



Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Johann Förstl

**Die Häufigkeit suizidaler Ereignisse bei Patienten mit Schizophrenie im
Rahmen randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antipsychotika der
zweiten Generation**

Hannah Carola Röder

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht
2. Prof. Dr. Peter Henningsen

Die Dissertation wurde am 17.02.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.08.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	V
II.	Abbildungsverzeichnis	VII
1	Einleitung	1
1.1	Begriffserklärung und Definition der Schizophrenie.....	1
1.2	Epidemiologie der Schizophrenie	2
1.3	Symptomatik und Verlauf der Schizophrenie.....	3
1.4	Ätiopathogenese der Schizophrenie.....	5
1.5	Therapie der Schizophrenie	7
1.6	Schizophrenie und Suizidalität	9
1.7	Antipsychotika und Suizidalität	12
2	Zielsetzung.....	13
3	Methoden	14
3.1	Literaturrecherche und Studienselektion	15
3.1.1	Durchsuchte Literaturdatenbanken und Studienregister	15
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Studien	16
3.1.3	Vorgehen bei der Studienselektion	18
3.2	Datenextraktion	19
3.2.1	Outcomeparameter	19
3.2.2	Deskriptive Parameter	21
3.2.3	Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien	22
3.2.4	Beurteilung des Publikationsbias	24
3.2.5	Vorgehen bei der Datenextraktion	25
3.3	Auswertung der Daten.....	26
3.3.1	Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Berechnung der Häufigkeit für „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ (primärer Outcome)	26
3.3.2	Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Berechnung der Häufigkeit für „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ bei Minimalwert-Schätzung (Sensitivitätsanalyse).....	27
3.3.3	Die Häufigkeit suizidaler Ereignisse in Untergruppen	28
3.3.3.1	Untergruppeneinteilung: Die einzelnen Antipsychotika	28
3.3.3.2	Untergruppeneinteilung: Typische und atypische Antipsychotika	28

3.3.3.3	Untergruppeneinteilung: Die neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismen der Antipsychotika	29
3.3.3.4	Untergruppeneinteilung: Die Darreichungsform der Antipsychotika	30
3.3.3.5	Untergruppeneinteilung: Die Altersgruppen der Studienteilnehmer	31
3.3.3.6	Untergruppeneinteilung: Die Studien gruppiert nach Frauenanteil	31
3.3.3.7	Untergruppeneinteilung: Das Setting der Studien	33
3.3.3.8	Untergruppeneinteilung: Die Dauer der Studien	33
3.3.4	Statistische Methodik und Software	34
4	Ergebnisse	36
4.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	36
4.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	37
4.3	Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien.....	38
4.4	Publikationsbias.....	40
4.5	Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Berechnung der Häufigkeit für „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ (primärer Outcome)	41
4.6	Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Berechnung der Häufigkeit für „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ bei Minimalwert-Schätzung (Sensitivitätsanalyse)	45
4.7	Die Häufigkeit suizidaler Ereignisse in Untergruppen.....	48
4.7.1	Untergruppeneinteilung: Die einzelnen Antipsychotika	48
4.7.2	Untergruppeneinteilung: Typische und atypische Antipsychotika	52
4.7.3	Untergruppeneinteilung: Die neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismen der Antipsychotika.....	54
4.7.4	Untergruppeneinteilung: Die Darreichungsform der Antipsychotika	57
4.7.5	Untergruppeneinteilung: Die Altersgruppen der Studienteilnehmer	59
4.7.6	Untergruppeneinteilung: Die Studien gruppiert nach Frauenanteil.....	61
4.7.7	Untergruppeneinteilung: Das Setting der Studien	63
4.7.8	Untergruppeneinteilung: Die Studiendauer	65
5	Diskussion.....	68
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	68
5.2	Diskussion der Ergebnisse	72
5.3	Diskussion der Methoden	80
5.4	Schlussfolgerung/ Bedeutung für zukünftige Forschung und Praxis	84
6	Zusammenfassung.....	86
7	Tabellenverzeichnis	94

8	Danksagung.....	95
9	Quellenangaben.....	96
10	Anhang.....	111
11	Suchbegriffe.....	126

I. Abkürzungsverzeichnis

ADHS- Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung

AE- adverse event

BMBF- Bundesministerium für Bildung und Forschung

cAMP- cyclisches Adenosinmonophosphat

DGPPN- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

d.h.- das heißt

DSM III-R- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 3 (Revision)

DSM IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 4

DSM-V- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5

eds.- editors (Herausgeber)

EMA- Europäische Arzneimittel-Agentur

engl.- englisch

EPS- extrapyramidal-motorische Störungen

etc.- et cetera

EUCTR- EU Clinical Trials Register

FDA- Food and Drug Administration

GABA- γ -Aminobuttersäure

Hrsg.- Herausgeber

5-HT- 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)

ICD-10- International Classification of Diseases, Version 10

k.A.- keine Angabe

95 %-KI- 95 %-Konfidenzintervall

MedDRA- Medical Dictionary for Regulatory Activities

NE- Norepinephrin (= Noradrenalin)

NMDA- N-Methyl-D-Aspartat

PANSS- Positive and Negative Syndrome Scale

PLB- Placebo

RR- Relatives Risiko

SAE- serious adverse event

SGA- second-generation antipsychotics = Antipsychotika der zweiten Generation/
atypische Antipsychotika

SMQ- standardized MedDRA query

sog.- sogenannt

usw.- und so weiter

WHO ICTPR- World Health Organization International Clinical Trials Registry
Platform

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beurteilung der methodischen Qualität der in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Studien.....	38
Abbildung 2: Graphische Darstellung des Publikationsbias anhand eines Funnel-Plots.....	40
Abbildung 3: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter allen Interventionen zusammengenommen, allen Antipsychotika zusammengenommen und Placebo.....	43
Abbildung 4: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter allen Interventionen zusammengenommen, allen Antipsychotika zusammengenommen und Placebo, Minimalwert-Schätzung	47
Abbildung 5: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den einzelnen Antipsychotika und Placebo	49
Abbildung 6: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den typischen und atypischen Antipsychotika und Placebo	53
Abbildung 7: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ für die Einteilung der Antipsychotika nach dem Wirkungsmechanismus und für Placebo . ..	55
Abbildung 8: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ für die Gruppierung nach der Darreichungsform der Antipsychotika Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon.....	58
Abbildung 9: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den verschiedenen Altersgruppen	59
Abbildung 10: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den Gruppen mit unterschiedlichem Frauenanteil in Prozent (%)	62
Abbildung 11: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den Gruppen mit unterschiedlichen Studiensetting	64
Abbildung 12: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den Gruppen mit unterschiedlicher Studiendauer	66

1 Einleitung

1.1 Begriffserklärung und Definition der Schizophrenie

Der Begriff „Schizophrenie“ kommt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Begriffen „σχίζειν *schizein*“ und „φρήν *phren*“ zusammen, was übersetzt „gespaltene Seele“ bedeutet (Scholze-Stubenrecht, 1994, p. 1233).

Als Schizophrenie wird eine psychiatrische Erkrankung bezeichnet, die durch eine massive Störung der Wahrnehmung, des Denkens sowie des Verhaltens der Betroffenen gekennzeichnet ist (Davison, Neale & Hautzinger, 2007, p. 366).

Epidemiologie, Symptomatik, Pathogenese und Therapie dieser schweren Erkrankung werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

1.2 Epidemiologie der Schizophrenie

Die Prävalenz, im Laufe des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt weltweit zwischen 0,5 - 1,6 %. Die Angaben zur Prävalenz sind in verschiedenen Ländern annähernd gleich, sodass davon ausgegangen wird, dass der soziokulturelle Hintergrund keine große Rolle hinsichtlich der Erkrankungswahrscheinlichkeit spielt (Möller, 2015, p. 156). Allerdings scheint bei Migranten das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln, etwas höher zu sein (Cantor-Graae und Selten, 2005).

Die Erkrankung beginnt in den meisten Fällen zwischen der Pubertät (etwa dem 15. Lebensjahr) und dem 30. Lebensjahr (Lieb, 2016, p. 178; DGPPN, 2019, p.19).

Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig, wobei die Diagnose bei Männern im Durchschnitt vier Jahre früher gestellt wird (DGPPN, 2019, p. 20).

1.3 Symptomatik und Verlauf der Schizophrenie

Die Hauptsymptome der Schizophrenie lassen sich in sogenannte Positiv- und Negativsymptome einteilen (Machleidt, 2004, p. 314).

Unter Positivsymptomen versteht man Symptome, die über die Wahrnehmung und das Verhalten eines gesunden Individuums hinausgehen. Zu diesen zählen Halluzinationen, Wahn, Ich-Störungen und formale Denkstörungen (Jungnitsch, 2009, p. 151). Halluzinationen äußern sich in optischen, akustischen oder taktilen Wahrnehmungen ohne einen entsprechenden Sinnesreiz von außen (Lieb, 2016, p. 19). Der Wahn wird zu den inhaltlichen Denkstörungen gezählt und bezeichnet eine falsche Beurteilung der Realität, von der der Betroffene unmittelbar überzeugt ist und die sich nicht durch logische Einwände korrigieren lässt (Leucht und Förstl, 2012, p. 28). Ich-Störungen sind durch ein Verschwimmen der Grenze zwischen dem Selbst und der Umwelt gekennzeichnet (Rohde und Dorn, 2007, p.334). Sie äußern sich in dem Gefühl, die Gedanken nicht mehr selbst steuern zu können (Gedankeneingebung/-entzug) oder auch dem Gefühl, von außen beeinflusst zu werden (Lieb, 2016, p.181). Positivsymptome treten häufig im Rahmen eines akuten Schubs der Erkrankung auf (Lüllmann, Mohr & Hein, 2006, p. 312). Unter dem Begriff der formalen Denkstörung werden Störungen zusammengefasst, die sich auf den Ablauf des Denkens beziehen. Diese äußern sich beispielsweise in Gedankenabreißen oder Gedankendrängen (Lieb, 2016, p.15).

Als Negativsymptome werden hingegen Symptome bezeichnet, die durch ein Defizit an Emotionen und Antrieb gekennzeichnet sind. Zu diesen zählen beispielsweise Affektverflachung, Apathie und Sprachverarmung (Falkai, 2003, p.27). Auch depressive Symptome wie Anhedonie und Interessenverlust können im Rahmen einer Schizophrenie auftreten (Mehler-Wex, 2008, p.41). Im Gegensatz zu den Positivsymptomen sind Negativsymptome viel unspezifischer und lassen sich nur schwer von einer begleitenden Erkrankung, wie etwa einer Depression, abgrenzen (Unger, Erfurth & Sachs, 2018). Negativsymptome dauern häufig über die akute Episode hinaus an (DGPPN, 2019, p. 25).

Neben den Positiv- und Negativsymptomen können auch andere Symptome auftreten, die sich keiner der beiden Gruppen zuteilen lassen. Zu diesen gehören beispielsweise katatone Symptome (Brackmann, 2013, pp. 26–27). Als katatone Symptome werden

verschiedene motorische und behaviorale Auffälligkeiten bezeichnet, wie etwa das Verharren in vollkommener Regungslosigkeit (katatoner Stupor) oder das vollständige Verstummen (Mutismus) (Davison, Neale & Hautzinger, 2007, pp. 371–372).

Je nach im Vordergrund stehenden Symptomen werden nach der ICD-10 (International Classification of Diseases Version 10) verschiedene Schizophrenieformen wie die paranoide (F20.0), die hebephrene (F20.1) oder die katatone Schizophrenie (F20.2) unterschieden (Möller et al., 2015, p. 169). Die paranoide Schizophrenie ist mit 65% der Fälle die häufigste Manifestation (DGPPN, 2019, p.27).

Häufig tritt vor der ersten Krankheitsepisode ein sogenanntes Prodromalstadium auf (Owen, Sawa & Mortensen, 2016, p. 86). In diesem Prodromalstadium kommt es zu unspezifischen Veränderungen in dem Verhalten und der Kognition der Patienten, ohne dass die Diagnosekriterien einer Schizophrenie erfüllt sind (DGPPN, 2019, p. 20).

Nach dem Prodromalstadium ist der Verlauf einer Schizophrenie individuell sehr unterschiedlich (Möller, 2015, p. 179). Vereinfachend kann angenommen werden, dass es in etwa einem Drittel der Fälle nach einem oder mehreren schubförmigen Krankheitsepisoden zu einer vollständigen Heilung kommt. In den verbleibenden zwei Dritteln der Fälle nimmt die Schizophrenie einen chronischen Verlauf, wovon etwa die Hälfte schubförmig verläuft (Lieb, 2016, p. 183).

1.4 Ätiopathogenese der Schizophrenie

Die Ätiopathogenese der Schizophrenie ist noch nicht vollständig geklärt. Derzeit wird von einem multifaktoriellen Entstehungsmodell ausgegangen, das sowohl psychologische, als auch soziale und neurobiologische Faktoren mit einbezieht (DGPPN, 2019, p. 17).

Durch Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien konnte eine Heritabilität der Schizophrenie nachgewiesen werden (Hilker et al., 2017). So liegt das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken für Verwandte ersten Grades bei etwa 10 %, für Kinder, deren Elternteile beide erkrankt sind bei bis zu 40 % und für eineiige Zwillinge bei etwa 50 % (Möller, 2015, p. 157).

Neben genetischen Ursachen spielen auch umweltbedingte Faktoren eine Rolle in der Ätiopathogenese der Schizophrenie. Maternale Infekte während der Schwangerschaft, intrauterine Minderversorgung und Geburtskomplikationen erhöhen das Risiko, später an einer Schizophrenie zu erkranken (Owen, Sawa & Mortensen, 2016). Ein weiterer wichtiger Faktor scheint der Konsum von Cannabis im Jugendalter zu sein (Vaucher et al., 2017). Gerade heranwachsende Jugendliche weisen eine erhöhte neurokognitive Vulnerabilität in Bezug auf Cannabiskonsum auf (Soyka, Preuss & Hoch, 2017, Broyd et al., 2016).

Darüber hinaus spielt wie auch bei anderen psychischen Erkrankungen Stress eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf der Erkrankung. Vor allem Stress in der Familie oder im sozialen Umfeld gilt als wichtiger Risikofaktor in der Entwicklung einer Schizophrenie (Davison, Neale & Hautzinger, 2007, p. 388).

Zusätzlich oder als Folge der genannten Einflüsse scheinen auch neurobiologische Veränderungen von Bedeutung für die Krankheitsentstehung zu sein. So ist eine der am weitesten verbreiteten Erklärungen für die Entstehung einer Schizophrenie die sogenannte Dopamin-Hypothese, die besagt, dass es im mesolimbischen System zu einer gesteigerten Aktivität dopaminergischer Strukturen kommt (Yang und Tsai, 2017). Für diese Hypothese spricht zum einen die antipsychotische Wirkung der Dopamin-Rezeptor-Blocker, die bei der pharmakologischen Therapie schizophrener Psychosen zum Einsatz kommen (siehe Abschnitt 1.5; Möller, 2015, pp. 159 - 160). Zum anderen hat sich gezeigt, dass Amphetamine, die eine erhöhte Dopaminfreisetzung in den

synaptischen Spalt bewirken, bei gesunden Probanden psychotische Symptome auslösen können (Leamon et al., 2010).

Neben dem Neurotransmitter Dopamin scheinen auch Veränderungen in der Aktivität anderer Neurotransmitter wie Glutamat, Acetylcholin, Serotonin und γ -Aminobuttersäure (GABA) bei der Erkrankung eine Rolle zu spielen (Brisch et al., 2014). Von den genannten Neurotransmittern gilt vor allem eine veränderte Konzentration des Neurotransmitters Glutamat als bedeutsam. Die Annahme einer glutamatergen Dysfunktion wird häufig als Erklärung der Negativsymptome und der kognitiven Auffälligkeiten bei an Schizophrenie erkrankten Personen angeführt (Owen et al., 2016). Grund für diese Annahme ist die Beobachtung, dass Ketamin, ein Antagonist am glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor, bei gesunden Probanden Negativsymptome und kognitive Defizite auslösen kann (Müller und Benkert, 2017, p. 277).

1.5 Therapie der Schizophrenie

Derzeit steht eine multimodale Therapie im Vordergrund, die sowohl aus Pharmakotherapie, als auch aus Psychotherapie und Soziotherapie besteht (Möller, 2015, p. 172).

Gerade in der Akutphase der Erkrankung ist eine Pharmakotherapie mit Antipsychotika meist unabdingbar, da häufig erst nach dem Abklingen der akuten psychotischen Symptome eine Psycho- und Soziotherapie möglich wird (Hasan, Falkai & Scherk, 2014, p. 131).

Antipsychotika

Antipsychotika sind eine chemisch heterogene Substanzgruppe, die vor allem bei der Therapie der Schizophrenie eingesetzt werden (Müller und Benkert, 2017, p. 269). Antipsychotika können entweder täglich oral als Tablette eingenommen werden oder in einem -je nach Präparat unterschiedlichen- Zeitintervall von einigen Wochen als sogenanntes Depot intramuskulär injiziert werden (Laux und Dietmaier, 2009, p. 31).

Bei genauer Betrachtung des Wirkmechanismus zeigt sich zunächst, dass alle Antipsychotika dopaminerge Rezeptoren im zentralen Nervensystem blockieren und somit die Signalübertragung unterbrechen (Karow und Lang-Roth, 2015, p. 1025). Dopamin ist ein natürliches Katecholamin, das als Neurotransmitter sowohl an peripheren, als auch an zentralen Rezeptoren binden und somit eine Wirkung hervorrufen kann (Lüllmann, Mohr & Hein, 2006, p. 95). Die peripheren Dopaminrezeptoren befinden sich überwiegend mesenterial und renal, die zentralen Dopaminrezeptoren sind vor allem im mesolimbischen System, dem Striatum als Teil der Basalganglien und dem tubero-infundibulären System lokalisiert (Karow und Lang-Roth, 2015, p. 1026). Die Dopaminrezeptoren werden in D₁-artige Rezeptoren, die die Subtypen D₁ und D₅ beinhalten und D₂-artige Dopaminrezeptoren, zu denen die Subtypen D₂, D₃ und D₄ gehören, eingeteilt. Die antipsychotische Wirkung der Antipsychotika wird überwiegend über eine Blockade der Dopaminrezeptoren vom Subtyp D₂ hervorgerufen (Müller und Benkert, 2017, p. 275).

Neben der Wirkung auf das dopaminerge System beeinflussen die verschiedenen Antipsychotika auf unterschiedliche Art und Weise (Agonismus am Rezeptor,

Neurotransmitter-Wiederaufnahme Hemmung, ...) auch noch weitere zentrale Neurotransmitter wie beispielsweise Serotonin und Dopamin. Nach der aktuell gültigen neuroscience-based-nomenclature werden die verschiedenen Antipsychotika anhand dessen in 5 Kategorien eingeteilt (siehe Abschnitt 3.3.3.3, Zohar et al., 2015).

Früher wurden die Antipsychotika nach der (angenommenen) Häufigkeit des Auftretens von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen in Antipsychotika der ersten Generation („klassische“ oder „typische“ Antipsychotika) und in Antipsychotika der zweiten Generation („atypische“ Antipsychotika) eingeteilt. Die Bezeichnung „typisch“ bezieht sich auf die Annahme, dass die Einnahme eines Antipsychotikums typischerweise mit der Entwicklung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen einhergeht (DGPPN, 2019, p. 52). Die Zuteilung der einzelnen Medikamente in die zwei genannten Gruppen ist jedoch aktuell nicht mehr gültig, da die Übergänge zwischen beiden Gruppen fließend sind und unter der Einnahme von atypischen Antipsychotika dosisabhängig ebenfalls extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auftreten können (Karow und Lang-Roth, 2012, p. 1035, Huhn et al., 2019). Tabelle 9 unter Abschnitt 4.7.2 ist die Einteilung der in der vorliegenden Arbeit vorkommenden Antipsychotika in typische und atypische Antipsychotika zu entnehmen.

1.6 Schizophrenie und Suizidalität

Die Lebenserwartung ist bei Personen, die an Schizophrenie erkrankt sind, im Durchschnitt um 20 % geringer als in der Allgemeinbevölkerung. Dies entspricht etwa 15 Jahren (Möller, 2015, p. 180; Hjorthøj et al., 2017).

Zum Teil lässt sich dies durch die erhöhte Rate an physischen Begleiterkrankungen, wie etwa Herz-Kreislaufkrankungen, erklären (Hennekens et al., 2005) .

Zum anderen ist bei an Schizophrenie erkrankten Personen die Suizidrate verglichen mit der Suizidrate in der Allgemeinbevölkerung stark erhöht (Möller, 2015, p. 181). So lassen sich etwa 10 - 13 % aller Todesfälle unter an Schizophrenie erkrankten Personen auf begangenen Suizid zurückführen (Pompili et al., 2016; Caldwell und Gottesman, 1990). Im Vergleich dazu ist Suizid in der weltweiten Bevölkerung im Schnitt nur für 0,014 % aller Todesfälle ursächlich, wobei die Suizidrate jedoch je nach Alter, Geschlecht und Land variiert (Weltgesundheitsorganisation, 2014, p. 8).

Neben vollendetem Suizid sind auch Suizidversuche und selbstverletzendes Verhalten häufig unter an Schizophrenie erkrankten Personen zu beobachten. Etwa 25 – 50 % der Erkrankten unternehmen im Laufe ihres Lebens einen Suizidversuch (Meltzer, 2001; Landmark, Cernovsky & Merskey, 1987). Männliches Geschlecht und junges Alter gelten dabei als Risikofaktoren für suizidales Verhalten im Rahmen einer Schizophrenie (Pompili et al., 2016). Gerade in dem ersten Jahr nach der Diagnosestellung soll die Suizidrate am höchsten sein (Carlborg, 2010), sodass bei einem durchschnittlichen Erkrankungsbeginn zwischen der Pubertät (etwa mit 15 Jahren) und dem 30. Lebensjahr (siehe Abschnitt 1.2) von der höchsten Suizidrate in diesem Altersbereich ausgegangen werden kann.

Die Ursachen für die erhöhte Suizidrate sowie das vermehrte Auftreten suizidalen Verhaltens bei an Schizophrenie erkrankten Personen sind vielfältig.

So können zum einen eine Vielzahl an psychotischen Symptomen, wie etwa Wahngedanken, Halluzinationen oder Ich-Störungen, Suizidgedanken und suizidale Handlungen hervorrufen (Plener, 2015, p. 39).

Im Rahmen der Wahngedanken leiden die Betroffenen beispielsweise unter dem Gefühl verfolgt, bedroht oder permanent beobachtet zu werden (Lieb, 2016, p.18).

Dies kann einen solch hohen Leidensdruck zur Folge haben, dass die Betroffenen Suizid als einzigen Ausweg aus ihrer Situation sehen. Halluzinationen können sich wie eingangs erwähnt in optischen, akustischen oder taktilen Wahrnehmungen äußern. Als besonders gefährlich gelten akustische Halluzinationen, die den Betroffenen zum Suizid oder zu suizidalen Handlungen auffordern (Mehl, 2012, p.60). Auch zeigen Betroffene, die unter dem Phänomen der Gedankeneingebung leiden, vermehrt suizidales Verhalten (Krupinski et al., 2000). Grund hierfür könnte sein, dass die von außen eingegebenen Gedanken ebenfalls suizidale Aufforderungen enthalten, was von den Betroffenen als sehr qualvoll erlebt wird und im schlimmsten Fall in der Durchführung suizidaler Handlungen enden kann.

Darüber hinaus können im Rahmen einer Schizophrenie akute Erregungszustände mit stark erhöhter Impulsivität auftreten, welche zu plötzlichen, sogenannten „raptusartigen“ suizidalen Handlungen führen können (Juckel, 2014, p. 57).

Neben den genannten Symptomen spielen auch depressive Symptome, die im Rahmen der Negativsymptomatik (oder als Begleiterkrankung) auftreten, eine wichtige Rolle (Tandon, 2005). Die Betroffenen leiden an Antriebslosigkeit, gedrückter Stimmung und Freudlosigkeit (Davison, Neale & Hautzinger, 2007, pp. 370–371). Suizidale Handlungen können hierbei wie im Rahmen einer Depression als Ausdruck einer allumfassenden Lebensmüdigkeit auftreten.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es in vielen Fällen zudem zu beruflichen und sozialen Beeinträchtigungen. Viele Betroffene können ihrer Arbeit nicht mehr nachgehen. Auch private Beziehungen zu Freunden und Partnern der Betroffenen leiden häufig unter der Erkrankung. Gerade bei psychiatrischen Erkrankungen kommt es zudem häufig zu einer Stigmatisierung der Betroffenen durch das soziale Umfeld (Juckel, Gallinat & Heinz, 2010). Als Folge des beruflichen und sozialen Rückzugs kann es zu einem sozialen Abstieg (social drift) kommen (DGPPN, 2006, p. 36). Zunehmende soziale Isolierung, der Leidensdruck durch die Symptomatik der Erkrankung an sich und der häufig über einen langen Zeitraum andauernde Krankheitsverlauf können dazu führen, dass Betroffene die Selbsttötung als einzigen Ausweg aus ihrer Situation sehen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das häufige Auftreten von somatischen und psychiatrischen Komorbiditäten. So leiden an Schizophrenie erkrankte Personen im

Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung häufiger an psychiatrischen Begleiterkrankungen wie Depressionen (eine Abgrenzung zur Negativsymptomatik ist oft nur schwer möglich), ADHS, Substanzmissbrauch oder Krankheiten aus dem Autismus-Spektrum, welche für sich genommen ebenfalls mit einem höheren Suizidrisiko einhergehen. (Arican et al., 2019; Cisholm et al., 2015; Winkelbaur et al., 2006)

Die genannten möglichen Gründe für das Begehen eines Suizids nehmen im Verlauf der Erkrankung einen unterschiedlichen Stellenwert ein. Während zu Beginn der Erkrankung vor allem die psychotischen Symptome suizidales Verhalten hervorrufen können, gewinnen im weiteren Krankheitsverlauf die Faktoren wie sozialer Rückzug, Arbeitslosigkeit und der Verlust der eigenen Rolle an Gewicht (Ventriglio et al., 2016).

Studien zu neurobiologischen Grundlagen für suizidales Verhalten zeigten, dass eine Überaktivität des noradrenergen Systems und eine Dysfunktion des serotonergen Systems eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (Van Heeringen, 2003). Zusätzlich scheinen Neurosteroide (im Gehirn gebildeten Steroidhormone, die an unterschiedlichen Prozessen wie Gedächtnisbildung, Stressreaktionen und neuronaler Plastizität beteiligt sind) ebenfalls an der Entstehung suizidalen Verhaltens beteiligt zu sein. So ergaben post mortem Untersuchungen bei an Schizophrenie erkrankten Individuen, dass bei denjenigen, die durch Suizid starben, das Neurosteroid Pregnenolon im parietalen Cortex in deutlich verminderter Konzentration vorkam als bei denjenigen, die durch andere Ursachen ums Leben kamen (Youssef et al., 2015). Die vorhandenen Daten lassen jedoch nur erahnen, welche neurobiologischen Faktoren bei der Entstehung suizidalen Verhaltens eine Rolle spielen können und lassen noch viel Platz für weitere Forschungsarbeiten zu diesem komplexen Thema offen.

1.7 Antipsychotika und Suizidalität

In der Behandlung von suizidalem Verhalten im Rahmen einer Schizophrenie steht derzeit neben psychotherapeutischen Interventionen vor allem die medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika im Vordergrund.

Antipsychotika sollen dazu beitragen, suizidales Verhalten zu reduzieren, indem sie eine Linderung der psychotischen Symptome im Rahmen der Positivsymptomatik sowie der depressiven Symptome im Rahmen der Negativsymptomatik bewirken. Zusätzlich besitzen einige Antipsychotika eine sedierende Wirkung (Laux und Dietmaier, 2009, p. 128). Diese kann dazu beitragen, in akuten Krankheitsphasen impulsives und selbstaggressives Verhalten zu reduzieren und dadurch suizidales Verhalten zu vermindern. Ein weiterer sehr wichtiger Aspekt ist die rezidivprophylaktische Wirkung der Antipsychotika (Falkai et al., 2017, p. 1631). Die geringere Auftretenswahrscheinlichkeit einer erneuten Krankheitsepisode kann ebenfalls zu einer Reduktion des Suizidrisikos beitragen.

In Studien wurde bislang vor allem unter der Einnahme von Clozapin eine Reduktion suizidalen Verhaltens im Rahmen einer Schizophrenie beobachtet (Meltzer et al., 2003). Daneben sollen auch Risperidon, Quetiapin und Olanzapin eine suizidpräventive Wirkung besitzen (Kerwin und Bolonna, 2004; Barak et al., 2004; Keck, Strakowski & Mc Elroy, 2000).

Neben einer suizidpräventiven Wirkung ist jedoch auch suizidfördernde Wirkung der Antipsychotika denkbar. So kann die Einnahme von Antipsychotika eine Vielzahl an Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, hormonelle Veränderungen und Bewegungsstörungen hervorrufen (Huhn et al., 2019). Diese können zu einer weiteren Verschlechterung des psychischen und physischen Allgemeinbefindens der Patienten beitragen und so suizidale Absichten verstärken. Als besonders gefährliche Nebenwirkung gilt die Akathisie, welche zu den extrapyramidal-motorischen Störungen gezählt wird (Pompili et al., 2016). Im Rahmen von Studien konnte im Rahmen einer Akathisie, welche durch eine quälende psychische und physische Unruhe gekennzeichnet ist, gehäuft suizidales Verhalten beobachtet werden (Cem Atbaşoglu, Schultz & Andreasen, 2001). Neben den genannten Nebenwirkungen sollen einige Antipsychotika zudem depressive Symptome verstärken oder sogar selbst hervorrufen (Müller und Benkert, 2017, p. 325).

2 Zielsetzung

Die beschriebenen Daten machen deutlich, dass suizidales Verhalten bei an Schizophrenie erkrankten Personen ein häufiges und ernst zu nehmendes Problem darstellt, auf das im Rahmen der Therapie unbedingt ein Augenmerk gelegt werden sollte.

Gleichzeitig fällt auf, dass der Einfluss von Antipsychotika auf suizidales Verhalten noch nicht hinreichend bekannt ist und dass die vorhandenen Daten teilweise Widersprüche aufweisen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die bereits vorhandenen Daten zu ergänzen sowie neue Erkenntnisse in diesem Bereich zu gewinnen.

Hierfür werden die absoluten Häufigkeiten suizidaler Ereignisse basierend auf „serious adverse events“ (kurz SAEs) unter der Einnahme von verschiedenen Antipsychotika und Placebo in klinischen Studien dargestellt. Damit wird ein Überblick über die Art und Häufigkeit der einzelnen suizidalen Ereignisse sowie über die Häufigkeit jeglicher suizidalen Ereignisse in klinischen Studien für alle Interventionen zusammengefasst sowie getrennt für die Gruppe der Antipsychotika und Placebo gegeben. Basierend auf dem randomisierten Vergleich zwischen Antipsychotika und Placebo in den Originalstudien wird außerdem das relative Risiko für suizidale Ereignisse abgeschätzt.

Um herauszufinden, ob es Hinweise auf Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse zwischen den verschiedenen Antipsychotika beziehungsweise den Antipsychotikaklassen gibt, werden die Antipsychotika zudem nach verschiedenen Klassifikationen gruppiert und gegenübergestellt.

Weitere Untersuchungen an Untergruppen der Studienpopulation dienen dazu, den Einfluss von Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer auf die Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse abzuschätzen.

Um auch den potenziellen Einfluss des Studiendesigns auf die Häufigkeit für suizidales Verhalten bei den Studienteilnehmern näher zu untersuchen, werden die Studien zudem nach ihrem Setting (ambulant oder stationär) sowie ihrer Dauer eingeteilt.

3 Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf Daten, die von der Autorin selbst und den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe unter Herr Professor Stefan Leucht am Klinikum rechts der Isar in München im Rahmen eines von dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsprojekts (Förderkennzeichen 01KG1505) erhoben wurden. In diesem Projekt wurden alle schweren unerwünschten Ereignisse (serious adverse events, siehe hierzu Abschnitt 3.2.1) unter der Einnahme von Antipsychotika im Rahmen randomisierter, placebokontrollierter Studien erfasst (Schneider-Thoma et al., 2019).

Basierend auf diesen Daten wurden von weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe (Carola Dörries und Leonie Reichelt) Doktorarbeiten über andere spezifische unerwünschte Ereignisse erstellt, sodass die Methodik der verschiedenen Arbeiten Ähnlichkeiten aufweisen kann.

Die Studienselektion und Datenextraktion für die vorliegende Arbeit erfolgten von der Autorin selbst und weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe (siehe Abschnitte 3.1.3 und 3.2.5). Die Entwicklung des Analyseplans, die Datenaufbereitung (inklusive der Nachkontrolle aller extrahierten Daten zu suizidalen Ereignissen) sowie die Berechnungen wurden selbstständig von der Autorin mit Unterstützung durch ihren Betreuer Johannes Schneider-Thoma (Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen, Metaanalyse und Funnel-Plot mit der Software „R“) durchgeführt.

3.1 Literaturrecherche und Studienselektion

3.1.1 Durchsuchte Literaturdatenbanken und Studienregister

Für die vorliegende Arbeit erfolgte eine systematische elektronische Literaturrecherche in folgenden acht Literaturdatenbanken:

1. BIOSIS
2. Clinicaltrials.gov
3. Cochrane Central register of Controlled trials (CENTRAL)
4. EMBASE (Ovid SP)
5. MEDLINE (Ovid SP)
6. PsycINFO
7. Pubmed
8. WHO International Trial Registry

Die genaue Auflistung der Suchbegriffe und der Suchstrategie findet sich unter Abschnitt 11.

Neben der Recherche in den genannten Datenbanken wurden per Handsuche die Homepages der Antipsychotika produzierenden pharmazeutischen Unternehmen sowie das EU Clinical Trials Register (EUCTR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (engl. EMA) nach weiteren Studien und zusätzlichen Informationen durchsucht.

Zusätzlich wurden die pharmazeutischen Unternehmen sowie die EMA kontaktiert und offizielle Anfragen für eine Herausgabe von Studiendaten gestellt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studien

In die vorliegende Arbeit wurden placebokontrollierte, randomisierte Studien eingeschlossen, in denen die Studienteilnehmer der diagnostischen Kategorie „Schizophrenie“ angehörten und in denen mindestens ein atypisches Antipsychotikum verabreicht wurde.

Zu der diagnostischen Kategorie „Schizophrenie“ zählten alle Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt der Studienteilnahme an Schizophrenie litten. Auch wurden hierzu Studienteilnehmer gezählt, die an einer schizoaffektiven Störung oder einer schizophreniformen Störung litten, da diesen Erkrankungen vermutlich ein ähnlicher ätiopathogenetischer Mechanismus zugrunde liegt (Carpenter und Buchanan, 1994). Sowohl Studien mit operationalisierten Diagnosekriterien (ICD-10, DSM-III-R oder DSM-IV) als auch Studien, in welchen die Diagnosestellung der genannten Erkrankungen lediglich aufgrund klinischer Expertenmeinung erfolgte, wurden entsprechend dem Vorgehen der Cochrane Schizophrenie Gruppe eingeschlossen.

Als atypische Antipsychotika wurden in der vorliegenden Arbeit die Medikamente Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Clozapin, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin eingeschlossen.

Bezüglich der Mindest- und Höchstdosis des verabreichten atypischen Antipsychotikums gab es keine Einschränkungen. Wenn ein typisches Antipsychotikum als zusätzliches, aktives Vergleichsmedikament verabreicht wurde, wurde dieses ebenfalls in die Analyse eingeschlossen.

Studien, in denen ein Antipsychotikum oder Placebo systematisch zusätzlich zu einem anderen Medikament verabreicht wurden (Add-on-Studien), wurden ebenfalls eingeschlossen.

Hinsichtlich der Studiendauer gab es keine Einschränkungen, sodass neben Kurzzeitstudien über die Akuttherapie auch Langzeitstudien über die Rückfallprophylaxe mit Antipsychotika eingeschlossen wurden. Als einzige Ausnahme galt der Ausschluss von Studien, welche 24 Stunden oder kürzer dauerten und in welchen psychologische Reaktionen auf die verabreichten Medikamente untersucht wurden.

Bei Cross-over-Studien wurde jeweils nur die erste Studienperiode vor dem Wechsel der Medikation extrahiert, um Übertragungseffekten vorzubeugen.

Studien, in denen die Studienteilnehmer nur eine einmalige Dosis des jeweiligen Medikaments verabreicht bekamen (sogenannte single-dose Studien) wurden nicht eingeschlossen. Darüber hinaus wurden auch chinesische Studien, die nicht von einer Pharmafirma gesponsert wurden, ausgeschlossen. Grund hierfür sind Zweifel an der inhaltlichen und methodischen Verlässlichkeit einiger chinesischer Studien (Woodhead, 2016).

3.1.3 Vorgehen bei der Studienselektion

Um Fehler bei der Auswahl der Studien zu vermeiden, wurde während dem Prozess der Studienselektion zweimal (sowohl bei dem Sichten der Studien auf Titel- und Abstract-Ebene als auch bei dem Sichten der Volltexte) ein sogenanntes Doublescreening durchgeführt. Dies bedeutet, dass jeweils zwei Personen aus der Arbeitsgruppe (einschließlich der Autorin selbst) dieselbe Aufgabe übernahmen und die Ergebnisse anschließend auf Unterschiede überprüften. Wenn die Entscheidungen voneinander abwichen wurden sie diskutiert und nach bester Übereinstimmung angeglichen. Das Prinzip des Doublescreenings stellt einen pflichtmäßigen Bestandteil bei der Studienselektion dar, da dadurch Fehlentscheidungen reduziert und eine höhere Qualität der Studienselektion gewährleistet werden kann.

3.2 Datenextraktion

3.2.1 Outcomeparameter

In der vorliegenden Arbeit wurden sogenannte „serious adverse events“ erfasst.

Als serious adverse event wird nach der Good Clinical Practice Verordnung ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bezeichnet, welches unabhängig von der Dosis während oder kurz nach der Behandlungszeit mit einem Medikament (in der vorliegenden Arbeit einem Antipsychotikum) oder Placebo auftritt.

Als „schwerwiegendes“ unerwünschtes Ereignis wird jedes unerwünschte Ereignis gezählt, das:

1. zum Tode führt oder
2. lebensbedrohlich ist oder
3. zu einer Hospitalisierung führt oder
4. eine bereits bestehende Hospitalisierung verlängert oder
5. zu persistierenden oder signifikanten Schäden/ Behinderungen führt oder
6. eine Gefährdung des Patienten darstellt oder
7. eine angeborene Missbildung/ einen Geburtsfehler darstellt oder
8. einer Intervention bedarf, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern

(International Conference on Harmonisation Expert Working Group, 1994, p.3)

Jedes serious adverse event wurde mittels „MedDRA Version 20.0“ (Medical Dictionary for Regulatory Activities) erfasst und in eine mit dem Programm Microsoft Access erstellte Datenbank eingetragen.

Die MedDRA-Terminologie dient der Standardisierung medizinischer Begriffe und verwendet hierzu eine aus fünf Ebenen bestehende Hierarchie. Die erste Ebene dient der groben Einordnung und bezeichnet die Organklasse, auf die sich der Begriff bezieht. Mit jeder weiteren Stufe wird der Begriff spezifiziert.

Für die vorliegende Arbeit wurde zur Erfassung der Daten die vierte Stufe, der sogenannte „preferred term“ verwendet. Definiert wird der preferred term als „ein

einzigem medizinischem Begriff für ein Symptom, ein Zeichen, eine Krankheit, eine Diagnose, (...) und ein medizinisches, soziales oder familienanamnestisches Merkmal“ (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®), 2017, p. 15).

Für die Erfassung der suizidalen Ereignisse wurden die preferred terms verwendet, die in der standardisierten MedDRA-Abfrage (engl.: standardized MedDRA query (SMQ)) „suicide/self-injury“ aufgeführt sind. Als standardisierte MedDRA-Abfrage wird eine Gruppierung verschiedener Begriffe, welche auf ein bestimmtes medizinisches Ereignis hinweisen (in der vorliegenden Arbeit „Suizid/ selbstverletzendes Verhalten“), bezeichnet (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®), 2017, p. 20).

Folgende Begriffe rund um das Thema Suizid und selbstverletzendes Verhalten sind in der SMQ „Suicide/self-injury“ enthalten: „assisted suicide“, „Columbia suicide rate severity rating scale abnormal“, „completed suicide“, „depression suicidal“, „intentional overdose“, „intentional self-injury“, „poisoning deliberate“, „self-injurious ideation“, „suicidal behaviour“, „suicidal ideation“, „suicide attempt“ und „suicide threat“.

Nur wenn die eben genannten Begriffe explizit als serious adverse event bezeichnet wurden, wurden die jeweiligen Daten in die Datenbank aufgenommen. Nebenwirkungen, die lediglich als „severe“ (schwer) eingestuft wurden, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

Außerdem wurden nur die Studien, in denen alle serious adverse events mit genauen Angaben zu der Art des jeweiligen Ereignisses berichtet wurden, in die Analyse eingeschlossen (Status „SAE complete“). Andernfalls wäre es möglich, dass unter den nicht erwähnten SAEs suizidale Ereignisse waren, die nicht erfasst wurden und somit die Ergebnisse verfälschen könnten.

3.2.2 Deskriptive Parameter

Neben den serious adverse events wurde für jede Studie das Erscheinungsjahr, die Dauer in Tagen und das Setting (ambulant/stationär) erfasst.

Für jeden Studienarm wurden die Anzahl der Studienteilnehmer (Gesamtanzahl und Aufteilung in Männer und Frauen) und die Altersgruppe (Kinder/Jugendliche unter 18 Jahren, Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren sowie Personen über 65 Jahren) extrahiert.

Zusätzlich wurden für jeden Studienarm die eingenommenen Antipsychotika, deren Darreichungsform (oral/ intramuskuläre Injektion) und Dosis (Mindest-, Höchst- und durchschnittliche Dosis) erfasst.

Die Parameter „Studiendauer“, „Studiensetting“, „Alter der Studienteilnehmer“, „Frauenanteil in Prozent (%) der jeweiligen Studie“ sowie „Darreichungsform der Antipsychotika“ wurden für die Einteilung in Untergruppen verwendet und eine Assoziation dieser Parameter mit der Häufigkeit suizidaler Ereignisse explorativ untersucht.

3.2.3 Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Für jede Studie wurde das sogenannte „risk of bias“ anhand des Kapitels „Assessing risk of bias in included studies“ des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ der Cochrane Collaboration beurteilt (Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, 2016).

Als Bias wird ein systematischer Fehler bezeichnet, der das wahre Ergebnis einer Studie verzerren kann. Der tatsächliche Effekt einer Intervention kann durch diesen systematischen Fehler sowohl über- als auch unterschätzt werden (Higgins und Altman, 2008, p. 213).

Um das Risiko eines systematischen Fehlers zu beurteilen, wurden für jede Studie die im Folgenden angeführten sechs Punkte bewertet. In Klammern ist hinter jedem Punkt der Begriff angegeben, der in den Ergebnissen unter Abschnitt 4.3 für die jeweilige Kategorie verwendet wird.

1. Wie wurde die Randomisierungssequenz generiert?
(Kategorie „Randomisierung“)
2. Wie wurde die Zuteilung zu den einzelnen Studienarmen vor den Studienleitern und Patienten verschleiert?
(Kategorie „Verdeckung der Randomisierungssequenz“)
3. Wie wurden Personal und Studienteilnehmer verblindet?
(Kategorie „Verblindung der Patienten und des Personals“)
4. Wie wurden die Personen verblindet, die die Outcome-Erhebung bei den Studienteilnehmern durchführten?
(Kategorie „Verblindung der Outcome-Erhebung“)
5. Wurde für alle Studienteilnehmer das jeweilige Studienoutcome berichtet oder nur für diejenigen, die die Studie auch beendet hatten? Wurde angegeben, wie viele Patienten in jedem Studienarm die Studie vorzeitig verließen? Wurde für jeden Patienten der Grund für den Studienabbruch angegeben?
(Kategorie „Unvollständige Outcomedaten“)
6. Wurden alle serious adverse events mit Gründen angegeben?
(Kategorie „Selektive Berichterstattung“)

7. Ist bei der jeweiligen Studie etwas Anderes aufgefallen, das einen systematischen Fehler bewirken könnte, zum Beispiel frühzeitiger Studienabbruch oder eine sehr unterschiedliche Zusammensetzung der Studiengruppen (in Bezug auf Alter, Schwere der Krankheit zu Studienbeginn, usw.)?

(Kategorie „Sonstige Hinweise auf ein erhöhtes Bias-Risiko“)

Das Risiko für einen systematischen Fehler wurde für jede Studie und für jede der oben genannten Kategorien als niedrig, unklar oder hoch bewertet.

Eine genaue Bewertung der einzelnen Kategorien jeder Studie findet sich in dem Anhang (Abschnitt 10).

3.2.4 Beurteilung des Publikationsbias

Als Publikationsbias wird die Verzerrung von Ergebnissen bezeichnet, die entstehen kann, wenn Daten aus mehreren Studien zu einem Thema ausgewertet werden, aber nicht alle zu einem Thema durchgeführten Studien publiziert wurden (Schwarzer und Rücker, 2010). Insbesondere bei kleinen Studien mit nicht-signifikanten oder unerwünschten Ergebnissen besteht die Gefahr, dass sie nicht publiziert werden. Außerdem besteht bei kleinen Studien die Gefahr eines sogenannten „Small-trial-bias“. Darunter versteht man die Überschätzung der Effekte in Studien mit einem kleinen Stichprobenumfang (Jadad und Enkin, 2008, p. 43).

In der vorliegenden Arbeit wurde daher das Vorhandensein eines Publikationsbias/Small-trial-bias basierend auf dem relativen Risiko für suizidale Ereignisse zwischen Antipsychotikum und Placebo untersucht. Dies erfolgte graphisch mittels eines Funnel-plots (Ordinatenachse: Standardfehler, Abszissenachse: relatives Risiko) und statistisch mit dem Harbord-Test (Harbord, Egger & Sterne, 2006).

3.2.5 Vorgehen bei der Datenextraktion

Die Datenextraktion der eingeschlossenen Studien erfolgte von jeweils zwei Mitgliedern der Arbeitsgruppe (einschließlich der Autorin selbst) mit anschließendem Abgleich nach der Datenerfassung jeder Studie, sodass etwaige Fehler bei der Datenerfassung auf ein Minimum reduziert werden konnten. Das Prinzip der doppelten Datenextraktion stellt einen pflichtmäßigen Bestandteil systematischer Übersichtsarbeiten dar, da dadurch Extraktionsfehler reduziert und somit eine höhere Qualität der erhobenen Daten gewährleistet werden kann.

Zudem wurden die Daten zu suizidalen SAEs jeder Studie vor Einschluss in die vorliegende Arbeit von der Autorin selbst noch einmal auf Richtigkeit überprüft.

3.3 Auswertung der Daten

3.3.1 Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Berechnung der Häufigkeit für „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ (primärer Outcome)

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit liegt auf der Darstellung und Beschreibung von absoluten Häufigkeiten suizidaler Ereignisse in klinischen Studien. Zu Beginn wird hierfür ein Überblick über die Häufigkeit der einzelnen serious adverse events rund um das Thema „Suizidalität“ gegeben.

Hierfür sind die Häufigkeiten für die einzelnen suizidalen Ereignisse für alle Interventionen, alle Antipsychotika zusammengenommen und Placebo aufgeführt.

Diese wurden berechnet, indem die Fallzahl des jeweiligen Ereignisses durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Intervention dividiert wurde.

Anschließend wurden die einzelnen suizidalen Ereignisse addiert und somit der gepoolte Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ für alle Interventionen, alle Antipsychotika zusammengenommen und Placebo berechnet. Der gepoolte Outcome stellt einen Maximalwert-Schätzer dar. Dabei wird angenommen, dass jedes suizidale SAE ein eigenständiges Ereignis in einem jeweils anderen Patienten war. In der Sensitivitätsanalyse werden die Häufigkeiten hingegen mit einem Minimalwert-Schätzer dargestellt (siehe hierzu Abschnitt 3.3.2).

Der gepoolte Outcome wurde auch für die Darstellung der Häufigkeiten in den verschiedenen Untergruppen (gruppiert nach Unterschieden in den Interventionen, der Populationen oder der Studiendesigncharakteristika) verwendet. Als Orientierung hierfür diente der Ansatz einer Nebenwirkungsanalyse der Cochrane-Schizophrenie-Gruppe (Ozbilen, Adams & Marley, 2012; Ozbilen und Adams, 2009).

3.3.2 Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Berechnung der Häufigkeit für „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ bei Minimalwert-Schätzung (Sensitivitätsanalyse)

Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Minimalwert-Schätzung durchgeführt. Hier wurde anstatt die suizidalen Ereignisse zu addieren und somit die Häufigkeiten für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ zu berechnen (siehe Abschnitt 3.3.1) stattdessen in Studienarmen, in denen mehrere suizidale Ereignisse auftreten (beispielsweise zweimal das Ereignis „suizidales Verhalten“ und einmal das Ereignis „Suizidversuch“), nur die höchste Zahl unter allen Ereignissen (in diesem Fall zwei) gewertet. Grund hierfür ist die Unklarheit darüber, ob verschiedene Ereignisse in verschiedenen Patienten auftraten oder ob einzelne Patienten mehrere Ereignisse hatten. Diese Herangehensweise dient also dem Zweck, die minimale Anzahl an Patienten mit mindestens einem suizidalen Ereignis darzustellen. Dieser Minimalwert-Schätzer stellt jedoch höchstwahrscheinlich eine Unterschätzung der tatsächlich aufgetretenen Häufigkeiten dar. Die Sensitivitätsanalyse wurde für die Interventionen „Placebo“, „alle Antipsychotika“ und „alle Interventionen“ durchgeführt.

3.3.3 Die Häufigkeit suizidaler Ereignisse in Untergruppen

Für den gepoolten Outcome („Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“) wurden die von der Autorin definierten und im Folgenden aufgeführten Untergruppen näher betrachtet und die Häufigkeiten in den jeweiligen Gruppen berechnet.

Die ersten vier Untergruppen beziehen sich auf die Antipsychotika, welche nach verschiedenen Gesichtspunkten gruppiert wurden.

3.3.3.1 Untergruppeneinteilung: Die einzelnen Antipsychotika

Die Häufigkeiten suizidaler Ereignisse wurden für die einzelnen Antipsychotika dargestellt, um Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Medikamente in Bezug auf suizidales Verhalten zu bekommen.

Die Häufigkeiten unter den einzelnen Antipsychotika wurden mit der Häufigkeit unter Placebo verglichen.

3.3.3.2 Untergruppeneinteilung: Typische und atypische Antipsychotika

Die Antipsychotika wurden in die (veralteten, aber in der bisherigen Literatur zu Suizidalität häufig verwendeten) Gruppen typische und atypische Antipsychotika eingeteilt (siehe hierzu Abschnitt 1.5) um zu überprüfen, ob sich Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit für suizidale Ereignisse zwischen diesen beiden Gruppen zeigen.

Die ermittelte Häufigkeit unter den typischen und den atypischen Antipsychotika wurde mit der Häufigkeit unter Placebo verglichen. Ebenso wurde die Häufigkeit unter den typischen mit der unter den atypischen Antipsychotika verglichen.

Es ergaben sich folgende Gruppen:

Tabelle 1: Einteilung der Antipsychotika in atypische und typische Antipsychotika

Atypische Antipsychotika	Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Clozapin,
--------------------------	--

	Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin
Typische Antipsychotika	Chlorpromazin, Haloperidol

3.3.3.3 Untergruppeneinteilung: Die neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismen der Antipsychotika

Die Antipsychotika wurden nach ihren neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismen (nach der sogenannten „neuroscience-based nomenclature“, siehe hierzu Abschnitt 1.5) eingeteilt, um Hinweise auf den Zusammenhang zwischen pharmakologischem Wirkungsmechanismus und der Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse unter den jeweiligen Medikamenten zu ermitteln.

Die Häufigkeiten unter den Gruppen basierend auf den verschiedenen Wirkungsmechanismen wurden mit der Häufigkeit unter Placebo verglichen.

Es ergaben sich folgende Gruppen:

Tabelle 2: Einteilung der Antipsychotika nach ihren neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismen

Neurotransmitter	Wirkungsmechanismus	Medikament/-e
Dopamin	Rezeptorantagonist (D ₂)	Amisulprid, Haloperidol
Dopamin, Serotonin	Rezeptorantagonist (D ₂ , 5HT ₂)	Chlorpromazin, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Ziprasidon, Zotepin
Dopamin, Serotonin	Partieller Rezeptoragonist (D ₂ , 5HT _{1A})	Aripiprazol
Dopamin, Serotonin, Noradrenalin	Rezeptorantagonist (D ₂ , 5-HT ₂ , NE alpha-2)	Asenapin, Clozapin, Risperidon, Paliperidon
Dopamin, Serotonin, Noradrenalin	Rezeptorantagonist (D ₂ , 5-HT ₂) und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer durch Metabolit Norquetiapin	Quetiapin

Quelle: Zohar et al., 2015

Anmerkung: Für alle unter Abschnitt 3.1.2 genannten Antipsychotika bis auf die neuesten Medikamente Brexpiprazol und Cariprazin liegt eine Einteilung nach dem

neurowissenschaftlichen Wirkmechanismus vor. Brexpiprazol und Cariprazin sind jedoch als partielle Dopaminagonisten konzipiert und beschrieben und wurden daher für die vorliegende Arbeit der Gruppe der partiellen Dopaminagonisten (wie Aripiprazol) zugeordnet.

3.3.3.4 Untergruppeneinteilung: Die Darreichungsform der Antipsychotika

Für die Fragestellung, ob die Darreichungsform der Antipsychotika einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens suizidaler Handlungen hat, wurden die Antipsychotika in die Gruppen „orale Einnahme“ und „intramuskuläre Depot-Injektion“ eingeteilt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erhalten wurden nur diejenigen Antipsychotika in die Analyse eingeschlossen, welche sowohl oral als auch intramuskulär als Depot verabreicht wurden.

Die Häufigkeiten unter den beiden genannten Gruppen wurden miteinander verglichen.

In der fünften und sechsten Untergruppeneinteilung wurden der Einfluss von Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer auf die Häufigkeit suizidalen Verhaltens näher untersucht.

3.3.3.5 Untergruppeneinteilung: Die Altersgruppen der Studienteilnehmer

Um zu überprüfen inwieweit das Alter der Studienteilnehmer die Häufigkeit des Auftretens suizidalen Verhaltens beeinflusst, wurde die Studienpopulation in die drei untenstehenden Altersgruppen eingeteilt und die Häufigkeit suizidaler Ereignisse in diesen drei Gruppen berechnet.

Anschließend wurden die Häufigkeiten für suizidale Ereignisse in diesen drei Gruppen miteinander verglichen.

Tabelle 3: Einteilung der Studienteilnehmer in drei Altersgruppen

Altersgruppe 1	0 - 18 Jahre
Altersgruppe 2	18 - 65 Jahre
Altersgruppe 3	älter als 65 Jahre

3.3.3.6 Untergruppeneinteilung: Die Studien gruppiert nach Frauenanteil

Um zu überprüfen, ob es Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse zwischen den Geschlechtern gibt, wurden die Studien in fünf Gruppen mit unterschiedlichem Anteil an Frauen in Prozent (%) aufgeteilt. Diese Einteilung folgt der verwendeten Einteilung in der Publikation von Schneider-Thoma et al. (Schneider-Thoma et al., 2019)

Die Häufigkeiten für suizidale Ereignisse in diesen Gruppen wurden anschließend miteinander verglichen.

Tabelle 4: Einteilung der Studien nach dem Frauenanteil in Prozent (%)

Gruppe 1	Frauenanteil unter 20 %
----------	-------------------------

Gruppe 2	Frauenanteil 20 - 40 %
Gruppe 3	Frauenanteil 40 - 60 %
Gruppe 4	Frauenanteil 60 - 80 %
Gruppe 5	Frauenanteil über 80 %

In den letzten beiden Untergruppeneinteilungen wurden die Studien nach ihrem Setting sowie ihrer Dauer gruppiert.

3.3.3.7 Untergruppeneinteilung: Das Setting der Studien

Um Hinweise darüber zu bekommen, ob und inwieweit das klinische Setting die Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse beeinflusst, wurden die Studien nach ihrem Setting (zu Beginn der Studie) in die Gruppen „stationär“, „ambulant“ und „gemischt“ eingeteilt. Zu der Gruppe mit gemischtem Setting wurden die Studien gezählt, in denen die Studienteilnehmer während der Studienteilnahme sowohl einem stationären als auch einem ambulanten Setting angehören konnten.

Anschließend wurden die Häufigkeiten für suizidale Ereignisse dieser drei Gruppen miteinander verglichen.

3.3.3.8 Untergruppeneinteilung: Die Dauer der Studien

Um Hinweise darüber zu bekommen, ob Unterschiede in der Studiendauer die Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse beeinflussen, wurden die Studien nach ihrer Dauer in Tagen in die drei untenstehenden Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung entspricht dem Standard der Cochrane-Schizophrenie-Gruppe.

Die Häufigkeiten für suizidale Ereignisse dieser Gruppen wurden anschließend miteinander verglichen.

Tabelle 5: Einteilung der Studien nach der Studiendauer in Tagen

sehr kurze Studiendauer	bis einschließlich 5 Tage
kurze Studiendauer	6 Tage bis 3 Monate
mittlere bis lange Studiendauer	3 Monate und länger

3.3.4 Statistische Methodik und Software

Statistische Methodik:

Die absoluten Häufigkeiten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl aller beobachteten suizidalen SAEs durch die Gesamtzahl aller randomisierter Patienten in den jeweiligen Gruppen dividiert wurde. Um die Präzision der Schätzung der absoluten Häufigkeit darzustellen, wurden die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle nach der Methode nach Wald berechnet (Held, Rufibach & Seifert, 2013, p. 75). Bei der Anwendung dieser Methode ist es möglich, dass der untere Wert des Konfidenzintervalls im negativen Bereich liegt. Auch wenn ein negativer Wert des Konfidenzintervalls bei der konkreten Anwendung auf die Fragestellung nach der absoluten Häufigkeit eines Ereignisses nicht realistisch ist, stellt dies keinen Fehler dar, sondern ist eine bekannte Limitation bei dieser Berechnungsmethode (Höfler, 2008, p.63).

Zur statistischen Einordnung der Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen den verschiedenen Gruppen wurde für jede Auswertung zunächst der Fisher-Exakt-Test (McDonald, 2014, pp.77-85) über alle Gruppen berechnet. Wenn sich hier keine statistische Signifikanz ergab, wurde keine weitere Testung durchgeführt. Wenn sich im Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen eine statistische Signifikanz ergab, wurden mittels paarweisem Fisher-Exakt-Test die jeweiligen Gruppen systematisch gegeneinander beziehungsweise gegen Placebo als Referenzgruppe verglichen. Ähnlich dem Chi²-Test ist der Fisher-Exakt-Test ein parametrischer Test, mit dem Unterschied, dass der Fisher-Exakt-Test bei dem Vergleich von seltenen Ereignissen zuverlässigere Ergebnisse liefert. Als Signifikanzniveau wurde im Voraus ein Wert von $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Aufgrund des gepoolten Analyseansatzes (siehe Abschnitt 5.3 „Diskussion der Methoden“) können anhand der Ergebnisse des Fisher-Exakt-Test der vorliegenden Arbeit auf keine Kausalzusammenhänge geschlossen werden. Die p-Werte besitzen einen rein deskriptiven Charakter. Daher wurde auch auf eine Korrektur der p-Werte für multiples Testen bei den Darstellungen der Häufigkeiten in den verschiedenen Untergruppeneinteilungen verzichtet.

Für Auswertungen, in denen ein Vergleich zwischen Antipsychotika bzw. Antipsychotikaklassen und Placebo untersucht wurde (Vergleiche der einzelnen

Antipsychotika, der Antipsychotika gruppiert in typische und atypische Antipsychotika sowie nach ihren neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismen), wurden zusätzlich zum Fisher-Exakt-Test Metaanalysen des relativen Risikos berechnet. Für Patientencharakteristika und Studiendesignfaktoren -in der vorliegenden Arbeit Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer sowie Dauer und Setting der Studien- liegen in den Originalstudien keine Randomisierungen vor (die Patienten wurden beispielsweise nicht zufällig der Altersgruppe zugeteilt). Daher war für die Fragestellung, ob die genannten Patientencharakteristika/Studiendesignfaktoren mit unterschiedlicher Häufigkeit suizidaler Ereignisse einher gehen, keine vergleichende metaanalytische Auswertung möglich.

Als metaanalytisches Modell wurde die Mantel-Haenszel-Methode mit Fixed-Effects-Modell (ohne Kontinuitätskorrektur) gewählt, da dieses für seltene Ereignisse -wie suizidale Ereignisse es meist sind- empfohlen ist (Efthimiou, 2018; Schneider-Thoma et al., 2019; Higgins und Green, 2011). Ergebnisse, deren 95 %-Konfidenzintervalle ein relatives Risiko von 1 (kein Unterschied) ausschließen, wurden dabei als statistisch signifikant gewertet.

Die Ergebnisse der metaanalytischen Auswertung des Vergleichs zwischen Antipsychotika/Antipsychotikaklassen und Placebo können als Hinweise auf Kausalzusammenhänge interpretiert werden, da hierfür in den Originalstudien eine Randomisierung (d.h. die zufallsmäßige Verteilung möglicher Confounder über die Gruppen) vorliegt, die bei metaanalytischer Auswertung aufrecht erhalten bleibt.

Software:

Die bei der Datenextraktion erhobenen Daten wurden in eine eigens für diesen Zweck erstellte Datenbank eingetragen, die mit dem Programm „Microsoft Access Version 2013“ erstellt wurde.

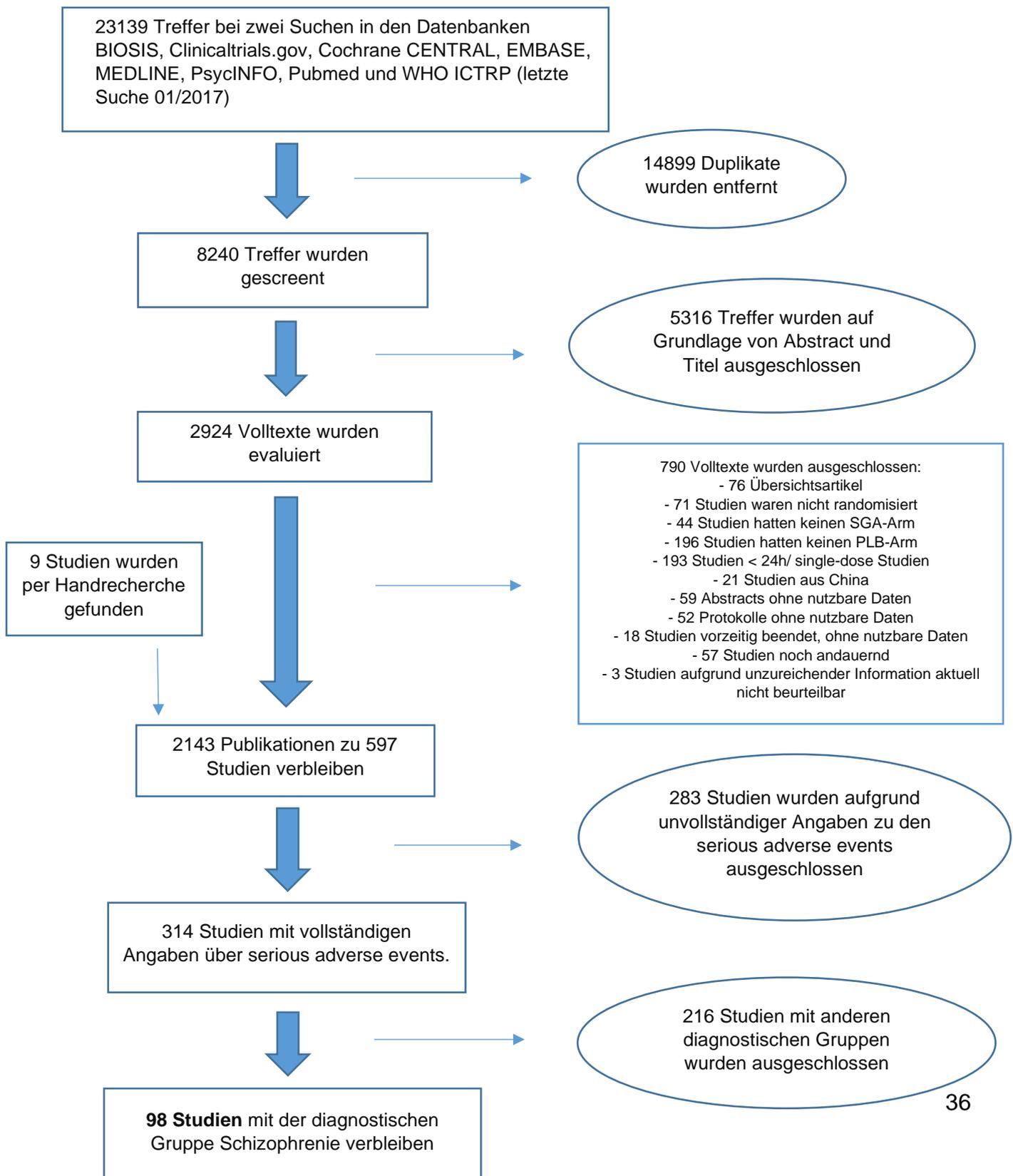
Die Berechnung des Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen, die Metaanalysen und das Erstellen des Funnel-Plots erfolgte mit der Statistik-Software „R“ der Version 3.5.3.

Die Berechnung der absoluten Häufigkeiten, der 95%-Konfidenzintervalle und der Fisher-Exakt-Tests von 1:1-Vergleichen sowie die Erstellung der graphischen Darstellung der Konfidenzintervalle erfolgte mit dem Programm „Microsoft Excel 2016“.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Das folgende Flussdiagramm veranschaulicht den Ablauf und die Ergebnisse der Literatursuche und Studienselektion.



4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus 98 placebokontrollierten Studien mit insgesamt 28022 Studienteilnehmern analysiert.

Die Studien wurden zwischen 1995 und 2016 publiziert.

In den Studien wurden insgesamt 14 verschiedene Antipsychotika verabreicht, diese waren in alphabetischer Reihenfolge die Medikamente Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Chlorpromazin, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon und Zotepin. Die Erst-Generations-Antipsychotika Chlorpromazin und Haloperidol wurden in einigen der eingeschlossenen Studien als Medikation in aktiven Vergleichsarmen verwendet und wurden daher ebenfalls in die Untersuchung aufgenommen.

Am häufigsten wurden die Medikamente Aripiprazol und Paliperidon verabreicht (13,5 % bzw. 20,8 % der Studienteilnehmer, die ein Medikament verabreicht bekamen). Am seltensten wurden die Medikamente Amisulprid und Chlorpromazin verabreicht (0,5 % bzw. 0,3 % der Studienteilnehmer, die ein Medikament verabreicht bekamen).

Die mittlere Studiendauer betrug im Durchschnitt 60 Tage, allerdings wiesen die Studien erhebliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Dauer auf (Standardabweichung = 67 Tage, Spannweite = 1 - 434 Tage).

Von den Studienteilnehmern waren etwa 65 % männlich und 35 % weiblich.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 37,2 Jahre.

Unter Abschnitt 10 findet sich Tabelle 16, in welcher alle Studien in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt sind. Dabei sind für jede Studie das Veröffentlichungsjahr, die Studiendauer in Tagen sowie die einzelnen Studienarme angegeben. Für jeden Studienarm ist die Intervention (spezifisches Antipsychotikum oder Placebo), die Dosierung mit Mindest-, Höchst- und durchschnittlicher Dosis pro Tag und die Anzahl der Studienteilnehmer (zusätzlich aufgeteilt in Männer und Frauen) angegeben.

Die Quellenangaben zu den einzelnen Studien lassen sich Abschnitt 9 entnehmen.

4.3 Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Um die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien zu beurteilen, wurden für jede Studie entsprechend des Cochrane Risk of Bias Tools I die Kategorien „Randomisierung“, „Verdeckung der Randomisierungssequenz“, „Verblindung der Patienten und des Personals“, „Verblindung der Outcomeerhebung“, „Unvollständige Outcomedaten“, „Selektive Berichterstattung“ sowie „Sonstige Hinweise auf ein erhöhtes Bias-Risiko“ jeweils mit einem „niedrigen Risiko“, „unklares Risiko“ oder einem „hohen Risiko“ bewertet (siehe hierzu Abschnitt 3.2.3)

Die Bewertung der einzelnen Kategorien für jede Studie lässt sich Tabelle 17 im Anhang (Abschnitt 10) entnehmen.

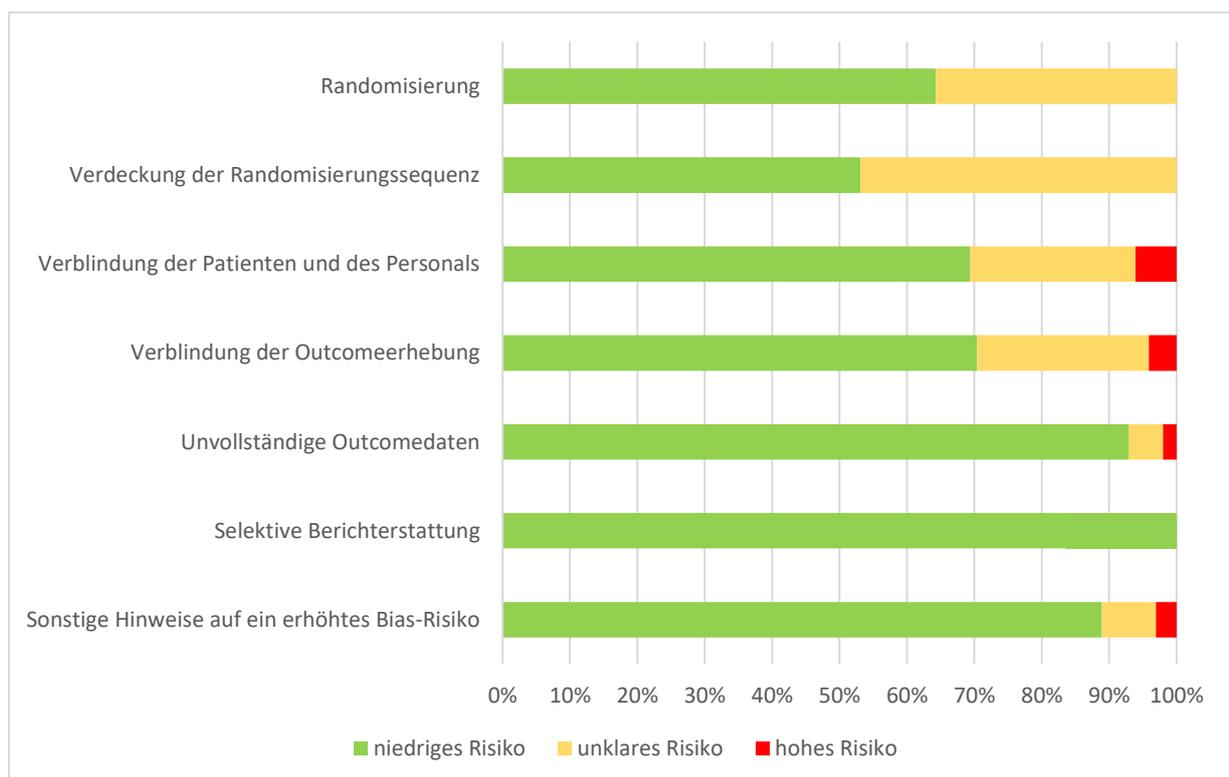


Abbildung 1: Beurteilung der methodischen Qualität der in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Studien

Bei der Beurteilung der Kategorie „Randomisierung“ wiesen 64,3 % der Studien ein niedriges Risiko für einen Bias auf. Bei den verbleibenden 35,7 % konnte dieses Risiko

nicht eindeutig beurteilt werden, sodass diese der Kategorie „unklares Risiko“ zugeteilt wurden.

Bei der Beurteilung der Kategorie „Verdeckung der Randomisierungssequenz“ fielen 53,1 % der Studien unter die Kategorie „niedriges Risiko“ und die restlichen 46,9 % unter die Kategorie „unklares Risiko“.

Bei der Beurteilung der Kategorie „Verblindung der Patienten und des Personals“ wurden 69,4 % der Studien der Kategorie „niedriges Risiko“ zugeteilt, 24,5 % der Kategorie „unklares Risiko“ und 6,1 % der Kategorie „hohes Risiko“.

Bei der Bewertung der Kategorie „Verblindung der Outcome-Parameter“ fielen 70,4 % der Studien unter die Kategorie „niedriges Risiko“, 25,5 % unter die Kategorie „unklares Risiko“ und 4,1% unter die Kategorie „hohes Risiko“.

Bei der Beurteilung der Kategorie „unvollständige Outcomedaten“ wiesen 92,9 % der Studien ein geringes Risiko für einen Bias auf, 5,1 % der Studien ein unklares Risiko und 2 % ein hohes Risiko.

Bei der Beurteilung der Kategorie „Selektive Berichterstattung“ fielen alle Studien unter die Kategorie „niedriges Risiko“. Grund hierfür ist, dass in der vorliegenden Arbeit nur die Studien eingeschlossen wurden, in denen alle serious adverse events mit Gründen angegeben waren.

Bei der Beurteilung der Kategorie „Sonstige Hinweise auf ein erhöhtes Bias-Risiko“ wurden 90,6 % der Studien der Kategorie „niedriges Risiko“, 8,2 % der Kategorie „unklares Risiko“ und 3,1 % der Kategorie „hohes Risiko“ zugeteilt.

4.4 Publikationsbias

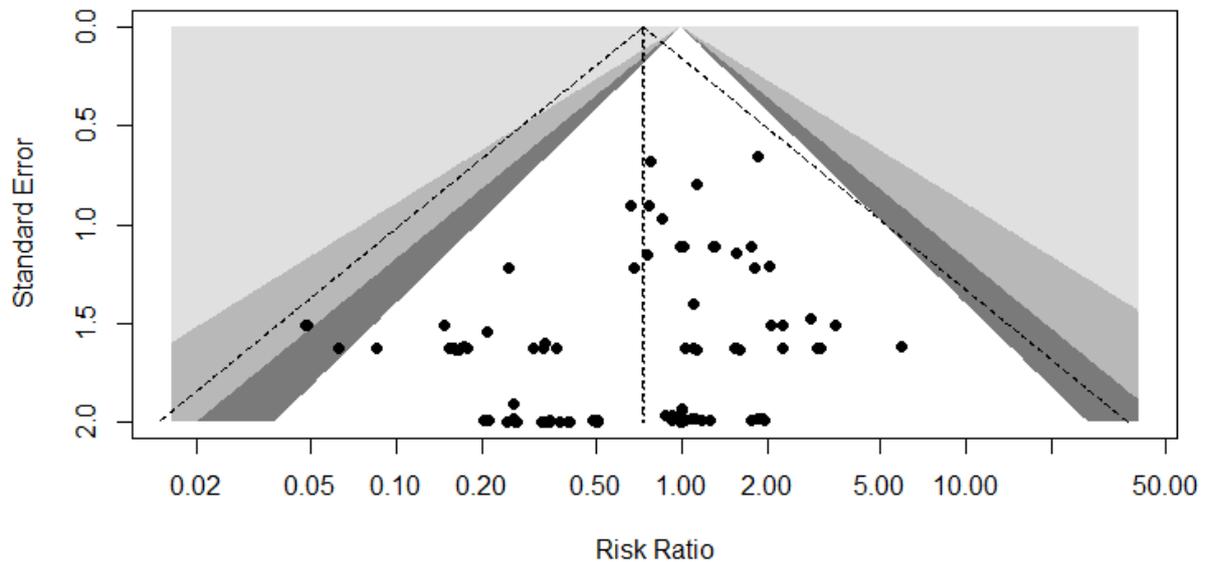


Abbildung 2: Graphische Darstellung des Publikationsbias anhand eines Funnel-Plots

In dem Funnel-Plot sind das relative Risiko (englisch „Risk Ratio“) für suizidale Ereignisse zwischen Antipsychotika und Placebo und der korrespondierende Standardfehler (englisch „standard error“), welcher mit der Studiengröße im Zusammenhang steht, pro Studie abgebildet. Es zeigte sich eine gewisse Asymmetrie. Möglicherweise fehlen rechts unten kleinere Studien, die ein erhöhtes Risiko unter Antipsychotika im Vergleich zu Placebo zeigen. Dies ist ein Hinweis auf einen potenziellen Publikationsbias. Der Harbord-Test ergab einen p-Wert von 0,06.

4.5 Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Berechnung der Häufigkeit für „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ (primärer Outcome)

Wie unter Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wurden die in den Studien aufgetretenen suizidalen Ereignisse mit Hilfe der MedDRA-Terminologie identifiziert.

Zu folgenden der bereits unter Abschnitt 3.2.1 erwähnten Begriffe rund um das Thema Suizid und selbstverletzendes Verhalten fanden sich in den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studien Daten: „completed suicide“, „suicide attempt“, „suicidal behaviour“, „suicidal ideation“, „intentional self-injurious behaviour“ und „intentional overdose“.

Im folgenden Text werden statt der genannten englischen Begriffe die deutschen Übersetzungen „Todesfall durch Suizid“, „Suizidversuch“, „suizidales Verhalten“, „Suizidgedanken“, „absichtliches selbstverletzendes Verhalten“ und „absichtliche Überdosis“ verwendet.

In Tabelle 6 sowie Abbildung 3 ist die Häufigkeit von spezifischen und jeglichen suizidalen Ereignissen in klinischen Studien dargestellt. Hierfür sind in der Tabelle die Häufigkeiten für die oben genannten einzelnen suizidalen Ereignisse unter Placebo, den Antipsychotika zusammengefasst sowie allen Interventionen zusammengefasst aufgeführt. In der letzten Spalte der Tabelle sind die Häufigkeiten für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ angegeben.

In Abbildung 3 sind die Häufigkeiten mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen der letzten Spalte der Tabelle graphisch dargestellt.

Tabelle 6: Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien

	Todesfall durch Suizid	Suizidversuch	Suizidgedanken	Suizidales Verhalten	Absichtliches selbstverletzendes Verhalten	Absichtliche Überdosis	Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst
Alle Interventionen n= 28022	Häufigkeit: 0,021 % 95 %-KI: 0,004 % - 0,039%	Häufigkeit: 0,178 % 95 %-KI: -0,991 % - 1,348 %	Häufigkeit: 0,261 % 95 %-KI: 0,201 % - 0,32 %	Häufigkeit: 0,011 % 95 %-KI: -0,001 % - 0,023 %	Häufigkeit: 0,021 % 95 %-KI: -0,004 % - 0,04 %	Häufigkeit: 0,011 % 95 %-KI: -0,001 % - 0,023 %	Häufigkeit: 0,503 % 95 %-KI: 0,42 % - 0,586 %
	6 Ereignisse	50 Ereignisse	73 Ereignisse	3 Ereignisse	6 Ereignisse	3 Ereignisse	141 Ereignisse
Alle Anti-psychofotika n= 19092	Häufigkeit: 0,01 % 95 %-KI: -0,004 % - 0,025 %	Häufigkeit: 0,178 % 95 %-KI: 0,118 % - 0,238 %	Häufigkeit: 0,246 % 95 %-KI: 0,176 % - 0,316 %	Häufigkeit: 0,01 % 95 %-KI: -0,004 % - 0,025 %	Häufigkeit: 0,021 % 95 %-KI: -0,0004 % - 0,042 %	Häufigkeit: 0,0 % 95 %-KI: keine Angabe.	Häufigkeit: 0,466 % 95 %-KI: 0,37 % - 0,563 %
	2 Ereignisse	34 Ereignisse	47 Ereignisse	2 Ereignisse	4 Ereignisse	0 Ereignisse	89 Ereignisse
Placebo n= 8930	Häufigkeit: 0,045 % 95 %-KI: -0,001 % - 0,089 %	Häufigkeit: 0,179 % 95 %-KI: 0,091 % - 0,267 %	Häufigkeit: 0,291 % 95 %-KI: 0,179 % - 0,403 %	Häufigkeit: 0,011 % 95 %-KI: -0,011 % - 0,033 %	Häufigkeit: 0,022 % 95 %-KI: -0,009 % - 0,053 %	Häufigkeit: 0,034 % 95 %-KI: -0,004 % - 0,072 %	Häufigkeit: 0,582 % 95 %-KI: 0,425 % - 0,74 %
	4 Ereignisse	16 Ereignisse	26 Ereignisse	1 Ereignis	2 Ereignisse	3 Ereignisse	52 Ereignisse

n= Anzahl der dieser Intervention zugeteilten Patienten

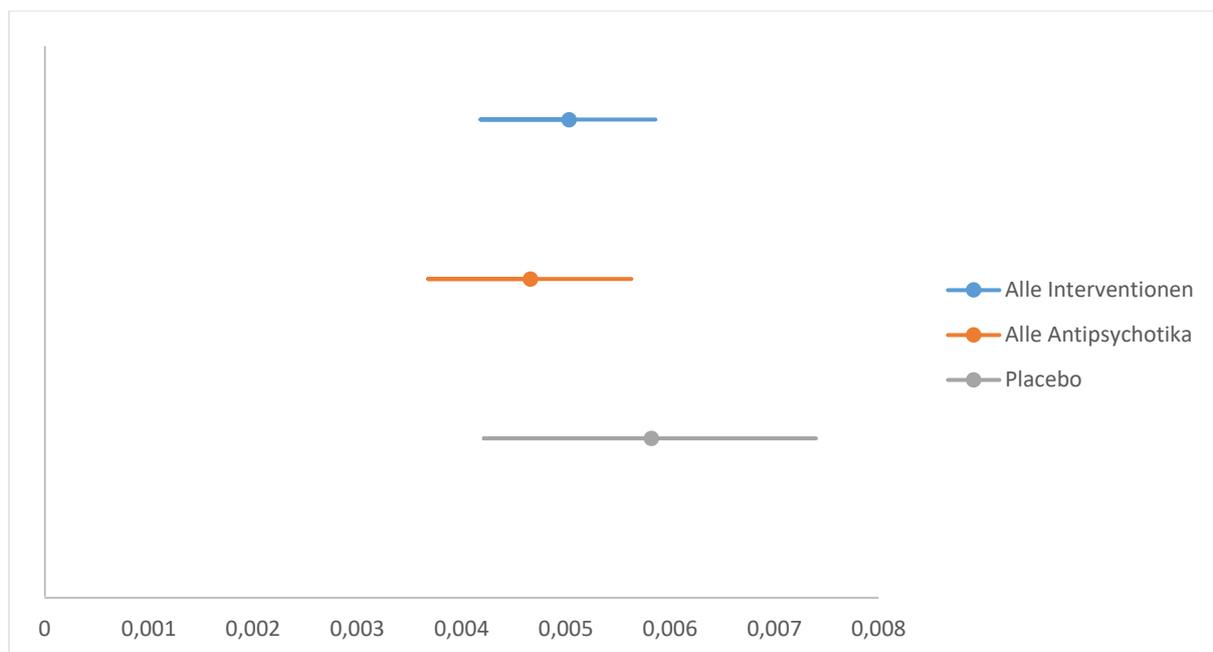


Abbildung 3: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter allen Interventionen zusammengenommen, allen Antipsychotika zusammengenommen und Placebo

Für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ ergibt sich für alle Interventionen zusammengenommen eine Häufigkeit von 0,5 %. Unter der Einnahme von Placebo ist die Häufigkeit für den gepoolten Outcome gegenüber der Einnahme eines Antipsychotikums geringfügig höher (0,58 % gegenüber 0,47 %, Fisher-Exakt-Test $p = 0,21$). Metaanalytisch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (Relatives Risiko 0,82, 95 %-Konfidenzintervall 0,58 - 1,15, $p = 0,24$, $I^2 = 0,0\%$).

Die Darstellung der einzelnen suizidalen Ereignisse ergibt, dass die Ereignisse „Suizidversuch“ sowie „Suizidgedanken“ für alle Interventionen zusammengenommen am häufigsten erfasst wurden (Häufigkeit 0,18 % und 0,26 %).

Bei dem Vergleich der Häufigkeiten der einzelnen Ereignisse unter Placebo sowie unter allen Antipsychotika zusammengenommen zeigt sich, dass die Häufigkeiten für die einzelnen Ereignisse bis auf die Häufigkeiten für die Ereignisse „Todesfall durch Suizid“ und „absichtliche Überdosis“ ähnlich sind. Das Ereignis „Todesfall durch Suizid“ wurde unter Placebo viermal so häufig erfasst als unter einem Antipsychotikum (Häufigkeit 0,05 % gegenüber 0,01 %, Fisher-Exakt-Test $p = 0,09$). Das Ereignis

„Absichtliche Überdosis“ trat bei keinem Patienten unter einem Antipsychotikum und bei drei Patienten unter Placebo auf (Häufigkeit 0,03 %, Fisher-Exakt-Test $p = 0,03$).

Bei den anderen spezifischen suizidalen SAEs zeigte sich kein Hinweis auf systematische Unterschiede zwischen den Antipsychotika und Placebo („Suizidversuch“ Fisher-Exakt-Test $p = 1,00$, „Suizidgedanken“ Fisher-Exakt-Test $p = 0,53$, „Suizidales Verhalten“ Fisher-Exakt-Test $p = 1,00$, „Absichtliches selbstverletzendes Verhalten“ Fisher-Exakt-Test $p = 1,00$).

Metanalytisch war das relative Risiko (RR) zwischen Antipsychotika und Placebo für keines der einzelnen suizidalen Ereignisse signifikant erhöht oder erniedrigt:

Für das Ereignis „Todesfall durch Suizid“ lag das RR bei 0,27 (95 %-Konfidenzintervall 0,05 - 1,41, $I^2 = 0,0$ %). Für das Ereignis „Suizidversuch“ lag das RR bei 0,92 (95 %-Konfidenzintervall = 0,49 - 1,72, $I^2 = 0,0$ %). Für das Ereignis „Suizidgedanken“ lag das RR bei 0,89 (95 %-Konfidenzintervall = 0,55 - 1,44, $I^2 = 0,0$ %). Für das Ereignis „Suizidales Verhalten“ lag das RR bei 0,96 (95 %-Konfidenzintervall 0,11 - 8,21, $I^2 = 0,0$ %). Für das Ereignis „Absichtliches selbstverletzendes Verhalten“ lag das RR bei 1,73 (95 %-Konfidenzintervall = 0,29 - 10,43, $I^2 = 0,0$ %). Das RR für das Ereignis „Absichtliche Überdosis“ war nicht auswertbar.

4.6 Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Berechnung der Häufigkeit für „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ bei Minimalwert-Schätzung (Sensitivitätsanalyse)

Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Minimalwert-Schätzung durchgeführt (siehe hierzu Abschnitt 3.3.2).

Die Angaben aus Tabelle 7 sind bis auf die letzte Spalte, in der die Häufigkeiten für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ angegeben sind, identisch mit den Angaben aus Tabelle 6.

Tabelle 7: Häufigkeit und Art suizidaler Ereignisse in klinischen Studien, Minimalwert-Schätzung

	Todesfall durch Suizid	Suizidversuch	Suizidgedanken	Suizidales Verhalten	Absichtliches selbstverletzendes Verhalten	Absichtliche Überdosis	Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst
Alle Interventionen n= 28022	Häufigkeit: 0,021 % 95 %-KI: 0,004 % - 0,039 % 6 Ereignisse	Häufigkeit: 0,178 % 95 %-KI: -0,991 % - 1,348 % 50 Ereignisse	Häufigkeit: 0,261 % 95 %-KI: 0,201 % - 0,32 % 73 Ereignisse	Häufigkeit: 0,011 % 95 %-KI: -0,001 % - 0,023 % 3 Ereignisse	Häufigkeit: 0,021 % 95 %-KI: -0,004 % - 0,039 % 6 Ereignisse	Häufigkeit: 0,011 % 95 %-KI: -0,001 % - 0,023 % 3 Ereignisse	Häufigkeit: 0,439 % 95 %-KI: 0,362 % - 0,516 % 123 Ereignisse
Alle Antipsychotika n= 19092	Häufigkeit: 0,01 % 95 %-KI: -0,004 % - 0,025 % 2 Ereignisse	Häufigkeit: 0,178 % 95 %-KI: 0,118 % - 0,238 % 34 Ereignisse	Häufigkeit: 0,246 % 95 %-KI: 0,176 % - 0,316 % 47 Ereignisse	Häufigkeit: 0,01 % 95 %-KI: -0,004 % - 0,025 % 2 Ereignisse	Häufigkeit: 0,021 % 95 %-KI: -0,0004 % - 0,041 % 4 Ereignisse	Häufigkeit: 0,0 % 95 %-KI: keine Angabe. 0 Ereignisse	Häufigkeit: 0,403 % 95 %-KI: 0,313 % - 0,493 % 77 Ereignisse
Placebo n= 8930	Häufigkeit: 0,045 % 95 %-KI: -0,001 % - 0,089 % 4 Ereignisse	Häufigkeit: 0,179 % 95 %-KI: 0,091 % - 0,267 % 16 Ereignisse	Häufigkeit: 0,291 % 95 %-KI: 0,179 % - 0,403 % 26 Ereignisse	Häufigkeit: 0,011 % 95 %-KI: -0,011 % - 0,033 % 1 Ereignis	Häufigkeit: 0,022 % 95 %-KI: -0,009 % - 0,053 % 2 Ereignisse	Häufigkeit: 0,034 % 95 %-KI: -0,004 % - 0,072 % 3 Ereignisse	Häufigkeit: 0,504 % 95 %-KI: 0,357 % - 0,651 % 46 Ereignisse

n= Anzahl der dieser Intervention zugeordneten Patienten

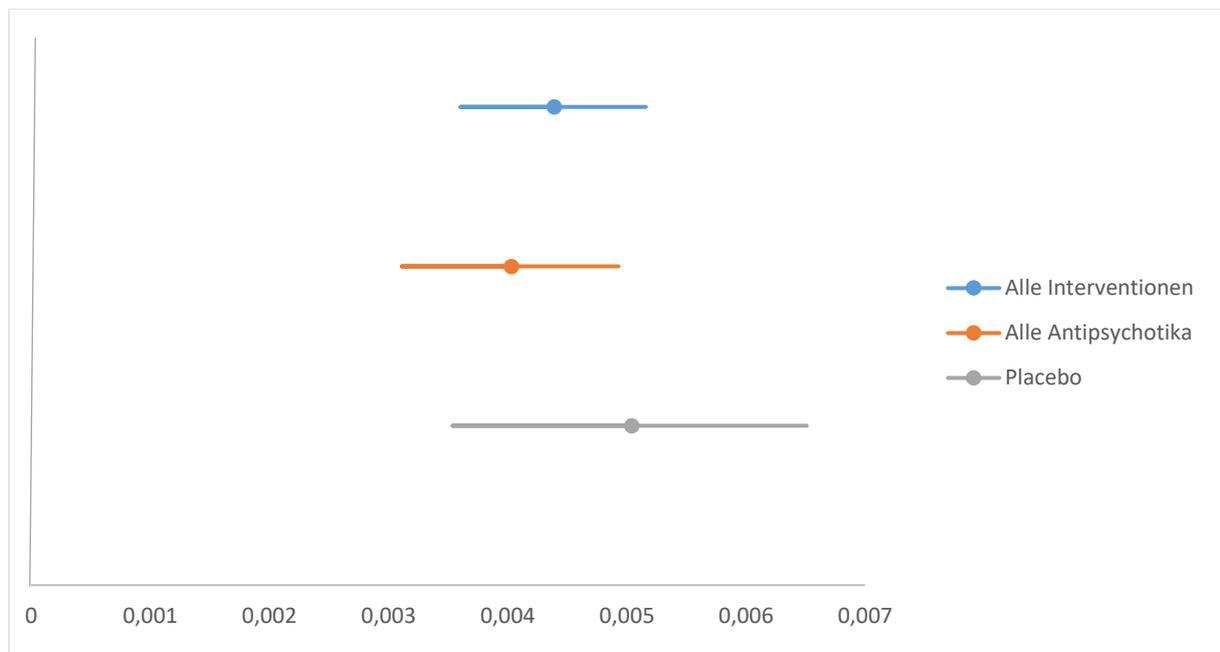


Abbildung 4: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jedliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter allen Interventionen zusammengenommen, allen Antipsychotika zusammengenommen und Placebo, Minimalwert-Schätzung

In der letzten Spalte ergibt sich bei der Minimalwert-Schätzung eine gegenüber dem primären Outcome (Maximalwert-Schätzung, siehe oben und Methodik Kapitel 3.3.1) um 18 geringere Fallzahl für alle suizidalen Ereignisse zusammengenommen (Häufigkeit 0,44 %).

Von den 18 Fällen entfallen 12 der Fälle auf die Antipsychotika (Häufigkeit bei Minimalwert-Schätzung 0,4 %) und 6 auf Placebo (Häufigkeit bei Minimalwert-Schätzung 0,5 %). Der Fisher-Exakt-Test ergab für den Unterschied der Häufigkeit zwischen der Einnahme eines Antipsychotikums und der Einnahme von Placebo einen p-Wert von 0,21. Auch metanalytisch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (Relatives Risiko = 0,79, 95 %-Konfidenzintervall = 0,54 - 1,13, $I^2 = 0,0\%$).

4.7 Die Häufigkeit suizidaler Ereignisse in Untergruppen

In dem folgenden Abschnitt werden die Häufigkeiten für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ für die unter Abschnitt 3.3.3 erläuterten Untergruppeneinteilungen aufgeführt.

4.7.1 Untergruppeneinteilung: Die einzelnen Antipsychotika

Nach der unter Abschnitt 3.1. beschriebenen Literaturrecherche und Studienselektion fanden sich zu folgenden Antipsychotika Daten: Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Chlorpromazin, Haloperidol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon und Zotepin.

In der nachfolgenden Tabelle sind für jedes Antipsychotikum sowie für Placebo die Anzahl der Studienteilnehmer der jeweiligen Intervention, die Anzahl der suizidalen Ereignisse sowie die daraus berechneten Häufigkeiten mit den 95 %-Konfidenzintervallen angegeben.

Tabelle 8: Untergruppeneinteilung: die einzelnen Antipsychotika

Intervention	Anzahl Studienteilnehmer	Anzahl der Ereignisse	Häufigkeit	95 %-KI, untere Grenze	95 %-KI, obere Grenze
Placebo	8930	52	0,582 %	0,425 %	0,74 %
Amisulprid	92	0	0,0 %	k.A.	k.A.
Aripiprazol	2569	6	0,234 %	0,047 %	0,42 %
Asenapin	1546	4	0,259 %	0,006 %	0,512 %
Brexpiprazol	1406	2	0,142 %	-0,055 %	0,339 %
Chlorpromazin	53	0	0,0 %	k.A.	k.A.
Haloperidol	933	3	0,322 %	-0,042 %	0,685 %

Iloperidon	1369	5	0,362 %	0,046 %	0,685 %
Lurasidon	1911	4	0,262 %	0,033 %	0,491 %
Olanzapin	2372	7	0,295 %	0,077 %	0,513 %
Paliperidon	3969	41	1,033 %	0,718 %	1,348 %
Quetiapin	1022	3	0,294 %	-0,038 %	0,625 %
Risperidon	1520	13	0,855 %	0,392 %	1,318 %
Ziprasidon	175	0	0,0 %	k.A.	k.A.
Zotepin	155	0	0,0 %	k.A.	k.A.

k.A. = keine Angabe

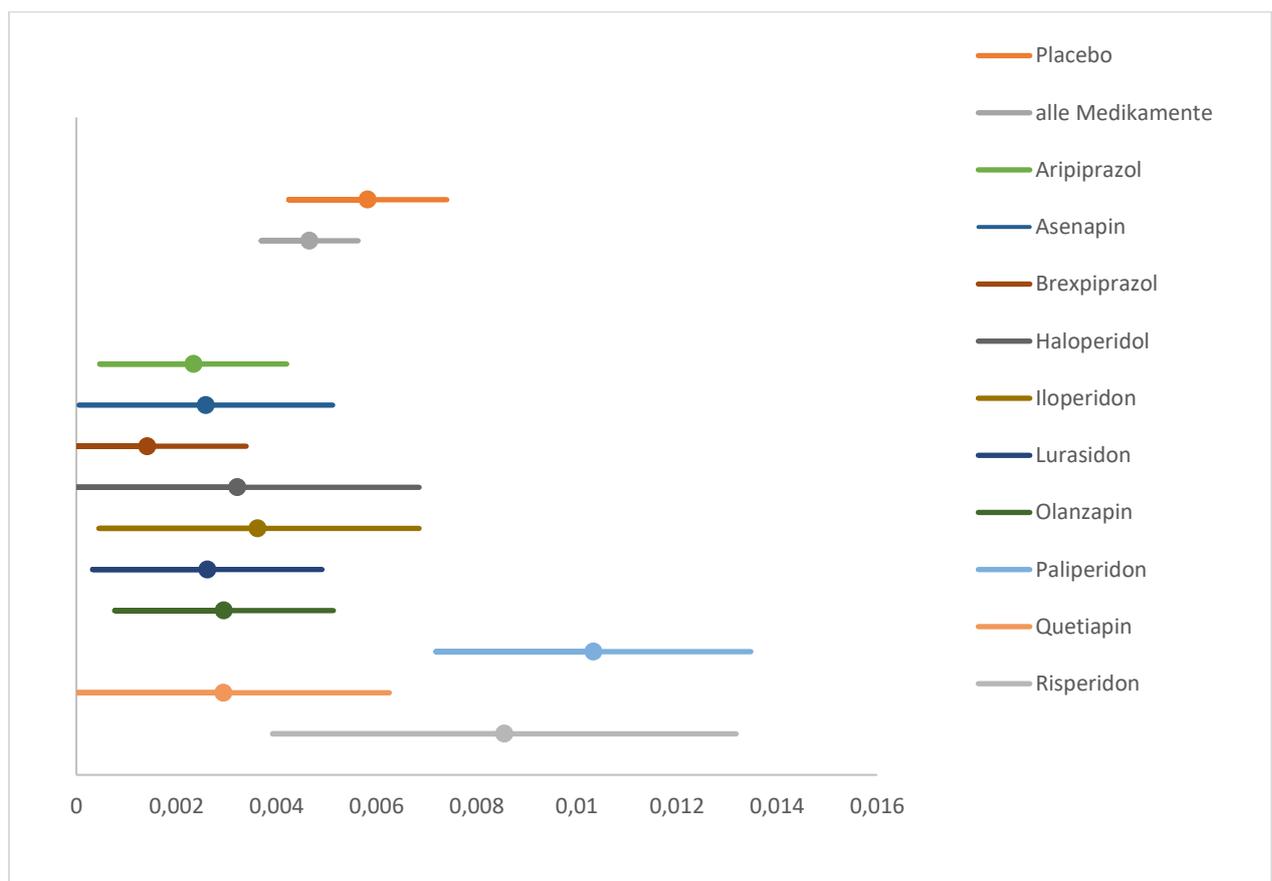


Abbildung 5: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jedliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den einzelnen Antipsychotika und Placebo

Tabelle 8 sowie Abbildung 5 zeigen, dass unter der Einnahme von Paliperidon und Risperidon die meisten suizidalen Handlungen erfasst wurden (Häufigkeiten 1,03 % und 0,86 %).

Unter der Einnahme von Amisulprid, Chlorpromazin, Ziprasidon sowie Zotepin wurden keine suizidalen Ereignisse erfasst.

Die Häufigkeiten unter den restlichen Antipsychotika liegen zwischen 0,23 % (Aripiprazol) und 0,36 % (Iloperidon).

Im Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,001, was einen Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen darstellt.

Für die Medikamente Amisulprid (0,0 %), Aripiprazol (0,23 %), Asenapin (0,26 %), Brexpiprazol (0,14 %) Chlorpromazin (0,0 %), Haloperidol (0,32 %), Iloperidon (0,36 %), Lurasidon (0,26 %), Olanzapin (0,3 %), Quetiapin (0,29 %), Ziprasidon (0,0 %) und Zotepin (0,0 %) wurden geringere Häufigkeiten im Vergleich zu der Einnahme von Placebo (0,58 %) beobachtet ($p = 1,0$, $p = 0,03$, $p = 0,13$, $p = 0,03$, $p = 1,0$, $p = 0,48$, $p = 0,43$, $p = 0,04$, $p = 0,11$, $p = 0,37$, $p = 0,63$ und $p = 1,0$ für die Medikamente in der genannten Reihenfolge im Vergleich zu Placebo als Referenzgruppe).

Für die Medikamente Paliperidon (1,03 %) und Risperidon (0,86 %) wurden höhere Häufigkeiten im Vergleich zu Placebo beobachtet ($p = 0,01$ und $p = 0,22$ für die Medikamente in der genannten Reihenfolge im Vergleich zu Placebo als Referenzgruppe).

Metaanalytisch zeigte sich für keines der einzelnen Antipsychotika ein signifikanter Unterschied zu Placebo und auch der Test für Subgruppenunterschiede war unauffällig ($p = 0,99$):

Für die einzelnen Antipsychotika ergaben sich im Vergleich mit Placebo die folgenden relativen Risiken (mit 95 %-Konfidenzintervallen):

Amisulprid 0,3 (95 %-KI= 0,01 - 7,29), Aripiprazol 0,87 (95 %-KI = 0,25 - 3,09), Asenapin 0,96 (95 %-KI= 0,27 - 3,36), Chlorpromazin 0,33 (95 %-KI = 0,01 - 8,0), Haloperidol 1,0 (95 %-KI = 0,2 - 4,92), Iloperidon 0,66 (95 %-KI= 0,14 - 3,12), Lurasidon 0,43 (95 %-KI= 0,13 - 1,4), Olanzapin 0,89 (95 %-KI = 0,33 - 2,34), Paliperidon 0,9 (95 %-KI= 0,54 - 1,51), Quetiapin 0,46 (95 %-KI = 0,13 - 1,63), Risperidon 1,02 (95 %-KI = 0,41 - 2,52) und Zotepin 0,33 (95 %-KI = 0,01 - 8,0) mit

einem I^2 von jeweils 0,0 %. Die Vergleiche von Brexpiprazol und Ziprasidon mit Placebo waren nicht auswertbar.

4.7.2 Untergruppeneinteilung: Typische und atypische Antipsychotika

In der nachfolgenden Tabelle ist die Einteilung der Antipsychotika in typische und atypische Antipsychotika mit der jeweiligen Anzahl der Studienteilnehmer angegeben. Zusätzlich sind die Anzahl der suizidalen Ereignisse mit den daraus berechneten Häufigkeiten und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle aufgeführt.

Tabelle 9: Untergruppeneinteilung: typische und atypische Antipsychotika

Intervention	Anti- psychotika	Anzahl Studien- teil- nehmer	Anzahl Er- eignisse	Häufigkeit	95 %- KI, untere Grenze	95 %- KI, obere Grenze
typische Anti- psychotika	Chlorpromazin, Haloperidol	986	3	0,304 %	-0,04 %	0,648 %
Atypische Anti- psychotika	Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Zotepin	18106	86	0,475 %	0,375 %	0,575 %
Placebo		8930	52	0,582 %	0,425 %	0,74 %

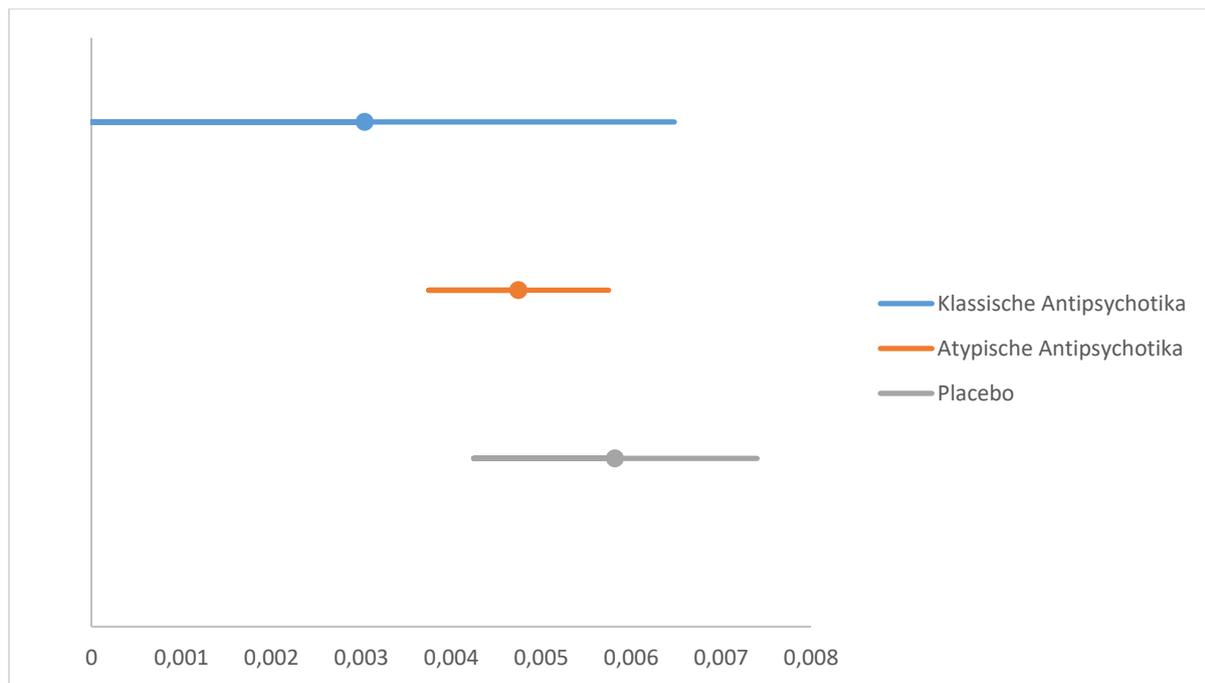


Abbildung 6: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den typischen und atypischen Antipsychotika und Placebo

Die Untersuchung an der Untergruppe zeigt, dass die Häufigkeiten für suizidale Ereignisse sowohl in der Gruppe der typischen Antipsychotika als auch in der Gruppe der atypischen Antipsychotika geringer sind als unter Placebo (Häufigkeiten 0,3 % und 0,48 %, Häufigkeit unter Placebo 0,58 %).

Im Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,38. Es besteht also kein Hinweis über zufällige Unterschiede zwischen den Gruppen.

Metaanalytisch war der Unterschied zu Placebo sowohl für typische Antipsychotika (RR = 0,75, 95 %-Konfidenzintervall = 0,17 - 3,33) als auch für atypische Antipsychotika (RR = 0,82, 95 %-Konfidenzintervall = 0,58 - 1,16) nicht signifikant. Der Test für Subgruppenunterschiede basierend auf dem relativen Risiko ergab einen p-Wert von 0,91.

4.7.3 Untergruppeneinteilung: Die neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismen der Antipsychotika

Der nachfolgenden Tabelle lassen sich die den jeweiligen Wirkungsmechanismen-Gruppen zugehörigen Antipsychotika (entsprechend der neuroscience-based-nomenclature), die Anzahl der Studienteilnehmer in den jeweiligen Gruppen sowie die aus der Anzahl der suizidalen Ereignisse berechneten Häufigkeiten mit 95%-Konfidenzintervall entnehmen.

Tabelle 10: Untergruppeneinteilung: die Wirkungsmechanismen der Antipsychotika

Neurotransmitter	Wirkungs-Mechanismus	Anti- psychotika	Anzahl Studien- teil- nehmer	Anzahl Er- eignisse	Häufig- keit	95 %-KI, untere Grenze	95 %-KI, obere Grenze
Dopamin	Rezeptor- antagonist (<i>D₂</i>)	Amisulprid, Haloperidol	1025	3	0,293 %	-0,039 %	0,623 %
Dopamin, Serotonin	Rezeptor- antagonist (<i>D₂</i> , <i>5HT₂</i>)	Chlor- promazin, lloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Ziprasidon, Zotepin,	6035	16	0,265 %	0,135 %	0,395 %
Dopamin, Serotonin	Partieller Rezeptor- agonist (<i>D₂</i> , <i>5HT_{1A}</i>)	Aripiprazol, Brex- piprazol	3975	8	0,201 %	0,062 %	0,341 %
Dopamin, Serotonin, Noradrenalin	Rezeptor- antagonist (<i>D₂</i> , <i>5-HT₂</i> , <i>NE alpha-2</i>)	Asenapin, Risperidon, Paliperidon	7035	58	0,824 %	0,613 %	1,036 %
Dopamin, Serotonin, Noradrenalin	Rezeptor- antagonist (<i>D₂</i> , <i>5-HT₂</i>) und Noradrenalin- Wiederaufna- hmehemmer durch Metabolit Norquetiapin	Quetiapin	1022	3	0,294 %	-0,038 %	0,625 %
Placebo			8930	52	0,582 %	0,425 %	0,74 %

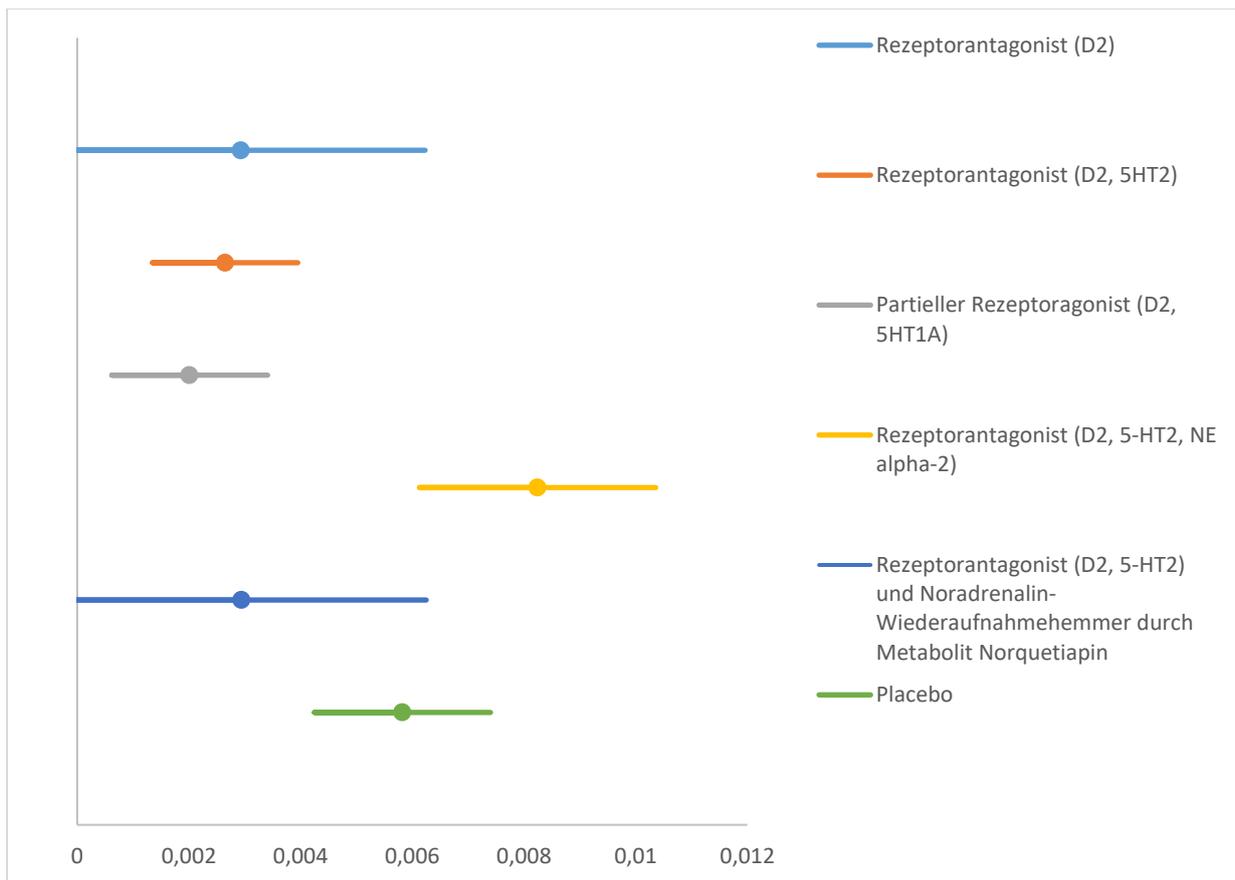


Abbildung 7: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jedliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ für die Einteilung der Antipsychotika nach dem Wirkungsmechanismus und für Placebo

Die Gruppierung nach den Wirkungsmechanismen der Antipsychotika zeigt, dass alle Gruppen für den gepoolten Outcome ähnliche Häufigkeiten aufweisen (zwischen 0,2 % und 0,29 %), bis auf die Gruppe der „Rezeptorantagonisten (D₂, 5-HT₂, NE alpha-2)“, bestehend aus Asenapin, Risperidon und Paliperidon (Häufigkeit 0,82 %).

Die Häufigkeit unter der Einnahme von Placebo liegt mit 0,58 % unter der Häufigkeit der Gruppe der „Rezeptorantagonisten (D₂, 5-HT₂, NE alpha-2)“, aber über den Häufigkeiten der anderen Gruppen.

Der p-Wert für den Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen liegt bei $p = 0,05$.

Zunächst wurde die Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse unter Placebo (Referenzgruppe) mit der Häufigkeit der Gruppen verglichen, unter denen eine geringere Häufigkeit als unter Placebo ermittelt wurde.

Hier ergibt die Anwendung des Fisher-Exakt-Tests für den Vergleich von Placebo mit der Gruppe der „Partiellen Rezeptoragonisten (D₂, 5HT_{1A})“, der „Rezeptorantagonisten (D₂, 5HT₂)“, der „Rezeptorantagonisten (D₂)“ sowie der „Rezeptorantagonisten (D₂, 5-HT₂) und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer durch den Metabolit Norquetiapin“ p-Werte von $p = 0,003$, $p = 0,004$, $p = 0,37$ und $p = 0,37$.

Anschließend wurden die Fallzahlen unter Placebo mit den Fallzahlen unter der Gruppe der „Rezeptorantagonisten (D₂, 5-HT₂, NE alpha-2)“ verglichen, unter welcher mehr suizidale Ereignisse erfasst wurden als unter Placebo. Hier ergab die Anwendung des Fisher-Exakt-Tests einen p-Wert von $p = 0,07$.

Metaanalytisch war für keine der Antipsychotika-Gruppen das relative Risiko im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht oder erniedrigt und auch der Test für Subgruppenunterschiede erbrachte keine Evidenz für systematische Unterschiede im relativen Risiko zwischen den Gruppen ($p = 0,66$).

Im Vergleich mit Placebo ergaben sich für die jeweiligen Antipsychotikagruppen folgende relative Risiken:

„Rezeptorantagonisten (D₂)“: 0,74 (95 %-KI = 0,17 - 3,26, $I^2 = 0,0$ %),
„Rezeptorantagonisten (D₂, 5-HT₂)“: 0,59 (95 %-KI = 0,3 - 1,16, $I^2 = 0,0$ %), „Partielle Rezeptoragonisten (D₂, 5-HT_{1A})“: 1,19 (95 %-KI = 0,36 - 3,89, $I^2 = 0,0$ %),
„Rezeptorantagonisten (D₂, 5-HT₂, NE alpha-2)“: 0,92 (95 %-KI = 0,6 - 1,41, $I^2 = 0,0$ %) und „Rezeptorantagonisten (D₂, 5-HT₂) und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer durch den Metabolit Norquetiapin“ 0,46 (95 %-KI = 0,13 - 1,64, $I^2 = 18,9$ %).

4.7.4 Untergruppeneinteilung: Die Darreichungsform der Antipsychotika

Bei der vierten Einteilung in Untergruppen wurden die Antipsychotika Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon nach ihrer Darreichungsform in die Gruppen „orale Darreichungsform“ sowie „intramuskuläre Depot-Darreichungsform“ eingeteilt, da nur für diese vier Antipsychotika in den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studien eine orale und eine intramuskuläre Depot-Darreichungsform vorlag.

Neben diesen zwei Gruppen gibt es auch drei Studien mit insgesamt 885 Studienteilnehmern in den Medikamentenarmen, in denen die oben genannten Antipsychotika innerhalb der jeweiligen Studie sowohl oral als auch als intramuskulär verabreicht werden konnten und somit unklar war, wie viele Studienteilnehmer die Medikation oral und wie viele Studienteilnehmer die Medikation intramuskulär verabreicht bekamen. Diese Studien wurden in der vorliegenden Untergruppeneinteilung nicht berücksichtigt. Bei vier Studien mit insgesamt 887 Studienteilnehmern in den Medikamentenarmen wurde die Medikation zwar intramuskulär verabreicht, allerdings nicht als Depot-Medikation, sondern im Rahmen einer Akutmedikation, sodass diese Studien ebenfalls nicht in die Analyse mit einfließen.

Der folgenden Tabelle lassen sich die Anzahl der Studienteilnehmer, die die Medikation nach der oben genannten Darreichungsform verabreicht bekamen, die Anzahl der suizidalen Ereignisse sowie die daraus berechneten Häufigkeiten mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen zu entnehmen.

Tabelle 11: Untergruppeneinteilung: die Darreichungsform der Antipsychotika

Darreichungsform	Anzahl Studienteilnehmer	Anzahl der Ereignisse	Häufigkeit	95 %-KI, untere Grenze	95 %-KI, obere Grenze
Oral	6246	30	0,48 %	0,309 %	0,652 %
Intramuskulär	2763	28	1,013 %	0,64 %	1,387 %

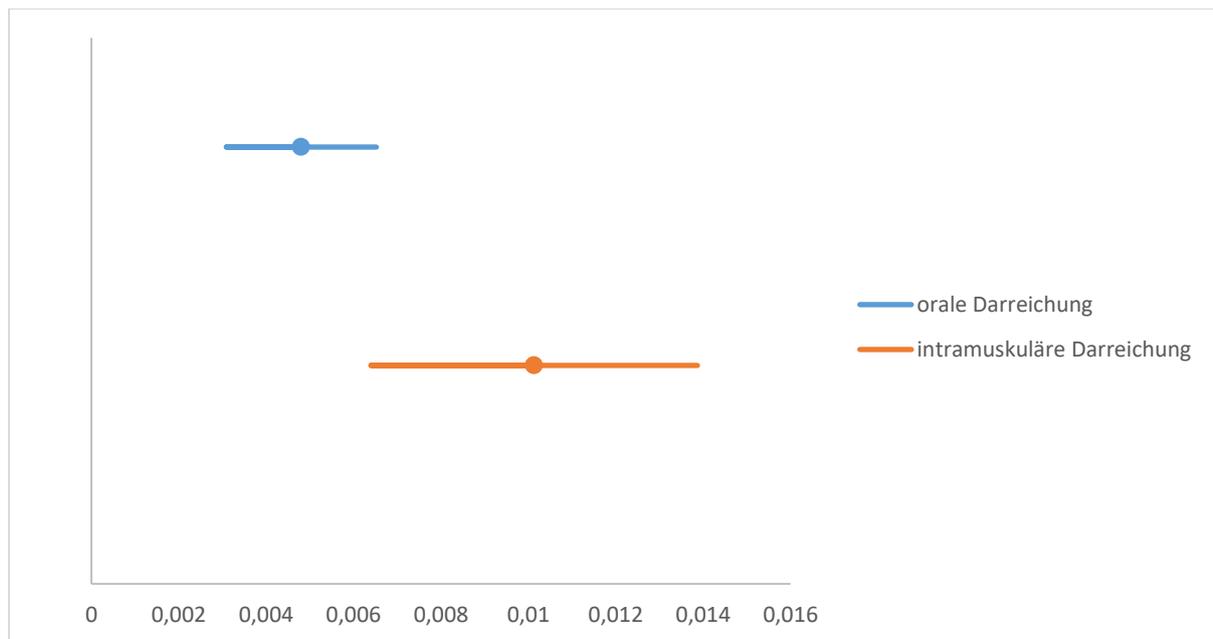


Abbildung 8: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ für die Gruppierung nach der Darreichungsform der Antipsychotika Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon

Die vorgenommene Analyse zeigt, dass die Häufigkeit für suizidale Handlungen unter den Studienteilnehmern, die die genannten Antipsychotika als Depotmedikation intramuskulär verabreicht bekamen, höher war als unter denjenigen, die die Antipsychotika oral verabreicht bekamen (Häufigkeiten 1,01 % und 0,48 %). Dieser Unterschied erwies sich nach Anwendung des Fisher-Exakt-Tests als statistisch signifikant ($p = 0,01$, $\alpha = 0,05$).

Metaanalytisch ergab sich für keine der Applikationsformen ein statistisch signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen Antipsychotikum und Placebo. Für den Vergleich zwischen der Einnahme eines oralen Antipsychotikums mit der Gabe von Placebo ergab sich ein RR von 0,8 (95 %-Konfidenzintervall 0,46 - 1,39, $I^2 = 0,0$ %). Für den Vergleich zwischen der Einnahme eines Antipsychotikums, das intramuskulär als Depot verabreicht wurde mit Placebo ergab sich ein RR von 1,01 (95 %-Konfidenzintervall 0,53 - 1,93, $I^2 = 0,0$ %).

Der Test für Subgruppenunterschiede basierend auf dem relativen Risiko für alle Medikamente ergab einen p-Wert von $p = 0,58$.

4.7.5 Untergruppeneinteilung: Die Altersgruppen der Studienteilnehmer

Für die fünfte Analyse wurden die Studienteilnehmer in drei Altersgruppen eingeteilt. Eine Studie mit 27 Studienteilnehmern schloss Studienteilnehmer aus unterschiedlichen Altersgruppen ein, sodass diese Studie nicht berücksichtigt wurde.

Der folgenden Tabelle lassen sich die Anzahl der zu der jeweiligen Altersgruppe zugehörigen Studienteilnehmer, die Anzahl der suizidalen Ereignisse sowie die daraus berechneten Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen entnehmen.

Tabelle 12: Untergruppeneinteilung: die Altersgruppen der Studienteilnehmer

Altersgruppe	Anzahl Studien- teilnehmer	Anzahl der Ereignisse	Häufigkeit	95% KI, untere Grenze	95% KI, obere Grenze
0 - 18 Jahre	1697	7	0,412 %	0,108 %	0,717 %
18 - 65 Jahre	26184	134	0,512 %	0,425 %	0,598 %
65 Jahre und älter	114	0	0,0 %	k.A.	k.A.

k.A. = keine Angabe

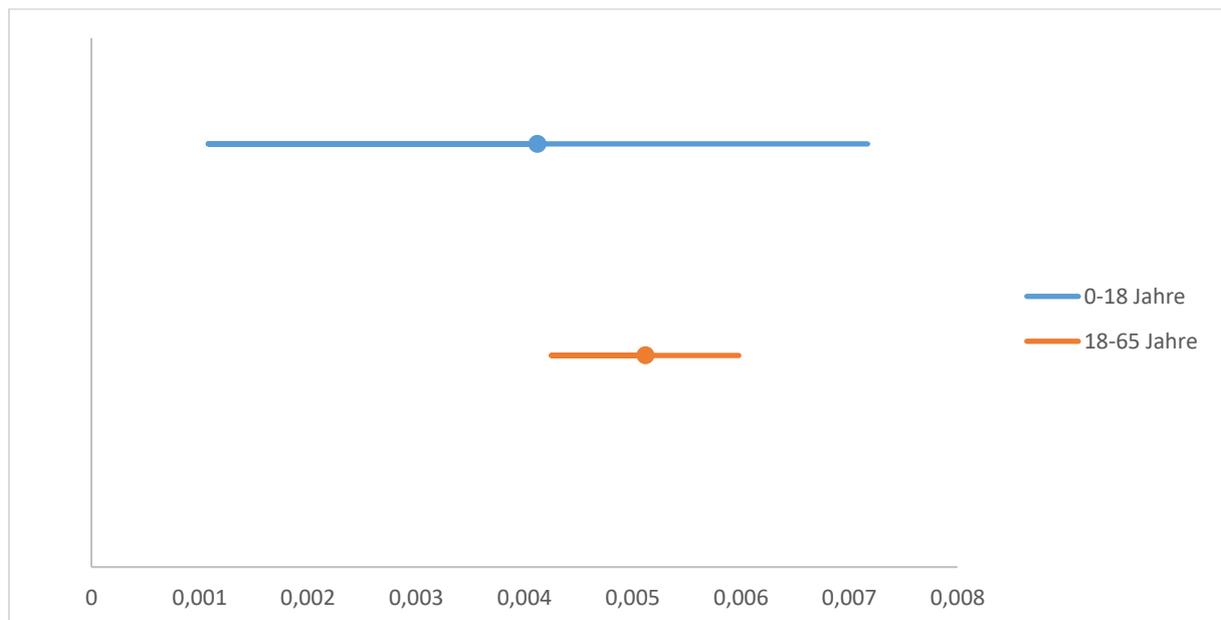


Abbildung 9: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den verschiedenen Altersgruppen

Die Untersuchung an der Untergruppe zeigt, dass die Häufigkeit für suizidale Handlungen sowie Suizidgedanken in der Gruppe der 18 - 65-Jährigen geringfügig höher ist als in der Gruppe der unter 18-Jährigen (Häufigkeiten 0,51 % und 0,41 %).

In der Gruppe der über 65-Jährigen wurden keine suizidalen Handlungen erfasst, allerdings ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer in dieser Altersgruppe eingeschränkt.

Im Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,85, was auf keine überzufälligen Unterschiede zwischen den Gruppen hinweist.

Bei dieser Analyse wurde dargestellt, wie häufig suizidale Ereignisse in den verschiedenen Altersgruppen auftreten. Für Patientencharakteristika (hier das Alter) liegen in den Originalstudien keine Randomisierung vor (die Patienten wurden beispielsweise nicht zufällig den über 65-Jährigen oder der unter 18-Jährigen zugeteilt) und daher war für die Fragestellung, ob Suizidalität in den unterschiedlichen Altersgruppen unterschiedlich häufig ist, keine vergleichende metaanalytische Auswertung möglich (siehe hierzu Abschnitt 3.3.4 „Statistische Methodik und Software“).

4.7.6 Untergruppeneinteilung: Die Studien gruppiert nach Frauenanteil

In der sechsten Untergruppeneinteilung wurden die Studien in fünf Gruppen mit unterschiedlichen Frauenanteilen in % eingeteilt. Der folgenden Tabelle lassen sich die Anzahl der zu der Gruppe zugehörigen Studienteilnehmer, die Anzahl der suizidalen Ereignisse sowie die daraus berechneten Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen entnehmen.

Tabelle 13: Untergruppeneinteilung: die Studien gruppiert nach Frauenanteil in Prozent (%)

Frauenanteil in Prozent (%)	Anzahl Studienteilnehmer	Anzahl der Ereignisse	Häufigkeit	95 %-KI, untere Grenze	95 %-KI, obere Grenze
0- 20 %	2053	12	0,585 %	0,255 %	0,914 %
20- 40 %	19140	100	0,522 %	0,42 %	0,625 %
40- 60 %	6296	27	0,429 %	0,267 %	0,59 %
60- 80 %	533	2	0,375 %	-0,144 %	0,894 %
80- 100 %	-	-	-	-	-

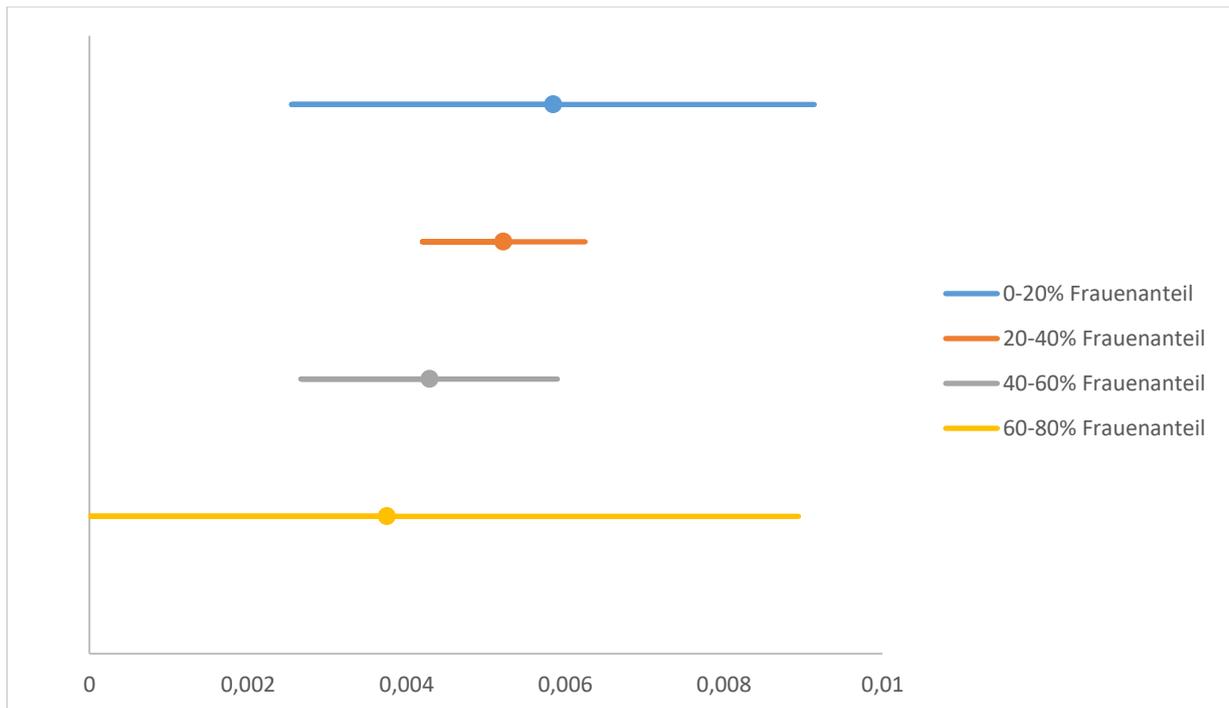


Abbildung 10: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den Gruppen mit unterschiedlichem Frauenanteil in Prozent (%)

Es zeigt sich, dass die prozentuale Zunahme des Frauenanteils in den Studien mit einer Abnahme der Häufigkeit für suizidale Ereignisse einhergeht (Häufigkeit in der Gruppe mit 0 - 20 % Frauenanteil: 0,59 %, Häufigkeit in der Gruppe mit 60 - 80 % Frauenanteil: 0,38 %).

Im Fisher-Exakt-Test ergab sich über alle Gruppen ein p-Wert von 0,75, daher besteht kein Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ebenso wie bei der Einteilung der Studienteilnehmer in die Altersgruppen ist auch hier für die Fragestellung, ob Suizidalität bei unterschiedlicher Geschlechterzusammensetzung unterschiedlich häufig ist, keine vergleichende metaanalytische Auswertung möglich.

4.7.7 Untergruppeneinteilung: Das Setting der Studien

Bei der siebten Untergruppeneinteilung wurden die Studien nach dem Setting eingeteilt.

Bei 10 Studien mit insgesamt 2278 Studienteilnehmern wurde keine Angabe zu dem Setting der jeweiligen Studie gemacht, sodass diese Studien nicht in die Analyse mit einfließen.

Der folgenden Tabelle lassen sich die Anzahl der zu der jeweiligen Gruppe zugehörigen Studienteilnehmer, die Anzahl der suizidalen Ereignisse sowie die daraus berechneten Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen entnehmen.

Tabelle 14: Untergruppeneinteilung: das Setting der Studien

Setting	Anzahl Studien- teilnehmer	Anzahl der Ereignisse	Häufigkeit	95 %-KI, untere Grenze	95 %-KI, obere Grenze
Stationär	19759	96	0,486 %	0,389 %	0,583 %
Ambulant	2448	17	0,694 %	0,366 %	1,023 %
Gemischt	3537	22	0,622 %	0,363 %	0,881%

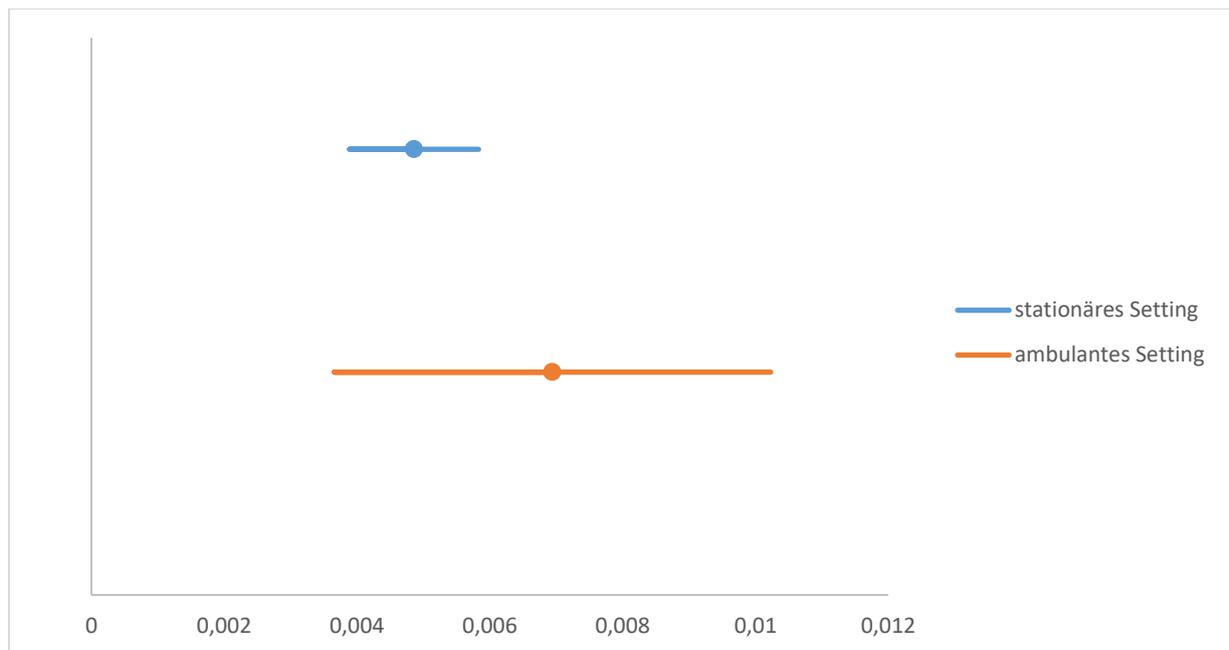


Abbildung 11: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den Gruppen mit unterschiedlichem Studiensetting

Bei Betrachten der Tabelle 14 zeigt sich, dass bei den ambulant durchgeführten Studien die Häufigkeit für suizidale Ereignisse höher ist als bei den stationär durchgeführten Studien (Häufigkeit 0,69 % gegenüber 0,49 %). Die Häufigkeit in den Studien mit gemischtem Setting liegt mit einer Häufigkeit von 0,62 % dazwischen.

Im Fisher-Exakt-Test ergab sich über alle Gruppen ein p-Wert von 0,24, daher besteht kein Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen.

Wie in den beiden vorigen Untergruppenanalysen war für die bei dieser Untergruppeneinteilung untersuchte Fragestellung, ob in unterschiedlichen Studiensettings Suizidalität unterschiedlich häufig ist, keine vergleichende metaanalytische Auswertung möglich.

4.7.8 Untergruppeneinteilung: Die Studiendauer

Bei der Analyse der Studien nach der Studiendauer wurden die Studien in drei Gruppen eingeteilt.

Bei 5 Studien mit insgesamt 1238 Studienteilnehmern wurde keine Angabe zu der Studiendauer gemacht, sodass diese Studien nicht in der nachfolgenden Analyse berücksichtigt wurden.

Der folgenden Tabelle lassen sich die Anzahl der zu der jeweiligen Gruppe zugehörigen Studien und Studienteilnehmer, die Anzahl der suizidalen Ereignisse sowie die daraus berechneten Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen entnehmen.

Tabelle 15: Untergruppeneinteilung: die Studiendauer

Studien-dauer	Anzahl der Studien-teilnehmer	Anzahl der Ereignisse	Häufigkeit	95 %-KI, untere Grenze	95 %-KI, obere Grenze
Sehr kurz (bis einschließlich 5 Tage)	1225	0	0,0 %	k.A.	k.A.
Kurz (bis drei Monate)	23141	122	0,527 %	0,434 %	0,621 %
Mittel bis lang (länger als drei Monate)	2418	7	0,289 %	0,075 %	0,504 %

k.A. = keine Angabe

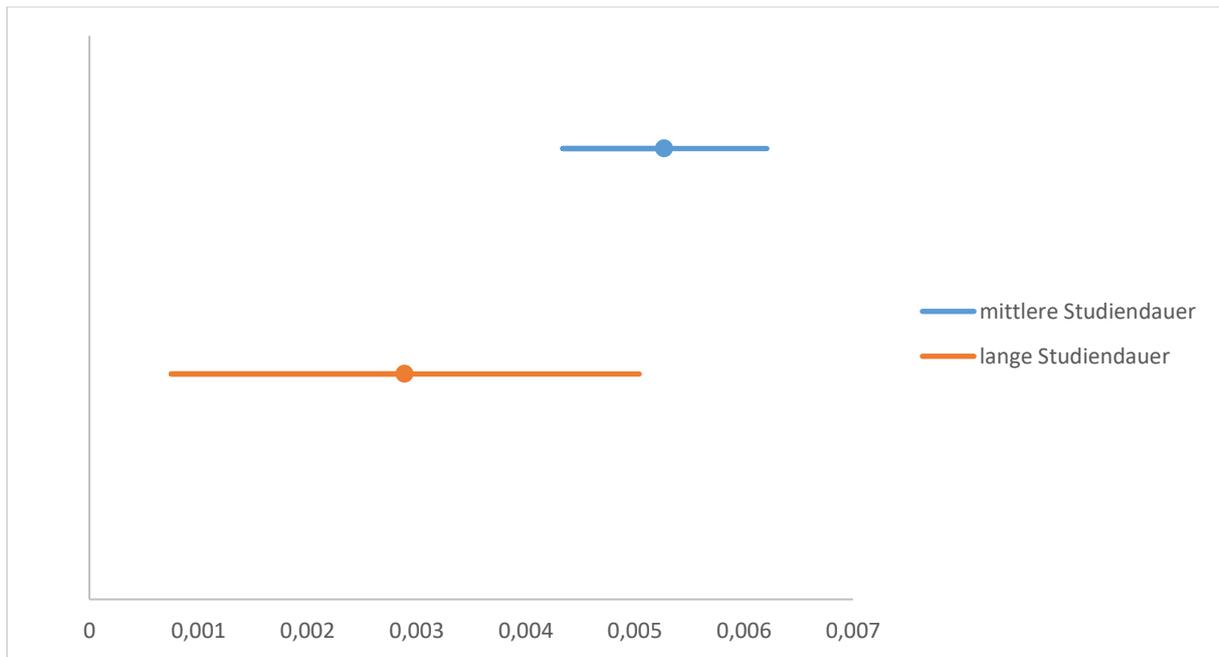


Abbildung 12: Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ unter den Gruppen mit unterschiedlicher Studiendauer

Bei der Gruppierung der Studien nach ihrer Dauer zeigt sich, dass in den Studien der Kategorie „sehr kurze Studiendauer (bis einschließlich 5 Tage)“ keine suizidalen Ereignisse auftraten.

Die meisten Studien lassen sich der Kategorie „kurze Studiendauer (6 Tage bis 3 Monate)“ zuordnen, sodass hier mit 23141 Studienteilnehmern die breiteste Datengrundlage besteht. Die Häufigkeit für suizidale Ereignisse beträgt in dieser Gruppe 0,53 %.

Der Kategorie „mittlere bis lange Studiendauer (länger als drei Monate)“ gehören insgesamt 2418 Studienteilnehmer an. Hier beträgt die Häufigkeit für suizidale Ereignisse 0,29 %.

Im Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,004, was einen Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen darstellt.

Mit dem Fisher-Exakt-Test wurden die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse unter den Gruppen auf statistische Signifikanz überprüft. Der Vergleich der Studien der Kategorie „sehr kurze Studiendauer“ mit den Studien kurzer Dauer ergibt einen p-Wert von 0,003. Der Vergleich der Studien der Kategorie „sehr

kurze Studiendauer“ mit den Studien der Kategorie „mittlere bis lange Studiendauer“ ergibt einen p-Wert von 0,1 und der Vergleich der Studien der Kategorien „kurze Studiendauer“ und „mittlere bis lange Studiendauer“ einen p-Wert von 0,13.

Auch für die hier untersuchte Fragestellung, ob die Studiendauer mit einer unterschiedlichen Häufigkeit für das Auftreten suizidaler Ereignisse einhergeht, war keine vergleichende metaanalytische Auswertung möglich.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Um die Häufigkeit suizidalen Verhaltens bei Schizophrenie unter der Behandlung mit Antipsychotika im Rahmen klinischer Studien zu untersuchen, wurden die absoluten Häufigkeiten für suizidale Ereignisse basierend auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (serious adverse events, SAEs) unter 14 verschiedenen Antipsychotika sowie unter Placebo ermittelt.

Hierfür wurden die suizidalen Ereignisse aus 98 randomisierten, placebokontrollierten Studien mit insgesamt 28022 Studienteilnehmern erfasst und daraus anschließend Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen berechnet (Ozbilen, Adams & Marley, 2012; Ozbilen und Adams, 2009). Damit wurde in der vorliegenden Arbeit - meines Wissens nach - das erste Mal die Häufigkeit suizidalen Verhaltens anhand von SAEs in klinischen Studien ermittelt.

Bei der Übersichtsanalyse zeigte sich, dass die Häufigkeit für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ für alle Interventionen zusammengenommen (Antipsychotika und Placebo) bei etwa 0,5 % lag, was bedeutet, dass durchschnittlich bei jedem 200. Studienteilnehmer ein solches Ereignis auftrat. Bei der konservativen Schätzung als Minimalwert-Schätzer ergab sich eine gegenüber der nicht-konservativen Schätzung um 18 geringere Fallzahl für alle suizidalen Ereignisse zusammengenommen (Häufigkeit 0,44 %), was bedeutet, dass mindestens bei jedem 227. Studienteilnehmer ein suizidales Ereignis auftrat.

Des Weiteren zeigte sich, dass die Häufigkeit für den gepoolten Outcome unter der Einnahme von Placebo (Häufigkeit 0,58 %) gegenüber der Häufigkeit unter der Einnahme eines Antipsychotikums (Häufigkeit 0,47 %) geringfügig erhöht war. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Fisher-Exakt-Test $p = 0,21$, in der Metaanalyse ein RR von 0,82, 95 %-Konfidenzintervall = 0,58 - 1,15).

Bei der Gruppierung nach den einzelnen Antipsychotika lagen die Häufigkeiten für das Auftreten eines suizidalen Ereignisses zwischen 0,23 % und 1,03 %. Der Fisher-Exakt-Test erbrachte einen Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,001$). Unter Paliperidon und Risperidon ergaben sich die höchsten Häufigkeiten

für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken zusammengefasst“ (Häufigkeiten 1,03 % und 0,86 %). Die Häufigkeiten unter den restlichen Antipsychotika lagen zwischen 0,23 % und 0,36 %. Unter der Einnahme von Amisulprid, Chlorpromazin, Ziprasidon und Zotepin wurden keine suizidalen Ereignisse erfasst. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese vier Antipsychotika deutlich seltener in den eingeschlossenen Studien verabreicht wurden als die anderen Antipsychotika (jeweils 92, 53, 175 und 155 Studienteilnehmer pro Intervention).

Bei metaanalytischer Auswertung war das relative Risiko zwischen den einzelnen Antipsychotika und Placebo (aus den jeweiligen Studien) für keines der Antipsychotika signifikant. Dabei lag das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für alle Antipsychotika (auch für Paliperidon und Risperidon) jeweils um oder unter 1. Der Test für Subgruppenunterschiede ergab keine Evidenz für einen Unterschied zwischen den einzelnen Antipsychotika im relativen Risiko ($p = 0,99$).

Bei der Einteilung der Antipsychotika in typische und atypische Antipsychotika ließ sich eine etwas höhere Häufigkeit unter der Einnahme von atypischen Antipsychotika (Häufigkeit 0,48 %) als unter der Einnahme von typischen Antipsychotika (Häufigkeit 0,3 %) feststellen. Unter beiden Antipsychotikaklassen war die Häufigkeit niedriger als unter der gepoolten Placebo-Gruppe (0,58 %). Im Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,38, sodass kein Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen besteht. Das relative Risiko im Vergleich zu Placebo war metaanalytisch ebenfalls für keine der beiden Antipsychotikaklassen statistisch signifikant (RR für den Vergleich mit den typischen Antipsychotika = 0,75, 95 %-Konfidenzintervall = 0,17 - 3,33, RR für den Vergleich mit den atypischen Antipsychotika = 0,82, 95 %-Konfidenzintervall = 0,58 - 1,16) und der Test für Subgruppenunterschiede war unauffällig ($p = 0,91$).

Die Einteilung nach dem neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismus ergab die höchste Häufigkeit für suizidale Handlungen und Suizidgedanken für die Gruppe der „Rezeptorantagonisten (D_2 , 5-HT₂, NE alpha-2)“, bestehend aus Asenapin, Clozapin (das in den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studien nicht verabreicht wurde, siehe oben), Paliperidon und Risperidon (Häufigkeit 0,82 %). Die Häufigkeiten in den anderen Gruppen („partielle Rezeptoragonisten (D_2 , 5HT_{1A})“, „Rezeptorantagonisten (D_2 , 5HT₂)“, „Rezeptorantagonisten (D_2)“,

„Rezeptorantagonisten (D_2 , 5-HT_2) und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer durch Metabolit Norquetiapin“) lagen zwischen 0,2 % und 0,29 %. Der Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab einen Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,05$ %). Nach Anwendung des Fisher-Exakt-Tests für den Vergleich von Placebo mit den einzelnen Gruppen ergaben sich unter der Gruppe der „Partiellen Rezeptoragonisten (D_2 , 5HT_{1A})“ und der „Rezeptorantagonisten (D_2 , 5HT_2)“ mit p-Werten von $p = 0,003$ und $p = 0,004$ statistisch signifikant geringere Häufigkeiten als unter Placebo. Metaanalytisch unterschied sich die Häufigkeit zwischen Medikament und Placebo für keine der Gruppen statistisch signifikant voneinander. Das relative Risiko lag in allen Gruppen um oder unter 1. Der Test für Subgruppenunterschiede basierend auf dem relativen Risiko war unauffällig ($p = 0,66$)

Für die Einteilung nach der Darreichungsform der Medikamente wurden die Antipsychotika Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon, welche in den der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Studien sowohl oral als auch intramuskulär verabreicht wurden, näher untersucht. Es zeigte sich, dass unter den Studienteilnehmern, die das Antipsychotikum intramuskulär als Depot verabreicht bekamen, signifikant mehr suizidale Ereignisse erfasst wurden als unter denjenigen, die es oral verabreicht bekamen (Häufigkeit 1,01 % und 0,48 %, Fisher-Exakt-Test $p = 0,01$). Metaanalytisch war der Unterschied zwischen Antipsychotikum und Placebo bei keiner der Darreichungsformen signifikant, jedoch war für orale Medikation ein Trend für ein niedriges relatives Risiko gegenüber Placebo feststellbar (RR für den Vergleich der Einnahme eines oralen Antipsychotikums mit Placebo = 0,8, RR für den Vergleich eines intramuskulär verabreichten Antipsychotikums mit Placebo = 1,01). Der Test für Subgruppenunterschiede war unauffällig ($p = 0,58$).

Die Gruppierung der Studienteilnehmer nach dem Alter ergab für die Gruppe der 18 - 65-Jährigen eine geringfügig höhere Häufigkeit für suizidale Handlungen gegenüber der Gruppe der unter 18-Jährigen (Häufigkeiten 0,51 % und 0,41 %). Bei den über 65-Jährigen wurden keine suizidalen Ereignisse erfasst, allerdings war die Aussagekraft aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer in dieser Gruppe eingeschränkt. Im Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab sich mit einem p-Wert von 0,85 kein Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei der Untergruppeneinteilung nach dem Geschlecht der Studienteilnehmer konnte eine kontinuierliche Abnahme der Häufigkeit für suizidale Handlungen mit steigendem Frauenanteil in % in den Studien beobachtet werden (von 0,59 % bei der Gruppe mit 0 - 20 % Frauenanteil auf 0,38 % bei der Gruppe mit 60 - 80 % Frauenanteil). Im Fisher-Exakt-Test ergab sich über alle Gruppen ein p-Wert von 0,75, was auf keine überzufälligen Unterschiede zwischen den Gruppen hinweist.

Bei der Gruppierung der Studien nach dem Studiensetting ließ sich bei den ambulant durchgeführten Studien eine höhere Inzidenz für suizidales Verhalten feststellen als bei den stationär durchgeführten Studien (Inzidenzen 0,69 % und 0,49 %). Im Fisher-Exakt-Test ergab sich über alle Gruppen ein p-Wert von 0,24, daher besteht kein Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei der letzten Gruppierung nach der Studiendauer zeigte sich, dass in den Studien der Kategorie „sehr kurze Studiendauer (bis einschließlich 5 Tage)“ keine suizidalen Ereignisse auftraten. In den Studien der Kategorie „kurze Studiendauer (bis drei Monate)“ wurden mit einer Häufigkeit von 0,53 % die meisten suizidalen Ereignisse erfasst. Für die Studien der Kategorie „mittlere bis lange Studiendauer (länger als drei Monate)“ ergab sich eine Häufigkeit von 0,29 %. Im Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab sich ein p-Wert von 0,004, was einen Hinweis auf überzufällige Unterschiede zwischen den Gruppen darstellt. Der Vergleich der Studien der Kategorie „sehr kurze Studiendauer“ mit den Studien der Kategorie „kurze Studiendauer“ erwies sich mit einem p-Wert von 0,003 als statistisch signifikant.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Häufigkeit suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Beobachtungsstudien

Die relativ geringe Häufigkeit von 0,5 % für suizidale Ereignisse und Suizidgedanken zusammengenommen (darunter eine Häufigkeit von 0,18 % für das Ereignis „Suizidversuch“ und 0,02 % für das Ereignis „Todesfall durch Suizid“) im Rahmen von randomisierten, placebokontrollierten Studien erscheint verglichen mit den eingangs erwähnten Zahlen aus Beobachtungsstudien über die Häufigkeit suizidaler Handlungen unter an Schizophrenie erkrankten Personen zunächst überraschend. So wird in der Literatur angegeben, dass etwa 10 % der an Schizophrenie erkrankten Personen im Laufe ihres Lebens Suizid begehen und 25 - 50 % einen Suizidversuch unternehmen (Pompili et al., 2016; Meltzer, 2001).

Ein wichtiger Aspekt, den man bei dem Vergleich der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Häufigkeit mit den Angaben aus der Literatur berücksichtigen muss, ist die unterschiedliche Beobachtungszeit. Die untersuchten klinischen Studien bilden nur einen kurzen Ausschnitt aus dem Leben des Patienten ab, wohingegen die zuletzt genannten Zahlen aus der Literatur die Lebenszeitprävalenz basierend auf Beobachtungsstudien darstellen. Wenn jedoch beispielsweise die Lebenszeitprävalenz für das Ereignis „Suizidversuch“ aus Beobachtungsstudien (25 - 50 %) auf die mittlere Studiendauer der vorliegenden Analyse (60 Tage bzw. 8,6 Wochen) umgerechnet wird, erhält man eine Häufigkeit von 0,08 - 0,16 % für diesen Zeitraum (verglichen mit einer in der vorliegenden Arbeit ermittelten Häufigkeit von 0,18 %). Dabei wird angenommen, dass eine mittlere Erkrankungsdauer von 50 Jahren -zwischen dem 25. und 75. Lebensjahr- besteht und in dieser auch die suizidale Handlung auftritt. Die Häufigkeiten der vorliegenden Arbeit liegen damit -zumindest für den Outcome Suizidversuch- in einem ähnlichen Bereich wie in den Beobachtungsstudien, tendenziell sogar höher. Allerdings muss beachtet werden, dass die durchgeführte Rechnung eine stark vereinfachte Annahme darstellt, da suizidales Verhalten nicht gleichmäßig über den Zeitraum der Erkrankung verteilt, sondern -interindividuell unterschiedlich- in bestimmten Krankheitsepisoden vermehrt auftreten kann. Eine erhöhte Suizidalität in akuten Krankheitsphasen, wie in den meisten der in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Studien, könnte ein Grund für tendenziell erhöhte Häufigkeiten dieser Analyse sein. Weiter muss beachtet werden,

dass bei der Erfassung der Lebenszeitprävalenz Suizidversuche nur einmal pro Person gewertet werden, Patienten jedoch theoretisch mehrmals im Leben Suizidversuche begehen könnten. Dadurch kann es in der gerade durchgeführten Umrechnung auf die mittlere Beobachtungszeit der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studien zu einer Unterschätzung der Häufigkeit aus Beobachtungsstudien kommen.

In der durchgeführten Untergruppeneinteilung nach der Studiendauer ergaben sich zudem Hinweise darauf, dass neben der Dauer der Beobachtung auch noch weitere Faktoren eine Rolle bei der Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse spielen: In Studien mit sehr kurzer Studiendauer (bis einschließlich 5 Tage) wurden keine suizidalen Ereignisse erfasst, bei den Studien mit kurzer Studiendauer (bis drei Monate) zeigte sich die höchste Häufigkeit für suizidales Verhalten (Häufigkeit 0,53 %), die Häufigkeit in Studien die länger als drei Monate dauerten lag im Vergleich dazu bei nur 0,29 %. Ein möglicher Erklärungsansatz für die höhere Häufigkeit in Studien kurzer Studiendauer verglichen mit den Studien mittlerer bis langer Dauer könnte sein, dass die in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Studien mittlerer bis langer Studiendauer in den meisten Fällen Rückfallprophylaxe-Studien waren, in denen Patienten in stabiler psychischer Verfassung eingeschlossen wurden und die Verhinderung eines Rückfalls im Vordergrund stand. Dadurch, dass die Patienten zu Studienbeginn in stabiler psychischer Verfassung (unter Dauermedikation mit Antipsychotika) waren, ist vermutlich auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten suizidaler Ereignisse geringer. Die Aussagekraft über die Studien sehr kurzer Dauer ist in der vorliegenden Arbeit zum einen aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Gruppe limitiert. Zum anderen ist eine Behandlungsdauer von 1 - 5 Tagen vermutlich nicht ausreichend, als dass sich durch die Wirkung des Antipsychotikums ein suizidpräventiver Effekt einstellen kann. Dennoch kann die Tatsache, dass in den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studien sehr kurzer Dauer (vor allem Studien bei Patienten im akuten Erregungszustand) keine suizidalen Ereignisse auftraten, als Hinweis dafür dienen, dass die Einnahme von Antipsychotika zumindest keinen unmittelbaren suizidfördernden Effekt - beispielsweise durch raptusartige Suizide im Rahmen einer akuten Impulskontrollstörung - hat.

Weitere Faktoren erschweren den Vergleich von den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten mit den Daten aus Beobachtungsstudien und können so zu einer Unterschätzung der Häufigkeit suizidaler Ereignisse in klinischen Studien führen. So

findet häufig vor Einschluss in eine Studie eine Teilnehmerselektion statt. Bei vielen Studien werden akut suizidale Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen, was zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Zahlen führen kann. Zudem mussten die in der vorliegenden Arbeit erfassten suizidalen Handlungen das Kriterium eines serious adverse events erfüllen (tödlich/lebensbedrohlich sein, eine Hospitalisierung hervorrufen/verlängern, zu persistierenden Schäden führen, den Patienten gefährden oder einer Intervention bedürfen um eines der genannten Ereignisse zu verhindern, siehe Abschnitt 3.2.1), um erfasst zu werden. Es ist möglich, dass suizidale Ereignisse während der Studien auftraten, die nicht schwerwiegend genug waren, um als SAE erfasst zu werden. Als weiterer Aspekt muss berücksichtigt werden, dass die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Interventionsstudien sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt wurden, wohingegen Beobachtungsstudien in den meisten Fällen nur ambulante Studienteilnehmer einschließen. Gerade Studienteilnehmer, die während der Studienteilnahme stationär aufgenommen sind, befinden sich durchgehend in einer geschützten Umgebung, in der es schwieriger ist, sich selbst Schaden zuzufügen. Durch die ständige Betreuung kann zudem viel schneller auf eine eventuell auftretende Verschlechterung des psychischen Zustandes der Patienten reagiert werden, noch bevor die Patienten suizidales Verhalten aufweisen. Darüber hinaus haben die Patienten durch das stationäre Setting ein gewisses soziales Umfeld, das ebenfalls protektiv wirken kann. Häufig werden im Rahmen des stationären Aufenthalts auch noch weitere Therapien, wie etwa psycho- oder soziotherapeutische Maßnahmen, durchgeführt, die einen zusätzlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Verhalten der Studienteilnehmer haben können. Ein Hinweis auf einen protektiven Effekt des stationären Settings konnte auch in der Untergruppeneinteilung nach dem Studiensetting beobachtet werden, da bei den stationär aufgenommenen Studienteilnehmern im Vergleich zu den ambulanten Studienteilnehmern weniger suizidale Ereignisse erfasst wurden.

Häufigkeit suizidaler Ereignisse unter Antipsychotika und Placebo

Für die Analyse aller Antipsychotika zusammengefasst ergaben sich unter der Einnahme von Placebo geringfügig höhere Häufigkeiten als unter der Einnahme eines Antipsychotikums, was ein Hinweis auf eine suizidpräventive Wirkung der Medikamente sein könnte. Im Fisher-Exakt-Test und metaanalytisch waren die

Unterschiede jedoch nicht signifikant, sodass keine definitive Aussage diesbezüglich getroffen werden kann. An dieser Stelle ist auch wichtig zu erwähnen, dass (wie unter Abschnitt 4.4) beschrieben, bei der Beurteilung des Publikationsbias eine geringe Asymmetrie im Funnelplot festzustellen war, was ein Hinweis dafür sein könnte, dass kleinere Studien, die ein erhöhtes Risiko unter Antipsychotika im Vergleich zu Placebo zeigen, fehlen. Dies stellt vermutlich kein wesentliches Bias-Risiko für die absolute Häufigkeit suizidaler SAEs (über alle Interventionen einschließlich Placebo hinweg) dar, jedoch für die Häufigkeit unter den Antipsychotika zusammengenommen und unter den spezifischen Antipsychotika. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass Suizidalität in Studien üblicherweise kein Haupt-Outcome ist und suizidale Ereignisse insgesamt sehr selten auftreten. Daher scheint es unwahrscheinlich, dass Studien bewusst wegen erhöhter Suizidalität nicht publiziert wurden. Allerdings ist es denkbar, dass Studien wegen der Unwirksamkeit des jeweiligen Antipsychotikums -was mit erhöhter Suizidalität einhergehen kann- nicht publiziert wurden.

Bei näherem Betrachten der einzelnen Antipsychotika zeigte sich, dass die Häufigkeiten für suizidale Ereignisse unter den verschiedenen Antipsychotika überzufallsmäßig variieren: unter Risperidon und Paliperidon traten mehr, unter allen anderen Antipsychotika weniger Ereignisse auf als unter dem gepoolten Placebo-Arm. Bei metaanalytischer Auswertung war jedoch für keines der einzelnen Antipsychotika der Unterschied zu Placebo signifikant und das relative Risiko war jeweils um oder unter 1. Zudem erbrachte der Test für Subgruppenunterschiede basierend auf dem relativen Risiko keine Evidenz für systematische Unterschiede zwischen den verschiedenen Antipsychotika. Es lässt sich schlussfolgern, dass kein einzelnes Antipsychotikum Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Suizidalität gegenüber Placebo zeigte. Ob Unterschiede zwischen den Medikamenten hinsichtlich einer suizidpräventiven Wirkung bestehen, lässt sich aufgrund der geringen statistischen Power der Auswertung nicht beurteilen. Die Zusammenschau des signifikanten Fisher-Exakt-Tests für Untergruppenunterschiede und der unauffälligen Ergebnisse der metaanalytischen Testung legt nahe, dass die beobachteten Unterschiede in der absoluten Häufigkeit nicht nur durch Unterschiede in der Wirksamkeit, sondern auch durch andere (Stör-)Faktoren (z.B. Studienpopulation, Studiendesign) beeinflusst sind. Die eingangs erwähnte suizidpräventive Wirkung von Risperidon (Barak et al., 2004) konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (RR = 1,02, 95 %

Konfidenzintervall = 0,41 - 2,52, $I^2 = 0,0$). Die ebenfalls beschriebene suizidpräventive Wirkung von Clozapin (Meltzer et al., 2003) konnte in der vorliegenden Arbeit nicht überprüft werden, da in der für die vorliegende Arbeit vorgenommenen Literaturrecherche keine Studie identifiziert wurde, in der Clozapin verabreicht wurde und die den Einschlusskriterien entsprach.

In der veröffentlichten Literatur wird weiterhin wiederholt auf die bessere Wirksamkeit der atypischen gegenüber derjenigen der typischen Antipsychotika bei suizidalem Verhalten hingewiesen (Pompili et al., 2008).

Als möglicher Grund hierfür wird zum einen die bessere Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika auf die Negativsymptomatik verantwortlich gemacht (Karow und Lang-Roth, 2015, p. 1035). Zudem sollen atypische Antipsychotika insgesamt ein günstigeres Nebenwirkungsprofil besitzen. Hierbei wird vor allem die geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Akathisie (motorischen Unruhe) im Rahmen extrapyramidal-motorischer Störungen genannt, welche suizidales Verhalten hervorrufen kann (Lohr et al., 2015). So ist es denkbar, dass die Patienten bei verträglicheren Medikamenten eine bessere Compliance zeigen und somit konstantere Wirkspiegel erreicht werden können, wodurch das Medikament erst seine volle Wirksamkeit entfalten kann. Allerdings wird auch beschrieben, dass innerhalb der atypischen Antipsychotika Unterschiede hinsichtlich ihrer suizidpräventiven Wirkung bestehen (Barak et al., 2004). Ein möglicher Grund hierfür liegt in der Inhomogenität dieser Gruppe. So weisen die atypischen Antipsychotika beispielsweise Unterschiede hinsichtlich ihres Risikos für das Auftreten einer extrapyramidal-motorischen Störung oder ihres sedierenden Potentials auf (Leucht et al., 2013; Huhn et al., 2019).

Bei der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untergruppeneinteilung zeigten sich jedoch unter den atypischen Antipsychotika geringfügig mehr suizidale Ereignisse als unter den typischen Antipsychotika, wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz aufwies. Auch im relativen Risiko gegenüber Placebo wurde meta-analytisch ein geringfügig (und nicht signifikant) geringeres Risiko unter typischen Antipsychotika festgestellt. Basierend auf Daten aus randomisiert-klinischen Studien gibt es daher keine Hinweise, dass atypische Antipsychotika eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich Suizidalität aufweisen als typische Antipsychotika. Jedoch muss hinzugefügt werden, dass die Aussagekraft der in der vorliegenden Arbeit ermittelten

geringeren Häufigkeit unter den typischen Antipsychotika eingeschränkt ist, da nur zwei typische Antipsychotika untersucht wurden.

Ein möglicher Erklärungsansatz für die in der vorliegenden Arbeit ermittelte geringere Häufigkeit suizidaler Handlungen unter den typischen Antipsychotika könnte sein, dass die Patienten, die ein typisches Antipsychotikum verabreicht bekamen, wegen des zu erwartenden höheren Nebenwirkungsrisikos strenger beobachtet wurden (sogenanntes performance bias) (Higgins und Green, 2011). Bei doppelblinden Studien, welche der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, sollte solch ein performance bias eigentlich nicht auftreten, allerdings zeigte sich bei der Betrachtung der Kategorien „Verblindung des Personals und der Studienteilnehmer“ sowie „Verblindung der Outcomeparameter“ (siehe „Beurteilung der methodischen Qualität der Studien“ unter dem Abschnitt 4.2) dass von den Studien, in denen ein typisches Antipsychotikum verabreicht wurde, 10 % der Studien mit einem „hohen Risiko“ und 40 % der Studien mit einem „unklaren Risiko“ bewertet wurden, wohingegen in den anderen Studien nur knapp 6 % und 22 % diese Bewertung erhielten. Somit wäre es also möglich, dass durch eine unzureichende Verblindung der Outcomeparameter sowie des Personals eine ungleiche Betreuung der Studienteilnehmer und ein damit einhergehender performance bias zustande kam.

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von suizidalem Verhalten zwischen typischen und atypischen Antipsychotika gefunden werden konnte, bekräftigt die schon eingangs erwähnte zunehmende Distanzierung von dieser Art der Einteilung.

Bei der Untergruppeneinteilung nach dem Wirkungsmechanismus der Antipsychotika wurden in Studien mit der Gruppe der Rezeptorantagonisten (D_2 , 5-HT₂, NE alpha-2), bestehend aus Asenapin, Clozapin (das in den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Studien nicht verabreicht wurde, siehe oben), Paliperidon und Risperidon, im Vergleich zu den anderen Gruppen mehr suizidale Ereignisse erfasst. Metaanalytisch zeigte sich jedoch kein erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zu Placebo und der Test für Subgruppenunterschiede erbrachte keine Evidenz für systematische Unterschiede zwischen den Gruppen basierend auf dem relativen Risiko. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse legt nahe, dass die beobachteten Unterschiede zwischen den Antipsychotika-Klassen (Häufigkeiten zwischen 0,2% und 0,82%) nicht nur auf Unterschiede in der Wirkung, sondern zu einem bedeutenden Teil

auf andere (Stör-)Faktoren, wie etwa Unterschieden in der Studienpopulation oder im Studiendesign, zurückzuführen sind.

Die Untergruppeneinteilung nach der Darreichungsform, bei der die Medikamente Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon näher untersucht wurden, ergab, dass bei den Studienteilnehmern, die das Antipsychotikum intramuskulär als sogenanntes Depot injiziert bekamen, signifikant mehr suizidale Ereignisse auftraten als bei denjenigen, die es oral verabreicht bekamen. Metaanalytisch zeigte sich für orale Medikation, jedoch nicht für Depot-Medikation, ein Trend für ein niedrigeres Risiko im Vergleich zu Placebo. Es könnte also sein, dass eine unterschiedliche Wirksamkeit hinsichtlich Suizidalität besteht. Die vermeintlich bessere Wirkung der oral verabreichten Antipsychotika scheint auf den ersten Blick überraschend, da durch die Depotwirkung ja eigentlich ein konstanter Wirkspiegel erreicht werden müsste, der nicht durch eventuell mangelnde Compliance des Patienten beeinflusst wird, woraus eine erhöhte psychische Stabilität des Patienten resultieren sollte. Ein möglicher Erklärungsansatz für die geringere Häufigkeit suizidaler Ereignisse unter den oral verabreichten Antipsychotika könnte sein, dass die Patienten durch die aktive und tägliche Tabletteneinnahme mehr an die Wirksamkeit des Präparates glauben, als wenn sie einmal monatlich eine Spritze verabreicht bekommen. Diese Theorie ließe sich mit dem Placeboeffekt vereinbaren. Zusätzlich könnte der Einfluss von Störvariablen, wie etwa dem Studiensetting, eine Rolle spielen. So wäre es denkbar, dass die Studien, in denen das Medikament einmal monatlich injiziert wird, häufiger ein ambulantes Studiensetting aufweisen als die Studien, in denen das Antipsychotikum täglich oral eingenommen werden muss. Zudem wäre es möglich, dass die Patienten, die das Antipsychotikum intramuskulär als Depot verabreicht bekamen, im Durchschnitt psychisch kränker waren als diejenigen, die es oral verabreicht bekamen und dadurch auch vermehrt suizidales Verhalten zeigten.

Häufigkeit suizidaler Ereignisse und Patientenvariablen

Bei der Einteilung der Studienteilnehmer nach dem Alter ergaben sich die höchsten Zahlen für suizidale Ereignisse bei der Gruppe der 18 - 65-Jährigen. Die eingangs erwähnten Daten aus bereits vorhandenen Studien, die junges Alter als Risikofaktor für suizidales Verhalten anführen, lassen sich durch diese Analyse nicht bestätigen. In

Studien mit Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) zeigte sich keine erhöhte Suizidalität. Allerdings kann auf dieser Datengrundlage keine Aussage über die Patientengruppe der 18 - 30-Jährigen getroffen werden, für die ebenfalls ein erhöhtes Suizidrisiko beschrieben wird (siehe Abschnitt 1.6, Carlborg, 2010, Lieb, 2016, p. 178). Grund hierfür ist, dass es aufgrund der - durch die Originalstudien weit gefassten Altersgruppe (typischerweise 18 - 65 Jahre) - nicht möglich ist, eine Aussage darüber zu treffen, ob die erfassten suizidalen Handlungen beispielsweise bei den 18 - 25-Jährigen auftraten oder aber bei den 45 - 65-Jährigen.

Bei der Einteilung der Studienteilnehmer nach dem Geschlecht konnte mit steigendem Frauenanteil eine Abnahme der Häufigkeit für suizidales Verhalten beobachtet werden. Auch wenn sich dieser Unterschied nicht als statistisch signifikant erwies, war ein Trend vorhanden, der sich mit den bisherigen Daten aus Beobachtungsstudien vereinbaren lässt, welche besagen, dass mehr Männer, die an Schizophrenie leiden, suizidales Verhalten zeigen (Pompili et al., 2008). Allerdings muss hinzugefügt werden, dass es möglich ist, dass auch in Studien mit hohem Männeranteil die erfassten Ereignisse bei den Frauen auftraten und somit der Rückschluss, dass vermehrt Männer die suizidalen Handlungen begehen, falsch sein könnte. Die fälschliche Annahme, in einer Population beobachtete Zusammenhänge auf Individuen zu übertragen, wird als ökologischer Bias bezeichnet (Hammer, Du Prel & Blettner, 2009).

Die Ergebnisse der Untergruppenanalysen nach Studiensetting und -dauer wurden bereits im Abschnitt 5.2. „Häufigkeit suizidaler Ereignisse in klinischen Studien und Beobachtungsstudien“ diskutiert.

5.3 Diskussion der Methoden

Eine methodische Stärke der vorliegenden Arbeit ist das Heranziehen von randomisierten, placebokontrollierten Studien als Datengrundlage für die Untersuchung von Suizidalität.

Randomisierte, placebokontrollierte Studien gelten als Goldstandard in der evidenzbasierten Medizin (Bayer, 2005), da durch die zufällige Zuteilung der zu untersuchenden Interventionen Störfaktoren über die Interventionsgruppen gleichmäßig verteilt werden. Diese zufällige Verteilung von Störvariablen ist bei der metaanalytischen Auswertung des relativen Risikos zwischen Medikamenten und Placebogruppen erhalten, bei dem deskriptiven Vergleich absoluter Häufigkeiten in Medikamenten- und Placebogruppen mit dem Fisher-Exakt-Test ist sie nur noch teilweise erhalten, da von jeder einzelnen Studie jeweils mindestens ein Medikamenten- und ein Placebo-Arm in den Datensatz aufgenommen wurden.

Durch eine aufwändige Literaturrecherche sowie gezielten Anfragen an die EMA und pharmazeutische Unternehmen konnte zudem eine große Datengrundlage von 98 Studien mit insgesamt 28022 Studienteilnehmern erzielt werden, welche für die Evaluation seltener Ereignisse - wie suizidaler Ereignisse - erforderlich ist.

Weiterhin ist eine wichtige Stärke der vorliegenden Arbeit, dass serious adverse events (schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen) und nicht „einfache“ adverse events (jegliche unerwünschte Nebenwirkungen) untersucht wurden. Bei „einfachen“ adverse events werden in Publikationen über Studien üblicherweise nur die 5 % häufigsten adverse events berichtet und über seltenere Ereignisse (wie zum Beispiel suizidale Ereignisse) gibt es keine Informationen. Bei serious adverse events werden üblicherweise alle -und damit auch seltene- Ereignisse berichtet.

Auch liegt eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit darin, dass die Darstellung der absoluten Ereignishäufigkeiten im Vordergrund steht. Meist wird bei ähnlichen Auswertungen auf die relativen Unterschiede zwischen aktivem Medikament und Kontrollen fokussiert. Zur Einordnung der klinischen Relevanz von potenziell durch Medikamentenwirkung beeinflussten Ereignissen ist es jedoch auch wichtig, die absolute Auftretenshäufigkeit zu beachten.

Einschränkend ist hierbei jedoch zu erwähnen, dass vermutlich nicht alle suizidalen Gedanken und Handlung den Studienärzten gegenüber geäußert wurden beziehungsweise nicht alle suizidalen Ereignisse die Bedingungen erfüllten um als SAE gemeldet zu werden. Eine weitere methodische Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist, dass die absoluten Häufigkeiten mit einem gepoolten Ansatz ermittelt wurden. Das bedeutet, dass die Anzahl der in den Studien untersuchten Patienten und die Anzahl der Patienten mit suizidalen Ereignissen über alle Studien hinweg addiert wurden. Damit geht die Information über Heterogenität in den Schätzern der absoluten Häufigkeit in den Einzelstudien verloren und wird nicht in die Berechnung der Gesamthäufigkeit einbezogen. Eine Einzel-Arm-Metaanalyse der Häufigkeiten (Proportionen) in den Einzelstudien könnte diese Information über Heterogenität theoretisch berücksichtigen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Methodik von Einzel-Arm-Metaanalysen von Proportionen noch nicht etabliert ist (Schwarzer et al., 2019) und gerade bei seltenen Ereignissen - wie suizidalen SAEs (oft nur ein oder wenige Ereignisse pro Studie) - die Abschätzung von Heterogenität statistisch äußerst schwierig und ungenau ist. Auch werden bei Analysen von seltenen Ereignissen von Pharmafirmen Dossiers mit einem ähnlichen gepoolten Ansatz bei Arzneimittelbehörden, wie der Food and Drug Administration (FDA), eingereicht, um die statistische Power zu erhöhen (Engel et al., 2013). Ebenso wurde bereits von der Cochrane Schizophrenie Gruppe eine ähnliche Analyse durchgeführt und publiziert (Ozbilen, Adams & Marley, 2012; Ozbilen und Adams, 2009).

Bei der statistischen Einordnung der Unterschiede in den absoluten Häufigkeiten zwischen Untergruppen in den Untergruppenanalysen gilt weiter zu beachten, dass es bei dem gepoolten Ansatz durch eine ungleiche Verteilung von Störfaktoren (Confoundern) zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Mögliche Störfaktoren stellen die in den jeweils anderen Untergruppenanalysen näher untersuchten Interventions-, Populations- und Studiendesign-Charakteristika dar. Auch für den ursprünglich randomisierten Vergleich von Antipsychotika und Placebo kann dabei durch unterschiedliche Patientenzahlen in Medikament- und Placebogruppen in unterschiedlichen Studien eine ungleiche Verteilung von Störvariablen eintreten. Durch das potenzielle Confounding ist es daher nicht möglich, basierend auf dem Fisher-Exakt-Test Kausalzusammenhänge zwischen der Häufigkeit suizidaler Ereignisse und der Einnahme von Antipsychotika oder Placebo

beziehungsweise der Zugehörigkeit zu einer Untergruppe aufzuzeigen. Bei diesem Ansatz muss kritisch hinterfragt werden, ob beobachtete Unterschiede tatsächlich durch die jeweilige Gruppierung zustande kamen oder durch eine Inhomogenität eines anderen Merkmals innerhalb der Gruppen. Eine Scheinkorrelation die auf einer solchen Inhomogenität beruht wird als Simpson-Paradoxon bezeichnet (Hammer et al., 2009).

Für den Vergleich der Häufigkeiten in Medikament- und Placebogruppen, für welche randomisierte Vergleiche aus den Originalstudien vorliegen, wurden aus diesem Grund ergänzend paarweise Metaanalysen des relativen Risikos berechnet. Eine Metaanalyse, bei der zunächst ein Effektschätzer für jede einzelne Studie berechnet wird und die Effektschätzer dann zu einem Gesamtschätzer kombiniert werden, kann die beschriebene Problematik des Confoundings für den Vergleich zwischen Medikament und Placebo reduzieren (jedoch nicht für Vergleiche anderer Untergruppen). Als methodische Einschränkung der paarweisen Metaanalysen ist zu nennen, dass es auch hier bei seltenen Ereignissen zu besonderen statistischen Schwierigkeiten kommt. Insbesondere ist die Abschätzung des relativen Risikos problematisch, wenn in einem der Studienarme kein Ereignis auftrat (0 Ereignisse dividiert durch x Patienten ergibt ein Risiko von 0; Ein Risiko von y dividiert durch ein Risiko von 0 ergibt ein relatives Risiko von unendlich) und auch die Abschätzung der Heterogenität in den Schätzern des relativen Risikos bei seltenen Ereignissen ist dadurch erschwert. Multiple, teils komplexe statistische Verfahren wären nötig, um eine gesicherte metaanalytische Auswertung seltener Ereignisse zu präsentieren (Schneider-Thoma et al., 2019, Efthimiou, 2018). Auch ist zu erwähnen, dass für die metaanalytische Auswertung seltener Ereignisse die statistische Power wohl trotz des relativ großen Datensatzes von 98 Studien und 28022 Patienten noch zu gering ist, um das relative Risiko für Suizidalität für Antipsychotika sicher eingrenzen zu können.

Bei der Interpretation von Häufigkeiten unter Antipsychotika und Placebo muss als weiterer Aspekt beachtet werden, dass viele Studien eine safety-follow-up-Zeit (typischerweise 30 Tage) nach dem Beenden der eigentlichen Studiendauer aufweisen. Während dieser Zeit nehmen die Studienteilnehmer die Studienmedikation bzw. Placebo nicht mehr ein, es können jedoch noch suizidale Ereignisse erfasst werden. Häufig war in den Studien nicht angegeben, ob das serious adverse event während der tatsächlichen Studiendauer oder in der anschließenden safety-follow-up-

Zeit auftrat. So wurden die serious adverse events, die nach Beenden der Einnahme eines Antipsychotikums/ Placebo auftraten, genauso erfasst wie diejenigen, die während der tatsächlichen Studiendauer auftraten. Dies erschwert den Rückschluss auf den tatsächlichen Einfluss der jeweiligen Intervention, da das serious adverse event auch als Absetzphänomen nach Beenden der jeweiligen Intervention aufgetreten sein könnte.

5.4 Schlussfolgerung/ Bedeutung für zukünftige Forschung und Praxis

In der vorliegenden Arbeit konnten anhand der ermittelten Häufigkeit suizidaler Ereignisse Einblicke über den Einfluss von Antipsychotika auf suizidales Verhalten im Rahmen einer Schizophrenie gewonnen werden. Gleichzeitig machen die Daten deutlich, dass weitere Forschungsarbeit notwendig ist, um die gewonnenen Erkenntnisse auszubauen und zu vertiefen.

Da in den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden klinischen Studien suizidale serious adverse events nur für einen Teil (314 von 597 Studien in der Hauptpublikation des Projekts) vollständig berichtet wurden und somit die statistische Auswertung erschwert war, wäre es sinnvoll, bereits vorhandene klinische Studien über die Veröffentlichung von serious adverse events und auch seltenerer gewöhnlicher adverse events analysierbar zu machen, um die Häufigkeit suizidaler Ereignisse auf einer breiteren Datengrundlage erfassen zu können und somit die statistische Power der Auswertungen zu erhöhen. Dies wäre vor allem zur weiteren Untersuchung von möglichen Unterschieden zwischen verschiedenen Antipsychotika hinsichtlich der Wirksamkeit auf Suizidalität sinnvoll.

Gerade bei der Untersuchung suizidalen Verhaltens, welches sich bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich äußert und auch nicht immer einfach und einheitlich zu erfassen ist, könnte es auch aufschlussreich sein, sogenannte „individual patient data“ der klinischen Studien näher zu untersuchen. Das bedeutet, die in einer Studie erhobenen Daten jedes Patienten einzeln zu betrachten und nicht nur die Daten der Studienpopulation gepoolt zu erfassen. Diese Daten könnten auch bei der Untersuchung des Einflusses von individuellen Patientenmerkmalen, wie etwa dem Alter oder dem Geschlecht der Studienteilnehmer auf die Häufigkeit des Auftretens suizidalen Verhaltens hilfreich sein.

Um die eingangs erwähnten verschiedenen Ursachen für suizidales Verhalten bei an Schizophrenie erkrankten Personen näher zu untersuchen und gleichzeitig die teilweise nicht immer einfach zu objektivierenden - suizidalen Ereignisse genauer erfassen zu können wäre es auch sinnvoll, in Studien, in welchen suizidales Verhalten erfasst wird, das suizidale Verhalten mit den zu den selben Zeitpunkten vorliegenden Symptomen der Schizophrenie (v.a. Positivsymptome, Negativsymptome,

Depressivität) in Zusammenhang zu setzen. Dies wäre beispielsweise mittels der Ergebnisse der Symptom-Skalen (bei Schizophrenie-Studien häufig die PANSS-Skala (Positive and Negative Syndrome Scale)) möglich. Auch die gemeinsame Evaluation eines für diesen Zweck entwickelten standardisierten Fragebogens, in dem die aktuelle Symptomatik und das Vorhandensein suizidaler Absichten (Suizidgedanken? Geplanter Suizidversuch? usw.) erfasst werden, könnte sinnvoll sein. Auch hier wären Analysen basierend auf „individual patient data“ (siehe oben) von Vorteil, da nicht nur ein Zusammenhang der Gruppen-Mittelwerte, sondern auch Korrelationen bei einzelnen Patienten untersucht werden könnten.

Um in künftigen Analysen eine bessere Vergleichbarkeit der Studiendaten zu gewährleisten, erscheint es zudem sinnvoll, dass in den Originalstudien angegeben wird, ob das zu untersuchende Ereignis während der Studie oder erst während der safety-follow-up-Zeit auftrat. Zudem wäre eine Analyse von Häufigkeiten basierend auf Patienten-Expositions-Jahren (patient-years of exposure) sinnvoll, um den Einfluss unterschiedlicher Beobachtungsdauern (wie z.B. in Studien mit unterschiedlicher Länge) zu berücksichtigen. Diese Information wird in Publikationen von klinischen Studien aber häufig nicht berichtet.

Für die Praxis haben die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse insofern Bedeutung, als sie dazu beitragen, das Risiko für suizidales Verhalten sowohl unter der Einnahme von Antipsychotika als auch allgemein (ohne Medikation bzw. unter Placebo) und in verschiedenen Patientenuntergruppen im Rahmen klinischer Studien abzuschätzen. Es zeigten sich keine Hinweise, dass unter Behandlung mit Antipsychotika eine erhöhte Suizidalität zu befürchten ist. Vermutlich überwiegen die symptomreduzierenden und sedierenden Eigenschaften der Antipsychotika, von welchen eine protektive Wirkung hinsichtlich Suizidalität erwartet werden kann. Die ermittelten geringen Häufigkeiten für suizidale serious adverse events verdeutlichen weiter, dass bei der Teilnahme an klinischen Studien keine Bedenken hinsichtlich vermehrt auftretender Suizidalität bestehen.

6 Zusammenfassung

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken im Rahmen einer Schizophrenie sind ein häufiges und ernst zu nehmendes Problem. Derzeit ist nicht abschließend geklärt, wie sich die Einnahme von Antipsychotika, welche bei der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden, darauf auswirkt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es darum, Art und absolute Häufigkeit suizidaler Ereignisse basierend auf „serious adverse events“ (kurz SAEs) unter der Einnahme von verschiedenen Antipsychotika und Placebo in klinischen Studien darzustellen und dadurch Hinweise über die Wirkung von Antipsychotika auf suizidales Verhalten zu bekommen. Basierend auf dem randomisierten Vergleich zwischen Antipsychotika und Placebo in den Originalstudien wurde außerdem das relative Risiko für suizidale Ereignisse abgeschätzt.

Durch die Aufstellung von Häufigkeiten suizidaler Ereignisse in Untergruppen wurden neben eventuellen Unterschieden zwischen den einzelnen Antipsychotika auch der Einfluss von Merkmalen der Studienpopulation sowie des Studiendesigns auf die Häufigkeit suizidalen Verhaltens untersucht.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Häufigkeiten suizidaler Ereignisse im Rahmen randomisiert-kontrollierter Studien ergänzen somit die bisherigen Daten zu diesem Thema, welche vor allem auf Beobachtungsstudien basieren.

Nach einer systematischen Literaturrecherche in 8 elektronischen Datenbanken wurden die verwendeten Studien nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien (in Kurzform: randomisierte, placebokontrollierte Studien mit Antipsychotika der zweiten Generation bei Patienten mit Schizophrenie) ausgewählt und als Outcome die Anzahl und Art suizidaler SAEs extrahiert. Suizidale SAEs wurden anhand der Begriffe der standardisierten Abfrage (SMQ) „suicide/self-injury“ nach der MedDRA-Terminologie identifiziert. Zusätzlich wurden folgende deskriptive Parameter erhoben: Studiendauer in Tagen, Setting (ambulant/stationär/gemischt), Anzahl der Studienteilnehmer pro Studienarm (Anteil Männer/Frauen), durchschnittliches Alter der Studienteilnehmer und eingenommene Antipsychotika mit Darreichungsform (oral/ intramuskuläre Injektion) und Dosis (Mindest-, Höchst- und durchschnittliche Dosis). Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mit dem Cochrane-Risk-of-bias-Tool I

beurteilt. Das Vorhandensein eines Publikationsbias/Small-trial-bias wurde für die Gesamtanalyse graphisch mittels eines Funnel-Plots und statistisch mit dem Harbord-Test überprüft.

Es wurden Häufigkeiten und 95%-Konfidenzintervalle für die einzelnen suizidalen Ereignisse und für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ berechnet. In einer Übersichtsanalyse wurden diese für „alle Antipsychotika zusammengenommen“, „Placebo“ sowie „alle Interventionen zusammengenommen (Antipsychotika und Placebo)“ gegenübergestellt. Zusätzlich wurde als Minimalwert-Schätzer eine konservative Schätzung vorgenommen, bei der eine Doppelerfassung suizidaler Ereignisse (d.h. ein Patient hat mehrere suizidale Ereignisse in einer Studie) ausgeschlossen wurde.

Anschließend wurden folgende Untergruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse (mittels des gepoolten Outcomes „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“) untersucht:

1. Die Antipsychotika: einzeln, eingeteilt in typische und atypische Antipsychotika, nach ihrem neurowissenschaftlichen Wirkmechanismus (neuroscience-based nomenclature) und nach ihrer Darreichungsform (intramuskuläres Depot/oral)
2. Die Studienpopulation: die Studienteilnehmer eingeteilt nach Alter (<18 Jahre; 18 - 65 Jahre; >65 Jahre) und Geschlecht (0 - 20 % Frauenanteil, 20 - 40 % Frauenanteil, 40 - 60% Frauenanteil, 60 - 80 % Frauenanteil, 80 - 100 % Frauenanteil)
3. Das Studiendesign: die Studien eingeteilt nach Dauer (<6 Tage, 6 Tage bis 3 Monate, >3 Monate) und Setting (ambulant/stationär/gemischt)

Eine statistische Überprüfung der jeweiligen Unterschiede zwischen den Häufigkeiten unter den Antipsychotika und Placebo bzw. der Häufigkeit in den verschiedenen Untergruppen untereinander erfolgte durch Anwendung des Fisher-Exakt-Tests mit einem im Voraus festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Diese Analyse war rein deskriptiv und diente nicht der Ermittlung von Kausalzusammenhängen (siehe unten). Für den Unterschied zwischen Antipsychotika bzw. Antipsychotikaklassen und Placebo, für welche im untersuchten Datensatz randomisierte Vergleiche bestehen, wurde zudem eine Metaanalyse durchgeführt. Indem zuerst das relative Risiko in jeder Einzelstudie berechnet und anschließend die relativen Risiken metaanalytisch gepoolt

werden, bleibt die Randomisierung, d.h. die zufällige Verteilung von Störvariablen, erhalten. Folglich können die metaanalytischen Ergebnisse als Hinweise auf Kausalzusammenhänge interpretiert werden.

Nach der Literaturrecherche und Studienselektion wurden 98 randomisierte, placebokontrollierte Studien mit Antipsychotika der zweiten Generation mit insgesamt 28022 Studienteilnehmern in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Die Studien wurden zwischen 1995 und 2014 publiziert. Die mittlere Studiendauer betrug 60 Tage (Spannweite 1 - 434 Tage). Von den Studienteilnehmern waren etwa 65 % männlich. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 37,2 Jahre.

Bei der Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien betrug die Anzahl der Studien in Prozent mit einem hohen, unklaren und niedrigen Bias-Risiko 64,3 %, 35,7 % und 0 % für die Kategorie „Randomisierung“, 53,1 %, 46,9 % und 0 % für die Kategorie „Verdeckung der Randomisierungssequenz“, 69,4 %, 24,5 % und 6,1 % für die Kategorie „Verblindung der Patienten und des Personals“, 70,4 %, 25,5 % und 4,1 % für die Kategorie „Verblindung der Outcomeerhebung“, 92,9 %, 5,1 % und 2 % für die Kategorie „Unvollständige Outcomedaten“, 100 %, 0 % und 0 % für die Kategorie „Selektive Berichterstattung“ und 90,6 %, 8,2 % und 3,1 % für die Kategorie „Sonstige Hinweise auf ein erhöhtes Bias-Risiko“.

Bei der Beurteilung des Publikationsbias zeigte sich bei visueller Inspektion des Funnel-Plots eine leichte Asymmetrie, was ein Hinweis auf einen potenziellen Publikationsbias/Small-trial-Bias darstellt. Der Harbord-Test ergab einen p-Wert von 0,06.

Die Häufigkeit für den gepoolten Outcome „Jegliches suizidales Verhalten und Suizidgedanken“ betrug für alle Interventionen zusammengenommen 0,5 % (bzw. 0,44 % bei konservativer Schätzung). Der Vergleich der Häufigkeiten für den gepoolten Outcome unter der Einnahme von Placebo und der Einnahme eines Antipsychotikums ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (Häufigkeiten 0,58 % und 0,47 % Fisher-Exakt-Test $p = 0,21$, $RR = 0,82$, 95 %-Konfidenzintervall 0,58 - 1,15).

Die Analysen der einzelnen Antipsychotika ergaben unter der Einnahme der Medikamente Aripiprazol (0,23 %), Brexpiprazol (0,14 %) und Lurasidon (0,26 %) statistisch signifikant geringere Fallzahlen und unter Paliperidon (1,03 %) statistisch signifikant höhere Fallzahlen im Vergleich zu der Einnahme von Placebo (0,58 %;

Fisher-Exakt-Test-p jeweils $< 0,05$). Unter der Einnahme von Amisulprid, Chlorpromazin, Ziprasidon und Zotepin wurden keine suizidalen Ereignisse erfasst. Metaanalytisch zeigte sich für keines der einzelnen Antipsychotika ein signifikanter Unterschied zu Placebo. Das relative Risiko lag jeweils um oder unter 1 und auch der Test für Subgruppenunterschiede war unauffällig ($p = 0,99$).

Die Gruppierung der Antipsychotika in typische und atypische Antipsychotika ergab Häufigkeiten von 0,3 % und 0,48 %. Der Fisher-Exakt-Test über alle Gruppen ergab mit einem p-Wert von 0,28 keinen Hinweis auf statistisch signifikanten Unterschied zwischen typischen und atypischen Antipsychotika sowie für den Vergleich mit Placebo. Auch metaanalytisch war der Unterschied zu Placebo sowohl für typische Antipsychotika (RR = 0,75, 95 %-Konfidenzintervall = 0,17 - 3,33) als auch für atypische Antipsychotika (RR = 0,82, 95 %-Konfidenzintervall = 0,58 - 1,16) nicht signifikant. Der Test für Subgruppenunterschiede basierend auf dem relativen Risiko ergab einen p-Wert von 0,91.

Die Gruppierung nach dem neurowissenschaftlichen Wirkmechanismus ergab für die Gruppe der Rezeptorantagonisten (D_2 , 5-HT₂, NE alpha-2), bestehend aus Asenapin, Risperidon und Paliperidon, die höchste Häufigkeit für suizidale Ereignisse (Häufigkeit 0,82 %). Verglichen mit der Häufigkeit des Auftretens suizidaler Ereignisse unter der Einnahme von Placebo war der Unterschied nach Anwendung des Fisher-Exakt-Tests nicht signifikant ($p = 0,07$). Der Vergleich der Häufigkeiten der Gruppen der „Partiellen Rezeptoragonisten (D_2 , 5HT_{1A})“ und der „Rezeptorantagonisten (D_2 , 5HT₂)“ mit Placebo ergab statistisch signifikant geringere Häufigkeiten in den Antipsychotika-Gruppen ($p = 0,003$ und $p = 0,004$). Metaanalytisch war jedoch für keine der Antipsychotika-Gruppen das relative Risiko im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht oder erniedrigt. Der Test für Subgruppenunterschiede erbrachte keine Evidenz für systematische Unterschiede im relativen Risiko zwischen den Gruppen ($p = 0,66$).

Die Analyse nach der Darreichungsform, beschränkt auf die Medikamente Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon und Risperidon, für welche sowohl Studien mit oraler als auch intramuskulärer (Depot-) Applikation eingeschlossen waren, ergab eine statistisch signifikant höhere Häufigkeit für suizidale Ereignisse unter den Studienteilnehmern, die das Antipsychotikum intramuskulär als Depot verabreicht bekamen gegenüber denjenigen, die es oral verabreicht bekamen (Häufigkeiten 1,01 % und 0,48 %, Fisher-

Exakt-Test $p = 0,01$). Metaanalytisch ergab sich für keine der Applikationsformen ein statistisch signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen Antipsychotikum und Placebo (RR = 0,8, 95 %-Konfidenzintervall 0,46 - 1,39, $I^2 = 0,0$ % für den Vergleich eines oralen Antipsychotikums mit Placebo und RR = 1,01, 95 %-Konfidenzintervall 0,53 - 1,93, $I^2 = 0,0$ % für den Vergleich eines intramuskulär verabreichten Antipsychotikums mit Placebo). Der Test für Subgruppenunterschiede basierend auf dem relativen Risiko für alle Medikamente ergab einen p-Wert von $p = 0,58$.

Die Analyse an der Studienpopulation nach dem Alter ergab die meisten suizidalen Ereignisse unter der Gruppe der 18-65-Jährigen (0,51 %), wobei der Vergleich mit der Gruppe der unter 18-Jährigen, unter welchen die zweithöchste Häufigkeit (0,41%) ermittelt wurde, keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab (Fisher-Exakt-Test $p = 0,57$). In der Gruppe der über 65-Jährigen wurden keine suizidalen Ereignisse erfasst.

Die Gruppierung nach dem Geschlecht der Studienteilnehmer ergab steigende Häufigkeiten mit einer Abnahme des Frauenanteils in den jeweiligen Studien (Häufigkeiten 0,59 % bei den Studien mit 0 - 20 % Frauenanteil und 0,38 % bei den Studien mit 60 - 80 % Frauenanteil). Im Fisher-Exakt-Test ergab sich über alle Gruppen ein p-Wert von 0,75, was auf keine überzufälligen Unterschiede zwischen den Gruppen hinweist.

Die Analyse nach dem Studiensetting ergab in ambulant durchgeführten Studien nicht signifikant höhere Häufigkeiten für suizidale Ereignisse als in Studien mit stationärem Setting (Häufigkeit 0,69 % gegenüber 0,49 %, Fisher-Exakt-Test p-Wert über alle Gruppen = 0,24).

Die Gruppierung der Studien nach der Studiendauer ergab, dass in den Studien sehr kurzer Dauer (unter 6 Tagen) keine suizidalen Ereignisse erfasst wurden und in den Studien mit kurzer Studiendauer (bis drei Monate) die meisten Ereignisse auftraten (Häufigkeit 0,53 %). Der Vergleich der Studien der Kategorie „sehr kurze Studiendauer“ mit den Studien kurzer Dauer ergab nach Anwendung des Fisher-Exakt-Tests mit einem p-Wert von 0,003 einen statistisch signifikanten Unterschied.

Als methodische Stärke der vorliegenden Arbeit lässt sich das Heranziehen von randomisierten, placebokontrollierten Studien nennen, da durch die zufällige Zuteilung der zu untersuchenden Interventionen Störfaktoren über die

Interventionsgruppen gleichmäßig verteilt werden. Weitere positive Aspekte sind die sorgfältige Literaturrecherche und die daraus resultierende breite Datengrundlage. Durch das Auswerten von SAEs wurden auch seltene Ereignisse (wie suizidale Ereignisse es in klinischen Studien meist sind) erfasst, welche bei der Berichterstattung von gewöhnlichen adverse events (AEs) häufig nicht berichtet werden, da übliche AE-Tabellen nur die 5 % häufigsten Ereignisse präsentieren.

Einschränkend ist hierbei jedoch zu erwähnen, dass vermutlich nicht alle suizidalen Gedanken und Handlung den Studienärzten gegenüber geäußert wurden beziehungsweise nicht alle suizidalen Ereignisse die Bedingungen erfüllten um als SAE gemeldet zu werden. Als methodische Schwäche muss weiter beachtet werden, dass es bei dem gepoolten Analyseansatz (durch die teilweise Aufhebung der Randomisierung beim Vergleich Medikament zu Placebo bzw. die nicht vorhandene Randomisierung in die verschiedenen Untergruppen) durch eine ungleiche Verteilung von Störvariablen zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen kann. Daher können basierend auf den Ergebnissen des Fisher-Exakt-Tests keine Kausalzusammenhänge zwischen der Häufigkeit suizidaler Ereignisse und der Einnahme von Antipsychotika oder Placebo beziehungsweise der Zugehörigkeit zu einer Untergruppe gezogen werden. Die Ergebnisse der Testung haben daher einen rein deskriptiven Charakter. Aus diesem Grund wurden zusätzlich paarweise Metaanalysen des relativen Risikos für den Vergleich der Häufigkeiten in Medikament- und Placebogruppen berechnet. Hierbei wird der beschriebene Einfluss von Störvariablen für den Vergleich von Placebo und Medikamenten reduziert, sodass die Ergebnisse der metaanalytischen Auswertung des Vergleichs zwischen Antipsychotika/Antipsychotikaklassen und Placebo als Hinweise auf Kausalzusammenhänge interpretiert werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die absolute Häufigkeit suizidaler Ereignisse im Rahmen klinischer Studien unter verschiedenen Antipsychotika sowie unter Placebo untersucht. Damit wurden die bisherigen Ergebnisse zu diesem Thema, welche vor allem auf Beobachtungsstudien basieren, mit Daten basierend auf randomisiert-kontrollierten Studien ergänzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf erhöhte Suizidalität unter Antipsychotika. Auf dem Trendlevel scheinen Antipsychotika eher eine suizidpräventive Wirkung zu haben. Aufgrund einer geringen statistischen Power bei der Analyse seltener Ereignisse und einem möglichen Publikations-/Small-trial-bias kann darüber jedoch keine definitive Aussage getroffen werden, Auch kann nicht

abschließend beurteilt werden, ob Unterschiede zwischen einzelnen Antipsychotika bzw. Antipsychotikaklassen oder Darreichungsformen bestehen. Die diesbezüglichen Auswertungen ergaben jedoch keine starken Hinweise für ausgeprägte Unterschiede. Insbesondere konnten die in der Literatur beschriebenen protektiven Effekte für atypische Antipsychotika (im Vergleich zu typischen Antipsychotika) und auch insbesondere für das Antipsychotikum Risperidon nicht bestätigt werden. Über Clozapin kann keine Aussage getroffen werden, da in der für die vorliegende Arbeit vorgenommenen Literaturrecherche keine Studie identifiziert wurde, in der Clozapin verabreicht wurde und die den Einschlusskriterien entsprach. Die im Fisher-Exakt-Test statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den Antipsychotika-Untergruppen in der absoluten Häufigkeit suizidaler Ereignisse bei gleichzeitig statistisch unauffälligen relativen Risiken im Vergleich zu Placebo deuten darauf hin, dass die beobachteten Unterschiede in der absoluten Häufigkeit auch zu einem bedeutenden Teil durch Unterschiede zwischen den Studien in Studienpopulations- und Studiendesign-Faktoren bedingt sind.

Die Analyse nach dem Alter der Studienteilnehmer ergab, dass sich in Studien mit Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) keine erhöhte Häufigkeit für suizidale Ereignisse zeigte, sondern die höchsten Häufigkeiten bei den 18 - 65-Jährigen auftraten. Somit lassen sich die vorhandenen Daten, die junges Alter als Risikofaktor für suizidales Verhalten anführen, durch diese Analyse nicht bestätigen. Allerdings ist es aufgrund der - durch die Originalstudien weit gefassten Altersgruppe von typischerweise 18 - 65 Jahren - nicht möglich eine Aussage über die 18 - 30-Jährigen zu treffen, für die ebenfalls ein erhöhtes Suizidrisiko beschrieben wird. Weiterhin konnte mit höherem Männeranteil in den Studien eine Zunahme der Häufigkeit suizidaler Ereignisse festgestellt werden, was sich mit den bereits vorhandenen Daten vereinbaren lässt, welche männliches Geschlecht als Risikofaktor für suizidales Verhalten angeben. Zudem konnte beobachtet werden, dass ein stationäres Studiensetting mit einer geringeren Anzahl suizidaler Ereignisse einhergeht als ein ambulantes Studiensetting. Interessant war auch die höhere Häufigkeit für suizidale Ereignisse in Studien mit kurzer Dauer verglichen mit der Inzidenz in Studien langer Dauer. Als möglicher Erklärungsansatz lässt sich die Tatsache heranzuführen, dass die in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Studien langer Studiendauer in den meisten Fällen Rückfallprophylaxe-Studien waren, in denen Patienten in stabiler

psychischer Verfassung eingeschlossen wurden und somit auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten suizidaler Ereignisse geringer war. Diese beschriebenen Beobachtungen (zu Alter, Geschlecht und Studiendauer) lagen jeweils auf dem Trendlevel vor, waren aber nicht statistisch signifikant.

Um die statistische Power für die Analyse seltener Ereignisse wie suizidaler Ereignisse zu erhöhen, wäre es für zukünftige Arbeiten zu dieser Thematik sinnvoll, bereits vorhandene klinische Studien über die Veröffentlichung von serious adverse events und auch seltenerer gewöhnlicher adverse events analysierbar zu machen, um die Datengrundlage zu vergrößern. Auch die Analyse von sogenannten „individual patient data (IPD)“ könnte bei der Untersuchung des Einflusses von individuellen Patientenmerkmalen wie Symptomkonstellationen, Alter, Geschlecht, Zeitpunkt des Auftretens der Symptome etc. auf die Häufigkeit des Auftretens suizidalen Verhaltens hilfreich sein. Bei Vorliegen von IPD muss nicht von Gruppenmittelwerten auf die Patientenmerkmale geschlossen werden, wodurch ebenfalls die statistische Power erhöht und das sogenannte ökologische Bias vermieden werden kann.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Antipsychotika in atypische und typische Antipsychotika.....	28
Tabelle 2: Einteilung der Antipsychotika nach ihren neurowissenschaftlichen Wirkungsmechanismen.....	29
Tabelle 3: Einteilung der Studienteilnehmer in drei Altersgruppen.....	31
Tabelle 4: Einteilung der Studien nach dem Frauenanteil in Prozent (%).....	31
Tabelle 5: Einteilung der Studien nach der Studiendauer in Tagen.....	33
Tabelle 6: Überblick über die Häufigkeit suizidaler Ereignisse in klinischen Studien.....	42
Tabelle 7: Überblick über die Häufigkeit suizidaler Ereignisse in klinischen Studien, Minimalwert-Schätzung	46
Tabelle 8: Untergruppeneinteilung: die einzelnen Antipsychotika.....	48
Tabelle 9: Untergruppeneinteilung: typische und atypische Antipsychotika.....	52
Tabelle 10: Untergruppeneinteilung: die Wirkungsmechanismen der Antipsychotika.....	54
Tabelle 11: Untergruppeneinteilung: die Darreichungsform der Antipsychotika....	57
Tabelle 12: Untergruppeneinteilung: die Altersgruppen der Studienteilnehmer....	59
Tabelle 13: Untergruppeneinteilung: die Studien gruppiert nach Frauenanteil in Prozent (%).....	61
Tabelle 14: Untergruppeneinteilung: das Setting der Studien.....	63
Tabelle 15: Untergruppeneinteilung: die Studiendauer.....	65
Tabelle 16: Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	112
Tabelle 17: Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien.....	123

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ganz herzlich all denjenigen danken, die mich bei der Fertigstellung meiner Arbeit motiviert und unterstützt haben.

Zunächst gilt mein großer Dank meinem Doktorvater Herr Professor Stefan Leucht für seine zuverlässige Betreuung und kompetente Beratung.

Ebenfalls möchte ich Herr Dr. Johannes Schneider-Thoma, der mich bei der Fertigstellung meiner Arbeit betreut hat, ganz herzlich für die großartige Unterstützung und seine konstruktive Kritik danken.

Auch gilt der gesamten Arbeitsgruppe sowie besonders den Mitextraktoren Thomas Arndt, Lio Bäckers, Carola Dörries, Marc Krause, Natalie Peters, Leonie Reichelt und Philip Rothe großer Dank.

Herzlich danken möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie und ganz besonders meinen Eltern, die mir das Studium durch ihre Unterstützung überhaupt erst ermöglicht haben.

9 Quellenangaben

Andrezina, R., Josiassen R., Marcus R., Oren D., Manos G., Stock E., Carson W., Iwamoto T. (2006). Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology* 188(3): 281-292. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0541-x>

Anil Yagcioglu, A. E., Kivircik Akdede B., Turgut T., Tümüklü M., Yazici M., Alptekin K., Ertuğrul A., Jayathilake K., Göğüş A., Tunca Z., Meltzer H. (2005). A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *Journal of Clinical Psychiatry* 66(1): 63-72.

Arıcan, I., Bass, N., Neelam, K., Wolfe, K., McQuillin, A., Giaroli, G. (2019). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 139(1): 89-96. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12948>

Assion, H. J., Reinbold H., Lemanski S., Basilowski M., Juckel G. (2008). Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 41(1): 24-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-993209>

Bandelow, B., Gruber, O., Falkai, P. (2013). Behandlung psychischer Störungen. In B. Bandelow, O. Gruber, P. Falkai (Hrsg.), *Kurzlehrbuch Psychiatrie* (2nd ed., p. 176). Berlin, Heidelberg: Springer

Barak, Y., Mirecki, I., Knobler, H. Y., Natan, Z., Aizenberg, D. (2004): Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacology* 175(2), 215-219. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-004-1801-2>

Bayer, K.-H. (2005): Überlegungen zur evidenzbasierten Medizin (EbM) im Hinblick auf ihre Eignung als Werkzeug, um die bisherige Medizin zu reformieren. *Manuelle Medizin* 43(6), 400-403. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00337-005-0397-x>

Beasley, C. M., Jr., Sanger T., Satterlee W., Tollefson G., Tran P., Hamilton S. (1996). Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 124(1-2): 159-167.

Beasley, C. M., Jr., Tollefson G., Tran P., Satterlee W., Sanger T., Hamilton S. (1996). Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 14(2): 111-123.

Beasley, C. M., Jr., Sutton V., Hamilton S., Walker D., Dossenbach M., Taylor C., Alaka K., Bykowski D., Tollefson G. (2003). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23(6): 582-594. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.jcp.0000095348.32154.ec>

Benkert, O., Gründer, G. (2012). Konzeption und Grundlagen einer funktionellen Psychopharmakotherapie. In O. Benkert, G. Gründer, F. Holsboer (Hrsg.) *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (2nd ed., p. 14). doi: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-19844-1>

- Berwaerts, J., Liu Y., Gopal S., Nuamah I., Xu H., Savitz A., Coppola D., Schotte A., Remmerie B., Maruta N., Hough D. (2015). Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 72(8): 830-839. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0241>
- Breier, A., Meehan K., Birkett M., David S., Ferchland I., Sutton V., Taylor C., Palmer R., Dossenbach M., Kiesler G., Brook S., Wright P. (2002). A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 59(5): 441-448.
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H., Steiner, J. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in psychiatry* 5: 47 doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00047>
- Broyd, S.J., van Hell, H.H., Beale, C., Yücel, M., Solowij, N. (2016) Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition. A Systematic Review. *Biological Psychiatry* 79(7): 557–567. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>.
- Bugarski-Kirola, D., Wang A., Abi-Saab D., Blättler T. (2014). A phase II/III trial of bitopertin monotherapy compared with placebo in patients with an acute exacerbation of schizophrenia - results from the CandleLyte study. *European Neuropsychopharmacology* 24(7): 1024-1036. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.007>
- Caldwell C.B., Gottesman, I.I. (1990). Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophrenia Bulletin* 16(4): 571-589.
- Cantillon, M. (2014). Efficacy and safety of novel dopamine serotonin stabilizer RP 5063 in acute schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research* 153(1): 22. doi: [http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(14\)70070-2](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0920-9964(14)70070-2)
- Cantor-Graae, E., Selten, J.P. (2005) Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry* 162(1): 12-24.
- Canuso, C. M., Lindenmayer, J.P., Kosik-Gonzalez, C., Turkoz, I., Carothers, J., Bossie, C.A., Schooler, N.R. (2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 2 dose ranges of paliperidone extended-release in the treatment of subjects with schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 71(5): 587-598. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.09m05564yel>
- Canuso, C. M., Schooler, N., Carothers, J., Turkoz, I., Kosik-Gonzalez, C., Bossie, C.A., Walling, D., Lindenmayer, J.P. (2010). Paliperidone extended-release in schizoaffective disorder: a randomized, controlled study comparing a flexible dose with placebo in patients treated with and without antidepressants and/or mood stabilizers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30(5): 487-495. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181eeb600>
- Carlborg, A., Winnerbäck, K., Jönsson, E.G., Jokinen, J., Nordström, P. (2010). Suicide in schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(7): 1153-1164. doi: <https://doi.org/10.1586/ern.10.82>
- Carpenter, W.T., Buchanan, R.W. (1994) Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 330(10): 681–690. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199403103301006>

- Cem Atbaşoğlu, E., Schultz, S. K., Andreasen, N. C. (2001). The relationship of akathisia with suicidality and depersonalization among patients with schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 13(3): 336–341. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.13.3.336>
- Chang, J. S., Ahn Y., Park H., Lee K., Kim S., Kang U., Kim Y. (2008). Aripiprazole augmentation in Clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 69(5): 720-731.
- Chen, E., Hui, C., Lam, M., Chiu, C., Law, C., Chung, D., Tso, S., Pang, E., Chan, K., Wong, Y., Mo, F., Chan, K., Yao, T., Hung, S., Honer, W. (2010). Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 341: c4024. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c4024>
- Cisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A., Wood, S.J. (2015). The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55: 173–183. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.012>
- Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. (2016) „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. (1. ed., p. 13)
Verfügbar: Cochrane Deutschland: <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>; AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>.
- Coe, H.V., Hong, I.S. (2012). Safety of Low Doses of Quetiapine When Used for Insomnia. *Annals of Pharmacotherapy* 46 (5): 718-722. doi: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1Q697>
- Cooper, S. J., Tweed, J., Raniwalla, J., Butler, A., Welch, C. (2000). A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101(3): 218-225.
- Cooper, S. J., Butler, A., Tweed, J., Welch, C., Raniwalla, J. (2000). Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 150(3): 237-243.
- Coppola, D., Melkote, R., Lannie, C., Jaskaran, S., Nuamah, I., Srihari, G., 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. *Psychopharmacology Bulletin* 44(2): 54-72.
- Correll, C. U., Skuban, A., Ouyang, J., Hobart, M., Pfister, S., McQuade, R., Nyilas, M., Carson, W., 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. *American Journal of Psychiatry* 172(9): 870-880. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101275>
- Cutler, A. J., Kalali, A., Weiden, P., Hamilton, J., Wolfgang, C. (2008). Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2(1): 20-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e318169d4ce>

Davidson, M., et al. (2007). "Corrigendum to "Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study". *Schizophrenia Research* 96(1-3): 273-274.

Davison, G.C., Neale, J.M., Hautzinger, M. (2007). *Klinische Psychologie*. Weinheim: Beltz

DeMartinis, N., Banerjee, A., Kumar, V., Boyer, S., Schmidt, C., Arroyo, S. (2012). Results of a phase 2a proof-of-concept trial with a PDE10A inhibitor in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 136(1): 262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(12\)70783-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(12)70783-1)

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

Engel, S.S., Golm, G.T., Shapiro, D., Davies, M.J., Kaufmann, K.D., Goldstein, B.J. (2013) Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovascular Diabetology* 12:3. doi: <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1186/1475-2840-12-3>

Efthimiou O. (2018). Practical guide to the meta-analysis of rare events. *Evidence-Based Mental Health* 21(2): 72–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/eb-2018-102911>.

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

Falkai, P. (2003). *Schizophrenie auf einen Blick* (1.ed.). Berlin: Blackwell Verlag

Falkai, P., Schennach, R., Lincoln, T., Schaub, A., Hasan, A. (2017): Schizophrenie, Schizophrenie ähnliche Störungen und nichtorganische Wahnerkrankungen in H. Möller, G. Laux, H. Kampfhammer (Hrsg.) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (5. ed, pp. 1583-1668). Berlin, Heidelberg: Springer.

Fan, X., Borba, C.P., Copeland, P., Hayden, D., Freudenreich, O., Goff, D.C., Henderson, D.C. (2013). Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 127(3): 217-226. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12009>

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. *American Journal of Psychiatry* 165(11): 1432-1441. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07061035>

Fu, D.J., Turkoz, I., Simonson, R.B., Walling, D.P., Schooler, N.R., Lindenmayer, J.P., Canuso, C.M., Alphas, L. (2015). Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 76(3): 253-262. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09416>

Gopal, S., Hough, D.W., Xu, H., Lull, J.M., Gassmann-Mayer, C., Remmerie, B.M., Eerdeken, M.H., Brown, D.W. (2010). Efficacy and safety of paliperidone

palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *International Clinical Psychopharmacology* 25(5): 247-256. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e32833948fa>

Gutierrez, R. et al. (1997) Safety and efficacy of once-daily risperidone in the treatment of schizophrenia. Sixth World Congress of Biological Psychiatry, Nice, France. June 22-27, 1997.

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. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 19(6): 611-621. doi: <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0144>

Hammer, G.P., Du Prel, J.-B., Blettner, M. (2009). Avoiding bias in observational studies. Part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international* 106 (41): 664–668. doi: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2009.0664>

Harbord, R.M., Egger, M., Sterne, J.A.C. (2006). A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statistics in medicine* 25(20): 3443–57. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2380>

Harvey, P. D., Siu, C.O., Hsu, J., Cucchiari, J., Maruff, P., Loebel, A. (2013). Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *European Neuropsychopharmacology* 23(11): 1373-1382. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.08.003>

Hasan A., Falkai P., Scherk H. (2014). Schizophrenie, schizotyp und wahnhaftige Störungen (ICD-10: F20–F29). In S. Kasper, H. Volz (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie compact. Das gesamte Facharztwissen*. (3. ed., p. 131) Stuttgart: Thieme.

Held, L., Rufibach, K., Seifert, B. (2013). *Medizinische Statistik. Konzepte, Methoden, Anwendungen*. München: Pearson.

Henderson, D. C., Fan, X., Copeland, P.M., Sharma, B., Borba, C.P., Boxill, R., Freudenreich, O., Cather, C., Evins, A.E., Goff, D.C. (2009). Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29(2): 165-169. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819a8dbe>

Hennekens, C.H., Hennekens, A.R., Hollar, D., Casey, D.E. (2005) Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal* 150(6): 1115-21

Higgins, J.P.T., Green, S. (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Verfügbar unter www.handbook.cochrane.org.

Higgins, J.P., Altman, D.G. (2008). Assessing risk of bias in included studies. In J.P. Higgins, S. Green (eds.) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. (p. 213). Weinheim: Wiley.

International Conference on Harmonisation Expert Working Group (1994). ICH harmonised tripartite guideline. Clinical safety data management: definitions and

standards for expedited reporting. Zugriff am 03.03.2017 unter https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf

Hilker, R., Helenius, D., Fagerlund, B., Skytthe, A., Christensen, K., Werge, T. M. (2017). Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biological psychiatry* 83 (6): 492-498 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>

Hjorthøj, C., Stürup, A.E., McGrath, J.J., Nordentoft, M. (2017). Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia. A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 4(4): 295–301. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)

Höfler, M. (2004). Statistik in der Epidemiologie psychischer Störungen. (1. ed.), Berlin, Heidelberg: Springer

Honer, W. G., Thornton A., Chen E., Chan R., Wong J., Bergmann A., Falkai P., Pomarol-Clotet E., McKenna P., Stip E., Williams R., MacEwan G., Wasan K., Procyshyn R. (2006). Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 354(5): 472-482. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053222>

Hough, D., Gopal, S., Vijapurkar, U., Lim, P., Morozova, M., Eerdeken, M. (2010). Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 116(2-3): 107-117. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.026>

Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. Online publiziert am 11.07.2019, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)

Jadad, A.R., Enkin, M.W. (2007). *Randomized Controlled Trials: Questions, Answers and Musings* (2. ed). Massachusetts: Blackwell Publishing.

Juckel, G., Gallinat, J., Heinz, A. (2010). Neurobiologische Grundlagen schizophrener Erkrankungen und Implikationen für die Pharmakotherapie. In J. Bäuml, G. Pitschel-Walz, H. Berger, H. Gunia, A. Heinz, G. Juckel (Hrsg.) *Arbeitsbuch PsychoEduktion bei Schizophrenie (APES)* (2nd ed, p. 118). Stuttgart: Schattauer.

Juckel, G., T. (2014). Schizophrene Störungen (ICD-10: F.20) am Beispiel des Frühverlaufs. In G. Juckel, M. Bauer (Hrsg.) *Neurobiologie und Psychotherapie. Integration und praktische Anwendung bei psychischen Störungen*. (1. ed., p. 57). Stuttgart: Schattauer.

Jungnitsch, G. (2009). *Klinische Psychologie* (2nd ed.). Stuttgart: Kohlhammer Verlag.

Kane, J. M., Carson, W.H., Saha, A.R., McQuade, R.D., Ingenito, G.G., Zimbroff, D.L., Ali, M.W. (2002). Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 63(9): 763-771.

Kane, J. M., Eerdeken, M., Lindenmayer, J.P., Keith, S.J., Lesem, M., Karcher, K. (2003). Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting

atypical antipsychotic. *American Journal of Psychiatry* 160(6): 1125-1132. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1125>

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. *Schizophrenia Research* 90(1-3): 147-161. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.012>

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. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30(2): 106-115. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181d35d6b>

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. *Journal of Clinical Psychiatry* 72(3): 349-355. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.10m06306>

Kane, J. M., Sanchez, R., Perry, P.P., Jin, N., Johnson, B.R., Forbes, R.A., McQuade, R.D., Carson, W.H., Fleischhacker, W.W. (2012). Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 73(5): 617-624. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.11m07530>

Kane, J. M., Peters-Strickland, T., Baker, R.A., Hertel, P., Eramo, A., Jin, N., Perry, P.P., Gara, M., McQuade, R.D., Carson, W.H., Sanchez, R. (2014). Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 75(11): 1254-1260. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09168>

Kane, J. M., Skuban, A., Ouyang, J., Hobart, M., Pfister, S., McQuade, R.D., Nyilas, M., Carson, W.H., Sanchez, R., Eriksson, H. (2015). A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophrenia Research* 164(1-3): 127-135. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.038>

Karow, T., Lang-Roth, R. (2015). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (23. ed.). Köln, Pulheim: Eigenverlag.

Katagiri, H., Fujikoshi, S., Suzuki, T., Fujita, K., Sugiyama, N., Takahashi, M., Gomez, J.C. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rapid-acting intramuscular olanzapine in Japanese patients for schizophrenia with acute agitation. *BMC Psychiatry* 13(20): 1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-13-20>

Keck, P.E., Strakowski, S.M., Mc Elroy, S.L. (2000). The Efficacy of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Depressive Symptoms, Hostility, and Suicidality in Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 61(3): 4-9.

Kerwin, R.W., Bolonna, A. A. (2004). Is clozapine antisuicidal? *Expert review of neurotherapeutics* 4(2): 187–190. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.4.2.187>

Kinon, B. J., Downing, A.M., Millen, B.A., Zhang, L., Liu, L., Morozova, A.M., Brenner, R., Rayle, T.J., Nisenbaum, L., Zhao, F., Gomez, J.C. (2011). A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *Journal of Clinical*

Psychopharmacology 31(3): 349-355. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-014-0351-3>

Kramer, M., Litman, R., Hough, D., Lane, R., Lim, P., Liu, Y., Eerdeken, M (2010). Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13(5): 635-647. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145709990988>

Krupinski, M., Fischer, A., Grohmann, R., Engel, R.R., Hollweg, M., Möller, H.J. (2000). Schizophrene Psychosen und Kliniksuid. *Der Nervenarzt* 71(11): 906-911.

Kryzhanovskaya, L., Schulz, C.S., McDougle, C., Frazier, J., Dittmann, R.W., Robertson-Plouch, C., Bauer, T., Xu, W., Wang, W., Carlson, J. (2009). Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48(1): 60-70. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181900404>

Landmark, J., Cernovsky, Z.Z., Merskey, H. (1987). Correlates of suicide attempts and Ideation in Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 151: 18-20

Lauriello, J., Lambert, T., Andersen, S., Lin, D., Taylor, C.C., McDonnell, D. et al. (2008). An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 69(5): 790-799.

Laux, G., Dietmaier, O. (2009). *Psychopharmaka. Ein Ratgeber für Betroffene und Angehörige*. (8. ed) Dordrecht: Springer.

Laux, G. (2010). Nomenklatur, Einteilung der Psychopharmaka in P. Riederer, G. Laux (Hrsg.) *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie: Ein Therapiehandbuch* (pp. 353-367). Wien: Springer.

Leamon, M.H., Flower, K., Salo, R.E., Nordahl, T.E., Kranzler, H.R., Galloway, G.P. (2010): Methamphetamine and paranoia: the methamphetamine experience questionnaire. *The American Journal on Addictions* 19(2):155–68. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1521-0391.2009.00014.x>

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R., Li, C., Davis, J. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet* 373(9657): 31-41. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)

Leucht, S., Förstl, H. (2012). Grundlagen der Psychiatrie und Psychotherapie in H. Förstl, S. Leucht (Hrsg.) *Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie*. (1. ed, pp. 15-37) Stuttgart: Thieme.

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F. (2013): Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia. A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 382 (9896): 951–962. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)

Lieb, K. (2016) Psychiatrische Diagnostik in K. Lieb, S. Frauenknecht, S. Brunnhuber (Hrsg.) *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie* (8. ed., pp. 9-40). München: Elsevier

- Lieb, K. (2016) Schizophrenien und andere psychotische Störungen in K. Lieb, S. Frauenknecht, S. Brunnhuber (Hrsg.) *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie* (8. ed., pp. 177-202). München: Elsevier
- Lieberman, J. A., Davis, R.E., Correll, C.U., Goff, D.C., Kane, J.M., Tamminga, C.A., Mates, S., Vanover K.E. (2015). ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biological Psychiatry* 79(12): 952-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.026>
- Lindenmayer, J. P., Brown, D., Liu, S., Brecher, M., Meulien, D. (2008). The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology Bulletin* 41(3): 11-35.
- Litman, R. E., Desai, D.G., Kanes, S.J., Simpson, T., Smith, M.A., Sweitzer, D. (2014). The selective neurokinin 3 antagonist AZD2624 does not improve symptoms or cognition in schizophrenia: a proof-of-principle study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 34(2): 199-204. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000000071>
- 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. *Journal of Clinical Psychiatry* 77(12): 1672-1680. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.16m10698>
- Lohr, J.B., Carolyn A. Eidt, C.A., Alfaraj, A., Soliman, M.A. (2015). The clinical challenges of akathisia. *CNS Spectrums* 20: 4–14. doi: <https://doi.org/10.1017/S1092852915000838>
- Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L. (2006): *Pharmakologie und Toxikologie*. (16. ed.), Stuttgart: Thieme.
- Luthringer, R., Staner, L., Noel, N., Muzet, M., Gassmann-Mayer, C., Talluri, K., Cleton, A., Eerdeken, M., Battisti, W.P., Palumbo, J.M. (2007). A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended-release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia. [Erratum appears in *Int Clin Psychopharmacol.* 2007 Nov;22(6):387]. *International Clinical Psychopharmacology* 22(5): 299-308.
- Machleidt, W. (2004). Entstehungsgeschichte, Symptomatik und Verlauf der Schizophrenie in W. Machleidt, M. Bauer, F. Lamprecht, H.K. Rose, C. Rohde-Dachser (Hrsg.) *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. (7. ed., p. 307- 320). Stuttgart: Thieme.
- Marder, S. R., McQuade, R.D., Stock, E., Kaplita, S., Marcus, R., Safferman, A.Z., Saha, A., Ali, M., Iwamoto, T. (2003). Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophrenia Research* 61(2-3): 123-136.
- Marder, S. R., Kramer, M., Ford, L., Eerdeken, E., Lim, P., Eerdeken, M., Lowy, A. (2007). Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry* 62(12): 1363-1370.
- McDonald, J.H. (2014). *Handbook of Biological Statistics* (3rd ed.). Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing.

McEvoy, J. P., Daniel, D.G., Carson, W.H. Jr, McQuade, R.D., Marcus, R.N. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 41(11): 895-905. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.002>

Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®) (2017). Leitfaden MedDRA Version 20.0. Zugriff am 14.07.2019 unter https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_20_0_german.pdf

Mehler-Wex, C. (2008). *Depressive Störungen* (1.ed.). Heidelberg: Springer

Mehl, S. (2012). Trauerreaktion, Krisenintervention, Suizidalität. In T. Kircher (Ed.) *Kompendium der Psychotherapie. Für Ärzte und Psychologen*. Berlin, Heidelberg: Springer.

Meltzer, H.Y. (2001). Treatment of Suicidality in Schizophrenia. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 932(1): 44-60. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05797.x>

Meltzer, H.Y., Alphas, L., Green, A.I., Altamura, A.C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M.Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J.P., Potkin, S. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry* 60(1): 82-91.

Meltzer, H. Y., Cucchiaro, J., Silva, R., Ogasa, M., Phillips, D., Xu, J., Kalali, A.H., Schweizer, E., Pikalov, A., Loebel, A. (2011). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 168(9): 957-967. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10060907>

Meltzer, H. Y., Risinger, R., Nasrallah, H.A., Du, Y., Zummo, J., Corey, L., Bose, A., Stankovic, S., Silverman, B.L., Ehrich, E.W. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole lauroxil in acute exacerbation of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 76(8): 1085-1090. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09741>

Möller, H. J., Riedel, M., Müller, N., Fischer, W., Kohnen, R. (2004). Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: a randomized double-blind multicenter trial. *Pharmacopsychiatry* 37(6): 270-278. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-832683>

Möller, H. (2015). Schizophrene Psychosen in G. Laux, A. Deister (Hrsg.) *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (6.ed., pp. 156-183). Stuttgart: Thieme

Möllhoff, T. (1996). Alpha-2 Adrenozeptor Agonisten in der Anästhesie - Möglichkeiten und Gefahren in R. Purschke (Ed.) *Refresher Course Aktuelles Wissen für Anästhesisten* (pp. 109-119) Berlin, Heidelberg: Springer

Müller, M.J., Benkert, O. (2017). Antipsychotika. In O. Benkert, H. Hippus (Hrsg.) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (11. ed., pp. 269-325). Berlin, Heidelberg: Springer

Nakamura, M., Ogasa, M., Guarino, J., Phillips, D., Severs, J., Cucchiaro, J., Loebel, A. (2009). Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 70(6): 829-836. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.08m04905>

Nasrallah, H. A., Gopal, S., Gassmann-Mayer, C., Quiroz, J., Lim, P., Eerdeken, M., Yuen, E., Hough, D. (2010). A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35(10): 2072-2082. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.79>

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. *Journal of Psychiatric Research* 47(5): 670-677. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.020>

NCT00151424 (2005). Efficacy and Safety of Asenapine With Placebo and Olanzapine (41022)(P05947). Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00151424>.

NCT00156117 (2005). Efficacy and Safety of Asenapine With Placebo and Olanzapine (041021)(P05933). Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00156117>

NCT00204061 (2005). Early Pharmacological and Psychological Intervention for Late Prodromal States of Psychosis. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00204061>

NCT00396565 (2006). A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of ER OROS Paliperidone in Patients With Schizophrenia. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00396565>

NCT00563706 (2007). Study Evaluating Vabicaserin in Subjects With Schizophrenia. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00563706>

NCT00635700 (2008). Ziprasidone in the Psychosis Prodrome. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635700>

NCT00905307 (2009). Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral OPC-34712 and Aripiprazole for Treatment of Acute Schizophrenia. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00905307>

NCT01098110 (2010). 6-week Trial of the Efficacy and Safety of Asenapine Compared to Placebo in Subjects with an Acute Exacerbation of Schizophrenia (Study P06124). Zugriff am 08.02.2016 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098110>

NCT01149655 (2010). Efficacy and Safety Study of Oral Aripiprazole in Adolescents with Schizophrenia. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149655>

NCT01435928 (2011). PEARL Schizophrenia Maintenance. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01435928>

NCT01617187 (2012). A Study of the Efficacy and Safety of Asenapine in Participants With an Acute Exacerbation of Schizophrenia (P05688). Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617187>

NCT01810380 (2013). Brexpiprazole in Patients With Acute Schizophrenia. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810380>

- NCT01911429 (2013). Pediatric Schizophrenia Efficacy and Safety Study. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911429>
- NCT02109562 (2014). Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center and Tolerability of RBP-7000 in Schizophrenia Patients. Zugriff am 08.02.2016 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02109562>
- Ogasa, M., Kimura, T., Nakamura, M., Guarino, J. (2013). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 225(3): 519-530. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-012-2838-2>
- Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet* 388 (10039): 86–97. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Ozbilen, M., Adams, C.E. (2009). Systematic Overview of Cochrane Reviews for Anticholinergic Effects of Antipsychotic Drugs. *Journal of clinical psychopharmacology* 29(2): 141-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819a91f1>.
- Ozbilen, M., Adams, C.E., Marley, J. (2012). Anticholinergic Effects of Oral Antipsychotic Drugs of Typical versus Atypical Over Medium- and Long-Term: Systematic Review and Meta-Analysis. *Current medical chemistry* 19(30): 5214-8
- Paillere-Martinot, M. L., Lecrubier, Y., Martinot, J.L., Aubin, F. (1995). Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *American Journal of Psychiatry* 152(1): 130-134. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.152.1.130>
- Pandina, G.J., Lindenmayer, J.P., Lull, J., Lim, P., Gopal, S., Herben, V., Kusumakar, V., Yuen, E., Palumbo, J. (2010). A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults with Acutely Exacerbated Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30(3): 235-44. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dd3103>
- Peuskens, J., Trivedi, J., Malyarov, S., Brecher, M., Svensson, O., Miller, F., Persson, I., Meulien, D. (2007). Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 4(11): 34-50
- 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. *Journal of Clinical Psychiatry* 64(9): 1048-1056.
- Plener, P. L. (2015) *Suizidales Verhalten und nichtsuizidale Selbstverletzungen*. Berlin: Springer.
- Pompili, M., Lester, D., Innamorati, M., Tatarelli, R., Girardi, P. (2008). Assessment and treatment of suicide risk in schizophrenia. *Expert review of neurotherapeutics* 8 (1): 51–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.8.1.51>
- Pompili, M., Baldessarini, R.J., Forte, A., Erbutto, D., Serafini, G., Fiorillo, A. (2016). Do Atypical Antipsychotics Have Antisuicidal Effects? A Hypothesis-Generating Overview. *International journal of molecular sciences* 17 (10): 2-13. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17101700>
- Potkin, S. G., Saha, A.R., Kujawa, M.J., Carson, W.H., Ali, M., Stock, E., Stringfellow, J., Ingenito, G., Marder, S.R. (2003). Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and

schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry* 60(7): 681-690. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.681>

Potkin, S. G., Cohen, M., Panagides, J. (2007). Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 68(10): 1492-1500.

Potkin, S. G., Litman, R.E., Torres, R., Wolfgang, C.D. (2008). Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28(2): 4-11. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181692787>

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. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 5(6): 322-331. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125315606027>

Repo-Tiihonen, E., Hallikainen, T., Kivistö, P., Tiihonen, J. (2012). Antipsychotic polypharmacy in clozapine resistant schizophrenia: A randomized controlled trial of tapering antipsychotic co-treatment. *Mental Illness* 4(1): 1-4.

Rohde, A., Dorn, A. (2007). *Gynäkologische Psychosomatik und Gynäkopsychiatrie*. Stuttgart: Thieme.

Rui, Q., Wang, Y., Liang, S., Liu, Y., Wu, Y., Wu, Q., Nuamah, I., Gopal, S. (2014). Relapse prevention study of paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 53: 45-53.

Saha, A. R. et al. (1999) Safety and efficacy profile of aripiprazole, a novel antipsychotic conference abstract. Schizophrenia Research (Abstracts of The VIIIth International Congress on Schizophrenia Research, Santa Fe New Mexico USA. 17-21 April 1999.) 1-3

Schneider-Thoma, J., Efthimiou, O., Bighelli, I., Dörries, C., Huhn, M., Krause, M., Reichelt, L., Röder, H., Furukawa, T.H., Davis, J.M., Leucht, S. (2019). Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. Online publiziert am 15.07.2019. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30223-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30223-8)

Scholze-Stubenrecht, W. (1994). *Duden - Das Große Fremdwörterbuch. Herkunft und Bedeutung der Fremdwörter*. Mannheim: Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus.

Schwarzer, G., Rücker, G. (2010). Statistische Methoden zur Detektion und Adjustierung von Publikationsbias. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 104(4): 306-313

Schwarzer, G., Chemaitelly, H., Abu-Raddad, L.J., Rücker, G. (2019). Seriously misleading results using inverse of Freeman-Tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions. *Research Synthesis Methods* 10(3):476-483. doi: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1348>

Shen, J., Kobak, K.A., Zhao, Y., Alexander, M.M., Kane, J.M. (2008). Use of remote centralized raters via live 2-way video in a multicenter clinical trial for schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28(6): 691-693. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31818c9ba3>

Shim, J. C., Shin, J.G., Kelly, D.L., Jung, D.U., Seo, Y.S., Liu, K.H., Shon, J.H., Conley, R.R. (2007). Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 164(9): 1404-1410. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06071075>

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. *Biological Psychiatry* 70(12): 1179-1187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.06.021>

Soyka, M., Preuss, U., Hoch, E. (2017). Cannabisinduzierte Störungen [Cannabis-induced disorders]. *Der Nervenarzt* 88(3): 311–325. doi: <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0281-7>

Tandon, R. (2005). Suicidal behavior in schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 5(1): 95–99. doi: <https://doi.org/10.1586/14737175.5.1.95>

Takahashi, N., Takahashi, M., Saito, T., Iizumi, M., Saito, Y., Shimizu, H., Matsumura, T. (2013). Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease & Treatment* 13(9): 1889-1898.

Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., Haukka, J. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*, 374(9690): 620–627. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X#](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X#)

Tollefson, G. D., Dellva, M.A., Mattler, C.A., Kane, J.M., Wirshing, D.A., Kinon, B.J. (1999). Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. The Collaborative Crossover Study Group. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19(5): 435-443.

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. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 16(1): 31-43. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e31815a3e7a>

Unger, A., Erfurth, A., Sachs, G. (2018). Negativsymptome in der Schizophrenie und ihre Differentialdiagnose. *Psychopraxis. Neuropraxis* 21(2): 73-78.

Vaucher, J., Keating, B. J., Lasserre, A. M., Gan, W., Lyall, D. M., Ward, J., Holmes, M. V. (2017). Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Molecular Psychiatry* 23: 1287–1292 doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>

Ventriglio, A., Gentile, A., Bonfitto, I., Stella, E., Mari, M., Steardo, L., Bellomo, A. (2016). Suicide in the Early Stage of Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry* 7: 1-9. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00116>

Weiner, E., Conley, R.R., Ball, M.P., Feldman, S., Gold, J.M., Kelly, D.L., Wonodi, I., McMahon, R.P., Buchanan, R.W. (2010). Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 35(11): 2274-2283. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.101>

- Weltgesundheitsorganisation (2014). *Suizidprävention: eine globale Herausforderung*. PDF-Dokument. Zugriff am 19.08.2018 unter <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/131056/9789241564779-ger.pdf;jsessionid=657176D5D341CCE0251C6D29250F686A?sequence=14>
- Winkelbaur, B., Ebner, N., Sachs, G., Thau, K., Fischer, G. (2006). Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues Clinical Neuroscience* 8(1): 37–43.
- Woodhead, M. (2016). 80% of China's clinical trial data are fraudulent, investigation finds. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 5(355), i5396. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5396>
- Wright, P., Meehan, K., Birkett, M., Lindborg, S.R., Taylor, C.C., Morris, P., Breier, A. (2003). A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. *Clinical Therapeutics* 25(5): 1420-1428.
- Yang, A. C., Tsai, S.-J. (2017). New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences* 18(8): 1689-1707. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18081689>
- Youssef, N.A., Bradford, D.W., Kilts, J.D., Szabo, S.T., Naylor, J.C., Allen, T.B., Strauss, J.L., Hamer, R.M., Brunca, M., Shampine, J.L., Marx, C.E. (2015). Exploratory Investigation of Biomarker Candidates for Suicide in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Crisis- The Journal of Crisis Intervention and Suicide Prevention* 36(1): 46-54.
- Zohar, J., Stahl, S., Moller, H.-J., Blier, P., Kupfer, D., Yamawaki, S., Nutt, D. (2015). A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(12): 2318–2325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>

10 Anhang

Dem folgenden Anhang sind die genauen Angaben zu den Studien, welche der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, zu entnehmen.

In Tabelle 16 sind die einzelnen Studien mit Studienname, dem Erscheinungsjahr, der Studiendauer in Tagen sowie pro Studienarm der Anzahl der Studienteilnehmer, aufgeteilt in Männer und Frauen, das Durchschnittsalter, und die Mindest-, Höchst- und durchschnittliche Dosis des jeweiligen Medikaments aufgeführt.

Die Quellenangaben zu den jeweiligen Studien finden sich unter Abschnitt 9. Wenn die Bezeichnung der Quellenangabe von dem Studiennamen abweicht, so ist die Quellenbezeichnung in Klammern unter dem jeweiligen Studienname angegeben.

Tabelle 16: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Nummer	Studienname	Jahr	Studiendauer in Tagen	Studienarme	n gesamt	n Männer	n Frauen	Durchschnittsalter in Jahren	Mindest- und Höchstdosis in mg pro Tag	Durchschnittliche Dosis in mg pro Tag	Sonstige Dosierungsangaben
1	Andrezina 2006	2006	1	Aripiprazol	175	110	65	41,9	9,75- 29,25	15,01	-
				Haloperidol	185	109	76	41,8	6,5- 19,5	9,3	-
				Placebo	88	55	33	40,3	k.A.	k.A.	-
2	Anil Yagcioglu 2005	2005	42	Placebo	14	11	3	31,2	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	16	9	7	35,3	2- 6	5,1	-
3	Assion 2008	2007	42	Amisulprid	7	6	1	43	400	400	-
				Amisulprid	6	3	3	41,5	600	600	-
				Placebo	3	3	0	46,3	k.A.	k.A.	-
4	Beasley 1996a	1996	42	Olanzapin	50	37	13	39	10	10	-
				Olanzapin	52	40	12	38	1	1	-
				Placebo	50	33	17	36	k.A.	k.A.	-
5	Beasley 1996b	1996	42	Haloperidol	69	62	7	36	10- 20	16,4	-
				Olanzapin	64	56	8	37,29	7,5- 12,5	11,6	-
				Olanzapin	69	54	15	35,93	12,5- 17,5	16,3	-
				Olanzapin	65	60	5	35,7	2,5- 7,5	6,6	-
				Placebo	68	62	6	35	k.A.	k.A.	-
6	Beasley 2003	2003	182	Olanzapin	224	119	105	36,2	10-20	13,4	-
				Placebo	102	54	48	35,1	k.A.	k.A.	-
7	Berwaerts 2015	2015	-	Paliperidon	160	118	42	37,1	-	-	i.m. Injektionen alle 12 Wochen mit 175, 263, 350 oder 525 mg eq.
				Placebo	145	110	35	38,5	k.A.	k.A.	i.m. Injektion alle 12 Wochen
8	Breier 2002	1996	42	Haloperidol	40	22	18	37,4	7,5- 22,5	9,9	-
				Olanzapin	46	26	20	36,7	10- 30	12,6	-
				Olanzapin	48	31	17	36,2	2,5- 7,5	4	-
				Olanzapin	45	27	18	35,1	5- 15	k.A.	-
				Olanzapin	46	31	15	36,2	7,5-22,5	9,8	-
				Placebo	45	23	22	36,7	k.A.	k.A.	-
9	Bugarski-Kirola	2014	28	Olanzapin	63	46	16	40,3	15	15	-
				Placebo	79	58	22	37,8	k.A.	k.A.	-
10	Cantillon 2014	2014	28	Aripiprazol	20	18	2	35	15	15	-
				Placebo	39	27	11	36	k.A.	k.A.	-

11	CARE (= Honer et al., 2006)	2008	56	Placebo	34	25	9	34,9	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	34	25	9	39,4	1- 3	2,85	-
12	Chang 2008	2008	56	Aripiprazol	29	22	7	33,2	5- 30	15,5	-
				Placebo	32	26	6	31,7	k.A.	k.A.	-
13	Chen 2010	2010	364	Placebo	89	41	48	24,9	k.A.	k.A.	-
				Quetiapin	89	39	50	23,5	400	400	-
14	Cooper 2000a	2000	56	Chlorpromazin	53	41	12	41	200- 600	k.A.	-
				Placebo	53	37	16	36,3	k.A.	k.A.	-
				Zotepin	53	37	16	39,6	150- 300	k.A.	-
15	Cooper 2000b	2000	182	Placebo	58	42	16	41,6	k.A.	-	-
				Zotepin	63	40	21	43	150-300	-	-
16	Correll 2015	2015	42	Brexpiprazol	90	61	29	40,5	0,25	0,25	-
				Brexpiprazol	182	111	71	39,6	2	2	-
				Brexpiprazol	180	111	69	40,8	4	4	-
				Placebo	184	118	66	39,7	k.A.	k.A.	-
17	Cutler 2008	2008	28	lloperidon	303	245	50	39,5	24	24	-
				Placebo	152	114	35	40,7	k.A.	k.A.	-
				Ziprasidon	151	113	36	40	160	160	-
18	Davidson 2007	2007	42	Olanzapin	128	96	30	36,5	10	10	-
				Paliperidon	115	73	40	37,6	15	15	-
				Paliperidon	127	77	46	36,3	3	3	-
				Paliperidon	125	79	44	36,2	9	9	-
				Placebo	123	83	37	37,3	k.A.	k.A.	-
19	De Martinis 2012	2013	28	Placebo	74	56	18	41,2	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	37	25	11	41,3	6	6	-
20	Egan 2013	2013	28	Olanzapin	47	24	23	36,1	15	15	-
				Placebo	83	53	30	36,4	k.A.	k.A.	-
21	Fan 2013	2013	56	Aripiprazol	20	16	4	44,3	15	15	-
				Placebo	18	10	8	44,2	k.A.	k.A.	-
	Findling 2008	2008	42	Aripiprazol	100	45	55	15,6	10	10	-
				Aripiprazol	102	65	37	15,4	30	30	-

22				Placebo	100	61	39	15,4	k.A.	k.A.	-
23	Findling 2012	2012	42	Placebo	75	42	31	15,34	k.A.	k.A.	-
				Quetiapin	73	43	30	15,45	400	400	-
				Quetiapin	74	44	30	15,45	800	800	-
24	Findling 2015	2015	56	Asenapin	98	62	36	15,2	5	5	-
				Asenapin	106	67	39	15,4	10	10	-
				Placebo	102	62	40	15,4	k.A.	k.A.	-
25	Fu 2015	2015	434	Paliperidon	164	85	79	39,3	-	-	i.m. Injektion einmal pro Monat, 50, 75, 100, oder 150 mg eq.
				Placebo	170	84	86	38	k.A.	k.A.	i.m. Injektion einmal pro Monat
26	Gopal 2010	2010	91	Paliperidon	97	61	33	39	100	100	-
				Paliperidon	30	22	8	41	150	150	-
				Paliperidon	94	65	28	39	50	50	-
				Placebo	136	94	38	41	k.A.	k.A.	-
27	Haas 2009	2009	42	Placebo	54	35	19	15,5	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	51	37	14	15,7	4- 6	4,56	-
				Risperidon	55	30	25	15,7	1- 3	2,16	-
28	Henderson 2009	2009	38	Aripiprazol	7,5	k.A.	k.A.	49	15	15	-
				Placebo	7,5	k.A.	k.A.	49	k.A.	k.A.	-
29	Hera 041-021 (= NCT00156117)	2009	42	Asenapin	106	77	27	40,4	10	10	-
				Asenapin	102	72	30	41,2	20	20	-
				Olanzapin	103	80	22	39,7	15	15	-
				Placebo	106	58	42	39,5	k.A.	k.A.	-
30	Hera 041-022 (= NCT00151424)	2009	42	Asenapin	91	67	23	44	10- 20	k.A.	-
				Olanzapin	93	72	20	41,6	10- 20	k.A.	-
				Placebo	93	74	19	41,9	k.A.	k.A.	-
31	Hough 2010	2010	n.i.	Paliperidon	206	109	96	38,8	k.A.	82,6	-
				Placebo	204	111	93	39,4	k.A.	k.A.	-
32	Hough 2011	2011	10	Paliperidon	44	34	10	37	18	18	-
				Placebo	22	11	11	39	k.A.	k.A.	-
				Quetiapin	43	33	10	35	800	800	-
		2007	42	Olanzapin	47	19	27	46,2	10	10	-

33	Janssen CR012625 (= NCT00396565)			Paliperidon	136	70	64	44	6	6	-
				Placebo	138	72	66	46,2	k.A.	k.A.	-
34	Johnson NCT00397033 (= Canuso 10, 1.)	2008	42	Paliperidone	100	64	34	36,5	10,6- 12,6	11,6	-
				Paliperidone	109	70	35	38,1	4,8- 6,6	5,7	-
				Placebo	107	67	40	37,1	k.A.	k.A.	-
35	Johnson NCT00412373 (= Canuso 10.2.)	2008	42	Paliperidon	216	116	95	37,7	3- 12	8,6	-
				Placebo	95	54	39	37,3	k.A.	k.A.	-
36	Johnson NCT00524043 (= Coppola)	2008	42	Paliperidon	66	50	16	41,3	1,5	1,5	-
				Paliperidon	70	47	23	40,3	6	6	-
				Placebo	65	46	18	36,5		k.A.	-
37	Kane 2002	2002	28	Aripiprazol	102	76	26	37,8	15	15	-
				Aripiprazol	102	70	32	39,3	30	30	-
				Haloperidol	104	68	36	38,9	10	10	-
				Placebo	106	74	32	38,5	k.A.	k.A.	-
38	Kane 2003	2003	84	Placebo	98	80	18	37,7	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	99	68	31	38,9	25	25	-
				Risperidon	103	84	19	36,2	50	50	-
				Risperidon	100	68	32	38,1	75	75	-
39	Kane 2007b	2007	42	Olanzapin	128	60	68	36,3	10	10	-
				Paliperidon	129	68	61	36	12	12	-
				Paliperidon	123	62	61	37	6	6	-
				Paliperidon	122	72	50	38,5	9	9	-
				Placebo	127	66	60	37,9	k.A.	k.A.	-
40	Kane 2010a	2010	42	Asenapin	114	75	36	38	10	10	-
				Asenapin	106	67	39	37,1	20	20	-
				Haloperidol	115	63	53	38,5	8	8	-
				Placebo	123	64	59	38,5	k.A.	k.A.	-
41	Kane 2011	2011	182	Asenapin	194	105	89	39,2	k.A.- 20	17,5	
				Placebo	192	116	76	38,7	k.A.	k.A.	
42	Kane 2012	2012	364	Aripiprazol	269	162	107	40,1	-	-	300 oder 400 mg alle 4 Wochen, 95% der Patienten bekamen 400 mg
				Placebo	134	79	55	41,7	k.A.	k.A.	-

43	Kane 2014	2014	84	Aripiprazol	168	130	38	42,1	300- 400	-	-
				Placebo	172	139	33	42,7	k.A.	k.A.	-
44	Kane 2015	2015	42	Brexpiprazol	120	77	43	39,1	1	1	-
				Brexpiprazol	186	122	64	36,9	2	2	-
				Brexpiprazol	184	113	71	38,6	4	4	-
				Placebo	184	111	73	39,3	k.A.	k.A.	-
45	Katagiri 2013	2013	1	Olanzapin	45	21	24	46,4	10- 20	-	-
				Placebo	45	23	22	47	k.A.	k.A.	-
46	Kinon 2011	2011	28	Olanzapin	62	34	28	41,7	15	15	-
				Placebo	122	70	52	38,9	k.A.	k.A.	-
47	Kramer 2010	2009	64	Paliperidon	84	42	26	37	100	100	-
				Paliperidon	79	41	22	40	50	50	-
				Placebo	84	39	27	40	k.A.	k.A.	-
48	Kryzhanovskaya 2009	2009	42	Olanzapin	72	51	21	16,1	10-20	11,1	-
				Placebo	35	24	11	16,3	k.A.	k.A.	-
49	Lauriello 2008	2008	56	Olanzapin	106	79	27	39,8	210	210	-
				Olanzapin	100	72	28	41,5	300	300	-
				Olanzapin	100	73	27	39,5	405	405	-
				Placebo	98	61	37	42,6	k.A.	k.A.	-
50	Liebermann 2015	2015	28	Placebo	85	65	20	40,5	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	82	73	9	40,7	4	4	-
51	Lindenmayer 2008	2008	42	Placebo	84	65	19	38,2	k.A.	k.A.	-
				Quetiapin IR	90	64	21	39,8	300	300	-
				Quetiapin IR	86	59	21	40,6	600	600	-
				Quetiapin XR	91	59	24	39,1	300	300	-
				Quetiapin XR	92	61	26	38,9	600	600	-
				Quetiapin XR	89	69	16	37,8	800	800	-
52	Litmann 2014	2014	28	Olanzapin	22	22	0	35,3	15	15	-
				Placebo	41	39	2	40,2	k.A.	k.A.	-
	Loebel 2015a	2015	42	Lurasidon	101	65	36	41,5	20	20	-

53				Lurasidon	199	119	79	40,5	80- 160	97,37	-
				Placebo	112	78	34	40,7	k.A.	k.A.	-
54	Luthringer 2007	2007	14	Paliperidon	21	11	6	29,6	9	9	-
				Placebo	21	13	6	34,4	k.A.	k.A.	-
55	Marder 2007c	2007	42	Olanzapin	110	88	22	40,5	10	10	-
				Paliperidon	112	77	35	41,4	12	12	-
				Paliperidon	112	76	36	42,1	6	6	-
				Placebo	110	82	23	42,3	k.A.	k.A.	-
56	Mc Evoy 2007b	2007	42	Aripiprazol	106	82	24	40	10	10	-
				Aripiprazol	106	79	27	40	15	15	-
				Aripiprazol	100	82	18	40,4	20	20	-
				Placebo	108	83	25	41,2	k.A.	k.A.	-
57	Meltzer 2015	2015	84	Aripiprazol	207	141	66	39,9	441	441	-
				Aripiprazol	208	143	65	39,7	882	882	-
				Placebo	207	139	68	39,5	k.A.	k.A.	-
58	Möller 2004	2004	56	Placebo	46	21	20	42,2	k.A.	k.A.	-
				Zotepin	39	21	17	39,8	25- 225	131	-
59	Nasrallah 2010	2010	91	Paliperidon	131	85	46	42,3	100	100	-
				Paliperidon	131	85	46	40,8	25	25	-
				Paliperidon	129	93	36	39	50	50	-
				Placebo	127	78	48	41,1	k.A.	k.A.	-
60	NCT00563706	2014	28	Placebo	37	29	8	42,05	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	43	33	10	42,72	4	4	-
61	NCT00635700	2016	182	Placebo	27	19	8	22,6	k.A.	k.A.	-
				Ziprasidon	24	13	10	21,9	20- 160	-	-
	NCT00905307	2015	42	Aripiprazol	50	34	16	40,8	15	15	-
				Brexpiprazol	42	27	15	40,4	0,25	0,25	-
				Brexpiprazol	93	55	38	39,5	5	5	-
				Brexpiprazol	89	53	36	39,2	1	1	-
				Brexpiprazol	90	60	30	37,4	2,5	2,5	-

62				Placebo	95	58	37	38,8	k.A.	k.A.	-
63	NCT01098110	2016	42	Asenapin	176	75	100	41,41	10	10	-
				Asenapin	182	99	82	41,72	20	20	-
				Placebo	174	81	93	41,11	k.A.	k.A.	-
64	NCT01149655	2015	364	Aripiprazol	98	62	36	15,3	10- 30	19,2	-
				Placebo	48	34	14	15,51	k.A.	k.A.	-
65	NCT01617187	2015	42	Asenapin	113	69	44	39,1	10	10	-
				Asenapin	98	58	39	41,5	5	5	-
				Olanzapin	46	28	18	40,8	15	15	-
				Placebo	103	54	47	41,4	k.A.	k.A.	-
66	NCT01810380	2016	42	Brexiprazol	150	84	66	39,68	2-4	3	-
				Placebo	163	91	70	40,85	k.A.	k.A.	-
				Quetiapin	154	89	64	41,12	400- 800	600	-
67	NCT01911429	2016	42	Lurasidon	108	43	67	15,5	40	40	-
				Lurasidon	106	34	70	15,3	80	80	-
				Placebo	113	41	71	15,3	k.A.	k.A.	-
68	NCT02109562	2015	56	Placebo	119	81	31	k.A.	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	119	84	30	k.A.	120	120	-
				Risperidon	116	93	18	k.A.	90	90	-
69	Palliere-Martinot 1995	1995	42	Amisulprid	14	13	1	20	50- 100	70	-
				Placebo	13	7	6	20	k.A.	k.A.	-
70	Pandina 2010	2010	91	Paliperidon	165	110	55	39	100	100	-
				Paliperidon	163	105	58	39	150	150	-
				Paliperidon	160	116	44	39	25	25	-
				Placebo	164	109	55	39	k.A.	k.A.	-
71	PEARL (= NCT01435928)	1995	42	Amisulprid	14	13	1	20	50- 100	70	-
				Placebo	13	7	6	20	k.A.	k.A.	-
72	Peuskens 2007	2007	k.A.	Placebo	103	54	33	33	k.A.	k.A.	-
				Quetiapin	94	49	35	37	400- 800	669	-
	Pigott 2003	2003	182	Aripiprazol	155	84	71	42,2	15	15	-

73				Placebo	155	90	65	41,7	k.A.	k.A.	-
74	Potkin 2003	2003	28	Aripiprazol	101	73	28	38,1	20	20	-
				Aripiprazol	101	66	35	40,2	30	30	-
				Placebo	103	73	30	38,8	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	99	71	28	38,6	6	6	-
75	Potkin 2007c	2007	42	Asenapin	60	46	14	38	10	10	-
				Placebo	62	49	13	42	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	60	36	24	43	6	6	-
76	Repo-Tiihonen 2012	2012	84	Olanzapin	7	4	1	k.A.	k.A.	k.A.	-
				Placebo	7	7	0	k.A.	k.A.	k.A.	-
77	Ruhrmann 2007 Prodomal (= NCT00204061)	2007	84	Amisulpride	65	39	26	26,1	50- 800	118,7	-
				Placebo	59	31	28	25,1	k.A.	k.A.	-
78	Rui 2014	2014	k.A.	Paliperidon	64	25	39	31,1	3- 12	9,5	-
				Placebo	71	30	41	32,3	k.A.	k.A.	-
79	Shen 2014	2014	42	Olanzapin	77	46	25	40,1	15	15	-
				Placebo	78	52	19	39,6	k.A.	k.A.	-
80	Shim 2007	2007	56	Aripiprazol	28	11	15	38,2	15- 30	-	Die ersten 4 Wochen 15mg, die folgenden Wochen 30mg
				Placebo	28	11	17	40,5	k.A.	k.A.	-
81	Singh 2011	2011	42	Paliperidon	47	33	14	15,5	6- 12	-	-
				Paliperidon	54	30	24	15,1	1,5	1,5	-
				Paliperidon	48	31	17	15,3	3- 6	-	-
				Placebo	51	23	28	15,7	k.A.	k.A.	-
82	Study 006 (= Ogasa et al., 2013)	2010	42	Lurasidon	49	36	13	41	120	120	-
				Lurasidon	50	36	14	39,8	40	40	-
				Placebo	50	42	8	38,1	k.A.	k.A.	-
83	Study 049 (= Potkin et al., 2015)	2010	42	Haloperidol	73	58	14	40	10	10	-
				Lurasidon	71	51	20	40,7	20	20	-
				Lurasidon	67	46	21	42	40	40	-
				Lurasidon	71	52	19	42,2	80	80	-
				Placebo	72	55	17	41	k.A.	k.A.	-

84	Study 196 (= Nakamura et al., 2009)	2010	42	Lurasidon	90	68	22	39,7	80	80	-
				Placebo	90	70	20	41,9	k.A.	n.i.	-
85	Study 229 (= Nasrallah et al., 2013)	2010	42	Lurasidon	124	92	32	37,7	120	120	-
				Lurasidon	125	82	40	40,7	40	40	-
				Lurasidon	123	76	43	38,6	80	80	-
				Placebo	128	90	34	38,2	k.A.	k.A.	-
86	Study 231 (= Meltzer et al., 2011)	2010	42	Lurasidon	118	93	25	37,9	120	120	-
				Lurasidon	119	93	26	37,7	40	40	-
				Olanzapin	123	95	27	38,3	15	15	-
				Placebo	116	88	26	37	k.A.	k.A.	-
87	Study 233 (= Harvey et al., 2013)	2010	42	Lurasidon	121	82	39	37,9	160	160	-
				Lurasidon	125	96	29	36,2	80	80	-
				Placebo	122	77	44	37,4	k.A.	k.A.	-
				Quetiapin	120	77	42	37,4	600	600	-
88	Study 3000 (= Potkin et al., 2008)	2008	42	Haloperidol	124	86	38	39,1	15	15	-
				lloperidon	370	267	103	38,4	4- 12	n.i.	-
				Placebo	127	90	37	39,3	k.A.	k.A.	-
89	Study 3004 (= Potkin et al., 2008)	2008	42	lloperidon	307	214	93	38,9	4- 16	k.A.	-
				Placebo	156	105	51	38,8	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	153	115	38	37,5	4- 8	7,02	-
90	Study 3005 (= Potkin et al., 2008)	2008	42	lloperidon	389	245	144	38,3	k.A.	k.A.	-
				Placebo	160	94	66	39	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	157	96	61	39,8	6- 8	7,09	-
91	Study 93202 2002 (= Marder et al., 2003)	2002	28	Aripiprazol	34	32	2	33	30	30	-
				Haloperidol	34	30	4	38,8	20	20	-
				Placebo	35	29	6	37,9	k.A.	k.A.	-
92	Study 94202 2002 (= Saha et al., 1999)	2002	28	Aripiprazol	60	49	11	37,8	10	10	-
				Aripiprazol	59	47	12	39,84	2	2	-
				Aripiprazol	61	46	15	38,8	30	30	-
				Haloperidol	63	52	11	38,91	10	10	-
				Placebo	64	53	11	38,02	k.A.	k.A.	-

93	Study RIS-USA-72 1996 (= Gutierrez et al., 1997)	1996	28	Placebo	83	65	18	37	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	85	67	18	38	4	4	-
				Risperidon	78	64	14	38,5	8	8	-
94	Takahashi 2013	2013	91	Paliperidon	160	101	58	46	150- 400	336,48	-
				Placebo	164	83	81	44	k.A.	k.A.	-
95	Tollefson 1999	1999	4	Olanzapin	53	40	13	38,6	10	10	-
				Placebo	53	35	18	39	k.A.	k.A.	-
96	Tzimos 2008	2008	42	Paliperidon	76	20	56	70	3- 12	8,4	-
				Placebo	38	11	27	69	k.A.	k.A.	-
97	Weiner 2010	2010	112	Placebo	36	25	10	44,1	k.A.	k.A.	-
				Risperidon	33	19	11	48,3	1- 4	k.A.	-
98	Wright 2003	2003	1	Haloperidol	126	86	40	38,54	7,5- 22,5	9,8	-
				Olanzapin	131	85	46	38,17	10- 30	12,7	-
				Placebo	54	33	21	37,6	k.A.	k.A.	-

k.A. = keine Angabe

In Tabelle 17 ist für jede eingeschlossene Studie die Bewertung des Risk of bias aufgeführt. Hierfür wurden die einzelnen Kategorien „Randomisierung“, „Verdeckung der Randomisierungssequenz“, „Verblindung der Patienten und des Personals“, „Verblindung der Outcomeerhebung“, „unvollständige Outcomedaten“, „selektive Berichterstattung“ sowie „sonstige Hinweise auf ein erhöhtes Bias-Risiko“ jeweils mit einem „niedrigen Risiko“, „unklaren Risiko“ oder einem „hohen Risiko“ bewertet (siehe Abschnitt 3.2.3).

Tabelle 17: Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Randomisierungssequenz	Verblindung der Patienten und des Personals	Verblindung der Outcomeerhebung	Unvollständige Outcomedaten	Selective Berichterstattung	Sonstige Hinweise auf ein erhöhtes Bias-Risiko
Andrezina 2006	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko
Anil Yagcioglu 2005	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Assion 2008	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Beasley 1996a	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Beasley 1996b	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Beasley 2003	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Berwaerts 2015	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Breier 2002	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Bugarski-Kirola	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Cantillon 2014	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko
CARE	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Chang 2008	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Chen 2010	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Cooper 2000a	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Cooper 2000b	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Correll 2015	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Cutler 2008	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Davidson 2007	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
DeMartinis 2012	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Egan 2013	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Fan 2013	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Findling 2008	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Findling 2012	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Findling 2015	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Fu 2015	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Gopal 2010	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Haas 2009	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Henderson 2009	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Hera 041-021	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko
Hera 041-022	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko
Hough 2010	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko

Hough 2011	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Janssen CR012625	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko
Johnson NCT00397033	Niedriges Risiko						
Johnson NCT00412373	Niedriges Risiko						
Johnson NCT00524043	Niedriges Risiko						
Kane 2002	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Kane 2003	Niedriges Risiko						
Kane 2007b	Niedriges Risiko						
Kane 2010a	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Kane 2011	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Kane 2012	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Kane 2014	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Kane 2015	Niedriges Risiko						
Katagiri 2013	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko				
Kinon 2011	Niedriges Risiko	Unklares Risiko					
Kramer 2010	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Kryzhanovskaya 2009	Niedriges Risiko						
Lauriello 2008	Niedriges Risiko						
Liebermann 2015	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Lindenmayer 2008	Niedriges Risiko						
Litmann 2014	Niedriges Risiko						
Loebel 2015a	Niedriges Risiko						
Luthringer 2007	Niedriges Risiko						
Marder 2007c	Niedriges Risiko						
McEvoy 2007b	Niedriges Risiko						
Meltzer 2015	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Möller 2004	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Nasrallah 2010	Niedriges Risiko						
NCT00563706	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
NCT00635700	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko				
NCT00905307	Niedriges Risiko	Unklares Risiko					
NCT01098110	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
NCT01149655	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
NCT01617187	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
NCT01810380	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
NCT01911429	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko

NCT01810380	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
NCT01911429	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
NCT02109562	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Palliere-Martinot 1995	Niedriges Risiko	Hohes Risiko					
Pandina 2010	Niedriges Risiko						
PEARL	Niedriges Risiko	Unklares Risiko					
Peuskens 2007	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Pigott 2003	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Potkin 2003	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Potkin 2007c	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Repo-Tiihonen 2012	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Ruhrmann 2007 Prodromal	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Rui 2014	Niedriges Risiko						
Shen 2014	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Shim 2007	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Singh 2011	Niedriges Risiko						
Study 006	Niedriges Risiko						
Study 049	Niedriges Risiko						
Study 196	Niedriges Risiko						
Study 229	Niedriges Risiko						
Study 231	Niedriges Risiko						
Study 233	Niedriges Risiko						
Study 3000	Niedriges Risiko						
Study 3004	Niedriges Risiko						
Study 3005	Niedriges Risiko						
Study 93202 2002	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Study 94202 2002	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Study RIS-USA-72 1996	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Takahashi 2013	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Tollefson 1999	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Tzimos 2008	Niedriges Risiko	Hohes Risiko					
Weiner 2010	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Wright 2003	Niedriges Risiko	Unklares Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko

11 Suchbegriffe

Auf den folgenden Seiten sind die Suchstrategien aufgeführt, mit denen in den verschiedenen elektronischen Datenbanken nach den Studien gesucht wurden. Die Datenbanken sind in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.

Stand der Datenrecherche: 27.01.2017

- **Biosis:**

1 **143,194** TS=(Randomized clinical trial*) OR TI=(Randomized clinical trial*)

Indexes=BCI Timespan=All years

2 **278,908** TI=(randomi*) OR TS=(randomi*)

Indexes=BCI Timespan=All years

3 **2,062,108** TS=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*) OR TI=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*)

Indexes=BCI Timespan=All years

4 **207,047** TS=(mask* OR blind*) OR TI=(mask* OR blind*)

Indexes=BCI Timespan=All years

5 **113,696** #4 AND #3

Indexes=BCI Timespan=All years

6 **65** TS=(randomi* Near/1 allocate*) or TI=(randomi* Near/1 allocate*)

Indexes=BCI Timespan=All years

7 **403** TS=(randomi* Near/1 assign*) or TI=(randomi* Near/1 assign*)

Indexes=BCI Timespan=All years

8 **36,404** TS=crossover* OR TI=crossover*

Indexes=BCI Timespan=All years

9 **20,379** TOPIC: ("open label") OR TITLE: ("open label")

Indexes=BCI Timespan=All years

10 **352,235** #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #2 OR #1

Indexes=BCI Timespan=All years

11 **24,604** TOPIC: (amisulpride or aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Sertindol* or Zotepine or Ziprasidone)

Indexes=BCI Timespan=All years

12139,330 TOPIC: (Placebo* or "no treatment")

Indexes=BCI Timespan=All years

131,213 #12 AND #11 AND #10

Indexes=BCI Timespan=All years

- **Clinicaltrials.gov**

Amisulpride and placebo and randomised = 6

"Amisulpride" and "no treatment" = 2

aripiprazole and placebo and randomised = 2

"aripiprazole" and "no treatment" = 3

Asenapine and placebo and randomised = 0

"Asenapine" and "no treatment" = 0

Brexpiprazole and placebo and randomised = 4

"Brexpiprazole" and "no treatment" = 0

Cariprazine and placebo and randomised = 0

"Cariprazine" and "no treatment" = 0

Clozapine and placebo and randomised = 4

"Clozapine" and "no treatment" = 0

Iloperidone and placebo and randomised = 0

"Iloperidone" and "no treatment" = 0

Lurasidone and placebo and randomised = 0

"Lurasidone" and "no treatment" = 1

Olanzapine and placebo and randomised = 5

"Olanzapine" and "no treatment" = 2

Paliperidone and placebo and randomised = 0

"Paliperidone" and "no treatment" = 0

Quetiapine and placebo and randomised = 18

"Quetiapine" and "no treatment" = 3

Risperidone and placebo and randomised = 2

"Risperidone" and "no treatment" = 1

Sertindole and placebo and randomised = 0

"Sertindole" and "no treatment" = 0

Zotepine and placebo and randomised = 0

"Zotepine" and "no treatment" = 0

Ziprasidone and placebo and randomised = 1

"Ziprasidone" and "no treatment" = 1

- **Cochrane library:**

#1 MeSH descriptor: [Clozapine] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees

#3 (amisulpride or aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Sertindol* or Zotepine or Ziprasidone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 #1 or #2 or #3

#5 MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees

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

#7 "no treatment":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 #5 or #6 or #7

#9 #4 and #8 in Trials = 2260

- **Embase**

1 Amisulpride/ or Aripiprazole/ or Asenapine/ or Brexpiprazole/ or Cariprazine/ or Clozapine/ or Iloperidone/ or Lurasidone/ or Olanzapine/ or Paliperidone/ or Quetiapine/ or Risperidone/ or Sertindole/ or Zotepine/ or Ziprasidone/ (66594)

2 (amisulpride or aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Sertindol\$ or Zotepine or Ziprasidone).tw. (34811)

3 or/1-2 (67992)

4 exp placebo/ (282127)

5 placebo.tw. (230497)

6 "no treatment".tw. (31175)

7 or/4-6 (393005)

8 (clin\$ adj2 trial).mp. (1087667)

9 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (233635)

- 10 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (134115)
- 11 randomi\$.mp. (831696)
- 12 crossover.mp. (74476)
- 13 exp randomized-controlled-trial/ (393634)
- 14 exp double-blind-procedure/ (128224)
- 15 exp crossover-procedure/ (45858)
- 16 exp single-blind-procedure/ (21397)
- 17 exp randomization/ (69243)
- 18 open label.mp. (48198)
- 19 or/8-18 (1615527)
- 20 3 and 7 and 19 (6309)

- **Medline (Ovid SP):**

- 1 Clozapine/ or Risperidone/ (11518)
- 2 (amisulpride or aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Sertindol\$ or Zotepine or Ziprasidone).tw. (23056)
- 3 or/1-2 (24707)
- 4 exp Placebos/ (32953)
- 5 placebo.tw. (170135)
- 6 "no treatment".tw. (22536)
- 7 or/4-6 (203320)
- 8 exp clinical trial/ (720454)
- 9 exp randomized controlled trials/ (101462)
- 10 exp double-blind method/ (132413)
- 11 exp single-blind method/ (21138)
- 12 exp cross-over studies/ (36946)
- 13 randomized controlled trial.pt. (404550)
- 14 clinical trial.pt. (496056)
- 15 controlled clinical trial.pt. (90003)
- 16 (clinic\$ adj2 trial).mp. (614419)
- 17 (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$).mp. (548050)
- 18 (crossover or cross-over).mp. (74736)

- 19 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (191167)
- 20 randomi\$.mp. (652997)
- 21 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (185500)
- 22 open label.mp. (28245)
- 23 or/8-22 (1106995)
- 24 3 and 7 and 23 (2009)

- **PsycINFO:**

- 1 Aripiprazole/ or Clozapine/ or Olanzapine/ or Quetiapine/ or Risperidone/ (11487)
- 2 (amisulpride or aripiprazole or Asenapine or Brexpiprazole or Cariprazine or Clozapine or Iloperidone or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Risperidone or Sertindol\$ or Zotepine or Ziprasidone).tw. (17355)
- 3 or/1-2 (17402)
- 4 exp Placebo/ (4432)
- 5 placebo.tw. (33929)
- 6 "no treatment".tw. (4102)
- 7 or/4-6 (37577)
- 8 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (21771)
- 9 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (34344)
- 10 randomi\$.mp. (59352)
- 11 crossover.mp. (5922)
- 12 open label.mp. (4779)
- 13 or/8-12 (100523)
- 14 3 and 7 and 13 (1508)

- **Pubmed:**

- #14 (#4 and #9 and #13) 2309
- #13 ((((((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab]) OR ("open label"[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))) 3222403
- #9 (#7 or #8) 206168
- #8 (placebo[Title/Abstract] OR "no treatment"[Title/Abstract]) 192697
- #7 "Placebos"[Mesh] 32911
- #4 (#2 or #3) 25778

#3 (amisulpride[Title/Abstract] OR aripiprazole[Title/Abstract] OR Asenapine[Title/Abstract] OR Brexpiprazole[Title/Abstract] OR Cariprazine[Title/Abstract] OR Clozapine[Title/Abstract] OR Iloperidone[Title/Abstract] OR Lurasidone[Title/Abstract] OR Olanzapine[Title/Abstract] OR Paliperidone[Title/Abstract] OR Quetiapine[Title/Abstract] OR Risperidone[Title/Abstract] OR Sertindol*[Title/Abstract] OR Zotepine[Title/Abstract] OR Ziprasidone[Title/Abstract])

23515

#2 ("sultopride" [Supplementary Concept] or "aripiprazole" [Supplementary Concept] or "Asenapine" [Supplementary Concept] or "Brexpiprazole" [Supplementary Concept] or "cariprazine" [Supplementary Concept] or "Clozapine"[Mesh] or "iloperidone" [Supplementary Concept] or "lurasidone" [Supplementary Concept] or "olanzapine" [Supplementary Concept] or "paliperidone" [Supplementary Concept] or "quetiapine" [Supplementary Concept] or "Risperidone"[Mesh] or "sertindole" [Supplementary Concept] or "ziprasidone" [Supplementary Concept] or "zotepine" [Supplementary Concept]) 17068

- **WHO ICTRP 05-02-16**

Amisulpride and placebo and random* = 14
Aripiprazole and placebo and random* = 58
Asenapine and placebo and random* = 17
Brexpiprazole and placebo and random* = 15
Cariprazine and placebo and random* = 1
Clozapine and placebo and random* = 18
Iloperidone and placebo and random* = 4
Lurasidone and placebo and random* = 21
Olanzapine and placebo and random* = 63
Paliperidone and placebo and random* = 45
Quetiapine and placebo and random* = 86
Risperidone and placebo and random* = 87
Sertindol* and placebo and random* = 2
Zotepine and placebo and random* = 0
Ziprasidone and placebo and random* = 19