersten Hälfte der 2010er Jahren auf dem Weltmarkt erschienenen Medikamente Asenapin, Iloperidon und Lurasidon bewirken eine mäßige Erhöhung des Prolaktinspiegels; in Deutschland stehen sie jedoch nicht zur Behandlung der Schizophrenie zur Verfügung, lediglich Asenapin ist seit 2010 verfügbar, jedoch nur zur Behandlung manischer Episoden bei bipolarer affektiver Störung zugelassen. Die beiden neuesten Wirkstoffe, Cariprazin und Brexpiprazol, zeigten in der Analyse im Vergleich mit Placebo eine prolaktinsenkende Wirkung bzw. Gleichwertigkeit. Cariprazin wurde 2017 in Europa zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen, die europäische Zulassung von Brexpiprazol wird noch geprüft. Bei beiden handelt es sich wie bei Aripiprazol um D<sub>2</sub>-Rezeptor-Partialagonisten. Sie stehen damit beispielhaft für den aktuellen, erfreulichen Trend in der Entwicklung neuer Psychopharmaka, durch ein fein abgestimmtes, hoch differenziertes Rezeptorprofil ein möglichst geringes Maß an unerwünschten Wirkungen hervorzurufen und dennoch eine gute klinische Wirksamkeit zu erreichen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Addington, D. E., Pantelis, C., Dineen, M., Benattia, I., Romano, S. J. (2004). Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. *J Clin Psychiatry*, 65(12), 1624-1633.
- Ajmal, A., Joffe, H., Nachtigall, L. B. (2014). Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics*, 55(1), 29-36.
- Arato, M., O'Connor, R., Meltzer, H. Y. (2002). A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol*, 17(5), 207-215.
- Arvanitis, L. A., Miller, B. G. (1997). Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*, 42(4), 233-246.
- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Canatan, H., Gecici, O. (2002). Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol. *Arch Med Res*, 33(6), 562-565.
- Baggaley, M. (2008). Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol*, 23(3), 201-209.
- Bargiota, S. I., Bonotis, K. S., Messinis, I. E., Angelopoulos, N. V. (2013). The Effects of Antipsychotics on Prolactin Levels and Women's Menstruation. *Schizophr Res Treatment*, 2013, 502697.
- Beasley, C. M., Jr., Sanger, T., Satterlee, W., Tollefson, G., Tran, P., Hamilton, S. (1996a). Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 124(1-2), 159-167.
- Beasley, C. M., Jr., Tollefson, G., Tran, P., Satterlee, W., Sanger, T., Hamilton, S. (1996b). Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, 14(2), 111-123.
- Beasley, C. M., Jr., Hamilton, S. H., Crawford, A. M., Dellva, M. A., Tollefson, G. D., Tran, P. V., Blin, O., Beuzen, J. N. (1997). Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7(2), 125-137.
- Bender, R., Bunce, C., Clarke, M., Gates, S., Lange, S., Pace, N. L., Thorlund, K. (2008). Attention should be given to multiplicity issues in systematic reviews. *J Clin Epidemiol*, 61(9), 857-865.
- Benkert, O., Hippus, H. (2013). Kapitel 3: Antipsychotika, In: *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Medizin Verlag, Berlin, 9. Auflage, 193-339.
- Berwaerts, J., Cleton, A., Rossenu, S., Talluri, K., Remmerie, B., Janssens, L., Boom, S., Kramer, M., Eerdeken, M. (2010). A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 24(7), 1011-1018.
- Borison, R. L., Arvanitis, L. A., Miller, B. G. (1996). ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. *J Clin Psychopharmacol*, 16(2), 158-169.
- Breier, A., Berg, P. H., Thakore, J. H., Naber, D., Gattaz, W. F., Cavazzoni, P., Walker, D. J., Roychowdhury, S. M., Kane, J. M. (2005). Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1879-1887.
- Breier, A. F., Malhotra, A. K., Su, T. P., Pinals, D. A., Elman, I., Adler, C. M., Lafargue, R. T., Clifton, A., Pickar, D. (1999). Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms,

- parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry*, 156(2), 294-298.
- Brook, S., Walden, J., Benattia, I., Siu, C. O., Romano, S. J. (2005). Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study. *Psychopharmacology (Berl)*, 178(4), 514-523.
- Buchanan, R. W., Panagides, J., Zhao, J., Phiri, P., den Hollander, W., Ha, X., Kouassi, A., Alphas, L., Schooler, N., Szegedi, A., Cazorla, P. (2012). Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 32(1), 36-45.
- Bushe, C., Sniadecki, J., Bradley, A. J., Poole Hoffmann, V. (2010). Comparison of metabolic and prolactin variables from a six-month randomised trial of olanzapine and quetiapine in schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 24(7), 1001-1009.
- Byerly, M. J., Nakonezny, P. A., Rush, A. J. (2008). Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind pilot trial. *Psychiatry Res*, 159(1-2), 115-120.
- Cannavò, D., Minutolo, G., Gandolfo, L., Petralia, A., Palermo, F., Aguglia, E. (2011). Compliance e well-being in pazienti schizofrenici trattati con antipsicotici atipici. *Giornale Italiano di Psicopatologia/ Italian Journal of Psychopathology*, 17(3), 283-292.
- Cantillon, M., Prakash, A., Alexander, A., Ings, R., Sweitzer, D., Bhat, L. (2017). Dopamine serotonin stabilizer RP5063: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of safety and efficacy in exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res*.
- Canuso, C. M., Dirks, B., Carothers, J., Kosik-Gonzalez, C., Bossie, C. A., Zhu, Y., Damaraju, C. V., Kalali, A. H., Mahmoud, R. (2009). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 166(6), 691-701.
- Canuso, C. M., Lindenmayer, J. P., Kosik-Gonzalez, C., Turkoz, I., Carothers, J., Bossie, C. A., Schooler, N. R. (2010a). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 2 dose ranges of paliperidone extended-release in the treatment of subjects with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 71(5), 587-598.
- Canuso, C. M., Schooler, N., Carothers, J., Turkoz, I., Kosik-Gonzalez, C., Bossie, C. A., Walling, D., Lindenmayer, J. P. (2010b). 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. *J Clin Psychopharmacol*, 30(5), 487-495.
- Caracci, G., Ananthamoorthy, R. (1999). Prolactin levels in premenopausal women treated with risperidone compared with those of women treated with typical neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol*, 19(2), 194-196.
- Carson, W., Pigott, T., Saha, A., Ali, M., McQuade, R. D., Torbeyns, A. F., Stock, E. (2003). *Aripiprazole vs placebo in the treatment of stable, chronic schizophrenia*. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 17. - 22. Mai 2003, San Francisco, Kalifornien, USA.
- Carson, W. H., Kane, J. M., Ali, M., Dunbar, G. C., Ingenito, G. (2000). Efficacy of aripiprazole in psychotic disorders: comparison with haloperidol and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10(Suppl 3), S309.
- Casey, D. E., Sands, E. E., Heisterberg, J., Yang, H. M. (2008). Efficacy and safety of bifeprunox in patients with an acute exacerbation of schizophrenia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study. *Psychopharmacology (Berl)*,

200(3), 317-331.

- Chan, H. Y., Lin, W. W., Lin, S. K., Hwang, T. J., Su, T. P., Chiang, S. C., Hwu, H. G. (2007). Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: a randomized trial. *J Clin Psychiatry*, 68(1), 29-36.
- Chan, H. Y., Lin, A. S., Chen, K. P., Cheng, J. S., Chen, Y. Y., Tsai, C. J. (2013). An open-label, randomized, controlled trial of zotepine and risperidone for acutely ill, hospitalized, schizophrenic patients with symptoms of agitation. *J Clin Psychopharmacol*, 33(6), 747-752.
- Chaudhry, H. R., Niaz, S., Arshad, N., Peracha, F., Ayub, A., Mufti, K. A. (2006). Comparison of risperidone, olanzapine and quetiapine in relation to body weight, serum blood glucose and prolactin levels. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16(Suppl 4), S241.
- Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., Bloom, D., Addington, D., MacEwan, G. W., Labelle, A., Beauclair, L., Arnott, W. (1993). A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 13(1), 25-40.
- Chung, Y.-C., Park, K.-H., Kim, D.-J., Park, K.-Y. (2000). Prolactin response to the administration of risperidone and haloperidol in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Korean J Psychopharmacol*, 11(4), 343-349.
- Citrome, L., Cucchiaro, J., Sarma, K., Phillips, D., Silva, R., Tsuchiya, S., Loebel, A. (2012). Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*, 27(3), 165-176.
- Citrome, L., Ota, A., Nagamizu, K., Perry, P., Weiller, E., Baker, R. A. (2016). The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol*, 31(4), 192-201.
- 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(4), 295-305.
- ClinicalTrials.gov. (2005). Safety Study of Olanzapine and a Comparator in Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00190749>, Stand: 10.04.2018
- ClinicalTrials.gov. (2007). An Efficacy and Safety Study of One Dosage of Paliperidone Extended Release (ER) in Treating Patients With Schizophrenia. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00524043>, Stand: 10.04.2018
- ClinicalTrials.gov. (2008). Lurasidone HCL - A 6-week Phase 3 Study of Patients With Acute Schizophrenia. (PEARL 3). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00790192>, Stand: 10.04.2018
- Cochrane\_Collaboration. (2014). Review Manager (RevMan), Version 5.3. <http://tech.cochrane.org/revman>, Stand: 10.04.2018
- Cochrane\_Schizophrenia\_Group. (2018). Cochrane Schizophrenia Group Register of Trials. <http://schizophrenia.cochrane.org/register-trials>, Stand: 10.04.2018
- Colonna, L., Saleem, P., Dondey-Nouvel, L., Rein, W. (2000). Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*, 15(1), 13-22.
- Conley, R. R., Mahmoud, R. (2001). A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 158(5), 765-774.
- Conley, R. R., Kelly, D. L., Nelson, M. W., Richardson, C. M., Feldman, S., Benham, R., Steiner, P., Yu, Y., Khan, I., McMullen, R., Gale, E., Mackowick, M., Love, R. C. (2005). Risperidone,

- quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*, 28(4), 163-168.
- Cookson, J., Hodgson, R., Wildgust, H. J. (2012). Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol*, 26(5 Suppl), 42-51.
- Copolov, D. L., Link, C. G., Kowalczyk, B. (2000). A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med*, 30(1), 95-105.
- Coppola, D., Melkote, R., Lannie, C., Singh, J., Nuamah, I., Gopal, S., Hough, D., Palumbo, J. (2011). Efficacy and safety of paliperidone extended release 1.5 mg/day-a double-blind, placebo- and active-controlled, study in the treatment of patients with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 44, 1-19.
- Correll, C. U., Skuban, A., Ouyang, J., Hobart, M., Pfister, S., McQuade, R. D., Nyilas, M., Carson, W. H., Sanchez, R., Eriksson, H. (2015). Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 172(9), 870-880.
- Correll, C. U., Skuban, A., Hobart, M., Ouyang, J., Weiller, E., Weiss, C., Kane, J. M. (2016). Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res*, 174(1-3), 82-92.
- Crespo-Facorro, B., Perez-Iglesias, R., Ramirez-Bonilla, M., Martinez-Garcia, O., Llorca, J., Luis Vazquez-Barquero, J. (2006). A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry*, 67(10), 1511-1521.
- Crespo-Facorro, B., Ortiz-Garcia de la Foz, V., Mata, I., Ayesa-Arriola, R., Suarez-Pinilla, P., Valdizan, E. M., Vazquez-Barquero, J. L., Perez-Iglesias, R. (2013). Aripiprazole, Ziprasidone and Quetiapine in the treatment of first-episode nonaffective psychosis: a 12-week randomized, flexible-dose, open-label trial. *Schizophr Res*, 147(2-3), 375-382.
- Crespo-Facorro, B., Ortiz-Garcia de la Foz, V., Suarez-Pinilla, P., Valdizan, E. M., Perez-Iglesias, R., Amado-Senaris, J. A., Teresa Garcia-Unzueta, M., Labad, J., Correll, C., Ayesa-Arriola, R. (2017). Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1year study. *Schizophr Res*.
- Crumb, W. J., Jr., Ekins, S., Sarazan, R. D., Wikel, J. H., Wrighton, S. A., Carlson, C., Beasley, C. M., Jr. (2006). Effects of antipsychotic drugs on I(to), I (Na), I (sus), I (K1), and hERG: QT prolongation, structure activity relationship, and network analysis. *Pharm Res*, 23(6), 1133-1143.
- Cutler, A. J., Kalali, A. H., Weiden, P. J., Hamilton, J., Wolfgang, C. D. (2008). Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 28(2 Suppl 1), S20-28.
- Cutler, A. J., Tran-Johnson, T., Kalali, A., Astrom, M., Brecher, M., Meulien, D. (2010). A failed 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with acute schizophrenia: lessons learned. *Psychopharmacol Bull*, 43(4), 37-69.
- Daniel, D. G., Saha, A. R., Ingenito, G., Carson, W., Dunbar, G. (2000). *Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of a phase 2 study result*. XXII Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum Congress, 9. - 13. Juli 2000, Brüssel, Belgien.
- David, S. R., Crawford, A. M., Breier, A. (1998). *Prolactin levels in olanzapine versus typical and*

*atypical antipsychotics*. 9th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, 7. - 13. Februar 1998, Davos, Schweiz.

- David, S. R., Taylor, C. C., Kinon, B. J., Breier, A. (2000). The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther*, 22(9), 1085-1096.
- 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. *Schizophr Res*, 93(1-3), 117-130.
- de Boer, M. K., Wiersma, D., Bous, J., Sytema, S., van der Moolen, A. E., Wilffert, B., Hamamura, T., Knegtering, H. (2011). A randomized open-label comparison of the impact of aripiprazole versus risperidone on sexual functioning (RAS study). *J Clin Psychopharmacol*, 31(4), 523-525.
- De Hert, M., Detraux, J., Peuskens, J. (2014). Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opin Drug Saf*, 13(5), 605-624.
- DerSimonian, R., Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7(3), 177-188.
- Di Fiorino, M., Montagnani, G., Trespi, G., Kasper, S. (2014). Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in patients with schizoaffective disorder or schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol*, 29(3), 166-176.
- Dollfus, S., Olivier, V., Chabot, B., Deal, C., Perrin, E. (2005). Olanzapine versus risperidone in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 78(2-3), 157-159.
- Dos Santos Pereira, J. N., Tadjerpisheh, S., Abu Abed, M., Saadatmand, A. R., Weksler, B., Romero, I. A., Couraud, P. O., Brockmoller, J., Tzvetkov, M. V. (2014). The poorly membrane permeable antipsychotic drugs amisulpride and sulpiride are substrates of the organic cation transporters from the SLC22 family. *AAPS J*, 16(6), 1247-1258.
- Durgam, S., Starace, A., Li, D., Migliore, R., Ruth, A., Nemeth, G., Laszlovszky, I. (2014). An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*, 152(2-3), 450-457.
- Durgam, S., Cutler, A. J., Lu, K., Migliore, R., Ruth, A., Laszlovszky, I., Nemeth, G., Meltzer, H. Y. (2015). Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 76(12), e1574-1582.
- Durgam, S., Litman, R. E., Papadakis, K., Li, D., Nemeth, G., Laszlovszky, I. (2016). Cariprazine in the treatment of schizophrenia: a proof-of-concept trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 31(2), 61-68.
- Ebrinc, S., Semiz, Ü. B., Basoglu, C., Cetin, M., Baykiz, A. F., Kandilcioglu, H., Balibey, H. (2004). Efficacy and safety of amisulpride treatment in schizophrenia: comparison with haloperidol. *Bull Clin Psychopharmacol*, 14, 143-149.
- Emsley, R., Turner, H. J., Schronen, J., Botha, K., Smit, R., Oosthuizen, P. P. (2004). A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry*, 65(5), 696-701.
- Emsley, R. A., Raniwalla, J., Bailey, P. J., Jones, A. M. (2000). A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*, 15(3), 121-131.

- Esel, E., Basturk, M., Saffet Gonul, A., Kula, M., Tayfun Turan, M., Yabanoglu, I., Sofuoglu, S. (2001). Effects of olanzapine and haloperidol on serum prolactin levels in male schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 641-647.
- FDA. (2009). Asenapine: Medical review, part 1. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022117s000\\_MedR\\_P1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022117s000_MedR_P1.pdf), Stand: 10.04.2018
- FDA. (2010). Lurasidone: Medical review. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/200603Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s000MedR.pdf), Stand: 10.04.2018
- FDA. (2015a). Highlights of prescribing information for VRAYLAR™ (cariprazine). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/204370lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204370lbl.pdf), Stand: 10.04.2018
- FDA. (2015b). Highlights of prescribing information for REXULTI® (brexpiprazole). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/205422s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205422s000lbl.pdf), Stand: 10.04.2018
- Findling, R. L., Robb, A., Nyilas, M., Forbes, R. A., Jin, N., Ivanova, S., Marcus, R., McQuade, R. D., Iwamoto, T., Carson, W. H. (2008). A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 165(11), 1432-1441.
- Findling, R. L., McKenna, K., Earley, W. R., Stankowski, J., Pathak, S. (2012). Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 22(5), 327-342.
- Findling, R. L., Landbloom, R. P., Mackle, M., Pallozzi, W., Braat, S., Hundt, C., Wamboldt, M. Z., Mathews, M. (2015). Safety and Efficacy from an 8 Week Double-Blind Trial and a 26 Week Open-Label Extension of Asenapine in Adolescents with Schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 25(5), 384-396.
- Fitzgerald, P., Dinan, T. G. (2008). Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol*, 22(2 Suppl), 12-19.
- Fleischhacker, W. W., McQuade, R. D., Marcus, R. N., Archibald, D., Swanink, R., Carson, W. H. (2009). A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 65(6), 510-517.
- Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G. (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 80(4), 1523-1631.
- Friesen, H., Guyda, H., Hardy, J. (1970). The biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 31(6), 611-624.
- Froes Brandao, D., Strasser-Weippl, K., Goss, P. E. (2016). Prolactin and breast cancer: The need to avoid undertreatment of serious psychiatric illnesses in breast cancer patients: A review. *Cancer*, 122(2), 184-188.
- Furukawa, T. A., Barbui, C., Cipriani, A., Brambilla, P., Watanabe, N. (2006). Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. *J Clin Epidemiol*, 59(1), 7-10.
- Garcia, E., Robert, M., Peris, F., Nakamura, H., Sato, N., Terazawa, Y. (2009). The efficacy and safety of blonanserin compared with haloperidol in acute-phase schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *CNS Drugs*, 23(7), 615-625.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*, 167(6), 686-693.
- Geffen, Y., Keefe, R., Rabinowitz, J., Anand, R., Davidson, M. (2012). BL-1020, a new gamma-

- aminobutyric acid-enhanced antipsychotic: results of 6-week, randomized, double-blind, controlled, efficacy and safety study. *J Clin Psychiatry*, 73(9), e1168-1174.
- Goff, D. C., Posever, T., Herz, L., Simmons, J., Kletti, N., Lapierre, K., Wilner, K. D., Law, C. G., Ko, G. N. (1998). An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 18(4), 296-304.
- Goldman, R., Loebel, A., Cucchiaro, J., Deng, L., Findling, R. L. (2017). Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*.
- Grattan, D. R., Kokay, I. C. (2008). Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol*, 20(6), 752-763.
- Grigg, J., Worsley, R., Thew, C., Gurvich, C., Thomas, N., Kulkarni, J. (2017). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*, 234(22), 3279-3297.
- Grootens, K. P., van Veelen, N. M., Peuskens, J., Sabbe, B. G., Thys, E., Buitelaar, J. K., Verkes, R. J., Kahn, R. S. (2011). Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. *Schizophr Bull*, 37(2), 352-361.
- Haas, M., Unis, A. S., Armenteros, J., Copenhaver, M. D., Quiroz, J. A., Kushner, S. F. (2009). A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19(6), 611-621.
- Haddad, P. M., Wieck, A. (2004). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64(20), 2291-2314.
- Hale, A., Azorin, J.-M., 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. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 4(1), 47-54.
- Hamner, M. B., Arvanitis, L. A., Miller, B. G., Link, C. G., Hong, W. W. (1996). Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel (ICI 204,636). *Psychopharmacol Bull*, 32(1), 107-110.
- Hardy, T. A., Henry, R. R., Forrester, T. D., Kryzhanovskaya, L. A., Campbell, G. M., Marks, D. M., Mudaliar, S. (2011). Impact of olanzapine or risperidone treatment on insulin sensitivity in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Diabetes Obes Metab*, 13(8), 726-735.
- Haro, J. M., Novick, D., Suarez, D., Roca, M. (2009). Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. *J Psychiatr Res*, 43(3), 265-273.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Moller, H. J., Schizophrenia, W. T. f. o. T. G. f. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*, 14(1), 2-44.
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011a). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 7.7.3.2: Obtaining standard deviations from standard errors and confidence intervals for group means. [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_7/7\\_7\\_3\\_2\\_obtaining\\_standard\\_deviations\\_from\\_standard\\_errors\\_and.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_7/7_7_3_2_obtaining_standard_deviations_from_standard_errors_and.htm), Stand: 10.04.2018

- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011b). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 16.7.2: Multiplicity in systematic reviews. [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_16/16\\_7\\_2\\_multiplicity\\_in\\_systematic\\_reviews.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_16/16_7_2_multiplicity_in_systematic_reviews.htm), Stand: 12.09.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011c). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 7.6.2 Who should extract data? [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_7/7\\_6\\_2\\_who\\_should\\_extract\\_data.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_7/7_6_2_who_should_extract_data.htm), Stand: 10.04.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011d). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 11.3.2.1: Forest plots in RevMan. [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_11/11\\_3\\_2\\_1\\_forest\\_plots\\_in\\_revman.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_11/11_3_2_1_forest_plots_in_revman.htm), Stand: 10.04.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011e). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 9.4.5.2: Meta-analysis of change scores. [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_9/9\\_4\\_5\\_2\\_meta\\_analysis\\_of\\_change\\_scores.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_4_5_2_meta_analysis_of_change_scores.htm), Stand: 10.04.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011f). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 7.7.3.5: Medians and interquartile ranges. [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_7/7\\_7\\_3\\_5\\_mediansand\\_interquartile\\_ranges.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_7/7_7_3_5_mediansand_interquartile_ranges.htm), Stand: 10.04.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011g). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 9.4.4.1: Mantel-Haenszel methods. [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_9/9\\_4\\_4\\_1\\_mantel\\_haenszel\\_methods.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_4_4_1_mantel_haenszel_methods.htm), Stand: 10.04.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011h). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 9.5.1: What is heterogeneity? [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_9/9\\_5\\_1\\_what\\_is\\_heterogeneity.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_5_1_what_is_heterogeneity.htm), Stand: 10.04.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011i). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 9.5.2: Identifying and measuring heterogeneity. [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_9/9\\_5\\_2\\_identifying\\_and\\_measuring\\_heterogeneity.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_5_2_identifying_and_measuring_heterogeneity.htm), Stand: 10.04.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011j). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Kapitel 8.4: Introduction to sources of bias in clinical trials [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_4\\_introduction\\_to\\_sources\\_of\\_bias\\_in\\_clinical\\_trials.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_4_introduction_to_sources_of_bias_in_clinical_trials.htm), Stand: 10.04.2018
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011k). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0, Table 8.5.d: Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool. [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/table\\_8\\_5\\_d\\_criteria\\_for\\_judging\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_the\\_risk\\_of.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of.htm), Stand: 10.04.2018
- Hirayasu, Y., Tomioka, H. K., 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(11), 2077-2103.
- Hirsch, S. R., Kissling, W., Bauml, J., Power, A., O'Connor, R. (2002). A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 63(6), 516-523.
- Holt, R. I. (2008). Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *J Psychopharmacol*, 22(2 Suppl), 28-37.
- Holt, R. I., Peveler, R. C. (2011). Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 74(2), 141-147.
- Hu, S., Yao, M., Peterson, B. S., Xu, D., Hu, J., Tang, J., Fan, B., Liao, Z., Yuan, T., Li, Y., Yue, W., Wei,

- N., Zhou, W., Huang, M., Xu, Y. (2013). A randomized, 12-week study of the effects of extended-release paliperidone (paliperidone ER) and olanzapine on metabolic profile, weight, insulin resistance, and beta-cell function in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 230(1), 3-13.
- Inada, T., Beasley, C. M., Jr., Tanaka, Y., Walker, D. J. (2003). Extrapyramidal symptom profiles assessed with the Drug-Induced Extrapyramidal Symptom Scale: comparison with Western scales in the clinical double-blind studies of schizophrenic patients treated with either olanzapine or haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol*, 18(1), 39-48.
- Ishigooka, J., Inada, T., Miura, S. (2001). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55(4), 403-414.
- Jeste, D. V., 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. *Am J Geriatr Psychiatry*, 11(6), 638-647.
- Jody, D. N., McQuade, R. D., Kujawa, M. J., Carson, W. H., Iwamoto, T., Archibald, D. G., Stock, E. G. (2004). *Long-term weight effects of aripiprazol vs olanzapine*. 12th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, 7. - 13. Februar 2004, Davos, Schweiz.
- Kahn, R. S., Schulz, S. C., Palazov, V. D., Reyes, E. B., Brecher, M., Svensson, O., Andersson, H. M., Meulien, D. (2007). Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 68(6), 832-842.
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J. K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J. J., Hranov, L. G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rossler, A., Grobbee, D. E. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371(9618), 1085-1097.
- 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.
- Kane, J. M., Carson, W. H., Saha, A. R., McQuade, R. D., Ingenito, G. G., Zimbroff, D. L., Ali, M. W. (2002). Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 63(9), 763-771.
- Kane, J. M., 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. M., Osuntokun, O., Kryzhanovskaya, L. A., Xu, W., Stauffer, V. L., Watson, S. B., 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.
- Kane, J. M., Cohen, M., Zhao, J., Alphs, L., Panagides, J. (2010). Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 30(2), 106-115.
- Kane, J. M., Mackle, M., Snow-Adami, L., Zhao, J., Szegedi, A., Panagides, J. (2011). A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J Clin Psychiatry*, 72(3), 349-355.
- Kane, J. M., Skuban, A., Ouyang, J., Hobart, M., Pfister, S., McQuade, R. D., Nyilas, M., Carson, W. H., Sanchez, R., Eriksson, H. (2015a). A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res*, 164(1-3), 127-135.

- Kane, J. M., Zukin, S., Wang, Y., Lu, K., Ruth, A., Nagy, K., Laszlovszky, I., Durgam, S. (2015b). Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results From an International, Phase III Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*, 35(4), 367-373.
- Kasper, S., Lerman, M. N., McQuade, R. D., Saha, A., Carson, W. H., Ali, M., Archibald, D., Ingenito, G., Marcus, R., Pigott, T. (2003). Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6(4), 325-337.
- Keefe, R. S., Young, C. A., Rock, S. L., Purdon, S. E., Gold, J. M., Breier, A. (2006). One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res*, 81(1), 1-15.
- Kelly, D. L., Conley, R. R. (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.
- Kim, S. W., Shin, I. S., Kim, J. M., Lee, S. H., Lee, J. H., Yoon, B. H., Yang, S. J., Hwang, M. Y., Yoon, J. S. (2007). Amisulpride versus risperidone in the treatment of depression in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(7), 1504-1509.
- Kim, S. W., Chung, Y. C., Lee, Y. H., Lee, J. H., Kim, S. Y., Bae, K. Y., Kim, J. M., Shin, I. S., Yoon, J. S. (2012). Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 27(5), 267-274.
- Kinon, B. J., Lipkovich, I., Edwards, S. B., Adams, D. H., Ascher-Svanum, H., Siris, S. G. (2006a). A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 26(2), 157-162.
- Kinon, B. J., Noordsy, D. L., Liu-Seifert, H., Gulliver, A. H., Ascher-Svanum, H., Kollack-Walker, S. (2006b). Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol*, 26(5), 453-461.
- Kinon, B. J., Stauffer, V. L., Kollack-Walker, S., Chen, L., Sniadecki, J. (2008). Olanzapine versus aripiprazole for the treatment of agitation in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 28(6), 601-607.
- Kinon, B. J., Zhang, L., Millen, B. A., Osuntokun, O. O., Williams, J. E., Kollack-Walker, S., Jackson, K., Kryzhanovskaya, L., Jarkova, N. (2011). A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 31(3), 349-355.
- Kinoshita, T., Bai, Y. M., Kim, J. H., Miyake, M., Oshima, N. (2016). Efficacy and safety of asenapine in Asian patients with an acute exacerbation of schizophrenia: a multicentre, randomized, double-blind, 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(14), 2663-2674.
- Klein, H. E., Dieterle, D., Rüther, E., Eben, E., Nedopil, N., Hippus, H. (1985). A double-blind comparison of amisulpride versus haloperidol in acute schizophrenic patients, In: *Psychiatry: The State of the Art*, P. Pichot, P. Berner, R. Wolf, & K. Thau (Hrsg.), Plenum Press, New York, London, 687-691.
- Kleinberg, D. L., Davis, J. M., de Coster, R., Van Baelen, B., Brecher, M. (1999). Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, 19(1), 57-61.
- Knegtering, H., Boks, M., Blijd, C., Castelein, S., van den Bosch, R. J., 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.
- Knegtering, R., Castelein, S., Bous, H., Van Der Linde, J., Bruggeman, R., Kluiters, H., van den Bosch, R. J. (2004). A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*, 24(1), 56-61.
- Kohen, D., Wildgust, H. J. (2008). The evolution of hyperprolactinaemia as an entity in psychiatric patients. *J Psychopharmacol*, 22(2 Suppl), 6-11.
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schmid, F., Hunger, H., Schwarz, S., Srisurapanont, M., Kissling, W., Leucht, S. (2010). Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD006625.
- Konarzewska, B., Wołczyński, S., Szulc, A., Galińska, B., Popławska, R., Waszkiewicz, N. (2009). Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 129-139.
- Kryzhanovskaya, L., Schulz, S. C., McDougle, C., Frazier, J., Dittmann, R., Robertson-Plouch, C., Bauer, T., Xu, W., Wang, W., Carlson, J., Tohen, M. (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.
- Kumra, S., Kranzler, H., Gerbino-Rosen, G., Kester, H. M., De Thomas, C., Kafantaris, V., Correll, C. U., Kane, J. M. (2008a). Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*, 63(5), 524-529.
- Kumra, S., Kranzler, H., Gerbino-Rosen, G., Kester, H. M., DeThomas, C., Cullen, K., Regan, J., Kane, J. M. (2008b). Clozapine versus "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 18(4), 307-316.
- Kuruville, A., Peedicayil, J., Srikrishna, G., Kuruville, K., Kanagasabapathy, A. S. (1992). A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 19(9), 603-606.
- Kwon, J. S., Mittoux, A., Hwang, J. Y., Ong, A., Cai, Z. J., Su, T. P. (2012). The efficacy and safety of 12 weeks of treatment with sertindole or olanzapine in patients with chronic schizophrenia who did not respond successfully to their previous treatments: a randomized, double-blind, parallel-group, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol*, 27(6), 326-335.
- Landbloom, R., Mackle, M., Wu, X., Kelly, L., Snow-Adami, L., McIntyre, R. S., Mathews, M., Hundt, C. (2016). Asenapine for the treatment of adults with an acute exacerbation of schizophrenia: results from a randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled trial with olanzapine as an active control. *CNS Spectr*, 1-9.
- Laties, A. M., Flach, A. J., Baldycheva, I., Rak, I., Earley, W., Pathak, S. (2015). Cataractogenic potential of quetiapine versus risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, open-label, ophthalmologist-masked, flexible-dose, non-inferiority trial. *J Psychopharmacol*, 29(1), 69-79.
- Lavalaye, J., Linszen, D. H., Booij, J., Reneman, L., Gersons, B. P., van Royen, E. A. (1999). Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 92(1), 33-44.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lassig, B., Salanti, G., Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-

treatments meta-analysis. *Lancet*, 382(9896), 951-962.

- Leucht, S., Vauth, R., Olbrich, H. M., Jäger, M. (2015). Kapitel 10: Schizophrenien und andere psychotische Störungen, In: *Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie*, M. Berger (Hrsg.), Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 5. Auflage, 301-358.
- Li, H., Luo, J., Wang, C., Xie, S., Xu, X., Wang, X., Yu, W., Gu, N., Kane, J. M. (2014). Efficacy and safety of aripiprazole in Chinese Han schizophrenia subjects: a randomized, double-blind, active parallel-controlled, multicenter clinical trial. *Schizophr Res*, 157(1-3), 112-119.
- 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.
- Li, Y., Li, H., Liu, Y., Yan, X., Yue, Y., Qian, M. (2012). Comparison of quetiapine and risperidone in Chinese Han patients with schizophrenia: results of a single-blind, randomized study. *Curr Med Res Opin*, 28(10), 1725-1732.
- Liang, Y., Su, Y. A., Zhao, Z. G., Gao, N., Huang, J. Z., Tang, M. Q., Li, K. Q., Yang, F. D., Yu, X., Si, T. M. (2015). Acute Effects of Haloperidol, Amisulpride, and Quetiapine on Bone Turnover Markers in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 35(5), 583-586.
- Lieberman, J. A., Tollefson, G., Tohen, M., Green, A. I., Gur, R. E., Kahn, R., McEvoy, J., Perkins, D., Sharma, T., Zipursky, R., Wei, H., Hamer, R. M. (2003). Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry*, 160(8), 1396-1404.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353(12), 1209-1223.
- Lieberman, J. A., Davis, R. E., Correll, C. U., Goff, D. C., Kane, J. M., Tamminga, C. A., Mates, S., Vanover, K. E. (2016). ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biol Psychiatry*, 79(12), 952-961.
- Lin, C. C., Bai, Y. M., Chen, J. Y., Wang, Y. C., Liou, Y. J., Chao, C. H., Lai, I. C., Tsai, K. Y., Chiu, H. J. (2003). Switching from clozapine to zotepine in schizophrenic patients: A randomized, single-blind controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(4), S318.
- Lindenmayer, J. P., Brown, D., Liu, S., Brecher, M., Meulien, D. (2008). The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull*, 41(3), 11-35.
- Litman, R. E., Smith, M. A., Doherty, J. J., Cross, A., Raines, S., Gertsik, L., Zukin, S. R. (2016). AZD8529, a positive allosteric modulator at the mGluR2 receptor, does not improve symptoms in schizophrenia: A proof of principle study. *Schizophr Res*, 172(1-3), 152-157.
- Liu, J., Sun, J., Shen, X., Guo, W., Zhi, S., Song, G., Xu, Q., Song, J. (2014). Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine. *Shanghai Arch Psychiatry*, 26(2), 88-94.
- Loebel, A., Cucchiaro, J., Sarma, K., Xu, L., Hsu, C., Kalali, A. H., Pikalov, A., Potkin, S. G. (2013). Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res*, 145(1-3), 101-109.
- Loebel, A., Silva, R., Goldman, R., Watabe, K., Cucchiaro, J., Citrome, L., Kane, J. M. (2016). Lurasidone Dose Escalation in Early Nonresponding Patients With Schizophrenia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*, 77(12), 1672-1680.

- Loza, B., Bartyzel, M., Matysiewicz, W., Mazurek, I., Mosiolek, A., Opielak, G., Varghese, S. (2005). Hyperprolactinemia during schizophrenia treatment with atypical antipsychotics: oral risperidone, depot risperidone, and oral olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15(Suppl 3), S522.
- Lublin, H., Haug, H. J., Koponen, H., Sigmundsson, T., Kolb, S. A. (2009). Ziprasidone versus olanzapine, risperidone or quetiapine in patients with chronic schizophrenia: a 12-week open-label, multicentre clinical trial. *World J Biol Psychiatry*, 10(4 Pt 3), 710-718.
- Marder, S. R., Meibach, R. C. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151(6), 825-835.
- Marder, S. R., Kramer, M., Ford, L., Eerdeken, E., Lim, P., Eerdeken, M., Lowy, A. (2007). Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 62(12), 1363-1370.
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Stroup, T. S., Davis, S. M., Meltzer, H. Y., Rosenheck, R. A., Swartz, M. S., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, C. E., Severe, J., Hsiao, J. K. (2006). Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 163(4), 600-610.
- McEvoy, J. P., Daniel, D. G., Carson, W. H., Jr., McQuade, R. D., Marcus, R. N. (2007a). 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. *J Psychiatr Res*, 41(11), 895-905.
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Perkins, D. O., Hamer, R. M., Gu, H., Lazarus, A., Sweitzer, D., Olexy, C., Weiden, P., Strakowski, S. D. (2007b). 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(7), 1050-1060.
- McQuade, R. D., Stock, E., Marcus, R., Jody, D., Gharbia, N. A., Vanveggel, S., Archibald, D., Carson, W. H. (2004). A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 18, 47-56.
- Meltzer, H. Y., Sachar, E. J., Frantz, A. G. (1974). Serum prolactin levels in newly admitted psychiatric patients. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 12(0), 299-315.
- Meltzer, H. Y., Barbato, L. M., Heisterberg, J., Yeung, P. P., Shapira, N. A. (2007). *A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of bifeprunox as treatment for patients with acutely exacerbated schizophrenia*. 11th International Congress on Schizophrenia Research, 28. April - 1. März 2007, Colorado Springs, Colorado, USA.
- Meltzer, H. Y., Cucchiaro, J., Silva, R., Ogas, M., Phillips, D., Xu, J., Kalali, A. H., Schweizer, E., Pikalov, A., Loebel, A. (2011). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry*, 168(9), 957-967.
- Miceli, J. J., Tensfeldt, T. G., Shiovitz, T., Anziano, R., O'Gorman, C., Harrigan, R. H. (2010). Effects of Oral Ziprasidone and Oral Haloperidol on QTc interval in patients with Schizophrenia or Schizoaffective disorder. *Pharmacotherapy*, 30(2), 127-135.
- Montejo, A. L., Arango, C., Bernardo, M., Carrasco, J. L., Crespo-Facorro, B., Cruz, J. J., Del Pino-Montes, J., Garcia-Escudero, M. A., Garcia-Rizo, C., Gonzalez-Pinto, A., Hernandez, A. I., Martin-Carrasco, M., Mayoral-Cleries, F., Mayoral-van Son, J., Mories, M. T., Pachiarotti, I., Perez, J., Ros, S., Vieta, E. (2017). Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol*, 45, 25-34.

- Murasaki, M., Koyama, T., Fukushima, Y., Machiyama, Y., Yamauchi, T., Toru, M., Yagi, G., Ushijima, S., Kamijima, K. (2001). Clinical evaluation of quetiapine fumarate on schizophrenia: comparative double-blind study with haloperidol. *Japanese J Clin Psychopharm*, 4(1), 127-155.
- Naber, D., Peuskens, J., Schwarzmann, N., Goltz, M., Kruger, H., Lambert, M., Haro, J. M. (2013). Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER). *Eur Neuropsychopharmacol*, 23(10), 1257-1269.
- Nakamura, M., Ogasa, M., Guarino, J., Phillips, D., Severs, J., Cucchiaro, J., Loebel, A. (2009). Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 70(6), 829-836.
- Nasrallah, H. A., Silva, R., Phillips, D., Cucchiaro, J., Hsu, J., Xu, J., Loebel, A. (2013). Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res*, 47(5), 670-677.
- Newcomer, J. W., Campos, J. A., Marcus, R. N., Breder, C., Berman, R. M., Kerselaers, W., L'Italien G, J., Nys, M., Carson, W. H., McQuade, R. D. (2008). A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*, 69(7), 1046-1056.
- Newcomer, J. W., Ratner, R. E., Eriksson, J. W., Emsley, R., Meulien, D., Miller, F., Leonova-Edlund, J., Leong, R. W., Brecher, M. (2009). A 24-week, multicenter, open-label, randomized study to compare changes in glucose metabolism in patients with schizophrenia receiving treatment with olanzapine, quetiapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry*, 70(4), 487-499.
- Nishikawa, T., Tsuda, A., Tanaka, M., Hoaki, Y., Koga, I., Uchida, Y. (1984). Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of haloperidol and propericiazine. *Psychopharmacology (Berl)*, 82(3), 153-156.
- Nussbaum, A., Stroup, T. S. (2008). Oral paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD006369.
- Ogasa, M., Kimura, T., Nakamura, M., Guarino, J. (2013). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*, 225(3), 519-530.
- Park, S., Yi, K. K., Kim, M. S., Hong, J. P. (2013). Effects of ziprasidone and olanzapine on body composition and metabolic parameters: an open-label comparative pilot study. *Behav Brain Funct*, 9, 27.
- Parsons, B., Siu, C., Cohen, G. (2008). Comparative efficacy and tolerability of intramuscular/oral ziprasidone versus haloperidol: Clinical findings in Asian and foreign patients with acute schizophrenia. *Eur Psychiat*, 23(Suppl.2), S137.
- Patil, S. T., Zhang, L., Martenyi, F., Lowe, S. L., Jackson, K. A., Andreev, B. V., Avedisova, A. S., Bardenstein, L. M., Gurovich, I. Y., Morozova, M. A., Mosolov, S. N., Neznanov, N. G., Reznik, A. M., Smulevich, A. B., Tochilov, V. A., Johnson, B. G., Monn, J. A., Schoepp, D. D. (2007). Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*, 13(9), 1102-1107.
- Perez-Iglesias, R., Mata, I., Martinez-Garcia, O., Garcia-Unzueta, M. T., Amado, J. A., Valdizan, E. M., Vazquez-Barquero, J. L., Crespo-Facorro, B. (2012). Long-term effect of haloperidol, olanzapine, and risperidone on plasma prolactin levels in patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, 32(6), 804-808.
- Perez-Iglesias, R., Ortiz-Garcia de la Foz, V., Martinez Garcia, O., Amado, J. A., Garcia-Unzueta, M. T., Ayesa-Arriola, R., Suarez-Pinilla, P., Tabares-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B. (2014).

- Comparison of metabolic effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone after 12 weeks of treatment in first treated episode of psychosis. *Schizophr Res*, 159(1), 90-94.
- 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.
- Peuskens, J., Link, C. G. (1997). A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 96(4), 265-273.
- 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.
- Pickar, D., Owen, R. R., Litman, R. E., Konicki, E., Gutierrez, R., Rapaport, M. H. (1992). Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry*, 49(5), 345-353.
- Pigott, T. A., Carson, W. H., Saha, A. R., Torbeyns, A. F., Stock, E. G., Ingenito, G. G. (2003). Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*, 64(9), 1048-1056.
- Popovic, V., Doknic, M., Maric, N., Pekic, S., Damjanovic, A., Miljic, D., Popovic, S., Miljic, N., Djurovic, M., Jasovic-Gasic, M., Dieguez, C., Casanueva, F. F. (2007). Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with schizophrenia. *Neuroendocrinology*, 85(4), 249-256.
- Potkin, S. G., Saha, A. R., Kujawa, M. J., Carson, W. H., Ali, M., Stock, E., Stringfellow, J., Ingenito, G., Marder, S. R. (2003). Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60(7), 681-690.
- Potkin, S. G., Gharabawi, G. M., Greenspan, A. J., Mahmoud, R., Kosik-Gonzalez, C., Rupnow, M. F., Bossie, C. A., Davidson, M., Burtea, V., Zhu, Y., Trivedi, J. K. (2006). A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. *Schizophr Res*, 85(1-3), 254-265.
- Potkin, S. G., Cohen, M., Panagides, J. (2007). Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 68(10), 1492-1500.
- Potkin, S. G., Litman, R. E., Torres, R., Wolfgang, C. D. (2008). Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. *J Clin Psychopharmacol*, 28(2 Suppl 1), S4-11.
- Potkin, S. G., Weiden, P. J., Loebel, A. D., Warrington, L. E., Watsky, E. J., Siu, C. O. (2009). Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12(9), 1233-1248.
- Potkin, S. G., Ogasa, M., Cucchiaro, J., Loebel, A. (2011). Double-blind comparison of the safety and efficacy of lurasidone and ziprasidone in clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 132(2-3), 101-107.
- Potkin, S. G., Kimura, T., Guarino, J. (2015). A 6-week, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled, phase II study of lurasidone in patients with acute schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*, 5(6), 322-331.
- Purdon, S. E., Jones, B. D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S. R., Breier, A., Tollefson, G. D. (2000). Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group

- for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57(3), 249-258.
- Riddle, O., Bates, R. W., Dykshorn, S. W. (1933). The preparation, identification and assay of prolactin - a hormone of anterior pituitary. *Am J Physiol*, 105, 191-216.
- Riedel, M., Muller, N., Strassnig, M., Spellmann, I., Engel, R. R., Musil, R., Dehning, S., Douhet, A., Schwarz, M. J., Moller, H. J. (2005). Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(6), 432-437.
- Robertson-Plouch, C., Schuh, L. M., Xu, W., Kryzhanovskaya, L., Tohen, M. (2008). *A comparison of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies of olanzapine treatment in adolescent and adult patients with schizophrenia*. 14th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorders, 3. - 7. Februar 2008, Montreux, Schweiz.
- Robinson, D. G., Gallego, J. A., John, M., Petrides, G., Hassoun, Y., Zhang, J. P., Lopez, L., Braga, R. J., Sevy, S. M., Addington, J., Kellner, C. H., Tohen, M., Naraine, M., Bennett, N., Greenberg, J., Lencz, T., Correll, C. U., Kane, J. M., Malhotra, A. K. (2015). A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *Schizophr Bull*, 41(6), 1227-1236.
- Sacchetti, E., Galluzzo, A., Valsecchi, P., Romeo, F., Gorini, B., Warrington, L. (2009). Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res*, 110(1-3), 80-89.
- Savitz, A. J., 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 54(2), 126-137.e121.
- Schmidt, M. E., Kent, J. M., Daly, E., Janssens, L., Van Osselaer, N., Husken, G., Angheliescu, I. G., Van Nueten, L. (2012). A double-blind, randomized, placebo-controlled study with JNJ-37822681, a novel, highly selective, fast dissociating D(2) receptor antagonist in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22(10), 721-733.
- Schoemaker, J., Naber, D., Vrijland, P., Panagides, J., Emsley, R. (2010). Long-term assessment of Asenapine vs. Olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry*, 43(4), 138-146.
- Schooler, N., Rabinowitz, J., Davidson, M., Emsley, R., Harvey, P. D., Kopala, L., McGorry, P. D., Van Hove, I., Eerdeken, M., Swyzen, W., De Smedt, G. (2005). Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*, 162(5), 947-953.
- Schulz, E., Fleischhaker, C., Remschmidt, H. E. (1996). Correlated changes in symptoms and neurotransmitter indices during maintenance treatment with clozapine or conventional neuroleptics in adolescents and young adults with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 6(2), 119-131.
- Sikich, L., Hamer, R. M., Bashford, R. A., Sheitman, B. B., Lieberman, J. A. (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 133-145.
- Sikich, L., Frazier, J. A., McClellan, J., Findling, R. L., Vitiello, B., Ritz, L., Ambler, D., Puglia, M., Maloney, A. E., Michael, E., De Jong, S., Slifka, K., Noyes, N., Hlastala, S., Pierson, L., McNamara, N. K., Delporto-Bedoya, D., Anderson, R., Hamer, R. M., Lieberman, J. A. (2008). Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*, 165(11), 1420-1431.
- 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.
- Small, J. G., Hirsch, S. R., Arvanitis, L. A., Miller, B. G., Link, C. G. (1997). Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, 54(6), 549-557.
- Smith, R. C., Lindenmayer, J. P., Davis, J. M., Kelly, E., Viviano, T. F., Cornwell, J., Hu, Q., Khan, A., Vaidhyanathaswamy, S. (2009). Effects of olanzapine and risperidone on glucose metabolism and insulin sensitivity in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized 5-month study. *J Clin Psychiatry*, 70(11), 1501-1513.
- Sokoloff, P., Le Foll, B. (2017). The dopamine D3 receptor, a quarter century later. *Eur J Neurosci*, 45(1), 2-19.
- Sönmez, B., Vardar, E., Altun, G. D., Abay, E., Bedel, D. (2009). Ziprasidone versus risperidone: Comparison of clinical efficacy and cardiac, extrapyramidal, and metabolic side effects in patients with acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorders. *Bull Clin Psychopharmacol*, 19(2), 101-112.
- Stahl, S. M. (2013a). Chapter 4: Psychosis and Schizophrenia In: *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, Fourth Edition.
- Stahl, S. M. (2013b). Chapter 5: Antipsychotic agents, In: *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, Fourth Edition.
- Stroup, T. S., Lieberman, J. A., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Davis, S. M., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, C. E., Severe, J., Hsiao, J. K. (2006). Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*, 163(4), 611-622.
- Suresh Kumar, P. N., Anish, P. K., Rajmohan, V. (2016). Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*, 58(3), 311-316.
- Svestka, J., Synek, O., Zourkova, A. (2003a). Olanzapine versus risperidone in first-episode schizophrenic and schizofrom disorder: A double-blind comparison. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(Suppl.4), S291.
- Svestka, J., Synek, O., Zourkova, A. (2003b). A double-blind comparison of olanzapine and quetiapine in treatment of acute exacerbations of schizophrenic or schizoaffective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(Suppl.4), S292.
- Swadi, H. S., Craig, B. J., Pirwani, N. Z., Black, V. C., Buchan, J. C., Bobier, C. M. (2010). A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol*, 25(1), 1-6.
- Taneli, B., Alptekin, K., Bilici, M., Birsoz, S., Eker, E., Cosar, B., Goka, E., Goktepe, E., Guz, H., Karamustafalioglu, O., Kultur, S., Levent, B. A., Onder, E., Oral, T., Özsahin, A., Veznedaroglu, B., Yuksel, S., Yurtseven, N. (2003). *Comparison of efficacy and tolerability of quetiapine and haloperidol in acute exacerbation of chronic or subchronic schizophrenia*. 16th European College of Neuropsychopharmacology Congress, 20. - 24. September 2003, Prag, Tschechien.
- Tollefson, G. D., Beasley, C. M., Jr., Tran, P. V., Street, J. S., Krueger, J. A., Tamura, R. N., Graffeo, K. A., Thieme, M. E. (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*, 154(4), 457-465.

- Tollefson, G. D., Birkett, M. A., Kiesler, G. M., Wood, A. J. (2001). Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry*, 49(1), 52-63.
- Tran, P., Zhang, F., Hwu, H. G., Liehmak, F. (1999). *Efficacy and safety study comparing olanzapine versus haloperidol in the treatment of Chinese patients with schizophrenia in Taiwan and Hong Kong* 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 15. - 20. Mai 1999, Washington, USA.
- Tran, P. V., Hamilton, S. H., Kuntz, A. J., Potvin, J. H., Andersen, S. W., Beasley, C., Jr., Tollefson, G. D. (1997). Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 17(5), 407-418.
- Tschoner, A., Engl, J., Rettenbacher, M. A., Kaser, S., Ott, H. W., Fleischhacker, W. W., Patsch, J. R., Ebenbichler, C. F. (2009). Is second-generation antipsychotic-induced hyperprolactinemia due to biologically active prolactin or to biologically inactive macroprolactin? Results from a prospective study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(2), 293-294.
- Turrone, P., Kapur, S., Seeman, M. V., Flint, A. J. (2002). Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 159(1), 133-135.
- Tzimos, A., Samokhvalov, V., Kramer, M., Ford, L., Gassmann-Mayer, C., Lim, P., Eerdeken, M. (2008). Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(1), 31-43.
- van Bruggen, M., van Amelsvoort, T., Wouters, L., Dingemans, P., de Haan, L., Linszen, D. (2009). Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 989-995.
- van Calker, D. (2015). Kapitel 5: Psychopharmakologie, In: *Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie*, M. Berger (Hrsg.), Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 5. Auflage, 73-103.
- van Kammen, D. P., McEvoy, J. P., Targum, S. D., Kardatzke, D., Sebree, T. B. (1996). A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 124(1-2), 168-175.
- Vangala, S., Zhang, F., Tran, P., Sze, S. (1998). *Efficacy and safety study comparing olanzapine versus haloperidol in the treatment of Chinese patients with schizophrenia in Hong Kong* 21st Congress of the Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum, 12. - 16. Juli 1998, Glasgow, Schottland.
- Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., McEvoy, J. P., Cooper, T. B., Chakos, M., Lieberman, J. A. (2002). Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 159(2), 255-262.
- Volavka, J., Czobor, P., Cooper, T. B., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., McEvoy, J. P., Lieberman, J. A. (2004). Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry*, 65(1), 57-61.
- Woodhead, M. (2016). 80% of China's clinical trial data are fraudulent, investigation finds. *Bmj*, 355, i5396.
- Wu, X. L., Wang, J. H., Hu, S. H., Tao, J. (2012). Serum prolactin levels and the acute-phase efficacy in drug-naive schizophrenia treated with ziprasidone and olanzapine (translated version). *East Asian Arch Psychiatry*, 22(1), 7-11.
- Wudarsky, M., Nicolson, R., Hamburger, S. D., Spechler, L., Gochman, P., Bedwell, J., Lenane, M. C.,

- Rapoport, J. L. (1999). Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 9(4), 239-245.
- Yasui-Furukori, N., Furukori, H., Sugawara, N., Tsuchimine, S., Fujii, A., Inoue, Y., Kaneko, S. (2010a). Prolactin fluctuation over the course of a day during treatments with three atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 25(3), 236-242.
- Yasui-Furukori, N., Saito, M., Nakagami, T., Sugawara, N., Sato, Y., Tsuchimine, S., Furukori, H., Kaneko, S. (2010b). Gender-specific prolactin response to antipsychotic treatments with risperidone and olanzapine and its relationship to drug concentrations in patients with acutely exacerbated schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(3), 537-540.
- Yen, Y. C., Lung, F. W., Chong, M. Y. (2004). Adverse effects of risperidone and haloperidol treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(2), 285-290.
- Yeung, P. P., Shapira, N. A., Heisterberg, J. (2007). *Changes in safety parameters in patients with schizophrenia treated with bifeprunox, placebo, or risperidone*. 11th International Congress on Schizophrenia Research, 28. März - 1. April 2007, Colorado Springs, Colorado, USA.
- Zborowski, J., Schmitz, P., Staser, J., O'Neil, J., Giles, K., Wallin, B., Sebree, T., Tamminga, C. (1995). *Efficacy and safety of sertindole in a trial of schizophrenic patients*. 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 5. - 25. Mai 1995, Miami, Florida, USA.
- Zhang, H., Li, H., Shu, L., Gu, N., Wang, G., Weng, Y., Xie, S., Zhang, X., Li, T., Ma, C., Yu, W., Parsons, B., Schou, M. (2011). Double-blind comparison of ziprasidone and risperidone in the treatment of Chinese patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7, 77-85.
- Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Cao, L. Y., Zhang, P. Y., Wu, G. Y., Shen, Y. C. (2001). Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: a randomized double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*, 16(6), 325-330.
- Zhong, K. X., Sweitzer, D. E., Hamer, R. M., Lieberman, J. A. (2006). Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study. *J Clin Psychiatry*, 67(7), 1093-1103.
- 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. *Int Clin Psychopharmacol*, 22(6), 363-370.
- Zimbhoff, D. L., Kane, J. M., Tamminga, C. A., Daniel, D. G., Mack, R. J., Wozniak, P. J., Sebree, T. B., Wallin, B. A., Kashkin, K. B. (1997). Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *Am J Psychiatry*, 154(6), 782-791.
- Zohar, J., Nutt, D. J., Kupfer, D. J., Moller, H. J., Yamawaki, S., Spedding, M., Stahl, S. M. (2014). A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(7), 1005-1014.