

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Peter Falkai

Antipsychotika zur Behandlung spezieller Patientensubgruppen der Schizophrenie  
Netzwerkmetaanalysen und Metaanalysen aus randomisierten kontrollierten Studien

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Marc Krause**

aus Aachen

2019

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Betreuer: Prof. Dr. Rolf R. Engel  
Mitberichterinnen: PD Dr. Angelika Erhardt-Lehmann  
PD Dr. Eva Hoster  
Dekan: Prof. Dr. Reinhard Hinkel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.09.2019



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

Krause, Marc

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Antipsychotika zur Behandlung spezieller Patientensubgruppen der Schizophrenie  
Netzwerkmetaanalysen und Metaanalysen aus randomisierten kontrollierten Studien

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Marc Krause**

Köln, 08.11.2019

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>6</b>
1.1	Einleitung/Problemstellung	6
1.2	Ziel der Arbeit	6
1.3	Methoden	6
1.4	Ergebnisse	7
1.5	Diskussion	8
1.6	Schlussfolgerungen	9
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1	Schizophrenie	10
2.2	Pharmakotherapie der Schizophrenie	12
2.3	Patientensubgruppen (Prävalenz, Charakteristika)	13
2.3.1	Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie	13
2.3.2	Hochaltrige Patienten mit Schizophrenie	14
<b>3</b>	<b>METHODIK</b>	<b>15</b>
3.1.1	Formulierung der Forschungsfragen	15
3.1.2	Überlegungen zu den PICO(S)-Kriterien	15
3.1.3	Forschungsfrage	18
3.2	Systematische Literaturrecherche	18
3.2.1	Auswahl der Datenbanken und anderer Quellen	19
3.2.2	Festlegung der Schlagworte und deren Verknüpfung	19
3.2.3	Definition der Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.2.4	Organisation der Referenzen	23
3.2.5	Durchführung der Studienselktion	25
3.3	Datenextraktion	25
3.3.1	Durchführung der Datenextraktion	25
3.3.2	Organisation der Daten	26
3.4	Bewertung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien	26
3.5	Statistische Analyse	27
3.5.1	Datentypen/Effektmaße	27
3.5.2	Metaanalyse	28
3.5.3	Netzwerk-Metaanalyse	30
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>

<b>4.1</b>	<b>Ergebnisse der Recherche</b> .....	<b>33</b>
4.1.1	Recherche: N der gefundenen Quellen .....	35
4.1.2	Titel-/Abstract-Screening: N der ein-/ausgeschlossenen Quellen .....	35
4.1.3	Volltextbeschaffung: N der ein-/ausgeschlossenen Quellen .....	36
4.1.4	Volltextscreening: N der ein-/ausgeschlossenen Quellen .....	36
4.1.5	Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	37
4.1.6	Studienqualität (Bias-Risiko) .....	44
<b>4.2</b>	<b>Metaanalysen/Netzwerkmetaanalysen der Subgruppen</b> .....	<b>49</b>
4.2.1	Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie (NMA/MA) .....	49
4.2.2	Alte Patienten mit Schizophrenie (MA) .....	68
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>82</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Subgruppen</b> .....	<b>82</b>
5.1.1	Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie (NMA, MA) .....	82
5.1.2	Hochaltrige Patienten mit Schizophrenie (MA) .....	89
<b>5.2</b>	<b>Grenzen der Arbeit</b> .....	<b>91</b>
5.2.1	Reporting der eingeschlossenen Studien .....	91
5.2.2	Definition der Subgruppen .....	91
5.2.3	Metaanalysen, Netzwerkmetaanalysen .....	92
<b>6</b>	<b>ABBILDUNGS-, TABELLEN-, ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>93</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	93
6.2	Tabellenverzeichnis .....	94
6.3	Abkürzungsverzeichnis .....	95
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>96</b>
	<b>PUBLICATION BIBLIOGRAPHY</b> .....	<b>96</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>105</b>
8.1	Zuvor veröffentlichtes Studienprotokoll .....	105
8.2	Vollständige Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche .....	123
8.3	Referenzen der ein- und ausgeschlossenen Studien .....	133
8.4	Networkplots – Subgruppe Kinder/Jugendliche .....	155
8.5	Loop-spezifische Inkonsistenz-Plots – Subgruppe Kinder/Jugendliche .....	165
8.6	Cumulative Ranking Curves – Subgruppe Kinder/Jugendliche .....	171

## Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinen Betreuern Prof. Rolf R. Engel und Prof. Stefan Leucht sowie den Mitgliedern des Review-Teams (Maximilian Huhn, Yikang Zhu, Johannes Schneider-Thoma, Phillip Rothe, Irene Bighelli) für ihre Begleitung und Unterstützung bedanken. Weiterhin bedanke ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen, die einen Teil der doppelten Datenextraktion übernommen haben (Maximilian Huhn, Yikang Zhu, Johannes Schneider-Thoma, Phillip Rothe, Irene Bighelli, Hannah Röder, Lio Bäckers, Susanne Bächer, Myrto Samara, Thomas Arndt, Natalie Peter, Leonie Reichelt) Darüber hinaus möchte ich Patricia Kratchowill für das Korrekturlesen der Publikationen sowie die Bereitstellung von Volltexten und Samantha Roberts für die Durchführung der systematischen Literaturrecherche danken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die Unterstützung bei statistischen Fragen bei Anna Chaimani. Diese Forschung wurde gefördert durch die Förderung FKZ 01KG1508 des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. Der Sponsor der Studie nahm keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datensammlung, die Datenanalyse, die Dateninterpretation oder das Schreiben des Berichts. Der Autor hat keinerlei Interessenskonflikte.

## Präsentationen und Publikationen, die mit der Dissertation assoziiert sind:

Passagen im Text, die inhaltlich oder wörtlich mit solchen dieser englischen Originalpublikationen mit mir als Erstautor übereinstimmen, habe ich durch Kursivdruck und Angabe der Seitenzahl kenntlich gemacht. Eine Erlaubnis aller co-Autoren, die Daten für meine Doktorarbeit verwenden zu dürfen, habe ich eingeholt

Krause, Marc; Zhu, Yikang; Huhn, Maximilian; Schneider-Thoma, Johannes; Bighelli, Irene; Chaimani, Anna; Leucht, Stefan (2018): Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. A network meta-analysis. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 28 (6). DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.008.

Krause, Marc; Huhn, Maximilian; Schneider-Thoma, Johannes; Rothe, Philipp; Smith, Robert C.; Leucht, Stefan (2018): Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. In: *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.09.007.

Krause, M.; Zhu, Y.; Schneider-Thoma, J.; Huhn, M.; Salanti, G.; Chaimani, A.; Leucht, S. (2018): P7 | 3 Wirksamkeit, Akzeptanz und Verträglichkeit von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie: eine Netzwerk-Meta-Analyse. Poster. EbM-Kongress 2018. Graz, 8.-10. März. Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) e.V. Available online at <http://www.ebm-netzwerk.de/aktuelles/news2017-09-01>.

Krause, M.; Zhu, Y.; Schneider-Thoma, J.; Huhn, M.; Salanti, G.; Chaimani, A.; Leucht, S.: Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. A network meta-analysis. In *European Neuropsychopharmacology* 27, S948. DOI: 10.1016/S0924-977X(17)31677-2.

Krause, M.; Huhn, M.; Zhu, Y.; Chaimani, A.; Bighelli, I.; Schneider-Thoma, J.; Leucht, S.: The next step in evidence-based treatment of schizophrenia. Individualising the care for important patient subgroups. PROSPERO 2016 CRD42016052060. Available online at [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42016052060](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016052060).

# **1 Zusammenfassung**

## **1.1 EINLEITUNG/PROBLEMSTELLUNG**

Sowohl Kinder und Jugendliche als auch alte Patienten mit Schizophrenie stellen besonders vulnerable Subgruppen des Gesamtpatientenkollektivs schizophrener Patienten dar. Während die Wirksamkeit der Pharmakotherapie in der Gesamtpopulation gut erforscht ist und bereits in aufwändigen Evidenzsynthesen zusammengefasst wurde, beruhen Empfehlungen für die extremen Alterssubgruppen primär auf theoretischen Annahmen und einzelnen Studien. Während bei Kindern und Jugendlichen die noch laufende Entwicklung des Gehirns als Hauptursache für potenzielle Unterschiede in der Effektivität und Sicherheit der Pharmakotherapie als Argumentationsgrundlage dient, sind es bei alten Patienten die degenerativen Prozesse und die damit einhergehende hohe Multimorbidität und Polypharmazie. Aus diesen Gründen werden beide Subgruppen häufig in klinischen Studien ausgeschlossen.

## **1.2 ZIEL DER ARBEIT**

Das Ziel der Arbeit besteht darin, die verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen sowie alten Patienten mit Schizophrenie systematisch zusammenzufassen. Die daraus gewonnenen Ergebnisse bilden die Grundlage für evidenzbasierte Therapieempfehlungen. Darüber hinaus ergeben sich Empfehlungen für zukünftige Forschung zu diesem Thema.

## **1.3 METHODEN**

Zunächst wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, PubMed, Biosis und ClinicalTrials.gov. Die Studienselektion, Datenextraktion sowie die Bewertung der Studienqualität mittels des Cochrane Risk of Bias Tools wurden unabhängig voneinander von zwei Reviewern durchgeführt. Die gesamte Methodik orientiert sich am PRISMA Statement für systematische Reviews und wurde zuvor als Protokoll auf PROSPERO unter der Registrierungsnummer CRD42016052060 publiziert.

Da die initiale Suche vom 17. November 2016 zum Zeitpunkt der Einreichung der Publikationen bereits nicht mehr aktuell war, wurde am 17. Dezember 2017 nochmals eine Update-Suche in MEDLINE durchgeführt, um sicher zu gehen, dass keine neue Studie in der Analyse fehlt. Um zusätzliche Studien zu identifizieren und nicht publizierte Daten zu erhalten, wurden E-Mails an Autoren der eingeschlossenen Studien versendet und die Referenzlisten aller eingeschlossenen Studien sowie aller bisher publizierten systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.

Es wurden alle Studien eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllen:

(1) Randomisierte kontrollierte Studien, (2) > 80 % Akute Schizophrenie, schizophreniforme oder schizoaffective Störungen, (3) Studien, die mindestens eine der beiden Subgruppen Kinder und Jugendliche oder alte Patienten untersuchen (Autorendefinition), (4) Antipsychotika in allen Dosen und oralen Applikationsformen, (5) Kontrolle: Placebo oder ein anderes der eingeschlossenen Antipsychotika. Für die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen wurden eine random-effects paarweise Metaanalyse und eine Netzwerkmetaanalyse (NMA) in einem frequentist Modell in Stata 14 durchgeführt. Für die Subgruppe der alten Patienten wurde lediglich eine paarweise Metaanalyse durchgeführt. Dazu wurde die Software Review Manager 5.3 verwendet. In beiden Subgruppen wurden für kontinuierliche Ergebnisse standardisierte mittlere Differenzen (SMDs) berechnet. Für binäre Outcomes wurden die Effektgrößen als Odds Ratios (ORs) geschätzt. Beide Arten von Effektstärken wurden zusammen mit ihren 95 %-Konfidenzintervallen (KIs) dargestellt. Es wurde ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet, da von einer relevanten Heterogenität auszugehen war.

#### **1.4 ERGEBNISSE**

Nachdem 17.895 Titel bzw. Abstracts und 154 Volltexte hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden, konnten schließlich 54 Referenzen basierend auf 28 Studien für die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen sowie 29 Referenzen, die 18 Studien zur Behandlung von alten Patienten mit Schizophrenie untersuchten, eingeschlossen werden. Die 28 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen umfassten insgesamt 3.003 Patienten (58 % Männer, mittleres Alter 14,41 Jahre), die von 1967 bis 2017 veröffentlicht wurden. Aus der



durchgeführten Netzwerkmetaanalyse ging hervor, dass Clozapin signifikant wirksamer war als alle anderen analysierten Antipsychotika. Fast alle Antipsychotika waren wirksamer als Placebo, wobei Ziprasidon keine Wirksamkeit zeigte. In Bezug auf die Gewichtszunahme waren Molindon, Lurasidon und Ziprasidon am vorteilhaftesten. Die höchste Gewichtszunahme wurde unter Clozapin, Quetiapin und Olanzapin beobachtet. Die meisten Antipsychotika hatten zudem eine sedierende Wirkung. Risperidon, Haloperidol, Paliperidon und Olanzapin waren überdies mit einem Prolaktinanstieg assoziiert. Die 18 unabhängigen RCTs, die insgesamt 1.225 ältere Patienten mit Schizophrenie einschlossen, wurden von 1958 bis 2009 veröffentlicht. Die Definition von „elderly“ war in den eingeschlossenen Studien sehr heterogen. Das Mindestalter reichte von 46 bis 65 und das Durchschnittsalter von etwa 57 bis fast 73. Aufgrund der geringen Studienanzahl wurde lediglich eine paarweise Metaanalyse durchgeführt. Die Hauptideen bestanden darin, dass Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol signifikant wirksamer war (SMD 0,47, KI 0,10 bis 0,84), basierend auf zwei Studien. Darüber hinaus wies Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol eine signifikante Überlegenheit für die Reduktion von negativen Symptomen auf; weiterhin ergaben sich unter Olanzapin signifikant höhere Ansprechraten, ein niedrigerer Prolaktinanstieg und eine seltenere Verwendung von Antiparkinson-Medikamenten. Während die einzige placebokontrollierte Studie, in der Paliperidon untersucht wurde, keinen signifikanten Effekt auf irgendwelche Schizophreniesymptome vorweisen konnte, war die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität in der Paliperidongruppe signifikant niedriger.

## **1.5 DISKUSSION**

In beiden Subgruppen wurden Evidenzlücken ersichtlich. Für viele Vergleiche lagen nur einzelne oder gar keine Studien vor. Ein Großteil der Studien wies zudem eine sehr kleine Stichprobengröße auf. Besonders gravierend war dies für die Subgruppe der alten Patienten, was unter anderem darin begründet ist, dass alte Patienten eher als Kinder in Studien eingeschlossen werden, die die schizophrene Patienten im Allgemeinen untersuchen (in der Regel im Alter von 18 bis 65 Jahren). Dies wurde dadurch deutlich, dass einige der eingeschlossenen Publikationen lediglich Subgruppenanalysen größerer Studien darstellten, die häufig ausschließlich in Form von conference abstracts publiziert wurden, was auch die häufige Bewertung des Bias-Risikos mit „unklar“ begründet. Eine

weitere Limitation stellt die in den Primärstudien sehr heterogene Definition der Subgruppen dar. Besonders der Begriff „elderly“ wurde sehr unterschiedlich verwendet. So umfassten die Einschlusskriterien der Studien dieser Subgruppe Patienten mit einem Mindestalter von 46 bis 65 Jahren. Besonders in dieser Gruppe sollten neben dem kalendarischen Alter das biologische Alter, das Charakteristika wie Multimorbidität und Fragilität berücksichtigt, in die Definition miteinbezogen werden, da davon auszugehen ist, dass diese Eigenschaften ursächlich für potenzielle Unterschiede in der Effektivität und Sicherheit der Pharmakotherapie sind. Die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen wies per Definition bereits eine gewisse Heterogenität auf. Somit reichte das mittlere Alter der eingeschlossenen Studien von knapp acht bis über achtzehn Jahre.

## **1.6 SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die gesamte Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien unter Verwendung metaanalytischer Verfahren für die speziellen Patientensubgruppen der Kinder und Jugendlichen und alten Patienten mit Schizophrenie zusammengefasst. Diese umfassten achtundzwanzig Studien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen und achtzehn Studien für alte Patienten. Insgesamt zeigten sich hinsichtlich Nebenwirkungen ähnliche Ergebnisse, wie sie aus der allgemeinen Population von Patienten mit Schizophrenie bekannt sind. Da es zwischen den Medikamenten nur wenige Wirksamkeitsunterschiede gab, sollte sich die Behandlungswahl bei diesen Subgruppen primär an Nebenwirkungen orientieren. Die Ergebnisse dieser Metaanalysen können Klinikern dabei helfen die beste Behandlung unter Berücksichtigung der individuellen Umstände und Präferenzen des einzelnen Patienten zu finden.

## 2 Einleitung

Textabschnitte die vom Autor der Dissertation bereits in der Funktion als Erstautor englischer Sprache in einem peer reviewten internationalen Fachjournal publiziert wurden werden in kursiv dargestellt und mit der entsprechenden Referenz versehen.

### 2.1 SCHIZOPHRENIE

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt ca. 1 % (Carpenter and Buchanan 1994). Betrachtet man alle Formen der Schizophrenie gemeinsam, beträgt die Rate ca. 2,3 %. In Europa sind circa 5 Millionen Personen von einer einer schizophrenen Erkrankung betroffen (Wittchen et al. 2011). Die durchschnittliche Jahresinzidenz liegt bei 15,2 Betroffenen pro 100.000 Personen (McGrath et al. 2008) Bezieht man zudem schizoaffektive Psychosen mit ein liegt diese Rate bei 0,05 % (Möller and Falkai 2011). In Bezug auf die verlorenen Lebenszeit durch frühe Sterblichkeit und der mit Behinderung gelebten Lebensjahre (disability-adjusted life years (DALY)) gehört die Schizophrenie in Europa zu den sechs einflussreichsten psychiatrischen Erkrankungen (Wittchen et al. 2011).

Durch häufig über Jahrzehnte chronischen Verlauf mit immer wieder auftretenden langen Krankheitsepisoden ist der Leidensdruck für die Betroffenen enorm. Damit verbunden sind hohe direkte Kosten durch oft lange Krankenhausaufenthalte. Etwa 80 bis 90 % der Erkrankten können keiner Erwerbstätigkeit nachgehen (Marwaha et al. 2007).

Patienten mit einer Schizophrenie weisen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung eine um das 2,5-Fache erhöhte Mortalität auf (Saha et al. 2007). Dies ist größtenteils auf eine Vielzahl natürlicher Ursachen zurückzuführen (median SMR 2.41), die möglicherweise zum Teil auf die schweren Nebenwirkungen der Antipsychotika, z. B. hormonellen Veränderungen, Gewichtszunahme, Glucose- und Lipid-Erhöhung, zurückzuführen werden können.

Mit geschätzten Gesamtkosten von mehr als 29 Milliarden Euro pro Jahr gehört die Schizophrenie ebenfalls zu den teuersten Krankheiten in der EU (Gustavsson et al. 2011). Die Gründe für diese Kosten liegen in den hohen Hospitalisierungs- und Arbeitslosenraten von ca. 80 bis 90 % der Patienten sowie dem damit verbundenen Produktivitätsver-

lust (Marwaha and Johnson 2004). Da die Schizophrenie in der Regel in der zweiten oder dritten Lebensdekade beginnt (Subgruppe der Kinder und Jugendlichen, Kapitel 2.3.1), führt dies zu einem enormen Produktivitätsverlust und sehr frühen krankheitsbedingten Frühberentungen. Viele dieser Patienten sprechen nicht auf die Therapie an, was dazu führt, dass sie häufig ein Leben lang andauert (Subgruppe der Älteren, Kapitel 2.3.2). Schizophrenie ist eine chronische Erkrankung, die in der Regel in der späten Adoleszenz bzw. im frühen Erwachsenenalter beginnt. Es gibt sogar Fälle von Kindern mit einem Erkrankungsalter von unter zehn Jahren. Daher sind die Subgruppen in beiden Altersgruppen – Kinder und Jugendliche sowie ältere Menschen (z. B. > 60 Jahre) – relativ häufig. Daraus ergibt sich auch die große Bedeutung dieser Subgruppen, die Gegenstand dieser Arbeit sind, in der Schizophrenie-Forschung.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Antipsychotika stellen die Hauptstütze der Schizophrenie-Behandlung dar. Dies geht aus einer Schätzung des Marktes hervor, der bereits im Jahr 2014 weltweit auf 14,8 Milliarden USD geschätzt wurde (<http://www.bccresearch.com/report/antipsychotic-drugs-Märkte-phm063a.html>).

Die medizinischen Möglichkeiten der Reduzierung dieser ausgeprägten persönlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen sind möglicherweise auch dadurch eingeschränkt, dass ein bedeutsamer Anteil der Schizophrenie-Erkrankten nicht die individuell beste Therapie erhält, da diese bisher für spezielle Patientensubgruppen noch nicht ausreichend untersucht bzw. die vorhandene Evidenz noch nicht umfassend systematisch analysiert wurde.

Das Erkenntnisinteresse dieser Arbeit ergibt sich im Allgemeinen aus der zuvor beschriebenen Krankheitslast der Schizophrenie und den damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem und im Speziellen durch die besondere Wichtigkeit der einzelnen Patientensubgruppen. Trotz der speziellen Relevanz der besonders jungen und alten Patienten werden diese in der Regel von Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz ausgeschlossen. Bisher existiert zu diesen beiden speziellen Patientensubgruppen noch keine umfassende systematische Analyse der verfügbaren Evidenz. Dies ist vor allem deshalb problematisch, da davon auszugehen ist, dass sich die Wirkung der Antipsychotika aufgrund der speziellen Charakteristika dieser Subgruppen von der allge-

meinen Population der schizophrenen Patienten unterscheidet (vgl. 2.2). Daher soll die gesamte verfügbare Evidenz der einzelnen Subgruppen in Form von Netzwerkmetaanalysen und Metaanalysen zusammengefasst werden. Diese Vorgehensweise erlaubt schließlich den Vergleich aller Antipsychotika hinsichtlich deren Effektivität, Sicherheit und Toleranz für die einzelnen Patienten-Subgruppen. Von hoher Bedeutung ist dies vor allem für die Individualisierung der Pharmakotherapie der Schizophrenie; zum anderen war zu hoffen, dass sich Schlussfolgerungen im Hinblick auf den zukünftigen Fokus der Forschung in diesem Bereich ergeben werden. Dahingehend stellt sich die zentrale Frage, ob sich die erwarteten Unterschiede in der Effektivität und Sicherheit im Vergleich zur allgemeinen Population durch die aktuell verfügbare Evidenz bestätigen.

Daten zur Prävalenz, speziellen Charakteristika und zum aktuellen Forschungsstand der einzelnen Subgruppen werden in Kapitel 2.3 detailliert dargestellt.

## **2.2 PHARMAKOTHERAPIE DER SCHIZOPHRENIE**

Zwar empfehlen die internationalen Behandlungsleitlinien eine Therapie mit Antipsychotika als Behandlung der Wahl, gleichwohl wurden diese in den letzten Jahren stark kritisiert. Die Wirkung der Antipsychotika auf die Reduktion der Symptomatik – besonders auf die positiv Symptome (Leucht et al., 2013) – ist durch zahlreiche Studien belegt, allerdings besteht eine große Debatte darüber, ob diese die Sterblichkeit erhöhen (Vermeulen et al. 2017; Schneider-Thoma and Leucht 2018). Während früher zwischen Antipsychotika der ersten Generation (typische Antipsychotika), die besonders durch ihr erhöhtes Risiko für extrapyramidale Symptome (EPS) charakterisiert sind, und Antipsychotika der zweiten Generation (atypischen Antipsychotika), die deutlich weniger EPS verursachen, differenziert wurde, dominiert heutzutage eine Einteilung, die die verschiedenen Rezeptorprofile der unterschiedlichen Neuroleptika widerspiegelt. Diese sogenannte Neuroscience Based Nomenclature (NbN), die unter anderem durch Fachgesellschaften wie die European und die American Colleges of Neuropsychopharmacology unterstützt wird (Zohar et al. 2014), deutet bereits darauf hin, dass sich die Wirkprofile der einzelnen Antipsychotika, wozu ebenfalls die Nebenwirkungen gehören, erheblich voneinander unterscheiden. Gemeinsam ist allen Antipsychotika eine Blockade der Dopaminrezeptoren (Berger 2014).

### **2.3 Patientensubgruppen (Prävalenz, Charakteristika)**

In diesem Kapitel werden wichtige Charakteristika und Daten zur Prävalenz in den speziellen Patientensubgruppen dargestellt.

#### **2.3.1 Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie**

Da die Schizophrenie üblicherweise im frühen Erwachsenenalter auftritt (Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie 2012), ist die Diagnose im Kindesalter mit einer Rate von 1,6 bis 1,9 pro 100.000 vergleichsweise gering, steigt allerdings im Jugendalter an (Burd and Kerbeshian 1987; Thomsen 1996). Da diese Häufigkeiten jedoch nicht primär den Erkrankungsbeginn, sondern vielmehr den Beginn einer Behandlungsbedürftigkeit widerspiegeln (Schimmelman et al. 2007), führt dies dazu, dass viele Patienten zu lange unbehandelt bleiben, was mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit in einer ungünstigeren Prognose des Krankheitsverlaufes resultiert (Schimmelman et al. 2013). Ein umfassendes Review (Arango 2015) arbeitete diesen Sachverhalt systematisch auf. Denn obwohl viele psychische Störungen erst im Erwachsenenalter auftreten, sind ihre biologischen Ursachen bereits in der Kindheit vorhanden. Aus diesem Grund ist es von Bedeutung, diese schwere Erkrankung bereits so früh wie möglich zu behandeln. Dabei gilt es zu beachten, dass es bei Kindern und Jugendlichen Unterschiede in der Hirnentwicklung (Myelinisierung, Pruning und Interneuronaktivität) (Arango 2015) und bezüglich der funktionellen Merkmale mit Besonderheiten im Neurotransmitter-Rezeptor-Status und den neuroendokrinen Faktoren mit möglicherweise unterschiedlicher Neuromodulatorfunktion in der Interaktion der Transmitter-Rezeptoren gibt (Schulz and Remschmidt 2001). Kinder und Jugendliche könnten ebenfalls anfälliger und empfänglicher für medikamentöse Nebenwirkungen sein. Darüber hinaus sind die langfristigen Auswirkungen metabolischer Nebenwirkungen in dieser Altersgruppe unklar (Briles et al. 2012). Obwohl es für die Wirksamkeit und Sicherheit von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie relativ wenig Evidenz gibt (Kendall et al. 2013), nahm die Verschreibungsrate seit den 1990er-Jahren stark zu (Olfson et al. 2006). Es bleibt jedoch unklar, ob Kinder möglicherweise von einer anderen Therapie profitieren als Erwachsene.

### **2.3.2 Hochaltrige Patienten mit Schizophrenie**

Schizophrenie ist eine chronische Erkrankung, die, wie bereits erläutert, in der Regel in der späten Jugend oder im frühen Erwachsenenalter beginnt und oft lebenslang andauert. Daher sind Patienten der Subgruppe der älteren Patienten in der klinischen Praxis relativ häufig und im Zuge des demografischen Wandels ist dahingehend ein deutlicher Anstieg zu erwarten. Zwar beträgt die Lebenszeitprävalenz von Schizophrenie im Alter lediglich 0,5 bis 1 % (Andreas et al. 2017), doch zeigte sich eine deutlich höhere Rate von 7,5 % bezogen auf die Jahresprävalenz von psychotischen Symptomen bei hochaltrigen Patienten im Alter von 95 Jahren (Ostling et al. 2007). Darüber hinaus besteht ein zwei- bis dreifach höheres Risiko (Köhler et al. 2013; Kørner et al. 2009) für die Entwicklung einer Demenz bei Patienten, die zuvor psychotische Symptome zeigten. Die Subgruppe der alten Patienten mit Schizophrenie ist besonders durch die hohe Multimorbidität und das häufige Vorkommen von Polypharmazie gekennzeichnet, was die Gefahr von unerwünschten Ereignissen deutlich erhöht (Masand 2000). Zu den besonders relevanten Nebenwirkungen bei alten Patienten gehören unter anderem: anticholinerge Reaktionen, Parkinson, tardive Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, kardiale Nebenwirkungen, verminderte Knochenmineraldichte, Sedierung und kognitive Verlangsamung (Masand 2000). Da die Behandlung mit Antipsychotika die primäre Therapie für Patienten mit Schizophrenie darstellt (Leucht et al. 2012) und bei älteren Patienten weit verbreitet ist (Colenda et al. 2002), ist eine systematische Evaluation sehr bedeutsam, um eine evidenzbasierte Entscheidung für die beste individuelle Behandlung zu gewährleisten.

## **3 Methodik**

Textabschnitte die vom Autor der Dissertation bereits in der Funktion als Erstautor englischer Sprache in einem peer reviewten internationalen Fachjournal publiziert wurden werden in kursiv dargestellt und mit der entsprechenden Referenz versehen.

### **3.1.1 Formulierung der Forschungsfragen**

Die Definition einer Forschungsfrage stellt die Basis einer jeden systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse dar. Diese sollte a priori erfolgen und sich möglichst an den sogenannten PICO(S)-Kriterien orientieren. Demzufolge sollte die Fragestellung Informationen zur Patientengruppe (P), der Intervention (I), der Kontrollgruppe (C), dem Outcome (O) und dem Studiendesign enthalten (Kunz 2009). Die Reviewfrage sollte in den einzelnen Komponenten möglichst keine Variationen zulassen, um Entscheidungsschwierigkeiten bei der darauffolgenden Studienselektion zu vermeiden.

### **3.1.2 Überlegungen zu den PICO(S)-Kriterien**

In diesem Kapitel wurden die Überlegungen der einzelnen Kriterien dargestellt und die einzelnen Teile der Forschungsfrage definiert. Daraus ergab sich die Forschungsfrage, die im folgenden Kapitel präsentiert wird. Da sich diese jedoch nur in der Population unterscheiden, wurden die Überlegungen der PICO (S)-Kriterien lediglich für das erste Kriterium der Population separat für jede einzelne Subgruppe aufgeführt. Die anderen Kriterien gelten für die Metaanalysen respektive Netzwerkmetaanalysen beider Subgruppen. Dies dient der Reduzierung von Redundanz.

Population:

Die Population definiert die Gruppe der Patienten bzw. Studienteilnehmern. Zu den übergeordneten Kriterien der Population, die für beide Subgruppen gelten, gehören eine Diagnose der Schizophrenie oder verwandter Erkrankungen wie schizophreniformen oder schizoaffektiven Störungen bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten. Die Entscheidung, das Diagnosespektrum derart breit zu fassen, lag vor allem darin



begründet, dass bisher keine eindeutige Evidenz vorhanden ist, die zeigt, dass die letztgenannten schizophrenieartigen Psychosen durch grundlegend unterschiedliche Krankheitsprozesse verursacht werden oder unterschiedliche Behandlungsansätze erfordern (Carpenter and Buchanan 1994). Darüber hinaus war davon auszugehen, dass die meisten Studien ebenfalls eine Mischung dieser Diagnosen enthalten. Die einzigen Einschränkungen bezüglich der Population bestanden im Ausschluss von therapieresistenten Patienten sowie Studien, in denen alle Patienten per Einschlusskriterium eine oder mehrere Komorbiditäten aufwiesen.

Weiterhin mussten die in der Studie oder Subgruppe der Studie untersuchten Patienten eine der beiden Subgruppen Kinder und Jugendliche oder alte Patienten zuzuordnen sein. Die Subgruppe Kinder und Jugendliche ist per Definition relativ breit gefasst und es wurden alle Definitionen der Autoren der zugrunde liegenden Studien akzeptiert. Obwohl es in den letzten Jahren vermehrt Bemühungen gab, eine einheitliche Definition des Begriffes zu etablieren, unterliegt diese dem Einfluss des demografischen Wandels. Infolgedessen war nicht zu erwarten, dass in den Studien einheitliche Alterskriterien Anwendung finden, weshalb in diesem Fall ebenfalls alle Definitionen der Autoren der zugrunde liegenden Studien akzeptiert wurden. Diese Entscheidung soll vor allem verhindern, dass die ohnehin eingeschränkte Anzahl an verfügbaren Studien in diesen Populationen durch harte Altersgrenzen weiter eingeschränkt wird.

Intervention:

Als Intervention wurden 34 Antipsychotika akzeptiert, die in einer Umfrage von internationalen Schizophrenieexperten als bedeutsam identifiziert wurden. Diese umfassen alle Antipsychotika der zweiten Generation und eine Auswahl von Antipsychotika der ersten Generation, die in mindestens einem Land in den USA oder Europa zugelassen sind. Dazu gehören die folgenden Medikamente (Stefan Leucht et al. 2016):

Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Benperidol, Brexpiprazol, Cariprazin, Chlorpromazin, Clopenthixol, Clozapin, Flupenthixol, Fluphenazin, Fluspirilen, Haloperidol, Iloperidon, Levomepromazin, Loxapin, Lurasidon, Molindon, Olanzapin, Paliperidon, Penfluridol,

Perazin, Perphenazin, Pimozid, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Sulpirid, Thioridazin, Thiothixen, Trifluoperazin, Ziprasidon, Zotepin und Zuclopenthixol.

Es wurden alle oralen Darreichungsformen (Tabletten oder Flüssigkeiten) akzeptiert. Ebenfalls gab es keine Dosisbeschränkungen, da sowohl Kinder als auch alte Patienten niedrigere Dosen benötigen als die allgemeine Population der Patienten mit Schizophrenie.

Control:

Als Kontrollgruppe wurden alle zuvor beschriebenen Interventionen und Placebo akzeptiert.

Outcome:

Da die Arbeit den Anspruch hat, die gesamte verfügbare Evidenz darzustellen, wurde ein sehr umfangreiches Repertoire an Outcomes zur Effektivität, Sicherheit und Toleranz extrahiert und analysiert.

Als primärer Outcome wurde die Reduktion der schizophrenen Gesamtsymptomatik gemessen. Dazu wurden Skalen wie z. B. die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) oder der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) verwendet. Die Ergebnisse anderer Bewertungsskalen wurden nur dann verwendet, wenn das Instrument in einem Peer Review Journal veröffentlicht wurde, da nicht validierte Schizophrenie-Skalen Unterschiede tendenziell überschätzen (Marshall et al. 2000). Dies gilt ebenfalls für Skalen die andere Outcomes messen. Weitere Outcomes im Bereich der Effektivität umfassen Positiv-, Negativ-, und Depressiv-Symptomatik, die in der Regel durch Subskalen der PANSS gemessen werden. Die Anzahl der Patienten, die auf die Therapie ansprechen, wurde ebenfalls untersucht. Darüber hinaus wurden die für Patienten besonders relevanten Endpunkte wie Lebensqualität und soziale Funktionsfähigkeit analysiert.

In Bezug auf die Sicherheit der Antipsychotika wurden diverse Nebenwirkungen analysiert. Dazu zählen Gewichtszunahme, Sedierung, Prolaktinerhöhung, extrapyramidale Nebenwirkungen und der Gebrauch von mindestens einem Antiparkinson-Medikament sowie die Anzahl der Studienabbrecher insgesamt, Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität und Studienabbrecher aufgrund von kritischen Ereignissen.

Studiendesign:

Als Studiendesign wurden grundsätzlich randomisierte kontrollierte Studien akzeptiert. Indes wurden cluster-randomisierte Studien ausgeschlossen (Divine et al. 1992), da hinsichtlich einer Cluster-Randomisierung, bei der ganze Gruppen (Cluster) randomisiert werden, nicht gewährleistet werden kann, dass relevante Charakteristika der Patienten gleichmäßig auf die Gruppen verteilt werden, was zu einem erhöhten Bias-Risiko führt (Chenot 2009). Weiterhin wurden Studien ausgeschlossen, die im Cochrane Risk of Bias Assessment in den Kategorien „Sequenzgenerierung“ oder „Verdeckte Zuteilung“ ein hohes Risiko zeigen. In Fällen von Crossover Designs wurden ausschließlich die Daten aus der ersten Phase (vor dem Crossover) berücksichtigt, um sogenannte Carryover-Effekte zu vermeiden (Elbourne et al. 2002). Für Studien, die keine Angaben zur Randomisierung machen, jedoch angeben, ein doppelt verblindetes Studiendesign zu verwenden, wurde angenommen, dass es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

### **3.1.3 Forschungsfrage**

Welche Antipsychotika sind aufgrund der verfügbaren Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien für die Behandlung spezieller Patientensubgruppen (Kinder und Jugendliche sowie alte Patienten) mit Schizophrenie in Bezug auf die Effektivität, Sicherheit und Toleranz am besten geeignet?

## **3.2 SYSTEMATISCHE LITERATURRECHERCHE**

Nachdem die zentrale Forschungsfrage dieser Arbeit definiert wurde, sollte im nächsten Schritt eine systematische Literaturrecherche erfolgen. Diese ist von besonderer Bedeutung, da hierbei die relevante Literatur identifiziert wird. Aus diesem Grund sollte die Auswahl der Datenbanken und anderer Quellen wohl überlegt und für die jeweilige Fragestellung möglichst umfassend sein.

### **3.2.1 Auswahl der Datenbanken und anderer Quellen**

Die initiale systematische Literaturrecherche erfolgte am 17. November 2016 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, PubMed, Biosis und ClinicalTrials.gov. Abschließend wurde am 12. Dezember 2017 eine Updatesuche in MEDLINE durchgeführt, um sicherzustellen, dass keine neuen Studien in der Analyse fehlen. Zusätzlich wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien und der vorherigen narrativen und systematischen Übersichtsarbeiten nach relevanten Primärstudien gescreent bzw. Autoren angeschrieben, um nach nicht publizierten Daten zu fragen.

### **3.2.2 Festlegung der Schlagworte und deren Verknüpfung**

Die initiale Suchstrategie besteht aus acht Schritten, die einen Teil der zuvor festgelegten PICOS-Kriterien widerspiegeln. Der erste Teil der Suche enthält die generischen Namen von 34 Antipsychotika, die zunächst als sogenannte Meshterms (Baumann 2016) verwendet wurden. Im zweiten Schritt wurden diese nochmals in Titeln und Abstracts gesucht. Im dritten Schritt wurden die Suchen 1 und 2 durch den Booleschen Operator OR miteinander verknüpft. Dies bedeutet, dass die Suchergebnisse der beiden Suchen addiert werden, was eine umfangreiche Identifizierung aller Referenzen gewährleistet, in denen es um diese Interventionen geht. Im vierten Teil der Suche wurden Schlagwörter in den Titeln und Abstracts gesucht, die die Population beschreiben. Dabei wurden einige Begriffe durch einen Stern am Ende trunciert, um Worte mit diversen Endungen ebenfalls miteinzuschließen. So führt der Suchbegriff „schizo\*“ beispielsweise dazu, dass nicht nur schizophrenia sondern auch ähnliche Begriffe, die mit „schizo“ beginnen, identifiziert wurden. Im fünften Teil wurden die beiden wichtigsten Begriffe, die die Population beschreiben, nochmals als Meshterms gesucht und mit dem vorherigen Suchschritt durch OR verknüpft. Der sechste Schritt verbindet die Suchen 4 und 5. Der siebte Schritt grenzt die Suche nach dem Studiendesign ein. Im letzten Schritt wurden alle vorherigen Suchen mit dem Booleschen Operator AND verknüpft, so dass die finale Suche schlussendlich nur Studien enthält, die alle Kriterien hinsichtlich der Population, Intervention und des Studiendesigns erfüllen. Eine Einschränkung der Suche bezüglich der Outcomes wurde nicht vorgenommen, da dies dazu führen könnte, dass wichtige Studien fälschlicherweise nicht eingeschlossen werden, da nicht davon auszugehen ist, dass alle Outco-

mes bereits im Titel, Abstract oder in den Schlagworten genannt werden. Damit folgte der Autor den Empfehlungen der Cochrane Collaboration (Higgins et al. 2008). Die Beschreibung bezieht sich beispielhaft auf die Suchstrategie in Pubmed, die im Detail in Tabelle 1 dargestellt ist. Für andere Datenbanken mussten die Suchstrategien teilweise angepasst werden. Die detaillierte Darstellung aller Suchstrategien der anderen Datenbanken befindet sich im Anhang.

Tabelle 1: Suchstrategie in PubMed

#1	<p>Search ("Brexiprazole" [Supplementary Concept] or "sultopride" [Supplementary Concept] or "aripiprazole" [Supplementary Concept] or "Asenapine" [Supplementary Concept] or "Benperidol"[Mesh] or "cariprazine" [Supplementary Concept] or "Chlorpromazine"[Mesh] or "Clopenthixol"[Mesh] or "Clozapine"[Mesh] or "Flupenthixol"[Mesh] or "Fluphenazine"[Mesh] or "Fluspirilene"[Mesh] or "Haloperidol"[Mesh] or "iloperidone" [Supplementary Concept] or "Methotrimeprazine"[Mesh] or "Loxapine"[Mesh] or "lurasidone" [Supplementary Concept] or "Molindone"[Mesh] or "olanzapine" [Supplementary Concept] or "paliperidone" [Supplementary Concept] or "quetiapine" [Supplementary Concept] or "Penfluridol"[Mesh] or "Perazine"[Mesh] or "Perphenazine"[Mesh] or "Pimozide"[Mesh] or "Risperidone"[Mesh] or "sertindole" [Supplementary Concept] or "Sulpiride"[Mesh] or "Thioridazine"[Mesh] or "Thiothixene"[Mesh] or "Trifluoperazine"[Mesh] or "ziprasidone" [Supplementary Concept] or "zotepine" [Supplementary Concept] or "Clopenthixol"[Mesh])</p>
#2	<p>Search ((Amisulpride[Title/Abstract] OR Aripiprazole[Title/Abstract] OR Asenap-</p>

<p>ine[Title/Abstract] OR</p> <p>Benperidol[Title/Abstract] OR Brexpiprazole[Title/Abstract] OR Cariprazine[Title/Abstract] OR Chlorpromazine[Title/Abstract] OR Clopenthixol[Title/Abstract] OR Clozapine[Title/Abstract] OR Flupenthixol[Title/Abstract] OR</p> <p>Fluphenazine[Title/Abstract] OR Fluspirilene[Title/Abstract] OR Haloperidol[Title/Abstract] OR Iloperidone[Title/Abstract] OR Levomepromazine[Title/Abstract] OR Loxapine[Title/Abstract] OR Lurasidone[Title/Abstract]</p> <p>OR Molindone[Title/Abstract] OR Olanzapine[Title/Abstract] OR Paliperidone[Title/Abstract] OR Quetiapine[Title/Abstract] OR Penfluridol[Title/Abstract] OR Perazine[Title/Abstract] OR Perphenazine[Title/Abstract] OR</p> <p>Pimozide[Title/Abstract] OR Risperidone[Title/Abstract] OR Sertindole[Title/Abstract] OR Sulpiride[Title/Abstract] OR</p> <p>Thioridazine[Title/Abstract] OR Thiothixene[Title/Abstract] OR Trifluoperazine[Title/Abstract] OR Ziprasidone[Title/Abstract] OR Zotepine[Title/Abstract] OR Zuclopenthixol[Title/Abstract]))</p>
<p>#3 Search (#1 or #2)</p>
<p>#4 Search ((schizo*[Title/Abstract] OR hebephrenic*[Title/Abstract] OR oligophrenic*[Title/Abstract] OR psychotic*[Title/Abstract] OR psychosis[Title/Abstract] OR psychoses[Title/Abstract]))</p>
<p>#5 Search (("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh])</p>
<p>#6 Search (#4 or #5)</p>
<p>#7 Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR ran-</p>

domized[tiab] OR placebo[tiab]	
OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))))	
#8	Search (#3 and #6 and #7)

### 3.2.3 Definition der Ein- und Ausschlusskriterien

Nachdem die systematische Literatursuche durchgeführt wurde, bestand der nächste Schritt darin, die umfangreichen Suchergebnisse zu selektieren. Dabei sollten zum einen alle Referenzen aussortiert werden, die in keiner Weise der Beantwortung der zuvor definierten Fragestellungen dienen. Darüber hinaus sollten die Referenzen den einzelnen Patientensubgruppen zugeordnet werden. Um die Durchführung dieses Prozesses möglichst zu standardisieren, wurden a priori Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Dabei wurde versucht, möglichst alle denkbaren Variationen zu berücksichtigen. Die Schwierigkeit lag bei diesem Projekt darin, dass der Großteil der Ein- und Ausschlusskriterien zwar für alle Subgruppen gilt, dass es allerdings auch einige Ausnahmen gab, in denen sich die Kriterien für einzelne Subgruppen unterschieden.

#### **Einschlusskriterien:**

> 80 % Akute Schizophrenie, schizophreniforme oder schizoaffective Störungen bei Kindern und Jugendlichen oder alten Patienten (Autorendefinition)  
 Zuvor festgelegte Antipsychotika in allen Dosen und oralen Applikationsformen  
 Kontrolle: Placebo oder ein anderes der eingeschlossenen Antipsychotika  
 Randomisierte kontrollierte Studien

#### **Ausschlusskriterien:**

Stabile Patienten  
 Kombinationen von Antipsychotika  
 Depotmedikation  
 Kurz wirkende intramuskuläre Formulierungen

### 3.2.4 Organisation der Referenzen

Wie die bisherigen Ausführungen bereits gezeigt haben, beinhaltet das Gesamtprojekt eine übergeordnete Fragestellung, die für jede einzelne der insgesamt zwei Subgruppen beantwortet werden sollte. Die individuellen Charakteristika der einzelnen Subgruppen setzten teilweise unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien voraus, was die weitere Bearbeitung und insbesondere die Durchführung der Studienselektion aufgrund der damit einhergehenden erhöhten Komplexität erschwerte. Diese Komplexität stellte besondere Anforderungen an die Organisation der Referenzen, um eine reibungslose Studienselektion gewährleisten zu können. Nach einer ausführlichen Recherche und Gesprächen mit erfahrenen Kollegen sowie ersten Tests stellte sich heraus, dass die etablierten Screening Tools (Couban 2016) und Referenzmanagementprogramme (Zhang 2012) den speziellen Anforderungen nicht gerecht wurden. Schlussendlich zeigte sich, dass das Referenzmanagementprogramm Citavi5, das in den Sozialwissenschaften bereits etabliert ist, die höchste Flexibilität in der Anwendung zeigte (Stigler 2012), was dem Autor die Möglichkeit bot, die Funktionen gemäß den individuellen Anforderungen anzupassen.

Der wesentlichste Vorteil bestand darin, dass Referenzen einerseits Kategorien zugeordnet werden konnten, wie es beispielsweise auch in Endnote möglich ist. Diese Möglichkeit erweist sich gleichwohl als problematisch, da eine Mehrfachzuordnung in verschiedenen Kategorien nur durch ein Duplizieren der Referenzen möglich ist. Dies führt besonders bei einer hohen Anzahl von Referenzen zu einem Verlust der Übersicht. In Citavi ließ sich dieses Problem unkompliziert lösen, indem für Eigenschaften, die mehrfach zugewiesen werden sollen, sogenannte „Gruppen“ verwendet wurden. Diese Gruppen können als Label verstanden werden, die einer Referenz hinzugefügt und auch wieder entfernt werden können. Dabei entstehen keine Duplikate der eigentlichen Referenz. Zusätzlich können die Referenzen flexibel in Kategorien hin- und hergeschoben werden. Das nachfolgend dargestellte Kategoriensystem wurde ausschließlich dazu verwendet, um die Referenzen in den jeweiligen Selektionsstufen in die Kategorien „eingeschlossen“



und „ausgeschlossen“ einzuteilen, bzw. konnte im Volltextscreening bei Ausschluss eine Unterkategorie des Ausschlussgrundes zugeordnet werden.

## **1. Titel/abstract-screening**

### **1.1. Include**

### **1.2. Exclude**

## **2. Fulltext**

### **2.1. Include**

### **2.2. Awaiting Assesment**

### **2.3. Exclude**

#### **2.3.1. *population (wrong/less diagnose)***

#### **2.3.2. *intervention***

##### **2.3.2.1. *wrong treatment***

##### **2.3.2.2. *add-on medication***

#### **2.3.3. *control (no or no adequate control)***

#### **2.3.4. *outcome (no efficacy/side effects)***

#### **2.3.5. *study design***

#### **2.3.6. *duplicate***

#### **2.3.7. *chinese***

#### **2.3.8. *teterminated***

Abbildung 1: Kategoriensystem

Zusätzlich wurden Gruppen mit den gleichen Benennungen erstellt, die für die Studien-  
selektion eines zweiten Reviewers genutzt wurden. Dies ermöglicht einen automati-  
schen Abgleich der ein- und ausgeschlossenen Referenzen beider Reviewer. Technisch  
erfolgt dieser Abgleich über eine systematische Suche, die folgendermaßen aufgebaut  
ist:

Abgleich nach erster Selektionsstufe:

(Kategorie: 1.1 Include AND Gruppe: Reviewer2ExcludeTI\_ABS) OR

(Kategorie: 1.2 Exclude AND Gruppe: Reviewer2IncludeTI\_ABS)

Das Ergebnis dieser Suche umfasst alle Referenzen, die bezüglich des Ein- und Aus-  
schlusses unterschiedlich bewertet wurden.

Der Abgleich für das Volltextscreening erfolgte nach demselben Schema. Weiterhin  
wurden Gruppen genutzt, um die eingeschlossenen Referenzen den Patientensubgrup-  
pen zuzuordnen. Diese konnten dann einfach gefiltert werden. Da diese Gruppen von

beiden Reviewern gleichzeitig genutzt wurden, konnten sie überprüft oder gegebenenfalls ergänzt werden.

### **3.2.5 Durchführung der Studienselektion**

Die Studienselektion erfolgte in zwei Stufen. Im ersten Teil wurden alle Titel und Abstracts der durch die Suche identifizierten Referenzen angesehen und bewertet. Dabei lag der Fokus auf der Entscheidung, ob die Referenz eingeschlossen werden kann oder ausgeschlossen werden muss. In der ersten Stufe wurden alle Referenzen ausgeschlossen, die im Titel oder Abstract keinen Hinweis auf eine Subgruppe enthielten. Ansonsten galt, dass nur ausgeschlossen wird, wenn ein Ausschlussgrund identifiziert wurde. Die Abwesenheit von Einschlussgründen war in der Regel kein Ausschlussgrund, da nicht erwartet werden kann, dass im Titel und Abstract alle Informationen angegeben werden. Die Studienselektion erfolgte nach dem Cochrane-Standard (Higgins et al. 2008) für systematische Übersichtsarbeiten von mindestens zwei Reviewern (Marc Krause, Maximilian Huhn, Yikang Zhu) unabhängig voneinander. Unterschiede wurden durch Diskussion gelöst und die jeweilige Kategorie bzw. Gruppe angeglichen. Falls die Diskussion zu keiner Einigung führte, wurde ein dritter Reviewer hinzugezogen, der schließlich über den Einschluss oder Ausschluss der Referenz entschied. Im Zweifelsfall wurden die Referenzen im Titel- bzw. Abstrakt-Screening eingeschlossen und im Volltextscreening geprüft.

## **3.3 DATENEXTRAKTION**

Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit stellt die Datenextraktion in der Regel den größten Anteil des Arbeitsumfangs dar. Aus diesem Grund sollte diese gut geplant und gut organisiert sein. Besonders wenn die Daten danach quantitativ im Rahmen einer Metaanalyse oder Netzwerkmetaanalyse analysiert werden sollen, sollte sichergestellt werden, dass alle Parameter, die von Interesse sind, zuvor klar definiert wurden.

### **3.3.1 Durchführung der Datenextraktion**

Die Datenextraktion wurde ebenfalls von mindestens zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt (Marc Krause und die Extraktoren in der Danksagung). Diese doppelte Extraktion stellt einen Kontrollmechanismus dar, welcher zwingend erforderlich ist, um zu gewährleisten, dass die Datenextraktion gemäß dem zuvor definierten

Prozedere durchgeführt wurde. Unterschiede wurden auf dieser Grundlage zwischen den Reviewern diskutiert, wodurch eine höhere Objektivität der Daten gewährleistet werden kann. Die Gefahr, dass bessere Effekte bevorzugt werden, Daten übersehen werden oder systematische Fehler auftreten, wurde dadurch minimiert. Alle Daten wurden abschließend vom Autor dieser Arbeit nochmals überprüft und bei Bedarf korrigiert.

### **3.3.2 Organisation der Daten**

Eine gute Organisation der Daten ist wesentlich für eine effiziente Datenextraktion und erleichtert die Weiterverarbeitung mittels Statistikprogrammen oder Textverarbeitungssoftware. Da die Analysen der beiden Subgruppen, die Gegenstand dieser Arbeit sind, Teil eines größeren Projektes sind, in dem insgesamt 104 Studien extrahiert wurden, wurde eine Access-Datenbank erstellt. Diese ermöglichte es, die Daten in vordefinierten Formaten in übersichtliche Eingabemasken einzugeben und automatisch auf Unterschiede zu prüfen. Nach Abschluss der Datenextraktion konnten die Daten in Excel-Tabellen exportiert werden, die dann weiter in die entsprechenden Statistikprogramme importiert werden konnten.

### **3.4 BEWERTUNG DES BIAS-RISIKOS DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN**

Die Studienqualität wurde ebenfalls von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Hierzu wurde das Cochrane Risk of Bias Tool genutzt (Higgins JPT 2011), das die folgenden sieben Domänen bewertet:

1. Generierung der Randomisierungssequenz (Selection-Bias)
2. Verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)
3. Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance-Bias)
4. Verblindung der Endpunkterhebung (Detection-Bias)
5. Unvollständige Daten zu Endpunkten (Attrition-Bias)
6. Selektives Berichten zu Endpunkten (Reporting-Bias)
7. Andere Ursachen für Bias

Für jede dieser sieben Domänen wurde das Bias-Risiko der einzelnen Studien eingeschätzt und einer der drei Kategorien zugeteilt: 1. Hohes Risiko, 2. Unklares Risiko, 3. Geringes Risiko (Buchberger et al. 2014).

## 3.5 STATISTISCHE ANALYSE

### 3.5.1 Datentypen/Effektmaße

Da im Rahmen dieser Arbeit ein sehr umfangreiches Repertoire an Endpunkten zur Effektivität, Toleranz und Sicherheit analysiert wird, muss zwischen zwei relevanten Datentypen unterschieden werden. Dabei handelt es sich zum einen um kontinuierliche (stetige) Variablen, die überwiegend für Effektivitätseindpunkte verwendet werden, wie beispielsweise die Reduktion der Symptomatik oder die Lebensqualität, die mit einer Skala gemessen wird. Das andere relevante Effektmaß sind sogenannte dichotome Variablen, die üblicherweise für Nebenwirkungen oder die Response verwendet werden. Hier gibt es lediglich zwei Ausprägungen (Ja/nein). Da die Daten, wie sie in den Einzelstudien berichtet werden, zur Weiterverarbeitung im Rahmen einer Metaanalyse oder Netzwerkmetaanalyse nicht geeignet sind, wurden sogenannte Effektmaße berechnet. Prinzipiell stehen verschiedene Effektmaße zur Verfügung. Welche verwendet werden, sollte sorgfältig abgewogen und zuvor definiert werden. Für kontinuierliche Variablen würden sich grundsätzlich die leicht zu berechnende Mittelwertdifferenz (MD) oder die standardisierte Mittelwertdifferenz anbieten. Da zu erwarten war, dass in den Studien unterschiedliche Skalen für einen Outcome verwendet werden, musste die standardisierte Mittelwertdifferenz verwendet werden. Durch eine Standardisierung der Mittelwerte mittels Einbezug der Standardabweichung konnten Effekte verschiedener Skalen kombiniert werden.

Die allgemeine Formel der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) lautet:

$$\text{SMD} = (\text{Mittelwert1} - \text{Mittelwert2}) / \text{gepoolte SD}$$

Im Rahmen der metaanalytischen Berechnungen wurde eine Modifikation der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges  $g$  vorgenommen um für kleine Fallzahlen in manchen Studien zu korrigieren (Hedges 1981).

Bei den dichotomen Daten ist eine größere Auswahl an möglichen Effektmaßen vorhanden. Dazu zählen das absolute Risiko, die Risikodifferenz, das relative Risiko, die Odds Ratio. Aufgrund mathematischer Vorteile wurde im Rahmen dieser Arbeit das Effektmaß der Odds Ratio verwendet.

Die Formel für die Odds Ratio (OR) lautet:

$$OR = \frac{Event/kein\ Event\ (IG)}{Event/kein\ Event\ (KG)}$$

Im Rahmen der Netzwerkmetaanalyse wurden logarithmierte Odds Ratios verwendet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sowohl eine klassische paarweise Metaanalyse als auch eine Netzwerkmetaanalyse durchgeführt.

### **3.5.2 Metaanalyse**

Eine klassische paarweise Metaanalyse wurde für beide Subgruppen durchgeführt. Dabei wurden die Daten aus Primärstudien unter Verwendung statistischer Verfahren, welche hier weiter beschrieben werden, zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst. Dieser stellt einen gewichteten Mittelwert der einzelnen Effekte der eingeschlossenen Studien dar. Dafür wurde die Statistiksoftware Review Manager 5.3, sowie Stata 14 verwendet.

Da davon auszugehen war, dass eine gewisse klinische und methodische Heterogenität der Studien gegeben sein wird, wurden die Analysen unter Anwendung eines Modells mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird durchgeführt (DerSimonian and Laird 1986). Weiterhin war zu erwarten, dass es auch sehr kleine Studien gab, weshalb die Metaanalysen für kontinuierliche Endpunkte unter Verwendung des Hedges  $g$  durchgeführt wurden, wodurch für kleine Fallzahlen korrigiert wird (Hedges 1981). Alle Effekte wurden mit ihrem 95 %-igen Konfidenzintervall berichtet. Nicht berichtete Standardabweichungen (SDs) wurden basierend auf den gepoolten SDs aus anderen eingeschlossenen Studien geschätzt (Furukawa, Barbui et al. 2006). Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse wurden in der Regel in sogenannten Forest-Plots dargestellt. Diese bieten eine gute Möglichkeit, die Ergebnisse anschaulich zu visualisieren.

#### **3.5.2.1 Heterogenität**

Ein Problem in der Durchführung von Metaanalysen stellt die sogenannte Heterogenität dar. Heterogenität ist ein Maß welches die statistischen Unterschiede der einzelnen Effekte einer Metaanalyse misst. Die Heterogenität wurde in den paarweisen Metaanalysen durch visuelle Inspektion der Forest-Plots unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests (Signifikanzniveau a priori auf  $p < 0,1$ ) und durch Berechnung des I-Quadrat-Wertes für jede paarweise Metaanalyse untersucht.

Dabei orientierte sich die Interpretation des I-Quadrates an den Empfehlungen des Cochrane Handbuches für systematische Übersichtsarbeiten (Higgins et al. 2008) welche folgende Bewertung empfahl:

- 0% bis 40%: ist möglicherweise nicht wichtig
- 30% bis 60%: kann moderate Heterogenität darstellen
- 50% bis 90%: kann eine erhebliche Heterogenität darstellen
- 75% bis 100%: beträchtliche Heterogenität.

Mögliche Gründe für Heterogenität wurden durch Subgruppenanalyse und Metaregressionen ermittelt. Diese können beispielsweise in Unterschieden der Studiendesigns oder der Population begründet sein. Um die Gründe der Heterogenität zu identifizieren wurde die Durchführung von Subgruppenanalysen und Netzwerkmetaanalysen geplant.

### **3.5.2.2 Subgruppenanalysen/Regressionsanalysen**

Im Rahmen von Subgruppenanalysen werden Studien mit bestimmten Eigenschaften gruppiert und separate Metaanalysen für diese Untergruppen erstellt. Dies ermöglicht eine Analyse der Unterschiede bestimmter Subgruppen. Im Rahmen einer Metaregressionsanalyse werden die Effekte gegen eine kontinuierliche Variable aufgetragen. Mithilfe einer Regressionsgrade, kann abgeschätzt werden ob ein kausaler Zusammenhang zwischen einer unabhängigen Variable und den Effekten besteht (Higgins et al. 2008).

Da der Fokus dieser Arbeit bereits auf einer Analyse spezieller Patientensubgruppen liegt, wurden nur die wichtigsten Metaregressions- und Subgruppenanalysen a priori geplant. Im Falle einer erheblichen Heterogenität konnten post-hoc Analysen durchgeführt werden. Dies war allerdings aufgrund der zu geringen Studienanzahl nicht sinnvoll. A priori wurden Meta-Regressionsanalysen für das Veröffentlichungsdatum, die Dosis von Antipsychotika in Olanzapin-Äquivalenten (Gardner et al. 2010) und Schwere der Krankheit zu Beginn der Studie geplant.

### **3.5.2.3 Sensitivitätsanalysen**

Für die Untersuchung des Unterschieds zwischen verblindeten und offenen Studien sollte eine sogenannte Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden. Darunter wird eine Wiederholung einer Analyse unter Ausschluss von Studien mit bestimmten Merkmalen verstanden. In diesem Fall wurden unverblindete Studien ausgeschlossen. Durch dieses

Vorgehen konnte herausgefunden werden, ob sich der Effekt verändert, wenn nur verblindete Studien eingeschlossen werden.

#### **3.5.2.4 Test auf Publikationsbias (Funnel-Plot)**

Um den sogenannten Publikationsbias zu untersuchen, sollte ein sogenannter Funnel-Plot erstellt werden (Schwarzer and Rücker 2010). Diese Methode beruht auf der Annahme, dass die Effekte kleiner Studien gleichmäßig um die Effekte großer Studien streuen. Bei einem Funnel-Plot macht man sich dies zu Nutze, indem die Effekte auf der X-Achse gegen die Präzision der Studie auf der Y-Achse aufgetragen werden. Dadurch entsteht in der Regel eine auf den Kopf gedrehte trichterförmige Anordnung mit den größten Studien, die den Effekt am präzisesten schätzen, an der Spitze. Die kleineren Studien streuen aufgrund geringerer Schätzgenauigkeit links und rechts um den Effekt der größeren Studien und befinden sich im unteren Bereich der Grafik (Schwarzer and Rücker 2010). Weist dieser Trichter eine Asymmetrie auf, kann dies darauf hinweisen, dass Studien nicht publiziert wurden. Dies geschieht besonders bei kleinen Studien mit kleinen Effekten (Kunz 2009). Voraussetzung dafür ist eine gewisse Mindestanzahl von Studien mit demselben Vergleich. Es wurde eine Mindestanzahl von zehn Studien pro Vergleich definiert.

#### **3.5.3 Netzwerk-Metaanalyse**

Während in einer paarweisen Metaanalyse lediglich Effekte einzelner Studien für jeweils einen Vergleich kombiniert werden können (z.B. Olanzapin versus Placebo), bietet die Netzwerkmetaanalyse die Möglichkeit, alle Interventionen untereinander zu vergleichen (Cipriani et al. 2013). Dabei wird neben der direkten Evidenz ebenfalls die indirekte Evidenz miteinbezogen, die aus den vorhandenen direkten Effekten geschätzt werden kann (Salanti 2012). Dies ist beispielweise möglich, wenn direkte Evidenz zwischen A und B sowie für B und C verfügbar ist. Der Indirekte Effekt für A und C berechnet sich durch die Subtraktion des Effektes zwischen A und B vom Effekt des Vergleiches B und C. Dieser indirekte Effekt wird abschließend mit den direkten Effekten wie im Rahmen einer paarweisen Metaanalyse gepoolt und ergibt so den Effektschätzer der Netzwerkmetaanalyse (Schwarzer and Rücker 2010).

Vor der Durchführung erfolgte eine Einschätzung der Transitivitäts-Annahme (Cipriani et al. 2013; Salanti 2012; Jansen and Naci 2013). Diese Annahme impliziert, dass Stu-

dien, die verschiedene Gruppen von Interventionen vergleichen, ausreichend ähnlich sind, um gültige indirekte Schlüsse zu liefern. Um dies zu gewährleisten, wurden im Vorfeld zunächst enge Einschlusskriterien definiert, die darauf abzielen, die Studien innerhalb und zwischen den Behandlungsvergleichen zu vereinheitlichen. Außerdem musste berücksichtigt werden, ob die möglichen Effektmodifikatoren ähnlich über die verfügbaren direkten Vergleiche verteilt sind. Dies war jedoch aufgrund der geringen Studienanzahl pro Vergleich nicht möglich. Schließlich könnte sich eine wichtige Intransitivität in den Daten als statistische Inkonsistenz manifestieren. Unter dem Begriff Inkonsistenz wird im Rahmen von Netzwerkmetaanalysen ein statistisches Maß verstanden, das die Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz beschreibt.

*Die statistische Inkonsistenz wurde unter Anwendung dreier verschiedener Ansätze untersucht:*

1. *Der Loop-spezifische-Ansatz:*

*In diesem Ansatz wird die Inkonsistenz für jede Schleife getestet. Unter Schleifen sind geschlossene Verbindungen direkter Evidenz zu verstehen (Bucher et al. 1997). Zum Beispiel würde ein geschlossenes dreieckiges Netzwerk bestehen, wenn Studien A und B, A und C sowie B und A vergleichen.*

2. *Die Side-splitting-Methode:*

*Die Side-splitting-Methode testet auf Diskrepanzen zwischen direkter und indirekter Evidenz für jeden einzelnen Vergleich, der im Gesamtnetzwerk verfügbar ist (Dias et al. 2010).*

3. *Das Design-by-Treatment-Interaktionsmodell:*

*Dieses Modell testet Inkonsistenzen von allen möglichen Quellen im Netzwerk gemeinsam (Higgins et al. 2012). (Krause et al. 2018b), Seite 661*

Die Größe der Inkonsistenz-Faktoren und ihre jeweiligen P-Werte wurden verwendet, um das Vorhandensein von Inkonsistenz zu identifizieren. Nach Rücksprache mit



einem Statistiker wurde eine Inkonsistenz mit einem P-Wert von  $P < 0,10$  als signifikante Inkonsistenz bewertet. Dies gilt für alle drei Ansätze.

Die Ergebnisse der Netzwerkmetaanalysen wurden in sogenannten League-Tables zusammen mit dem Ergebnis der paarweisen Effekte dargestellt. Dabei handelt es sich um Tabellen, in denen alle Interventionen miteinander verglichen werden können. Der Effekt befindet sich immer am Schnittpunkt der jeweiligen Spalte und Zeile der Interventionen, die von Interesse sind. Die Interventionen sind nach ihrer Wahrscheinlichkeit, die beste Option für den jeweiligen Outcome zu sein, angeordnet. Dieses Ranking basiert auf den sogenannten Surface Under the Cumulative Ranking Curves (SUCRA), deren Werte von 0 bis 1 reichen können. Ein Wert von 1 bedeutet dahingehend, dass die Intervention mit Sicherheit die beste ist, während 0 anzeigt, dass die Intervention mit Sicherheit die schlechteste ist (Salanti et al. 2011).

Zur Identifizierung eines Publikationsbias sollten im Rahmen der Netzwerkmetaanalysen vergleichsbereinigte Funnel-Plots verwendet werden. Auch hier wurde für die Durchführung dieser Tests eine Studienanzahl von mindestens zehn Studien pro Vergleich vorausgesetzt (Chaimani et al. 2013).

## 4 Ergebnisse

Textabschnitte die vom Autor der Dissertation bereits in der Funktion als Erstautor englischer Sprache in einem peer reviewten internationalen Fachjournal publiziert wurden werden in kursiv dargestellt und mit der entsprechenden Referenz versehen.

### 4.1 ERGEBNISSE DER RECHERCHE

Die folgenden Flow-Diagramme der Studienselektion zeigen den Prozess der Studienselektion für jede der beiden Subgruppen. Dabei ist zu beachten, dass beide Studienselektionen auf derselben Suche basierten.

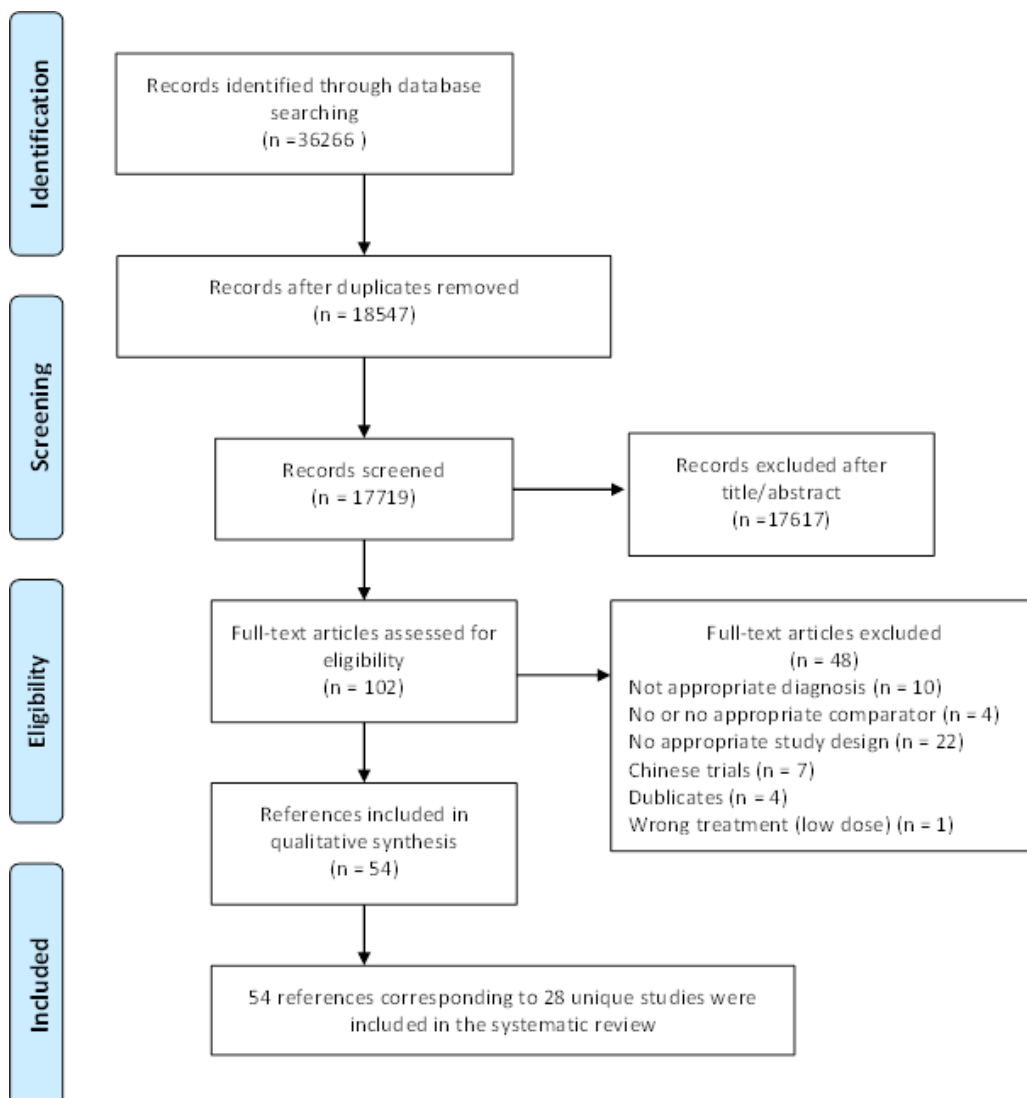


Abbildung 2: PRISMA-Diagramm der Studienselektion (Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie)

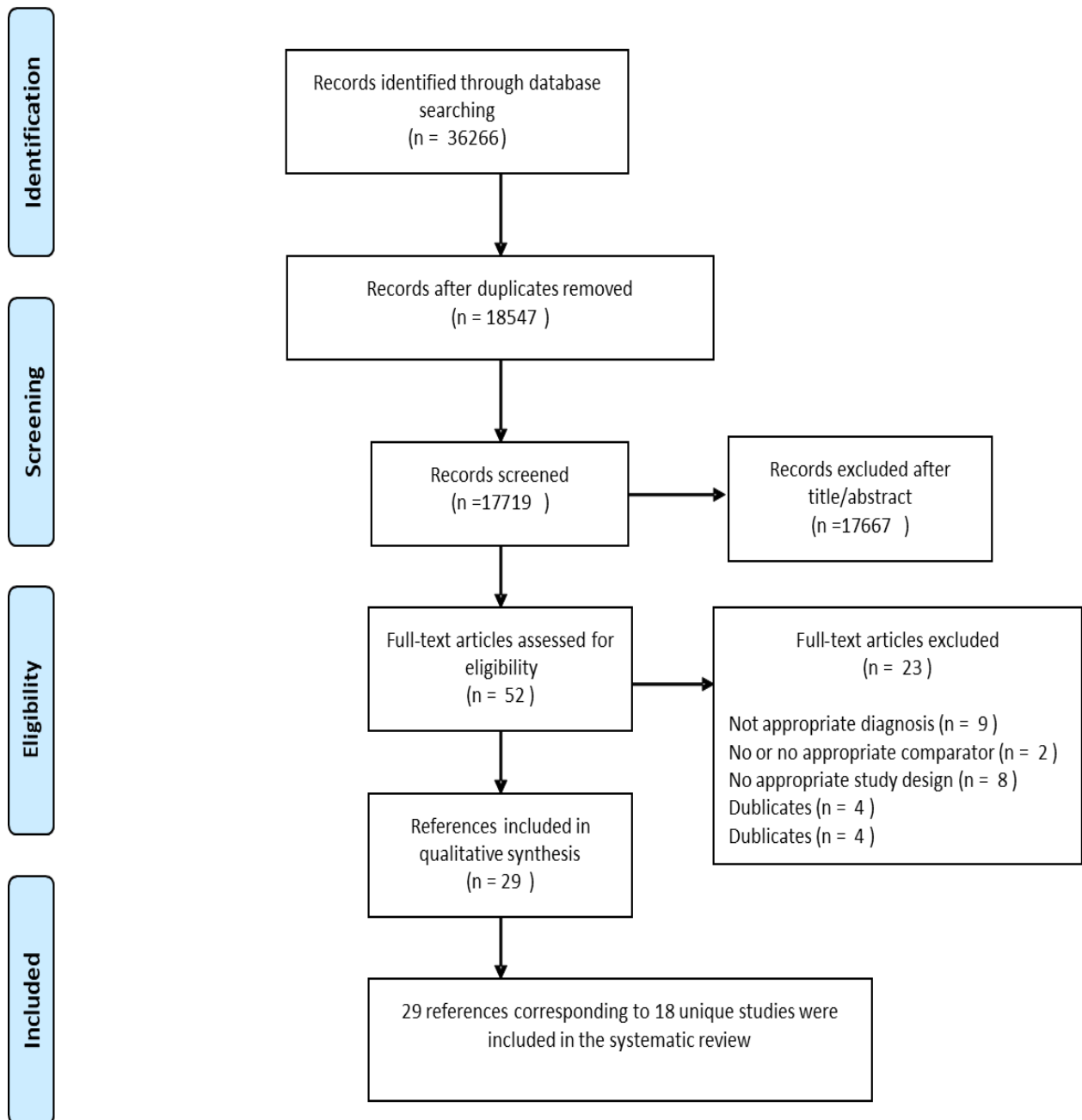


Abbildung 3: PRISMA-Diagramm der Studienselektion (alte Patienten mit Schizophrenie)

#### 4.1.1 Recherche: N der gefundenen Quellen

Die zuvor beschriebene systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, PubMed, Biosis und ClinicalTrials.gov ergab eine Gesamttrefferzahl von 36.266 Referenzen. Eine Übersicht der Trefferanzahl in den einzelnen Datenbanken ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 2: Übersicht der Treffer nach Datenbanken der initialen Suche

Datenbank	Trefferanzahl
MEDLINE	6.781
EMBASE	13.576
PsycINFO	2.754
Cochrane Library	5.722
PubMed	5.206
Biosis	2.154
ClinicalTrials.gov	12
WHO ICTRP	61
<b>Gesamt</b>	<b>36.266</b>

Nach der Identifizierung von Duplikaten konnte die Trefferanzahl auf 18.547 Referenzen reduziert werden.

#### 4.1.2 Titel-/Abstract-Screening: N der ein-/ausgeschlossenen Quellen

Bereits in der ersten Selektionsstufe konnte ein Großteil der Referenzen (N=17.617) für die Subgruppe Kinder und Jugendliche (N=17.676) bzw. für die Subgruppe der alten Patienten ausgeschlossen werden. Dies war zu erwarten, da die Suchstrategie bewusst sehr breit angelegt wurde, um zunächst alle Studien zur Behandlung von Schizophrenie inklusive aller potenziellen Subgruppen zu identifizieren. Alle Referenzen, die weder im Titel noch im Abstract einen Hinweis auf eine der beiden Subgruppen enthielten, wurden somit bereits in der Erstselektion ausgeschlossen. Insgesamt wurden in dieser Phase 154 Referenzen identifiziert, die potenziell für mindestens eine der Subgruppen relevant sein könnten. Dabei wurden deutlich mehr Referenzen für die Subgruppe der Kin-

der und Jugendlichen identifiziert (N=102). Für alte Patienten wurden zunächst (N=52) Referenzen eingeschlossen, für die im folgenden Verlauf die Volltexte beschafft wurden.

#### **4.1.3 Volltextbeschaffung: N der ein-/ausgeschlossenen Quellen**

Die Volltextbeschaffung erfolgte in verschiedenen Schritten unter Einbezug diverser Ressourcen. Zunächst wurde die „Volltext suchen“-Funktion im verwendeten Referenzmanagementsystem genutzt. Dadurch konnte bereits ca. die Hälfte der Volltexte beschafft werden. Des Weiteren wurde der Volltextzugang (online) über Pubmed, die Bayerische Staatsbibliothek (BSB) und den Zugang über die Technische Universität München geprüft und die notwendige Literatur gegebenenfalls über diese Quellen bezogen. Falls über diese Quellen kein Zugriff bestand, wurden die entsprechenden Volltexte über Subito bestellt oder eine Anfrage an die jeweiligen Autoren gestellt. Diese erfolgte über das Internetportal Researchgate ([www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)) oder per E-Mail. Schlussendlich konnten durch die Nutzung der beschriebenen Ressourcen alle Volltexte beschaffen werden.

#### **4.1.4 Volltextscreening: N der ein-/ausgeschlossenen Quellen**

Nach Durchsicht der insgesamt 102 Volltexte konnten letztlich 54 Referenzen basierend auf 28 Studien für die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen eingeschlossen werden. Für die Subgruppe der alten Patienten konnten 29 Referenzen basierend auf 18 Studien inkludiert werden.

#### 4.1.5 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

##### **Charakteristika der eingeschlossenen Studien der Subgruppe Kinder und Jugendliche**

Die eingeschlossenen Studien der Subgruppe Kinder und Jugendliche wurden zwischen 1967 und 2017 veröffentlicht. Von 2.944 Patienten, von denen das Geschlecht angegeben wurde, waren 1.717 männlichen Geschlechts (58 %). Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 14,41 Jahre mit einer Spanne von 7,7 bis 18,3; die mittlere Krankheitsdauer lag bei 2,35 Jahren. Die mediane Studiendauer betrug sechs Wochen. Die mittlere Dosis der 17 Antipsychotika, die in die Analyse einbezogen wurden, lag bei 14,28 mg/Tag in Olanzapinäquivalenten (Gardner et al. 2010).

Abbildung 8 zeigt das Netzwerk der vorhandenen direkten Vergleiche für den primären Endpunkt. Wie zu sehen ist, besteht eine größtenteils gute Vernetzung der eingeschlossenen Interventionen, weshalb eine Netzwerkmetaanalyse durchgeführt werden konnte. Das Medikament, das in den meisten Vergleichen involviert war, war Haloperidol (9 von 28 Studien), gefolgt von Risperidon (7 von 28 Studien) und Olanzapin (6 von 28 Studien), während die meisten anderen Medikamente nur in wenigen Studien untersucht wurden: Quetiapin (4), Loxapin (4), Aripirazol (3), Trifluoperazin (3), Clozapin (2), Fluphenazin (2), Paliperidon (2), Thioridazin (1), Thiothixen (1), Asenapin (1), Lurasidon (1), Molindon (1), Ziprasidon (1). Details der einzelnen Studien, die in der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen eingeschlossen wurden, sind in Tabelle 3 ausführlich dargestellt.

Tabelle 3: Studiencharakteristika (Kinder und Jugendliche)

Studie	Medikament	Patientenanzahl	Durchschnittsdosis (mg/Tag)	Durchschnittsalter	Jahr	Dauer (Wochen)	Diagnostisches Kriterium	Diagnosenbegriff	Studiendesign
Bagadia 1980	Loxapine	25	96,3	17,64					
(Bagadia et al. 1980)	Trifluoperazine	25	24,4	17,08	1980	4	ICD-8-R	schizophrenia	DB-RCT
Claghorn 1972	Thioridazine	31	-	7,7					
(Claghorn 1972)	Haloperidol	32	-	8,1	1972	12	Clinical Diagnosis	schizophrenia	DB-RCT
Engelhardt 1973	Fluphenazine	15	10,4	8,9				symptomology of	
(Engelhardt et al. 1973)	Haloperidol	15	10,4	9,5	1973	12	Clinical Diagnosis	childhood psychiatric disorders	DB-RCT
Faretra 1970	Fluphenazine	30	-	10				symptomology of	
(Faretra et al. 1970)	Haloperidol	31	-	9,8	1970	8	Clinical Diagnosis	childhood psychiatric disorders	DB-RCT
Findling 2008	Aripiprazole 30mg	102	27,8	15,4					
(Findling et al. 2008)	Aripiprazole 10mg	100	10	15,6	2008	6	DSM-IV	childhood schizophrenia	DB-RCT
	Placebo	100	0						
Findling 2012	Quetiapine 400mg	73	400	15,45					
(Findling et al. 2012)	Quetiapine 800mg	74	800	15,45	2012	6	DSM-IV-TR	childhood schizophrenia	DB-RCT
	Placebo	75		15,34					
Findling 2013	Ziprasidone	193	-	15,3					
(Findling et al. 2013)	Placebo	90	0	15,4	2013	6	DSM-IV	mainly schizophrenia	DB-RCT
	Asenapine 5mg	98	5	15,2					
	Asenapine 10mg	106	10	15,4					
Findling 2015		90		15,4					
(Findling et al. 2015)	Placebo				2015	8	DSM-IV-TR	mainly schizophrenia	DB-RCT
	Risperidone high	51	4,56	15,7					
		55	2,16	15,7					
	Risperidone low	54		15,5					
Haas 2009									
(Haas et al. 2009)	Placebo				2009	6	DSM-IV	Schizophrenia	DB-RCT

	Quetiapine	10	611	14,8					
Jensen 2008 (Jensen et al. 2008)	Olanzapine	10	14	15,3	2008	12	DSM-IV	Schizophrenia	OL-RCT
Kaleda 2000 (Kaleda et al. 2000)	Risperidone	10	3,4	15,6	2008	12	DSM-IV	Schizophrenia	OL-RCT
	Haloperidol	26	11,5	18,3					
Kryzhanovskaya 2009 (Kryzhanovskaya et al. 2009)	Risperidone	30	5,6	18,3	2000	12	ICD-10	Schizophrenia	OL-RCT
	Placebo	35	0	16,3					
	Olanzapine	72	11,1	16,1	2009	6	DSM-IV-TR	Schizophrenia	DB-RCT
Kumra 1996 (Kumra et al. 1996)	Clozapine	10	176	14,4					
	Haloperidol	11	16	13,73	1996	6	DSM-III-R	schizophrenia	DB-RCT
Malik 1980 (Malik and Kumar 1980)	Trifluoperazine	26	23,57	16,92					
	Loxapine	26	91,5	17,08	1980	4	Clinical Diagnosis	schizophrenia	DB-RCT
Mozes 2006 (Mozes et al. 2006)	Olanzapine	12	8,18	11,5					
	Risperidone	13	1,62	10,71	2006	12	DSM-IV	schizophrenia	OL-RCT
	Lurasidone 40mg	108	40	15,5					
		106	80	15,3					
	Lurasidone 80mg	113		15,3					
NCT01911429 (Goldman et al. 2017b)	Placebo				2016	6	DSM-IV-TR	schizophrenia	DB-RCT
Pagsberg 2017 (Pagsberg et al. 2017a)	Quetiapine	55	426,39	15,8					
	Aripiprazole	58	12,97	15,7	2017	12	ICD-10	schizophrenia	DB-RCT
	Placebo	24	0	15,3					
Pool 1976 (Pool et al. 1976)	Loxapine	26	87,5	15,6					
	Haloperidol	25	9,8	15,7	1976	4	Clinical Diagnosis	schizophrenia	DB-RCT
	Thioridazine	8	178	16				schizophrenia (para-	
	Thiotixene	13	16,2	15				noid,	
Realmuto 1984 (Realmuto et al. 1984)					1984	6	DSM-III	disorganized, or undif-	SB-RCT
								ferentiated subtype)	
Savitz 2015 (Savitz et al. 2015)	Aripiprazole	115	-	15,4				schizophrenia (para-	
	Paliperidone	113	-	15,3	2015	8	DSM-IV	noid, disorganized, or	DB-RCT
								undifferentiated sub-	



	Olanzapine	13	18,1	12,8				type)	
	Clozapine	12	327	11,7				schizophrenia (para-	
Shaw 2006 (Shaw et al. 2006)					2006	8	DSM-IV	noid, disorganized, or undifferentiated sub-	DB-RCT
	Haloperidol	15	5,3	15,4				type)	
	Risperidone	20	3,3	14,6				schizophrenia (para-	
Sikich 2004 (Sikich et al. 2004)	Olanzapine	16	12,3	14,6	2004	8	DSM-IV	noid, disorganized, or undifferentiated sub-	DB-RCT
								type)	
	Olanzapine	36	11,4	-					
Sikich 2008 (Sikich et al. 2008)	Risperidone	42	2,8	-	2008	8	DSM-IV	schizophrenia	DB-RCT
	Molindone	41	59,9	-					
	Paliperidone low	54	-	15,1					
	Paliperidone medi-	48	-	15,3					
Singh 2011 (Singh et al. 2011)	um Paliperidone high	47	-	15,5					
	Placebo	51	-	15,7	2011	6	DSM-IV	schizophrenia	DB-RCT
Spencer 1992 (Spencer et al. 1992)	Placebo	-	0	8,78					
	Haloperidol	-	2,02	8,78	1992	10	DSM-III-R	schizophrenia	DB-RCT
Swadi 2010 (Swadi et al. 2010)	Risperidone	11	2,9	-					
	Quetiapine	11	607	-	2010	6	DSM-IV	schizophrenia	SB-RCT
Versiani 1978 (Versiani et al. 1978)	Haloperidol	25	7,6	16,2					
	Loxapine	25	70,4	16	1978	5	Clinical Diagnosis	schizophrenia	DB-RCT
Wolpert 1967 (Wolpert et al. 1967)	Trifluoperazine	8	-	11,42					
	Thiothixene	8	-	11,33	1967	8	Clinical Diagnosis	schizophrenia	DB-RCT

DB-RCT = double-blind randomized controlled trial; OL-RCT = open-label randomized controlled trial.

## **Charakteristika der eingeschlossenen Studien der Subgruppe alte Patienten mit Schizophrenie**

Es wurden 29 Referenzen von 18 unabhängigen RCTs identifiziert, die insgesamt 1.225 Patienten untersuchten. Die Studien wurden von 1958 bis 2009 publiziert. Das PRISMA-Flussdiagramm ist in Abbildung 3 dargestellt. Details aller eingeschlossenen Studien können Tabelle 4 entnommen werden. Von 718 Patienten, deren Geschlecht innerhalb der Studien angegeben wurde, waren 445 Frauen (62 %). Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 66,09 Jahre (Range: 56,9–72,2 Jahre). Die mediane Studiendauer betrug zehn Wochen (Bereich: 3–72 Wochen).

Abbildung 11 zeigt das Netzwerk der vorhandenen direkten Vergleiche für den primären Endpunkt. Die identifizierten Studien umfassten die Wirkstoffe Amisulprid, Carphenazin, Chlorpromazin, Clozapin, Fluphenazin, Haloperidol, Olanzapin, Paliperidon, Placebo, Quetiapin, Risperidon, Thioridazin und Trifluoperazin. Zwei Studien berichteten über kombinierte Behandlungsgruppen, die nicht weiter analysiert wurden. Bei den meisten Vergleichen handelte es sich um Risperidon (9 von 18 Studien), gefolgt von Haloperidol (7 von 18 Studien), Olanzapin (6 von 18 Studien) und Clozapin (3 von 18 Studien), während für andere Arzneimittel nur einzelne Studien verfügbar waren: Amisulprid, Carphenazin, Chlorpromazin, Fluphenazin, Paliperidon, Placebo, Quetiapin, Thioridazin, Trifluoperazin, sowie typische Neuroleptika als Gruppe. Details der einzelnen Studien, die in der Subgruppe der alten Patienten mit Schizophrenie eingeschlossen wurden, sind in Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4: Studiencharakteristika (alte Patienten)

Studie	Medikament	Patientenanzahl	Dauer (Wochen)	Durchschnittsdosis (mg/Tag)	Minimum Alter	Durchschnittsalter	Krankheitsdauer (Jahren)	Publikationsjahr	Studiendesign
Andia 1998	Clozapine	13		150			-		
(Andia et al. 1998)	Haloperidol	13	3	6	46	68,4	-	1998	OL-RCT
Barak 2000	Risperidone	26		-		-	30		
(Barak et al. 2000)	Typical neuroleptic	25	72	-	65	-	30	2000	-
Barak 2002	Haloperidol	10		7,2		69,2	31,4		
(Barak et al. 2002)	Olanzapine	10	-	13,1	63	69,2	39,2	2002	OL-RCT
Berman 1995									
(Berman et al. 1995)	Haloperidol	10		-		67,4	-		
	Risperidone	10	-	-	57	67,4	-	1995	DB-RCT
Bora 1968	Carphenazine	15		-		-	-		
(Bora 1968)	Trifluoperazine	15	26	-	50	-	-	1968	-
Branchey 1978									
(Branchey et al. 1978)	Fluphenazine	15		-		67	-		
	Thioridazine	15	8	-	60	67	-	1978	DB-RCT
Feldman 2003									
(Feldman et al. 2003)	Olanzapine	20		18,8		56,9	-		
	Risperidone	19	28	8,9	50	57,2	-	2003	DB-RCT
Howanitz 1999									
(Howanitz et al. 1999)	Chlorpromazine	18		600		68,5	40		
	Clozapine	24	12	300	55	65	38	1999	DB-RCT
Jeste 2003	Olanzapine	89		11,1		71,4	38		
(Jeste et al. 2003)	Risperidone	87	8	1,9	60	70,9	34,9	2003	DB-RCT
Kennedy 2003	Haloperidol	34	6	9,4	60	65,8	-	2003	DB-RCT

(Kennedy et al. 2003)	Olanzapine	83		11,9		66	-		
Kinon 2003	Conventional	143		-		-	-		
(Kinon et al. 2003)	Olanzapine	150	52	-	-	-	-	2003	-
Lacro 2001	Haloperidol	15		3,4		58	-		
(Lacro 2001)	Risperidone	12	12	1,8		58	-	2001	DB-RCT
Mintzer 2004									
(Mintzer et al. 2004)	Quetiapine	65		237		66	-		
	Risperidone	27	16	3,3	60	67	-	2004	OL-RCT
Riedel 2009	Amisulpride	25		198		72,7	-		
(Riedel et al. 2009)	Risperidone	13	6	1,9	65	72,7	-	2009	DB-RCT
Ritchie 2003	Olanzapine	34		9,9		69,5	-		
(Ritchie et al. 2003)	Risperidone	32	4	1,7	58	69,7	-	2003	OL-RCT
Salganik 1998									
(Salganik et al. 1998)	Clozapine	17		-		66,6	-		
	Haloperidol	-	10	-	60	66,6	-	1998	DB-RCT
Tzimos 2008	Paliperidone	76		8,4		70	36		
(Tzimos et al. 2008)	Placebo	38	6	0	65	69	31	2008	DB-RCT

DB-RCT = double-blind randomized controlled trial; OL-RCT = open-label randomized controlled trial.

#### **4.1.6 Studienqualität (Bias-Risiko)**

In diesem Kapitel wird die mittels des Cochrane Risk of Bias Tools bewertete Studienqualität dargestellt. Dabei erfolgt eine getrennte Darstellung beider Subgruppen. Diese wird zunächst im Text beschrieben. Darauf folgt eine grafische Darstellung der Bias Bewertung.

In der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen wurden in ca. der Hälfte bzw. 75 % der eingeschlossenen Studien wurden die Methoden bezüglich Randomisierung und verdeckter Zuteilung nicht ausreichend beschrieben, sodass sich eine Abschätzung des damit verbundenen Bias-Risikos als schwierig erweist. Die Verblindung von Patienten und Personal war in 11 % der Studien unklar und zeigte ein hohes Risiko für 18 % der eingeschlossenen Studien. Das Verzerrungspotenzial für die Verblindung der Ergebnisbewertung war bei 18 % unklar und zeigte bei 11 % ein hohes Risiko. Die Raten eines hohen Verzerrungspotenzials für fehlende Ergebnisse und selektive Berichterstattung betragen 19 % bzw. 11 % und ein unklares Risiko lag für diese beiden Items in 15 % bzw. 14 % der Studien vor (siehe Abbildung 4 und 5).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bagadia 1980	?	?	+	+	-	+	+
Claghorn 1972	?	?	+	+	?	+	+
Engelhardt 1973	?	?	+	+	+	+	?
Faretra 1970	?	?	+	+	-	+	+
Findling 2008	?	?	+	+	+	-	+
Findling 2012	+	?	+	+	+	+	+
Findling 2013	?	?	+	+	+	+	-
Findling 2015	+	+	+	+	+	+	+
Haas 2009	+	?	+	+	+	+	+
Jensen 2008	+	?	-	-	+	+	+
Kaleda 2000	?	?	-	-	?	?	?
Kryzhanovskaya 2009	+	+	+	+	+	+	+
Kumra 1996	+	?	?	?	+	+	+
Kumra 2007	+	+	?	?	+	+	+
Malik 1980	?	?	+	+	?	+	+
Mozes 2006	?	?	-	-	+	+	+
NCT01911429	+	+	+	+	+	+	+
Pagsberg 2017	+	+	+	+	+	+	+
Pool 1976	?	?	+	+	-	-	+
Realmuto 1984	?	?	-	?	-	-	+
Savitz 2015_8weeks	+	?	?	?	+	+	+
Shaw 2006	+	+	+	+	+	+	+
Sikich 2004	+	?	?	?	+	+	-
Sikich 2008	+	+	+	+	+	?	?
Singh 2011	+	+	+	+	?	+	+
Spencer 1992	?	?	+	+	-	+	+
Swadi 2010	?	?	-	?	+	+	+
Versiani 1978	?	?	+	+	-	?	+
Wolpert 1967	?	?	+	+	+	?	+

Abbildung 4: Risk of Bias Table: Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie

Die Grafik zeigt die Bewertung des Bias Risikos pro Studie. Grün = niedriges Risiko, unklares Risiko, rot = hohes Risiko

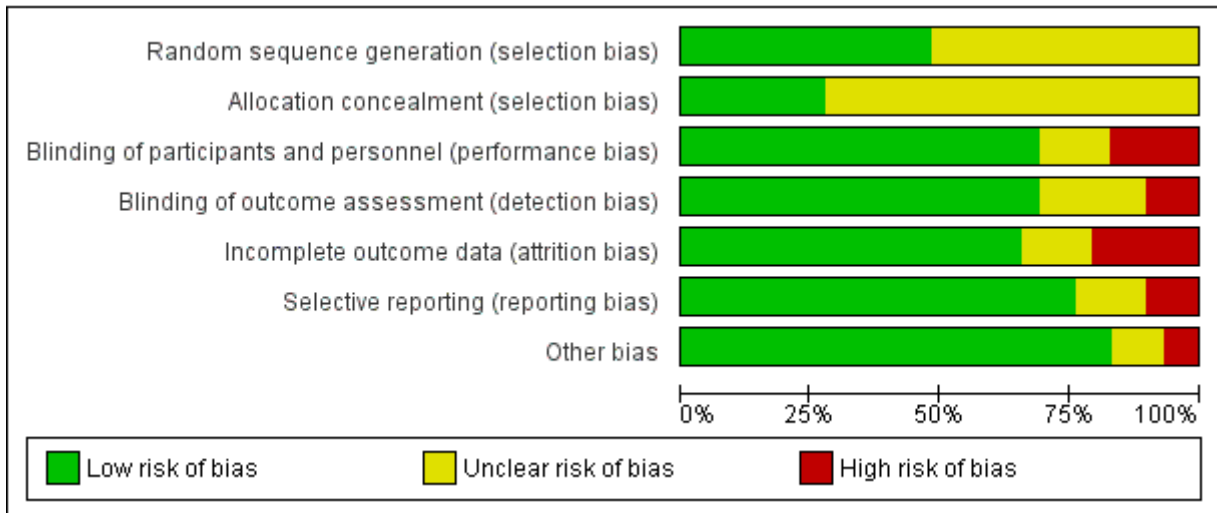


Abbildung 5: Risk of Bias Summary: Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie

Die Grafik zeigt eine Zusammenfassung des Bias Risikos für alle eingeschlossenen Studien. Grün = niedriges Risiko, unklares Risiko, rot = hohes Risiko.

In der Subgruppe der alten Patienten zeigte die Auswertung des Bias-Risikos, dass beinahe alle eingeschlossenen Studien über unzureichende Informationen bezüglich der Zufallssequenzgenerierung (17 von 18 Studien) und der verdeckten Zuteilung berichteten (17 von 18 Studien). Die Verblindung von Patienten und Personal ergab in drei Studien ein hohes Verzerrungspotenzial und in drei Studien ein geringes Risiko. Das Verzerrungspotenzial für die Verblindung der Ergebnisbewertung war bei vier Studien mit geringem Risiko und bei drei Studien mit hohem Risiko ähnlich. Die Anzahl der Studien mit hohem Verzerrungspotenzial für fehlende Ergebnisse und selektive Berichterstattung lag bei fünf bzw. sechs. In beiden Kategorien ließen sechs Studien ein geringes Verzerrungspotenzial erkennen.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Andia 1998	?	?	●	●	●	●	+
Barak 2000	?	?	?	?	?	?	?
Barak 2002	?	?	?	?	+	+	+
Berman 1995	?	?	?	?	?	?	?
Bora 1968	?	?	?	?	?	●	?
Branchey 1978	?	?	+	+	?	+	+
Feldman 2003	?	?	?	?	?	+	+
Granholm 2005	+	●	●	+	●	+	+
Howanitz 1999	?	?	+	+	●	●	+
Jeste 2003	?	?	?	?	+	+	+
Kennedy 2003	?	?	●	?	+	?	+
Kinon 2003	?	?	?	?	?	?	?
Iacro 2001	?	?	?	?	?	?	?
Mintzer 2004	?	?	●	●	?	+	+
Riedel 2009	?	?	+	+	?	?	+
Ritchie 2003 4w	?	?	●	●	+	●	?
Salganik 1988	?	?	?	?	●	●	●
Tzimos 2008	?	?	?	?	●	●	●

Abbildung 6: Risk of Bias Table: Alte Patienten mit Schizophrenie

Die Grafik zeigt die Bewertung des Bias Risikos pro Studie. Grün = niedriges Risiko, unklares Risiko, rot = hohes Risiko.



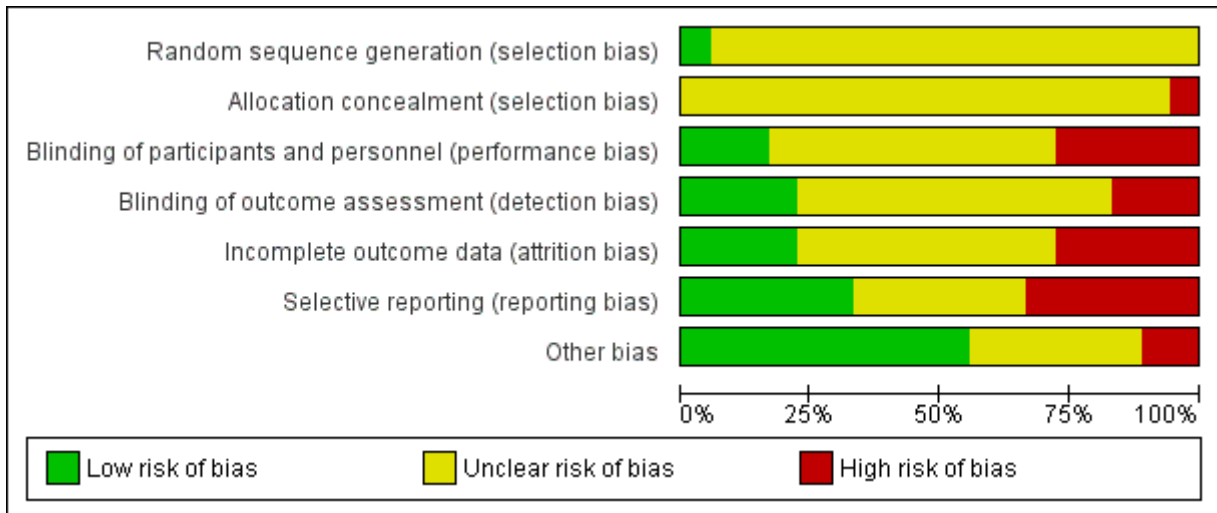


Abbildung 7: Risk of Bias Summary: Alte Patienten mit Schizophrenie

Die Grafik zeigt eine Zusammenfassung des Bias Risikos für alle eingeschlossenen Studien. Grün = niedriges Risiko, unklares Risiko, rot = hohes Risiko.

## 4.2 METAANALYSEN/NETZWERKMETAANALYSEN DER SUBGRUPPEN

### 4.2.1 Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie (NMA/MA)

Um einen Überblick über die vorhandene Evidenz in dieser Subgruppe zu erhalten, wird an dieser Stelle der Netzwerkplot der direkten Vergleiche für den primären Outcome beispielhaft dargestellt. Die Diagramme der anderen Outcomes befinden sich in Anhang 8.4. Wie am Netzwerkdiagramm zu erkennen ist, zeigt sich eine relativ gute Vernetzung aller eingeschlossenen Interventionen. Damit liegt eine gute Voraussetzung für die Durchführung einer Netzwerkmetaanalyse vor, deren Ergebnisse nun detailliert beschrieben werden.

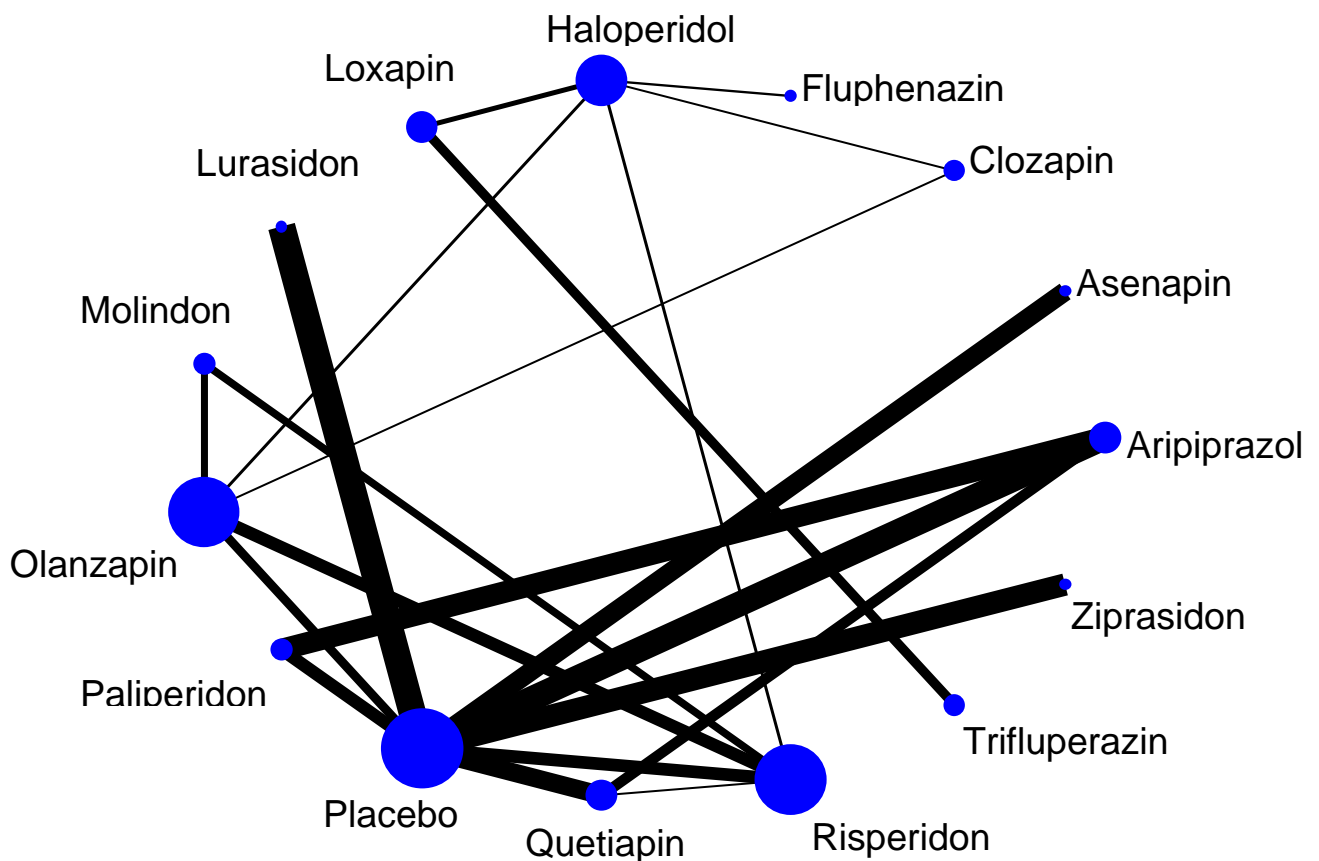


Abbildung 8: Netzwerkplot der Gesamtsymptomatik bei Kindern und Jugendlichen

Die Größe der Kreise entspricht der Anzahl der Studien, die die Behandlungen untersuchen. Die Interventionen, die direkt miteinander verglichen wurden, sind mit einer Linie verbunden. Die Dicke der Linie entspricht der inversen Varianz der direkten Vergleiche.

## **Reduktion der Gesamtsymptomatik**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den primären Outcome der mittleren Veränderung der Gesamtsymptomatik sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Medikamente werden in der Reihenfolge ihres Wirksamkeitsrankings unter Verwendung der jeweiligen SUCRAs berichtet (Salanti et al. 2011). Vergleiche zwischen Behandlungen sollten von links nach rechts gelesen werden. Der Effekt befindet sich zusammen mit dem Konfidenzintervall, welches in Klammern dargestellt ist, in der Zelle, in der sich das Medikament aus der Spalte, mit dem aus der jeweiligen Zeile kreuzt. Statistisch signifikante Ergebnisse werden durch fette Schrift hervorgehoben. Direkte Effekte befinden sich unter den Effekten der NMA und enthalten zusätzlich die Angabe der Studienanzahl (N) und der Anzahl der Patienten (n).*

*In den paarweisen Metaanalysen waren Olanzapin, Risperidon, Lurasidon, Aripiprazol, Quetiapin, Paliperidon und Asenapin signifikant besser als Placebo. Diese Liste umfasst alle Medikamente, für die eine placebokontrollierte Studie verfügbar war, mit Ausnahme von Ziprasidon. Darüber hinaus war Clozapin signifikant besser als Olanzapin (SMDs von -1,28).*

*In Bezug auf die Reduktion der schizophrenen Gesamtsymptomatik waren in der NMA alle analysierten Antipsychotika signifikant besser als Placebo, mit Ausnahme von Haloperidol, Trifluoperazin, Loxapin und Ziprasidon. Darüber hinaus wurde Clozapin als das wirksamste Medikament eingestuft und war allen anderen Antipsychotika statistisch signifikant überlegen. Gleichwohl ist anzumerken, dass der größte Teil dieser Vergleiche indirekt war, da Clozapin nur direkt mit zwei Medikamenten verglichen wurde. Alle Medikamente waren signifikant besser als Fluphenazin, ebenfalls basierend auf indirekten Beweisen. Schließlich waren Clozapin, Olanzapin, Molindon und Risperidon signifikant wirksamer als Ziprasidon (SMDs von -1,46, -0,60, -0,62 und -0,47).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 664*

## **Studienabbruch (Akzeptanz)**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome Studienabbruch (Akzeptanz) sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Der Studienabbruch aufgrund aller Ursachen wurde als Maß für die Akzeptanz verwendet. Im paarweisen Ver-*

*gleich zeigten Paliperidon, Risperidon, Olanzapin, Ziprasidon und Quetiapin eine bessere Akzeptanz im Vergleich zu Placebo, die jeweils auf einer einzelnen Studie basiert. Risperidon war signifikant akzeptabler als Quetiapin bzw. Olanzapin als Haloperidol.*

*In der NMA führten Paliperidon, Risperidon und Olanzapin zu signifikant weniger Abbrüchen als Placebo (ORs von 1,35, 1,16, 1,01). Im Vergleich zu Aripiprazol führten Paliperidon, Molindon, Risperidon und Olanzapin zu signifikant mehr Ausfällen (ORs von 1,74, 1,63, 1,55, 1,41).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 665*

Tabelle 5: Reduktion der Gesamtsymptomatik (blau); Studienabbrecher Gesamt (rot)

Thior	0.20 (-2.09,2.50)	0.31 (-1.87,2.49)	0.39 (-1.53,2.31)	0.15 (-2.77,3.07)	0.53 (-1.43,2.49)	0.80 (-0.55,2.16) N=1, n=63 0.80 (-1.87,0.26)	0.92 (-1.35,3.19)	1.02 (-1.22,3.25)	1.08 (-1.04,3.19)	1.22 (-1.31,3.75)	2.24 (-3.49,7.98)	1.46 (-0.80,3.71)	1.94 (-1.68,5.56)	1.55 (-0.45,3.55)	2.25 (-1.75,6.24)	1.94 (-0.23,4.11)
Cloz	Pali	0.11 (-1.61,1.83)	0.19 (-1.21,1.58)	-0.05 (-3.23,3.13)	0.33 (-1.08,1.74)	0.60 (-1.25,2.45)	0.72 (-0.83,2.27)	0.82 (-0.68,2.31)	0.87 (-0.53,2.28)	1.02 (-1.58,3.61)	2.04 (-3.83,7.92)	1.25 (-0.27,2.78)	1.74 (-2.09,5.57)	1.35 (0.22,2.47) N=1, n=146 1.35 (0.60, 2.09)	2.04 (-2.14,6.23)	1.74 (0.30,3.18)
-0.86 (-1.54,-0.17) N=1, n=25 -1.28 (-2.16, -0.41)	Ola	Mol	0.08 (-1.06,1.22) N=1, n=83 -0.25 (-1.14, 0.65)	-0.16 (-3.26,2.93)	0.22 (-0.91,1.36) N=1, n=77 0.56 (-0.35, 1.46)	0.49 (-1.21,2.19)	0.61 (-1.07,2.29)	0.71 (-0.93,2.34)	0.77 (-0.71,2.24)	0.91 (-1.56,3.38)	1.93 (-3.89,7.76)	1.15 (-0.51,2.80)	1.63 (-2.13,5.39)	1.24 (-0.06,2.54)	1.93 (-2.19,6.06)	1.63 (0.08,3.18)
-0.83 (-1.62,-0.04)	0.03 (-0.39,0.44) N=1, n=75 0.02 (-0.43, 0.48)	Mol	Ris	-0.24 (-3.16,2.68)	0.14 (-0.65,0.93) N=4, n=159 -0.16 (-1.79, 1.48)	0.41 (-0.94,1.77) N=1, n=35 0.07 (-1.28, 1.41)	0.53 (-0.82,1.88)	0.63 (-0.66,1.92)	0.69 (-0.38,1.75) N=2, n=42 2.11 (0.21, 4.01)	0.83 (-1.45,3.11)	1.85 (-3.88,7.59)	1.07 (-0.26,2.39)	1.55 (-2.06,5.17)	1.16 (0.33,1.99) N=1, n=160 0.96 (0.19, 1.73)	1.85 (-2.14,5.85)	1.55 (0.37,2.73)
-0.98 (-1.70,-0.27)	-0.13 (-0.41,0.16) N=3, n=135 -0.27 (-0.61, 0.07)	-0.15 (-0.56,0.25) N=1, n=81 -0.15 (-0.58,0.29)	Ris	Fluph	0.38 (-2.56,3.33)	0.65 (-1.93,3.24) N=1, n=91 1.10 (-2.14, 4.34)	0.77 (-2.39,3.93)	0.87 (-2.27,4.00)	0.93 (-2.12,3.97)	1.07 (-2.29,4.42)	2.09 (-4.05,8.24)	1.31 (-1.84,4.45)	1.79 (-2.44,6.03)	1.40 (-1.58,4.37)	2.10 (-2.46,6.65)	1.79 (-1.30,4.88)
-1.12 (-1.89,-0.35)	-0.27 (-0.65,0.12)	-0.29 (-0.81,0.22)	-0.14 (-0.50,0.22)	Lur	Ola	0.27 (-1.14,1.68) N=1, n=31 1.81 (0.02, 3.61)	0.39 (-0.98,1.75)	0.48 (-0.82,1.79)	0.54 (-0.58,1.66) N=1, n=20 -0.00 (-1.79, 1.79)	0.68 (-1.56,2.93) N=1, n=25 -1.10 (-4.39, 2.20)	1.71 (-4.04,7.46)	0.92 (-0.42,2.26)	1.41 (-2.23,5.05)	1.01 (0.16,1.87) N=1, n=107 1.04 (0.21, 1.88)	1.71 (-2.30,5.72)	1.41 (0.20,2.62)
-1.18 (-1.87,-0.49) N=1, n=21 -0.74 (-1.64, 0.15)	-0.32 (-0.89,0.24) N=1, n=31 -0.68 (-1.41, 0.05)	-0.35 (-1.02,0.32)	-0.20 (-0.77,0.37) N=1, n=34 -0.30 (-0.98, 0.38)	-0.06 (-0.71,0.59)	Hal	Hal	0.11 (-1.70,1.93)	0.21 (-1.56,1.99)	0.27 (-1.35,1.89) N=1, n=21 1.46 (-1.01, 3.92)	0.41 (-1.72,2.55) N=1, n=21 1.46 (-1.01, 3.92)	1.44 (-4.13,7.01)	0.65 (-1.14,2.45)	1.14 (-2.22,4.49) N=1, n=50 1.14 (-2.11, 4.39)	0.74 (-0.73,2.22)	1.44 (-2.32,5.20)	1.14 (-0.56,2.83)
-1.17 (-1.93,-0.41)	-0.31 (-0.67,0.05)	-0.34 (-0.83,0.16)	-0.18 (-0.51,0.15)	-0.04 (-0.35,0.26)	0.02 (-0.62,0.65)	Ari	Lur	0.10 (-1.36,1.55)	0.16 (-1.20,1.51)	0.30 (-2.27,2.87)	1.33 (-4.54,7.19)	0.54 (-0.95,2.02)	1.02 (-2.79,4.84)	0.63 (-0.44,1.70) N=1, n=327 0.63 (-0.02, 1.28)	1.33 (-2.85,5.50)	1.02 (-0.38,2.42)
-1.18 (-1.95,-0.41)	-0.32 (-0.70,0.05)	-0.35 (-0.85,0.15)	-0.20 (-0.54,0.14) N=1, n=22 0.00 (-0.84, 0.84)	-0.06 (-0.38,0.27)	0.00 (-0.64,0.64)	-0.01 (-0.27,0.24) N=1, n=113 -0.07 (-0.44, 0.30)	Quet	Zip	0.06 (-1.24,1.35)	0.20 (-2.34,2.74)	1.23 (-4.62,7.08)	0.44 (-0.99,1.87)	0.93 (-2.87,4.72)	0.53 (-0.46,1.52) N=1, n=283 0.53 (0.01, 1.05)	1.23 (-2.93,5.38)	0.92 (-0.42,2.26)
-1.18 (-1.96,-0.41)	-0.33 (-0.72,0.06)	-0.35 (-0.87,0.16)	-0.20 (-0.56,0.16)	-0.06 (-0.40,0.27)	-0.00 (-0.65,0.65)	-0.02 (-0.24,0.20) N=1, n=226 -0.04 (-0.30, 0.23)	Pali	Quet	0.14 (-2.31,2.59)	0.17 (-4.64,6.97)	0.38 (-0.95,1.71)	0.87 (-2.86,4.59)	0.47 (-0.36,1.31) N=1, n=222 0.84 (0.23, 1.46)	1.17 (-2.92,5.26)	0.86 (-0.07,1.80) N=1, n=113 0.63 (-0.20, 1.47)	
-1.24 (-2.20,-0.27)	-0.38 (-1.26,0.50)	-0.41 (-1.36,0.55)	-0.25 (-1.14,0.63)	-0.11 (-1.05,0.82)	-0.06 (-0.73,0.62)	-0.07 (-1.00,0.86)	-0.06 (-0.99,0.88)	-0.05 (-0.99,0.89)	0.02 (-0.93,0.97)	0.02 (-0.40,0.33)	1.03 (-4.94,6.99)	0.24 (-2.31,2.79)	0.72 (-3.25,4.70)	0.33 (-2.01,2.67)	1.03 (-3.29,5.35)	0.72 (-1.77,3.21)
-1.22 (-2.00,-0.43)	-0.36 (-0.77,0.05)	-0.39 (-0.92,0.15)	-0.23 (-0.62,0.16)	-0.09 (-0.45,0.27)	-0.03 (-0.70,0.63)	-0.05 (-0.39,0.29)	-0.04 (-0.39,0.32)	-0.03 (-0.40,0.33)	0.02 (-0.93,0.97)	0.02 (-0.43,0.35)	Ase	Thiot	-0.79 (-6.64,5.07)	-0.70 (-4.75,4.15)	0.00 (-4.12,4.12)	-0.30 (-6.13,5.52)
-1.28 (-2.16,-0.39)	-0.42 (-1.21,0.37)	-0.45 (-1.32,0.42)	-0.29 (-1.09,0.50)	-0.15 (-1.01,0.70)	-0.10 (-0.65,0.46) N=1, n=50 -0.00 (-0.55, 0.55)	-0.11 (-0.95,0.73)	-0.10 (-0.94,0.75)	-0.09 (-0.95,0.76)	-0.04 (-0.43,0.35) N=2, n=102 0.14 (-0.25, 0.53)	-0.06 (-0.93,0.81)	Lox	Ase	0.49 (-3.32,4.29)	0.09 (-0.94,1.12) N=1, n=306 0.09 (-0.50, 0.69)	0.79 (-3.37,4.95)	0.48 (-0.89,1.86)
-1.46 (-2.24,-0.68)	-0.60 (-1.00,-0.20)	-0.62 (-1.15,-0.10)	-0.47 (-0.85,-0.10)	-0.33 (-0.68,0.01)	-0.27 (-0.93,0.38)	-0.29 (-0.61,0.03)	-0.28 (-0.62,0.07)	-0.27 (-0.62,0.08)	-0.22 (-1.16,0.73)	-0.24 (-0.62,0.14)	-0.18 (-1.04,0.68)	Zip	Lox	-0.39 (-4.06,3.27)	0.30 (-1.39,1.99) N=2, n=102 0.31 (-1.25, 1.88)	-0.00 (-3.76,3.76)
-1.60 (-2.34,-0.86)	-0.74 (-1.05,-0.44) N=1, n=107 -0.59 (-1.00, -0.18)	-0.77 (-1.23,-0.31)	-0.62 (-0.89,-0.34) N=1, n=158 -0.80 (-1.14, -0.46)	-0.48 (-0.71,-0.25) N=1, n=326 -0.48 (-0.71, -0.25)	-0.42 (-1.03,0.19)	-0.43 (-0.63,-0.24) N=1, n=294 -0.39 (-0.64, -0.15)	-0.42 (-0.65,-0.19) N=1, n=220 -0.40 (-0.68, -0.12)	-0.42 (-0.66,-0.18) N=1, n=146 -0.45 (-0.79, -0.10)	-0.36 (-1.27,0.55)	-0.38 (-0.66,-0.11) N=1, n=228 -0.38 (-0.66, -0.11)	-0.32 (-1.15,0.50)	-0.14 (-0.40,0.11) N=1, n=269 -0.14 (-0.40, 0.11)	Pla	Pla	0.70 (-3.34,4.73)	0.39 (-0.51,1.30) N=1, n=302 0.60 (-0.15, 1.35)
-2.53 (-3.60,-1.47)	-1.68 (-2.66,-0.69)	-1.70 (-2.75,-0.65)	-1.55 (-2.54,-0.56)	-1.41 (-2.45,-0.38)	-1.35 (-2.16,-0.55) N=1, n=30 -0.00 (-0.72, 0.72)	-1.37 (-2.39,-0.34)	-1.35 (-2.38,-0.32)	-1.35 (-2.39,-0.31)	-1.30 (-2.35,-0.24)	-1.32 (-2.36,-0.27)	-1.26 (-2.24,-0.28)	-1.08 (-2.12,-0.04)	-0.93 (-1.94,0.08)	Fluph	Triflu	-0.30 (-4.42,3.82)
																Ari

Die Tabelle zeigt die Behandlungseffekte für die Outcomes primary outcome (unterer linker Teil) und Dropouts total (oberer rechter Teil). Die Medikamente werden in der Reihenfolge ihres individuellen SUCRA-Rankings berichtet, und die Ergebnisse werden als standardisierte mittlere Differenz (SMDs) (95% -Konfidenzintervalle) für den primären Outcome bzw. Log-Odds-Ratios (logORs) für Studienabbrecher aus allen Gründen angegeben. Fett- und unterstrichene Werte sind signifikant. Vergleiche zwischen den Behandlungen sollten von links nach rechts gelesen werden, wobei sich der relevante Effekt in der gemeinsamen Zelle für die spaltenbestimmende Behandlung und die reihenbestimmende Behandlung befindet. Zur Reduzierung der Gesamtsymptome weisen SMDs < 0 darauf hin, dass die in der Spalte angegebene Behandlung wirksamer ist als die in der Reihe. Bei einem Studienabbruch aller Ursachen weisen logORs > 0 darauf hin, dass die in der Spalte angegebene Behandlung zu mehr Ausfällen führt als die in der Zeile. Effekte der paarweisen Metaanalyse werden unter dem Ergebnis der NMA angegeben. N = Anzahl der Studien für den paarweisen Vergleich, n = Anzahl der Teilnehmer, Ari = Aripiprazol, Ase = Asenapin, Cloz = Clozapin, Fluph = Fluphenazin, Hal = Haloperidol, Lox = Loxapin, Lur = Lurasidon, Mol = Molindon, Ola = Olanzapin, Pali = Paliperidon Pla = Placebo, Quet = Quetiapin, Ris = Risperidon, Thior = Thioridazin, Triflu = Trifluperazin, Zip = Ziprasidon.

### **Studienabbruch aufgrund von Ineffektivität:**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome Studienabbruch aufgrund von Ineffektivität können in Tabelle 6 eingesehen werden. Die paarweise Metaanalyse zeigte, dass Paliperidon, Olanzapin, Risperidon und Ziprasidon signifikant weniger Ausfälle aufgrund von Ineffektivität verursachen als Placebo. Darüber hinaus schnitt Risperidon signifikant besser ab als Quetiapin.*

*In der NMA waren Thioridazin, Paliperidon, Haloperidol, Olanzapin, Risperidon, Molindon und Ziprasidon signifikant besser als Placebo (ORs von -4,31, -2,26, -2,30 -1,96, -1,76, -1,51, -0,89). Thioridazin, Paliperidon und Olanzapin waren signifikant besser verglichen mit Asenapin bzw. Aripiprazol (ORs von -3,85, -1,79, -1,49, bzw. -5,02, -2,97, -2,67). Darüber hinaus erzielte Olanzapin im Vergleich zu Ziprasidon (OR -1,07) bessere Resultate und Risperidon war besser als Aripiprazol (OR -2,47).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 664*

### **Ansprechen auf die Behandlung**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome Ansprechen auf die Behandlung (Responder) sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Im paarweisen Vergleich waren Asenapin, Paliperidon, Lurasidon und Risperidon besser als Placebo. Darüber hinaus erzielte Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol ein signifikant besseres Ergebnis.*

*In der NMA zeigten Quetiapin, Paliperidon, Lurasidon, Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon und Molindon im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Ansprechraten (ORs von 0,62,*

*0,75, 0,94, 0,97, 0,97, 1,24, 1,49). Es gab signifikant höhere Ansprechraten für Lurasidon, Olanzapin, Aripiprazol, Risperidon und Molindon im Vergleich zu Haloperidol (ORs von 1,41, 1,44, 1,44, 1,71, 1,96).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 664*

Tabelle 6: Studienabbrécher aufgrund von Ineffektivitat (blau), Responder (rot)

Hal	0.47 (-0.67,1.61)	0.22 (-0.99,1.42) N=1, n=63 0.22 (-0.94, 1.38)	0.30 (-1.34,1.94) N=1, n=21 0.29 (-1.54, 2.11)	0.58 (-0.49,1.65) N=1, n=91 0.58 (-0.46, 1.61)	1.02 (-0.27,2.30)	1.09 (-0.14,2.31)	1.22 (-0.09,2.53)	<b>1.41</b> <b>(0.13,2.68)</b>	<b>1.44</b> <b>(0.32,2.57)</b> N=1, n=31 <b>1.81</b> <b>(0.02, 3.61)</b>	<b>1.44</b> <b>(0.07,2.81)</b>	<b>1.71</b> <b>(0.70,2.72)</b> N=2, n=91 1.63 (-0.26, 3.52)	<b>1.96</b> <b>(0.65,3.26)</b>					
Thior	Pla	-0.25 (-1.92,1.41)	-0.17 (-2.04,1.70)	0.11 (-1.46,1.67)	0.55 (-0.04,1.13) N=1, n=306 <b>0.55</b> <b>(0.06, 1.04)</b>	<b>0.62</b> <b>(0.03,1.20)</b> N=1, n=222 0.57 (-0.05, 1.18)	<b>0.75</b> <b>(0.07,1.43)</b> N=1, n=146 <b>1.01</b> <b>(0.30, 1.72)</b>	<b>0.94</b> <b>(0.37,1.50)</b> N=1, n=327 <b>0.94</b> <b>(0.47, 1.40)</b>	<b>0.97</b> <b>(0.29,1.66)</b> N=1, n=107 0.55 (-0.35, 1.45)	<b>0.97</b> <b>(0.14,1.80)</b>	<b>1.24</b> <b>(0.65,1.83)</b> N=1, n=160 <b>1.32</b> <b>(0.63, 2.01)</b>	<b>1.49</b> <b>(0.50,2.47)</b>					
-1.60 (-5.69,2.49)	Clöz	Thior	0.08 (-1.95,2.12)	0.36 (-1.25,1.97)	0.80 (-0.96,2.56)	0.87 (-0.85,2.59)	1.00 (-0.78,2.78)	1.19 (-0.57,2.95)	1.23 (-0.42,2.88)	1.23 (-0.60,3.05)	1.49 (-0.08,3.07)	1.74 (-0.04,3.52)					
-2.06 (-5.75,1.64)	-0.46 (-3.37,2.45)	Pali	Clöz	0.28 (-1.68,2.24)	0.72 (-1.24,2.68)	0.79 (-1.14,2.71)	0.92 (-1.06,2.90)	1.11 (-0.85,3.06)	1.14 (-0.69,2.97) N=1, n=25 1.10 (- 2.20, 4.39)	1.14 (-0.89,3.17)	1.41 (-0.40,3.22) N=1, n=25 1.10 (- 2.20, 4.39)	1.66 (-0.31,3.62)					
-2.01 (-5.02,0.99) N=1, n=63 -2.01 (-5.02, 0.99)	-0.41 (-3.19,2.37)	0.04 (-2.10,2.19)	Hal	Fluph	0.44 (-1.23,2.11)	0.51 (-1.12,2.14)	0.64 (-1.05,2.33)	0.83 (-0.84,2.49)	0.86 (-0.69,2.41)	0.86 (-0.88,2.61)	1.13 (-0.34,2.60)	1.38 (-0.31,3.06)					
-2.03 (-6.14,2.08)	-0.43 (-4.38,3.52)	0.03 (-3.50,3.56)	-0.02 (-2.82,2.79)	Fluph	Ase	0.07 (-0.76,0.90)	0.20 (-0.70,1.10)	0.39 (-0.43,1.21)	0.42 (-0.48,1.33)	0.42 (-0.59,1.44)	0.69 (-0.14,1.52)	0.94 (-0.21,2.08)					
-2.35 (-5.89,1.18)	-0.76 (-3.41,1.90) N=1, n=25 -1.10 (-4.39, 2.20)	-0.30 (-1.58,0.98)	-0.34 (-2.21,1.52) N=1, n=31 -0.69 (-3.21, 1.82)	-0.33 (-3.69,3.04)	Ola	Quet	0.13 (-0.63,0.90)	0.32 (-0.49,1.13)	0.36 (-0.50,1.21) N=1, n=20 0.85 (-0.99, 2.68)	0.35 (-0.43,1.14) N=1, n=113 -0.07 (-1.00, 0.87)	0.62 (-0.12,1.37) N=2, n=42 1.21 (-0.09, 2.52)	0.87 (-0.23,1.97)					
-2.01 (-6.98,2.95)	-0.42 (-5.25,4.42)	0.04 (-4.46,4.54)	-0.00 (-3.96,3.95)	0.01 (-4.83,4.86)	0.34 (-4.03,4.71)	Lox	Pali	0.19 (-0.70,1.07)	0.22 (-0.74,1.19)	0.22 (-0.42,0.86) N=1, n=228 0.41 (-0.17, 0.99)	0.49 (-0.38,1.37)	0.74 (-0.45,1.92)					
-2.01 (-7.49,3.46)	-0.42 (-5.77,4.94)	0.04 (-5.01,5.09)	-0.00 (-4.58,4.57)	0.01 (-5.35,5.38)	0.34 (-4.60,5.28)	-0.00 (-2.30,2.30) N=1, n=50 0.00 (-2.83, 2.83)	Triflu	Lur	0.04 (-0.85,0.92)	0.04 (-0.97,1.04)	0.30 (-0.52,1.12)	0.55 (-0.59,1.69)					
-2.02 (-8.81,4.78)	-0.42 (-7.12,6.28)	0.04 (-6.42,6.50)	-0.00 (-6.10,6.09)	0.01 (-6.70,6.72)	0.34 (-6.04,6.72)	-0.00 (-4.64,4.64)	-0.00 (-4.03,4.03)	Thiot	Ola	-0.00 (-1.10,1.10)	0.27 (-0.36,0.90) N=4, n=159 -0.03 (-0.92, 0.86)	0.51 (-0.37,1.40) N=1, n=77 0.64 (-0.28, 1.57)					
-2.56 (-6.09,0.98)	-0.96 (-3.69,1.78)	-0.50 (-1.84,0.84)	-0.54 (-2.40,1.32) N=1, n=35 -1.25 (-3.56, 1.05)	-0.53 (-3.89,2.84)	-0.20 (-1.07,0.67) N=4, n=159 -0.38 (- 1.43, 0.68)	-0.54 (-4.91,3.83)	-0.54 (-5.48,4.40)	-0.54 (-6.91,5.83)	Ris	Ari	0.27 (-0.71,1.24)	0.51 (-0.77,1.80)					
-2.81 (-6.52,0.90)	-1.21 (-4.14,1.72)	-0.75 (-2.49,0.99)	-0.80 (-2.98,1.38)	-0.78 (-4.33,2.77)	-0.45 (-1.77,0.86) N=1, n=77 -0.42 (-1.93, 1.08)	-0.79 (-5.31,3.72)	-0.79 (-5.86,4.27)	-0.79 (-7.27,5.68)	-0.25 (-1.53,1.02) N=1, n=92 -0.25 (-1.63, 1.14)	Mol	Ris	0.25 (-0.62,1.11) N=1, n= 83 0.14 (-0.72, 1.00)					
-3.37 (-7.23,0.50)	-1.77 (-4.89,1.36)	-1.31 (-3.13,0.50)	-1.35 (-3.78,1.07)	-1.34 (-5.05,2.37)	-1.01 (-2.73,0.70)	-1.35 (-5.99,3.29)	-1.35 (-6.53,3.83)	-1.35 (-7.91,5.21)	-0.81 (-2.57,0.95)	-0.56 (-2.64,1.52)	Lur	Mol					
-3.43 (-7.05,0.20)	-1.83 (-4.65,1.00)	<b>-1.37</b> <b>(-2.60,-0.15)</b>	-1.41 (-3.44,0.61)	-1.40 (-4.86,2.06)	<b>-1.07</b> <b>(-2.14,-0.00)</b>	-1.41 (-5.85,3.03)	-1.41 (-6.41,3.59)	-1.41 (-7.83,5.01)	-0.87 (-2.01,0.27)	-0.62 (-2.21,0.97)	-0.06 (-1.73,1.61)	Zip					
<b>-3.85</b> <b>(-7.54,-0.15)</b>	-2.25 (-5.16,0.67)	<b>-1.79</b> <b>(-3.22,-0.36)</b>	-1.84 (-3.99,0.32)	-1.82 (-5.35,1.72)	<b>-1.49</b> <b>(-2.79,-0.20)</b>	-1.83 (-6.33,2.67)	-1.83 (-6.89,3.22)	-1.83 (-8.30,4.63)	-1.29 (-2.65,0.06)	-1.04 (-2.79,0.71)	-0.48 (-2.31,1.34)	-0.42 (-1.66,0.82)	Ase				
-4.00 (-8.03,0.02)	-2.40 (-5.71,0.90)	-1.95 (-4.28,0.38)	-1.99 (-4.67,0.69)	-1.97 (-5.85,1.91)	-1.65 (-3.65,0.36) N=1, n=20 -0.81 (-3.39, 1.77)	-1.99 (-6.77,2.79)	-1.99 (-7.29,3.31)	-1.99 (-8.65,4.67)	-1.45 (-3.49,0.59) N=2, n=42 <b>-2.24</b> <b>(-4.44, -0.03)</b>	-1.19 (-3.52,1.13)	-0.64 (-3.23,1.96)	-0.58 (-2.80,1.64)	-0.16 (-2.49,2.18)	Quet			
<b>-4.31</b> <b>(-7.87,-0.76)</b>	-2.72 (-5.45,0.02)	<b>-2.26</b> <b>(-3.26,-1.26)</b> N=1, n=146 <b>-1.26</b> <b>(-3.26,-1.26)</b>	<b>-2.30</b> <b>(-4.20,-0.41)</b>	-2.29 (-5.67,1.10)	<b>-1.96</b> <b>(-2.76,-1.16)</b> N=1, n=107 <b>-1.88</b> <b>(-2.82, -0.94)</b>	-2.30 (-6.69,2.09)	-2.30 (-7.25,2.65)	-2.30 (-8.68,4.09)	<b>-1.76</b> <b>(-2.66,-0.86)</b> N=1, n=160 <b>-2.09</b> <b>(-3.27, -0.91)</b>	<b>-1.51</b> <b>(-2.93,-0.08)</b>	-0.95 (-2.46,0.57) N=1, n=327 -0.95 (-2.46, 0.57)	<b>-0.89</b> <b>(-1.60,-0.18)</b> N=1, n=319 - <b>0.76</b> <b>(-1.46, -0.06)</b>	-0.47 (-1.49,0.55) N=1, n=306 - 0.47 (-1.49, 0.55)	-0.31 (-2.42,1.79)	Pla		
<b>-5.02</b> <b>(-9.28,-0.76)</b>	-3.42 (-7.01,0.16)	<b>-2.97</b> <b>(-5.67,-0.26)</b>	-3.01 (-6.03,0.01)	-2.99 (-7.11,1.12)	<b>-2.67</b> <b>(-5.10,-0.23)</b>	-3.01 (-7.98,1.97)	-3.01 (-8.49,2.47)	-3.01 (-9.81,3.80)	<b>-2.47</b> <b>(-4.93,-0.00)</b>	-2.21 (-4.92,0.49)	-1.66 (-4.59,1.28)	-1.60 (-4.21,1.02)	-1.18 (-3.89,1.54)	-1.02 (-2.40,0.36) N=1, n=113 - 1.02 (-2.40, 0.36)	-0.71 (-3.22,1.81)	Ari	



Die Tabelle zeigt die Behandlungseffekte für die Outcomes Dropouts aufgrund von Ineffektivität (unterer linker Abschnitt) und Responserate (oberer rechter Abschnitt). Medikamentenre werden in der Reihenfolge ihres individuellen SUCRA-Rankings berichtet, und die Ergebnisse werden als Log Odds Ratios (LogORs) (95% - Konfidenzintervalle) ausgedrückt. Fett- und unterstrichene Werte sind signifikant. Vergleiche zwischen den Behandlungen sollten von links nach rechts gelesen werden, wobei sich der relevante Effekt der gemeinsamen Zelle für die spaltenbestimmende Behandlung und die zeilenbestimmende Behandlung befindet. Zur Verhinderung von Studienabbrüchern aufgrund von Ineffektivität zeigt  $\log\text{OR} < 0$  an, dass die in der Spalte angegebene Behandlung mit weniger Abbrüchen als in der Reihe verbunden ist. Für die Absprechraten zeigen  $\log\text{ORs} < 0$  an, dass die in der Spalte angegebene Behandlung zu einer niedrigeren Ansprechrate führt als in der Zeile. Effekte der paarweisen Metaanalyse werden unter den Ergebnissen der NMA angegeben. N = Anzahl der Studien zum paarweisen Vergleich, n = Anzahl der Teilnehmer, Ari = Aripiprazol, Ase = Asenapin, Cloz = Clozapin, Flup = Fluphenazin, Hal = Haloperidol, Lox = Loxapin, Lur = Lurasidon, Mol = Molindon, Ola = Olanzapin, Pali = Paliperidon, Pla = Placebo, Quet = Quetiapin, Ris = Risperidon, Thior = Thioridazin, Thiot = Thiotixen, Triflu = Trifluperazin, Zip = Ziprasidon.

### **Reduktion der Positivsymptomatik**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome Reduktion der Positivsymptomatik sind in Tabelle 7 dargestellt.*

*In der paarweisen Metaanalyse waren Olanzapin, Lurasidon, Risperidon, Asenapin, Paliperidon, Aripiprazol und Quetiapin mit einer höheren Reduktion der positiven Symptome im Vergleich zu Placebo assoziiert. Clozapin war signifikant besser als Haloperidol, basierend auf einer Studie.*

*In der NMA waren fast alle Antipsychotika wirksamer als Placebo, mit Ausnahme von Haloperidol und Ziprasidon. Clozapin war signifikant wirksamer als alle anderen Antipsychotika mit SMDs zwischen -0,71 im Vergleich zu Olanzapin und -1,15 im Vergleich zu Ziprasidon. Darüber hinaus schnitten Clozapin, Olanzapin und Lurasidon signifikant besser ab als Ziprasidon (SMDs von -1,15, -0,44 und -0,36).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 664*

### **Reduktion der Negativsymptomatik**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome „Reduktion der Negativsymptomatik“ sind in Tabelle 7 ersichtlich.*

*Im paarweisen Vergleich erreichten lediglich Risperidon, Lurasidon und Asenapin eine signifikante Reduktion der negativen Symptome im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus war Clozapin im Vergleich zu Olanzapin und Haloperidol signifikant besser.*

*In der NMA zeigten Clozapin, Molindon, Risperidon, Olanzapin, Lurasidon, Aripiprazol und Asenapin signifikante Wirkungen im Vergleich zu Placebo (SMDs von 1,72, 0,59, 0,53, 0,50, 0,31, 0,30, 0,28). Die beste Wirksamkeit zeigte Clozapin mit signifikanten Effekten im Vergleich zu allen anderen Antipsychotika (SMDs reichten von 1,13 gegenüber Molindon bis zu 1,65 gegenüber Ziprasidon). Risperidon war signifikant besser verglichen mit Quetiapin und Ziprasidon (SMDs von 0,41, 0,45). Schließlich zeigte Olanzapin eine Überlegenheit gegenüber Ziprasidon (SMD 0,42).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 664*

Tabelle 7: Positivsymptome (blau); Negativsymptome (rot)

Cloz	Cloz	<u>1.13</u> (0.33,1.93)	<u>1.20</u> (0.47,1.93)	<u>1.23</u> (0.53,1.93) N=1, n=25 1.48 (0.57, 2.38)	<u>1.16</u> (0.46,1.86) N=1, n=21 0.91 (0.01, 1.82)	<u>1.41</u> (0.62,2.20)	<u>1.43</u> (0.65,2.20)	<u>1.44</u> (0.64,2.24)	<u>1.49</u> (0.70,2.28)	<u>1.61</u> (0.83,2.40)	<u>1.65</u> (0.85,2.44)	<u>1.72</u> (0.97,2.48)
<u>-0.71</u> (-1.38,-0.05) N=1, n=25 -0.74 (-1.55, 0.08)	Ola	Mol	0.07 (-0.34,0.47) N=1, n=81 0.09 (-0.34, 0.53)	0.10 (-0.32,0.51) N=1, n=75 0.07 (-0.38, 0.52)	0.03 (-0.64,0.70)	0.28 (-0.24,0.80)	0.30 (-0.20,0.80)	0.31 (-0.23,0.85)	0.36 (-0.16,0.88)	0.48 (-0.04,1.00)	0.52 (-0.01,1.05)	<u>0.59</u> (0.13,1.06)
<u>-0.79</u> (-1.55,-0.04)	-0.08 (-0.47,0.31)	Lur	Ris	0.03 (-0.26,0.31) N=3, n=135 -0.10 (-0.46, 0.26)	-0.04 (-0.61,0.53) N=1, n=34 0.11 (-0.57, 0.79)	0.21 (-0.15,0.58)	0.23 (-0.11,0.57)	0.24 (-0.15,0.64)	0.29 (-0.08,0.66)	<u>0.41</u> (0.05,0.78)	<u>0.45</u> (0.07,0.83)	<u>0.53</u> (0.24,0.81) N=1, n=158 0.63 (0.29, 0.96)
<u>-0.78</u> (-1.55,-0.01)	-0.06 (-0.48,0.35) N=1, n=75 -0.02 (-0.47, 0.44)	0.02 (-0.50,0.53)	Mol	Ola	-0.07 (-0.63,0.50) N=1, n=31 0.00 (-0.70, 0.70)	0.18 (-0.20,0.57)	0.20 (-0.16,0.56)	0.21 (-0.20,0.63)	0.26 (-0.13,0.65)	0.39 (-0.00,0.78)	<u>0.42</u> (0.02,0.82)	<u>0.50</u> (0.19,0.81) N=1, n=107 0.35 (-0.06, 0.75)
<u>-0.88</u> (-1.58,-0.18)	-0.16 (-0.45,0.12) N=3, n=135 -0.20 (-0.54, 0.14)	-0.08 (-0.45,0.28)	-0.10 (-0.51,0.30) N=1, n=81 -0.06 (-0.49, 0.38)	Ris	Hal	0.25 (-0.40,0.90)	0.27 (-0.37,0.90)	0.28 (-0.39,0.95)	0.33 (-0.33,0.98)	0.45 (-0.20,1.10)	0.49 (-0.17,1.14)	0.56 (-0.04,1.17)
<u>-0.96</u> (-1.73,-0.19)	-0.25 (-0.67,0.17)	-0.17 (-0.53,0.19)	-0.19 (-0.73,0.35)	-0.09 (-0.48,0.31)	Ase	Lur	0.02 (-0.28,0.32)	0.03 (-0.33,0.39)	0.08 (-0.25,0.41)	0.20 (-0.12,0.53)	0.24 (-0.11,0.58)	<u>0.31</u> (0.08,0.54) N=1, n=326 0.31 (0.08, 0.54)
<u>-0.98</u> (-1.73,-0.22)	-0.26 (-0.66,0.13)	-0.18 (-0.52,0.15)	-0.20 (-0.72,0.32)	-0.10 (-0.47,0.27)	-0.01 (-0.38,0.35)	Pali	Ari	0.01 (-0.32,0.35)	0.06 (-0.16,0.28) N=1, n=226 0.07 (-0.19, 0.33)	0.19 (-0.07,0.44)	0.22 (-0.10,0.54)	<u>0.30</u> (0.10,0.49) N=1, n=294 0.23 (-0.02, 0.47)
<u>-0.99</u> (-1.73,-0.24)	-0.27 (-0.64,0.09)	-0.20 (-0.50,0.11)	-0.21 (-0.71,0.29)	-0.11 (-0.45,0.23)	-0.03 (-0.36,0.31)	-0.01 (-0.23,0.21) N=1, n=226 -0.04 (-0.30, 0.22)	Ari	Ase	0.05 (-0.32,0.41)	0.17 (-0.19,0.54)	0.21 (-0.17,0.58)	<u>0.28</u> (0.01,0.56) N=1, n=228 0.28 (0.01, 0.56)
<u>-1.08</u> (-1.84,-0.32)	-0.37 (-0.76,0.02)	-0.29 (-0.62,0.04)	-0.30 (-0.82,0.21)	-0.20 (-0.57,0.16)	-0.12 (-0.48,0.25)	-0.11 (-0.42,0.20)	-0.09 (-0.35,0.16)	Quet	Pali	0.12 (-0.18,0.43)	0.16 (-0.19,0.51)	0.24 (-0.01,0.48) N=1, n=146 0.25 (-0.09, 0.59)
<u>-1.19</u> (-1.88,-0.49) N=1, n=21 -1.16 (-2.10, -0.22)	-0.47 (-1.04,0.09) N=1, n=31 -0.58 (-1.30, 0.14)	-0.39 (-1.05,0.26)	-0.41 (-1.08,0.26)	-0.31 (-0.88,0.26) N=1, n=34 -0.25 (-0.93, 0.43)	-0.22 (-0.89,0.44)	-0.21 (-0.87,0.44)	-0.20 (-0.84,0.44)	-0.11 (-0.76,0.55)	Hal	Quet	0.03 (-0.31,0.38)	0.11 (-0.12,0.35) N=1, n=220 0.19 (-0.09, 0.47)
<u>-1.15</u> (-1.92,-0.39)	<u>-0.44</u> (-0.85,-0.04)	<u>-0.36</u> (-0.71,-0.02)	-0.38 (-0.91,0.15)	-0.28 (-0.66,0.10)	-0.19 (-0.57,0.19)	-0.18 (-0.53,0.17)	-0.17 (-0.49,0.15)	-0.07 (-0.42,0.27)	0.03 (-0.63,0.69)	Zip	Zip	0.08 (-0.18,0.33) N=1, n=269 0.08 (-0.18, 0.33)
<u>-1.39</u> (-2.11,-0.67)	<u>-0.68</u> (-0.99,-0.37) N=1, n=107 -0.62 (-1.03, -0.21)	<u>-0.60</u> (-0.83,-0.37) N=1, n=326 -0.60 (-0.83, -0.37)	<u>-0.62</u> (-1.08,-0.15)	<u>-0.52</u> (-0.80,-0.23) N=1, n=158 -0.55 (-0.89, -0.22)	<u>-0.43</u> (-0.71,-0.15) N=1, n=228 -0.43 (-0.71, -0.15)	<u>-0.42</u> (-0.66,-0.18) N=1, n=146 -0.37 (-0.71, -0.02)	<u>-0.40</u> (-0.60,-0.21) N=1, n=294 -0.38 (-0.62, -0.13)	<u>-0.31</u> (-0.55,-0.08) N=1, n=220 -0.38 (-0.66, -0.10)	-0.21 (-0.81,0.40)	-0.24 (-0.49,0.02) N=1, n=269 -0.24 (-0.49, 0.02)	Pla	Pla

Die Tabelle zeigt die Behandlungseffekte für die Endpunkte Positivsymptome (unterer linker Teil) und Negativsymptome (oberer rechter Teil). Medikamente werden in der Reihenfolge ihres individuellen SUCRA-Rankings berichtet und die Ergebnisse werden als standardisierte mittlere Differenz (SMDs) berichtet (95% -Konfidenzintervalle). Fett- und unterstrichene Werte sind signifikant. Vergleiche zwischen den Behandlungen sollten von links nach rechts gelesen werden, wobei sich der relevante Effekt in der gemeinsamen Zelle für die spaltenbestimmende Behandlung und die reihenbestimmende Behandlung befindet. Zur Reduzierung von positiven oder negativen Symptomen zeigen SMDs <0 an, dass die in der Spalte angegebene Behandlung wirksamer ist als die in der Reihe. Effekte der paarweisen Metaanalyse werden unter der NMA angegeben. N = Anzahl der Studien für den paarweisen Vergleich, n = Anzahl der Teilnehmer, Ari = Aripiprazol, Ase = Asenapin, Cloz = Clozapin, Hal = Haloperidol, Lur = Lurasidon, Mol = Molindon, Ola = Olanzapin, Pali = Paliperidon, Pla = Placebo, Quet = Quetiapin, Ris = Risperidon, Zip = Ziprasidon.

## **Gewichtszunahme**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome „Gewichtszunahme“ können Tabelle 8 entnommen werden.*

*In der paarweisen Metaanalyse riefen Aripiprazol, Asenapin, Risperidon, Paliperidon, Quetiapin und Olanzapin im Vergleich zu Placebo eine signifikant höhere Gewichtszunahme hervor. Molindon, Haloperidol und Risperidon bewirkten im Vergleich zu Olanzapin eine signifikant geringere Gewichtszunahme. Aripiprazol schnitt besser ab als Paliperidon und Quetiapin, basierend auf einer einzigen Studie. Schließlich zeigte Molindon eine Überlegenheit im Vergleich zu Risperidon.*

*In der NMA bewirkten Aripiprazol, Asenapin, Risperidon, Paliperidon, Clozapin, Quetiapin und Olanzapin im Vergleich zu Placebo signifikant mehr Gewichtszunahme (SMDs von -0,29, -0,43, -0,61, -0,73, -0,92, -0,85, -1,24). Molindon produzierte signifikant weniger Gewichtszunahme als Aripiprazol, Asenapin, Haloperidol, Risperidon, Paliperidon, Clozapin, Quetiapin und Olanzapin (SMDs von -0,64, -0,78, -0,84, -0,96, -1,08, -1,27, -1,20, -1,59) und Ziprasidon weniger Gewichtszunahme als Asenapin, Risperidon, Paliperidon, Clozapin, Quetiapin und Olanzapin (SMDs von -0,48, -0,65, -0,77, -0,96, -0,89, -1,28). Lurasidon bewirkte weniger Gewichtszunahme als Risperidon, Paliperidon, Clozapin und Quetiapin und Olanzapin (SMDs von -0,47, -0,60, -0,79, -0,72, -1,11). Aripiprazol zeigte eine signifikant geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu Paliperidon und Quetiapin (SMDs von -0,44, -0,56) und Asenapin war besser als Quetiapin (SMD -0,42). Schließlich riefen alle Antipsychotika außer Clozapin und Quetiapin eine signifikant geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu Olanzapin hervor. Die größten Effekte für diesen Vergleich gegen Olanzapin favorisierten Molindon und Ziprasidon (SMDs von -1,59, -1,28) und die kleinste signifikante Gewichtszunahme war bei Risperidon und Paliperidon zu verzeichnen (SMDs von -0,63, -0,51).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 666-667*

## **Prolaktinanstieg**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome Prolaktinanstieg sind in Tabelle 8 zusammengefasst.*

*In der paarweisen Metaanalyse war Placebo mit einem niedrigeren Prolaktinanstieg assoziiert als Quetiapin und Olanzapin. Der Prolaktinanstieg war für Risperidon im Vergleich zu Molindon und Olanzapin signifikant höher*

*In der NMA war Placebo mit weniger Prolaktinanstieg assoziiert als Quetiapin, Paliperidon, Olanzapin, Haloperidol und Risperidon (SMDs von 0,37, 0,61, 0,71, 1,03, 1,44). Aripiprazol und Asenapin zeigten den niedrigsten Prolaktinanstieg. Aripiprazol war im Vergleich zu Placebo, Lurasidon, Quetiapin, Paliperidon, Olanzapin, Haloperidol und Risperidon signifikant überlegen (SMDs von 0,34, 0,49, 0,71, 0,94, 1,04, 1,36, 1,78). Asenapin schnitt im Vergleich zu Paliperidon, Olanzapin, Haloperidol und Risperidon besser ab (SMDs von 0,62, 0,72, 1,04 und 1,46). Risperidon und Haloperidol riefen den höchsten Prolaktinanstieg hervor. Risperidon bewirkte einen signifikant höheren Prolaktinanstieg im Vergleich zu allen anderen Antipsychotika außer Haloperidol. Haloperidol war mit signifikant mehr Prolaktinanstieg assoziiert als alle anderen Antipsychotika, mit Ausnahme von Quetiapin, Paliperidon und Olanzapin. Schliesslich war Lurasidon im Vergleich zu Risperidon und Haloperidol überlegen im Vergleich zu Paliperidon und Olanzapin (SMDs von 0,45, 0,55).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 667*

Tabelle 8: Gewichtszunahme (blau); Prolaktinerhöhung (rot)

Mol	Ari	0.32 (-0.00,0.64)	<u>0.34</u> ( <u>0.12,0.55</u> ) N=1, n= 286 0.20 (-0.04, 0.45)	<u>0.49</u> ( <u>0.17,0.81</u> )	0.62 (-0.04,1.29)	<u>0.71</u> ( <u>0.33,1.08</u> )	<u>0.94</u> ( <u>0.69,1.19</u> )	<u>1.04</u> ( <u>0.55,1.54</u> )	<u>1.36</u> ( <u>0.55,2.17</u> )	<u>1.78</u> ( <u>1.15,2.40</u> )		
-0.31 (-0.89,0.28)	Zip	Ase	0.02 (-0.22,0.26) N=1, n=228 0.02 (-0.22, 0.26)	0.17 (-0.16,0.50)	0.31 (-0.36,0.97)	0.39 (-0.00,0.77)	<u>0.62</u> ( <u>0.27,0.97</u> )	<u>0.72</u> ( <u>0.22,1.23</u> )	<u>1.04</u> ( <u>0.23,1.86</u> )	<u>1.46</u> ( <u>0.83,2.09</u> )		
-0.35 (-0.84,0.15)	-0.04 (-0.36,0.28) N=1, n=186 - 0.04 (-0.36, 0.28)	Pla	Pla	0.15 (-0.08,0.38) N=1, n=326 0.15 (-0.08,0.38)	0.29 (-0.34,0.91)	<u>0.37</u> ( <u>0.06,0.67</u> ) N=1, n=220 <u>0.37</u> ( <u>0.06,0.67</u> )	<u>0.61</u> ( <u>0.35,0.86</u> )	<u>0.71</u> ( <u>0.26,1.15</u> ) N=1, n=107 <u>0.71</u> ( <u>0.26,1.15</u> )	<u>1.03</u> ( <u>0.25,1.81</u> )	<u>1.44</u> ( <u>0.85,2.03</u> )		
-0.48 (-1.03,0.06)	-0.17 (-0.57,0.22)	-0.13 (-0.36,0.10) N=1, n=326 - 0.13 (-0.36, 0.10)	Lur	Lur	0.13 (-0.53,0.80)	0.22 (-0.17,0.60)	<u>0.45</u> ( <u>0.11,0.80</u> )	<u>0.55</u> ( <u>0.05,1.05</u> )	<u>0.87</u> ( <u>0.06,1.68</u> )	<u>1.29</u> ( <u>0.66,1.92</u> )		
-0.57 (-1.57,0.44)	-0.26 (-1.27,0.74)	-0.22 (-1.17,0.74)	-0.09 (-1.07,0.89)	Fluph	Mol	0.08 (-0.61,0.78)	0.32 (-0.36,0.99)	0.42 (-0.02,0.86) N=1, n=75 0.32 (-0.14, 0.77)	<u>0.74</u> ( <u>0.01,1.46</u> )	<u>1.15</u> ( <u>0.71,1.60</u> ) N=1, n=81 <u>1.21</u> ( <u>0.73,1.68</u> )		
<u>-0.64</u> ( <u>-1.17,-0.11</u> )	-0.34 (-0.71,0.04)	<u>-0.29</u> ( <u>-0.49,-0.10</u> ) N=1, n=294 - <u>0.38</u> ( <u>-0.63,-0.14</u> )	-0.16 (-0.46,0.14)	-0.08 (-1.05,0.90)	Ari	Quet	0.24 (-0.16,0.64)	0.34 (-0.20,0.88)	0.66 (-0.18,1.49)	<u>1.07</u> ( <u>0.41,1.74</u> )		
<u>-0.78</u> ( <u>-1.34,-0.23</u> )	<u>-0.48</u> ( <u>-0.88,-0.07</u> )	<u>-0.43</u> ( <u>-0.68,-0.19</u> ) N=1, n=292 - <u>0.43</u> ( <u>-0.68,-0.19</u> )	-0.30 (-0.64,0.03)	-0.22 (-1.20,0.77)	-0.14 (-0.45,0.17)	Ase	Pali	0.10 (-0.41,0.62)	0.42 (-0.40,1.24)	<u>0.84</u> ( <u>0.20,1.48</u> )		
<u>-0.84</u> ( <u>-1.53,-0.16</u> )	-0.54 (-1.23,0.15)	-0.49 (-1.11,0.12)	-0.36 (-1.02,0.29)	-0.28 (-1.01,0.46) N=1, n=29 -0.00 (-0.73, 0.73)	-0.20 (-0.84,0.44)	-0.06 (-0.72,0.60)	Hal	Ola	0.32 (-0.32,0.96) N=1, n=31 0.10 (-0.61,0.80)	<u>0.74</u> ( <u>0.35,1.12</u> ) N=2, n=111 <u>0.75</u> ( <u>0.19,1.31</u> )		
<u>-0.96</u> ( <u>-1.39,-0.52</u> ) N=1, n=81 - <u>0.93</u> ( <u>-1.39,-0.47</u> )	<u>-0.65</u> ( <u>-1.08,-0.22</u> )	<u>-0.61</u> ( <u>-0.89,-0.32</u> ) N=1, n=157 - <u>0.56</u> ( <u>-0.89,-0.22</u> )	<u>-0.47</u> ( <u>-0.84,-0.11</u> )	-0.39 (-1.32,0.54)	-0.31 (-0.66,0.04)	-0.17 (-0.55,0.21)	-0.11 (-0.68,0.46) N=1, n=34 -0.38 (-1.06, 0.31)	Ris	Hal	0.42 (-0.21,1.05) N=1, n=25 0.20 (-0.48,0.88)		
<u>-1.08</u> ( <u>-1.63,-0.53</u> )	<u>-0.77</u> ( <u>-1.17,-0.37</u> )	<u>-0.73</u> ( <u>-0.97,-0.48</u> ) N=1, n=146 - <u>0.62</u> ( <u>-0.97,-0.27</u> )	<u>-0.60</u> ( <u>-0.93,-0.26</u> )	-0.51 (-1.49,0.47)	<u>-0.44</u> ( <u>-0.66,-0.21</u> ) N=1, n=226 - <u>0.50</u> ( <u>-0.76,-0.23</u> )	-0.29 (-0.64,0.05)	-0.23 (-0.89,0.42)	-0.12 (-0.50,0.26)	Pali	Ris		
<u>-1.27</u> ( <u>-2.03,-0.50</u> )	<u>-0.96</u> ( <u>-1.73,-0.19</u> )	<u>-0.92</u> ( <u>-1.61,-0.22</u> )	<u>-0.79</u> ( <u>-1.52,-0.05</u> )	-0.70 (-1.68,0.28)	-0.62 (-1.35,0.10)	-0.48 (-1.22,0.26)	-0.42 (-1.08,0.23) N=1, n=21 0.01 (-0.85, 0.86)	-0.31 (-0.98,0.36)	-0.19 (-0.93,0.55)	Cloz		
<u>-1.20</u> ( <u>-1.75,-0.65</u> )	<u>-0.89</u> ( <u>-1.29,-0.49</u> )	<u>-0.85</u> ( <u>-1.09,-0.61</u> ) N=1, n= 220 - <u>0.80</u> ( <u>-1.09,-0.51</u> )	<u>-0.72</u> ( <u>-1.05,-0.39</u> )	-0.63 (-1.62,0.35)	<u>-0.56</u> ( <u>-0.82,-0.30</u> ) N=1, n=113 - <u>0.64</u> ( <u>-1.02,-0.26</u> )	<u>-0.42</u> ( <u>-0.76,-0.07</u> )	-0.35 (-1.01,0.30)	-0.24 (-0.62,0.13)	-0.12 (-0.44,0.20)	0.07 (-0.67,0.80)	Quet	
<u>-1.59</u> ( <u>-2.04,-1.14</u> ) N=1, n=75 - <u>1.77</u> ( <u>-2.31,-1.23</u> )	<u>-1.28</u> ( <u>-1.74,-0.83</u> )	<u>-1.24</u> ( <u>-1.57,-0.91</u> ) N=1, n=106 - <u>1.32</u> ( <u>-1.77,-0.88</u> )	<u>-1.11</u> ( <u>-1.51,-0.71</u> )	<u>-1.02</u> ( <u>-1.95,-0.10</u> )	<u>-0.95</u> ( <u>-1.33,-0.57</u> )	<u>-0.81</u> ( <u>-1.22,-0.40</u> )	<u>-0.75</u> ( <u>-1.31,-0.18</u> ) N=1, n=31 - <u>0.90</u> ( <u>-1.64,-0.15</u> )	<u>-0.63</u> ( <u>-0.93,-0.34</u> ) N=3, 131 -0.59 ( <u>-0.94,-0.24</u> )	<u>-0.51</u> ( <u>-0.92,-0.10</u> )	-0.32 (-0.96,0.31)	-0.39 (-0.80,0.02)	Ola

Die Tabelle zeigt die Behandlungseffekte für die Endpunkte Gewichtszunahme (unterer linker Teil) und Prolaktinanstieg (oberer rechter Teil). Medikamente werden in der Reihenfolge ihres individuellen SUCRA-Rankings berichtet und die Ergebnisse werden als standardisierte mittlere Differenz (SMDs) dargestellt (95% - Konfidenzintervalle). Fett- und unterstrichene Werte sind signifikant. Vergleiche zwischen den Behandlungen sollten von links nach rechts gelesen werden, wobei sich die relevante Schätzung in der gemeinsamen Zelle für die spaltenbestimmende Behandlung und die reihenbestimmende Behandlung befindet. Hinsichtlich der Gewichtszunahme zeigen SMD < 0 an, dass die in der Spalte angegebene Behandlung mit einer geringeren Gewichtszunahme als in der Reihe verbunden ist. Für einen Prolaktinanstieg weisen SMD < 0 darauf hin, dass die in der Spalte angegebene Behandlung zu einem geringeren Prolaktinanstieg führt als in der Reihe. Effekte der paarweisen Metaanalyse werden unter der NMA angegeben. N = Anzahl der Studien für den paarweisen Vergleich, n = Anzahl der Teilnehmer, Ari = Aripiprazol Ase = Asenapin Cloz = Clozapin, Fluph = Fluphenazin, Hal = Haloperidol, Lur = Lurasidon, Mol = Molindon, Ola = Olanzapin, Pali = Paliperidon, Pla = Placebo Quet = Quetiapin, Ris = Risperidon, Zip = Ziprasidon.

## **Sedierung:**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome „Sedierung“ lassen sich Tabelle 9 entnehmen.*

*In paarweisen Vergleichen gab es neun placebokontrollierte Studien, die signifikant mehr Sedierung für Risperidon, Aripiprazol, Loxapin, Paliperidon und Asenapin beobachteten. Es lagen lediglich zwei direkte Vergleiche zwischen zwei Medikamenten vor, die eine signifikante Überlegenheit von Haloperidol gegenüber Clozapin und Quetiapin im Vergleich zu Risperidon (ORs von -3,18, -0,25) zeigten.*

*Die Netzwerkmetaanalyse ergab, dass Risperidon, Aripiprazol, Haloperidol, Olanzapin, Loxapin, Paliperidon, Asenapin und Clozapin im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant höheren Sedierung führten (ORs von -1,07, -1,18, -1,30, -1,73, -1,93, -2,39, -2,37, -2,97). Schließlich wurde die Sedierung von Loxapin, Asenapin und Clozapin im Vergleich zu Quetiapin signifikant reduziert, basierend auf indirekten Daten (OR von -1,45, -1,89, -2,49).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 667*

## **Einsatz von mindestens einer Antiparkinson-Medikation:**

*Die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse und der Netzwerkmetaanalyse für den Outcome „Einsatz von mindestens einer Antiparkinson-Medikation“ sind in Tabelle 9 zusammengefasst.*

*Aus dieser geht hervor, dass es lediglich zwei signifikante Effekte für direkte Vergleiche gab, die zeigten, dass die Verwendung von Antiparkinson-Medikation für Paliperidon höher war als für Placebo (OR 3,39) und für Aripiprazol höher als Quetiapin (OR 1,20). In der NMA waren die Effekte für beide Vergleiche gleich bzw. ähnlich (OR von 3,39 und 1,40)*

*(Krause et al. 2018b), Seite 666*

Tabelle 9: Sedierung (blau), Antiparkinson-Medikation (rot)

Pla	Quet	0.11 (-2.04,2.26) N=1, n=222 - 1.76 (-4.67,1.15)	0.53 (-1.55,2.60)	0.87 (-1.11,2.86) N=1, n=22 2.12 (-0.25, 4.49)	0.97 (-1.86,3.80)	1.00 (-1.50,3.50)	<b>1.40</b> <b>(0.22,2.58)</b> <b>N=1, n=131</b> <b>1.20</b> <b>(0.03, 2.37)</b>	1.30 (-1.02,3.63)	3.50 (-0.05,7.05)			
-0.48 (-1.36,0.40) N=1, n=222 -0.32 (-1.68, 1.03)	Quet	Pla	0.41 (-1.25,2.08) N=1, n=107 - 0.33 (-2.17, 1.50)	0.76 (-1.09,2.62)	0.86 (-1.80,3.51)	0.89 (-0.38,2.16) N=1, n=306 0.89 (-0.38, 2.16)	1.29 (-1.16,3.74)	1.19 (-0.92,3.30)	<b>3.39</b> <b>(0.57,6.22)</b> <b>N=1, n=146</b> <b>3.39</b> <b>(0.57, 6.22)</b>			
-0.44 (-2.57,1.70)	0.05 (-2.24,2.33)	Fluph	Ola	0.35 (-0.71,1.40) N=2, n=61 0.09 (-1.00, 1.17)	0.44 (-1.69,2.57)	0.47 (-1.62,2.57)	0.88 (-1.52,3.27)	0.78 (-0.61,2.17) N=1, n=31 0.44 (-1.02, 1.90)	2.98 (-0.30,6.26)			
-0.77 (-2.33,0.80) N=1, n=327 -0.77 (-2.33, 0.80)	-0.29 (-2.08,1.51)	-0.33 (-2.98,2.32)	Lur	Ris	0.09 (-2.00,2.19) N=2, n=86 - 0.07 (- 1.03,0.88)	0.13 (-2.12,2.38)	0.53 (-1.78,2.84)	0.43 (-0.91,1.77) N=1, n=35 0.69 (-0.69, 2.08)	2.63 (-0.75,6.01)			
<b>-1.07</b> <b>(-2.05,-0.10)</b> <b>N=1, n=160 -1.74</b> <b>(-3.23, -0.24)</b>	-0.59 (-1.66,0.48) N=1, n=42 -0.25 (-1.69, 1.19)	-0.64 (-2.91,1.63)	-0.31 (-2.15,1.54)	Ris	Lox	0.03 (-2.91,2.97)	0.43 (-2.63,3.50)	0.33 (-1.28,1.95) N=1, n=50 0.33 (-1.28, 1.95)	2.53 (-1.34,6.41)			
-1.20 (-2.89,0.49) <b>-1.18</b> <b>(-1.98,-0.39)</b> <b>N=1, n=302 -1.12</b> <b>(-2.02, -0.21)</b>	-0.71 (-2.59,1.17) N=1, n=113 - 0.83 (-2.09, 0.43)	-0.76 (-3.19,1.67) -0.75 (-3.02,1.52)	-0.43 (-2.73,1.88) -0.42 (-2.17,1.34)	-0.12 (-2.00,1.76) -0.11 (-1.29,1.07)	Triflu	Ase	0.40 (-2.36,3.16)	0.30 (-2.16,2.77) -0.10 (-2.71,2.51)	2.50 (-0.60,5.60) 2.10 (-1.64,5.84)			
<b>-1.30</b> <b>(-2.32,-0.27)</b> N=1, n=49 -1.18 (-2.39, 0.03)	-0.81 (-2.11,0.48)	-0.86 (-2.74,1.02) N=1, n=30 -0.86 (-2.74,1.02)	-0.53 (-2.40,1.34)	-0.22 (-1.50,1.05) N=1, n=35 - 0.90 (-3.28,1.47)	-0.10 (-1.64,1.44)	-0.11 (-1.39,1.16)	Hal	Hal	2.20 (-1.33,5.73)			
<b>-1.73</b> <b>(-2.82,-0.64)</b> N=1, n=107 -1.09 (-2.66, 0.47)	-1.25 (-2.51,0.00) N=1, n=20 -1.35 (-3.82, 1.12)	-1.30 (-3.60,1.01)	-0.97 (-2.87,0.94)	-0.66 (-1.84,0.52) N=2, n=56 - 0.73 (-2.28,0.83)	-0.54 (-2.47,1.39)	-0.55 (-1.85,0.75)	-0.44 (-1.77,0.90) N=1, n=31 -0.07 (-2.93, 2.80)	Ola	Pali			
<b>-1.93</b> <b>(-3.11,-0.75)</b> <b>N=1, n=50 -2.53</b> <b>(-3.88, -1.19)</b>	<b>-1.45</b> <b>(-2.89,-0.01)</b>	-1.49 (-3.60,0.62)	-1.16 (-3.13,0.80)	-0.86 (-2.30,0.59) -0.73 (-1.94,0.47) N=1, n=52 - 0.73 (-1.94,0.47)	-0.73 (-1.94,0.47)	-0.75 (-2.16,0.67)	-0.63 (-1.60,0.33) N=2, n=101 -0.43 (-2.35, 1.49)	-0.20 (-1.70,1.31)	Lox			
<b>-2.39</b> <b>(-4.44,-0.34)</b> <b>N=1, n=146 -</b> <b>2.39</b> <b>(-4.44, -0.34)</b>	-1.91 (-4.13,0.32)	-1.95 (-4.91,1.01)	-1.62 (-4.20,0.96)	-1.31 (-3.58,0.96)	-1.19 (-3.85,1.46)	-1.20 (-3.40,0.99)	-1.09 (-3.38,1.20)	-0.66 (-2.98,1.66)	-0.46 (-2.82,1.91)	Pali		
<b>-2.37</b> <b>(-3.82,-0.93)</b> <b>N=1, n= 306 -</b> <b>2.37</b> <b>(-3.82,-0.93)</b>	<b>-1.89</b> <b>(-3.58,-0.20)</b>	-1.94 (-4.52,0.64)	-1.60 (-3.74,0.53)	-1.30 (-3.04,0.45)	-1.18 (-3.40,1.05)	-1.19 (-2.84,0.46)	-1.08 (-2.85,0.69)	-0.64 (-2.45,1.17)	-0.44 (-2.31,1.43)	0.02 (- 2.49,2.52)	Ase	
<b>-2.97</b> <b>(-4.78,-1.16)</b>	<b>-2.49</b> <b>(-4.43,-0.54)</b>	-2.53 (-5.12,0.06)	-2.20 (-4.60,0.19)	-1.90 (-3.81,0.02)	-1.77 (-4.08,0.53)	-1.78 (-3.74,0.17)	-1.67 (-3.46,0.11) <b>N=1, n=21 -3.18</b> <b>(-5.63,-0.72)</b>	-1.24 (-2.95,0.48) N=1, n=25 - 0.10 (-2.23,2.04)	-1.04 (-3.00,0.92)	-0.58 (- 3.32,2.15)	-0.60 (- 2.92,1.72)	Cloz

Die Tabelle zeigt die Behandlungseffekte für die Endpunkte Sedierung (unterer linker Teil) und Antiparkinson-Medikation (oberer rechter Teil). Medikamente werden in der Reihenfolge ihrer individuellen SUCRA-Rankings berichtet, und die Ergebnisse werden als Log Odds Ratios (Log Ors) (95% -Konfidenzintervalle) dargestellt. Fett- und unterstrichene Werte sind signifikant. Vergleiche zwischen den Behandlungen sollten von links nach rechts gelesen werden, wobei sich die relevante Schätzung in der gemeinsamen Zelle für die spaltenbestimmende Behandlung und die reihenbestimmende Behandlung befindet. Für Sedierung bedeutet ein logOR < 0, dass die in der Spalte angegebene Behandlung mit weniger Sedierung verbunden ist als in der Zeile. Für Antiparkinsonmedikationm zeigen logORs < 0 an, dass die in der Spalte angegebene Behandlung zu einer geringeren Verwendung von Antiparkinsonmitteln führt als das Medikament in der Zeile. Effekte der paarweisen Metaanalyse werden unter der NMA angegeben. N = Anzahl der Studien für den paarweisen Vergleich, n = Anzahl der Teilnehmer, Ari = Aripiprazol Ase = Asenapin Cloz = Clozapin, Fluph = Fluphenazin, Hal = Haloperidol, Lox = Loxapin, Lur = Lurasidon Ola = Olanzapin, Pali = Paliperidon, Pla = Plazebo, Quet = Quetiapin, Ris = Risperidon, Triflu = Triflu- perazin.



## Lebensqualität:

Hinsichtlich des Aspektes der Lebensqualität lagen lediglich vier placebokontrollierte Einzelstudien vor. Quetiapin und Lurasidon waren dabei signifikant wirksamer für die Verbesserung der Lebensqualität als Placebo, während für Asenapin und Aripiprazol kein signifikanter Effekt festgestellt werden konnte (siehe Abbildung 9).

(Krause et al. 2018b), Seite 667

Study	SMD	[95% Conf. Interval]
-----+-----		
Aripiprazole		
Findling 2008	0.117	-0.126 0.360
Sub-total		
D+L pooled SMD	0.117	-0.126 0.360
-----+-----		
Quetiapine		
Findling 2012	0.311	0.029 0.593
Sub-total		
D+L pooled SMD	0.311	0.029 0.593
-----+-----		
Asenapine		
Findling 2015	0.209	-0.053 0.472
Sub-total		
D+L pooled SMD	0.209	-0.053 0.472
-----+-----		
Lurasidone		
NCT01911429	0.417	0.186 0.648
Sub-total		
D+L pooled SMD	0.417	0.186 0.648
-----+-----		

Abbildung 9: Paarweise Metaanalyse: Lebensqualität (Medikament vs. Placebo)

Ein positiver Wert bedeutet, dass die Verbesserung der Lebensqualität für das Medikament im Vergleich zu Placebo höher war. SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (95% -Konfidenzintervalle).

## Soziale Funktionsfähigkeit:

In insgesamt vier Studien wurde die soziale Funktionsfähigkeit gemessen. Drei placebokontrollierte Studien beobachteten dahingehend eine signifikante Verbesserung. Risperidon, Aripiprazol und Lurasidon bewirkten im Vergleich zu Placebo eine signifikant größere Verbesserung der sozialen Funktionen. Es gab keinen signifikanten Unterschied für den direkten Vergleich zwischen Aripiprazol und Paliperidon (siehe Abbildung 10).

(Krause et al. 2018b), Seite 667

Study	SMD	[95% Conf. Interval]	
-----+-----			
Risperidone			
Haas 2009	0.603	0.261	0.946
Sub-total			
D+L pooled SMD	0.603	0.261	0.946
-----+-----			
Aripiprazole			
Findling 2008	0.363	0.118	0.607
Sub-total			
D+L pooled SMD	0.363	0.118	0.607
-----+-----			
Lurasidone			
NCT01911429	0.335	0.105	0.565
Sub-total			
D+L pooled SMD	0.335	0.105	0.565
-----+-----			

Abbildung 10: Paarweise Metaanalyse: Soziale Funktion (Medikament vs. Placebo)

Ein positiver Wert bedeutet, dass die Verbesserung der sozialen Funktion für das Medikament im Vergleich zu Placebo höher war. SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (95% -Konfidenzintervalle).

Eine Netzwerkmetaanalyse zur Lebensqualität und sozialen Funktionsfähigkeit konnte nicht durchgeführt werden, da hierfür zu wenige Daten zur Verfügung standen.

### Konsistenz des Netzwerks

*Keiner der analysierten Endpunkte zeigte eine signifikante Inkonsistenz in einem der drei durchgeführten Tests, mit Ausnahme von „Dropout aus irgendeinem Grund“, wo signifikante Gesamtinkonsistenz im Rahmen des Design-by-Treatment-Interaktionsmodell ( $P < 0,1$ ) sowie schleifenspezifische Inkonsistenz für die folgenden Schleifen identifiziert wurde: Clozapin-Haloperidol-Olanzapin, Haloperidol-Olanzapin-Risperdion, Placebo-Quetiapin-Risperdion, Molindon-Olanzapin-Risperdion. Dementsprechend stellte der Node-splitting-Test signifikante Unterschiede zwischen den direkten und indirekten Koeffizienten von Haloperidol und Olanzapin fest, jedoch keine signifikanten Unterschiede für andere Vergleiche dieses Netzwerks. Die Ergebnisse der Inkonsistenzen sind im Anhang ausführlich dargestellt.*

(Krause et al. 2018b), Seite 667

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Test auf Inkonsistenz

Endpunkt	Loop spezifische Inkonsistenz (ifPlot)	Gesamtinkonsistenz (network meta i)	Nodesplitting-Test (network sidesplit all, tau)
Dropouts aufgrund von Ineffektivität	kein P unter 0,05	chi2 (6) = 4.65 Prob > chi2 = 0.5898	kein P> z
Dropouts gesamt	kein P unter 0,05 4 loops <0,1 Cloz-Hal-Ola Hal-Ola-Ris Pla-Quet-Ris Mol-Ola-Ris	chi2 (9) = 15.97 Prob > chi2 = 0.0675	Hal Ola P> z  0.027
Antiparkinson Medikation	kein P unter 0,05	chi2 (2) = 4.29 Prob > chi2 = 0.1170	kein P> z
Negativsymptomatik	kein P unter 0,05	chi2 (6) = 5.45 Prob > chi2 = 0.4879	kein P> z
Gesamtsymptomatik	kein P unter 0,05	chi2 (7) = 4.93 Prob > chi2 = 0.6682	kein P> z
Positivsymptomatik	kein P unter 0,05	chi2 (6) = 1.95 Prob > chi2 = 0.9240	kein P> z
Prolaktinerhöhung	kein P unter 0,05	chi2 (1) = 2.08 Prob > chi2 = 0.1493	kein P> z
Ansprechrate	kein P unter 0,05	chi2 (9) = 10.32 Prob > chi2 = 0.3250	kein P> z
Sedierung	kein P unter 0,05	chi2 (8) = 8.66 Prob > chi2 = 0.3715	kein P> z
Gewichtszunahme	kein P unter 0,05	chi2 (6) = 4.25 Prob > chi2 = 0.6426	kein P> z

### Subgruppenanalysen Meta-Regressionen und Sensitivitätsanalysen für den primären Outcome

Die *a priori* geplanten Subgruppen- und Meta-Regressionsanalysen für „Antipsychotikadosis in Olanzapin-Äquivalenten“ (Gardner et al. 2010) und „Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn“ waren nicht durchführbar, da zu wenige Daten verfügbar waren. Die Sensitivitätsanalyse, die drei offene Studien ausschloss, offenbarte lediglich geringe Unterschiede in den relativen Effekten, jedoch nicht in der statistischen Signifikanz.

(Krause et al. 2018b), Seite 667



#### 4.2.2 Alte Patienten mit Schizophrenie (MA)

Wie das in Abbildung 11 dargestellte Netzwerkdiagramm zeigt, führen die relativ niedrige Anzahl der eingeschlossenen Studien und das unvollständige Berichten der relevanten Daten schon beim primären Outcome der Gesamtsymptomatik zu einem sehr schlecht verbundenen Netzwerk, das aus drei kleinen einzelnen Netzwerken besteht, die nicht miteinander verbunden sind. Zwei Drittel beinhalten lediglich zwei einzelne Vergleiche. Da diese schlechte Konnektivität der Interventionen keine Durchführung einer Netzwerkmetaanalyse erlaubt, wird für diese Subgruppe nur eine klassische paarweise Metaanalyse durchgeführt.

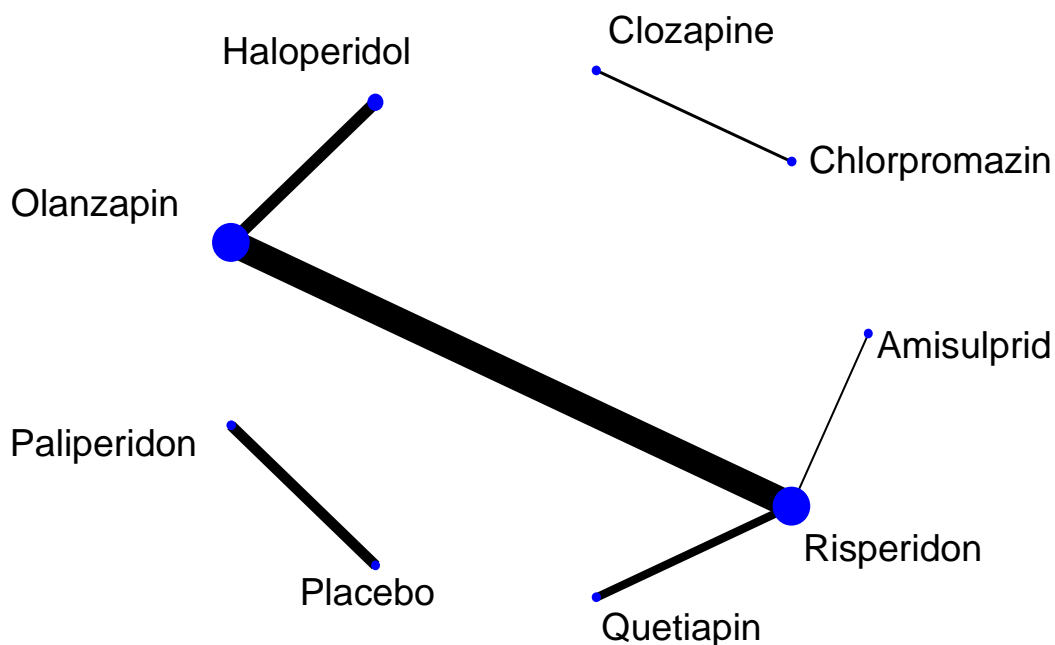


Abbildung 11: Netzwerkplot der Gesamtsymptomatik bei alten Patienten

Die Größe der Kreise entspricht der Anzahl der Studien, die die Behandlungen untersuchen. Die Interventionen, die direkt miteinander verglichen wurden, sind mit einer Linie verbunden. Die Dicke der Linie entspricht der inversen Varianz der direkten Vergleiche.

## **Gesamtsymptomatik**

*Neun Studien berichteten brauchbare Ergebnisdaten für die mittlere Veränderung der Gesamtsymptomatik (siehe Abbildung 12). Es gab lediglich eine placebokontrollierte Studie, die eine nicht signifikante Überlegenheit für Paliperidon feststellte (N=1, SMD -0,32, KI -0,71 bis 0,08). Bei direkten Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika war Olanzapin gegenüber Haloperidol signifikant überlegen (N=2, SMD 0,47, KI 0,10 bis 0,84). Zwischen Amisulprid und Risperidon (N=1, SMD, -0,03, KI -0,90 bis 0,84), Chlorpromazin und Clozapin (N=1, SMD 0,15, KI -0,58 bis 0,88), Olanzapin und Risperidon (N=3, SMD -0,51, KI -1,32 bis 0,30) und zwischen Quetiapin und Risperidon (N=1, SMD, 0,16, KI -0,29 bis 0,60) lagen keine signifikanten Unterschiede vor.*

*(Krause et al. 2018a), Seite 3-4*

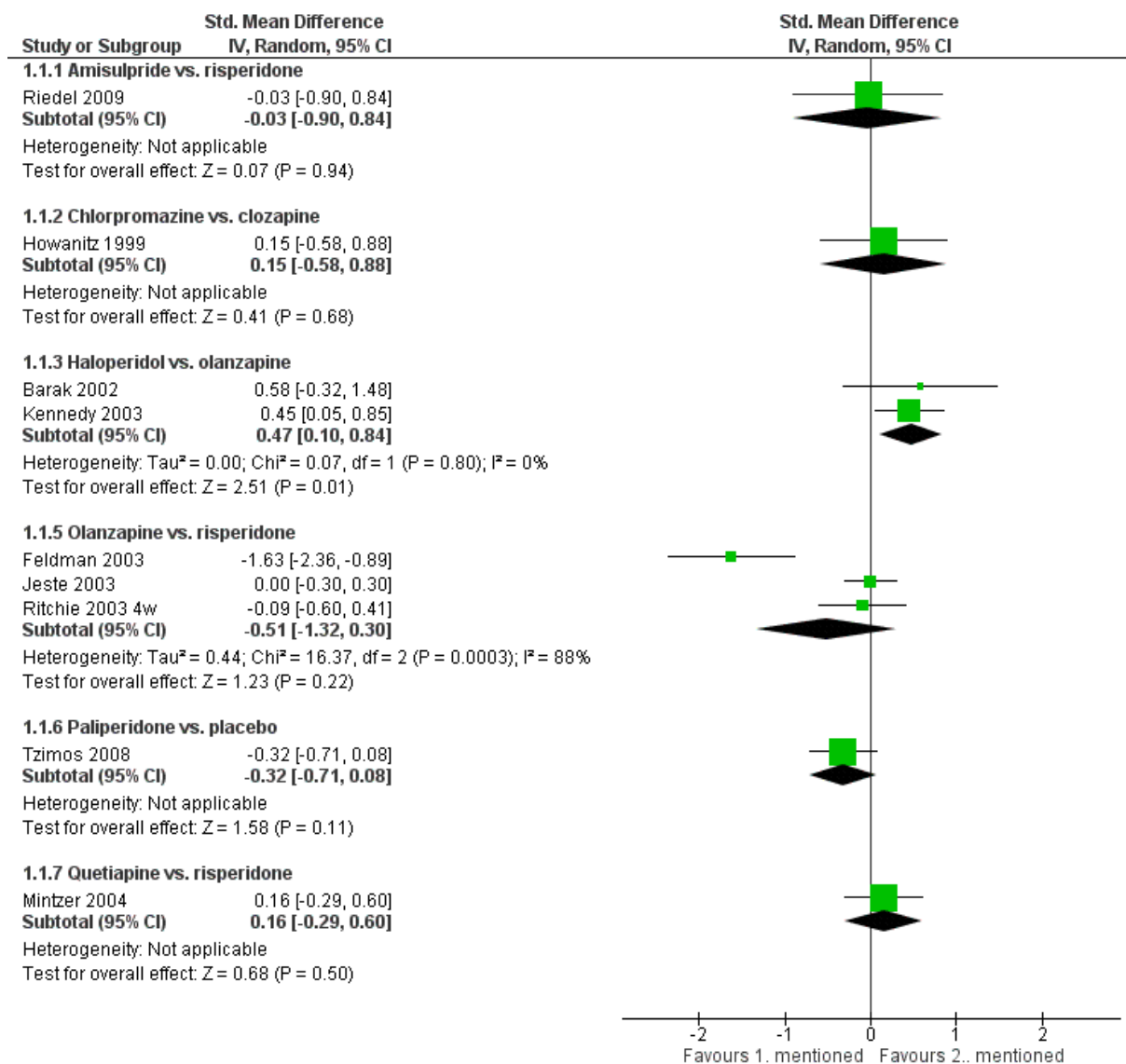


Abbildung 12: Forest-Plot der Gesamtsymptomatik bei alten Patienten

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (grün), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein negativer Wert bedeutet eine höhere Reduktion der Symptomatik für das erstgenannte Medikament.

## Ansprechraten

Insgesamt fünf Studien berichteten brauchbare Ergebnisdaten in Bezug auf die Anzahl der Patienten, die auf die Therapie ansprechen (siehe Abbildung 13). Bei direkten Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika war Olanzapin gegenüber Haloperidol signifikant überlegen ( $N=1$ , OR 0,33, KI 0,13 bis 0,82). Es konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen Amisulprid und Risperidon ( $N=1$ , OR 1,07, KI 0,27 bis 4,22), Olanzapin und Risperidon ( $N=2$ , OR 1,70, KI 0,41 bis 7,15) sowie zwischen Quetiapin und Risperidon ( $N=1$ , OR 2,65, KI 0,94 bis 7,43) beobachtet werden.

(Krause et al. 2018a), Seite 4

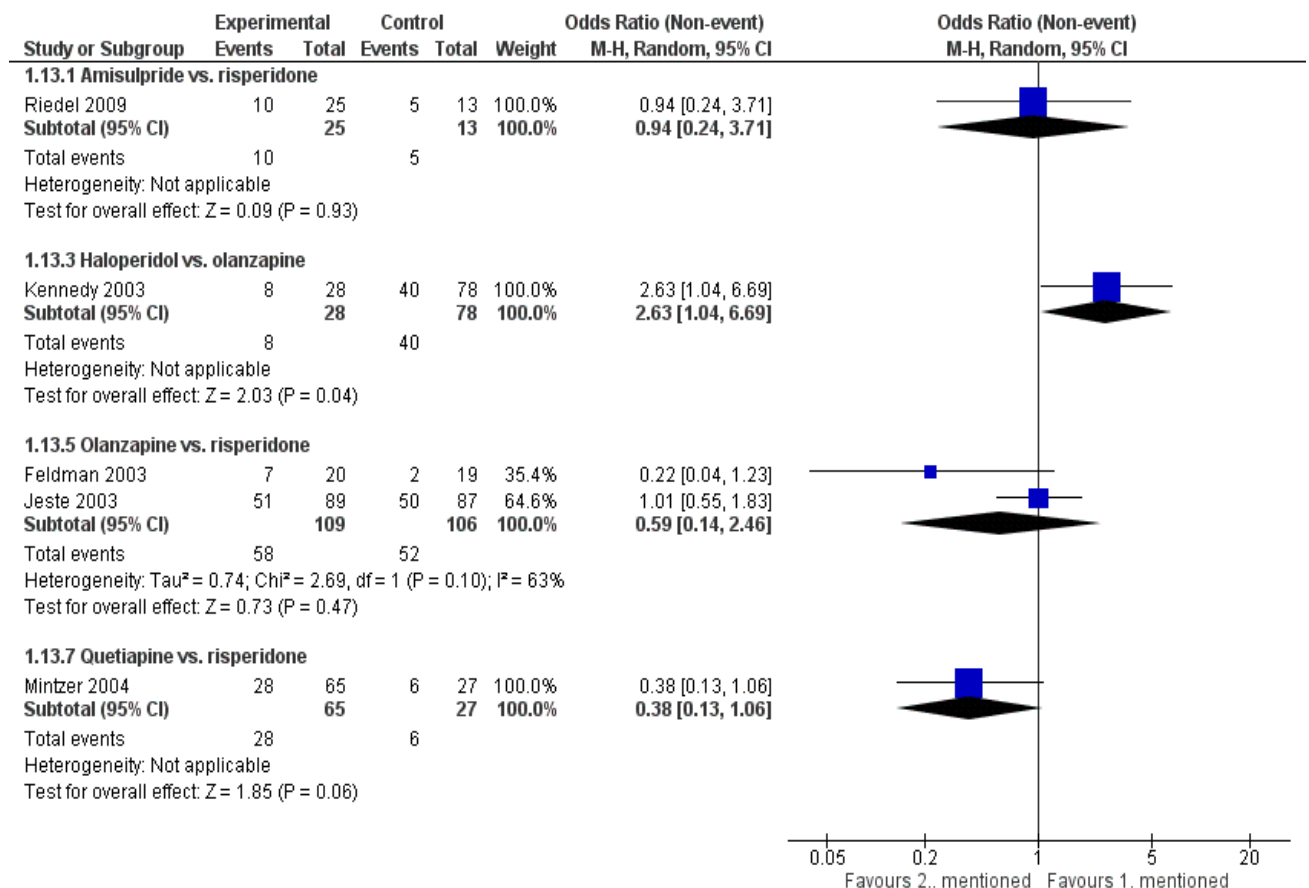


Abbildung 13: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Ansprechraten

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (blau), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als Odds ratios dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein Wert  $< 1$  bedeutet eine höhere Ansprechrate für das erstgenannte Medikament.



## Positivsymptomatik

In sechs Studien wurden verwertbare Ergebnisdaten für die mittlere Veränderung der positiven Symptome berichtet (siehe Abbildung 14). Es gab keine placebokontrollierte Studie, die brauchbare Ergebnisdaten für positive Symptome berichtete. In direkten Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Amisulprid und Risperidon ( $N=1$ , SMD 0,60, KI -0,29 bis 1,49), Chlorpromazin und Clozapin ( $N=1$ , SMD 0,09, KI -0,64 bis 0,82), Haloperidol und Olanzapin ( $N=2$ , SMD 0,10, KI -0,26 bis 0,47) sowie zwischen Olanzapin und Risperidon ( $N=2$ , SMD -0,11, KI -0,38 bis 0,16) festgestellt werden.

(Krause et al. 2018a), Seite 3-4

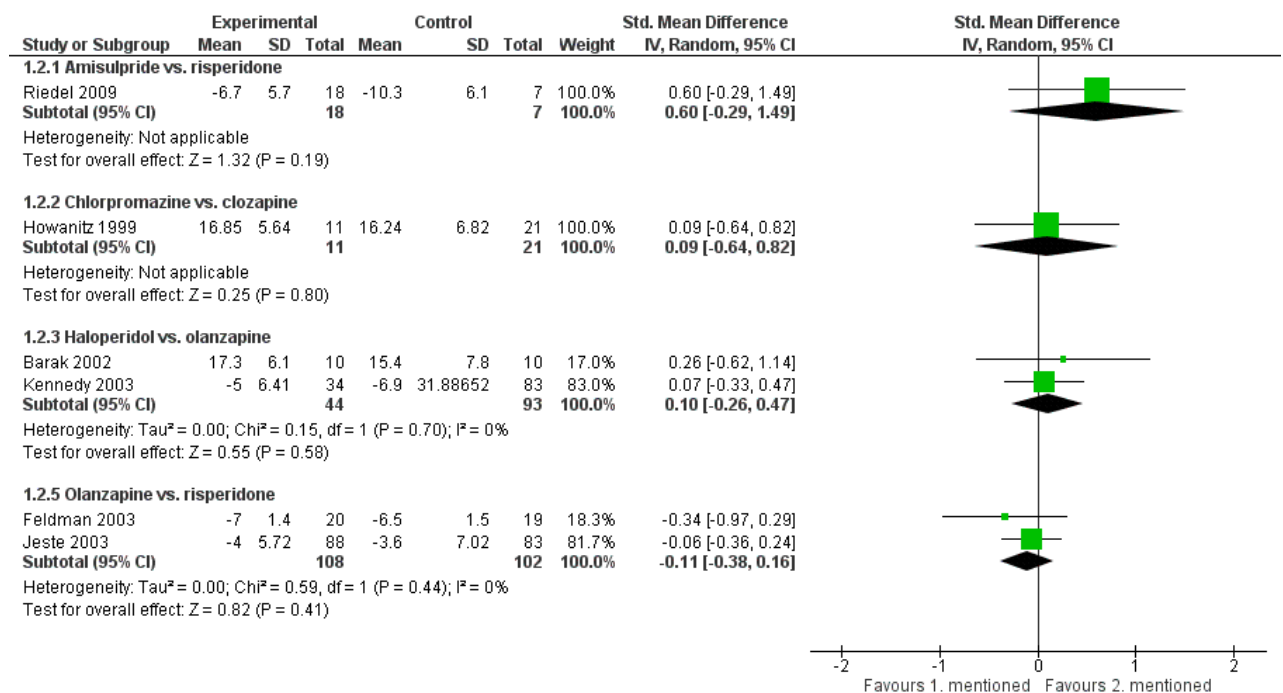


Abbildung 14: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Positivsymptomatik

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (grün), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein negativer Wert bedeutet eine höhere Reduktion der Symptomatik für das erstgenannte Medikament.

## Negativsymptomatik

In sieben Studien wurden brauchbare Ergebnisdaten für die mittlere Veränderung der Negativsymptome gefunden (siehe Abbildung 15). Es lag jedoch keine placebokontrollierte Studie vor, die verwertbare Ergebnisdaten für negative Symptome berichtete. Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika war Olanzapin gegenüber Haloperidol signifikant überlegen (N=2, SMD 0,50, KI 0,02 bis 0,99). Es wurde keine signifikanten Unterschiede zwischen Amisulprid und Risperidon (N=1, SMD -0,71, KI -1,61 bis 0,18), Chlorpromazin und Clozapin (N=1, SMD 0,11, KI -0,62 bis 0,84) sowie zwischen Olanzapin und Risperidon (N=3, SMD -0,88, KI -2,27 bis 0,52) beobachtet.

(Krause et al. 2018a), Seite 4

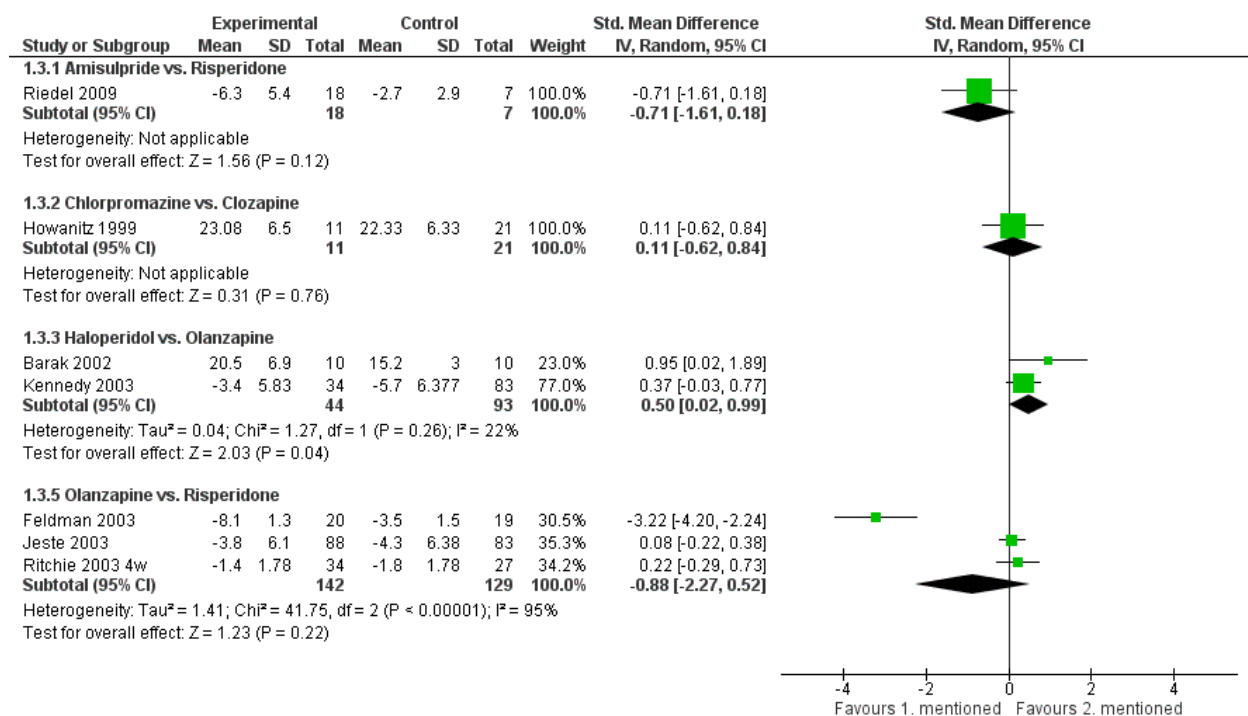


Abbildung 15: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Negativsymptomatik

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (grün), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein negativer Wert bedeutet eine höhere Reduktion der Symptomatik für das erstgenannte Medikament.

## Depressive Symptomatik

Nur vier Studien berichteten über brauchbare Ergebnisdaten für die mittlere Veränderung der depressiven Symptome (siehe Abbildung 16). Dabei konnte keine placebokontrollierte Studie gefunden werden, die brauchbare Ergebnisdaten für depressive Symptome. Bei direkten Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Amisulprid und Risperidon ( $N=1$ ,  $SMD -0,44$ ,  $KI -1,33$  bis  $0,44$ ), Haloperidol und Olanzapin ( $N=1$ ,  $SMD 0,35$ ,  $KI -0,05$  bis  $0,75$ ) sowie zwischen Olanzapin und Risperidon ( $N=2$ ,  $SMD 0,10$ ,  $KI -0,15$  bis  $0,36$ ) erkennen.

(Krause et al. 2018a), Seite 4

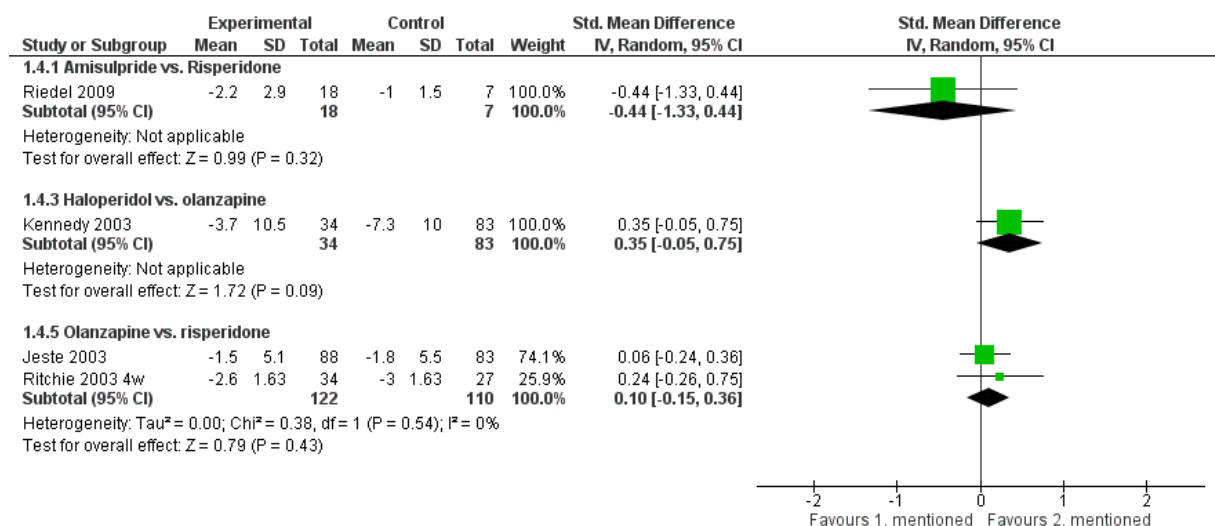


Abbildung 16: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Depressive Symptomatik

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (grün), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein negativer Wert bedeutet eine höhere Reduktion der Symptomatik für das erstgenannte Medikament.

## Lebensqualität

Nur zwei Studien berichteten über brauchbare Ergebnisdaten zur Verbesserung der Lebensqualität (siehe Abbildung 17). Es gab nur eine placebokontrollierte Studie, die keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Paliperidon zeigte (N=1, SMD, -0,20 KI -0,59 bis 0,20). Im direkten Vergleich zwischen verschiedenen Antipsychotika zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Olanzapin und Haloperidol.

(Krause et al. 2018a), Seite 4-5

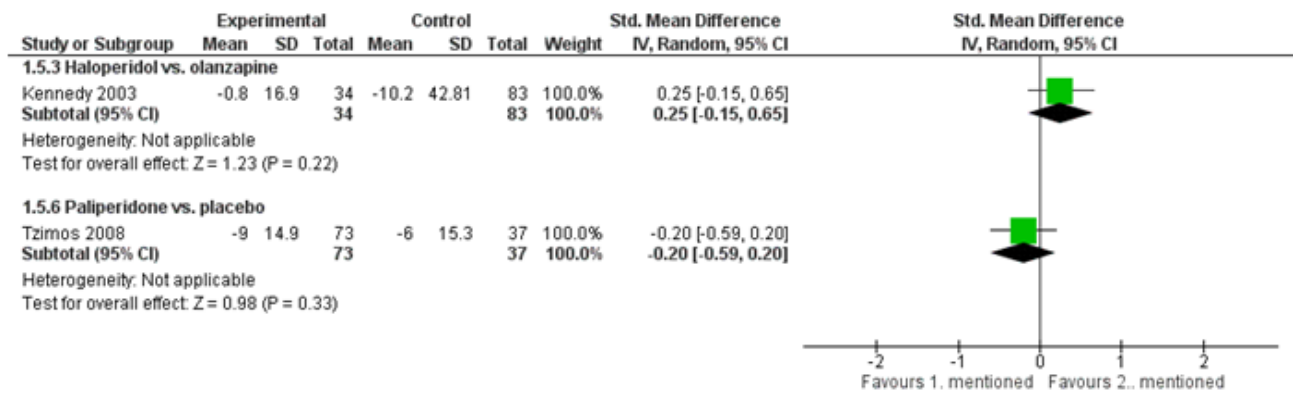


Abbildung 17: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Lebensqualität

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (grün), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein negativer Wert bedeutet eine höhere Verbesserung der Lebensqualität für das erstgenannte Medikament.

## Soziale Funktionsfähigkeit

Lediglich zwei Studien berichteten brauchbare Ergebnisdaten zur Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit (siehe Abbildung 18). Es gab nur eine placebokontrollierte Studie, die im Vergleich zu Paliperidon praktisch keinen Unterschied beobachtete (N=1, SMD -0,01, KI -0,41 bis 0,39). Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika ergab sich für Haloperidol im Vergleich zu Olanzapin nur eine nicht signifikante Überlegenheit (N=1, SMD -0,12, KI -0,52 bis 0,28).

(Krause et al. 2018a), Seite 5

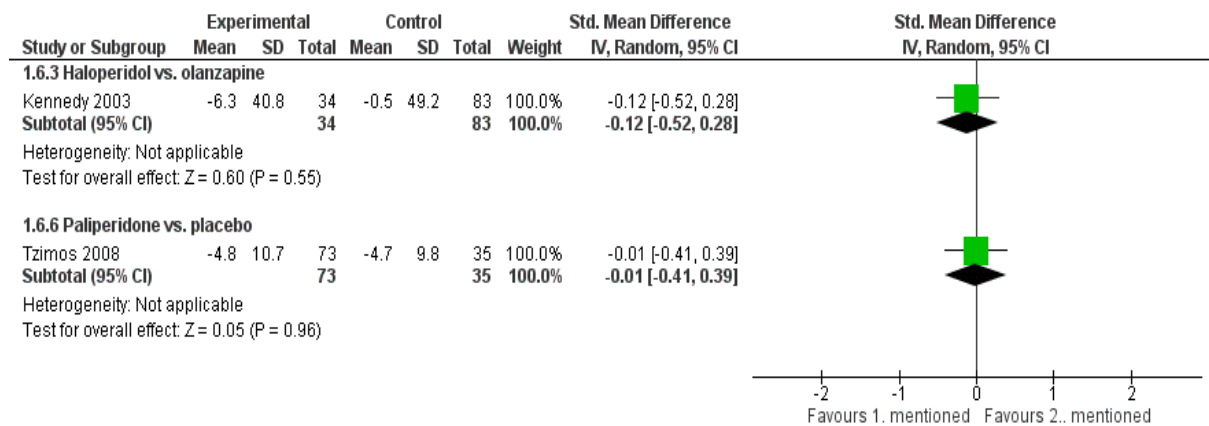


Abbildung 18: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Soziale Funktionsfähigkeit

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (grün), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein negativer Wert bedeutet eine höhere Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit für das erstgenannte Medikament.

## Prolaktinanstieg

Für den Prolaktinanstieg lieferten lediglich zwei Studien brauchbare Ergebnisdaten (siehe Abbildung 19). Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika offenbarte Olanzapin einen signifikant niedrigeren Prolaktinanstieg im Vergleich zu Haloperidol (N=1, SMD -0,66, KI -1,07 bis -0,25) und Risperidon (N=1, SMD -1,38 KI -1,80 bis -0,97).

(Krause et al. 2018a), Seite 5

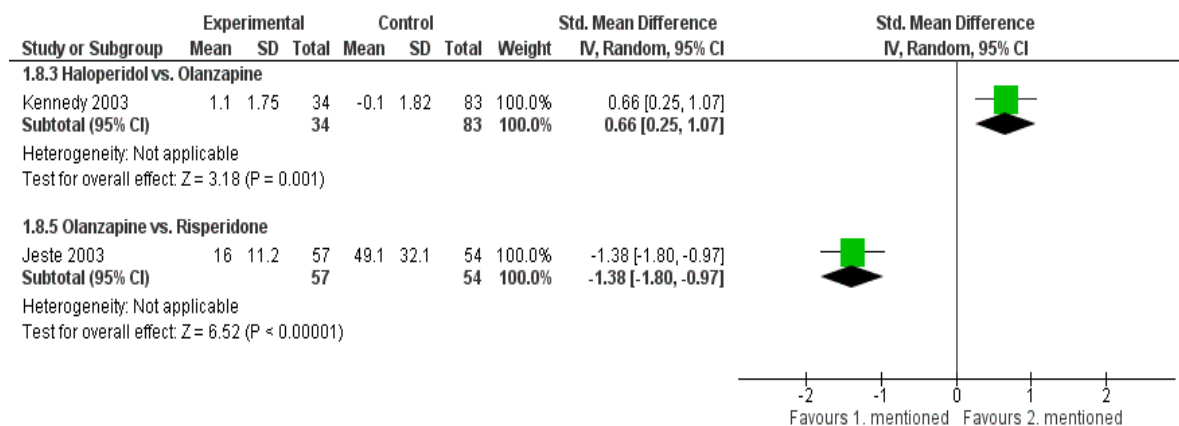


Abbildung 19: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Prolaktinanstieg

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (grün), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein negativer Wert bedeutet eine höhere Reduktion des Prolaktinspiegels für das erstgenannte Medikament.

## Gewichtszunahme

Fünf Studien berichteten über brauchbare Ergebnisdaten in Bezug auf die Gewichtszunahme (siehe Abbildung 20). Lediglich eine placebokontrollierte Studie konnte keinen Unterschied zu Paliperidon feststellen (N=1, SMD 0,00, KI -0,40 bis 0,40). Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Haloperidol und Olanzapin (N=2, SMD -0,98, KI -2,21 bis 0,25) sowie zwischen Olanzapin und Risperidon (N=2, SMD 0,42, KI -0,06 bis 0,90).

(Krause et al. 2018a), Seite 5-6

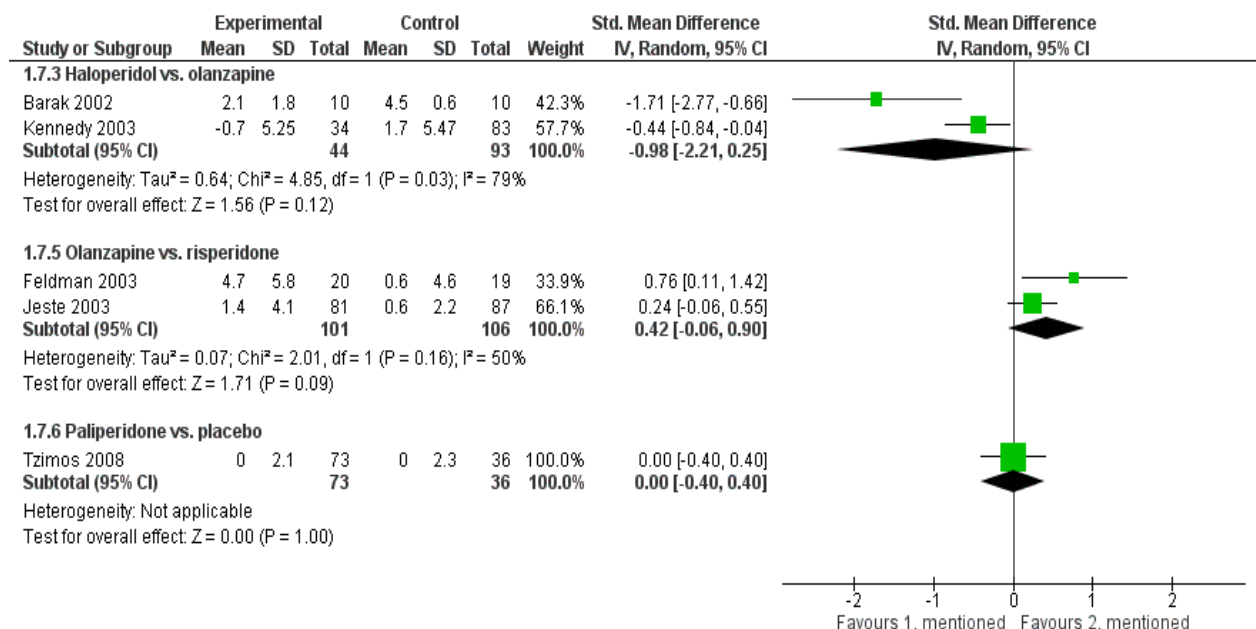


Abbildung 20: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Gewichtszunahme

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (grün), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als standardisierte Mittelwertdifferenzen dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein negativer Wert bedeutet eine höhere Reduktion Körpergewichts für das erstgenannte Medikament.

## Verwendung von mindestens einer Antiparkinson-Medikation

In vier Studien lagen verwertbare Ergebnisdaten für den Outcome „Verwendung mindestens einer Antiparkinson-Medikation“ vor (siehe Abbildung 21). Es existierte nur eine placebokontrollierte Studie, die eine nicht signifikante Überlegenheit für Paliperidon zeigte (N=1, OR 0,58, KI 0,23 bis 1,47). Wurden die verschiedenen Antipsychotika miteinander verglichen, so war Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol signifikant überlegen (N=2, OR 4,81, KI 2,11 bis 10,95). Schließlich zeigte Risperidon eine nicht signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Olanzapin (N=1, OR 1,18, KI 0,50 bis 2,80).

(Krause et al. 2018a), Seite 6

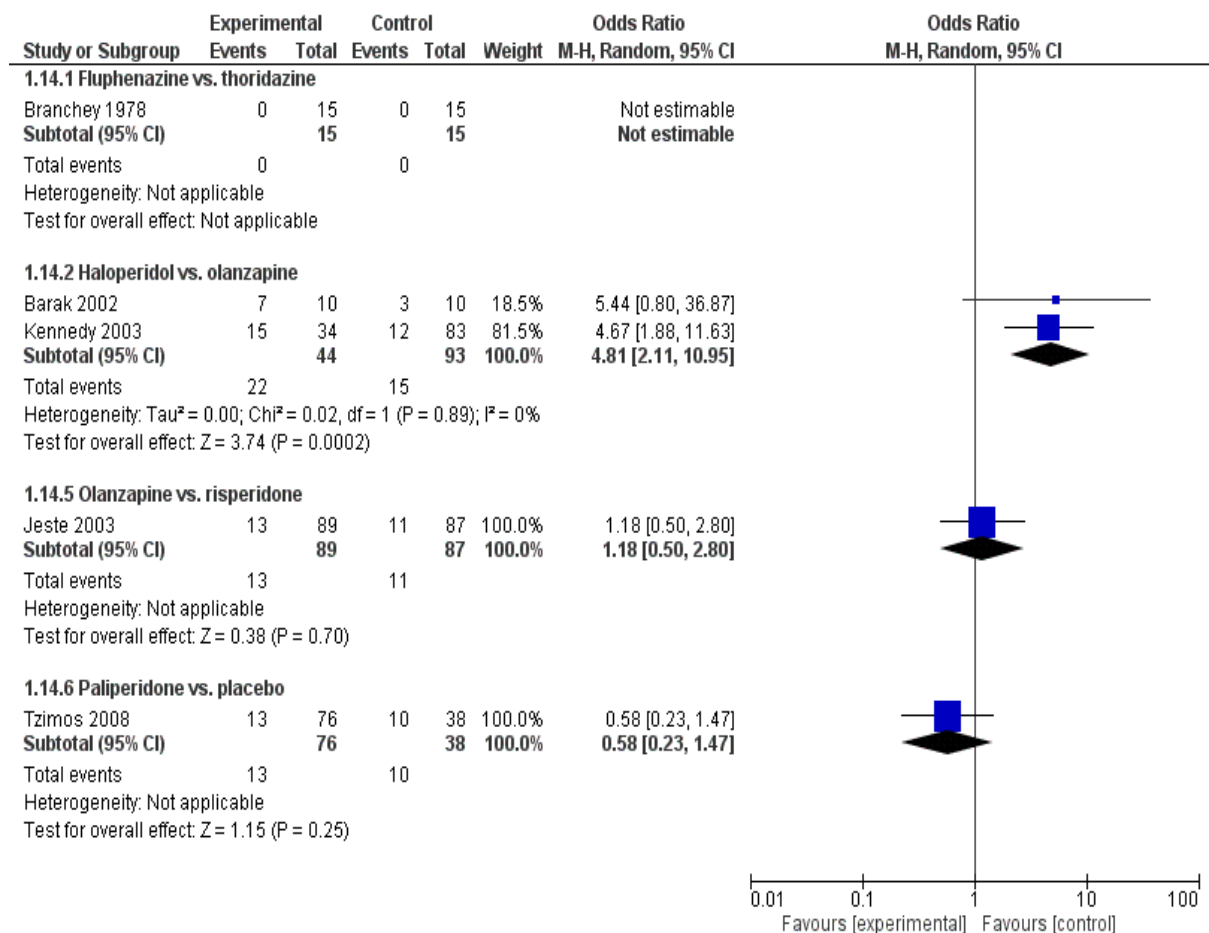


Abbildung 21: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Antiparkinson-Medikation

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (blau), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als Odds ratios dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein Wert < 1 bedeutet eine häufigere Nutzung von Antiparkinson Medikation für das erstgenannte Medikament.



## Studienabbrecher aus irgendeinem Grund

Insgesamt acht Studien berichteten über brauchbare Ergebnisdaten in Bezug auf die Anzahl der Studienabbrecher aus irgendeinem Grund (siehe Abbildung 22). Lediglich eine placebokontrollierte Studie konnte eine nicht signifikante Überlegenheit für Paliperidon zeigen ( $N = 1$ , OR 0,41, KI 0,16 bis 1,02). Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Antipsychotika war Olanzapin im Vergleich zu Risperidon signifikant akzeptabler ( $N=3$ , OR 0,54, KI 0,31 bis 0,93). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Chlorpromazin und Clozapin ( $N=1$ , OR 1,38, KI 0,17 bis 10,82), Haloperidol und Olanzapin ( $N=1$ , OR 1,00, KI 0,17 bis 5,98), Haloperidol und Risperidon ( $N=1$ , OR 7,00, KI 0,33 bis 150,06) sowie zwischen Quetiapin und Risperidon ( $N=1$ , OR 0,98, KI 0,37 bis 2,62) festgestellt.

(Krause et al. 2018a), Seite 6

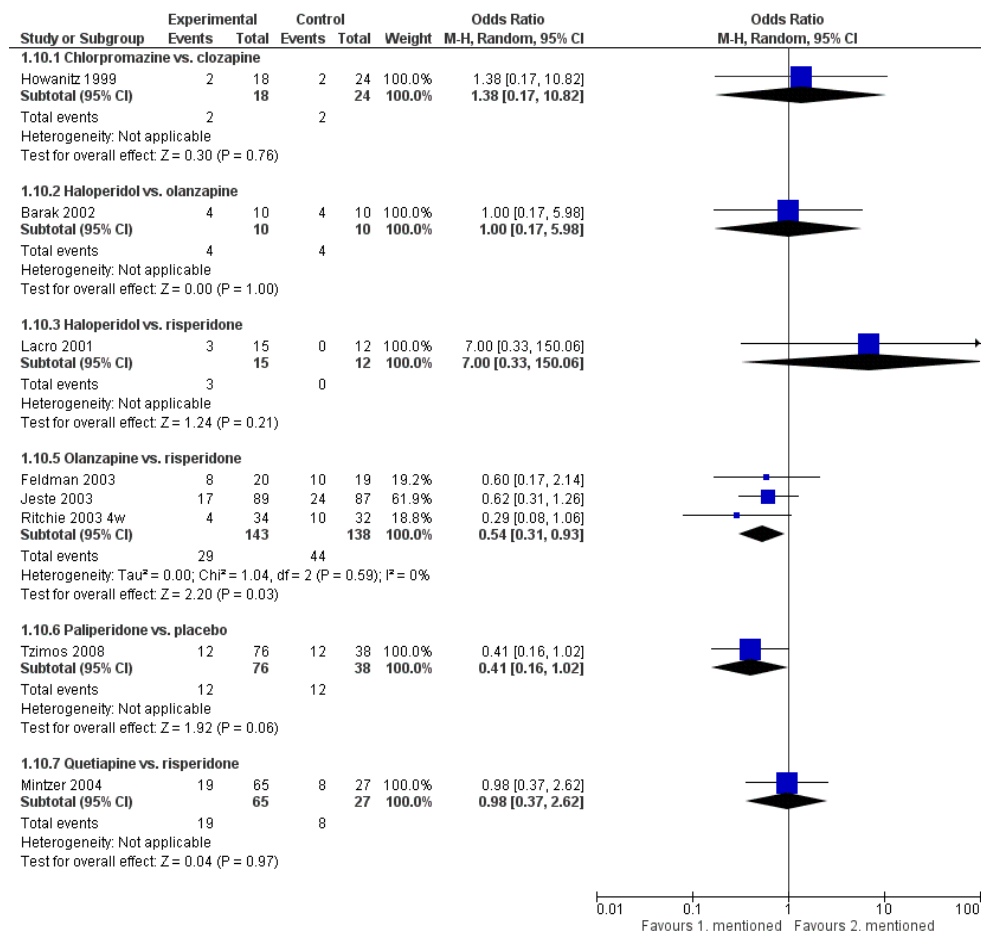


Abbildung 22: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Studienabbrecher aus irgendeinem Grund.

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (blau), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als Odds ratios dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein Wert  $< 1$  bedeutet eine häufigeren Studienabbruch für das erstgenannte Medikament.

## Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität

Fünf Studien berichteten über verwertbare Ergebnisdaten in Bezug auf die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität (siehe Abbildung 23). Es gab nur eine placebo-kontrollierte Studie, die signifikant weniger Dropouts aufgrund von Ineffektivität für Paliperidon zeigte ( $N=1$  OR 0,22, KI 0,05 bis 0,93). Wurden die verschiedenen Antipsychotika miteinander verglichen, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Haloperidol und Olanzapin ( $N=1$ , OR 0,26, KI 0,02 bis 3,06) sowie zwischen Olanzapin und Risperidon ( $N=3$ , OR 0,84, KI 0,26 bis 2,74).

(Krause et al. 2018a), Seite 7

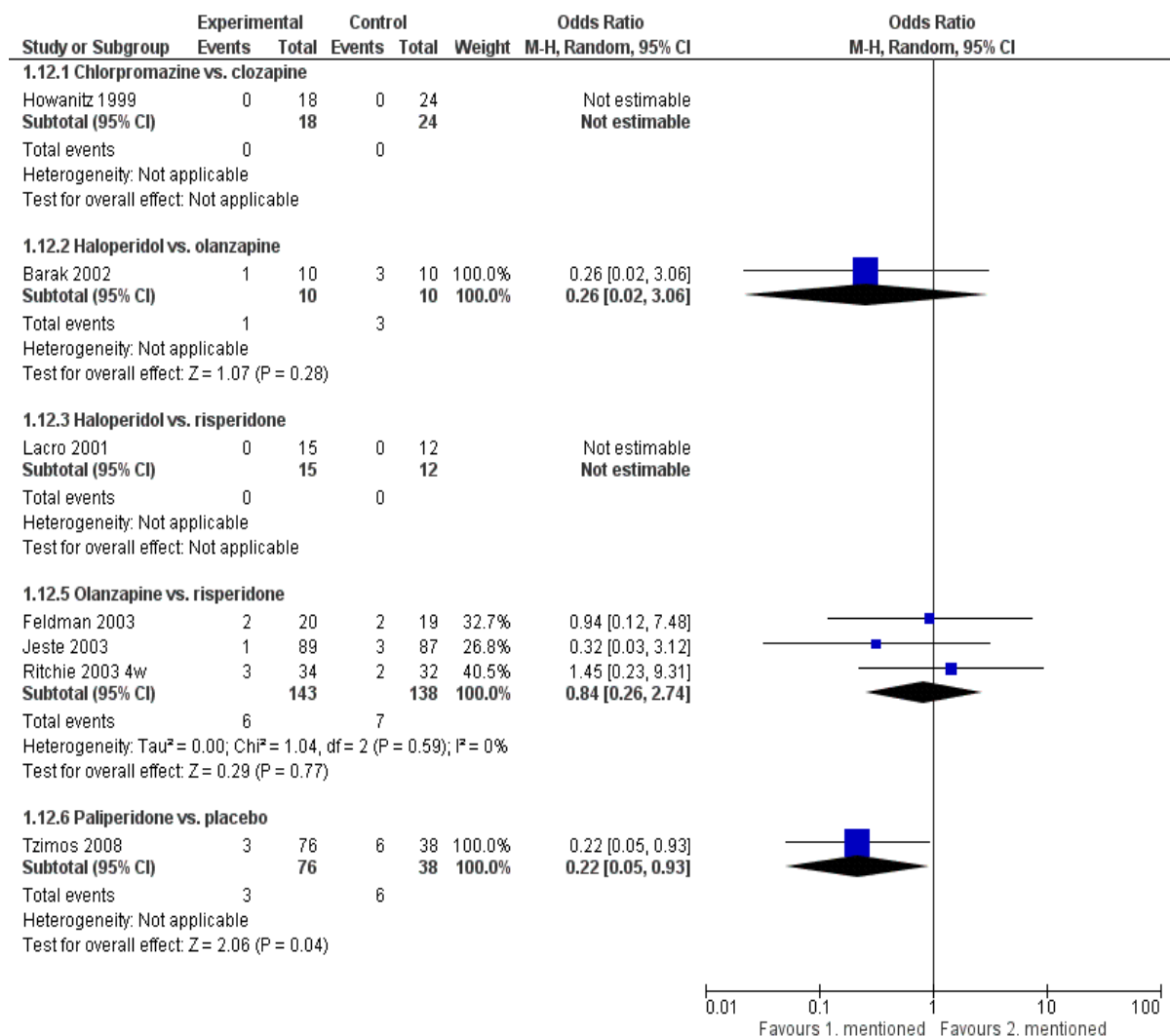


Abbildung 23: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität

Der Forest-Plot zeigt die Effekte der Einzelstudien (blau), sowie die gepoolten Effekte für alle verfügbaren Vergleiche (Rauten). Die Effekte werden als Odds ratios dargestellt. CI = Konfidenzintervall, Ein Wert  $< 1$  bedeutet eine häufigeren Studienabbruch für das erstgenannte Medikament.

## 5 Diskussion

Textabschnitte die vom Autor der Dissertation bereits in der Funktion als Erstautor englischer Sprache in einem peer reviewten internationalen Fachjournal publiziert wurden werden in kursiv dargestellt und mit der entsprechenden Referenz versehen.

In diesem Kapitel werden zunächst die Ergebnisse der beiden Subgruppen diskutiert. Darauf folgt eine übergeordnete Diskussion der Limitationen dieser Arbeit, in Bezug auf das Reporting der eingeschlossenen Studien, der Definition der Subgruppen und der Methodik der Metaanalyse bzw. Netzwerkmetaanalyse.

### 5.1 Diskussion der Subgruppen

#### 5.1.1 Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie (NMA, MA)

*Die zuvor beschriebene Netzwerkmetaanalyse liefert evidenzbasierte Hierarchien für die Wirksamkeit und Sicherheit der antipsychotischen Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie und überwindet die Hauptlimitierung konventioneller paarweiser Metaanalysen (Kennedy et al. 2007; Stafford et al. 2015). Nach Wissen des Autors und umfangreicher Recherche ist dies die derzeit größte NMA in dieser Population. Die Netzwerkmetaanalyse von Harvey et al. (Harvey et al. 2016) lässt sich hiermit nicht vergleichen, da die Anzahl der eingeschlossenen Medikamente und Studien sehr gering war. Die einzige vergleichbare Netzwerkmetaanalyse liegt mit der Arbeit von Pagsberg et al. (Pagsberg et al. 2017b) vor. Die wesentlichsten Unterschiede zwischen beiden Arbeiten bestehen darin, dass in dieser Arbeit acht weitere Studien für den primären Outcome und sechs weitere Behandlungen, insbesondere Clozapin und Lurasidon, eingeschlossen wurden. Weitere Interventionen, die in dieser Netzwerkmetaanalyse erstmalig untersucht wurden, umfassen die Antipsychotika Fluphenazin, Haloperidol, Loxapin und Thioridazin. Die Ergebnisse zweier Clozapin-Studien und zweier weiterer Studien, die Pagsberg et al. als noch laufend beschrieben (eine Lurasidon-versus-Placebo-Studie (Goldman et al. 2017a)) sowie eine Quetiapin-versus-Aripiprazol-Studie (Pagsberg et al. 2017a) konnten in diese Analyse eingeschlossen werden. Die Ergebnisse für die Interventionen, die in beiden Netzwerkmetaanalysen analysiert wurden, zeigten vergleichbare Ergebnisse.*

*(Krause et al. 2018b), Seite 668*

Die Wirksamkeitsbefunde sind bemerkenswert ähnlich zu denen einer früheren Netzwerkmetaanalyse bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die 212 RCTs und 43.049 Teilnehmer umfasste (Leucht et al. 2013). In beiden NMAs wies Clozapin die größte Effektstärke im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Gesamtsymptome auf und beide Effektgrößen waren groß SMD -1,60, KI -2,34 bis -0,86 bei Kindern und Jugendlichen und SMD -0,88, KI -1,03 bis -0,73 bei Erwachsenen. Darüber hinaus erwies sich Clozapin in beiden Analysen als signifikant wirksamer als die meisten anderen Arzneimittel. In der aktuellen NMA übertraf Clozapin auch Placebo hinsichtlich positiver und negativer Symptome, die in Leucht et al. 2013 nicht untersucht worden waren. Die Rangfolgen für die Gesamtwirksamkeit jener Antipsychotika, die in beiden NMAs enthalten waren, ähnelten sich ebenfalls. Nach Clozapin waren die nächstwirksamsten Medikamente bei Kindern und Jugendlichen Olanzapin (SMD im Vergleich zu Placebo: -0,74), Risperidon (SMD -0,62), Lurasidon (SMD -0,48), Haloperidol (SMD -0,42), Aripiprazol (SMD -0,43), Quetiapin (SMD -0,42), Paliperidon (SMD -0,42), Asenapin (SMD -0,38) und Ziprasidon (SMD -0,14). Bei Erwachsenen ergab sich folgende Hierarchie: Olanzapin (SMD -0,59), Risperidon (SMD -0,56), Paliperidon (SMD -0,50), Haloperidol (SMD -0,45), Quetiapin (SMD -0,44), Aripiprazol (SMD -0,43), Ziprasidon (SMD -0,39), Asenapin (SMD -0,38), Lurasidon (SMD -0,33). Mit Ausnahme von Lurasidon, dass bei Kindern besser wirkte als bei Erwachsenen, und Paliperidon, dass bei Erwachsenen besser abschnitt, waren diese Vergleiche bemerkenswert ähnlich. Allerdings sollte das Ranking in der Population der Kinder und Jugendlichen mit großer Vorsicht interpretiert werden, da es nur sehr wenige signifikante Unterschiede gab und die Konfidenzintervalle weitgehend überlappten. Da Haloperidol, Trifluoperazin, Loxapin und Ziprasidon außerdem nicht signifikant wirksamer waren als Placebo, können diese Arzneimittel derzeit nicht für Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie empfohlen werden.

(Krause et al. 2018b), Seite 668-669

Während frühere Übersichten und Leitlinien wegen nicht verfügbarer Daten aus kontrollierten Studien keine eindeutige Empfehlung zu Ziprasidon aussprechen konnten (Masi und Li-boni, 2011; McClellan und Stock, 2013), entsprechen die Ergebnisse dieser Arbeit denen von Pagsberg et al. (Pagsberg et al., 2017b), die sich ebenfalls gegen den Einsatz von Ziprasidon aussprachen.

*(Krause et al. 2018b), Seite 668-669*

*Bezüglich der Gewichtszunahme kann die zuvor berichtete gewichtsreduzierende Wirkung von Molindon in der erwachsenen Bevölkerung auch bei Kindern und Jugendlichen bestätigt werden (Gardos and Cole 1977). Da sich Molindon als das beste Antipsychotikum in Bezug auf den Endpunkt Gewichtszunahme erwies, stellt es eine geeignete Option bei übergewichtigen Kindern/Jugendlichen dar. Lurasidon, das im vorliegenden Bericht erstmals metaanalytisch analysiert wurde, schnitt besser ab als Risperidon, Paliperidon, Clozapin, Quetiapin und Olanzapin. Ziprasidon war im Vergleich zu Risperidon, Paliperidon, Clozapin, Quetiapin und Olanzapin bei Kindern sowie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie mit einer geringeren Gewichtszunahme assoziiert (Leucht et al. 2013), allerdings zeigte diese Arbeit ebenso wie die von Pagsberg et al. (Pagsberg et al. 2017b), dass es bei Kindern zumindest als Behandlung der ersten Wahl nicht wirksam ist. Darüber hinaus konnte auch eine Überlegenheit für Ziprasidon im Vergleich zu Asenapin bei Kindern festgestellt werden. Olanzapin war mit der höchsten Gewichtszunahme sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen assoziiert. Daher wird die Empfehlung ausgesprochen, Olanzapin in diesen vulnerablen Populationen zu vermeiden. Diese Empfehlung entspricht den aktuellen Richtlinien und früheren Übersichten (Pagsberg et al. 2017b; McClellan and Stock 2013; Masi and Liboni 2011). Auf der Grundlage einer naturalistischen Studie argumentierte beispielsweise die Leitlinie der American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) (McClellan and Stock 2013) gegen die Verwendung von Olanzapin als Behandlung der ersten Wahl und deutete außerdem eine verhaltene Verwendung von Quetiapin und Clozapin an.*

*(Krause et al. 2018b), Seite 669*

*In Bezug auf den Prolaktinanstieg konnte das Gesamtmuster der erwachsenen Patienten ebenfalls weitgehend bestätigt werden. Während sich in der erwachsenen Bevölkerung lediglich ein Trend zeigte, bewirkte Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen einen signifikant niedrigeren Anstieg des Prolaktinspiegels im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt wurde damit erklärt, dass Aripiprazol ein partieller Dopaminrezeptor-Agonist (D2, 5-HT1A) ist (Keck and McElroy 2003). In beiden Populationen rief Asenapin im Vergleich zu Placebo keine signifikant erhöhten Prolaktinkonzentrationen und in beiden Populationen einen*

*signifikant geringeren Prolaktinanstieg als Paliperidon, Haloperidol und Risperidon hervor. Im Gegensatz zur erwachsenen Population produzierte Asenapin zusammen mit Lurasidon auch weniger Prolaktin als Olanzapin bei Kindern. In beiden Gruppen war Risperidon mit einem signifikant höheren Prolaktinanstieg assoziiert als alle anderen Medikamente außer Haloperidol bei Kindern. Klinische Leitlinien und narrative Reviews beschreiben ein ähnliches Muster (The British Psychological Society 2016 (update); Masi and Liboni 2011; Pagsberg et al. 2017b). Aus diesem Grund sind Aripiprazol und Asenapin zu empfehlen, um einen Prolaktinanstieg zu vermeiden. In Übereinstimmung mit Pagsberg et al. (Pagsberg et al. 2017b) sollten hingegen Risperidon, Olanzapin und Paliperidon vermieden werden. Haloperidol, das in früheren systematischen Übersichtsarbeiten nicht enthalten war, sollte ebenfalls nicht angewendet werden, wenn Bedenken hinsichtlich einer Prolaktinerhöhung bestehen.*

*(Krause et al. 2018b), Seite 669*

*In Bezug auf die Sedierung bestand das Hauptergebnis darin, dass die meisten Medikamente diese Nebenwirkung häufiger hervorriefen als Placebo. Abgesehen von diesem Ergebnis lagen nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Medikamenten vor, außer dass Clozapin sedierender war als Haloperidol und Quetiapin. Der Befund, dass Quetiapin auch weniger sedierend wirkt als Loxapin und Asenapin, sollte nicht überbewertet werden, da dieses Ergebnis ausschließlich auf indirekter Evidenz beruht. Dieser Mangel an signifikanten Unterschieden könnte ein Grund dafür sein, dass Richtlinien und andere Reviews keine detaillierten Empfehlungen dazu geben, welches Medikament bevorzugt werden sollte (Kendall et al. 2013; Masi and Liboni 2011; Pagsberg et al. 2017b). Eine evidenzbasierte Botschaft für Kliniker ist daher, dass sie die Tatsache berücksichtigen sollten, dass die meisten Antipsychotika die Sedierung erhöhen.*

*(Krause et al. 2018b), Seite 669*

*Für die Verwendung von Antiparkinson-Medikamenten oder das Auftreten von mindestens einer extrapyramidalen Nebenwirkung lagen wenige signifikante Unterschiede vor. In mindestens einer Analyse (paarweiser oder Netzwerkmetaanalyse) wurde deutlich, dass*

*Haloperidol, Loxapin, Paliperidon, Risperidon und Quetiapin häufiger solche Nebenwirkungen verursachen als Placebo. Nur Aripiprazol schnitt in dieser Hinsicht schlechter ab als Quetiapin. Es wäre zu erwarten gewesen, dass Haloperidol schlechter wirkt als alle anderen Medikamente, allerdings gab es nur drei kleine Studien (Stichprobengrößen zwischen 31 und 50 Teilnehmern), die dieses Medikament mit Loxapin, Risperidon und Olanzapin verglichen. Darüber hinaus waren die meisten eingeschlossenen Medikamente Antipsychotika mit Wirkmechanismen, die ein relativ geringes Risiko für extrapyramidale Nebenwirkungen aufweisen (z. B. D2, 5-HT2-Rezeptorantagonisten D2, 5-HT1A, partieller Agonist gemäß NbN), was das Aufzeigen von Unterschieden zwischen den Medikamenten maßgeblich erschwert. Dieser Mangel an Studien und signifikanten Unterschieden könnte ein Grund dafür sein, warum Masi et al. (Masi and Liboni 2011) in ihrem Review keine Empfehlungen zu diesen Endpunkten gegeben haben.*

*(Krause et al. 2018b), Seite 669*

*Eine der wesentlichsten Einschränkungen ist die begrenzte verfügbare Evidenz. Für viele Antipsychotika wurde keine einzige randomisierte kontrollierte Studie identifiziert und für einige eingeschlossene Interventionen war nur eine einzige Studie verfügbar. Die Ergebnisberichterstattung vieler Studien war ebenfalls unzureichend, insbesondere im Hinblick auf die Endpunkte, die die Sicherheit der Medikamente betreffen. Ähnlich wie bei einer Metaanalyse placebokontrollierter Studien an Erwachsenen (Leucht et al., 2017) berichteten nur wenige Studien über Lebensqualität und soziale Funktionsfähigkeit. Es ist demnach möglich, dass diese Endpunkte für Patienten bedeutsamer sind als die bloße Reduktion von positiven Symptomen (Arango, 2015). Daher wird von Seiten der Geldgeber auch zunehmend gefordert, dass diese Endpunkte untersucht werden. Diese Lücke sollte durch zukünftige Studien geschlossen werden. Da es für die meisten Vergleiche nur wenige Studien gab und oft nur einzelne Studien vorlagen, war es nicht möglich, diese auf Transitivität zu prüfen oder die vordefinierten Metaregressionen durchzuführen. Inkonsistenz – ein statistisches Zeichen für eine mögliche Intransitivität wurde nur für den Endpunkt „Studienabbrucher aus irgendeinem Grund“ gefunden. Obwohl drei verschiedene Tests zur Beurteilung der Inkonsistenz durchgeführt wurden, ist die statistische Aussagekraft dieser Methoden begrenzt. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien war auch die Bewertung kleiner Stu-*

*dieneffekte durch die Erstellung von Funnel-Plots nicht möglich. Da ein großer Teil der NMA-Ergebnisse auf indirekter Evidenz beruht, sollten die Ergebnisse der NMA und insbesondere des SUCRA-Rankings mit großer Vorsicht interpretiert werden. Daher wurde der Fokus auf signifikante Unterschiede statt auf Rankings gelegt und die NMA-Ergebnisse immer zusammen mit den Effekten in den paarweisen Metaanalysen betrachtet. Aus all diesen Gründen ist es wahrscheinlich, dass sich die Evidenz ändern wird, sobald weitere Studien veröffentlicht wurden. Da alle Studien bei Patienten mit Exazerbationen von positiven Symptomen durchgeführt wurden, ist es wahrscheinlich, dass die Reduzierung der Negativsymptomatik häufig auf sogenannte sekundäre negative Symptome zurückzuführen ist. Patienten, die an Halluzinationen und Wahnvorstellungen leiden, sind möglicherweise so stark von diesen positiven Symptomen betroffen, dass sie sich aus sozialen Interaktionen zurückziehen. Solche sekundären Negativsymptome können sich dann parallel mit Reduktionen positiver Symptome verbessern (Krause et al., 2018).*

*(Krause et al. 2018b), Seite 670*

Da es sich dabei um ein hochkomplexes Thema handelt, wurde die Behandlung von Negativsymptomen in einer eigenen Metaanalyse analysiert, die speziell Patienten untersucht, bei denen die Negativsymptomatik besonders im Vordergrund steht.

*Insgesamt hinkt die verfügbare Evidenz zur Wirkung und Sicherheit von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie derjenigen in der Erwachsenenpsychiatrie hinterher (Arango, 2015). Ein umfassender Review (Arango, 2015) hat elegant herausgearbeitet, dass dies eine verpasste Chance darstellt. Im Wesentlichen argumentierte dieser, dass, obwohl viele psychische Störungen erst im Erwachsenenalter auftreten, die biologischen Ursachen jedoch bereits in der Kindheit vorhanden sind. So kommen Behandlung und Forschung bei Erwachsenen häufig zu spät. Zukünftige Forschung sollte daher nicht nur Interventionen testen, die bei erwachsenen Patienten bereits erfolgreich evaluiert wurden. Um abnormale Prozesse während der Entwicklung von Kindern und Heranwachsenden im Kontext der Myelinisierung positiv zu beeinflussen, können Synapsenretraktion und Interneuron-Aktivität eher eine Chance für die Entwicklung wahrhaft präventiver und kurativer Interventionen sein (Arango, 2015). Eine solche Forschung sollte andere Wirkungsmechanismen als die Erhöhung oder Verringerung von Monoaminen anstreben. Es sollten neuar-*



tige Ansätze wie der computergestützte Ansatz zur Entdeckung neuer Medikamente *in silico* (Lussier und Chen, 2011) verwendet und weitere Behandlungen als die derzeit verwendeten ausprobiert werden (Arango, 2015). Darüber hinaus sollten neueste Fortschritte in der Genetik und Epigenetik umgesetzt werden. Das Feld sollte von seltenen Ein-Gen-Störungen mit mentalen Manifestationen wie dem fragilen X-Syndrom lernen und es sollten vermehrt Alternativen zur Psychopharmakologie wie Neurofeedback, transmagnetische Stimulation und Sporttherapie getestet werden (Arango, 2015). In ähnlicher Weise schlagen Nutt und Need 2014 (Nutt and Need, 2014) vor, aktuelle dopaminerge Medikamente zu verbessern, das Verständnis von Clozapin zu betonen, Neuroimaging in der Arzneimittelforschung zu implementieren und spezifische Symptome (z. B. Kognition) anzusprechen.

Kliniker können diese Ergebnisse, die bereits in einem internationalen peer-reviewten Journal publiziert wurden, verwenden, um die beste Behandlung unter Berücksichtigung der Umstände und Vorlieben des einzelnen Patienten zu finden. Da zwischen den Medikamenten nur wenige Wirksamkeitsunterschiede beobachtet wurden, sollte sich die Behandlungswahl primär an den Nebenwirkungen orientieren. Dennoch schnitt Clozapin, das für behandlungsresistente Patienten reserviert ist, insgesamt besser ab als die meisten Medikamente; Ziprasidon ist aufgrund der fehlenden Überlegenheit im Vergleich zu Placebo nicht zu empfehlen und für die meisten älteren Medikamente sind die Wirksamkeitsdaten nicht ausreichend. Aufgrund des hohen Risikos der Gewichtszunahme ist Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen keine gute Wahl für die Behandlung von Schizophrenie, wobei auch Clozapin und Quetiapin eine starke Gewichtserhöhung im Vergleich zu Placebo hervorriefen (SMDs > 0,8). Nur Molindon, Lurasidon und Ziprasidon gelten als unbedenklich in Bezug auf den Einfluss auf das Körpergewicht. Die meisten Medikamente sind sedierend und selbst vergleichsweise sichere Antipsychotika wie Aripiprazol und Quetiapin können bei dieser anfälligen Bevölkerung extrapyramidale Symptome hervorrufen. Problematisch ist auch die Behandlung mit Risperidon, Haloperidol, Olanzapin und Paliperidon aufgrund ihrer hohen Neigung zur Prolaktinerhöhung.

(Krause et al. 2018b), Seite 670

### **5.1.2 Hochaltrige Patienten mit Schizophrenie (MA)**

*Nach bestem Wissen des Autors ist dies die erste systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse bezüglich der Wirkungen von Antipsychotika bei älteren Menschen mit Schizophrenie. Die Haupteckenkenntnisse bestehen darin, dass Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol signifikant wirksamer ist. Dieser Befund ergab sich basierend auf zwei Studien, von denen eine wegen der geringen Stichprobengröße keine signifikanten Effekte zeigen konnte (N = 20). Darüber hinaus zeigte Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol eine signifikante Überlegenheit für die Reduktion von negativen Symptomen. So bewirkte es signifikant höhere Ansprechraten, einen niedrigeren Prolaktinanstieg und eine seltenere Verwendung von Antiparkinson-Medikamenten. Während die einzige placebokontrollierte Studie, in der Paliperidon untersucht wurde, keinen signifikanten Effekt auf irgendwelche Schizophreniesymptome feststellen konnte, war die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität in der Paliperidongruppe signifikant niedriger.*

*(Krause et al. 2018a), Seite 7-8*

*Die Unterschiede zwischen den Antipsychotika der zweiten Generation und der ersten Generation wurden bewusst nicht als Klassen untersucht, da diese Klassifikation durch Gesellschaften wie die European and American Colleges of Neuropsychopharmacology durch die Neuroscience Based Nomenclature (NbN) ersetzt wurde (Zohar et al. 2014).*

*(Krause et al. 2018a), Seite 7-8*

*Wie stimmen diese Ergebnisse mit dem überein, was über die Wirksamkeit anderer pharmakologischer Behandlungen für die allgemeine Population bekannt ist? In einer großen Netzwerkmetaanalyse mit 212 RCTs und insgesamt 43.049 Patienten in der Allgemeinbevölkerung (mittleres Alter 38,4) waren die Befunde vergleichbar, obwohl unterschiedliche Effektstärken vorlagen. Während die NMA in der allgemeinen Population eine geringe Überlegenheit für Olanzapin verglichen mit Haloperidol (SMD -0,14, KI, -0,21 bis -0,08) zeigte, wurde in der hier vorliegenden Metaanalyse zu älteren Patienten (SMD) ein moderater Effekt für Olanzapin (SMD -0,47, KI -0,84 bis -0,10) gefunden. In Bezug auf den Prolaktinanstieg offenbart die Subgruppe der alten Patienten signifikante Unterschiede zwischen Olanzapin im Vergleich zu Risperidon (SMD -1,38, KI -1,80 bis -0,97) und Haloperidol (SMD -0,66, KI -1,07 bis -0,25), während die Effekte für die allgemeine Population etwas kleiner, aber im selben Bereich waren: Olanzapin im Vergleich zu Risperidon (SMD -*

1,09, KI -1,28 bis -0,90) und Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol (SMD -0,56, KI -0,73 bis -0,40).

*(Krause et al. 2018a), Seite 8-9*

Die begrenzte verfügbare Evidenz zur Behandlung von älteren Patienten mit Schizophrenie deutet darauf hin, dass es keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zur allgemeinen Population gibt. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass für viele Outcomes keine ausreichende Datengrundlage vorhanden ist, um dies gesichert beurteilen zu können.

*Die vorliegende Metaanalyse ist nicht ohne Einschränkungen. Für viele Vergleiche war nur eine Studie verfügbar. Dies ist zwar kein Grund, ihre Effektstärken nicht systematisch darzustellen und zu überprüfen. Es ist jedoch vorstellbar, dass einige Vergleiche signifikante Auswirkungen zeigen könnten, wenn die statistische Power erhöht würde. Es zeigte sich, dass Daten über wichtige Nebenwirkungen wie QTC-Verlängerung, Prolaktinanstieg oder die Verwendung von mindestens einer Antiparkinson-Medikation in den ursprünglichen Studien oft nicht berichtet wurden. Ein Grund für die seltene Berichterstattung für diese Ergebnisse liegt sicher darin, dass die meisten der eingeschlossenen Publikationen nur Subgruppenanalysen größerer Studien darstellten und oft in Abstracts präsentiert wurden. Damit lässt sich auch die hohe Häufigkeit für mögliches Biasrisiko und kleinen Stichprobengrößen erklären.*

*(Krause et al. 2018a), Seite 9*

*Ebenso gilt es zu erwähnen, dass die eingeschlossenen Studien sehr heterogene Definitionen von „älteren Menschen“ verwendeten. Das Mindestalter lag zwischen 46 und 65 Jahren und das Durchschnittsalter zwischen 57 und 73 Jahren. Nur drei von achtzehn eingeschlossenen Studien umfassten Patienten mit einem Mindestalter von 65. Die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) und die Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen (BAG) entwickelten eine Definition des geriatrischen Patienten (Sieber 2007), die vor allem ein Alter von über 70 Jahren und eine hohe Multimorbidität einschließt. Aufgrund der Kenntnis dieser Definition führender Organisationen wurde erwartet, dass der Großteil der Studien ein sehr ähnliches*

*Verständnis des Begriffes „elderly patients“ haben würden. Das kalendarische Alter führt im Allgemeinen immer weniger zu klinisch relevanten Unterschieden. Vielmehr sind es Charakteristika wie Multimorbidität und „frailty“ (Fried et al. 2001), die klinisch relevante Unterschiede der Patienten darstellen und eine angepassten Pharmakotherapie zur Behandlung von Schizophrenie begründen. Daher sollten sich weitere Studien auf ältere Patienten konzentrieren, die nach der Definition von DGG, DGGG und BAG als geriatrische Patienten mit hoher Komorbidität oder Schwäche charakterisiert sind (Sieber 2007).*

*(Krause et al. 2018a), Seite 9*

## **5.2 GRENZEN DER ARBEIT**

### **5.2.1 Reporting der eingeschlossenen Studien**

Wie bereits in der Diskussion der beiden Subgruppen beschrieben, liegt die Hauptlimitierung dieser Arbeit in der vergleichsweise geringen Studienlage zu Patienten mit Schizophrenie in besonders niedrigem oder hohem Lebensalter. Wie zu vermuten war, gab es nur verhältnismäßig wenige Studien, die die Wirkung von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen oder alten Patienten mit Schizophrenie untersuchen. Zusätzlich handelte es sich häufig um Subgruppenanalysen größerer Studien, für die Ergebnisse oft nur in Form von Konferenzabstracts vorlagen. Dies führte dazu, dass in einem Großteil der eingeschlossenen Studien nur unvollständige Informationen zur relevanten Subgruppe vorlagen. Häufig fehlten bereits relevante Angaben wie z. B. diverse Baseline-Charakteristika oder die Anzahl der Patienten für die jeweiligen Subgruppen. Darüber hinaus wurden häufig nur bestimmte Outcomes berichtet. Dieses Problem wurde besonders deutlich in der Subgruppe der älteren Patienten, da diese häufiger ursprünglich in größeren Studien eingeschlossen wurden und als Nebenpublikationen separat analysiert wurde. Dies spiegelt sich unter anderem durch die häufige Bewertung des Bias-Risikos mit „unklar“ wieder.

### **5.2.2 Definition der Subgruppen**

Eine weitere Limitation liegt mit der in den Primärstudien heterogenen Definition der Subgruppen vor. Besonders der Begriff „elderly“ wurde sehr unterschiedlich verwendet. So umfassten die Einschlusskriterien der Studien dieser Subgruppe Patienten mit einem

Mindestalter von 46 bis 65 Jahren. Speziell in dieser Gruppe sollten neben dem kalendrischen Alter auch das biologische Alter, das Charakteristika wie Multimorbidität und frailty berücksichtigt, in die Definition miteinbezogen werden, da davon auszugehen ist, dass diese Eigenschaften ursächlich für potenzielle Unterschiede in der Effektivität und Sicherheit der Pharmakotherapie sind. Die Subgruppe Kinder und Jugendliche wies per Definitionen bereits eine gewisse Heterogenität auf. Somit reichte das mittlere Alter in den eingeschlossenen Studien von knapp acht bis über achtzehn Jahre.

### **5.2.3 Metaanalysen, Netzwerkmetaanalysen**

Die Qualität und der Nutzen einer Metaanalyse oder Netzwerkmetaanalyse hängen zu einem großen Teil davon ab, wie gut die zur Verfügung stehende Studienlage ist. In diesem Fall erweist sich die verfügbare Evidenz, wie bereits in dieser Arbeit aufgezeigt wurde, für viele Interventionen als unzureichend. Die vorliegende Arbeit zeigt diese Lücken auf und konnte diese vereinzelt schließen, indem im Rahmen der Netzwerkmetaanalysen die indirekten Effekte für fehlende Direktvergleiche berechnet wurden. Weitere Limitierungen der angewendeten Methodik stehen ebenfalls im Zusammenhang mit der geringen Studienlage. Einige zusätzliche statistische Analysen wie z. B. die Erstellung von Metaregressionen, Subgruppenanalysen und die Untersuchung des Publikationsbias' im Rahmen von Funnel-Plot-Analysen war aufgrund der geringen Anzahl der Studien für die einzelnen Vergleiche häufig nicht sinnvoll. Da ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen wurden, konnte keine Evidenz aus Studien unter naturalistischen Bedingungen mit in die Ergebnisse einfließen.

## 6 Abbildungs-, Tabellen-, Abkürzungsverzeichnis

### 6.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Kategoriensystem .....	24
Abbildung 2: PRISMA-Diagramm der Studienelektion (Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie) .....	33
Abbildung 3: PRISMA-Diagramm der Studienelektion (alte Patienten mit Schizophrenie) .....	34
Abbildung 4: Risk of Bias Table: Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie .....	45
Abbildung 5: Risk of Bias Summary: Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie .....	46
Abbildung 6: Risk of Bias Table: Alte Patienten mit Schizophrenie .....	47
Abbildung 7: Risk of Bias Summary: Alte Patienten mit Schizophrenie .....	48
Abbildung 8: Netzwerkplot der Gesamtsymptomatik bei Kindern und Jugendlichen .....	49
Abbildung 9: Paarweise Metaanalyse: Lebensqualität (Medikament vs. Placebo) .....	64
Abbildung 10: Paarweise Metaanalyse: Soziale Funktion (Medikament vs. Placebo) .....	65
Abbildung 11: Netzwerkplot der Gesamtsymptomatik bei alten Patienten .....	68
Abbildung 12: Forest-Plot der Gesamtsymptomatik bei alten Patienten .....	70
Abbildung 13: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Ansprechraten .....	71
Abbildung 14: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Positivsymptomatik .....	72
Abbildung 15: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Negativsymptomatik .....	73
Abbildung 16: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Depressive Symptomatik .....	74
Abbildung 17: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Lebensqualität .....	75
Abbildung 18: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Soziale Funktionsfähigkeit .....	76
Abbildung 19: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Prolaktinanstieg .....	77
Abbildung 20: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Gewichtszunahme .....	78
Abbildung 21: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Antiparkinson-Medikation .....	79
Abbildung 22: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Studienabbrecher aus irgendeinem Grund .....	80
Abbildung 23: Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse: Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität .....	81
Abbildung 24: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Positivsymptomatik .....	156
Abbildung 25: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Negativsymptomatik .....	157
Abbildung 26: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher insgesamt .....	158
Abbildung 27: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität .....	159
Abbildung 28: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Ansprechrate .....	160

Abbildung 29: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Antiparkinson-Medikation .....	161
Abbildung 30: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Sedierung .....	162
Abbildung 31: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Gewichtszunahme .....	163
Abbildung 32: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Prolaktinerhöhung .....	164
Abbildung 33: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) - Gesamtsymptomatik .....	165
Abbildung 34: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) - Positivsymptomatik .....	166
Abbildung 35: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) – Negativsymptomatik.....	167
Abbildung 36: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher insgesamt .....	168
Abbildung 37: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität.....	169
Abbildung 38: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) - Ansprechrate .....	170
Abbildung 39: Cumulative Ranking Curve (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Gesamtsymptomatik.....	171
Abbildung 40: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Positivsymptomatik .....	172
Abbildung 41: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Negativsymptomatik.....	173
Abbildung 42: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher insgesamt .....	174
Abbildung 43: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität.....	175
Abbildung 44: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Ansprechrate .....	176
Abbildung 45: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Antiparkinson-Medikation .....	177
Abbildung 46: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Sedierung .....	178
Abbildung 47: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Gewichtszunahme .....	179
Abbildung 48: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Prolaktinerhöhung .....	180

## 6.2 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Suchstrategie in PubMed .....	20
Tabelle 2: Übersicht der Treffer nach Datenbanken der initialen Suche .....	35
Tabelle 3: Studiencharakteristika (Kinder und Jugendliche) .....	38
Tabelle 4: Studiencharakteristika (alte Patienten) .....	42
Tabelle 5: Reduktion der Gesamtsymptomatik (blau); Studienabbrecher Gesamt (rot) .....	52
Tabelle 6: Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität (blau), Responder (rot) .....	55
Tabelle 7: Positivsymptome (blau); Negativsymptome (rot) .....	58
Tabelle 8: Gewichtszunahme (blau); Prolaktinerhöhung (rot).....	61
Tabelle 9: Sedierung (blau), Antiparkinson-Medikation (rot) .....	63

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Test auf Inkonsistenz ..... 66

Tabelle 11: Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt (unverblindete Studien ausgeschlossen)..... 67

### 6.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BAG	Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen
CI/KI	Confidence interval/Konfidenzintervall
DALY	Disability-adjusted Life Year
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie
MA	Metaanalyse
N	Anzahl der Studien
n	Anzahl der Studienteilnehmer
n. a.	Not available
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert/Signifikanzniveau
PANSS	Positive and Negative Symptom Scale
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SUCRA	Surface Under the Cumulative Ranking Curve



## 7 Literaturverzeichnis

### PUBLICATION BIBLIOGRAPHY

---

Andia, I.; Zumarraga, M.; Zabalo, M. J.; Bulbena, A.; Davila, R. (1998): Differential effect of haloperidol and clozapine on plasma homovanillic acid in elderly schizophrenic patients with or without tardive dyskinesia. In *Biol Psychiatry* 43 (1), pp. 20–23.

Andreas, Sylke; Schulz, Holger; Volkert, Jana; Dehoust, Maria; Sehner, Susanne; Suling, Anna et al. (2017): Prevalence of mental disorders in elderly people. The European MentDis\_ICF65+ study. In *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 210 (2), pp. 125–131. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.180463.

Arango, Celso (2015): Present and future of developmental neuropsychopharmacology. In *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (5), pp. 703–712. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.003.

Bagadia, V. N.; Shah, L. P.; Abhyankar, R. R. (1980): A double-blind controlled trial of loxapine and trifluoperazine in adolescent schizophrenia. In *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 27 (6 II), pp. 886–896.

Barak, Y.; Shamir, E.; Weizman, R. (2000): Risperidone compared with typical neuroleptic treatment in elderly schizophrenic patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology (Abstracts of the XXIIInd CINP Congress, Brussels, Belgium, July 9-13, 2000)* (3) (Suppl 1), S122.

Barak, Y.; Shamir, E.; Zemishlani, H.; Mirecki, I.; Toren, P.; Weizman, R. (2002): Olanzapine vs. haloperidol in the treatment of elderly chronic schizophrenia patients. In *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 (6), pp. 1199–1202.

Baumann, N. (2016): How to use the medical subject headings (MeSH). In *International journal of clinical practice* 70 (2), pp. 171–174. DOI: 10.1111/ijcp.12767.

Berger, Mathias (Ed.) (2014): *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie - inkl. Online-Version - mit Zugang zum Elsevier-Portal*. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier.

Berman, Ileana; Merson, Amalia; Allan, Edward; Alexis, Charles; Losonczy, Miklos (1995): Effect of risperidone on cognitive performance in elderly schizophrenic patients. A double-blind comparison study with haloperidol. In *Psychopharmacol Bull* 31 (3), p. 552.

Bora, G. (1968): Comparison of dosage ranges of carphenazine and trifluoperazine in elderly chronic schizophrenics. In *Dis Nerv Syst* 29 (10), pp. 695–697.

Branchey, M. H.; Lee, J. H.; Amin, R.; Simpson, G. M. (1978): High- and low-potency neuroleptics in elderly psychiatric patients. In *Jama* 239 (18), pp. 1860–1862.

Briles, John J.; Rosenberg, David R.; Brooks, Beth Ann; Roberts, Mary W.; Diwadkar, Vaibhav A. (2012): Review of the safety of second-generation antipsychotics: are they really "atypically" safe for youth and adults? In *The primary care companion for CNS disorders* 14 (3). DOI: 10.4088/PCC.11r01298.

Buchberger, B.; Elm, E. von; Gartlehner, G.; Huppertz, H.; Antes, G.; Wasem, J.; Meerpohl, J. J. (2014): Bewertung des Risikos für Bias in kontrollierten Studien. In *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57 (12), pp. 1432–1438. DOI: 10.1007/s00103-014-2065-6.

- Bucher, H. C.; Guyatt, G. H.; Griffith, L. E.; Walter, S. D. (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. In *Journal of clinical epidemiology* 50 (6), pp. 683–691.
- Burd, L.; Kerbeshian, J. (1987): A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. In *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 26 (3), pp. 347–350. DOI: 10.1097/00004583-198705000-00012.
- Carpenter, W. T.; Buchanan, R. W. (1994): Schizophrenia. In *N.Eng.J.Med.* 330, pp. 681–690.
- Chenot, Jean-François (2009): Cluster-randomisierte Studien. Eine wichtige Methode in der allgemeinenmedizinischen Forschung. In *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 103 (7), pp. 475–480. DOI: 10.1016/j.zefq.2009.07.004.
- Cipriani, A.; Higgins, J. P.; Geddes, JR; Salanti, G. (2013): Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. In *Annals of internal medicine* 159 (2), pp. 130–137. DOI: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008.
- Claghorn, J. L. (1972): A double-blind comparison of haloperidol (Haldol) and thioridazine (Mellaril) in outpatient children. In *Curr Ther Res Clin Exp* 14 (12), pp. 785–789.
- Colenda, Christopher C.; Mickus, Maureen A.; Marcus, Steven C.; Tanielian, Terri L.; Pincus, Harold A. (2002): Comparison of adult and geriatric psychiatric practice patterns: findings from the American Psychiatric Association's Practice Research Network. In *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 10 (5), pp. 609–617.
- Couban, Rachel (2016): Covidence and Rayyan. In *J Can Health Libr Assoc* 37 (3). DOI: 10.5596/c16-025.
- Dias, S.; Welton, N. J.; Caldwell, D. M.; Ades, A. E. (2010): Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. In *Statistics in medicine* 29 (7-8), pp. 932–944. DOI: 10.1002/sim.3767.
- Divine, G. W.; Brown, J. T.; Frazier, L. M. (1992): The unit of analysis error in studies about physicians' patient care behavior. In *Journal of general internal medicine* 7 (6), pp. 623–629.
- Elbourne, Diana R.; Altman, Douglas G.; Higgins, Julian P. T.; Curtin, Francois; Worthington, Helen V.; Vail, Andy (2002): Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. In *International journal of epidemiology* 31 (1), pp. 140–149.
- Engelhardt, D. M.; Polizos, P.; Waizer, J.; Hoffman, S. P. (1973): A double blind comparison of fluphenazine and haloperidol in outpatient schizophrenic children. In *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 3 (2), pp. 128–137. DOI: 10.1007/BF01537988.
- Faretra, Gloria; Dooher, Lillian; Dowling, Jean (1970): Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children. In *The American journal of psychiatry* 126 (11), pp. 1670–1673.
- Feldman, P. D.; Kaiser, C. J.; Kennedy, J. S.; Sutton, V. K.; Tran, P. V.; Tollefson, G. D. et al. (2003): Comparison of risperidone and olanzapine in the control of negative symptoms of chronic schizophrenia and related psychotic disorders in patients aged 50 to 65 years. In *J Clin Psychiatry* 64 (9), pp. 998–1004.
- Findling, R. L.; Cavus, I.; Pappadopulos, E.; Vanderburg, D. G.; Schwartz, J. H.; Gundapaneni, B. K.; DelBello, M. P. (2013): Ziprasidone in adolescents with schizophrenia. results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23 (8), pp. 531–544. DOI: 10.1089/cap.2012.0068.

- Findling, R. L.; Landbloom, R. P.; Mackle, M.; Pallozzi, W.; Braat, S.; Hundt, C. et al. (2015): Safety and Efficacy from an 8 Week Double-Blind Trial and a 26 Week Open-Label Extension of Asenapine in Adolescents with Schizophrenia. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25 (5), pp. 384–396. DOI: 10.1089/cap.2015.0027.
- Findling, R. L.; McKenna, K.; Earley, W. R.; Stankowski, J.; Pathak, S. (2012): Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22 (5), pp. 327–342. DOI: 10.1089/cap.2011.0092.
- Findling, R. L.; Robb, A.; Nyilas, M.; Forbes, R. A.; Jin, N.; Ivanova, S. et al. (2008): A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. In *Am J Psychiatry* 165 (11), pp. 1432–1441. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07061035.
- Fried, Linda P.; Tangen, Catherine M.; Walston, Jeremy; Newman, Anne B.; Hirsch, Calvin; Gottdiener, John et al. (2001): Frailty in Older Adults Evidence for a Phenotype. In *The Journals of Gerontology: Series A* 56 (3), M146-M157. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.
- Gardner, D. M.; Murphy, A. L.; O'Donnell, H.; Centorrino, F.; Baldessarini, R. J. (2010): International consensus study of antipsychotic dosing. In *The American journal of psychiatry* 167 (6), pp. 686–693. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802.
- Gardos, G.; Cole, J. O. (1977): Weight reduction in schizophrenics by molindone. In *The American journal of psychiatry* 134 (3), pp. 302–304. DOI: 10.1176/ajp.134.3.302.
- Goldman, Robert; Loebel, Antony; Cucchiaro, Josephine; Deng, Ling; Findling, Robert L. (2017a): Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. In *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. DOI: 10.1089/cap.2016.0189.
- Goldman, Robert; Loebel, Antony; Cucchiaro, Josephine; Deng, Ling; Findling, Robert L. (2017b): Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. In *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. DOI: 10.1089/cap.2016.0189.
- Gustavsson, A.; Svensson, M.; Jacobi, F.; Allgulander, C.; Alonso, J.; Beghi, E. et al. (2011): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. In *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (10), pp. 718–779. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.
- 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. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19 (6), pp. 611–621. DOI: 10.1089/cap.2008.0144.
- Harvey, Rebecca C.; James, Anthony C.; Shields, Gemma E. (2016): A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. In *CNS drugs* 30 (1), pp. 27–39. DOI: 10.1007/s40263-015-0308-1.

- Higgins, J. P. T.; Jackson, D.; Barrett, J. K.; Lu, G.; Ades, A. E.; White, I. R. (2012): Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. In *Research synthesis methods* 3 (2), pp. 98–110. DOI: 10.1002/jrsm.1044.
- Higgins, Julian P. T.; Green, Sally; Cochrane Collaboration. (2008): *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell (Cochrane book series).
- Higgins JPT, et al. (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. Chichester, UK: Wiley and Sons;
- Howanitz, Evelyn; Pardo, Moris; Smelson, David A.; Engelhart, Charles; Eisenstein, Norman; Losonczy, Miklos F. (1999): "The efficacy and safety of clozapine versus chlorpromazine in geriatric schizophrenia". Erratum. In *J Clin Psychiatry* 60 (5), p. 341.
- Jansen, Jeroen P.; Naci, Huseyin (2013): Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. In *BMC medicine* 11, p. 159. DOI: 10.1186/1741-7015-11-159.
- Jensen, J. B.; Kumra, S.; Leitten, W.; Oberstar, J.; Anjum, A.; White, T. et al. (2008): A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18 (4), pp. 317–326. DOI: 10.1089/cap.2007.0123.
- Jeste, D. V.; Barak, Y.; Madhusoodanan, S.; Grossman, F.; Gharabawi, G. (2003): International multi-site double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. [Erratum appears in *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jan-Feb;12(1). 49]. In *Am J Geriatr Psychiatry* 11 (6), pp. 638–647.
- Kaleda, V. G.; Oleichik, I. V.; Artioukh, V. V.; Naddour, S. A. (2000): Risperidone vs haloperidol in the therapy of adolescent schizophrenia and schizoaffective disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Abstracts of the XXIIInd CINP Congress, Brussels, Belgium, July 9-13, 2000) (3) (Suppl 1), S99.
- Keck, Paul E.; McElroy, Susan L. (2003): Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. In *Expert opinion on investigational drugs* 12 (4), pp. 655–662. DOI: 10.1517/13543784.12.4.655.
- Kendall, Tim; Hollis, Chris; Stafford, Megan; Taylor, Clare (2013): Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. In *BMJ (Clinical research ed.)* 346, f150. DOI: 10.1136/bmj.f150.
- Kennedy, E.; Kumar, A.; Datta, S. S. (2007): Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. In *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD004027. DOI: 10.1002/14651858.CD004027.pub2.
- Kennedy, J. S.; Jeste, D.; Kaiser, C. J.; Golshan, S.; Maguire, G. A.; Tollefson, G. et al. (2003): Olanzapine vs haloperidol in geriatric schizophrenia. analysis of data from a double-blind controlled trial. In *Int J Geriatr Psychiatry* 18 (11), pp. 1013–1020.
- Kinon, B. J.; Stauffer, V. L.; Kaiser, C.; Kollack-Walker, S. (2003): Incidence of Presumptive Tardive Dyskinesia in Elderly Patients Treated With Olanzapine or Conventional Antipsychotics. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA, Nr55.

- Köhler, Sebastian; Allardyce, Judith; Verhey, Frans R. J.; McKeith, Ian G.; Matthews, Fiona; Brayne, Carol; Savva, George M. (2013): Cognitive decline and dementia risk in older adults with psychotic symptoms. A prospective cohort study. In *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 21 (2), pp. 119–128. DOI: 10.1016/j.jagp.2012.10.010.
- Kørner, Alex; Lopez, Ana Garcia; Lauritzen, Lise; Andersen, Per Kragh; Kessing, Lars Vedel (2009): Late and very-late first-contact schizophrenia and the risk of dementia--a nationwide register based study. In *Int J Geriatr Psychiatry* 24 (1), pp. 61–67. DOI: 10.1002/gps.2075.
- Krause, Marc; Huhn, Maximilian; Schneider-Thoma, Johannes; Rothe, Philipp; Smith, Robert C.; Leucht, Stefan (2018a): Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. In *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.09.007.
- Krause, Marc; Zhu, Yikang; Huhn, Maximilian; Schneider-Thoma, Johannes; Bighelli, Irene; Chaimani, Anna; Leucht, Stefan (2018b): Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. In *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 28 (6), pp. 659–674. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.008.
- Kryzhanovskaya, L.; Schulz, S. C.; McDougle, C.; Frazier, J.; Dittmann, R.; Robertson-Plouch, C. et al. (2009): Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia. a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48 (1), pp. 60–70. DOI: 10.1097/CHI.0b013e3181900404.
- Kumra, S.; Frazier, J. A.; Jacobsen, L. K.; McKenna, K.; Gordon, C. T.; Lenane, M. C. et al. (1996): Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. In *Arch Gen Psychiatry* 53 (12), pp. 1090–1097.
- Kunz, Regina (2009): Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen. 2., vollst. überarb. Aufl. Bern: H. Huber (Verlag Hans Huber, Programmbereich Medizin).
- Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie (2012). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Lacro, J. (2001): Antipsychotic treatment in late life schizophrenia. In *CRISP database*. Available online at <https://www-commons.cit.nih.gov/crisp/index.html>, checked on 2001.
- Leucht, Stefan; Cipriani, Andrea; Spineli, Loukia; Mavridis, Dimitris; Örey, Deniz; Richter, Franziska et al. (2013): Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia. A multiple-treatments meta-analysis. In *The Lancet* 382 (9896), pp. 951–962.
- Leucht, Stefan; Förstl, Hans; Bäuml, Josef (2012): Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie [+ campus.thieme.de]. Stuttgart: Thieme.
- Malik, S. C.; Kumar, K. (1980): Loxapine in adolescent schizophrenia. Current therapeutic research, clinical and experimental (28) (Sep), pp. 432–446.
- Marshall, M.; Lockwood, A.; Bradley, C.; Adams, C.; Joy, C.; Fenton, M. (2000): Unpublished rating scales. a major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia. In *British Journal of Psychiatry* 176, pp. 249–252.

- Marwaha, S.; Johnson, S. (2004): Schizophrenia and employment - a review. In *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.* 39 (5), pp. 337–349.
- Marwaha, Steven; Johnson, Sonia; Bebbington, Paul; Stafford, Mai; Angermeyer, Matthias C.; Brugha, Traolach et al. (2007): Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. In *The British Journal of Psychiatry* 191 (1), pp. 30–37. Available online at <http://bjp.rcpsych.org/content/191/1/30.short>.
- Masand, P. S. (2000): Side effects of antipsychotics in the elderly. In *The Journal of clinical psychiatry* 61 Suppl 8, 43-9; discussion 50-1.
- Masi, Gabriele; Liboni, Francesca (2011): Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. In *Drugs* 71 (2), pp. 179–208. DOI: 10.2165/11585350-000000000-00000.
- McClellan, Jon; Stock, Sandra (2013): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. In *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 52 (9), pp. 976–990. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.02.008.
- McGrath, J.; Saha, S.; Chant, D.; Welham, J. (2008): Schizophrenia. a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. In *Epidemiol.Rev* 30, pp. 67–76.
- Mintzer, J. E.; Mullen, J. A.; Sweitzer, D. E. (2004): A comparison of extrapyramidal symptoms in older outpatients treated with quetiapine or risperidone. In *Curr Med Res Opin* 20 (9), pp. 1483–1491.
- Möller, H. J.; Falkai, P. (2011): The psychosis continuum: diagnosis and other phenotypes. In *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 261 (1), pp. 1–2. Available online at <http://www.springerlink.com/index/Y2148665351634G1.pdf>.
- Mozes, T.; Ebert, T.; Michal, S. E.; Spivak, B.; Weizman, A. (2006): An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16 (4), pp. 393–403.
- Olfson, Mark; Blanco, Carlos; Liu, Linxu; Moreno, Carmen; Laje, Gonzalo (2006): National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. In *Archives of general psychiatry* 63 (6), pp. 679–685. DOI: 10.1001/archpsyc.63.6.679.
- Ostling, Svante; Börjesson-Hanson, Anne; Skoog, Ingmar (2007): Psychotic symptoms and paranoid ideation in a population-based sample of 95-year-olds. In *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 15 (12), pp. 999–1004. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31814622b9.
- Pagsberg, Anne Katrine; Jeppesen, Pia; Klauber, Dea Gowers; Jensen, Karsten Gjessing; Rudå, Ditte; Stentebjerg-Olesen, Marie et al. (2017a): Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis. The multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. In *The Lancet Psychiatry*. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30166-9.
- Pagsberg, Anne Katrine; Tarp, Simon; Glintborg, Dorte; Stenstrom, Anne Dorte; Fink-Jensen, Anders; Correll, Christoph Ulrich; Christensen, Robin (2017b): Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 56 (3), pp. 191–202. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.12.013.

- Pool, D.; Bloom, W.; Mielke, D. H.; Roniger, J. J., Jr.; Gallant, D. M. (1976): A controlled evaluation of loxitan in seventy-five adolescent schizophrenic patients. In *Curr Ther Res Clin Exp* 19 (1), pp. 99–104.
- Realmuto, G. M.; Erickson, W. D.; Yellin, A. M.; Hopwood, J. H.; Greenberg, L. M. (1984): Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. In *Am J Psychiatry* 141 (3), pp. 440–442.
- Riedel, M.; Eich, F. X.; Moller, H. J. (2009): A pilot study of the safety and efficacy of amisulpride and risperidone in elderly psychotic patients. In *Eur Psychiatry* 24 (3), pp. 149–153. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2008.10.005.
- Ritchie, C. W.; Chiu, E.; Harrigan, S.; Hall, K.; Hassett, A.; Macfarlane, S. et al. (2003): The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. In *Int J Geriatr Psychiatry* 18 (5), pp. 432–440.
- Saha, Sukanta; Chant, David; McGrath, John (2007): A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? In *Archives of general psychiatry* 64 (10), pp. 1123–1131. Available online at <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=210034&resultclick=1>.
- Salanti, G. (2012): Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. In *Research synthesis methods* 3 (2), pp. 80–97. DOI: 10.1002/jrsm.1037.
- Salanti, Georgia; Ades, A. E.; Ioannidis, John P. A. (2011): Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. In *Journal of clinical epidemiology* 64 (2), pp. 163–171. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.
- Salganik, I.; Modai, I.; Bercovici, B. R.; Kutzuk, D.; Weizman, A. (1998): Clozapine vs haloperidol therapy in elderly chronic schizophrenic inpatients - Preliminary results. A double-blind, cross-over randomized study. In *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* 1 (4), pp. 185–187.
- Savitz, A. J.; Lane, R.; Nuamah, I.; Gopal, S.; Hough, D. (2015): Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia. a randomized, double-blind study. In *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54 (2), 126-137.e1. DOI: 10.1016/j.jaac.2014.11.009.
- Schimmelmann, Benno G.; Conus, Philippe; Cotton, Sue; McGorry, Patrick D.; Lambert, Martin (2007): Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. In *Schizophr Res* 95 (1-3), pp. 1–8. DOI: 10.1016/j.schres.2007.06.004.
- Schimmelmann, Benno G.; Schmidt, Stefanie J.; Carbon, Maren; Correll, Christoph U. (2013): Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders. In search of a rational, evidence-informed approach. In *Current opinion in psychiatry* 26 (2), pp. 219–230. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32835dcc2a.
- Schneider-Thoma, Johannes; Leucht, Stefan (2018): T6. SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTIC DRUGS AND MORTALITY. A META-ANALYSIS OF PLACEBO-CONTROLLED RANDOMISED CONTROLLED TRIALS. In *Schizophrenia bulletin* 44 (suppl\_1), S115-S115. DOI: 10.1093/schbul/sby016.282.

- Schulz, Eberhard; Remschmidt, Helmut (2001): Psychopharmacology of depressive states in childhood and adolescence. In Ian M. Goodyer (Ed.): *The Depressed Child and Adolescent*. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press (Cambridge Child and Adolescent Psychiatry), pp. 292–324.
- Schwarzer, Guido; Rücker, Gerta (2010): Statistische Methoden zur Detektion und Adjustierung von Publikationsbias. In *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 104 (4), pp. 306–313. DOI: 10.1016/j.zefq.2010.03.016.
- Shaw, P.; Sporn, A.; Gogtay, N.; Overman, G. P.; Greenstein, D.; Gochman, P. et al. (2006): Childhood-onset schizophrenia. A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. In *Arch Gen Psychiatry* 63 (7), pp. 721–730.
- Sieber, C. C. (2007): Der ältere Patient--wer ist das? In *Der Internist* 48 (11), 1190, 1192-4. DOI: 10.1007/s00108-007-1945-3.
- Sikich, L.; Frazier, J. A.; McClellan, J.; Findling, R. L.; Vitiello, B.; Ritz, L. et al. (2008): Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder. findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TE-OSS) study. In *The American journal of psychiatry* 165 (11), pp. 1420–1431. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08050756.
- Sikich, L.; Hamer, R. M.; Bashford, R. A.; Sheitman, B. B.; Lieberman, J. A. (2004): A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth. a double-blind, randomized, 8-week trial. In *Neuropsychopharmacology* 29 (1), pp. 133–145.
- 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. In *Biol Psychiatry* 70 (12), pp. 1179–1187. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.06.021.
- Spencer, E. K.; Kafantaris, V.; Padron-Gayol, M. V.; Rosenberg, C. R.; Campbell, M. (1992): Haloperidol in schizophrenic children. early findings from a study in progress. In *Psychopharmacol Bull* 28 (2), pp. 183–186.
- Stafford, Megan R.; Mayo-Wilson, Evan; Loucas, Christina E.; James, Anthony; Hollis, Chris; Birchwood, Max; Kendall, Tim (2015): Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. In *PloS one* 10 (2), e0117166. DOI: 10.1371/journal.pone.0117166.
- Stefan Leucht; Maximilian Huhn; Philipp Rothe; Johannes Schneider; Yikang Zhu (2016): Which are the most important first-generation antipsychotic drugs? Survey of international schizophrenia experts. Abstracts from the 5th Biennial SIRS Conference - Poster Abstracts. In *NPJ schizophrenia*, p. 25.
- Stigler, Hubert (2012): Praxisbuch Empirische Sozialforschung. In den Erziehungs- und Bildungswissenschaften. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Innsbruck [u.a.]: Studien-Verl.
- Swadi, H. S.; Craig, B. J.; Pirwani, N. Z.; Black, V. C.; Buchan, J. C.; Bobier, C. M. (2010): A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. In *Int Clin Psychopharmacol* 25 (1), pp. 1–6. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3283320511.
- The British Psychological Society (2016 (update)): Psychosis and schizophrenia in children and young people. Recognition and management. Leicester, London: British Psychological Society; Royal College of Psychiatrists (National clinical guideline, number 155).



- Thomsen, P. H. (1996): Schizophrenia with childhood and adolescent onset ? A nationwide register-based study. In *Acta Psychiatr Scand* 94 (3), pp. 187–193. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09847.x.
- 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. In *Am J Geriatr Psychiatry* 16 (1), pp. 31–43. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31815a3e7a.
- Vermeulen, J.; van Rooijen, G.; Doedens, P.; Numminen, E.; van Tricht, M.; Haan, L. de (2017): Anti-psychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. In *Psychological medicine* 47 (13), pp. 2217–2228. DOI: 10.1017/S0033291717000873.
- Versiani, Marcis; da Silva, J.; Frota, L.; Mundim, F. (1978): Double-blind comparison between loxapine and haloperidol in the treatment of adolescent schizophrenic patients. In *Current Therapeutic Research* 24 (5), pp. 559–566.
- Wittchen, H. U.; Jacobi, F.; Rehm, J.; Gustavsson, A.; Svensson, M.; Jonsson, B. et al. (2011): The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. In *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (9), pp. 655–679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
- Wolpert, A.; Hagamen, M. B.; Merlis, S. (1967): A comparative study of thiothixene and trifluoperazine in childhood schizophrenia. In *Curr Ther Res Clin Exp* 9 (9), pp. 482–485.
- Zhang, Yingting (2012): Comparison of select reference management tools. In *Medical reference services quarterly* 31 (1), pp. 45–60. DOI: 10.1080/02763869.2012.641841.
- Zohar, Joseph; Nutt, David J.; Kupfer, David J.; Moller, Hans-Jurgen; Yamawaki, Shigeto; Spedding, Michael; Stahl, Stephen M. (2014): A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. In *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24 (7), pp. 1005–1014. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.004.

## 8 Anhang

### 8.1 ZUVOR VERÖFFENTLICHTES STUDIENPROTOKOLL

**The next step in evidence-based treatment of schizophrenia. Individualising the care for important patient subgroups.**

*Marc Krause, Maximilian Huhn, Yikang Zhu, Irene Bighelli, Philipp Rothe, Johannes Schneider-Thoma, Stefan Leucht*

#### Citation

Marc Krause, Maximilian Huhn, Yikang Zhu, Philipp Rothe, Johannes Schneider-Thoma, Stefan Leucht. The next step in evidence-based treatment of schizophrenia. Individualising the care for important patient subgroups.

#### Review question(s)

To examine the comparative efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotic drugs in important patient subgroups schizophrenia by applying a network meta-analysis approach.

#### Searches

We will search several electronic databases including MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), BIOSIS, CINAHL, Dissertation Abstracts, LILACS, PSYINDEX, PsycINFO, Clinicaltrials.gov, WHO ICTPR, Cochrane Schizophrenia Group Trials Register (for which searches of multiple electronic databases and hand searching of relevant journals and conference proceedings are regularly conducted (<http://szg.cochrane.org/>)). The search phrases will be mainly based on the generic names of the antipsychotic drugs examined and be combined with terms for schizophrenia and randomisation. The exact

search terms will be detailed with a librarian who has expertise in searching for schizophrenia trials. First authors of included studies will be contacted for missing data, and we will also contact pharmaceutical companies manufacturing antipsychotics.

#### Types of study to be included

##### Include:

All randomized controlled trials comparing one antipsychotic drug with another antipsychotic agent or placebo will be included.

We accept all types of publications in all languages.

The publication has to address one of the population subgroups of interest, described under Participants/population.

We also include post-hoc analysis or pooled data of special subgroups.

##### Exclude:

Cluster randomized trials due to the unit-of-analysis-problems associated with this design.

Quasi-randomised studies or studies in which allocation was clearly not concealed. In the case of cross-over studies we will use only the first cross-over phase to avoid the problem of carry-over effects

#### Condition or domain being studied

Schizophrenia

#### Participants/ population

We will include people with schizophrenia or related disorders (such as schizophreniform or schizoaffective disorders). There will be no restrictions in terms of age, type of symptoms (predominantly negative symptoms or positive symptoms), previous response to drugs, setting or gender, because it is the aim of the current review to explicitly address these subgroups. We will also accept studies in stable patients on maintenance treatment which we will use for the assessment of long-term relapse prevention, but will analyse and present the data in another publication, because these studies are likely to be so different from acute phase studies that the assumptions of transitivity of network meta-analysis will not be met.

We will accept studies in which <20% of participants did not have schizophrenia or related disorders. But they must belong to one of the following subgroups:

1. Children and adolescents
2. Elderly patients
3. First-episode patients
4. Patients with predominant negative symptoms (and low positive symptoms)
5. Co-morbid substance abuse or dependence
6. Prodromal patients

Exclude:

Stable patients (except for the subgroup “predominant negative symptoms”)

Different studies use different definitions for the subgroups, e.g. the cutoffs to define “elderly” patients or first-episode patients are not consistent. We will therefore accept the defini-

tions of the original authors. It is possible that there is an overlap of studies included in more than one subgroup. In this case we will include the study in each subgroup.

Intervention(s), exposure(s)

Include:

We will include the following first generation and second generation antipsychotic drugs and accept all these compounds in any oral forms of administration (for example tablets or liquid):

Amisulpride, Aripiprazole, Asenapine, Benperidol, Cariprazine, Chlopromazine, Chlopromazine, Clopenthixol, Clozapine, Flupenthixol, Fluphenazine, Fluspirilene,, Haloperidol, Iloperidone, Levomepromazine, Loxapine, Lurasidone, Methotrimeprazine, Molindone, Olanzapine, Paliperidone, Penfluridol, Perazine, Perphenazine, Pimozide, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, Sulpiride, Thioridazine, Thiothixene, Trifluoperazine, Ziprasidone, Zotepine, Zuclopenthixol. There will be no restrictions in dosage, because some of the subgroups will require higher or lower doses (e.g. first-episode patients, children/adolescents, elderly) than “general” patients with schizophrenia for whom recommendations have been made (e.g. International Consensus Study on Antipsychotic dose (Gardner et al. 2010)), and higher doses than in the official labels are often used in clinical practice.

Exclude:

Trials in which antipsychotic drugs were used as an augmentation- or combination strategy with another drug versus adding placebo/no treatment.

Depot formulations (except for the subgroup “Co-morbid substance abuse or dependence”)

Short-acting intramuscular formulations

## Comparator(s)/ control

In a network meta-analysis there is not a single comparator, rather all interventions are analyzed in a network (see statistical method). But if available placebo will be the reference comparator when it comes to the presentation of results.

## Context

### Include:

Studies irrespective of setting (in- or outpatients) and participant age, gender, nationality, race or illness history

### Exclude:

Studies from mainland China, because these have been shown to be unreliable.

## Outcome(s)

### Primary outcomes

Overall symptoms of schizophrenia

The minimum duration of follow-up will be 3 weeks and we will always use endpoint data. We plan to group the results according to time (3- 12 weeks (primary outcome), medium-term 13-26 weeks and long-term  $\geq 26$  weeks). However, if few mid-/long term data are available, we may combine them with the rest of the data and test in a sensitivity analysis whether their exclusion makes a difference. In the case of cross-over studies we will use only the first cross-over phase to avoid the problem of carry-over effects. The primary outcome

will be overall symptoms of schizophrenia as measured by rating scales such as the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) or of any other validated scale (e.g. the Manchester Scale) for the assessment of overall schizophrenic symptomatology. Overall symptoms of schizophrenia as measured by such scales was the primary outcome in numerous previous systematic reviews. As not all studies will have used the same scale, we will apply the following hierarchy: mean change of the PANSS total score from baseline to endpoint, if not available mean change of the BPRS, or if again not available the mean values at endpoint of the PANSS/ BPRS. However, for certain subgroups a different primary outcome will be chosen in individual reviews (see below). The results of other rating scales will only be used if the instrument has been published in a peer-reviewed journal, because it has been shown that invalidated schizophrenia scales exaggerate differences.

#### Secondary outcomes

1. Response to treatment (dichotomous): Dichotomous responder data will only be secondary outcomes, because it must be expected that different criteria to define response were applied. We will have to use the definitions used by the original authors. If several criteria are presented we will prefer at least 50% PANSS/BPRS reduction from baseline and a CGI of much improved over lower thresholds.

2. Change in positive symptoms of schizophrenia We will examine the positive symptoms of schizophrenia according to the positive subscale of the PANSS or the “Scale for Assessment of Positive Symptoms” (SAPS) or other validated positive symptom scales.

3. Change in negative symptoms of schizophrenia We will investigate the negative symptoms of schizophrenia according to the negative subscale of the PANSS or the “Scale for the Assessment of Negative Symptoms” (SANS) or other validated negative symptom scales.

4. Dropout due to any reason (all-cause discontinuation) All-cause discontinuation ('dropping out') due to any reason combines efficacy, tolerability, and other factors and has therefore been considered as a measure of 'acceptability of treatment'. It is applied more and more frequently in psychiatric trials.

5. Dropout due to inefficacy of treatment: Dropout due to inefficacy of treatment is an additional outcome of the efficacy of treatment that has been frequently used in other systematic reviews. We will not analyse dropout due to adverse events. Although this at first glance seems to be a measure of overall tolerability, it is frequently confounded by efficacy related adverse events such as "exacerbation of psychosis".

6. Adverse events Antipsychotics are associated with a wide variety of side-effects. We feel that the following selection covers the most important domains which are usually also mentioned in side-effect tables of guidelines, but we would add other ones if reviewers felt strongly: a) Extrapyramidal side-effects Use of antiparkinson medication has been successfully used as an objective, global measure for extrapyramidal side-effects (EPS) such as parkinsonism, akinesia or dystonia b) Akathisia: This movement disorder probably has a different mechanism of action than other EPS and therefore seems to be quite frequent with SGAs such as aripiprazole or amisulpride which are otherwise relatively benign in terms of EPS. The treatment of akathisia is also in part different from that of other EPS (e.g. beta-blockers are recommended) so that it cannot be fully covered by use of antiparkinson medication. c) Weight gain (mean change and number of participants with significant weight gain). This is the most important side-effect of many SGAs which is to an important degree correlated with increases in glucose, cholesterol and triglycerides. We decided against the additional analysis of the latter metabolic effects, because it is unlikely that they have been frequently analysed in old RCTs, but if reviewers felt strongly we would add them. d) Prolactin levels (mean change and number of participants with a significant increase), an objective measure which can be a cause of sexual side-effects and osteoporosis. e) Sexual side-effects: we will examine "organic" sexual side-effects (e.g. dysmenorrhea, amenorrhea) and more "psychological" ones such as lack of libido, separately for men and women. f) Sedation/somnolence



g) Cardiac side-effects – Potentially dangerous QTc prolongation (mean change and the number of participants with significant QTc prolongation, as defined by the original studies. – The number of participants with ECG abnormalities h) Anticholinergic side-effects: constipation, blurred vision and urinary retention. i) Hypotension/orthostasis problems j) Seizures: a rare, but dangerous side-effect of some antipsychotics k) Neutropenia including agranulocytosis. l) Deep vein thrombosis m) Death: to address the debate whether antipsychotics increase mortality by their side-effects or whether they reduce it by the prevention of suicides. Again, if reviewers felt strongly we would add other side-effects, but some selection must be made.

7. Patient subjective well-being, quality of life. For many patients overall quality of life may be more important than the mere reduction of schizophrenic symptoms. This outcome will be measured by the mean values of rating scales on these concepts (e.g. “Subjective well-being under neuroleptics scale” (SWUN)).

8. Overall functioning Outcomes of social participation have increasingly been asked for. Functioning will be measured by rating scales such as the Global Assessment of Functioning or the Psychosocial Performance Scale.

9. Conversion to psychosis

This is usually the primary outcome in studies on the psychiatric prodrome and will only be investigated in these studies

10. Reduction of substance abuse

This is usually the primary outcome in studies on patients with both schizophrenia and substance abuse, and will only be investigated in this subgroup.

For the case, that a study didn't contain any usable outcome data we will contact the first author and ask for unpublished data. No usable outcome data is not a reason for exclusion. We will include these studies and present the study characteristics.

#### Data extraction, (selection and coding)

Selection of trials: Two reviewers will independently inspect all abstracts identified in the searches. Disagreement will be resolved by discussion, and where doubt still remains, we will acquire the full article for further inspection. Once the full articles are obtained, at least two reviewers will independently decide whether the studies meet the review criteria. If disagreement cannot be resolved by discussion, we will resolve it with a third reviewer or seek further information from the study authors.

Data extraction: Two reviewers will independently extract data from all selected trials on electronic forms. When disagreement arises we will resolve it by discussion with a third reviewer. Where this is not possible we will contact the study authors.

#### Risk of bias (quality) assessment

Study quality in terms of sequence generation, allocation concealment, blinding, the completeness of outcome data, selective reporting and other biases will be assessed by two authors independently with the Cochrane Collaboration risk of bias tool.

#### Strategy for data synthesis

The statistical analysis will be conducted under the auspices of Georgia Salanti, PhD, University of Bern, who is Co-Convenor of the Cochrane Statistical Methods Group, the Cochrane Comparing Multiple Interventions Methods Group and a statistician specialized in network meta-analysis.

## 1. Conventional pairwise meta-analyses

Conventional pair-wise meta-analyses will always precede the network meta-analyses. In subgroups with very few RCTs available or if the requirements of network meta-analysis are not met it can be that network meta-analysis will not be appropriate and in this case, conventional pairwise meta-analysis will be the most straightforward approach. As heterogeneity is likely, a random effects model will be used.

## 2. Network meta-analysis

There will be two core analyses; within and between patient groups. First we will produce random effects network meta-analyses within each predefined patient population, e.g. we will produce a network meta-analysis using only the studies on elderly patients. For these analyses we plan to perform frequentist meta-analyses. In a second step, we will conduct a random effects network meta-analysis in which we will contrast the results of the specific patient groups with those from studies in general patients after updating our previously published network meta-analysis (Leucht et al. 2013). The Cochrane Handbook emphasizes that this step is important, because it is only appropriate to assume that the various patients group react differently to the drugs if there are significant differences in the treatment effects between subgroups. As this situation is more complex, we plan to apply a Bayesian framework network meta-analysis.

## 3. Meta-analytic methods

### 3.1 Continuous outcomes:

The effect size measure for continuous outcomes will be the standardized mean difference (SMD), calculated as Hedges's  $g$ , because we expect that the studies use different rating scales of overall schizophrenia symptomatology, especially PANSS or the BPRS (see outcomes, above). Intention-to-treat (ITT) data will be used whenever available.

Missing standard deviations: When standard errors instead of standard deviations (SD) are presented, the former will be converted to standard deviations (SDs). If both are missing we

will estimate SDs from confidence intervals, t-values, or p-values as described in Section 7.7.3 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of (Higgins JPT 2011). If none of these options is viable we will contact the original authors. When no information can be obtained we will derive SDs from those of the other studies using a validated imputation technique (Furukawa et al. 2006).

### 3.2 Dichotomous outcomes:

The effect size for dichotomous outcomes will be the odds ratio (OR) and its 95% confidence intervals (CIs). The main reason to prefer odds ratios to relative risks is that this measure has mathematical properties that make it more appropriate for network meta-analysis (e.g. the odds ratio is symmetrical). Therefore, although the relative risk is more intuitive for clinicians, the odds ratio has advantages for the purpose of our review. Analyses will be carried out in accordance to the 'intention-to-treat' principal when possible ('once randomized always analyze'). Everyone allocated to the intervention will be counted whether they completed the follow up or not. If the original authors presented only the results of the per-protocol or completer population, we will assume that those participants lost to follow-up would not have changed in a given outcome. In terms of efficacy this means that they would be conservatively considered to have not responded to treatment. In terms of tolerability it would mean that participants would not have developed a side-effect which we feel is appropriate, because otherwise side-effects, many of which are rare, would be overestimated. Applying this approach led to meaningful results in our previous reports on which we build. We will also calculate the number needed to treat/harm (NNT/NNH) with the average occurrence of an outcome as the baseline risk.

### 4. Assessment of heterogeneity

Heterogeneity will be investigated by visual inspection of the forest plots, by applying the chi-square test (significance level a priori set at  $p < 0.1$ ) and by calculating the I-squared value for each pairwise meta-analysis. We will apply the recommendation of the Cochrane handbook to classify I<sup>2</sup> values (I<sup>2</sup> values of 0-40% possibly not important, 30% to 60% moderate

heterogeneity, 50% to 90% substantial heterogeneity, 75% to 100% considerable heterogeneity (Higgins JPT 2011), chapter 9.5.2)). We will also estimate the values of the between-studies variance and, for dichotomous outcomes, we will compare the estimated values with their expected distribution as presented in (Turner et al. 2012). Potential reasons for heterogeneity will be explored by subgroup analysis and meta-regressions (see below).

## 5. Network meta-analysis

### 5.a) Network meta-analysis within the subgroups

Network meta-analysis combines direct and indirect evidence for all relative treatment effects and can therefore provide estimates with maximum power and increased precision (Salanti et al. 2008). A key assumption is that the network is 'consistent', meaning that direct and indirect evidence on the same comparisons agree. This will be assessed first epidemiologically by comparing the distribution of effect modifiers across studies groups by comparison (Salanti et al. 2008). Consistency will be also evaluated statistically by calculating the difference between indirect and direct estimates in each closed loop formed in the network of trials and by applying the design-by treatment inconsistency test (White et al. 2012). In case of significant inconsistency we will investigate possible sources of it (mistakes in data entry, clear differences in study characteristics). Inconsistency may also result as an uneven distribution of effect modifiers across groups of trials that compare different treatments. These will be explored by subgroup/meta-regression analyses. We will compare the unadjusted model and the meta-regression models adjusted for modifiers in terms of model fit and parsimony, heterogeneity and inconsistency.

We will estimate the probability for the ranking of each intervention given the results of the network meta-analysis. This will allow to present a hierarchy of the effects of the various antipsychotics for each outcome. A more detailed description of the background of the methodology that we will follow is presented by the Comparing Multiple Interventions Methods Group (Comparing Multiple Interventions Methods Group 2014).

## 5.b) Comparing the studies in subgroups with the studies in “general” patients

In this analysis we attempt to find out whether treatment effects and their hierarchy change in various patient subgroups compared to the studies in “general” patients with schizophrenia (see our meta-analysis in 2013, Leucht et al. 2013). The effects in the six subgroups of patients with predefined patient characteristics (first-episode, children/adolescents, elderly, with predominant negative symptoms, with substance-abuse, prodrome) will be compared with those in studies in ‘general’ patients with schizophrenia which will be used as a ‘control’. The same methodological principles as in 5.a) apply. The exception is that this network meta-analysis will be conducted in a Bayesian framework which is most appropriate for synthesis of complex data as in the planned network meta-analysis and offers several advantages [35] (Sutton und Abrams 2001). A more detailed description is presented in [www.mtm.uoi.gr](http://www.mtm.uoi.gr). These comparisons with the population of “general” patients are important, because if there are no differences, the recommendation for a particular patient group would be the same as for that “general” patients with schizophrenia (Guyatt 2015)[1].

## 6. Sensitivity analyses

The following sensitivity analyses of the primary outcome are planned a priori: a) Exclusion of non-double-blind studies (open and single-blind studies). b) Exclusion of placebo comparisons to adjust for a documented increase in placebo response over the decades (Khin et al. 2012). c) Exclusion of studies that did not use operationalised criteria to diagnose schizophrenia. d) Exclusion of studies that presented only completer analyses.

## 7. Publication bias

We will explore the association between study size and effect size with a funnel plot method that has been adapted to network meta-analysis (Chaimani und Salanti 2012). Any asymmetry observed can be attributed to systematic differences between small and large studies (e.g. differences in the risk of bias or recruitment), true heterogeneity or publication bias. If

significant small trial effects will be identified we will account for such effects via network meta-regression using a measure of study uncertainty (e.g. standard error) as covariate (Chaimani und Salanti 2012).

## 8. Statistical software

The Network meta-analysis within the subgroups (frequentist framework) will be performed with Stata 14 (<http://www.stata.com>). The analysis comparing the studies in subgroups with the studies in “general” patients (Bayesian framework) will be performed using WinBUGS (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, U.K., <http://www.mrcbsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>).

## Dissemination plans

The results will be published in major psychiatric journals and presented at major international psychiatric conferences. Our findings will be rapidly implemented in national and international treatment guidelines, for some of which Stefan Leucht is a co-author. We plan to publish one paper for each subgroup, an evidence-map of all identified studies grouped by all identified subgroups (including the six subgroups described above and a lot of additional subgroups identified during the reference screening). At the end we plan to publish a publication where we compare the overall effects with the effects in studies in “general patients” with schizophrenia (see above).

## Metaregression/Subgroupanalysis:

The focus of this review is the examination of predefined subgroups already. All further subgroup and meta-regression analyses within these subgroups will therefore be kept to a minimum. The only additional pre-planned subgroup/meta-regression analyses will be open versus blinded trials, antipsychotic dose in chlorpromazine equivalents (Gardner et al. 2010) and baseline severity (PANSS or BPRS score at baseline). In case we will identify other important subgroups which could have obviously been responsible for high heterogeneity, we will analyse these post-hoc. Imaginable examples could be the kind of comorbid drug use,

treatment resistant patients (yes/no), or gender (percentage men/women). Meta-regression and subgroup analyses will be restricted to the primary outcome.

#### Contact details for further information

Marc Krause

Klinik fuer Psychiatrie und Psychotherapie der TU-Muenchen,

Klinikum rechts der Isar, Ismaningerstr. 22,

81675 Muenchen, Germany

Marc.Krause@tum.de

#### Organisational affiliation of the review

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München,  
Klinikum rechts der Isar, Germany

#### Review team

Professor Stefan Leucht, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Germany

Marc Krause, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Germany;

Yikang Zhu, Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

Dr Maximilian Huhn, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Germany

Dr Philipp Rothe, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Germany

#### Collaborators

Mrs Samantha Roberts, University of Nottingham



Anticipated or actual start date

27 August 2015

Anticipated completion date

26 August 2016

Funding sources/sponsors

German Ministry of Education and Research (Grant)

Conflicts of interest

In the last three years Stefan Leucht has received honoraria for lectures from Abbvie, Astra Zeneca, BristolMyersSquibb, ICON, EliLilly, Janssen,

Johnson & Johnson, Roche, SanofiAventis, Lundbeck and Pfizer; for consulting/advisory boards from Roche, EliLilly, Medavante, BristolMyersSquibb,

Alkermes, Janssen, Johnson & Johnson and Lundbeck. EliLilly has provided medication for a study with SL as primary investigator.

Language

English

Country

Germany

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Antipsychotic Agents; Humans; Schizophrenia

Stage of review

Ongoing

Date of registration in PROSPERO

14 August 2015

Date of publication of this revision

28 August 2015

DOI

10.15124/CRD42015025111

<b>Stage of review at time of this submission</b>	<b>Started</b>	<b>Completed</b>
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	No	No

## Literaturverzeichnis

Chaimani, Anna; Salanti, Georgia (2012): Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. In: Research synthesis methods 3 (2), S. 161–176. DOI: 10.1002/jrsm.57.

Comparing Multiple Interventions Methods Group (2014): Protocol template for a Cochrane intervention review that compares multiple interventions. Online verfügbar unter [methods.cochrane.org/cmi/sites/methods.cochrane.org.cmi/files/uploads/Protocol%20for%20Cochrane%20Reviews%20with%20Multiple%20Interventions.pdf](https://methods.cochrane.org/cmi/sites/methods.cochrane.org.cmi/files/uploads/Protocol%20for%20Cochrane%20Reviews%20with%20Multiple%20Interventions.pdf), zuletzt geprüft am 13.09.2016.

Furukawa, Toshi A.; Barbui, Corrado; Cipriani, Andrea; Brambilla, Paolo; Watanabe, Norio (2006): Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. In: *Journal of clinical epidemiology* 59 (1), S. 7–10. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.06.006.

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

Guyatt, Gordon (Hg.) (2015): *Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice*: McGraw-Hill [u.a.].

Higgins JPT, et al. (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Chichester, UK: Wiley and Sons;

Khin, Ni A.; Chen, Yeh-Fong; Yang, Yang; Yang, Peiling; Laughren, Thomas P. (2012): Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. In: *The Journal of clinical psychiatry* 73 (6), S. 856–864. DOI: 10.4088/JCP.11r07539.

Leucht, Stefan; Cipriani, Andrea; Spineli, Loukia; Mavridis, Dimitris; Orey, Deniz; Richter, Franziska et al. (2013): Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. In: *Lancet (London, England)* 382 (9896), S. 951–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

Salanti, G.; Higgins, J. P.; Ades, A. E.; Ioannidis, J. P. (2008): Evaluation of networks of randomized trials. In: *Statistical methods in medical research* 17 (3), S. 279–301. DOI: 10.1177/0962280207080643.

Sutton, A. J.; Abrams, K. R. (2001): Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. In: *Statistical methods in medical research* 10 (4), S. 277–303.

Turner, R. M.; Davey, J.; Clarke, M. J.; Thompson, S. G.; Higgins, J. P. (2012): Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *International journal of epidemiology* 41 (3), S. 818–827. DOI: 10.1093/ije/dys041.

White, Ian R.; Barrett, Jessica K.; Jackson, Dan; Higgins, Julian P. T. (2012): Consistency and inconsistency in network meta-analysis: model estimation using multivariate meta-regression. In: Research synthesis methods 3 (2), S. 111–125. DOI: 10.1002/jrsm.1045.

## 8.2 VOLLSTÄNDIGE SUCHSTRATEGIE DER SYSTEMATISCHEN LITERATURRECHERCHE

### Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> 17-11-16

- 1 Benperidol/ or Chlorpromazine/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Flupenthixol/ or Fluphenazine/ or Fluspirilene/ or Haloperidol/ or Methotrimeprazine/ or Loxapine/ or Molindone/ or Penfluridol/ or Perazine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixene/ or Trifluoperazine/ or Clopenthixol/ (57251)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (63172)
- 3 or/1-2 (81692)
- 4 exp schizophrenia/ (105265)
- 5 exp Paranoid Disorders/ (4124)
- 6 schizo\$.mp. (165151)
- 7 hebephreni\$.mp. (284)
- 8 oligophreni\$.mp. (1133)
- 9 psychotic\$.mp. (64365)
- 10 psychosis.mp. (33016)
- 11 psychoses.mp. (21069)
- 12 or/4-11 (219822)
- 13 exp clinical trial/ (816569)
- 14 exp randomized controlled trials/ (121318)
- 15 exp cross-over studies/ (42567)
- 16 randomized controlled trial.pt. (469524)
- 17 clinical trial.pt. (527674)
- 18 controlled clinical trial.pt. (95062)
- 19 (clinic\$ adj2 trial).mp. (679427)
- 20 (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$).mp. (641350)
- 21 (crossover or cross-over).mp. (84560)

- 22 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (213755)
- 23 randomi\$.mp. (763720)
- 24 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (213531)
- 25 or/13-24 (1266765)
- 26 3 and 12 and 25 (6781)

**Embase <1974 to 2016 Week 46> 17-11-16**

- 1 Amisulpride/ or Aripiprazole/ or Asenapine/ or Benperidol/ or Brexpiprazole/ or Caripra-  
zine/ or Chlorpromazine/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Flupenthixol/ or Fluphenazine/ or  
Fluspirilene/ or Haloperidol/ or Iloperidone/ or Levomepromazine/ or Loxapine/ or  
Lurasidone/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Paliperidone/ or Quetiapine/ or Penfluridol/ or  
Perazine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sertindole/ or Sulpiride/ or Thi-  
oridazine/ or Tiotixene/ or Trifluoperazine/ or Ziprasidone/ or Zotepine/ or Zuclopenthixol/  
(159934)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine  
or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or  
Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or  
Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Per-  
phenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothix-  
ene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (77040)
- 3 or/1-2 (164856)
- 4 exp schizophrenia/ (169636)
- 5 exp psychosis/ (256535)
- 6 schizo\$.mp. (201677)
- 7 hebephreni\$.mp. (919)
- 8 oligophreni\$.mp. (1692)
- 9 psychotic\$.mp. (45582)
- 10 psychosis.mp. (114859)
- 11 psychoses.mp. (11520)
- 12 or/4-11 (304013)
- 13 (clin\$ adj2 trial).mp. (1276210)
- 14 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (250429)
- 15 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (147029)
- 16 randomi\$.mp. (920055)
- 17 crossover.mp. (80687)
- 18 exp randomized-controlled-trial/ (461003)
- 19 exp crossover-procedure/ (53742)
- 20 exp randomization/ (83533)
- 21 or/13-20 (1824314)
- 22 3 and 12 and 21 (13576)

**PsycINFO <1806 to November Week 1 2016> 17-11-16**

- 1 Aripiprazole/ or Chlorpromazine/ or Clozapine/ or Fluphenazine/ or Haloperidol/ or Lox-  
apine/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Quetiapine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or

Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixene/ or Trifluoperazine/ (18355)  
 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine  
 or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or  
 Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or  
 Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Per-  
 phenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothix-  
 ene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (29586)  
 3 or/1-2 (29715)  
 4 exp schizophrenia/ (80506)  
 5 exp Schizoaffective Disorder/ (2803)  
 6 exp schizophreniform disorder/ (336)  
 7 schizo\$.mp. (122037)  
 8 exp psychosis/ (102688)  
 9 hebephreni\$.mp. (535)  
 10 oligophreni\$.mp. (520)  
 11 psychotic\$.mp. (41816)  
 12 psychosis.mp. (47508)  
 13 psychoses.mp. (14914)  
 14 or/4-13 (168469)  
 15 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (22653)  
 16 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (36234)  
 17 randomi\$.mp. (64298)  
 18 crossover.mp. (6226)  
 19 or/15-18 (104391)  
 20 3 and 14 and 19 (2754)

### **Cochrane Library 17-11-16**

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

- #19 MeSH descriptor: [Thiothixene] this term only
- #20 MeSH descriptor: [Trifluoperazine] this term only
- #21 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #22 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees
- #24 MeSH descriptor: [Paranoid Disorders] explode all trees
- #25 (schizo\* or hebephrenic\* or oligophreni\* or psychotic\* or psychosis or psychoses):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #26 #23 or #24 or #25
- #27 #22 and #26 in Trials = 5722

## Pubmed 17-11-16

- [#8](#) Search (#3 and #6 and #7) 5206
- [#7](#) Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))) 977609
- [#6](#) Search (#4 or #5) 191498
- [#5](#) Search (("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh]) 127832
- [#4](#) Search ((schizo\*[Title/Abstract] OR hebephrenic\*[Title/Abstract] OR oligophreni\*[Title/Abstract] OR psychotic\*[Title/Abstract] OR psychosis[Title/Abstract] OR psychoses[Title/Abstract])) 162906
- [#3](#) Search (#1 or #2) 79041
- [#2](#) Search ((Amisulpride[Title/Abstract] OR Aripiprazole[Title/Abstract] OR Asenapine[Title/Abstract] OR Benperidol[Title/Abstract] OR Brexpiprazole[Title/Abstract] OR Cariprazine[Title/Abstract] OR Chlorpromazine[Title/Abstract] OR Clopenthixol[Title/Abstract] OR Clozapine[Title/Abstract] OR Flupenthixol[Title/Abstract] OR Fluphenazine[Title/Abstract] OR Fluspirilene[Title/Abstract] OR Haloperidol[Title/Abstract] OR Iloperidone[Title/Abstract] OR Levomepromazine[Title/Abstract] OR Loxapine[Title/Abstract] OR Lurasidone[Title/Abstract] OR Molindone[Title/Abstract] OR Olanzapine[Title/Abstract] OR Paliperidone[Title/Abstract] OR Quetiapine[Title/Abstract] OR Penfluridol[Title/Abstract] OR Perazine[Title/Abstract] OR Perphenazine[Title/Abstract] OR Pimozide[Title/Abstract] OR

Risperidone[Title/Abstract] OR Sertindole[Title/Abstract] OR Sulpiride[Title/Abstract] OR Thioridazine[Title/Abstract] OR Thiothixene[Title/Abstract] OR Trifluoperazine[Title/Abstract] OR Ziprasidone[Title/Abstract] OR Zotepine[Title/Abstract] OR Zuclopenthixol[Title/Abstract]))  
63302

**#1** Search ("Brexpiprazole" [Supplementary Concept] or "sultopride" [Supplementary Concept] or "aripiprazole" [Supplementary Concept] or "Asenapine" [Supplementary Concept] or "Benperidol"[Mesh] or "cariprazine" [Supplementary Concept] or "Chlorpromazine"[Mesh] or "Clopenthixol"[Mesh] or "Clozapine"[Mesh] or "Flupenthixol"[Mesh] or "Fluphenazine"[Mesh] or "Fluspirilene"[Mesh] or "Haloperidol"[Mesh] or "iloperidone" [Supplementary Concept] or "Methotrimeprazine"[Mesh] or "Loxapine"[Mesh] or "lurasidone" [Supplementary Concept] or "Molindone"[Mesh] or "olanzapine" [Supplementary Concept] or "paliperidone" [Supplementary Concept] or "quetiapine" [Supplementary Concept] or "Penfluridol"[Mesh] or "Perazine"[Mesh] or "Perphenazine"[Mesh] or "Pimozide"[Mesh] or "Risperidone"[Mesh] or "sertindole" [Supplementary Concept] or "Sulpiride"[Mesh] or "Thioridazine"[Mesh] or "Thiothixene"[Mesh] or "Trifluoperazine"[Mesh] or "ziprasidone" [Supplementary Concept] or "zotepine" [Supplementary Concept] or "Clopenthixol"[Mesh])

## Biosis 17-11-16

# 12 **2,154** #11 AND #10 AND #9

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 11 **68,089** **TOPIC:** (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Brexpiprazole or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol)

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 10 **146,041** **TOPIC:** (schizo\* or hebephrenic\* OR oligophreni\* OR psychotic\* OR psychosis OR psychoses)

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 9 **357,316** #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #2 OR #1

*Indexes=BCI Timespan=All years*



# 8 **37,619** TS=crossover\* OR TI=crossover\*

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 7 **425** TS=(randomi\* Near/1 assign\*) or TI=(randomi\* Near/1 assign\*)

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 6 **70** TS=(randomi\* Near/1 allocate\*) or TI=(randomi\* Near/1 allocate\*)

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 5 **116,868** #4 AND #3

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 4 **213,862** TS=(mask\* OR blind\*) OR TI=(mask\* OR blind\*)

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 3 **2,138,069** TS=(singl\* OR Doubl\* OR Tripl\* OR Trebl\*) OR TI=(singl\* OR Doubl\* OR Tripl\* OR Trebl\*)

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 2 **292,770** TI=(randomi\*) OR TS=(randomi\*)

*Indexes=BCI Timespan=All years*

# 1 **151,595** TS=(Randomized clinical trial\*) OR TI=(Randomized clinical trial\*)

*Indexes=BCI Timespan=All years*

### **Clinicaltrials.gov 18-11-16**

Amisulpride and schizophrenia and randomised = 0

Aripiprazole and schizophrenia and randomised = 0

Asenapine and schizophrenia and randomised = 0

Benperidol and schizophrenia and randomised = 0

Brexpiprazole and schizophrenia and randomised = 1

Cariprazine and schizophrenia and randomised = 0

Chlorpromazine and schizophrenia and randomised = 0

Cloprinthoxol and schizophrenia and randomised = 0

Clozapine and schizophrenia and randomised = 1

Flupenthixol and schizophrenia and randomised = 0

Fluphenazine and schizophrenia and randomised = 0

Fluspirilene and schizophrenia and randomised = 0

Haloperidol and schizophrenia and randomised = 0

Iloperidone and schizophrenia and randomised = 0

Levomepromazine and schizophrenia and randomised = 0

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

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

Cariprazine and Psychosis and randomised = 0  
Chlorpromazine and Psychosis and randomised = 0  
Clopenthixol and Psychosis and randomised = 0  
Clozapine and Psychosis and randomised = 0  
Flupenthixol and Psychosis and randomised = 0  
Fluphenazine and Psychosis and randomised = 0  
Fluspirilene and Psychosis and randomised = 0  
Haloperidol and Psychosis and randomised = 0  
Iloperidone and Psychosis and randomised = 0  
Levomepromazine and Psychosis and randomised = 0  
Loxapine and Psychosis and randomised = 0  
Lurasidone and Psychosis and randomised = 1  
Molindone and Psychosis and randomised = 0  
Olanzapine and Psychosis and randomised = 1  
Paliperidone and Psychosis and randomised = 0  
Quetiapine and Psychosis and randomised = 1  
Penfluridol and Psychosis and randomised = 0  
Perazine and Psychosis and randomised = 0  
Perphenazine and Psychosis and randomised = 0  
Pimozide and Psychosis and randomised = 0  
Risperidone and Psychosis and randomised = 2  
Sertindole and Psychosis and randomised = 0  
Sulpiride and Psychosis and randomised = 0  
Thioridazine and Psychosis and randomised = 0  
Thiothixene and Psychosis and randomised = 0  
Trifluoperazine and Psychosis and randomised = 0  
Ziprasidone and Psychosis and randomised = 0  
Zotepine and Psychosis and randomised = 0  
Zucloperthixol and Psychosis and randomised = 0  
Total = 12

### **WHO ICTRP 21-11-16**

Amisulpride and schizo\* and random\* = 3

Aripiprazole and schizo\* and random\* = 4

Asenapine and schizo\* and random\* = 2

Benperidol and schizo\* and random\* = 0

Brexpiprazole and schizo\* and random\* = 1

Cariprazine and schizo\* and random\* = 0

Chlorpromazine and schizo\* and random\* = 0

Clopenthixol and schizo\* and random\* = 0

Clozapine and schizo\* and random\* = 9

Flupenthixol and schizo\* and random\* = 0

Fluphenazine and schizo\* and random\* = 0

Fluspirilene and schizo\* and random\* = 0

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

Pimozide and psycho\* and random\* = 0  
Risperidone and psycho\* and random\* = 1  
Sertindole and psycho\* and random\* = 0  
Sulpiride and psycho\* and random\* = 0  
Thioridazine and psycho\* and random\* = 0  
Thiothixene and psycho\* and random\* = 0  
Trifluoperazine and psycho\* and random\* = 0  
Ziprasidone and psycho\* and random\* = 1  
Zotepine and psycho\* and random\* = 0  
Zuclopenthixol and psycho\* and random\* = 1  
Total = 61

### **8.3 REFERENZEN DER EIN- UND AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN**

#### **Eingeschlossene Publikationen der Subgruppe Kinder und Jugendliche:**

##### **1. Bagadia 1980**

Bagadia VN, Shah LP, Abhyankar RR (1980) A double-blind controlled trial of loxapine and trifluoperazine in adolescent schizophrenia. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 27(6 II): 886–896

## **2. Claghorn 1972**

Claghorn JL (1972) A double-blind comparison of haloperidol (Haldol) and thioridazine (Mellaril) in outpatient children. *Curr Ther Res Clin Exp* 14(12): 785–789

## **3. Engelhardt 1973**

Engelhardt DM, Polizos P, Waizer J et al. (1973) A double blind comparison of fluphenazine and haloperidol in outpatient schizophrenic children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 3(2): 128–137. doi: 10.1007/BF01537988

## **4. Faretra 1970**

Faretra G, Dooher L, Dowling J (1970) Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children. *The American Journal of Psychiatry* 126(11): 1670–1673

## **5. Findling 2008**

Findling RL, Robb A, Nyilas M et al. (2008) A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165(11): 1432–1441. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07061035

Correll CU (2010) Time course and relevance of early treatment response in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophr Res* 117 (2-3): 131–132. doi: 10.1016/j.schres.2010.02.087

Correll CU, Zhao J, Carson W et al. (2013) Early antipsychotic response to aripiprazole in adolescents with schizophrenia: predictive value for clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(7): 689-698.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2013.04.018

Endicott J, Chen CF, Whitehead R et al. (2009) Quality of life improvement in adolescent schizophrenia and pediatric bipolar disorder following treatment with aripiprazole. *Bipolar Disorders* 11 (S1): 36–37. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00695.x

Loze JY, Correll C, Landsberg W et al. (2010) Similar short- and long-term efficacy results of aripiprazole in post-pubertal adolescents (ages 15-17) and adults with schizophrenia. *European Psychiatry* 25. doi: 10.1016/S0924-9338%2810%2971459-0

Loze JY, Mathew SJ, McQuade RD et al. (2009) Somnolence and sedation in adolescents with schizophrenia treated with aripiprazole (acute and long term follow-up). *Eur Neuropsychopharmacol* 19: S690-S691. doi: 10.1016/S0924-977X%2809%2971116-2

Loze JY, Pikalov A, Baker R et al. (2009) Effects of aripiprazole on glucose, lipids and weight in adolescent patients: A pooled analysis of 2 clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 19: S689-S690. doi: 10.1016/S0924-977X%2809%2971115-0

Robb AS, Carson WH, Nyilas M et al. (2010) Changes in positive and negative syndrome scale-derived hostility factor in adolescents with schizophrenia treated with aripiprazole: post hoc analysis of randomized clinical trial data. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20(1): 33–38. doi: 10.1089/cap.2008.0163

Forbes RA, Loze JY, Carson W et al. (2011) Early response predicts future treatment success during aripiprazole treatment of adolescents with Schizophrenia. *European Child and Adolescent Psychiatry* 20: S203. doi: 10.1007/s00787-011-0181-5

## **6. Findling 2012**

Findling RL, McKenna K, Earley WR et al. (2012) Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22(5): 327–342. doi: 10.1089/cap.2011.0092

NCT00090324 (2004) Quetiapine Fumarate (SEROQUEL) Compared to Placebo in the Treatment of Adolescent Patients With Schizophrenia: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00090324>

EUCTR2004-000750-22-DE (2006) A 6-week, International, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate (SEROQUEL) Immediate-release Tablets in Daily Doses of 400 mg and 800 mg Compared with Placebo in the Treatment of Adolescents with Schizophrenia - ANCHOR 112: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-000750-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000750-22)

## **7. Findling 2013**



Findling RL, Cavus I, Pappadopulos E et al. (2013) Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23(8): 531–544. doi: 10.1089/cap.2012.0068

Findling RL, Cavus I, Pappadolulos E et al. (2010) A placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of flexibly dosed oral ziprasidone in adolescent subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 117 (2-3): 437. doi: 10.1016/j.schres.2010.02.808

### **8. Findling 2015**

Findling RL, Landbloom RP, Mackle M et al. (2015) Safety and Efficacy from an 8 Week Double-Blind Trial and a 26 Week Open-Label Extension of Asenapine in Adolescents with Schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25(5): 384–396. doi: 10.1089/cap.2015.0027

NCT01190254 (2010) Fixed Dose Efficacy and Safety Study of Asenapine for the Treatment of Schizophrenia in Adolescents (P05896): <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01190254></web address>

### **9. Haas 2009**

Haas M, Unis AS, Armenteros J et al. (2009) A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19(6): 611–621. doi: 10.1089/cap.2008.0144

Pandina G, Kushner S, Karcher K et al. (2012) An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 6(1): 23. doi: 10.1186/1753-2000-6-23

### **10. Jensen 2008**

Jensen JB, Kumra S, Leitten W et al. (2008) A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18(4): 317–326. doi: 10.1089/cap.2007.0123

### **11. Kaleda 2000**

Kaleda VG, Oleichik IV, Artioukh VV et al. (2000) Risperidone vs haloperidol in the therapy of adolescent schizophrenia and schizoaffective disorders: International Journal of Neuropsychopharmacology (Abstracts of the XXIIInd CINP Congress, Brussels, Belgium, July 9-13, 2000) 3(Suppl 1): S99

### **12. Kryzhanovskaya 2009**

Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C et al. (2009) Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(1): 60–70. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181900404

Joan S, Earley WR, Kryzhanovskaya L et al. (2005) Olanzapine in the treatment of schizophrenia in adolescents: An ongoing double-blind placebo-controlled study. *Schizophr Bull* 31(2): 489

Kryzhanovskaya L, Dittmann RW, Robertson-Plouch C et al. (2006) Efficacy of olanzapine in adolescents with schizophrenia: Results from a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 9(Suppl. 1): S276

Kryzhanovskaya L, Schulz C, McDougle CJ et al. (2005) A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in adolescents with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30(Suppl. 1): S258-S259

Kryzhanovskaya L, Schulz C, McDougle CJ et al. (2006) A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in adolescents with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59(8, Suppl. S): 224S

Stentebjerg-Olesen M, Ganocy SJ, Findling RL et al. (2015) Early response or nonresponse at week 2 and week 3 predict ultimate response or nonresponse in adolescents with schizophrenia treated with olanzapine: Results from a 6-week randomized, placebo-controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*: No Pagination Specified. doi: 10.1007/s00787-015-0725-1

### **13.Kumra 1996**

Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK et al. (1996) Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 53(12): 1090–1097

### **14.Malik 1980**

Malik SC, Kumar K (1980) Loxapine in adolescent schizophrenia: Current therapeutic research, clinical and experimental 28(Sep): 432–446

### **15.Mozes 2006**

Mozes T, Ebert T, Michal SE et al. (2006) An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(4): 393–403

### **16.Pool 1976**

Pool D, Bloom W, Mielke DH et al. (1976) A controlled evaluation of loxitane in seventy-five adolescent schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 19(1): 99–104

### **17.Realmuto 1984**

Realmuto GM, Erickson WD, Yellin AM et al. (1984) Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 141(3): 440–442

### **18.Savitz 2015\_8weeks**

Savitz AJ, Lane R, Nuamah I et al. (2015) Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: a randomized, double-blind study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54(2): 126-137.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2014.11.009

### **19.Shaw 2006**

Shaw P, Sporn A, Gogtay N et al. (2006) Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 63(7): 721–730

Alfaro CL, Wudarsky M, Nicolson R et al. (2002) Correlation of antipsychotic and prolactin concentrations in children and adolescents acutely treated with haloperidol, clozapine, or olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12(2): 83–91

#### **20. Sikich 2004**

Sikich L, Hamer RM, Bashford RA et al. (2004) A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 29(1): 133–145

#### **21. Sikich 2008**

Sikich L, Frazier JA, McClellan J et al. (2008) Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *The American journal of psychiatry* 165(11): 1420–1431. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08050756

McClellan J, Sikich L, Findling RL et al. (2007) Treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS): rationale, design, and methods. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(8): 969–978

#### **22. Singh 2011**

Singh J, Robb A, Vijapurkar U et al. (2011) A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry* 70(12): 1179–1187. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.06.021

NCT00518323 (2007) A Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Paliperidone Extended Release (ER) in the Treatment of Schizophrenia in Adolescent Patients: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00518323></web\_address>

Singh JB (2010) Efficacy, safety and tolerability of paliperidone ER in adolescent patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1): 218S. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.03.009

### **23.Spencer 1992**

Spencer EK, Campbell M (1994) Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull* 20(4): 713–725

Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol MV et al. (1992) Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress. *Psychopharmacol Bull* 28(2): 183–186

### **24.Swadi 2010**

Swadi HS, Craig BJ, Pirwani NZ et al. (2010) A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15- to 18-year-old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol* 25(1): 1–6. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283320511

ACTRN12605000556640 (2005) Seroquel compared to Risperidone in the treatment of psychotic disorders adolescents:  
<http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000556640.aspx>

### **25.Versiani 1978**

Versiani M, da Silva J, Frota L et al. (1978) Double-blind comparison between loxapine and haloperidol in the treatment of adolescent schizophrenic patients. *Current Therapeutic Research* 24(5): 559–566

Versiani M, DaSilva JA, Frota LH et al. (1978) Double blind comparison between loxapine and haloperidol in the treatment of adolescent schizophrenic patients: *Current Therapeutic Research Clinical and Experimental* 24(5): 559

### **26.Wolpert 1967**

Wolpert A, Hagamen MB, Merlis S (1967) A comparative study of thiothixene and trifluoperazine in childhood schizophrenia. *Curr Ther Res Clin Exp* 9(9): 482–485

## 27.NCT01911429

NCT01911429 (2013) Pediatric Schizophrenia Efficacy and Safety Study:  
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01911429></web address>

Goldman, Robert; Loebel, Antony; Cucchiaro, Josephine; Deng, Ling; Findling, Robert L. (2017): Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. In *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. DOI: 10.1089/cap.2016.0189.

## 28.Pagsberg 2017

Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Rudaa D et al. (2012) Recruitment status of the trial: Tolerance and effect of antipsychotics in children and adolescents with psychosis. an investigator-initiated, phase iv, randomised double-blind multi-centre trial of the benefits and harms of aripiprazole versus quetiapine in children and adolescents with psychosis. *Schizophr Res* 136: S208

## **Ausgeschlossene Referenzen der Subgruppe Kinder und Jugendliche nach Ausschlussgründen**

### **Falsche Population (Weniger als 80% der Patienten haben Schizophrenie)**

1. Arango, C.; Robles, O.; Parellada, M.; Fraguas, D.; Ruiz-Sancho, A.; Medina, O. et al. (2009): Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. In *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18 (7), pp. 418–428. DOI: 10.1007/s00787-009-0749-5.
2. Campbell, M.; Fish, B.; Shapiro, T.; Floyd, A., Jr. (1970): Thiothixene in young disturbed children. A pilot study. In *Arch Gen Psychiatry* 23 (1), pp. 70–72.

3. Chaudhuri, B. P.; Bhagabati, D.; Medhi, D. (2000): Risperidone versus haloperidol in acute and transient psychotic disorder. In *Indian J Psychiatry* 42 (3), pp. 280–290.
4. Connor, Daniel F.; McLaughlin, Thomas J.; Jeffers-Terry, Mary (2008): Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder. In *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18 (2), pp. 140–156. DOI: 10.1089/cap.2006.0007.
5. Ferrari, M. C. L.; Elkis, H. (1997): A six month trial of risperidone versus conventional neuroleptics in young patients with early onset schizophrenia conference abstracts. *Schizophrenia Research (Special Issue) - The VIth Interantional Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, Colorado, USA.12 - 16 April 1997. (1, 2 (special))* (194).
6. Gordon, C. T.; Frazier, J. A.; McKenna, K.; Giedd, J.; Zametkin, A.; Zahn, T. et al. (1994): Childhood-onset schizophrenia. an NIMH study in progress. In *Schizophr Bull* 20 (4), pp. 697–712.
7. Lewis, P. J.; James, N. M. (1973): Haloperidol and chlorpromazine. a double-blind cross-over trial and clinical study in children and adolescents. In *Aust N Z J Psychiatry* 7 (1), pp. 59–65.
8. Robles, O.; Zabala, A.; Bombin, I.; Parellada, M.; Moreno, D.; Ruiz-Sancho, A.; Arango, C. (2011): Cognitive efficacy of quetiapine and olanzapine in early-onset first-episode psychosis. In *Schizophr Bull* 37 (2), pp. 405–415. DOI: 10.1093/schbul/sbp062.
9. Saletu, B.; Saletu, M.; Simeon, J.; Marasa, J. (1975): Fluphenazine treatment in the psychotic child. clinically evoked potential correlations. In *Compr Psychiatry* 16 (3), pp. 265–278. DOI: 10.1016/0010-440X%2875%2990053-X.
10. Turgay, A.; Snyder, R.; Fisman, S.; Carroll, A.; Aman, M. G.; Simeon, J. (2001): A new generation antipsychotic risperidone versus placebo for severe conduct disorder in children with mental retardation [abstract]. *Schizophrenia research* (49) (1-2 Suppl), pp. 248–249.

### **Falsche Intervention (zu geringe Dosis)**

1. Haan, L. de; van Bruggen, M.; Lavalaye, J.; Booij, J.; Dingemans, P. M.; Linszen, D. (2003): Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol. a randomized, double-blind study. In *Am J Psychiatry* 160 (2), pp. 303–309.

### **Kontrollgruppe (keine oder keine adequate Kontrollgruppe)**

1. JPRN-JapicCTI-101146 (2010): A short treatment study of aripiprazole in pediatric patients with schizophrenia. <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-101146></web\_address>. With assistance of Ltd Otsuka Pharmaceutical Co.
2. Schimmelmann, B. G.; Mehler-Wex, C.; Lambert, M.; Schulze-zur-Wiesch, C.; Koch, E.; Flechtner, H. H. et al. (2007): A prospective 12-week study of quetiapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17 (6), pp. 768–778. DOI: 10.1089/cap.2007.0048.
3. Waizer, J.; Polizos, P.; Hoffman, S. P.; Engelhardt, D. M.; Margolis, R. A. (1972): A single-blind evaluation of thiothixene with outpatient schizophrenic children. In *J Autism Child Schizophr* 2 (4), pp. 378–386.
4. Zalsman, G.; Carmon, E.; Martin, A.; Bensason, D.; Weizman, A.; Tyano, S. (2003): Effectiveness, safety, and tolerability of risperidone in adolescents with schizophrenia. an open-label study. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13 (3), pp. 319–327.

### **Studiendesign**

1. Argyriou, E.; Petroggona, M.; Charitaki, S.; Belivanaki, M.; Giannakopoulos, G.; Koulaitis, G. (2012): Aripiprazole in children and adolescents with schizophrenia. In *Current Psychopharmacology* 1 (2), pp. 117–121. DOI: 10.2174/2211556011201020117.
2. Bat-Pitault, Flora; Delorme, Richard (2009): Aripiprazole and hypertension in adolescents. In *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19 (5), pp. 601–602. DOI: 10.1089/cap.2009.0044.
3. Campbell, M.; Fish, B.; Shapiro, T.; Floyd, A., Jr. (1971): Study of molindone in disturbed preschool children. In *Curr Ther Res Clin Exp* 13 (1), pp. 28–33.



4. Campbell, M.; Fish, B.; Shapiro, T.; Floyd, A., Jr. (1972): Acute responses of schizophrenic children to a sedative and a "stimulating" neuroleptic. a pharmacologic yardstick. In *Curr Ther Res Clin Exp* 14 (12), pp. 759–766.
5. Castro-Fornieles, J.; Parellada, M.; Soutullo, C. A.; Baeza, I.; Gonzalez-Pinto, A.; Graell, M. et al. (2008): Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis. a longitudinal naturalistic approach. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18 (4), pp. 327–336. DOI: 10.1089/cap.2007.0138.
6. Findling, R. L.; Frazier, J. A.; Gerbino-Rosen, G.; Kranzler, H. N.; Kumra, S.; Kratochvil, C. J. (2007): Is there a role for clozapine in the treatment of children and adolescents? In *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46 (3), pp. 423–428. DOI: 10.1097/chi.0b013e3180ed94e.
7. Fish, B.; Campbell, M.; Shapiro, T.; Floyd, A., Jr. (1969): Comparison of trifluoperidol, trifluoperazine and chlorpromazine in preschool schizophrenic children. the value of less sedative antipsychotic agents. In *Curr Ther Res Clin Exp* 11 (10), pp. 589–595.
8. Fish, B.; Shapiro, T.; Campbell, M. (1966): Long-term prognosis and the response of schizophrenic children to drug therapy. a controlled study of trifluoperazine. In *Am J Psychiatry* 123 (1), pp. 32–39.
9. Fleischhaker, C.; Heiser, P.; Hennighausen, K.; Herpertz-Dahlmann, B.; Holtkamp, K.; Mehler-Wex, C. et al. (2006): Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry. Side effects of atypical neuroleptics. In *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 16 (3), pp. 308–316. DOI: 10.1089/cap.2006.16.308.
10. Fraguas, D.; Merchan-Naranjo, J.; Laita, P.; Parellada, M.; Moreno, D.; Ruiz-Sancho, A. et al. (2008): Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. In *J Clin Psychiatry* 69 (7), pp. 1166–1175.
11. Frazier, J. A.; McClellan, J.; Findling, R. L.; Vitiello, B.; Anderson, R.; Zablotsky, B. et al. (2007): Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum disorders (TEOSS). Demographic and clinical characteristics. In *Journal of the American Academy of*

*Child and Adolescent Psychiatry* 46 (8), pp. 979–988. DOI: 10.1097/chi.0b013e31807083fd.

12. Giacomo, A. de; Lozito, V.; Portoghese, C. (2008): Olanzapine in adolescents with schizophrenia who manifest suicidal behaviour. In *Early Intervention in Psychiatry* 2 (2), pp. 114–115. DOI: 10.1111/j.1751-7893.2008.00067.x.
13. Gogtay, N.; Rapoport, J. (2008): Clozapine use in children and adolescents. In *Expert Opin Pharmacother* 9 (3), pp. 459–465. DOI: 10.1517/14656566.9.3.459.
14. Gothelf, D.; Apter, A.; Reidman, J.; Brand-Gothelf, A.; Bloch, Y.; Gal, G. et al. (2003): Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. In *J Neural Transm* 110 (5), pp. 545–560.
15. Levkowitz, Y.; Kronnenberg, Y.; Kaysar, N.; Harari, H.; Gaoni, B. (1994): [Clozapine in adolescence onset schizophrenia]. In *Harefuah* 127 (1-2), 16-8, 63.
16. Lustin, J. J. (1972): [Trial of sulpiride in adolescent psychiatry]. In *Revue de neuropsychiatrie infantile et d'hygiene mentale de l'enfance* 20 (6), pp. 619–626.
17. NCT01149655 (2010): Efficacy & Safety Study of Oral Aripiprazole in Adolescents With Schizophrenia. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01149655></web\_address>. With assistance of Development Otsuka Pharmaceutical, amp, Inc Commercialization.
18. Noguera, A.; Ballesta, P.; Baeza, I.; Arango, C.; La Serna, E. de; Gonzalez-Pinto, A. et al. (2013): Twenty-four months of antipsychotic treatment in children and adolescents with first psychotic episode. discontinuation and tolerability. In *J Clin Psychopharmacol* 33 (4), pp. 463–471. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182962480.
19. Parellada, M.; Arango, C.; Moreno, D.; Alvarez, M.; Moreno, C.; Fraguas, D. (2009): Efficacy and safety of antipsychotics in early onset psychosis. In *Eur Neuropsychopharmacol* 19, S207. DOI: 10.1016/S0924-977X%2809%2970275-5.
20. Parellada, M. J.; Moreno, D.; Ruiz-Sancho, A.; Medina, O.; Arango, C. (2006): Open-label randomized trial comparing the efficacy and tolerability of quetiapine and olanzapine in first episode psychosis in adolescents. In *Eur Neuropsychopharmacol* 16 (Suppl. 4), S377-S378. DOI: 10.1016/s0924-977x(06)70454-0.

21. Piscitelli, S. C.; Frazier, J. A.; McKenna, K.; Albus, K. E.; Grothe, D. R.; Gordon, C. T.; Rapoport, J. L. (1994): Plasma clozapine and haloperidol concentrations in adolescents with childhood-onset schizophrenia. association with response. In *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B, pp. 94–97.
22. Ross, R. G.; Novins, D.; Farley, G. K.; Adler, L. E. (2003): A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia. In *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13 (3), pp. 301–309.

### **Dublikate**

1. Engelhardt, D. M.; Polizos, P.; Waizer, J.; Hoffman, S. P. (1973): A double-blind comparison of fluphenazine and haloperidol in outpatient schizophrenic children. In *J Autism Child Schizophr* 3 (2), pp. 128–137.
2. Kumra, S.; Jacobsen, L. K.; Rapoport, J. L. (1996): Childhood-Onset Schizophrenia - A Double-Blind Clozapine Trial. 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, New York, USA. 4-9th May, 1996.
3. Malik, S. C.; Kumar, K. (1980): Loxapine in adolescent schizophrenia. A comparative study with trifluoperazine. In *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 28 (3 II), pp. 432–446.
4. Sikich, Linmarie (2008): Double-Blind Comparison of First- and Second-Generation Antipsychotics in Early-Onset Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) Study (September, pg 1420, 2008). In *Am J Psychiatry* 165 (11), p. 1495.

### **Chinesische Studien**

1. Gao, C. (2007): A comparative study of risperidone and perphenazine in the treatment of child schizophrenia. *Chinese Journal of Health Psychology* (15) (10), pp. 950–951.
2. Huang, S.; Yang, Q. X.; Zhang, Y. Z. (2003): Observation of the effect of risperidone on children with psychoiatrics. *China Tropical Medicine* (3) (6), pp. 805–806.
3. Huo, W. H.; Ma, Y. B.; Li, G. Z. (2007): A controlled study of risperidone in child schizophrenia. *Medical Journal of Chinese People's Health* (19) (11), pp. 472–473.

4. Ma, J.; Li, Y. C.; Xu, H. M.; Zeng, H. L.; Xie, J.; Lei, Y. et al. (2014): Efficacy and safety of paliperidonepalmitate injection in the treatment of schizophrenia in teenagers. [Chinese]. In *Chinese Journal of New Drugs* 23 (8), pp. 972–976.
5. Ruan, L.; Hu, S.; Huang, M.; Hu, J.; Cai, W. (2010): Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. In *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 4 (5), pp. 184–192.
6. Xie, Q.; Feng, S. H.; Zeng, H. L.; Xu, Y.; Wang, J. Z. (2012): Efficacies of paliperidone extended-release tablets and olanzapine for treating schizophrenia in children and adolescents. [Chinese]. In *Chinese Journal of New Drugs* 21 (16), pp. 1916–1919.
7. Zhang, Y.; Zhang, H.; Gu, W. (2007): A control study of aripiprazole in the treatment of childhood schizophrenia. *Journal of Clinical Psychosomatic Diseases* (13) (2), pp. 122–124.

### **Eingeschlossene Publikationen der Subgruppe der alten Patienten mit Schizophrenie**

Andia, I.; Zumarraga, M.; Zabalo, M. J.; Bulbena, A.; Davila, R. (1998): Differential effect of haloperidol and clozapine on plasma homovanillic acid in elderly schizophrenic patients with or without tardive dyskinesia. In *Biol Psychiatry* 43 (1), pp. 20–23.

Barak, Y.; Shamir, E.; Weizman, R. (2000): Risperidone compared with typical neuroleptic treatment in elderly schizophrenic patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology (Abstracts of the XXIIInd CINP Congress, Brussels, Belgium, July 9–13, 2000)* (3) (Suppl 1), S122.

Barak, Y.; Shamir, E.; Zemishlani, H.; Mirecki, I.; Toren, P.; Weizman, R. (2002): Olanzapine vs. haloperidol in the treatment of elderly chronic schizophrenia patients. In *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 (6), pp. 1199–1202.

Berman, I.; Allan, E. R.; Pappas, D.; Sison, C. E.; Merson, A. (1997): The Cognitive Effect of Risperidone in Elderly Schizophrenic Patients A Pilot Double-Blind Comparison

Study with Haloperidol CONFERENCE ABSTRACT. 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Diego, California, USA. 17-22 May, 1997.

Berman, Ileana; Merson, Amalia; Allan, Edward; Alexis, Charles; Losonczy, Miklos (1995): Effect of risperidone on cognitive performance in elderly schizophrenic patients. A double-blind comparison study with haloperidol. In *Psychopharmacol Bull* 31 (3), p. 552.

Bora, G. (1968): Comparison of dosage ranges of carphenazine and trifluoperazine in elderly chronic schizophrenics. In *Dis Nerv Syst* 29 (10), pp. 695–697.

Branchey, M. H.; Lee, J. H.; Amin, R.; Simpson, G. M. (1978): High- and low-potency neuroleptics in elderly psychiatric patients. In *Jama* 239 (18), pp. 1860–1862.

EUCTR2004-000326-70-CZ (2004): A Randomized, 6-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Optional 24-Week Open-Label Extension to Evaluate the Safety and Tolerability of Flexible Doses of Extended Release OROS® Paliperidone in the Treatment of Geriatric Subjects With Schizophrenia - R076477-SCH-302/702 (INT-1). [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-000326-70](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000326-70) </web\_address>. With assistance of Johnson Janssen-Cilag, amp, Johnson spol, s r o.

EUCTR2010-022184-35-GB (2011): A trial to test the effect of amisulpride (antipsychotic) on schizophrenia like disease with onset after age 60. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-022184-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022184-35) </web\_address>. With assistance of London King's College, London South, Maudsley, N. H. S. Foundation Trust.

Feldman, P. D.; Kaiser, C. J.; Kennedy, J. S.; Sutton, V. K.; Tran, P. V.; Tollefson, G. D. et al. (2003): Comparison of risperidone and olanzapine in the control of negative symptoms of chronic schizophrenia and related psychotic disorders in patients aged 50 to 65 years. In *J Clin Psychiatry* 64 (9), pp. 998–1004.

Harvey, P. D.; Gharabawi, G. (2002): Cognition in elderly patients with schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Abstracts of the 23rd Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum; June 23-27 2002, Montreal, Canada) (5) (Suppl 1), S77.

Harvey, P. D.; Napolitano, J. A.; Mao, L.; Gharabawi, G. (2003): Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. In *Int J Geriatr Psychiatry* 18 (9), pp. 820–829.

Howanitz, E. M.; Pardo, M.; Litwin, P.; Stern, R. G.; Wainwright, K. M.; Losonczy, M. F. (1996): Efficacy of Clozapine Versus Chlorpromazine in Geriatric Schizophrenia. 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, New York, USA. 4-9th May, 1996.

Howanitz, Evelyn; Pardo, Moris; Smelson, David A.; Engelhart, Charles; Eisenstein, Norman; Losonczy, Miklos F. (1999): "The efficacy and safety of clozapine versus chlorpromazine in geriatric schizophrenia". Erratum. In *J Clin Psychiatry* 60 (5), p. 341.

Jeste, D. V.; Barak, Y.; Madhusoodanan, S.; Grossman, F.; Gharabawi, G. (2003): International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia.[Erratum appears in *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jan-Feb;12(1). 49]. In *Am J Geriatr Psychiatry* 11 (6), pp. 638–647.

Jeste, D. V.; Madhusoodanan, S.; Barak, F.; Martinez, R. A. (2001): Risperidone versus olanzapine in elderly patients with schizophrenia. 2001 Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans; LA, USA.

Jeste Dilip, V.; Madhusoodanan, Subramoniam; Barak, Foram; Martinez Rick, A. (2002): Risperidone versus olanzapine in elderly patients with schizophrenia. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23rd; Philadelphia, PA, USA.

Kennedy, J. S.; Jeste, D.; Kaiser, C. J.; Golshan, S.; Maguire, G. A.; Tollefson, G. et al. (2003): Olanzapine vs haloperidol in geriatric schizophrenia. analysis of data from a double-blind controlled trial. In *Int J Geriatr Psychiatry* 18 (11), pp. 1013–1020.

Kinon, B. J.; Stauffer, V. L.; Kaiser, C.; Kollack-Walker, S. (2003): Incidence of Presumptive Tardive Dyskinesia in Elderly Patients Treated With Olanzapine or Conventional Antipsychotics. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA, Nr55.

Lacro, J. (2001): Antipsychotic treatment in late life schizophrenia. In *CRISP database*. Available online at <https://www-commons.cit.nih.gov/crisp/index.html>, checked on 2001.

Madhusoodanen; Barak (2004): Erratum: International Multisite Double-Blind Trial of Atypical Antipsychotics Risperidone and Olanzapine in 175 Elderly Patients with Chronic Schizophrenia (The American Journal of Geriatric Psychiatry (November-December 2003) 11:6 (640)). In *Am J Geriatr Psychiatry* 12 (1), p. 49.

Mintzer, J. E.; Mullen, J. A.; Sweitzer, D. E. (2004): A comparison of extrapyramidal symptoms in older outpatients treated with quetiapine or risperidone. In *Curr Med Res Opin* 20 (9), pp. 1483–1491.

Moeller, H. J.; Riedel, M.; Eich, F. X. (2005): A randomised, double-blind clinical trial comparing treatment with amisulpride or risperidone for six weeks in elderly patients with schizophrenia. In *Eur Neuropsychopharmacol* 15 (Suppl. 3), S511,S510.

Riedel, M.; Eich, F. X.; Moller, H. J. (2009): A pilot study of the safety and efficacy of amisulpride and risperidone in elderly psychotic patients. In *Eur Psychiatry* 24 (3), pp. 149–153. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2008.10.005.

Ritchie, C. W.; Chiu, E.; Harrigan, S.; Hall, K.; Hasset, A.; Macfarlane, S. et al. (2003): The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. In *Int J Geriatr Psychiatry* 18 (5), pp. 432–440.

Ritchie, C. W.; Chiu, E.; Harrigan, S.; Macfarlane, S.; Mastwyk, M.; Halliday, G. et al. (2006): A comparison of the efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of elderly patients with schizophrenia. an open study of six months duration. In *Int J Geriatr Psychiatry* 21 (2), pp. 171–179.

Ritchie, C. W.; Harrigan, S.; Mastwyk, M.; Macfarlane, S.; Cheesman, N.; Ames, D. (2010): Predictors of adherence to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in older patients with schizophrenia: an open study of 3(1/2) years duration. In *Int J Geriatr Psychiatry* 25 (4), pp. 411–418. DOI: 10.1002/gps.2354.

Salganik, I.; Modai, I.; Bercovici, B. R.; Kutzuk, D.; Weizman, A. (1998): Clozapine vs haloperidol therapy in elderly chronic schizophrenic inpatients - Preliminary results. A double-blind, cross-over randomized study. In *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* 1 (4), pp. 185–187.

Tzimos, A.; Samokhvalov, V.; Kramer, M.; Ford, L.; Gassmann-Mayer, C.; Lim, P.; Eerdenkens, 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. In *Am J Geriatr Psychiatry* 16 (1), pp. 31–43. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31815a3e7a.

## **Ausgeschlossene Referenzen der Subgruppe Kinder und Jugendliche nach Aus-schlussgründen**

### **Population (wrong/less diagnose)**

Altman, H.; Mehta, D.; Evenson, R. C.; Sletten, I. W. (1973): Behavioral effects of drug therapy on psychogeriatric inpatients. I. Chlorpromazine and thioridazine. In *J Am Geriatr Soc* 21 (6), pp. 241–248.

Barton, R.; Hurst, L. (1966): Unnecessary use of tranquilizers in elderly patients. In *Br J Psychiatry* 112 (491), pp. 989–990.



Cowley, L. M.; Glen, R. S. (1979): Double-blind study of thioridazine and haloperidol in geriatric patients with a psychosis associated with organic brain syndrome. In *J Clin Psychiatry* 40 (10), pp. 411–419.

Gerlach, J.; Simmelsgaard, H. (1978): Tardive dyskinesia during and following treatment with haloperidol, haloperidol + biperiden, thioridazine, and clozapine. In *Psychopharmacology (Berl)* 59 (2), pp. 105–112.

Kinon, B. J.; Wang, L.; Stauffer, V. L. (2001): A comparison of prolactin concentrations in the elderly during treatment with olanzapine, haloperidol, and risperidone. 14th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 2001 23rd-26th February; San Francisco, CA, USA.

Lovett, W. C.; Stokes, D. K.; Taylor, L. B.; Young, M. L.; Free, S. M.; Phelan, D. G. (1987): Management of behavioral symptoms in disturbed elderly patients. comparison of trifluoperazine and haloperidol. In *J Clin Psychiatry* 48 (6), pp. 234–236.

Naber, Dieter; Greenspan, Andrew; Schreiner, Andreas (2007): Efficacy and safety of risperidone in the treatment of elderly patients suffering from organic brain disease (organic brain syndrome). Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. In *Psychopharmacology (Berl)* 191 (4), pp. 1027–1029. DOI: 10.1007/s00213-007-0747-6.

Rada, R. T.; Kellner, R. (1976): Thiothixene in the treatment of geriatric patients with chronic organic brain syndrome. In *J Am Geriatr Soc* 24 (3), pp. 105–107.

Smith, G. R.; Taylor, C. W.; Linkous, P. (1974): Haloperidol versus thioridazine for the treatment of psychogeriatric patients. a double blind clinical trial. In *Psychosomatics* 15 (3), pp. 134–138.

### **Control (no or no adequate control)**

Madhusoodanan, S.; Brecher, M.; Brenner, R.; Kasckow, J.; Kunik, M.; Negron, A. E.; Pomara, N. (1999): Risperidone in the treatment of elderly patients with psychotic

disorders.[Erratum appears in *Am J Geriatr Psychiatry* 1999 Summer;7(3). 268]. In *Am J Geriatr Psychiatry* 7 (2), pp. 132–138.

Yang, C. H.; Tsai, S. J.; Hwang, J. P. (2005): The efficacy and safety of quetiapine for treatment of geriatric psychosis. In *J Psychopharmacol* 19 (6), pp. 661–666. DOI: 10.1177/0269881105056669.

## **Study design**

Honigfeld, G. (2000): Clozapine versus chlorpromazine in geriatric patients. In *The Journal of clinical psychiatry* 61 (1), pp. 63–64.

Jeste, D. V.; Rockwell, E.; Harris, M. J.; Lohr, J. B.; Lacro, J. (1999): Conventional vs. newer antipsychotics in elderly patients. In *Am J Geriatr Psychiatry* 7 (1), pp. 70–76. DOI: 10.1097/00019442-199902000-00010.

Madhusoodanan, S.; Suresh, P.; Brenner, R.; Pillai, R. (1999): Experience with the atypical antipsychotics - Risperidone and olanzapine in the elderly. In *Ann Clin Psychiatry* 11 (3), pp. 113–118. DOI: 10.1023/A:1022351725541.

NCT00752427 (2008): 24-Week Open Label Extension to a Randomized, 6-Week Double Blind, Placebo Controlled Study, to Evaluate the Safety and Tolerability of Flexible Doses of Extended Release OROS® Paliperidone in the Treatment of Geriatric Subjects With Schizophrenia. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00752427>. With assistance of Johnson, amp, Research Johnson Pharmaceutical, L. L. C. Development.

Ruskin, P. E.; Nyman, G. (1991): Discontinuation of neuroleptic medication in older, outpatient schizophrenics. A placebo-controlled, double-blind trial. In *J Nerv Ment Dis* 179 (4), pp. 212–214.

S. Potkin, M. Tocco; A. Pikalov; J. Hsu; J. Cucchiaro and A. Loebel (2015): Safety of lurasidone in older adults with schizophrenia: A pooled analysis of short-term placebo-controlled studies 40, S552-S553.

Shahpesandy, H. M.; Medvecky, M.; Doci, I.; Kafkova, M. (2000): Zotepine versus risperidone in the treatment of psychotic disorders in the elderly. In *Homeostasis in Health and Disease* 40 (6), pp. 243–244.

Sheppard, C.; Bhattacharyya, A.; Digiaco, M.; Merlis, S. (1964): Effects of Acetophenazine Dimaleate on Paranoid Symptomatology in Female Geriatric Patients. Double-Blind Study. In *J Am Geriatr Soc* 12, pp. 884–888.

## **Duplicate**

Branchey, M. H.; Lee, J. H.; Amin, R.; Simpson, G. M. (1978): HIGH POTENCY AND LOW POTENCY NEUROLEPTICS IN ELDERLY PSYCHIATRIC PATIENTS. In *Journal of the American Medical Association* 239 (18), pp. 1860–1862. DOI: 10.1001/jama.239.18.1860.

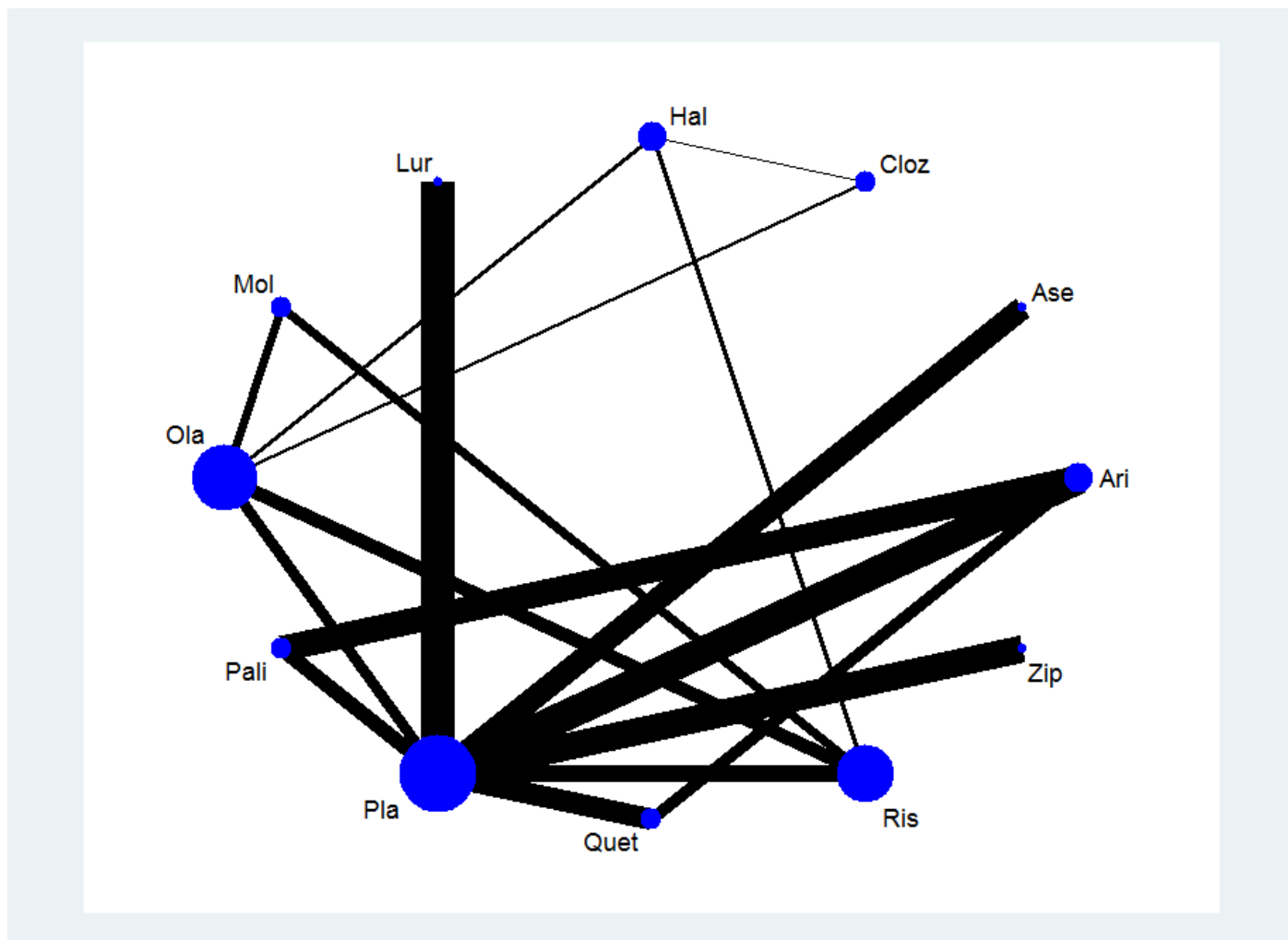
Burns, P. R.; Reams, S. G.; Sanger, T. M.; Jr, CMBeasley (1998): Olanzapine in the treatment of elderly patients with schizophrenia and related psychotic disorders. XXIst Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum, Glasgow, Scotland. 12th-16th July, 1998.

Howanitz, E.; Pardo, M.; Smelson, D. A.; Engelhart, C.; Eisenstein, N.; Stern, R. G.; Losonczy, M. F. (1999): The efficacy and safety of clozapine versus chlorpromazine in geriatric schizophrenia.[Erratum appears in *J Clin Psychiatry* 1999 May;60(5). 341]. In *J Clin Psychiatry* 60 (1), pp. 41–44.

Kuntz, A. J.; Sanger, T. M.; Beasley, C. M. (1998): Olanzapine in the treatment of elderly patients with schizophrenia and related psychotic disorders conference abstract. 11th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry. San Diego, California, USA. 8th-11th March, 1998.

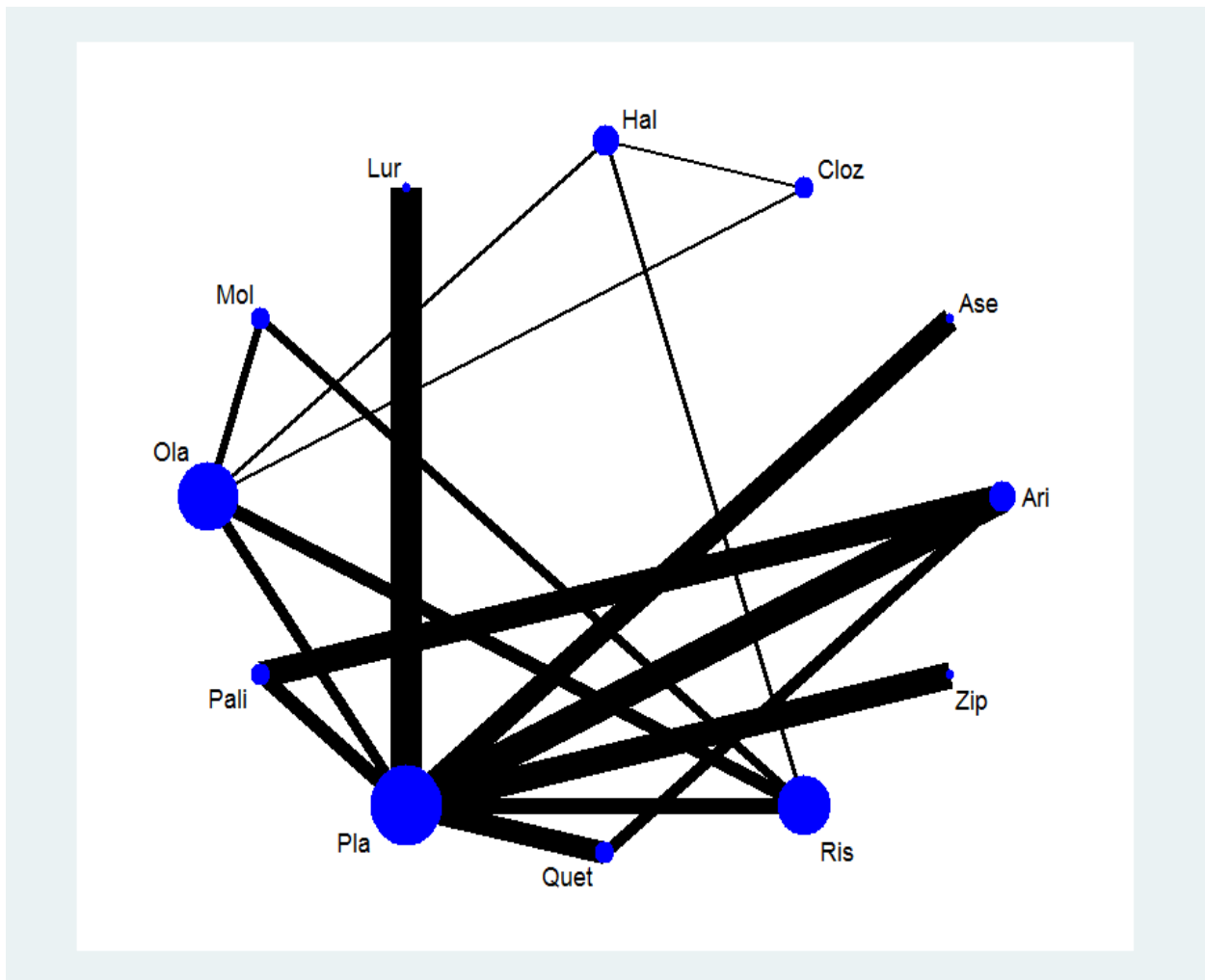
## **8.4 NETWORKPLOTS – SUBGRUPPE KINDER/JUGENDLICHE**

Abbildung 24: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Positivsymptomatik



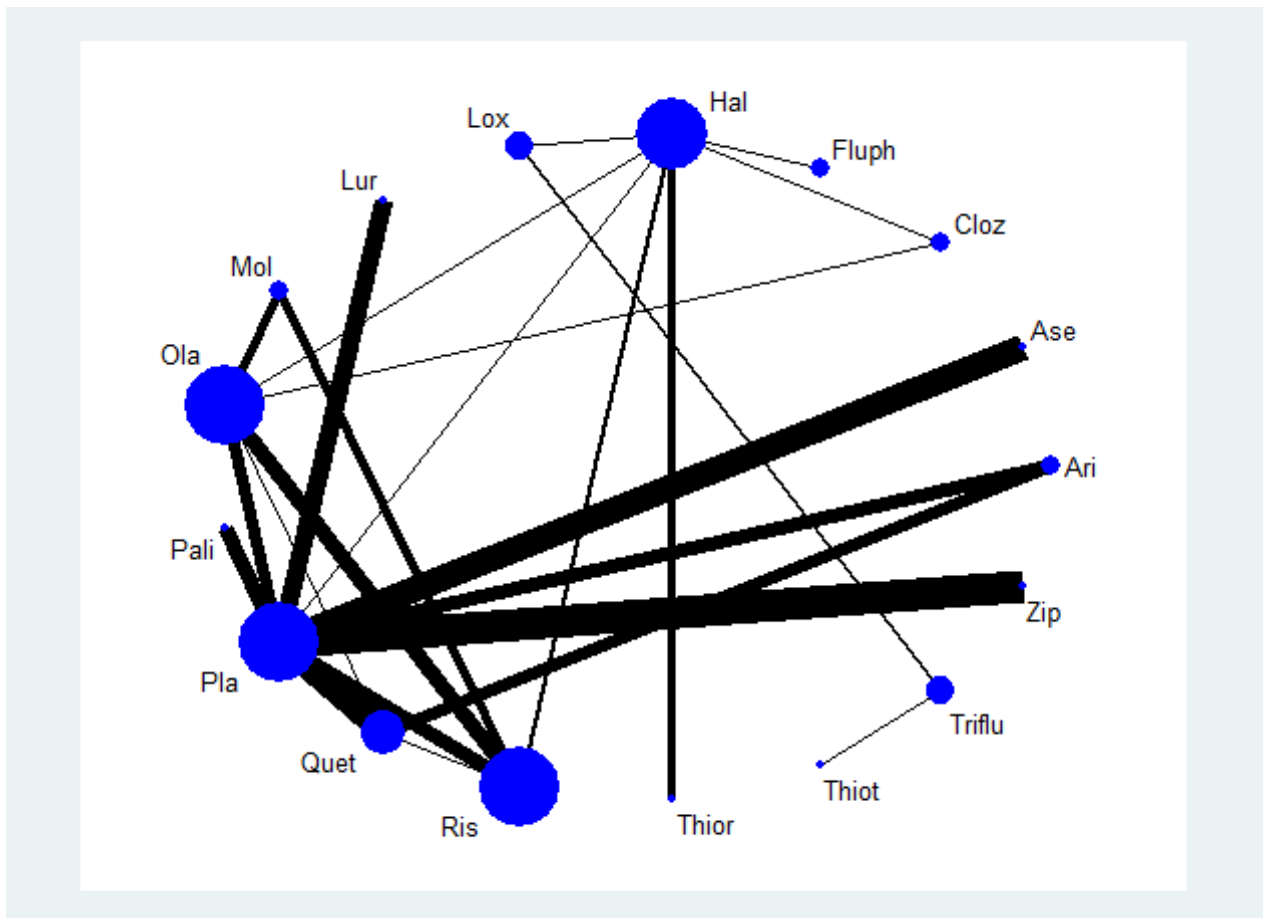
The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Zip = ziprasidone

Abbildung 25: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Negativsymptomatik



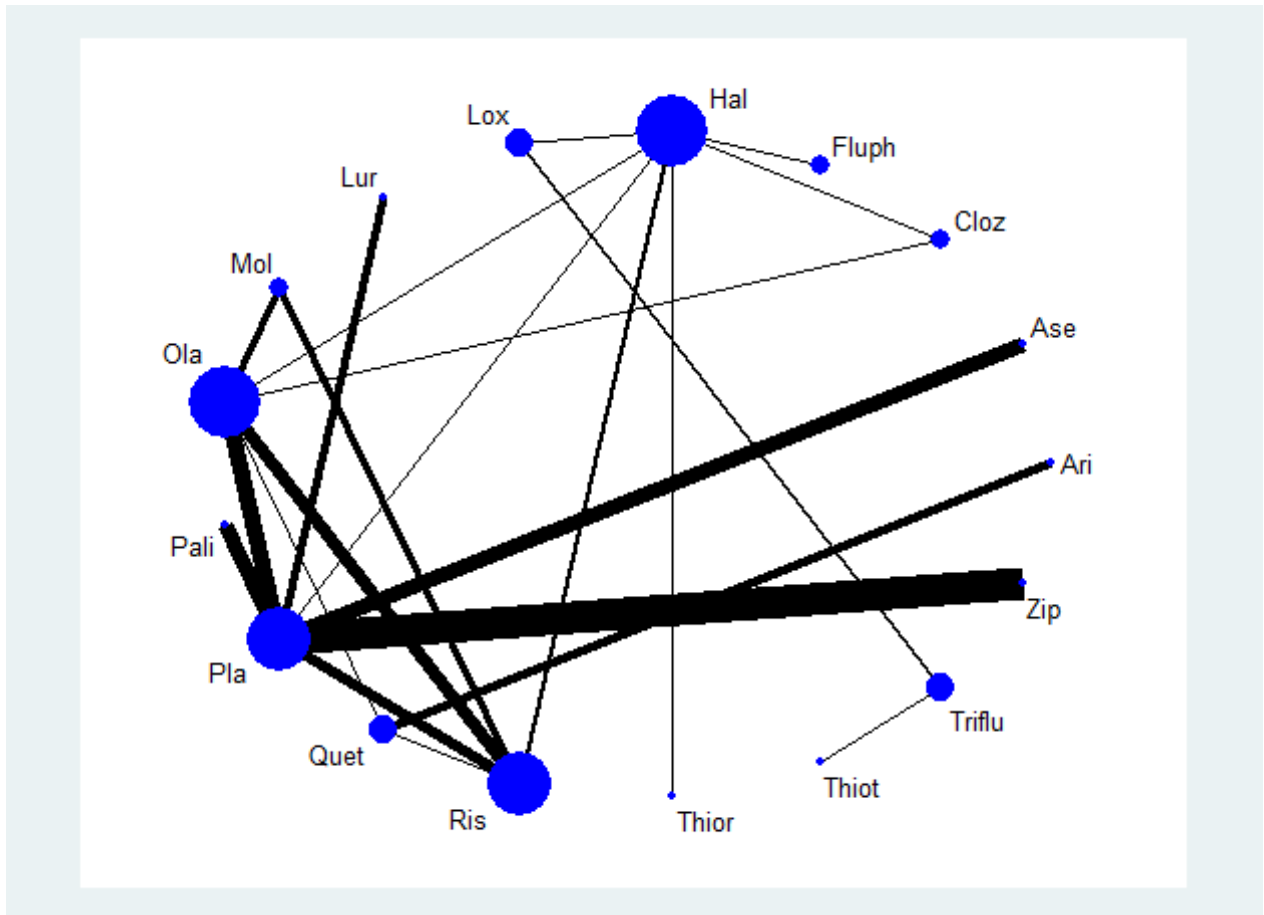
The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Zip = ziprasidone

Abbildung 26: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher insgesamt



The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine, Thioth = thiothixene, Triflu = trifluperazine Zip = ziprasidone

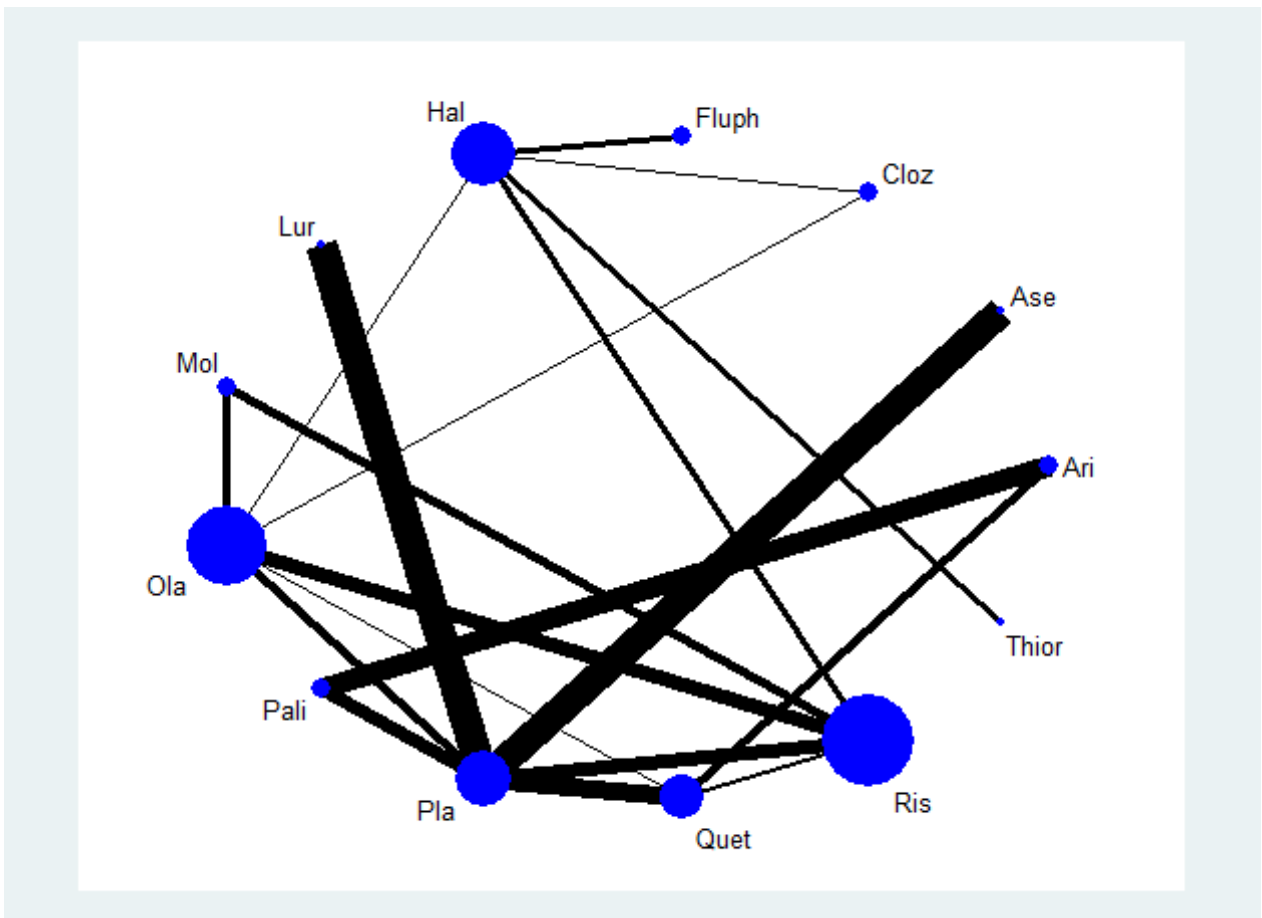
Abbildung 27: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Studienabbrucher aufgrund von Ineffektivität



The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine, Thioth = thiothixene, Triflu = trifluperazine, Zip = ziprasidone

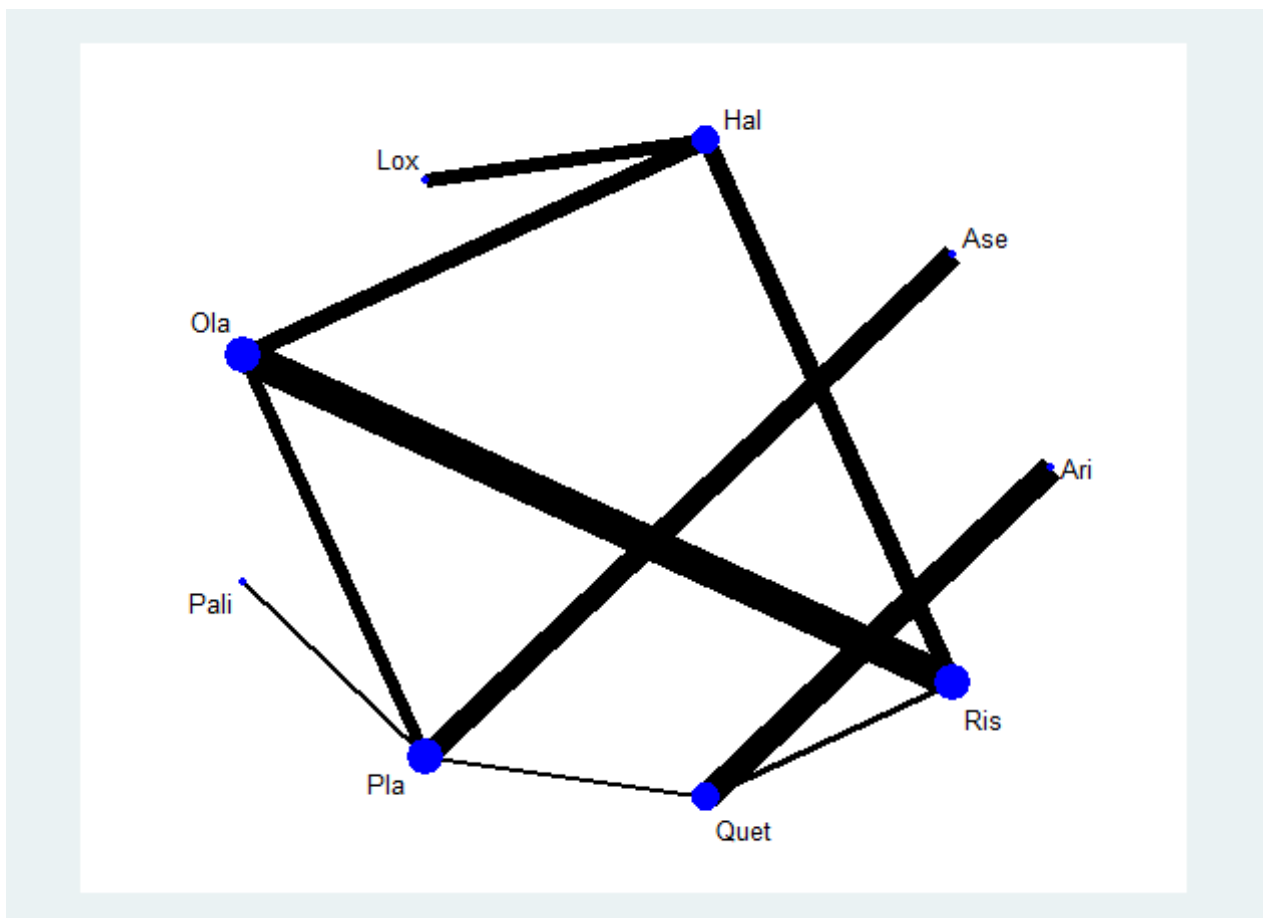


Abbildung 28: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Ansprechrate



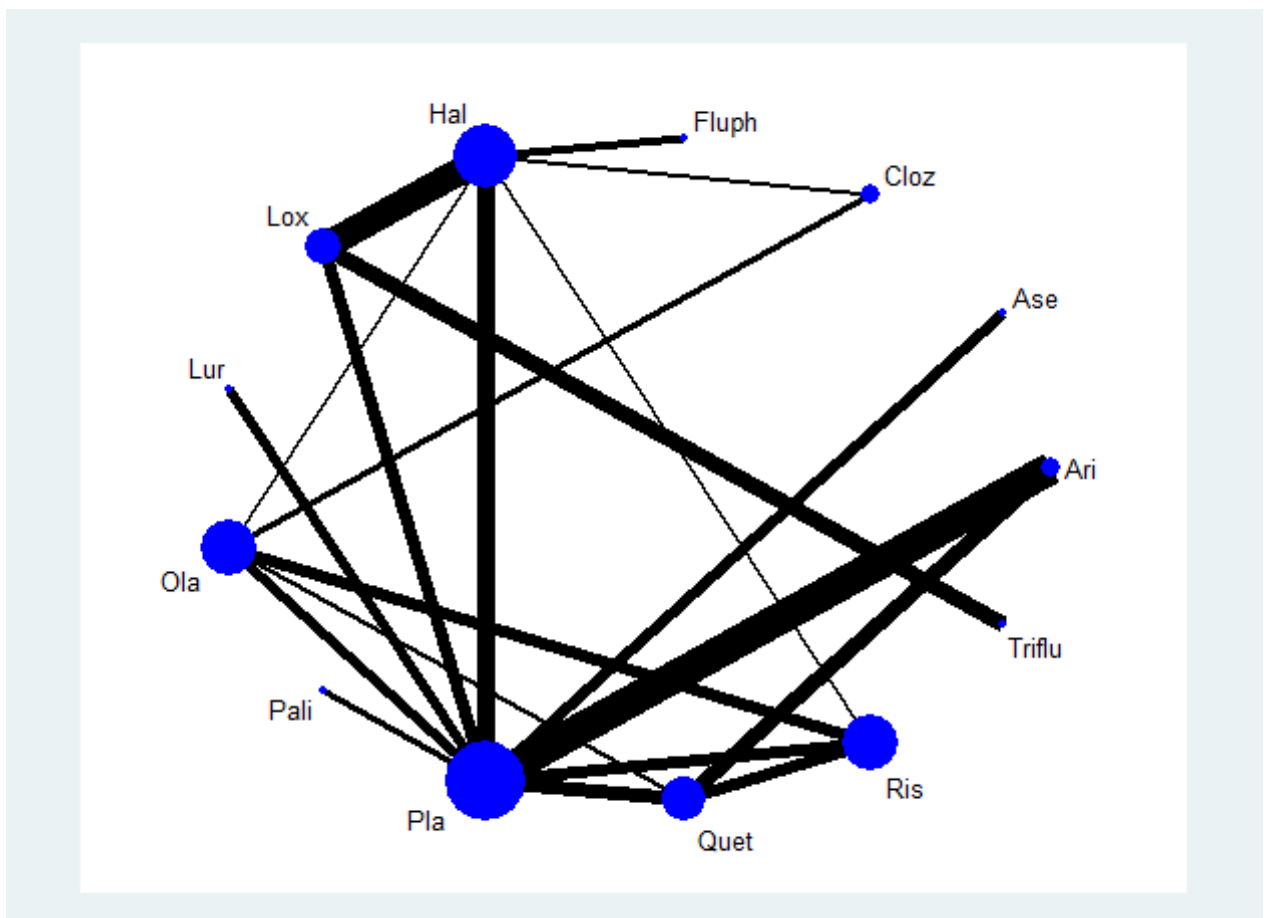
The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine

Abbildung 29: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Antiparkinson-Medikation



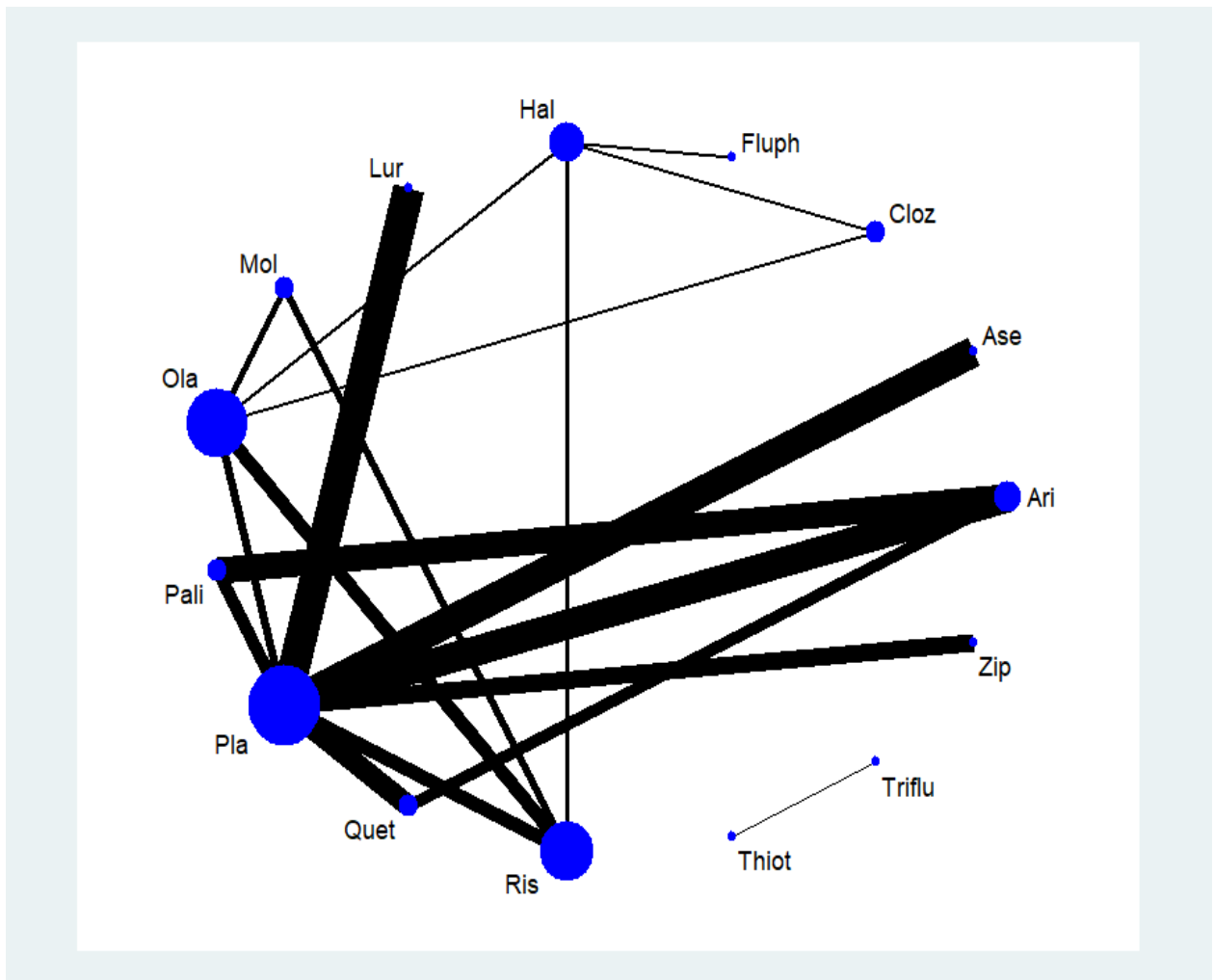
The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone

Abbildung 30: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Sedierung



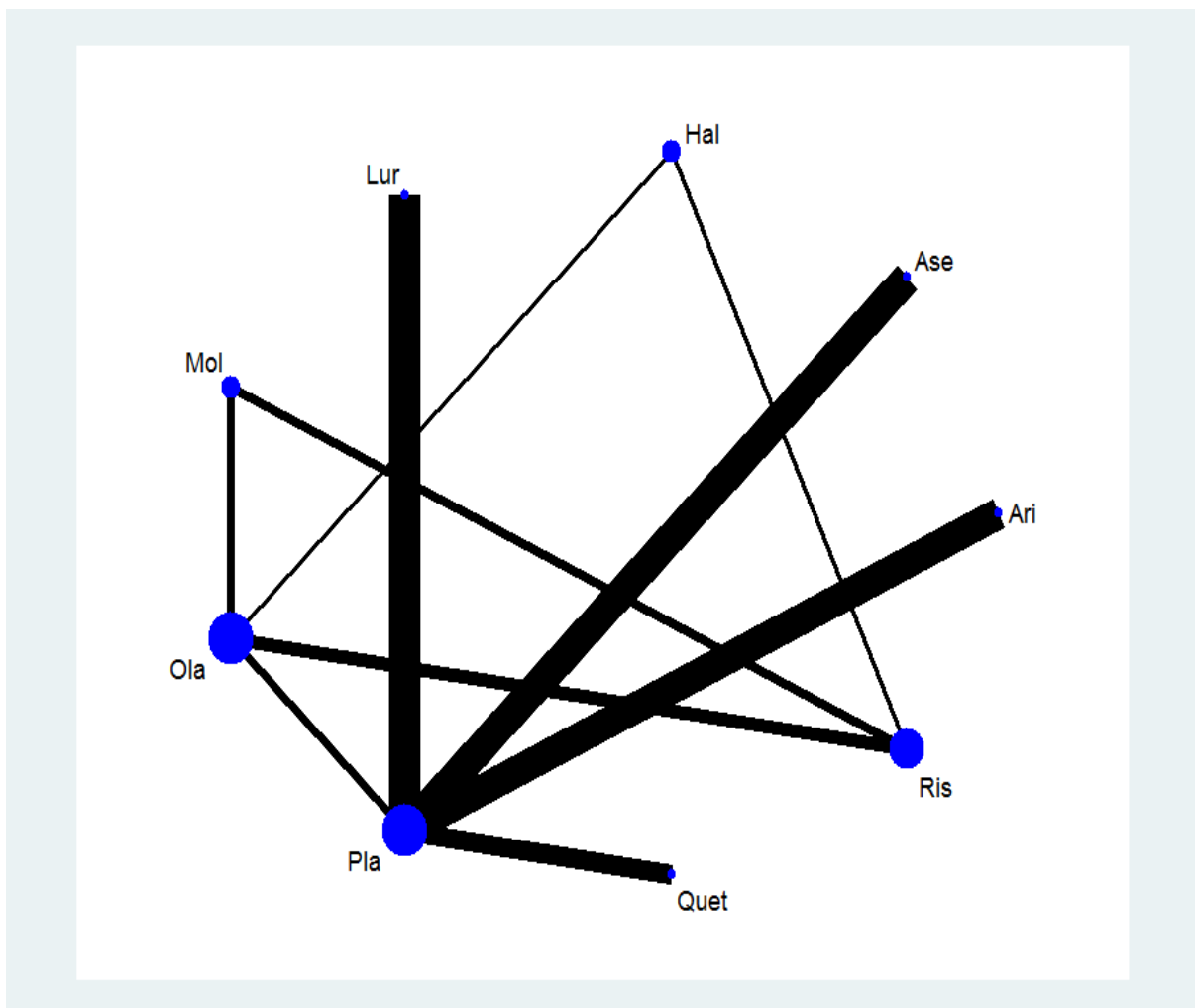
The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Lur = lurasidone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Triflu = trifluperazine

Abbildung 31: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Gewichtszunahme



The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Zip = ziprasidone

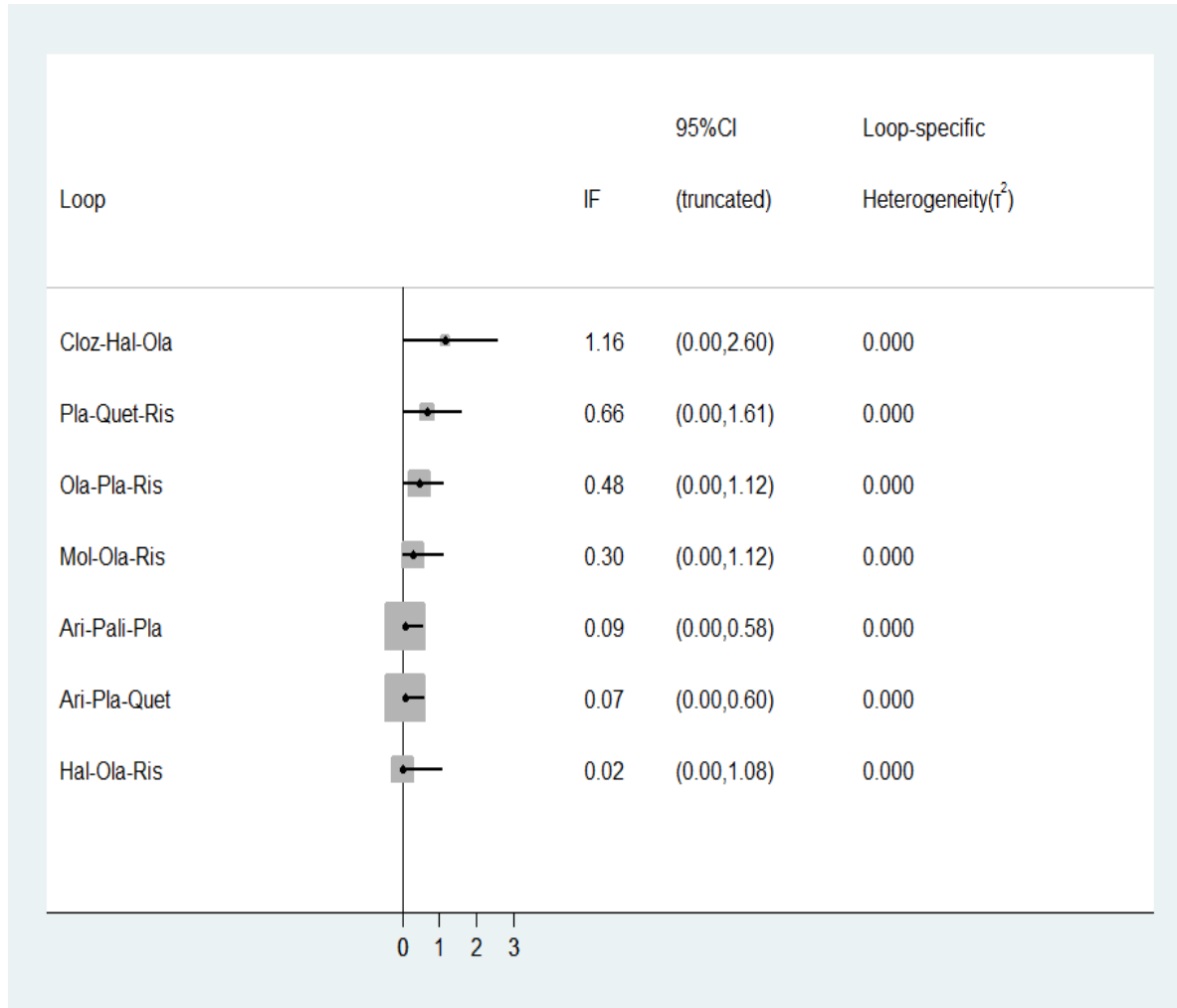
Abbildung 32: Netzwerkplot direkter Vergleiche (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Prolaktinerhöhung



The size of the nodes corresponds to the number of trials that study the treatments. The (directly) comparable treatments are linked with a line. The thickness of the line corresponds to the inverse variance of the direct comparisons . Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone

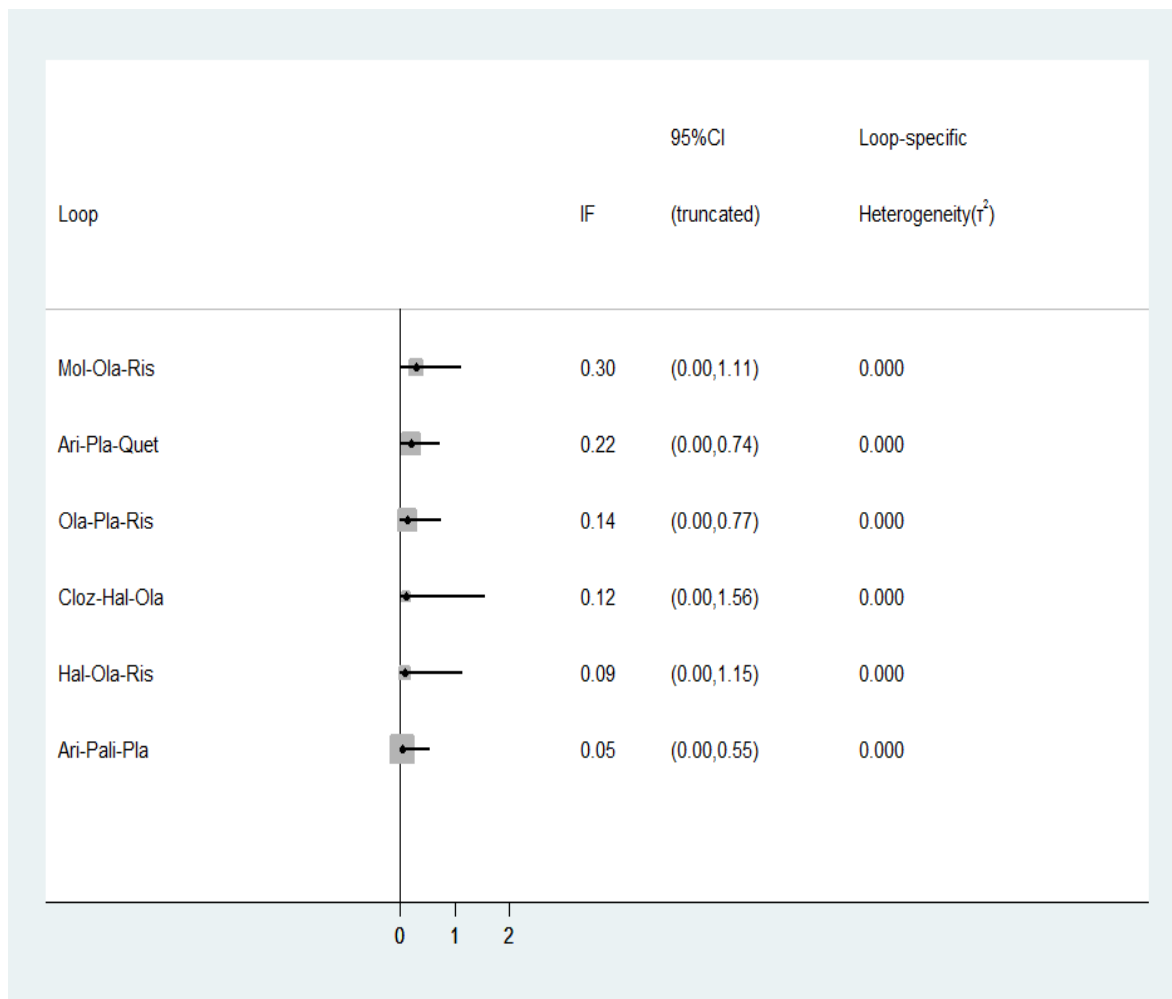
## 8.5 LOOP-SPEZIFISCHE INKONSTISTENZ-PLOTS – SUBGRUPPE KINDER/JUGENDLICHE

Abbildung 33: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) - Gesamtsymptomatik



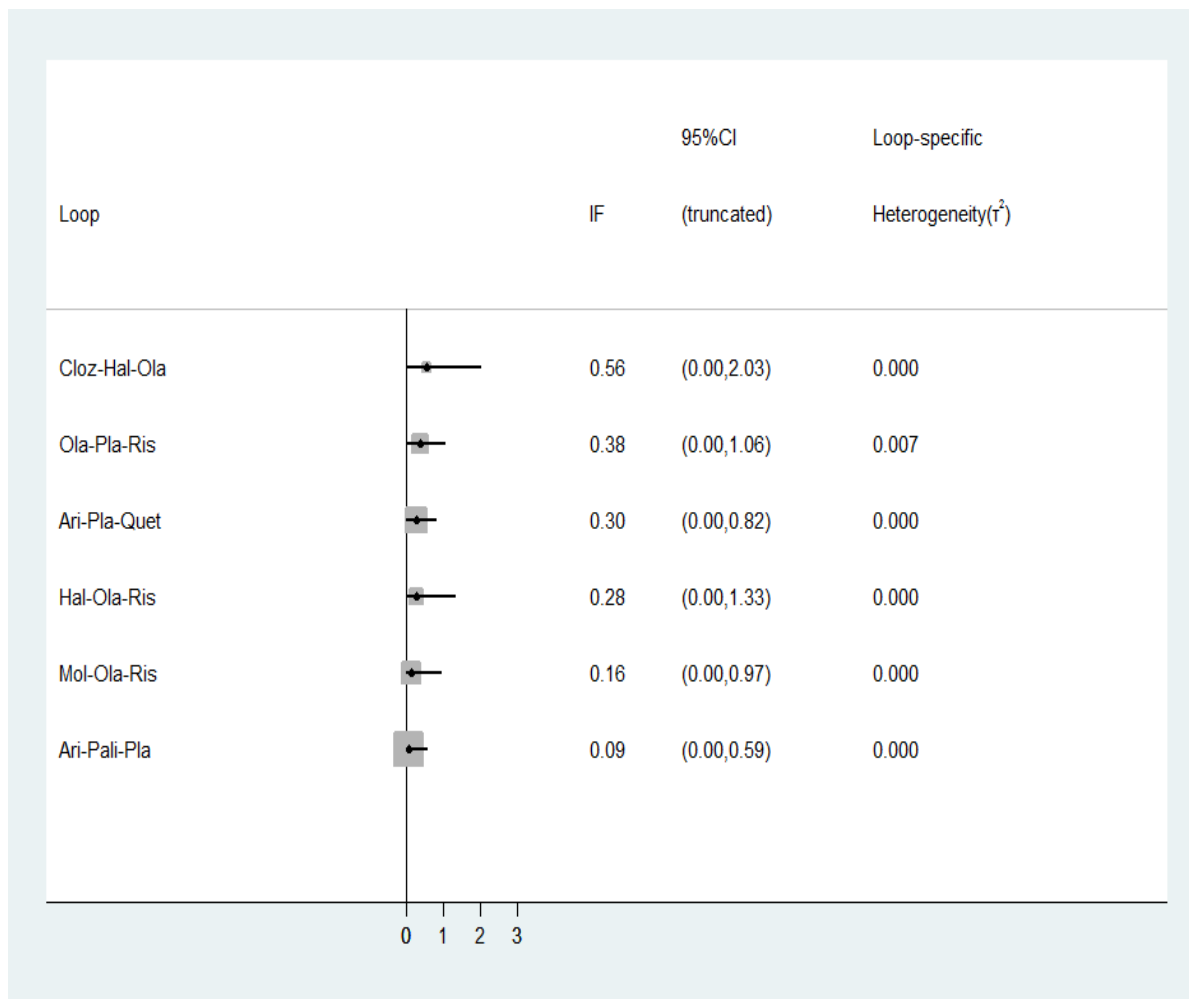
The loop-specific approach evaluates inconsistency separately in every closed loop of a network of interventions. Ari = aripiprazole, Cloz = clozapine, Hal = haloperidol, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone

Abbildung 34: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) - Positivsymptomatik



The loop-specific approach evaluates inconsistency separately in every closed loop of a network of interventions. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Zip = ziprasidone

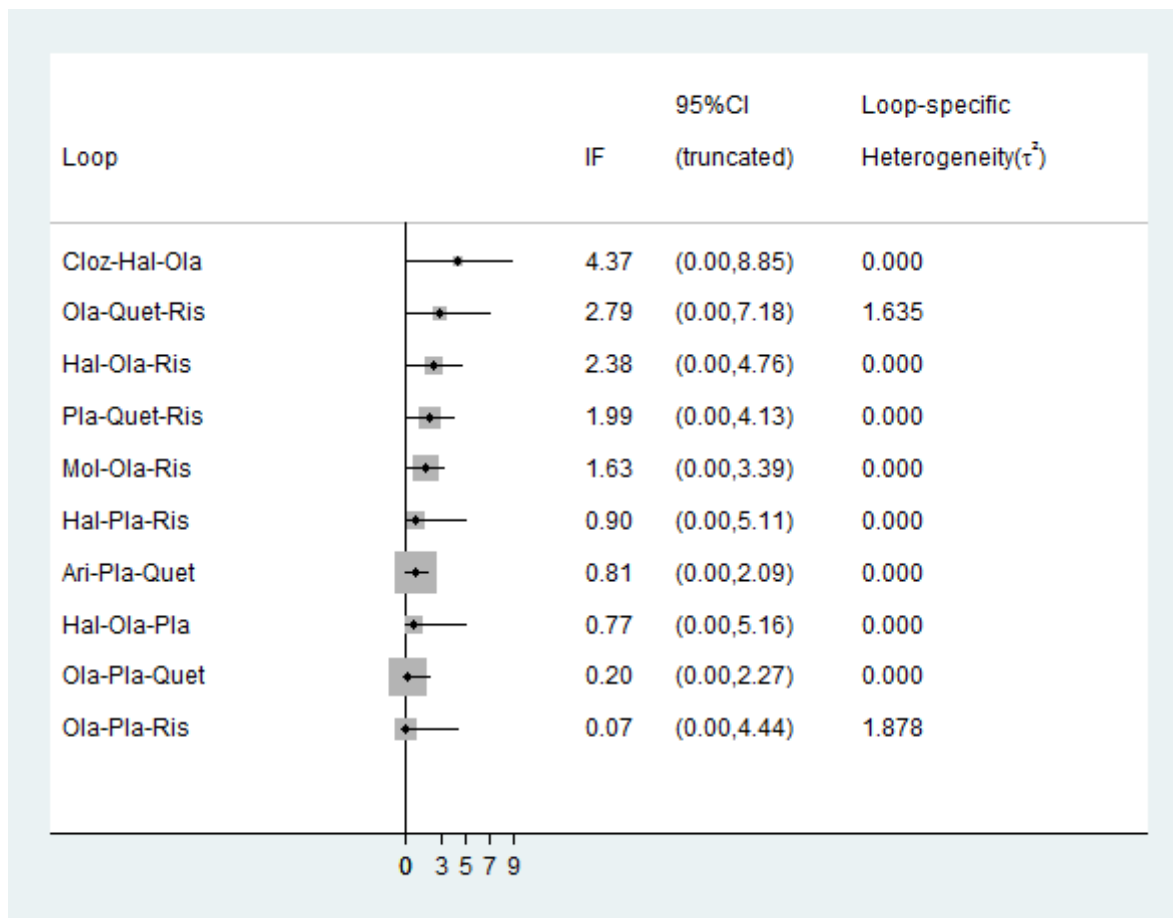
Abbildung 35: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) – Negativsymptomatik



The loop-specific approach evaluates inconsistency separately in every closed loop of a network of interventions. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Zip = ziprasidone

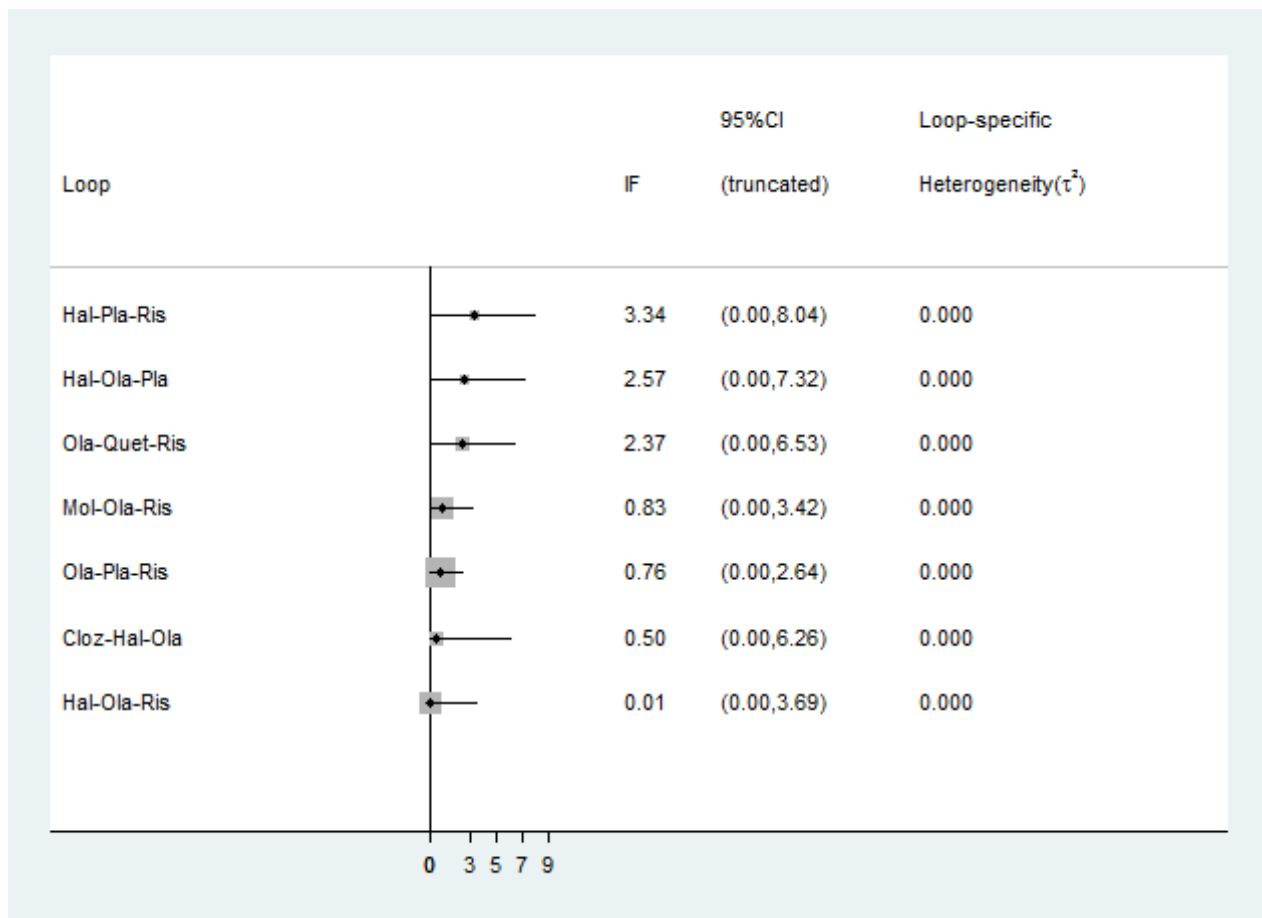


Abbildung 36: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher insgesamt



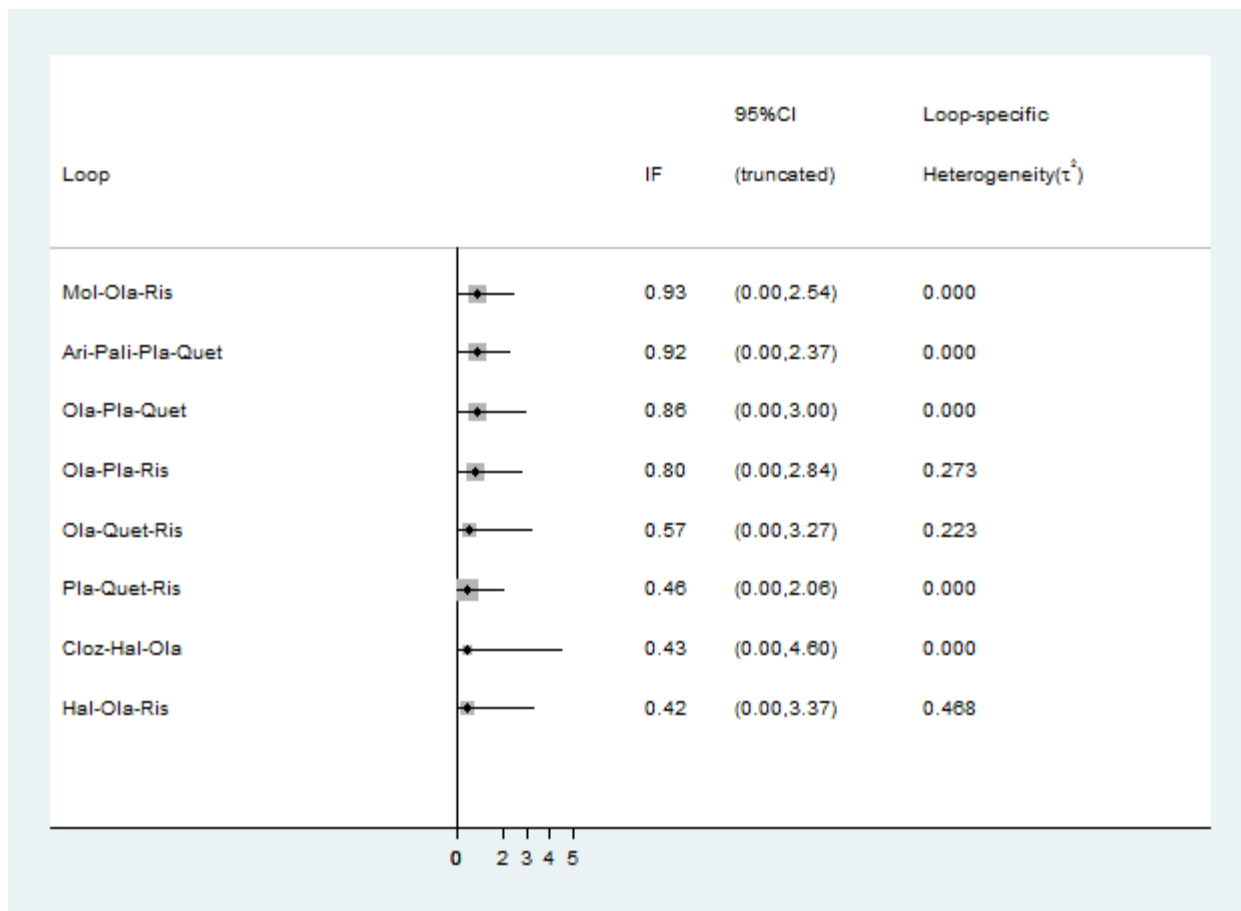
The loop-specific approach evaluates inconsistency separately in every closed loop of a network of interventions. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine, Thioth = thiothixene, Triflu = trifluperazine, Zip = ziprasidone

Abbildung 37: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) – Studienabbrucher aufgrund von Ineffektivität



The loop-specific approach evaluates inconsistency separately in every closed loop of a network of interventions. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine, Thioth = thiothixene, Triflu = trifluperazine, Zip = ziprasidone

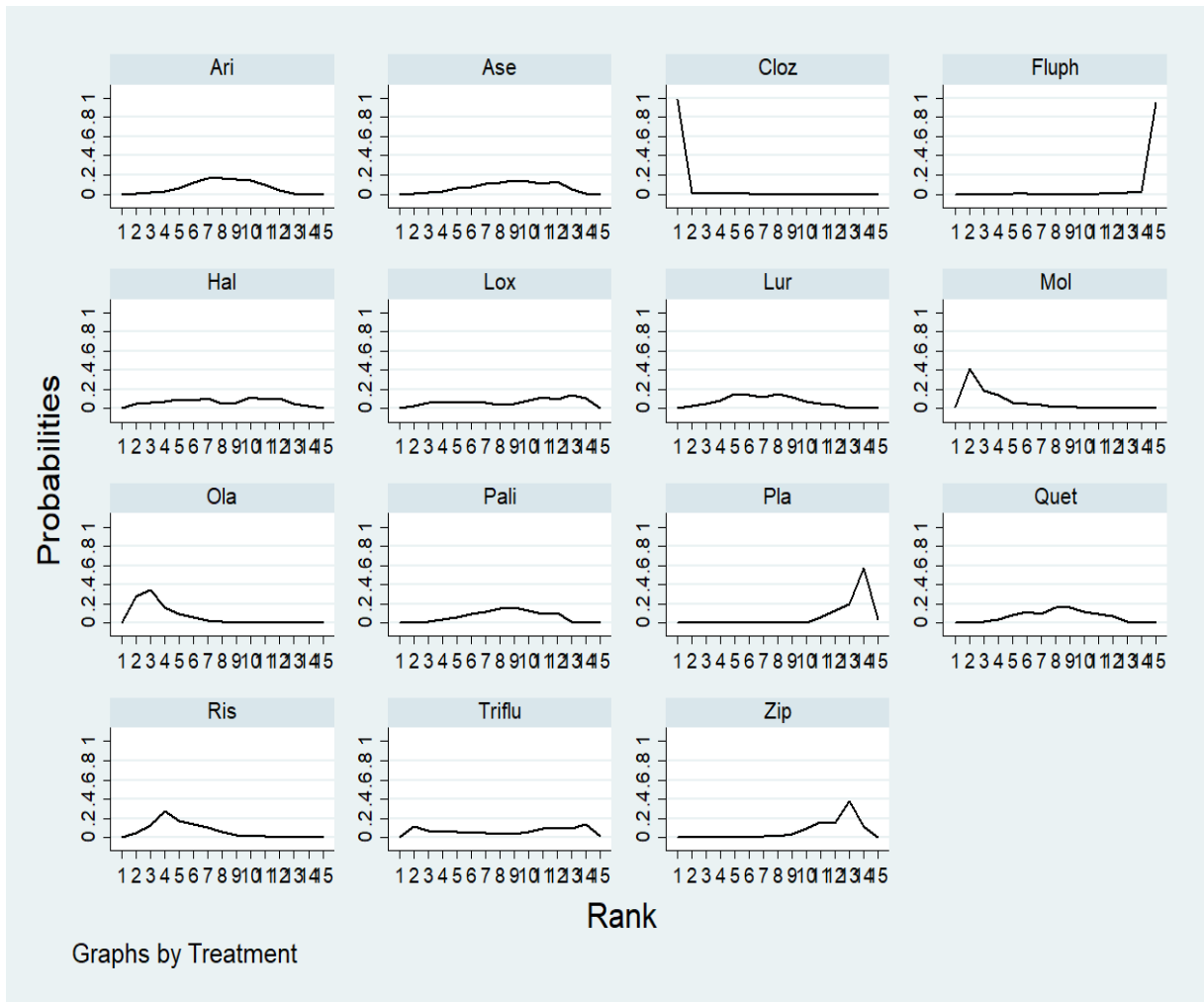
Abbildung 38: Loop-spezifischer Inkonsistenz-Plot (Kinder/Jugendliche) - Ansprechrate



The loop-specific approach evaluates inconsistency separately in every closed loop of a network of interventions. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine

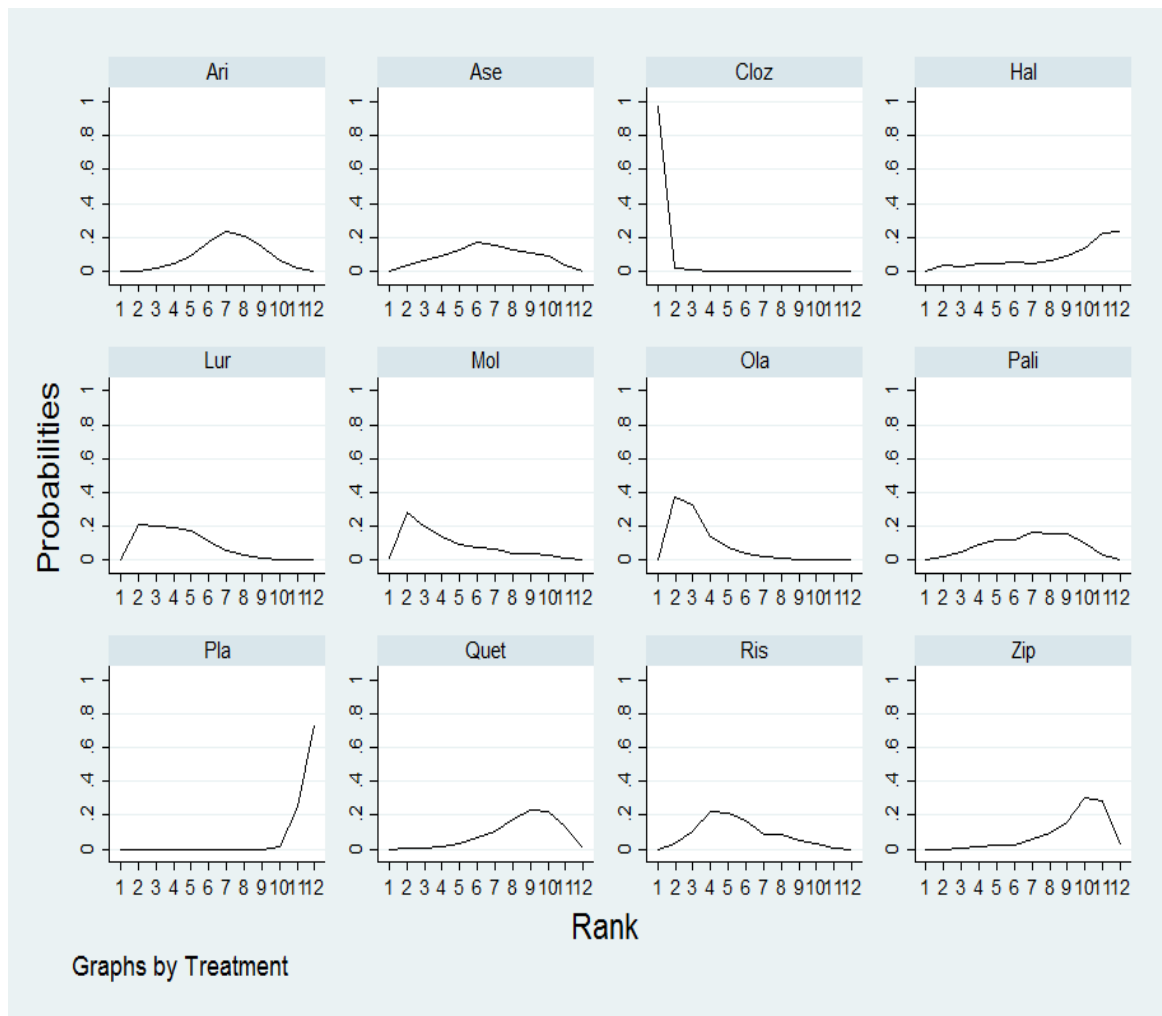
## 8.6 CUMULATIVE RANKING CURVES – SUBGRUPPE KINDER/JUGENDLICHE

Abbildung 39: Cumulative Ranking Curve (Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Gesamtsymptomatik



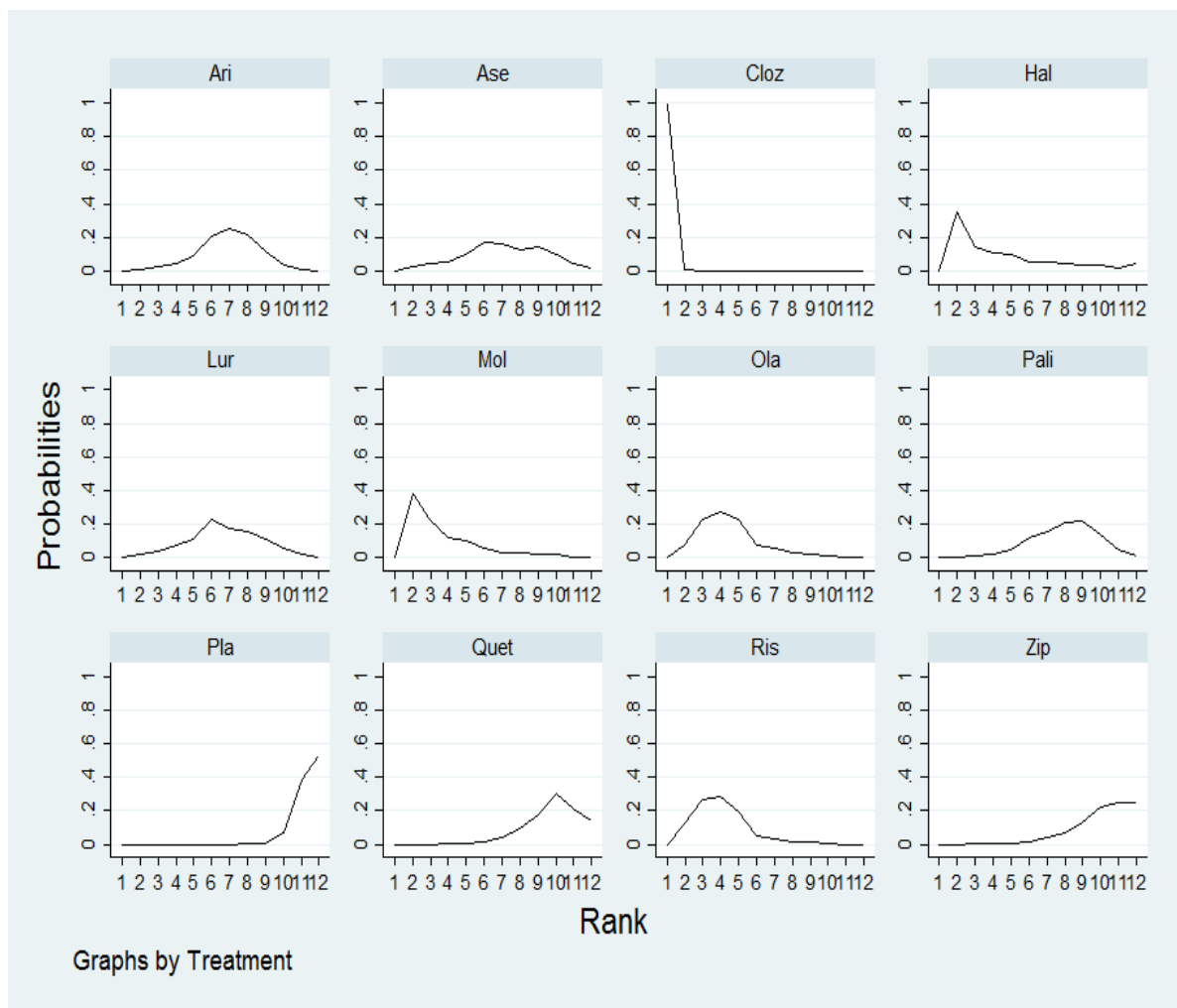
Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph=fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Triflu = trifluperazine, Zip = ziprasidone

Abbildung 40: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Positivsymptomatik



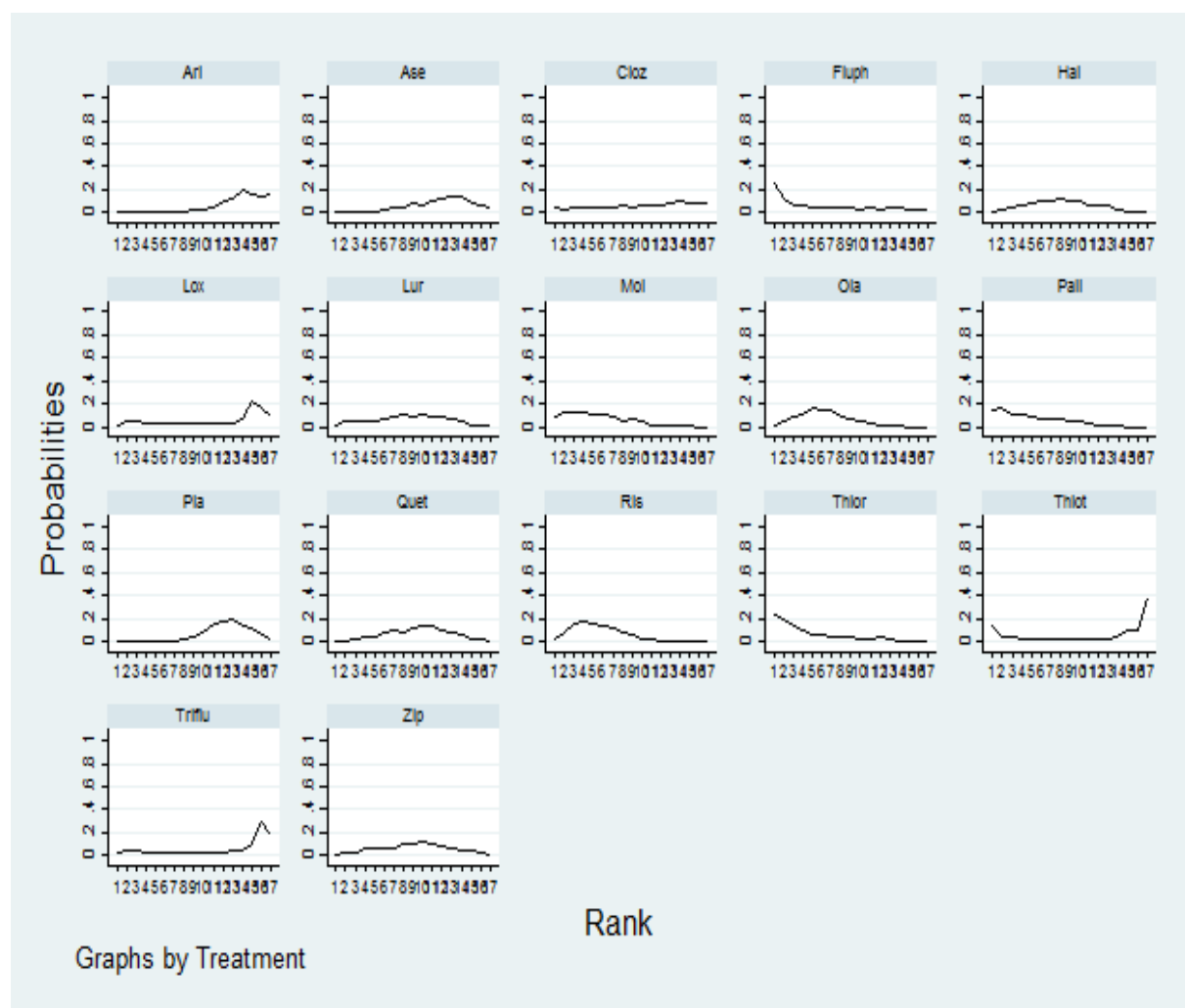
**Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Zip = ziprasidone**

Abbildung 41: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Negativsymptomatik



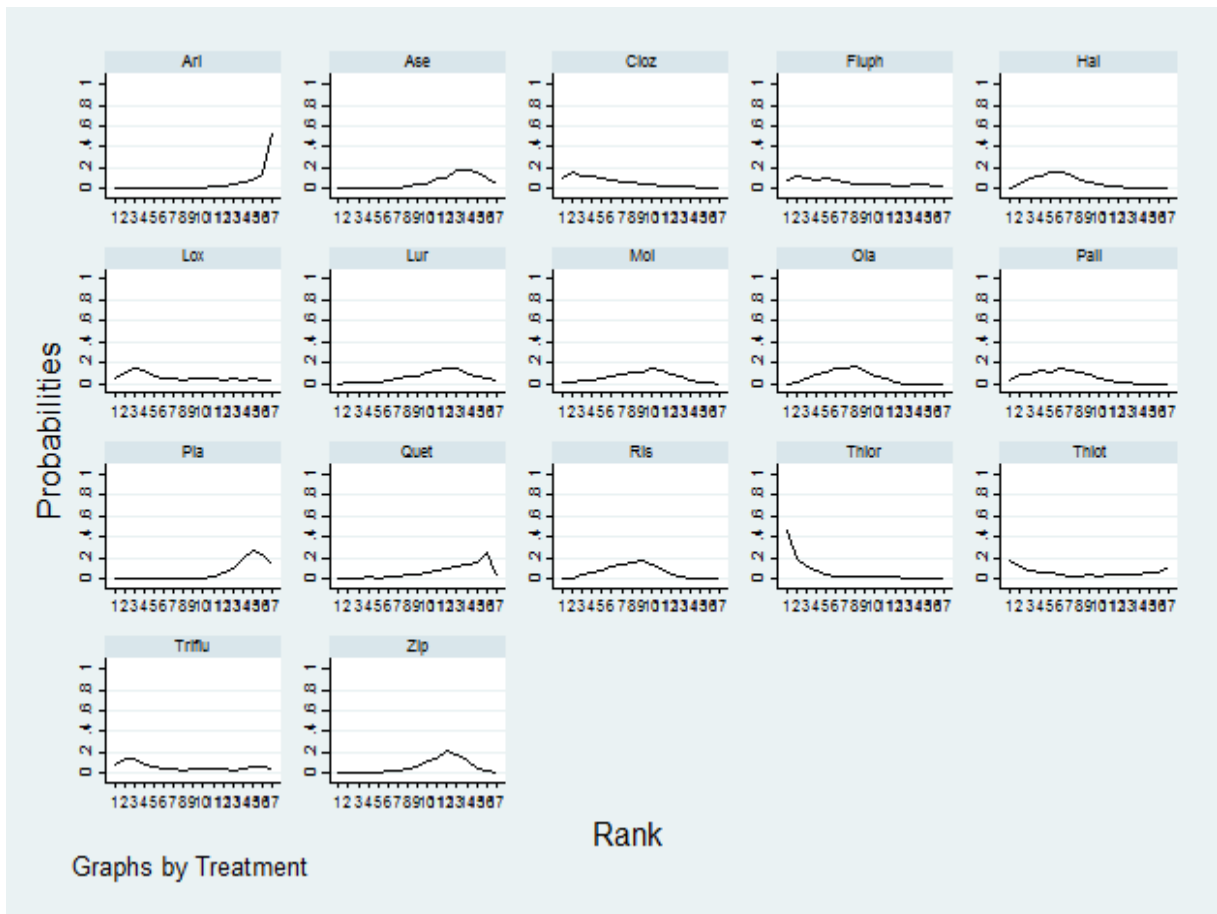
Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Zip = ziprasidone

Abbildung 42: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher insgesamt



Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine, Thioth = thiothixene, Triflu = trifluperazine Zip = ziprasidone

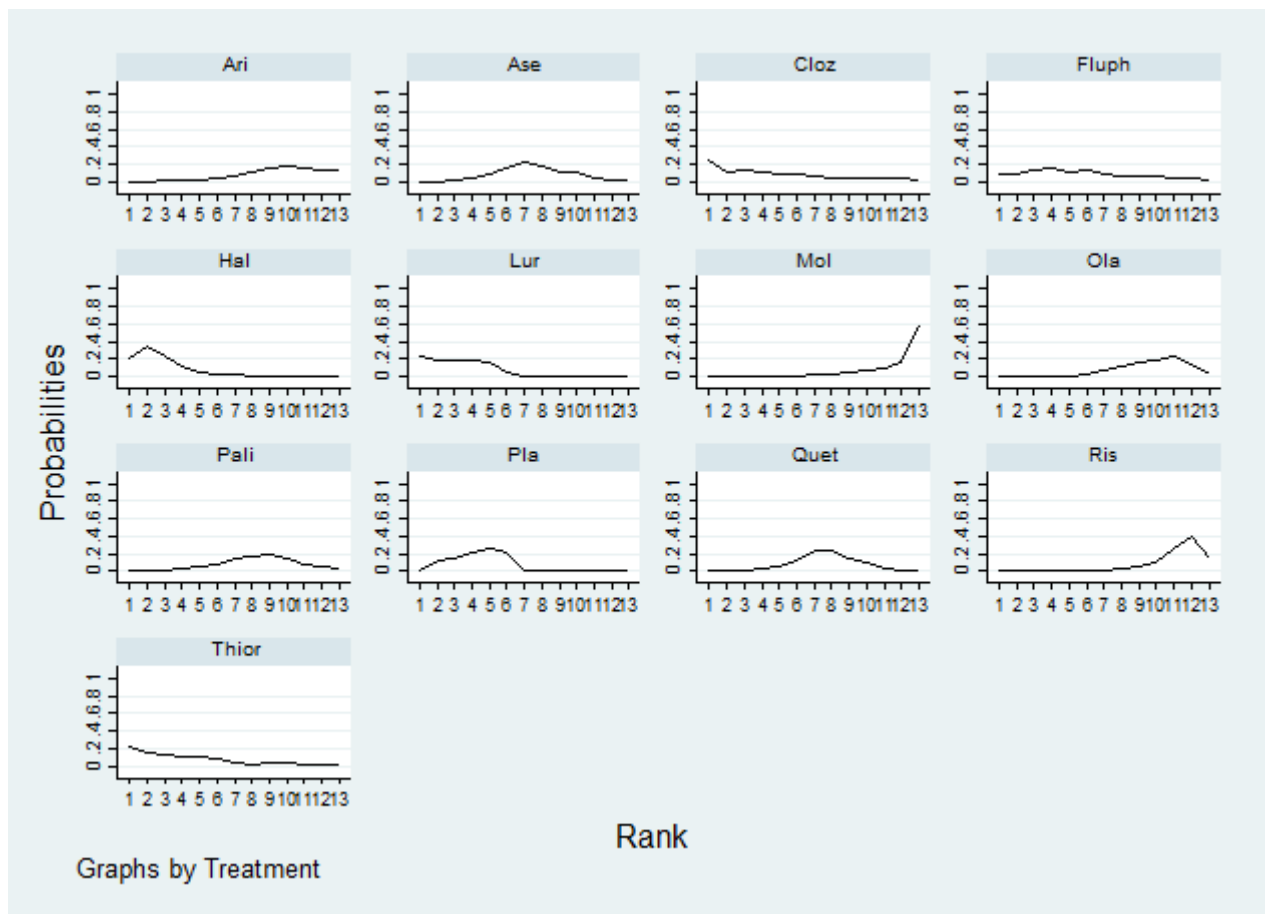
Abbildung 43: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Studienabbrecher aufgrund von Ineffektivität



Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine, Thioth = thiothixene, Triflu = trifluperazine Zip = ziprasidone

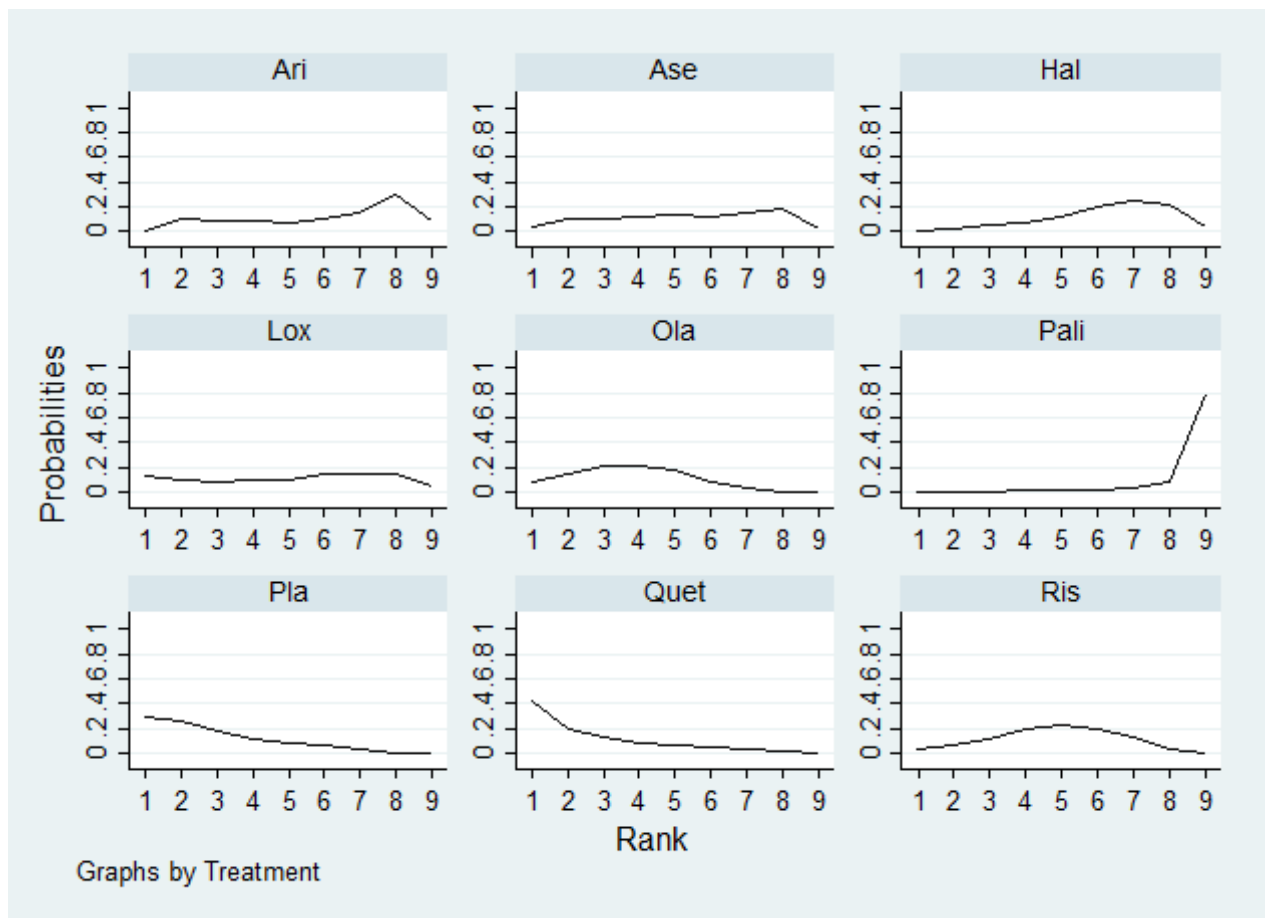


Abbildung 44: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Ansprechrate



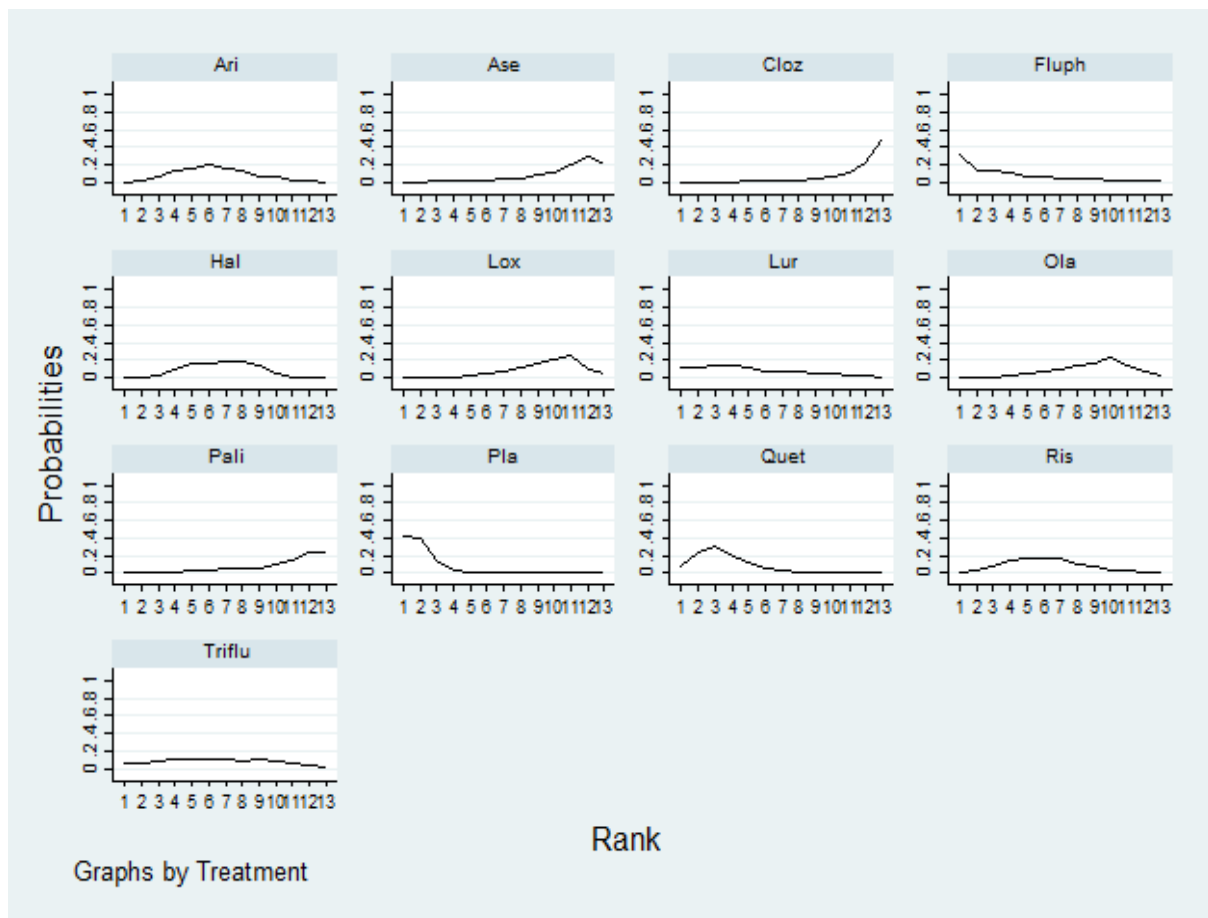
Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Thior = thioridazine

Abbildung 45: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) – Antiparkinson-Medikation



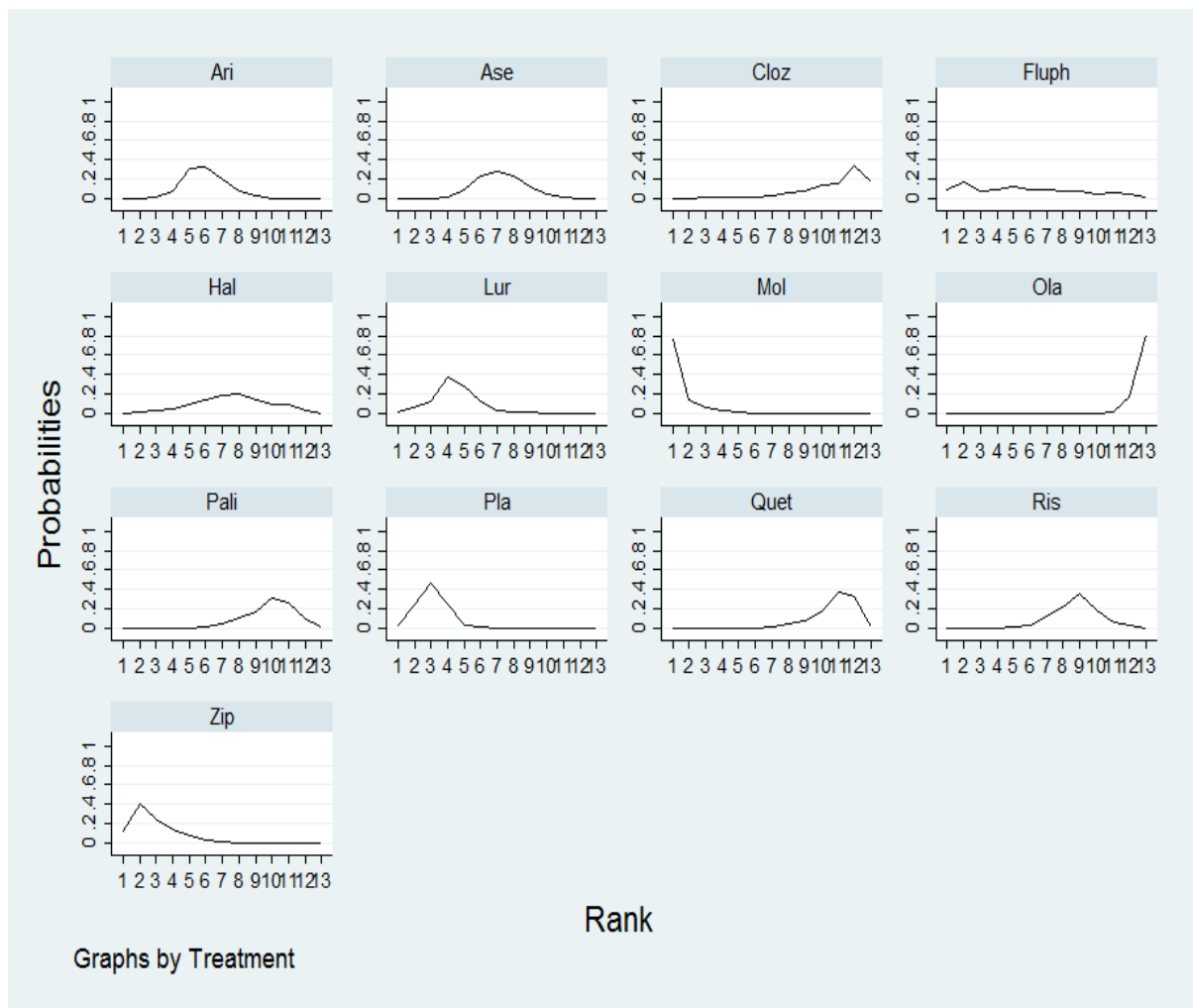
Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone

Abbildung 46: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Sedierung



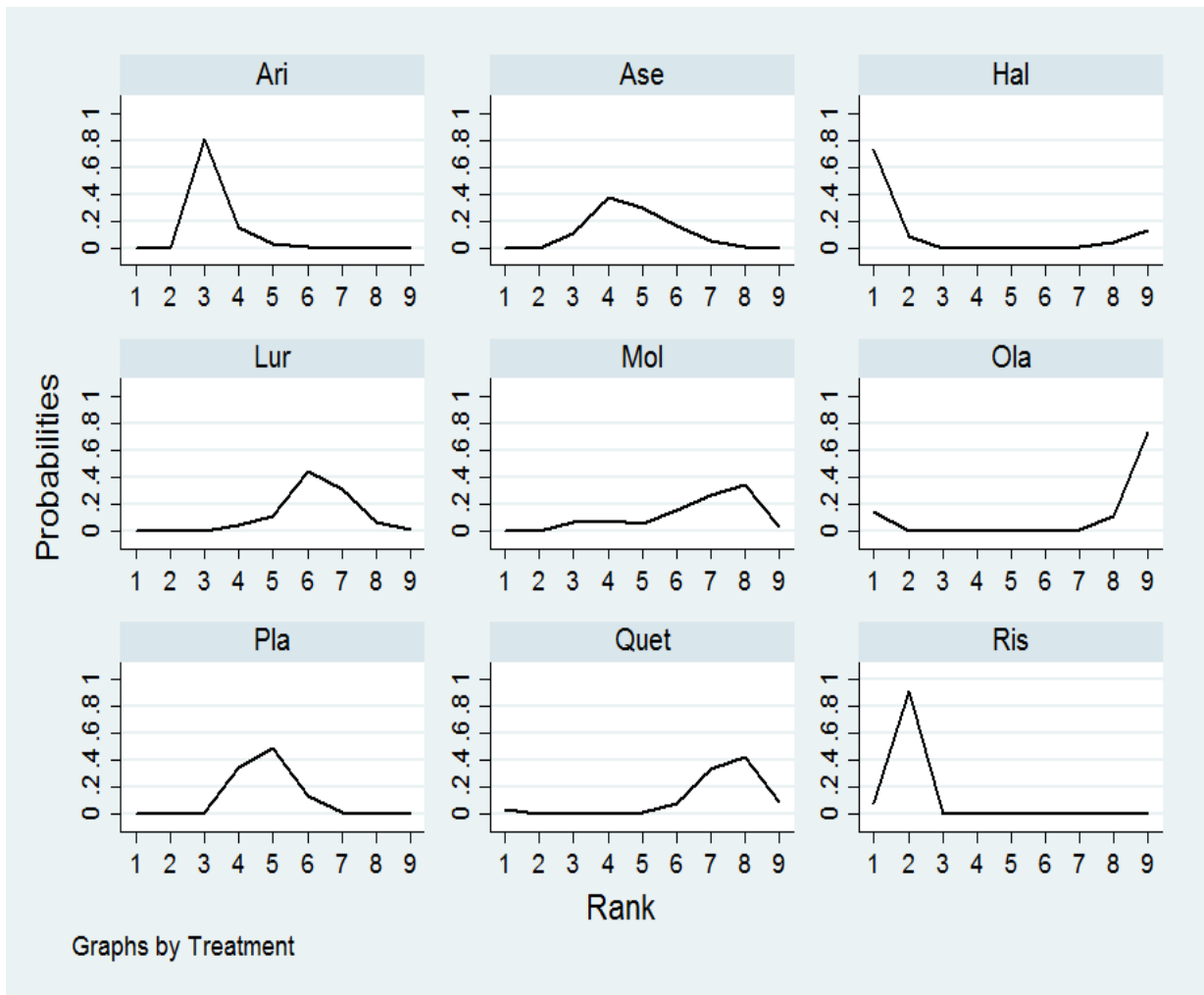
Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lox = loxapine Lur = lurasidone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Triflu = trifluperazine

Abbildung 47: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Gewichtszunahme



Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Cloz = clozapine, Fluph = Fluphenazine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pali = pailiperidone, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone, Zip = ziprasidone

Abbildung 48: Cumulative Ranking Curve(Subgruppe Kinder/Jugendliche) - Prolaktinerhöhung



Ranking of treatments in networks of interventions using probabilities of assuming up to a specific rank. Ari = aripiprazole, Ase = asenapine, Hal = haloperidol, Lur = lurasidone, Mol = molindone, Ola = olanzapine, Pla = placebo, Quet = quetiapine, Ris = risperidone