



Fakultät für Medizin
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Johann Förstl)

**Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus von Patienten mit Schizophrenie
unter Therapie mit Antipsychotika: Systematische Übersichtsarbeit und
Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien**

Matteo Andreas Rabaioli

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht
2. apl. Prof. Dr. Kurt Ulm

Die Dissertation wurde am 12.02.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 03.07.2018 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

CGAS	Children Global Assessment Scale
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
EPS	Extrapyramidal-motorische Störung
FDA	Food and Drug Administration
GAF	Global Assessment of Functioning Scale
GAS	Global Assessment Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ITT	Intent-to-Treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
LOF	Level of Functioning
MCAS	Multnomah Community Ability Scale
mg/d	Milligram pro Tag
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
N	Anzahl der Studien
n	Anzahl der Studienteilnehmer
p	Signifikanzwert / Signifikanzniveau
PANSS	Positive and Negative Symptom Scale
PSP	Personal and Social Performance Scale
SFS	Social Functioning Scale
Q	Heterogenitäts-Maß
SLOF	Specific Levels of Functioning
SOFAS	Social and Occupational Functioning Assessment Scale
SSPA	Social Skills and Performance Assessment

Inhaltsverzeichnis

Veröffentlichungen zu dieser Arbeit	4
1 Einleitung	4
1.1 Definition der Schizophrenie	4
1.2 Therapie der Schizophrenie	5
1.3 Antipsychotika	6
1.3.1 Wirkungsmechanismus	7
1.3.2 Einteilung in Antipsychotika der ersten und zweiten Generation	8
1.4 Das soziale Funktionsniveau	9
1.5 Ziel der Untersuchung	10
2 Methoden der Untersuchung	10
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	10
2.2 Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus als Outcome-Parameter	12
2.3 Suchstrategie und Studienselektion	12
2.4 Datenextraktion	12
2.5 Bewertung des Risikos für Bias	13
2.6 Statistische Analyse	14
2.6.1 Datentyp	14
2.6.2 Effektstärke	14
2.6.3 Heterogenität	15
2.6.4 Sensitivitätsanalyse	15
2.6.5 Subgruppenanalyse	16
2.6.6 Publikationsbias	16

2.7	Graphische Darstellung der Ergebnisse	16
2.8	Software	17
3	Ergebnisse	17
3.1	Literatursuche und Charakteristika der eingeschlossenen Studien	17
3.2	Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien.....	54
3.3	Verwendete Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus.....	57
3.4	Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus unter Psychopharmakotherapie	62
3.4.1	Vergleich von Antipsychotikum mit Placebo	62
3.4.2	Vergleich von Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation	64
3.4.3	Vergleich einzelner Antipsychotika miteinander	67
3.5	Publikationsbias.....	85
3.5.1	Vergleich von Antipsychotikum mit Placebo	85
3.5.2	Vergleich von Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation	86
3.5.3	Vergleich einzelner Antipsychotika miteinander	87
4	Diskussion.....	96
5	Zusammenfassung der Ergebnisse	104
6	Literaturverzeichnis.....	108
7	Tabellenverzeichnis	118
8	Abbildungsverzeichnis.....	118
9	Suchbegriffe	122
10	Danksagungen	130

Veröffentlichungen zu dieser Arbeit

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab in folgender Publikation veröffentlicht: „Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors“. American Journal of Psychiatry, Abschnitt „social functioning“, angenommen am 20. März 2017, veröffentlicht am 01. Oktober 2017 (Leucht et al. 2017).

1 Einleitung

1.1 Definition der Schizophrenie

Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) definiert in ihrer aktuellen S3-Leitlinie Schizophrenie als eine Erkrankung, die durch ein charakteristisches Störungsmuster verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Ichfunktionen, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik gekennzeichnet ist. Die Erkrankung zeigt sowohl akute als auch chronische Verläufe (DGPPN 2006). Symptomatologisch lässt sich die Schizophrenie in eine Positiv- beziehungsweise Plussymptomatik sowie eine Negativ- beziehungsweise Minussymptomatik einteilen. Plussymptome sind der normalen Psyche sozusagen „aufgelagert“ und äußern sich beispielsweise durch Halluzinationen, Wahnvorstellungen, formale Denkstörungen oder bizarre Verhaltensweisen. Minussymptomen zeichnen sich durch ein „Fehlen“ normaler psychischer Reaktionen aus. Hierzu zählen zum Beispiel Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie sowie Aufmerksamkeitsstörungen. Fast immer gehen die Minussymptome mit einem sozialen Rückzug einher (Möller et al. 2005). Das Bewusstsein sowie die intellektuelle Leistungsfähigkeit bleiben in der Regel erhalten (World-Health-Organization 1992). Häufig geht der Erkrankung eine Prodromalphase von Wochen bis Monaten voraus mit unspezifischen Störungen der/ von Kognition, Affekt und sozialem Verhalten (World-Health-Organization 1992; DGPPN 2006).

Die jährliche Inzidenzrate der Schizophrenie liegt bei 15,2 pro 100.000 Personen, die Punktprävalenz bei 4,6 pro 1000 Einwohner und die Lebenszeitprävalenz bei 4,0 pro 1000 Einwohner. Das Lebenszeitrisiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt 0,7% (Tandon et al. 2008). Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Der Erkrankungsbeginn liegt bei Männern im Schnitt bei 21 Jahren und bei Frauen bei 26 Jahren (Möller et al. 2005). Das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken ist unabhängig von einer bestimmten Region oder der

wirtschaftlichen Lage eines Landes. Allerdings scheint Urbanität, Migrationshintergrund sowie männliches Geschlecht mit einem höheren Risiko verbunden zu sein (Tandon et al. 2008).

Ätiopathologisch werden verschiedene Ursachen diskutiert. Adoptions- und Zwillingsstudien lieferten Hinweise auf eine genetische Komponente. So zeigte sich bei monozygoten Zwillingen eine Konkordanz hinsichtlich der Schizophrenie von 40-50% (Tandon et al. 2008). Molekulargenetisch wurden einige Suszeptibilitätsgene identifiziert, die möglicherweise mit einem gehäuftem Auftreten von Schizophrenie assoziiert sind (Möller et al. 2005). Besonders im Fokus steht dabei derjenige Genabschnitt, der für die Codierung der microRNA-137 (miR-137) verantwortlich ist. Sogenannte „Single-Nucleotid-Polymorphisms (SNPs)“ in diesem Genabschnitt führen über das „short non-coding RNA-Molekül“ miR-137 zu einer Downregulierung der Genabschnitte, die für Complexin-1 (Cplx1), Nsf und Synaptotagmin-1 (Syt1) kodieren. Infolgedessen wird die Ausschüttung präsynaptischer Vesikel beeinträchtigt (Siegert et al. 2016). Durch histopathologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren konnten zudem strukturelle Hirnveränderungen wie Atrophie und Erweiterung der Ventrikelräume, eine verminderte Durchblutung beziehungsweise ein Hypometabolismus im Bereich des Frontalhirns sowie ein Mangel an Chromogranin-B und Synapsin-I in hippocampalen Arealen nachgewiesen werden (Nowakowski et al. 2002; Möller et al. 2005; Coyle et al. 2016). Von großer Bedeutung sind auch die Neurotransmitter-Hypothesen. Am geläufigsten ist hierbei die Dopaminhypothese, die von einer Überfunktion dopaminerger Strukturen im Gehirn ausgeht. Gestützt wird diese Hypothese durch die Wirksamkeit von Dopaminantagonisten unter der Pharmakotherapie. Auch eine Unterfunktion des neuronalen glutamatergen und serotonergen Systems wird mit Schizophrenie in Verbindung gebracht. Komplexere Betrachtungsweisen gehen deshalb mittlerweile von einer Imbalance und einer gestörten Wechselwirkung aller Neurotransmitter aus (Möller et al. 2005). Auch einige Umweltfaktoren wie Cannabisabusus oder Geburtskomplikationen scheinen im Zusammenhang mit der Schizophrenie zu stehen. Allerdings bleibt auch hier die exakte Relevanz dieser Einflüsse auf die Erkrankung unklar (Tandon et al. 2008). Alternative Erklärungsversuche zielen eher auf psychosoziale Faktoren, wie das „Expressed Emotions Konzept“. Am wahrscheinlichsten ist daher ein Zusammenspiel von genetischer Disposition mit ungünstigen Umweltfaktoren im Sinne einer multifaktoriellen Ätiopathogenese. (Möller et al. 2005)

1.2 Therapie der Schizophrenie

Da die Erkrankung der Schizophrenie nahezu alle Aspekte des Lebens beeinflusst, sollte sich die Behandlungsplanung generell an drei Hauptzielen orientieren:

- Verringerung oder Beseitigung der Symptome

- Maximierung der Lebensqualität und Wiederherstellung der Funktionalität im Alltag
- Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der psychischen Gesundheit soweit möglich.

Zunächst ist eine umfassende psychiatrische und somatische Diagnostik erforderlich, um die Diagnose einer schizophrenen Erkrankung stellen und andere Differentialdiagnosen ausschließen zu können. Im Anschluss daran sollten, gemeinsam mit dem Patienten, realistische und erreichbare Therapieziele definiert werden, an denen sich der Behandlungserfolg bemessen lässt. Zu diesen Zielen gehört neben der reinen Symptomreduktion auch die Wiedereingliederung des Patienten in die Gesellschaft. Deshalb ist ein multimodaler Therapieansatz notwendig, bestehend aus Pharmakotherapie sowie flankierenden psycho-, sozio- und ergotherapeutischen Maßnahmen, um den vielfältigen Beeinträchtigungen des Patienten gerecht zu werden. Gerade in der akuten Phase der Schizophrenie genießt die medikamentöse Therapie einen besonderen Stellenwert, da ohne sie eine adäquate Symptomkontrolle nicht möglich ist (Lehman et al. 2004; Falkai et al. 2005; Möller et al. 2005; DGPPN 2006). Die Pharmakotherapie orientiert sich dabei an den spezifischen Phasen der Erkrankung und sollte, unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils, auf das klinische Leitsyndrom abgestimmt werden. In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) wird dabei zwischen kurzfristiger und langfristiger Wirksamkeit unterschieden. Die kurzfristige Wirksamkeit zielt vor allem auf die Symptomkontrolle, wohingegen die langfristige Wirksamkeit sich darüber hinaus an der Vermeidung von Rezidiven bemisst und der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus und der Wiedererlangung von Lebensqualität dienen soll (DGPPN 2006). Die Anforderung an eine optimale Pharmakotherapie ist es, zu jedem Zeitpunkt nicht nur Symptome zu lindern, sondern gleichzeitig dem Patienten auch ein größtmögliches Maß an Lebensqualität und sozialer Leistungsfähigkeit zu ermöglichen. Deshalb werden zunehmend sogar in pharmakologischen Kurzzeitstudien entsprechende Parameter wie das soziale Funktionsniveau erfasst.

1.3 Antipsychotika

Die Ära der pharmakologischen Therapie der Schizophrenie in der Psychiatrie wurde mit der Patentierung von Chlorpromazin 1953 als Antipsychotikum, Neuroleptikum und Psychosedativum eingeläutet (Miyamoto et al. 2005; Heber et al. 2015). Diesem Präparat folgten viele weitere antipsychotische Substanzen, die sich nicht nur hinsichtlich ihrer chemischen Struktur, sondern auch in ihrem dosisabhängigen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil unterscheiden. Antipsychotika dienen der Symptomkontrolle bei Schizophrenie und sollen darüber hinaus die Lebensqualität und das soziale Funktionsniveau der Patienten verbessern. Gefürchtete Nebenwirkungen sind -vor allem bei

längerfristiger Gabe- Gewichtszunahme, Depressivität, kognitive Störungen, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion und im Besonderen die extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) (Miyamoto et al. 2005; Benkert et al. 2015). In der Literatur und im klinischen Alltag werden Antipsychotika meist in Antipsychotika der ersten und zweiten Generation eingeteilt. Diese Einteilung ist historisch bedingt und beruht auf der Annahme, Antipsychotika der zweiten Generation wären hinsichtlich ihrer antipsychotischen Wirkung denen der ersten Generation überlegen und dies bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil. In der aktuellen Literatur ist diese Einteilung jedoch mittlerweile umstritten (Leucht et al. 2009; Benkert et al. 2015).

1.3.1 Wirkungsmechanismus

Allen Antipsychotika liegt als gemeinsamen Wirkungsmechanismus die Inhibierung von dopaminergen D₂-artigen Rezeptoren (D_{2,3,4}) im zentralen Nervensystem (ZNS) zu Grunde. Die dopaminergen Neurotransmittersysteme sind im ZNS unterschiedlich verteilt. Hauptangriffsort der Antipsychotika und damit verantwortlich für die antipsychotische Wirkung ist vermutlich das mesolimbische/mesokortikale System. Darüber hinaus existiert noch das nigrostriatale System, das in die Kontrolle der Motorik eingebunden ist und deshalb mit dem Auftreten extrapyramidal-motorischer Störungen assoziiert wird, sowie das tuboloinfundibuläre System, welches vor allem die neuroendokrinen Nebenwirkungen wie zum Beispiel einen Prolaktinanstieg vermittelt (Benkert et al. 2015). Antipsychotische Effekte zeigen sich besonders deutlich ab einer striatalen D₂-Rezeptorbelegung von 65-70%. Bei einer Rezeptorbelegung von mehr als 72% steigt das Risiko einer Prolaktinerhöhung und ab 78% treten zunehmend auch extrapyramidal-motorischen Störungen in den Vordergrund. Hiervon abgeleitet ergäbe sich in der Theorie ein optimaler therapeutischer Bereich zwischen 65 und 72% D₂-Rezeptorbelegung. Problematisch an dieser Betrachtung ist allerdings, dass es erhebliche interindividuelle Unterschiede im Ausmaß der Rezeptorbelegung bei gleicher Dosierung gibt (Kapur et al. 2000). Fraglich ist auch, inwieweit es bei einer längerfristigen Antipsychotikagabe zu einer Hochregulation von D₂-Rezeptoren kommt. Theoretisch müsste deshalb mit zunehmender Applikationsdauer eine Dosisanpassung erfolgen, um eine konstante Wirkung aufrechterhalten zu können (Silvestri et al. 2000; Miyamoto et al. 2005). Über das dopaminerge System hinaus wirken einige Psychopharmaka auch modulierend auf serotonerge 5HT_{2(A, B, C)}}, 5HT₆- und 5HT₇-Rezeptoren, histaminerge H₁-Rezeptoren, muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren (mACh) und noradrenerge α₁- und α₂-Rezeptoren (Lieberman et al. 2005; Benkert et al. 2015). Eine starke Blockade der Serotoninrezeptoren wirkt dabei durch eine hierdurch induzierte vermehrte Dopaminausschüttung im nigrostriatalen System dem Auftreten von EPS entgegen (sogenannte Dopamin-Serotonin-Antagonismus-Theorie). Für einige Antipsychotika ist auch ein selektiver

Dopaminrezeptorantagonismus bekannt, der sich in einer starken mesolimbischen bei nur geringer nigrostriatalen Blockade zeigt und ebenso EPS entgegenwirkt (Lieberman et al. 2005; Leucht 2007).

1.3.2 Einteilung in Antipsychotika der ersten und zweiten Generation

Die Einteilung in Antipsychotika der ersten und zweiten Generation ist historisch bedingt und geht auf die ursprüngliche Annahme zurück, eine antipsychotische Wirkung sei immer auch mit dem Auftreten von EPS verbunden (sogenannte Dopaminhypothese). Diese strikte Sichtweise konnte mit der Markteinführung von Clozapin nicht mehr aufrechterhalten werden. Clozapin führt bei guter antipsychotischer Wirkung zu keinerlei EPS und begründete somit als erstes Präparat die neue Klasse der Antipsychotika der zweiten Generation. Verglichen mit den Antipsychotika der ersten Generation versprach man sich folgende Vorteile von diesen Substanzen:

- Keine EPS und Spätdyskinesien
- Keine Erhöhung des Prolaktinspiegels
- Eine bessere Wirkung auf die schizophrene Negativsymptomatik
- Eine bessere Wirksamkeit bei therapieresistenten Patienten

Allerdings erfüllt bislang keines der zur Verfügung stehenden Medikamente alle diese Anforderungen vollständig (Leucht 2007). Eine Metaanalyse von Leucht et al. mit insgesamt 21 533 Teilnehmern ergab, dass lediglich Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon, die zu der Klasse der Antipsychotika der zweiten Generation zählen, eine signifikant höhere therapeutische Effektivität hatten als Antipsychotika der ersten Generation. Die restlichen untersuchten Antipsychotika der zweiten Generation unterschieden sich dahingehend nicht von denen der ersten Generation, auch nicht in Bezug auf die Verbesserung der Negativsymptomatik (Leucht et al. 2009). Ähnlich verhält es sich bezüglich extrapyramidalen Nebenwirkungen: bis auf Clozapin, Olanzapin und Risperidon ergab sich keine Überlegenheit von Antipsychotika der zweiten Generation verglichen mit niedrigpotenten der ersten Generation (Leucht et al. 2003; Leucht et al. 2009). Hinzu kommt, dass Substanzen wie Amisulprid und Risperidon zu einer stärkeren Prolaktinerhöhung führen als Haloperidol, einem hochpotentem Antipsychotikum der ersten Generation. Lediglich für Clozapin zeigte sich eine Überlegenheit bei Therapieresistenz verglichen mit Antipsychotika der ersten Generation (Leucht 2007). Allerdings ist diese Überlegenheit von Clozapin bei therapieresistenten Patienten im Vergleich zu anderen Antipsychotika der zweiten Generation umstritten. Eine Netzwerkmetaanalyse von Samara et al. zeigte insgesamt keine Unterschiede, während eine konventionelle Metaanalyse von Siskind et al. die Überlegenheit von Clozapin bestätigte (Samara et al. 2016; Siskind et al. 2016). Die

Unterteilung in Antipsychotika der ersten und zweiten Generation ist deshalb nicht mehr sinnvoll und wird mittlerweile zunehmend verlassen. Ein neuer Ansatz ist die „Neuroscience-based Nomenclature (NbN)“, hierbei werden Psychopharmaka nach ihrem Wirkmechanismus (beispielsweise Dopamin-D2 Rezeptorblockade, Serotoninrezeptorblockade, Serotoninwiederaufnahmehemmung) unterteilt. Einteilungen wie atypische versus typische Antipsychotika werden nicht mehr verfolgt (Zohar et al. 2014; Zohar et al. 2015; Worley 2017).

1.4 Das soziale Funktionsniveau

Burns et al. definieren unter Bezugnahme auf das „Handbook of Social Functioning in Schizophrenia“ (Mueser et al. 1998) das soziale Funktionsniveau als die Fähigkeit eines Individuums bestimmte gesellschaftlich definierte Rollen einzunehmen und in Übereinstimmung mit diesen zu leben. Hierzu gehört beispielsweise die Rolle des Arbeitnehmers, Schülers/Studenten, Ehepartners, Familienmitgliedes oder Freundes. Ebenso wird häufig die Fähigkeit zur Selbstversorgung und das Ausmaß an Freizeitaktivitäten unter der Rubrik „soziales Funktionsniveau“ subsumiert (Burns et al. 2007). Besonders in der Behandlung schizophrener erkrankter Patienten ist das soziale Funktionsniveau ein wichtiger Outcome-Parameter, da Defizite in psychosozialen Belangen ein Kernbestandteil dieser Erkrankung sind (Juckel et al. 2008). Skalen, die das soziale Funktionsniveau messen, dienen somit der Einschätzung der persönlichen, sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit eines Patienten. Sie ermöglichen es, das psychosoziale Funktionsniveau als objektives Maß für die Krankheitsbewältigung sowie die soziale Wiedereingliederung zu erfassen und Hinweise auf die weitere Therapiegestaltung zu geben (Schaub et al. 2011). Im Vordergrund steht hierbei vor allem die Negativsymptomatik, die mit Symptomen wie Affektverflachung, Antriebslosigkeit und Sprachverarmung einhergeht und so großen Einfluss auf das soziale Funktionsniveau hat. Eine objektive Erfassung psychosozialer Defizite ist auch deshalb wichtig, um Behandlungseffekte, die über die reine Symptomkontrolle hinausgehen, aufzeigen zu können (Burns et al. 2007). Auch für politische Entscheider sowie die Kostenträger des Gesundheitswesens ist die Erfassung und Auswertung des sozialen Funktionsniveaus von großer Bedeutung, um so Kosten und Nutzen bestimmter Behandlungen besser abwägen zu können (Ware 1992). Seit der 3. Auflage des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)“ von 1980 wird das soziale Funktionsniveau bei der Beurteilung von an Schizophrenie erkrankten Patienten berücksichtigt. Nach den DSM-IV-TR Richtlinien war die Erfassung des sozialen Funktionsniveaus im Rahmen der Achse V ein integraler Bestandteil in der Bewertung der Effektivität einer antipsychotischen Therapie bei Schizophrenen. Begutachtet wurden dabei die Bereiche Arbeit/Studium, zwischenmenschliche Beziehungen und Selbstversorgung (Burns et al. 2007). Mit der 5. Auflage des DSM wurde das multiaxiale System aufgegeben: die separate Achse V, die der

Bewertung des sozialen Funktionsniveaus diente, ist nun nicht mehr Bestandteil des DSM. Die GAF-Skala als Teil der Achse V wurde durch den „World Health Organization Disability Assessment Schedule 2 (WHODAS 2.0)“ ersetzt. Zur Zeit findet die WHODAS 2.0 im klinischen Alltag und in der Forschung allerdings noch kaum Anwendung (Gold 2014). Neben den Skalen im DSM existieren zusätzlich noch eine Reihe weiterer Skalen, die das soziale Funktionsniveau erheben.

1.5 Ziel der Untersuchung

Derzeit rückt immer mehr in den Vordergrund des wissenschaftlichen und klinischen Interesses, ob eine Pharmakotherapie mit Antipsychotika neben der reinen Symptomreduktion (v.a. Positivsymptome) auch die psychosoziale Performance im Sinne einer privaten und beruflichen Reintegration in das gesellschaftliche Leben verbessert (San et al. 2007; Schaub et al. 2011). Deshalb versucht die vorliegende Metaanalyse zu ermitteln, inwieweit sich das soziale Funktionsniveau unter Pharmakotherapie verändert. Hierzu wurde die antipsychotische Behandlung mit Placebogabe verglichen und die beiden Klassen der Antipsychotika der ersten und zweiten Generation einander gegenübergestellt. Sofern es möglich war, wurden zudem einzelne Medikamente miteinander verglichen.

2 Methoden der Untersuchung

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Arbeit wurden randomisiert-kontrollierte Studien, die als primären oder sekundären Outcome-Parameter das soziale Funktionsniveau hatten und mindestens einen Behandlungsarm mit einem Antipsychotikum aufwiesen, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden „gematchte Studien“ (beispielsweise Fall-Kontroll-Studien), Studien in denen die Teilnehmer zunächst zu verschiedenen Gruppen gematcht und diese Gruppen anschließend randomisiert wurden sowie Quasi randomisierte Studien (beispielsweise eine Randomisierung nach dem Wochentag) oder Cluster randomisierte Studien (Higgins et al. 2011a). Wurde in einer Studie lediglich angegeben, dass sie doppelt verblindet war ohne weitere Hinweise auf eine Randomisierung zu geben, wurde dennoch von einer Randomisierung ausgegangen. Inkludiert wurden doppelt verblindete, einfach verblindete und nicht verblindete Studien. Die Mindestdauer betrug 3 Wochen. Mindestens 80% der Studienteilnehmer mussten diagnostisch eine Schizophrenie oder Schizophrenie-ähnliche Störung (beispielsweise schizoaffektive Störung, schizophreniforme Störung, wahnhafte Störung, schizophrene Reaktion) aufweisen oder die Subgruppen der Studien mit verwertbaren Daten mussten aus

Teilnehmern mit Schizophrenie oder schizophrenie-ähnlichen Störung bestehen. Die Patienten mussten dabei zu Beginn der Studien symptomatisch sein, das heißt, Studien an stabilen Patienten, die der Untersuchung der Rückfallprophylaxe dienten, wurden ausgeschlossen. Grund dafür war, dass es um die Verbesserung, nicht um die Aufrechterhaltung, der sozialen Funktionsfähigkeit ging. Ausgeschlossen wurden auch Studien mit prodromalen Patienten, da diese Patienten noch nicht die Kriterien einer Schizophrenie erfüllen. Weitere Ausschlußgründe waren Studien an Patienten, die per Einschlusskriterium alle an konkomitierenden körperlichen Begleiterkrankungen litten und Studien an hochgradig agitierten Patienten, weil solche Studien typischerweise eine rasche medikamentöse Sedierung mit parenteralen Applikationsformen untersuchen. Berücksichtigt wurden dabei alle Klassifikationssysteme und diagnostischen Kriterien für die Diagnose der Schizophrenie (z.B. ICD, DSM, klinische Diagnose). Die Medikation durfte nur oral, nicht aber als kurzwirksame intramuskuläre oder langwirksame Depotmedikation appliziert werden. Grund war wiederum, dass kurzwirksame intramuskuläre Darreichungsformen vor allem für rasche Sedierung in den ersten Tagen der Behandlung und langwirksame Depots für die Rückfallprophylaxe stabiler Patienten eingesetzt werden. Akzeptiert wurden sowohl Studien mit fixen als auch mit flexiblen Dosierungen, in denen der Behandler die Dosierung je nach klinischen Erfordernissen titrieren durfte. Bei fixen Dosierungen wurden nur solche berücksichtigt, die den Dosierungsbereich nach Gardner et al. nicht über- oder unterschritten (Gardner et al. 2010).

Bei folgenden Subgruppen durfte der Dosierungsbereich unterschritten werden, weil bekannt ist, dass solche Patienten geringere Dosierungen benötigen:

- Ältere Patienten
- Kinder und Jugendliche
- Patienten mit prädominierender Negativsymptomatik

Bei Studien mit behandlungsresistenten Patienten wurden auch Dosierungen oberhalb des zulässigen Dosierungsbereiches akzeptiert. Hatte eine Studie zu einem Medikament mehrere Behandlungsarme mit verschiedenen Dosierungen, so wurde diese zu einem gemeinsamen Behandlungsarm gepoolt. In Cross-Over Studien wurden die Daten nur bis zum Wechsel der Medikation berücksichtigt, um Carry-Over Effekte auszuschließen (Higgins et al. 2011a). Eingeschlossen wurden sowohl Antipsychotika der ersten als auch der zweiten Generation. Zum Zeitpunkt dieser Analyse gehörten folgende Antipsychotika zur Klasse der zweiten Generation: Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Clozapin, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon sowie Zotepin (Benkert et al. 2015).

2.2 Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus als Outcome-Parameter

Der Outcome-Parameter „soziales Funktionsniveau“ als objektives Maß für die Krankheitsbewältigung und soziale Wiedereingliederung (Schaub et al. 2011) wurde in den inkludierten und untersuchten Studien mit verschiedenen Skalen erfasst und gemessen. Es wurden hierbei alle Skalen berücksichtigt und ausgewertet, die nach einer Begutachtung geeignet erschienen, das soziale Funktionsniveau bei an Schizophrenie erkrankten Patienten zu erfassen. Um das Ausmaß des Effekts auf die Veränderung des sozialen Funktionsniveaus trotz der unterschiedlichen Skalen vergleichen zu können, wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen gebildet (Higgins et al. 2011a).

2.3 Suchstrategie und Studienselektion

Die systematische Literaturrecherche umfasste die Datenbanken von:

- Biosis
- Clinicaltrials.gov
- Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Embase (Ovid SP)
- Medline (Ovid SP)
- PsycINFO
- Pubmed
- WHO International Trial Registry

Gesucht wurde nach randomisiert-kontrollierten Studien mit mindestens einem Medikamentenarm und Studienteilnehmern, die unter einer Schizophrenie oder Schizophrenie ähnlichen Störung litten. Eine detaillierte Auflistung der Suchalgorithmen kann dem Abschnitt 9 „Suchbegriffe“ entnommen werden.

2.4 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte durch zwei Reviewer, unabhängig voneinander und standardisiert, mittels einer in Microsoft Access erstellten Datenbank. Diese Doppelextraktion ist bei Metaanalysen im Sinne einer Qualitätskontrolle dringend erforderlich (Buscemi et al. 2006). Die Namen der an dieser Arbeit beteiligten Reviewer können der Danksagung entnommen werden. Die Datenextraktion wurde in dieser Arbeit im Anschluss zusätzlich von mir nochmals überprüft und fehlerhaft extrahierte Daten verbessert. Im Anschluß wurde der Datensatz von mir für die metaanalytischen Berechnungen mittels der statistischen Programme (siehe unten) aufbereitet. Wurden in einer Studie

Daten verschiedener Studienpopulationen angegeben, wurden die Daten nach folgender Rangfolge extrahiert:

1. Echte „Intention-to-treat (ITT)“: Das heißt, dass alle Patienten, die einmal randomisiert wurden, auch in der abschließenden statistischen Auswertung berücksichtigt wurden.
2. Modifizierte ITT: ITT mit leichten Modifikationen zum Beispiel, alle Patienten die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben und wenigstens einmal nach der Eingangsuntersuchung untersucht wurden.
3. Completer Analysis: Das bedeutet, dass in der abschließenden statistischen Auswertung nur die Patienten berücksichtigt wurden, die die Studie auch abgeschlossen haben (Gupta 2011).

Im Falle, dass verschiedene statistische Methoden der Datenanalyse angegeben wurden, wurden die Daten von „Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)“ Analysen vor Daten von „Last Observation Carried Forward (LOCF)“ Analysen bevorzugt. Um gegebenenfalls zusätzliche Daten, die nicht in der Originalpublikation angegeben oder unvollständig angegeben waren, zu erhalten, wurde sowohl die Datenbank von www.clinicaltrials.gov als auch die der Food and Drug Administration (FDA) nach weiteren Ergebnissen durchsucht. Darüber hinaus wurden die Pharmafirmen beziehungsweise Erstautoren der Studien angeschrieben, um weiterführende oder fehlende Daten zu erhalten. Für den Fall, dass verschiedene Datensätze vorlagen, wurden diese nach folgender Rangfolge extrahiert:

1. Daten direkt von den Pharmafirmen
2. Daten aus der FDA Datenbank
3. Daten aus der Originalpublikation
4. Daten von www.clinicaltrials.gov

2.5 Bewertung des Risikos für Bias

Die Bewertung des Risikos für Bias bei den hier eingeschlossenen Studien erfolgte ebenfalls unabhängig voneinander durch zwei Reviewer (siehe Danksagung) unter Verwendung des „Risk of Bias Tools“, welches die Cochrane Collaboration in ihrem Handbuch zur Verfügung stellt (Higgins et al. 2011a; Higgins et al. 2011b). Beurteilt wurde hierbei die Qualität der Randomisierung, die Verdeckung der Randomisierung, die Verblindung von Patient und Personal, die Verblindung der Outcome-Parameter, das Problem unvollständiger Daten, ob eine selektive Berichterstattung von Outcome-Parametern vorlag, sowie „andere“ methodische Probleme. Jeder Faktor wurde dabei unabhängig von den anderen untersucht und konnte folgendermaßen bewertet werden:

- Hohes Biasrisiko
- Niedriges Biasrisiko
- Unklares Biasrisiko, insbesondere, dass die zur Verfügung stehenden Daten nicht ausreichend waren, um das Biasrisiko bewerten zu können (Higgins et al. 2011b).

Die Analyse der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien umfasste die Auswertung der Angaben hierzu in den jeweiligen Originalpublikationen. Bei unklaren oder fehlenden Angaben wurden die entsprechenden Autoren und/oder Firmen kontaktiert mit der Bitte, weitere Informationen zur Verfügung zu stellen. Entsprechend wurde sowohl in der Datenbank der FDA als auch in der von www.clinicaltrials.gov nach weiteren Belegen für methodische Qualität gesucht.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Datentyp

Bei den hier untersuchten Daten wurden Tests für sogenannte kontinuierliche (stetige) Daten verwendet. Kontinuierliche Daten sind im Prinzip solche, die immer weiter teilbar sind, so dass jeder erdenkliche Wert innerhalb eines vordefinierten Intervalls angenommen werden kann. Dies trifft auf Ratingskalen allerdings grundsätzlich nicht genau zu. Dennoch werden diese in Metaanalysen wie kontinuierliche Variablen behandelt (Higgins et al. 2011a).

2.6.2 Effektstärke

Um die verschiedenen Skalen poolen und statistisch auswerten zu können, wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet. Hierzu wird in der zugrundeliegenden Formel der Mittelwert der Kontrollgruppe vom Mittelwert der Interventionsgruppe subtrahiert und durch die gepoolte Standardabweichung dividiert (Higgins et al. 2011a). Dabei wurde eine Modifikation dieser allgemeinen Formel gewählt, die für kleine Fallzahlen korrigiert, das sogenannte Hedges g (Hedges 1981). Für den Fall, dass keine Standardabweichungen angegeben wurden, wurden diese entweder aus dem Standardfehler oder dem Konfidenzintervall berechnet oder dem p -Wert abgeschätzt. Konnten auch diese Werte nicht identifiziert werden, wurde der Mittelwert der Standardabweichungen aus den restlichen Studien berechnet und verwendet. In die statistische Analyse flossen sowohl Daten ein, die eine Veränderung vom ursprünglichen Mittelwert der untersuchten Population angeben, als auch die reinen Mittelwertdaten nach Abschluss der Studie. Wurden in einer Studie beide Daten angegeben, wurden jene Ergebnisse, die eine Veränderung vom ursprünglichen Mittelwert anzeigen bevorzugt. Für die Bewertung der hier errechneten Effektstärken gilt: sofern das 95%-Konfidenzintervall nicht den Wert null einnimmt, kann das Ergebnis als statistisch signifikant erachtet werden. Effektstärken

mit einem Zahlenwert kleiner als null zeigen hierbei eine Überlegenheit der untersuchten Intervention an, wohingegen Zahlenwerte größer null eine Überlegenheit zugunsten der Kontrollgruppe bedeuten (Higgins et al. 2011a). Aufgrund der weit gefassten Einschlusskriterien ist davon auszugehen, dass sich die untersuchten Studien methodisch unterscheiden und somit die Effektstärken variieren. Um dieser Heterogenität gerecht zu werden, wurde zur Berechnung der gepoolten Effektstärken das Random-Effects-Modell nach DerSimonian et al. verwendet (DerSimonian et al. 1986). Dieses Modell berücksichtigt im Gegensatz zum Fixed-Effects-Modell die Variabilität zwischen den Studien (Heterogenität, siehe auch 2.6.3) und geht von unterschiedlichen Effekten zwischen den Studien aus. Hierdurch vergrößert sich das Konfidenzintervall verglichen mit dem Fixed-Effects-Modell und man erhält in der Regel seltener statistisch signifikante Ergebnisse. Liegt keine Heterogenität vor, so erhält man identische Werte sowohl für das Random-Effects- als auch für das Fixed-Effects-Modell (Higgins et al. 2011a).

2.6.3 Heterogenität

Heterogenität in metaanalytischen Untersuchungen bedeutet, dass sich die Behandlungseffekte der eingeschlossenen Studien unterscheiden. Die Gründe für ein hohes Maß an Heterogenität liegen meist in der methodischen oder klinischen Vielfalt der Einzelstudien oder diese Heterogenität ist schlicht dem Zufall geschuldet. Deshalb muss bei jeder Metaanalyse überprüft werden, ob eine Heterogenität vorliegt, da sie Hinweise liefert, ob eine metaanalytische Betrachtung sinnvoll ist. (Gartlehner et al. 2008; Knippschild et al. 2015) In dieser Arbeit wurde das Maß an Heterogenität durch Begutachtung des Forest-Plots überprüft sowie durch die Anwendung des χ^2 -Tests und Bestimmung des I^2 -Wertes. Der χ^2 -Test zeigt an, ob eine statistisch signifikante Heterogenität vorliegt (p -Wert $< 0,05$) und der I^2 -Wert ermöglicht es, diese Heterogenität in einem Prozentbereich von 0- 100% zu quantifizieren. Bei einem I^2 -Wert von mehr als 50% kann davon ausgegangen werden, dass ein bedeutendes Maß an Heterogenität vorliegt (Higgins et al. 2003). In einem solchen Fall wurden erneut alle zur Verfügung stehenden Rohdaten überprüft, um etwaige Fehlerquellen zu identifizieren und so unter Umständen das hohe Maß an Heterogenität auflösen zu können.

2.6.4 Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen dieser Metaanalyse wurde für jeden Vergleich eine Sensitivitätsanalyse des Outcome-Parameters „Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus“ durchgeführt, in der ein Fixed-Effects-Modell anstelle eines Random-Effects-Modells zur Kalkulation der gepoolten Effektstärken berechnet wurde, um zu prüfen, inwieweit sich die Ergebnisse hierdurch verändern (Higgins et al. 2011a).

2.6.5 Subgruppenanalyse

Eine Subgruppenanalyse untersucht den Effekt einer Intervention in einer vorher festgelegten Untergruppe. Methodisch wird hierbei die jeweilige Subgruppe gesondert untersucht und für diese eine gepoolte Effektstärke berechnet. Diese Effektstärken lassen sich dann mit der primären Analyse vergleichen. Somit können dann eventuelle Einflüsse der Zugehörigkeit zu einer Subgruppe aufgezeigt werden. Für diese Untersuchung wurden folgende Subgruppen definiert und erneut getrennt untersucht:

- Behandlungsresistente Patienten
- Kinder und Jugendliche
- Senioren
- Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik

Die Subgruppenanalyse erfolgte in Anlehnung an die Vorgaben des Cochrane Handbuchs (Higgins et al. 2011a).

2.6.6 Publikationsbias

Unter Publikationsbias versteht man, dass nur solche Studien und Daten veröffentlicht werden, die zu einem positiven Ergebnis kommen beziehungsweise die Überlegenheit der untersuchten Intervention zeigen sollen (Higgins et al. 2011a). In dieser Metaanalyse wurde das Vorliegen eines Publikationsbias graphisch mittels eines Funnel-Plots untersucht (Abszissenachse: logarithmierte Effektstärke; Ordinatenachse: Standardfehler). Zudem wurde ein Regressionstest nach Egger et al. durchgeführt, um Asymmetrien im Funnel-Plot zu detektieren (Egger et al. 1997). Um eine Asymmetrie im Funnel-Plot rechnerisch auszugleichen wurde die „Trim and Fill“ Methode nach Duval und Tweedie angewandt (Duval et al. 2000). Diese Methode ermöglicht es, mittels eines iterativen Algorithmus fehlende Daten zu simulieren und so die Symmetrie näherungsweise wiederherzustellen. Mit diesem Vorgehen lässt sich darstellen, inwieweit sich vermutlich das Ergebnis verändern würde, wenn kein Publikationsbias vorläge. Nachdem all diese Vorgehensweisen auf Symmetrie beruhen, wurden sie nur durchgeführt, wenn mindestens drei Studien vorlagen (Duval et al. 2000).

2.7 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Die graphische Darstellung der kontinuierlichen Variable „soziales Funktionsniveau“ erfolgte mittels eines Forest-Plots. Hierbei zeigen Werte links der Abszissenachse eine Überlegenheit der

Interventionsgruppe an, hingegen Werte rechts der Abszissenachse eine Überlegenheit der Kontrollgruppe. Die horizontale Linie zu jeder Studie gibt die Größe des 95% Konfidenzintervalls an, die schwarzen Kästchen auf der Linie die Größe des Hedges's g (Lewis et al. 2001; Higgins et al. 2011a).

2.8 Software

Zur statistischen Auswertung wurde die von Borenstein et al. entwickelte Software „Comprehensive Metaanalysis Version 2.2“ (Borenstein et al. 2005) sowie der „Review Manager Version 5.3“ der Cochrane Collaboration (Cochrane-Collaboration 2011) verwendet. Für die standardisierte Datenextraktion wurde eine Datenbank in Microsoft Access Version 2013 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Literatursuche und Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Bis zum 30. April 2016 konnten 1066 randomisiert-kontrollierte Studien mit mindestens einem Medikamentenarm und Studienteilnehmern, die unter einer Schizophrenie oder der Schizophrenie ähnlichen Störung litten, identifiziert werden. Die Daten der Publikationen wurden von zwei unabhängigen Reviewern mittels einer Microsoft-Access Datenbank nach bestimmten vorgegebenen Gesichtspunkten extrahiert. Unter anderem wurde untersucht, ob die Studien als primären oder sekundären Outcome-Parameter das soziale Funktionsniveau berücksichtigt hatten und gegebenenfalls die entsprechenden Werte extrahiert. Somit konnten 45 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 8603 Patienten detektiert und in diese Metaanalyse eingeschlossen werden. Die untersuchten Studien wurden im Zeitraum von 1991 bis 2016 veröffentlicht. Die Studiendauer variierte von vier bis zu 52 Wochen. Zu Studienbeginn waren alle Patienten akut erkrankt. Von allen untersuchten Studien waren 33 (73%) doppelt und sechs (13%) einfach verblindet. Weitere sechs (13%) Studien wiesen keine Verblindung auf. Hinsichtlich des Diagnoseklassifikationssystems verwendeten 41 Studien das DSM (verschiedene Versionen), drei das ICD-10 und eine das ICD-9. Bezüglich des klinischen Settings hatten 19 (42%) Studien stationäre Patienten, 14 (31%) sowohl ambulante als auch stationäre Patienten und sieben (16%) rein ambulante Patienten. Bei fünf (11%) Studien war das klinische Setting unklar. Details zu den jeweiligen Studien können der Tabelle 1 entnommen werden.

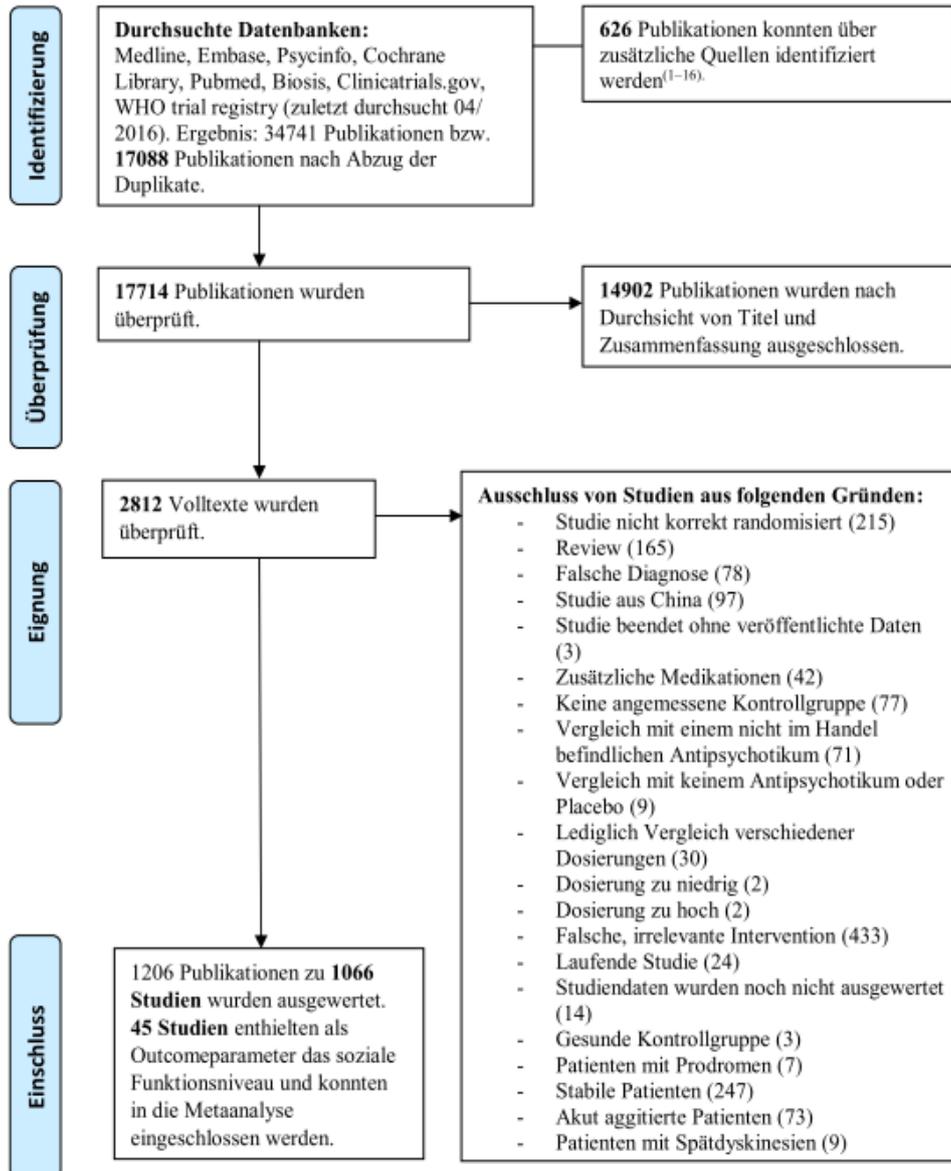


Abbildung 1: Prisma Diagramm zur systematischen Literaturrecherche (Stovold et al. 2014). ⁽¹⁻¹⁶⁾: Zusätzlich untersuchte Quellen (Soares et al. 1999; Wahlbeck et al. 1999; Leucht et al. 2002; Marques et al. 2004; Leucht et al. 2005a; Chakrabarti et al. 2007; Fenton et al. 2007; Matar et al. 2007; Asenjo et al. 2010; Shen et al. 2012; Adams et al. 2013; Lacey et al. 2013; Mothi et al. 2013; Adams et al. 2014; Wang et al. 2014; Hartung et al. 2015)

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen Studien in alphabetischer Reihenfolge.

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Addington et al. 2004	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 8</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 296</p> <p>Diagnosen: „acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 215 - Frauen n= 81 <p>Durchschnittliches Alter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risperidon: 33,9 - Ziprasidon: 35,1 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risperidon: 9,29 - Ziprasidon: 9,92 	<p>Risperidon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 7,4 mg/d - N= 147 <p>Ziprasidon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 114,2 mg/d - N= 149

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Alvarez et al. 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SFS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 52</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n= 247</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia with prominent negative symptoms“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 179 - Frauen n= 68 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 37,0 - Risperidon: 35,5 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 13,3 - Risperidon: 11,5 	<p>Olanzapin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 12,2 mg/d - N= 124 <p>Risperidon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 4,9 mg/d - N= 123

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Amr et al. 2013	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 12</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n= 156</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 46 (Completer) - Frauen n= 27 (Completer) <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 30,76 - Quetiapin: 31,29 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 0,40 - Quetiapin: 0,42 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 14,2 mg/d - N= 78 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 705,8 mg/d - N= 78

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Azorin et al. 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 12</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 186</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia of the paranoid, disorganized, catatonic, or undifferentiated type“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 113 - Frauen n= 73 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risperidon: 35,4 - Sertindol: 35,6 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risperidon: k. A. - Sertindol: k. A. 	<p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 6,6 mg/d - N= 89 <p>Sertindol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 16,2 mg/d - N= 97

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Berk et al. 1999	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 4</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 30</p> <p>Diagnosen: „cannabis-induced psychotic disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 28 - Frauen n= 2 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 26,2 - Olanzapin: 31,1 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: k. A. - Olanzapin: k. A. 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 10 mg/d - N= 15 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 10 mg/d - N= 15

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Buchanan et al. 2005	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: LOF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 16</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n= 63</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia or schizoffective disorder</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 46 - Frauen n= 17 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 46,4 - Olanzapin: 41,9 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 21,7 - Olanzapin: 20,5 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 18,3 mg/d - N= 34 <p>Olanzapin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 20,3 mg/d - N= 29

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Chaudhuri et al. 2000	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: einfach</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : ICD-10</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 4</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 35</p> <p>Diagnosen: „acute and transient psychotic disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 15 (Completer) - Frauen n= 15 (Completer) <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Halopridol: k. A. - Risperidon: k. A. <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Halopridol: k. A. - Risperidon: k. A. 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 15 mg/d - N= 18 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 4 mg/d - N= 17

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Citrome et al. 2015	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SLOF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 97</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 69 - Frauen n= 28 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 42,1 - Brexpiprazol: 42,2 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 19,3 - Brexpiprazol: 16,6 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosierung: 18,2 mg/d - N= 33 <p>Brexpiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosierung: 3,58 mg/d - N= 64

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Colonna et al. 2000	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 52</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 489</p> <p>Diagnosen: „subchronic or chronic schizophrenia with acute exacerbation“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 327 - Frauen n= 161 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 36,8 - Haloperidol: 39,6 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 12,07 - Haloperidol: 13,00 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 605 mg/d - N= 370 <p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 14,6 mg/d - N= 119

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Coppola et al. 2011	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: PSP</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 134</p> <p>Diagnosen: „acute exacerbation of schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer: 93 - Frauen: 41 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paliperidon: 40,3 - Placebo: 36,5 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paliperidon: 15,3 - Placebo: 11,9 	<p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 6 mg/d - N= 70 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 64
Correll et al. 2015	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: PSP</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 636</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 401 - Frauen n= 235 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brexpiprazol: 40,3 - Placebo: 39,7 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brexpiprazol: 12,9 - Placebo: 12,3 	<p>Brexpiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 2,45 mg/d - N= 452 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 184

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Correll et al. 2016	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: PSP</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 459</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 287 - Frauen n= 172 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 40,8 - Brexpiprazol: 38,9 - Placebo: 38,8 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: k. A. - Brexpiprazol: k. A. - Placebo: k. A. 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: k. A. - N= 50 <p>Brexpiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: k. A. - N= 314 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 95

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Findling et al. 2008	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: CGAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 302</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 172 - Frauen n= 131 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 15,5 - Placebo: 15,4 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 1,4 - Placebo: 1,5 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 20,1 mg/d - N= 202 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 100
Haas et al. 2009	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: CGAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 160</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 102 - Frauen n= 58 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: 15,5 - Risperidon: 15,7 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: 2,9 - Risperidon: 2,4 	<p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 54 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: k. A. - N= 106

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Hatta et al. 2009	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: einfach</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : ICD-10</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 8</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 80</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia, acute schizophrenia-like psychotic disorder, schizoaffective disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 33 - Frauen n= 45 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 42,1 - Olanzapin: 39,8 - Quetiapin: 39,8 - Risperidon: 41,1 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: k. A. - Olanzapin: k. A. - Quetiapin: k. A. - Risperidon: K. A. 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 23,6 mg/d - N= 22 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 17,4 mg/d - N= 17 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 579 mg/d - N= 20 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 7,2 mg/d - N= 21

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Hirsch et al. 2002	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 28</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n= 301</p> <p>Diagnosen: „chronic or subchronic schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 197 - Frauen n= 104 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 39,4 - Ziprasidon: 39,2 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 12,75 - Ziprasidon: 12,38 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 8,6 mg/d - N= 153 <p>Ziprasidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 116,5 mg/d - N= 148

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Hwang et al. 2003	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SOFAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 48</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 21 - Frauen n= 27 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 36,3 - Risperidon: 34,1 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 13,3 - Risperidon: 13,4 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 630 mg/d - N= 23 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 6,88 mg/d - N= 25
Jones et al. 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: einfach</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 52</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 227</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia, schizoaffektive disorder, or delusional disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 154 - Frauen n= 73 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FGA: 40,5 - SGA: 40,9 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FGA: 13,3 - SGA: 14,4 	<p>FGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: k. A. - N= 118 <p>SGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: k. A. - N= 109

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Kahn et al. 2008	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 52</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 498</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 298 - Frauen n= 200 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 25,2 - Haloperidol: 25,4 - Olanzapin: 26,3 - Quetiapin: 26,4 - Ziprasidon: 26,7 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: k. A. - Haloperidol: k. A. - Olanzapin: k. A. - Quetiapin: k. A. - Ziprasidon: k. A. 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 450,8 mg/d - N= 104 <p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 3 mg/d - N= 103 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 12,6 mg/d - N= 105 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 498,6 mg/d - N= 104

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Kane et al. 2007	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: PSP</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 629</p> <p>Diagnosen: „acute episode of schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 328 - Frauen n= 300 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 36,3 - Paliperidon: 37,1 - Placebo: 37,9 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 9,8 - Paliperidon: 10,3 - Placebo: 9,9 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 10 mg/d - N= 128 <p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 9,1 mg/d - N= 375 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 126

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Kane et al. 2015	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: PSP</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 674</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 423 - Frauen n= 251 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brexpiprazol: 38,2 - Placebo: 39,3 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brexpiprazol: 12,4 - Placebo: 13,7 	<p>Brexpiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 2,51 mg/d - N= 490 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 184

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Kinon et al. 2006a	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 26</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n= 346</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia or schizoaffektive disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 228 - Frauen n= 118 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 41,67 - Quetiapin: 40,45 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 17,57 - Quetiapin: 17,78 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 15,6 mg/d - N= 171 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 455,8 mg/d - N= 175

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Kinon et al 2006b	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 24</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 394</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia or schizoffective disorder and prominent depressive symptoms“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= k. A. - Frauen n= k. A. <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: k. A. - Ziprasidon: k. A. <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 17,8 - Ziprasidon: 17,8 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 14,2 mg/d - N= 202 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 110,2 mg/d - N= 192

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Laborde 2000	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 26</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 125</p> <p>Diagnosen: „chronic or subchronic schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= k. A. - Frauen n= k. A. <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 34,19 - Zotepin: 34,19 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: k. A. - Zotepin: k. A. 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 15 mg/d - N= 66 <p>Zotepin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 225 mg/d - N= 59
Lieberman et al. 2003	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 52</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 164</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia or schizophreniform disorder, first episode“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 85 - Frauen n= 79 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorpromazin : 28,7 - Clozapin: 28,7 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorpromazin : 1,5 - Clozapin: 1,5 	<p>Chlorpromazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 400 mg/d - N= 83 <p>Clozapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 300 mg/d - N= 81

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Loo et al. 1997	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 26</p> <p>Setting: k. A.</p>	<p>Studienteilnehmer n= 141</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia with predominant negative symptoms“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 100 - Frauen n= 41 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 33 - Placebo: 36 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 9,7 - Placebo: 10,7 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 100 mg/d - N= 69 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 72
Maat et al. 2014	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SFS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 8</p> <p>Setting: k. A.</p>	<p>Studienteilnehmer n= 80</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 65 - Frauen n= 15 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 26,4 - Risperidon: 24,82 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: k. A. - Risperidon: k. A. 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 17 mg/d - N= 38 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 3,55 mg/d - N= 42

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Marder et al. 2007	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: PSP</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 437</p> <p>Diagnosen: „acute exacerbation of schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 318 - Frauen n= 114 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 40,5 - Paliperidon: 41,3 - Placebo: 42,3 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 15,95 - Paliperidon: 16,40 - Placebo: 16,00 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 10 mg/d - N= 105 <p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 9 mg/d - N= 222 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 110

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Meltzer et al. 2008	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 26</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n= 40</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia, schizoaffektive disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 27 - Frauen n= 13 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clozapin: 37,2 - Olanzapin: 36,4 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clozapin: 14,7 - Olanzapin: 16,6 	<p>Clozapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 564 mg/d - N= 21 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 33,6 mg/d - N= 19

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Möller et al. 2008	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : ICD-10</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SOFAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 8</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 296</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia, first episode, acute manifestation“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 172 - Frauen n= 117 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 30,7 - Risperidon: 29,5 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: k. A. - Risperidon: k. A. 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 3,7 mg/d - N= 148 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 3,8 mg/d - N= 148

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Montgomery et al. 1992	<p>Zuordnung: Randomisierung angenommen da Doppelverblindung angegeben wurde.</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-III</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 4</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 64</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia, acute exacerbation“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 36 - Frauen n= 28 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: 37,9 - Thioridazin: 41,7 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: k. A. - Thioridazin: k. A. 	<p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 33 <p>Thioridazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 400 mg/d - N= 31

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Mortimer et al. 2004	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SOFAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 26</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 377</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia or schizophreniform disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 245 - Frauen n= 132 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 38,2 - Olanzapin: 37,4 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 9,56 - Olanzapin: 8,12 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 504 mg/d - N= 189 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 13 mg/d - N= 188

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Mozes et al. 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: CGAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 12</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 25</p> <p>Diagnosen: „childhood onset schizophrenia, DSM-IV criteria“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 10 - Frauen n= 15 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 11,5 - Risperidon: 10,71 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: k. A. - Risperidon: k. A. 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 8,18 mg/d - N= 12 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 1,62 mg/d - N= 13
Peuskens et al. 1999	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SOFAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 8</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 228</p> <p>Diagnosen: „acute exacerbation of schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 137 - Frauen n= 91 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 36 - Risperidon: 37 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 7,9 - Risperidon: 10,2 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 800 mg/d - N= 115 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 8 mg/d - N= 113

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Potkin et al. 2009	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 40</p> <p>Setting: k. A.</p>	<p>Studienteilnehmer n= 378</p> <p>Diagnosen: „chronic or subchronic schizophrenia or schizoaffektive disorder“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= k. A. - Frauen n= k. A. <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 40,0 - Ziprasidon: 39,9 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol: 15,7 - Ziprasidon: 16,4 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 11,6 mg/d - N= 151 <p>Ziprasidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 111,7 mg/d - N= 227

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Sacchetti et al. 2009	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF Studiendauer in Wochen: 18 Setting: k. A.	Studienteilnehmer n= 147 Diagnosen: „schizophrenia, treatment resistant“ Geschlecht: - Männer n= 101 - Frauen n= 45 Durchschnittsalter in Jahren: - Clozapin: 38,3 - Ziprasidon: 41,6 Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren: - Clozapin: 14,1 - Ziprasidon: 13,4	Clozapin: - Mittlere Dosis: 346 mg/d - N= 74 Ziprasidon: - Mittlere Dosis: 130,4 mg/d - N= 73

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Savitz et al. 2015	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: PSP</p> <p>Studiendauer in Wochen: 26</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 228</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 149 - Frauen n= 79 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 15,4 - Paliperidon: 15,3 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol: 2,84 - Paliperidon: 2,04 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 11,56 mg/d - N= 115 <p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 6,75 mg/d - N= 113

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Sechter et al. 2002	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SOFAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 26</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 310</p> <p>Diagnosen: „chronic schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 170 - Frauen n= 140 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 38,4 - Risperidon: 38,4 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 11,7 - Risperidon: 11,8 	<p>Amisulprid.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 683 mg/d - N= 152 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 6,92 mg/d - N= 158
Tzimos et al. 2008	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: PSP</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 114</p> <p>Diagnosen: „acute episode of schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 31 - Frauen n= 83 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paliperidon: 70 - Placebo: 69 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paliperidon: 36 - Placebo: 31 	<p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 8,4 mg/d - N= 76 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 0 mg/d - N= 38

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Velligan et al. 2003	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: einfach</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: MCAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 26</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n= 40</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 27 - Frauen n= 13 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Konventionelle Antipsychotika : 42,09 - Quetiapin: 44,22 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Konventionelle Antipsychotika : k. A. - Quetiapin: k. A. 	<p>Konventionelle Antipsychotika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 348 mg/d (Chlorpromazin-Äquivalenzdosis) - N= 20 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 319,25 mg/d - N= 20

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Voruganti et al. 2007	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: einfach</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 52</p> <p>Setting: k. A.</p>	<p>Studienteilnehmer n= 85</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 63 - Frauen n= 22 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 41,33 - Quetiapin: 38,72 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapin: 15,33 - Quetiapin: 14,16 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 17,2 mg/d - N= 42 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 612,8 mg/d - N= 43
Wahlbeck et al. 2000	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: einfach</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAF</p> <p>Studiendauer in Wochen: 10</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 20</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia, treatment resistant“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 10 - Frauen n= 9 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clozapin: 35,7 - Risperidon: 36,8 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clozapin: 12,58 - Risperidon: 13,08 	<p>Clozapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 385 mg/d - N= 11 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 7,8 mg/d - N= 9

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Wetzel et al. 1991	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : ICD-9</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 4</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer: n= 41</p> <p>Diagnosen: „schizophrene Psychose“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 16 - Frauen n= 25 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perazin: 37,8 - Zotepin: 41,6 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perazin: k. A. - Zotepin: k. A. 	<p>Perazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 500 mg/d - N= 21 <p>Zotepin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 250 mg/d - N= 20
Wetzel et al. 1998	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: GAS</p> <p>Studiendauer in Wochen: 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 132</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia; paranoid or undifferentiated“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 74 - Frauen n= 58 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: 35 - Flupentixol: 33 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amisulprid: k. A. - Flupentixol: k. A. 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 956 mg/d - N= 70 <p>Flupentixol:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 22,6 mg/d - N= 62

Studie	Methodik	Teilnehmer	Intervention
Zhong et al. 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem : DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus: SSPA</p> <p>Studiendauer in Wochen: 8</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n= 673</p> <p>Diagnosen: „schizophrenia“</p> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer n= 510 - Frauen n= 163 <p>Durchschnittsalter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quetiapin: 40,2 - Risperidon: 39,6 <p>Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quetiapin: k. A. - Risperidon: k. A. 	<p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 525 mg/d - N= 338 <p>Risperidon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mittlere Dosis: 5,2 mg/d - N= 335

Abkürzungen: **DSM** = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; **ICD** = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; **CGAS** = Children Global Assessment Scale; **GAF** = Global Assessment of Functioning; **GAS** = Global Assessment Scale; **LOF** = Level of Functioning; **MCAS** = Multinomial Community Ability Scale; **PSP** = Personal and Social Performance; **SFS** = Social Functioning Scale; **SLOF** = Specific Levels of Functioning; **SOFA** = Social and Occupational Functioning Assessment Scale; **SSPA** = Social Skills and Performance Assessment; **FGA** = Antipsychotika der 1. Generation; **SGA** = Antipsychotika der 2. Generation

3.2 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Auswertung aller zur Verfügung stehenden Quellen ergab folgendes Bild: 32 (71%) Studien beschrieben ein geeignetes Randomisierungsverfahren und 28 (62%) ein geeignetes Verfahren zur Verdeckung der Zuordnung (Verhinderung eines „selection bias“). Bei den verbliebenen Studien standen nicht genügend Informationen zur Verfügung, um hierzu eine Bewertung des Biasrisikos vornehmen zu können. 21 (47%) Studien beschrieben ein adäquates Verfahren zur Verblindung von Patienten und Personal und 27 (60%) ein adäquates Verfahren zur Verblindung der Endpunkterhebung (Verhinderung eines „performance bias“ und „detection bias“). 12 (27%) Studien trafen lediglich die Aussage „doppelblind“, ohne jedoch weitere Angaben hierüber zu liefern. 12 (27%) Studien hatten keine Verblindung von Patient und/oder Personal und bei sechs (13%) Studien

wurde die Endpunkterhebung nicht verblindet. Diese Studien wurden mit einem hohen Biasrisiko klassifiziert. Bei sieben (16%) Studien gab es Hinweise auf eine Verzerrung durch Unterschiede in der Anzahl der Teilnehmer in den jeweiligen Studienarmen und/oder es fehlten Angaben zu den Gründen für fehlende Daten zwischen den Studiengruppen („attrition bias“). In ebenfalls sieben (16%) Studien gab es Hinweise auf eine Verzerrung durch selektive Berichterstattung positiver Ergebnisse („selective reporting“). In beiden Fällen wurde das Biasrisiko als hoch bewertet. Bei sechs (13%) Studien ergaben sich Hinweise auf weitere mögliche Biasrisiken. Generell reagierten die Autoren und/ oder Pharmafirmen leider nur sehr selten auf die Bitte, weitere Informationen bezüglich der methodischen Qualität ihrer Studien zur Verfügung zu stellen. Dennoch ergaben sich zum Teil durch die Untersuchung weiterer Quellen (beispielsweise Clinicaltrials.gov, FDA-Reports) zusätzliche Anhaltspunkte auf das methodische Design einiger Studien. Die einzelnen Bewertungen der Studien unter Zuhilfenahme des „Risk of Bias Tools“ nach Higgins et al (Higgins et al. 2011b) können aus Abbildung 2 und Abbildung 3 entnommen werden.

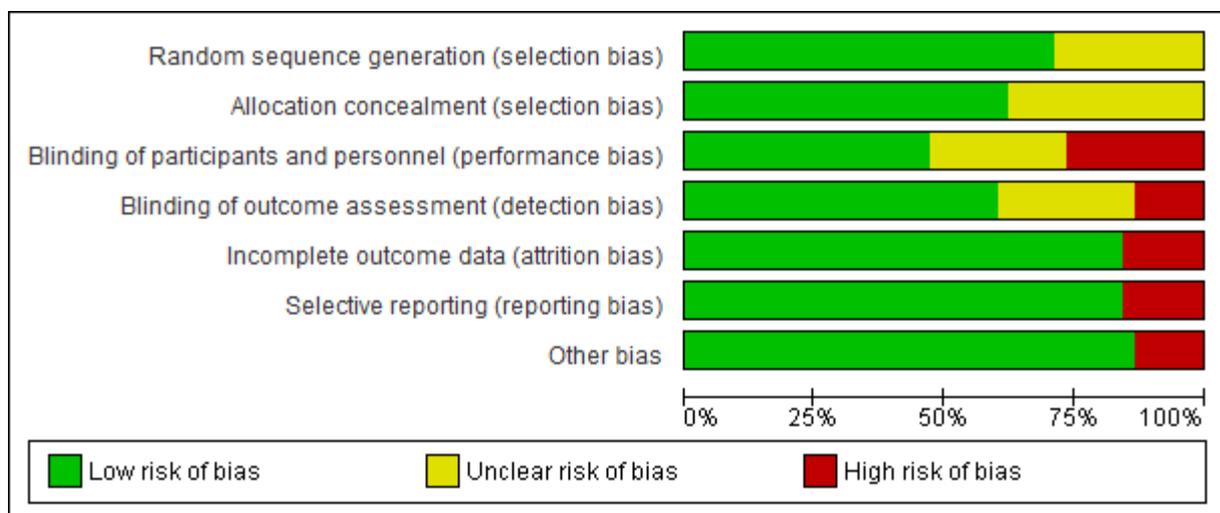


Abbildung 2: Risiko für Bias: Bewertungen der Reviewer hinsichtlich der methodischen Qualität der Studien. Jedes Item des Cochrane Risk of Bias Tools dargestellt in Prozent aller inkludierter Studien. **Grüne Balken:** Niedriges Biasrisiko; **Gelbe Balken:** Biasrisiko unklar; **Rote Balken:** Hohes Biasrisiko (Erstellt mit dem Review Manager 5.3)

	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
Addington 2004	+	+	?	?	+	+	+
Alvarez 2006	+	?	+	+	+	+	+
Amr 2013	+	+	+	+	+	+	+
Azorin 2006	?	?	?	?	+	+	+
Berk 1999	+	+	+	+	+	+	+
Buchanan 2005	?	?	?	+	+	+	+
Chaudhuri 2000	?	?	+	?	+	+	+
Citrome 2015	?	+	+	+	+	+	+
Colonna 2000	+	+	+	+	+	+	+
Coppola 2011	+	?	+	+	+	+	+
Correll 2015	+	+	?	?	+	+	+
Correll 2016	+	+	+	+	+	+	+
Findling 2008	?	?	?	?	+	+	+
Haas 2009	+	+	+	+	+	+	+
Hatta 2009	+	+	+	+	+	+	+
Hirsch 2002	+	+	?	?	+	+	+
Hwang 2003	?	?	+	+	+	+	+
Jones 2006	+	+	+	+	+	+	+
Kahn 2008	+	+	+	+	+	+	+
Kane 2007	+	+	+	+	+	+	+
Kane 2015	+	+	+	+	+	+	+
Kinon 2006a	+	+	+	+	+	+	+
Kinon 2006b	+	+	+	+	+	+	+
Laborde 2000	+	+	+	+	+	+	+
Lieberman 2003	?	?	?	?	+	+	+
Loo 1997	+	+	+	+	+	+	+
Maat 2014	?	?	+	+	+	+	+
Marder 2007	+	+	?	?	+	+	+
Meltzer 2008	+	+	+	+	+	+	+
Möller 2008	?	+	+	+	+	+	+
Montgomery 1992	?	?	+	+	+	+	+
Mortimer 2004	+	+	+	+	+	+	+
Mozes 2006	?	?	+	+	+	+	+
Peuskens 1999	+	+	+	+	+	+	+
Potkin 2009	+	?	?	?	+	+	+
Sacchetti 2009	+	+	+	+	+	+	+
Savitz 2015	+	?	?	?	+	+	+
Sechter 2002	+	+	?	?	+	+	+
Tzimos 2008	+	?	+	+	+	+	+
Velligan 2003	+	+	+	+	+	+	+
Voruganti 2007	?	?	+	+	+	+	+
Wahlbeck 2000	+	?	+	+	+	+	+
Wetzel 1991	?	?	?	?	+	+	+
Wetzel 1998	+	+	+	+	+	+	+
Zhong 2006	+	+	+	+	+	+	+

Abbildung 3: Risiko für Bias: Bewertungen der Reviewer hinsichtlich der methodischen Qualität der Studien. Auflistung der einzelnen Items des Cochrane Risk of Bias Tools für jede Studie. **Grüner Punkt:** Niedriges Biasrisiko; **Gelber Punkt:** Biasrisiko unklar; **Roter Punkt:** Hohes Biasrisiko (Erstellt mit dem Review Manager 5.3)

3.3 Verwendete Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus

Bei den hier untersuchten und inkludierten Studien waren die in Tabelle 2 aufgelisteten Skalen vertreten. Am häufigsten kam die „Global Assessment of Functioning Scale (GAF)“ zur Anwendung (44%), gefolgt von der „Personal and Social Performance Scale (PSP)“ (18%), der „Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)“ (11%), der „Children Global Assessment Scale (CGAS)“ (7%), der „Global Assessment Scale (GAS)“ (7%) und der „Social Functioning Scale (SFS)“ (4%). Die restlichen Skalen waren mit jeweils 2% der untersuchten Studien vertreten. (Vergleich Tabelle 3)

Tabelle 2: Charakteristika der Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus (Adaptiert nach Burns (Burns et al. 2007))

Skala	Kategorien/Items	Scoring System
Children Global Assessment Scale (CGAS) (Shaffer et al. 1983)	<p>Adaption der GAS zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus bei Kindern und Jugendlichen.</p> <p>3 Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Psychisches Funktionsniveau - Soziales Funktionsniveau - Schulisches Funktionsniveau (Shaffer et al. 1983) 	<p>100 Punkte Single-Item-Skala, unterteilt in 10er Schritte:</p> <p>Von</p> <p>1-10 Punkte: Extreme Beeinträchtigungen, aufgrund von Eigen- und/oder Fremdgefährdung 24h-Betreuung notwendig, Vernachlässigung der körperlichen Hygiene.</p> <p>bis</p> <p>91-100 Punkte: Überragendes Funktionsniveau in allen Aktivitätsbereichen, keine Symptome. (Shaffer et al. 1983)</p>

Skala	Kategorien/Items	Scoring System
Global Assessment of Functioning (GAF) Skala (Hall 1995)	3 Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> - Psychisches Funktionsniveau - Soziales Funktionsniveau - Berufliches Funktionsniveau (Burns et al. 2007) 	100 Punkte Single-Item-Skala, unterteilt in 10er Schritte: Von 1-10 Punkte: Ständige Gefahr der Eigen- und Fremdgefährdung oder Aufrechterhaltung der minimalen Körperpflege nicht möglich bis 91-100 Punkte: Überragendes Funktionsniveau in einem weiten Bereich von Aktivitäten, Keine Symptome. (Jones et al. 1995)
Global Assessment Scale (GAS) (Endicott et al. 1976)	3 Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> - Beeinträchtigungen des alltäglichen Funktionsniveaus - Beeinträchtigungen der Realitätskontrolle - Suizidalität/ Fremdgefährdung (Burns et al. 2007) 	100 Punkte Single-Item-Skala unterteilt in 10er Schritte: Von 1-10 Punkte: hypothetisch krankster Patient bis 91-100 Punkte: hypothetisch gesündester Patient. (Burns et al. 2007)
Level of Functioning (LOF) Skala (Hawk et al. 1975)	4 Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> - Funktionsniveau (Fülle des Lebens, gesamtes Funktionsniveau) - Berufstätigkeit (Art der Beschäftigung, Kompetenz in der Ausübung der Beschäftigung) - Symptomfreiheit - Soziale Kontakte (Anzahl und Qualität freundschaftlicher Beziehungen) (Schutte et al. 2013) 	Bewertung auf einer 5-Punkte-Skala: Je höher der Wert, desto besser das Funktionsniveau. Die Gesamtpunktezahln berechnet sich aus der Summe der einzelnen Items. (Cramer et al. 2000)

Skala	Kategorien/Items	Scoring System
Multinomial Community Ability Scale (MCAS) (Barker et al. 1994)	4 Kategorien, 17 Items: <ul style="list-style-type: none"> - Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus - Anpassungsfähigkeit an die Lebensumstände - Sozialkompetenz - Verhaltensstörungen (Barker et al. 1994) 	Bewertung auf einer 5-Punkte-Skala: Je höher der Wert, desto besser das Funktionsniveau. (Barker et al. 1994)
Personal and Social Performance (PSP) Scale (Morosini et al. 2000)	4 Kategorien, 1 Item: <ul style="list-style-type: none"> - Soziale Aktivitäten (Hausarbeit, Arbeit/Studium etc.) - Persönliche und soziale Beziehungen (Partnerschaft, Familie, Freunde etc.) - Selbstpflege (persönliche Hygiene etc.) - Störendes und aggressives Verhalten (Morosini et al. 2000) 	100 Punkte Single-Item-Skala, aufgliedert in 10 Intervalle: <ul style="list-style-type: none"> - < 30 Punkte: Intensive Unterstützung oder Betreuung notwendig - 31-70 Punkte: Verschiedene Grade der Einschränkung - 71-90 Punkte: Leichte Einschränkungen - > 90 Punkte: keine Einschränkungen (Morosini et al. 2000)
Social Functioning Scale (SFS) (Birchwood et al. 1990)	7 Kategorien, 79 Items: <ul style="list-style-type: none"> - Sozialer Rückzug - Zwischenmenschliche Beziehungen (Partnerschaft, Freundschaft etc.) - Soziale Aktivitäten (Kino, Theater, Unternehmungen etc.) - Freizeit (Hobbies etc.) - Eigenständigkeit (Haushalt, persönliche Hygiene, Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel etc.) - Berufstätigkeit (Iffland et al. 2015) 	Je höher der Wert, desto besser das soziale Funktionsniveau. (Maat et al. 2014)

Skala	Kategorien/Items	Scoring System
<p>Specific Levels of Functioning (SLOF) Skala (Schneider et al. 1983)</p>	<p>6 Kategorien, 46 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliches Funktionsniveau (Sprache, Motorik etc.) - Selbstpflege - Soziale Beziehungen (Freundschaften, Unternehmungen etc.) - Verhaltensauffälligkeiten (Gewalt gegen sich selbst und andere, Diebstahl, Sachbeschädigungen etc.) - Aktivitäten des täglichen Lebens (Einkaufen, Hobbies, Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel etc.) - Berufstätigkeit (Schneider et al. 1983) 	<p>Bewertung jedes Items auf einer 5-Punkte-Skala:</p> <p>Je höher der Wert, desto besser das Funktionsniveau. Die Gesamtpunktzahl berechnet sich aus der Summe der einzelnen Items. (Schneider et al. 1983)</p>
<p>Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) (American-Psychiatric-Association 1994)</p>	<p>Abgeleitet von der GAF Skala, Schwerpunkt liegt hier auf dem sozialen und beruflichen Funktionsniveau, unabhängig der Schwere der psychiatrischen Erkrankung. (Rybarczyk 2011)</p>	<p>100 Punkte Single-Item-Skala, unterteilt in 10er Schritte:</p> <p>von</p> <p>1-10 Punkte: Anhaltende Unfähigkeit zur Aufrechterhaltung der minimalen Körperpflege, Patient außerstande zurecht zu kommen ohne sich selbst und anderen zu schaden.</p> <p>bis</p> <p>91-100 Punkte: Überragendes Funktionsniveau in einem weiten Bereich von Aktivitäten. (American-Psychiatric-Association 1994)</p>

Skala	Kategorien/Items	Scoring System
<p>Social Skills and Performance Assessment (SSPA) Skala (Patterson et al. 2001)</p>	<p>Rollenspiel zur Bewertung des sozialen Funktionsniveaus, bestehend aus 3 Abschnitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trainingsszenario: (1-minütiger Dialog) Patient vereinbart ein Treffen mit einem Freund (dargestellt vom Befrager). Hier findet noch keine Bewertung statt. - 1. Szenario: (3-minütiger Dialog) Der Patient soll einem neuen Nachbarn (dargestellt vom Befrager) freundlich zugewandt und hilfsbereit gegenüberreten. - 2. Szenario: (3-minütiger Dialog) Der Patient soll mit seinem Vermieter (dargestellt vom Befrager) telefonieren und einen bereits zuvor angemahnten Schaden in der Mietwohnung reklamieren <p>Der Befrager nutzt in den Rollenspielen vorgefertigte Antwortbögen. Jedes Rollenspiel wird aufgezeichnet und anschließend nach verschiedenen Gesichtspunkten bewertet. Beispielsweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interesse/Desinteresse - Affekt - Soziale Kompetenz - Verhandlungsgeschick - Ausdrucksfähigkeit etc. (Patterson et al. 2001) 	<p>Bewertung auf einer 5-Punkte-Skala:</p> <p>Je höher der Wert, desto besser das Funktionsniveau. (Patterson et al. 2001)</p>

Tabelle 3: Häufigkeit der verwendeten Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus

Skala	Anzahl der Studien (Prozent aller Studien)
CGAS	3 (7%)
GAF	20 (44%)
GAS	3 (7%)
LOF	1 (2%)
MCAS	1 (2%)
PSP	8 (18%)
SFS	2 (4%)
SLOF	1 (2%)
SOFAS	5 (11%)
SSPA	1 (2%)

Abkürzungen: **CGAS** = Children Global Assessment Scale; **GAF** = Global Assessment of Functioning; **GAS** = Global Assessment Scale; **LOF** = Level of Functioning; **MCAS** = Multnomah Community Ability Scale; **PSP** = Personal and Social Performance; **SFS** = Social Functioning Scale; **SLOF** = Specific Levels of Functioning; **SOFAS** = Social and Occupational Functioning Assessment Scale; **SSPA** = Social Skills and Performance Assessment

3.4 Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus unter Psychopharmakotherapie

3.4.1 Vergleich von Antipsychotikum mit Placebo

Für diesen Vergleich erfüllten 11 Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der CGAS (n=2), GAF-Skala (n=1), der GAS (n=1), sowie der PSP-Skala (n=7) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus erwies sich die antipsychotische Therapie im Vergleich aller Medikamente mit Placebo als statistisch signifikant überlegen (N=11; n=3521; Hedges $g=-0,36$; $p\leq 0,01$; $Q=21$; $df=13$ ($p=0,07$); $I^2=38$) (siehe Abbildung 4). In den Einzelvergleichen antipsychotischer Substanzen mit Placebo zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit für Amisulprid (N=1; n=141; Hedges $g=-0,35$; $p=0,04$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$), Aripiprazol (N=2; n=434; Hedges $g=-0,31$; $p\leq 0,01$; $Q=0$; $df=1$ ($p=0,50$); $I^2=0$), Brexpiprazol (N=3; n=1225; Hedges $g=-0,23$; $p\leq 0,01$; $Q=0$; $df=2$ ($p=0,94$); $I^2=0$), Olanzapin (N=2; n=458; Hedges $g=-0,50$; $p\leq 0,01$; $Q=2$; $df=1$ ($p=0,15$); $I^2=53$), Paliperidon (N=4; n=1062, Hedges $g=-0,35$; $p\leq 0,01$; $Q=7$; $df=3$ ($p=0,06$); $I^2=60$), Risperidon (N=1; n=151; Hedges $g=-0,60$; $p\leq 0,01$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$), und Thioridazin (N=1; n=50; Hedges $g=-0,71$; $p=0,01$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$) (siehe Abbildung 5). Somit

waren alle Substanzen im Vergleich aller untersuchten Medikamente mit Placebo und in den Einzelvergleichen zu der Placebokontrollgruppe statistisch signifikant überlegen.

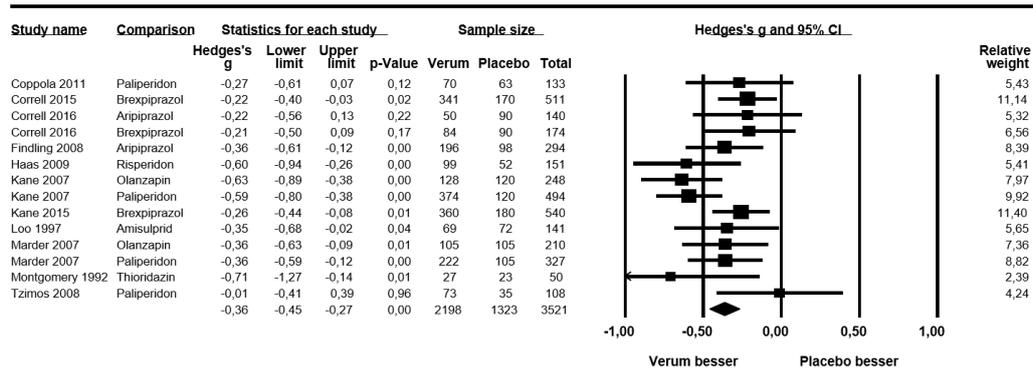


Abbildung 4: Vergleich aller Antipsychotika mit Placebo (Random-Effects-Model)

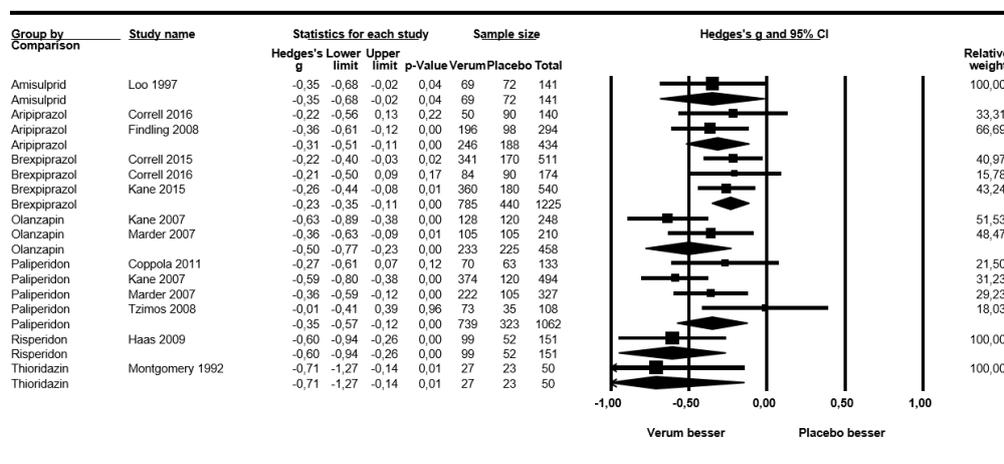


Abbildung 5: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Placebo (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgenden prädefinierten Subgruppen:

- Kinder und Jugendliche
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik
- Senioren

Sowohl in der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen als auch in der Subgruppe der Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik war die antipsychotische Therapie dem Placebo statistisch signifikant überlegen (N=2; n=445; Hedges g=-0,45; p<0,01; Q=1; df=1; (p=0,26); I²=21 bzw. N=1,

n=141; Hedges $g=-0,35$; $p=0,04$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$). Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede konnten für die Subgruppe der Senioren festgestellt werden, für die es allerdings auch nur eine Studie gab (siehe Abbildung 6).

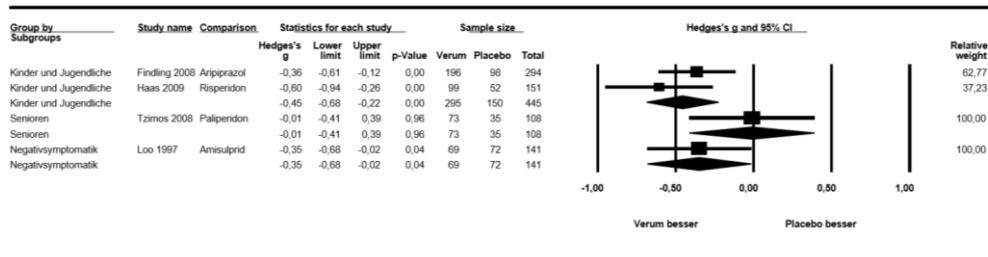


Abbildung 6: Subgruppenanalyse des Vergleichs Verum mit Placebo (Random-Effects-Modell)

Sensitivitätsanalyse:

Die Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells führte zu keiner Veränderung der Effektstärke beim Vergleich aller Medikamente mit Placebo. In beiden Modellen war die antipsychotische Therapie der Placebogabe statistisch signifikant überlegen. Auch für die Einzelvergleiche und die Subgruppenanalyse fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Placebo und für die Subgruppenanalyse konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden. In den Einzelvergleichen zeigte sich nur für Olanzapin und Paliperidon eine Heterogenität von mehr als 50%. Fehler in der Dateneingabe fanden sich nicht. Die Heterogenität kam daher möglicherweise dadurch zustande, dass in beiden Vergleichen die Effektstärken zwischen den Studien stark divergierten. Zudem wiesen im Paliperidonvergleich zwei Studien keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede auf, die restlichen inkludierten Studien hingegen schon. Letztlich blieben aber bei beiden Vergleichen die Gründe für die Heterogenität unklar.

Veröffentlichungen zu diesem Abschnitt:

Teilergebnisse dieses Abschnittes wurden bereits vorab veröffentlicht (Leucht et al. 2017).

3.4.2 Vergleich von Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation

Für diesen Vergleich erfüllten zwölf Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der GAF-Skala (n=10), der GAS (n=2), der LOF-Skala (n=1) sowie der SOFAS (n=1) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigte sich im Vergleich der Antipsychotika der ersten Generation mit den Antipsychotika der zweiten Generation eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten der Antipsychotika der zweiten Generation (N=14; n=3013; Hedges g=0,12; p=0,02; Q=28; df=16 (p=0,03); I²=42) (siehe Abbildung 7). In den Einzelvergleichen von Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation erwies sich allerdings nur Amisulprid, ein Antipsychotikum der zweiten Generation, als statistisch signifikant überlegen (N=3; n=822; Hedges g=0,33; p<0,01; Q=4; df=2 (p=0,17); I₂=43). In den restlichen Einzelvergleichen ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 8).

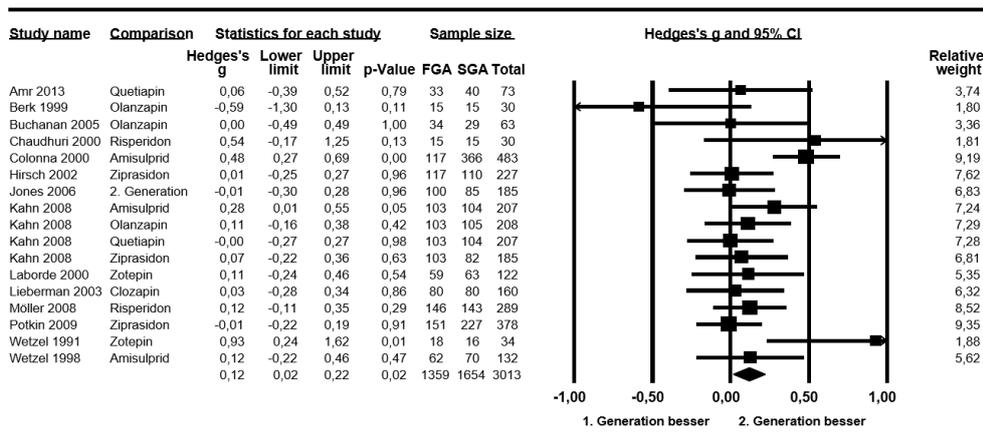


Abbildung 7: Vergleich der Antipsychotika der ersten mit denen der zweiten Generation (Random-Effects-Model). FGA = Antipsychotika der 1. Generation; SGA = Antipsychotika der 2. Generation

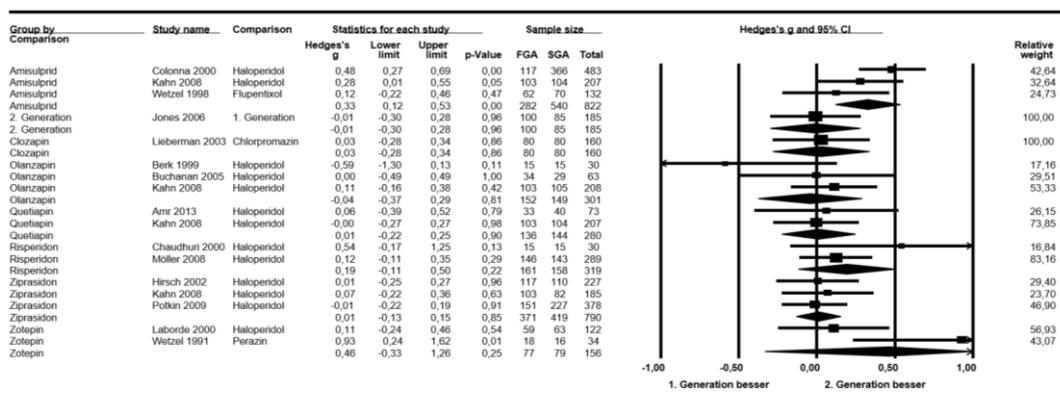


Abbildung 8: Vergleich der einzelnen Antipsychotika der ersten mit der zweiten Generation (Random-Effects-Model). FGA = Antipsychotika der 1. Generation; SGA = Antipsychotika der 2. Generation

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgenden prädefinierten Subgruppen:

- Behandlungsresistente Patienten
- Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik

In keiner Subgruppe ergaben sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus (siehe Abbildung 9).

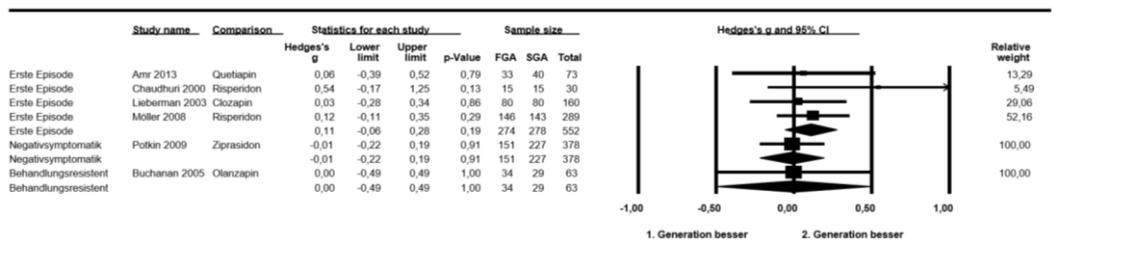


Abbildung 9: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Antipsychotika der ersten mit denen der zweiten Generation (Random-Effects-Modell). FGA = Antipsychotika der 1. Generation; SGA = Antipsychotika der 2. Generation

Sensitivitätsanalyse:

Bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells verändert sich die Effektstärke für den Vergleich der Antipsychotika der ersten Generation mit den Antipsychotika der zweiten Generation von 0,12 ($p=0,02$) auf 0,13 ($p\leq 0,01$). In beiden Modellen waren die Antipsychotika der zweiten Generation den Antipsychotika der ersten Generation statistisch signifikant überlegen. Für den Olanzapinvergleich ändert sich die Effektstärke von -0,04 ($p=0,81$) auf 0,02 ($p=0,87$) und für den Zotepinvergleich von 0,46 ($p=0,25$) auf 0,28 ($p=0,08$). In den restlichen Einzelvergleichen zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich der Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation und die Subgruppenanalyse konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden. In den Einzelvergleichen zeigte sich nur für Zotepin eine Heterogenität von mehr als 50% ($Q=4$; $df=1$ ($p=0,04$); $I^2=76$). Fehler in der Dateneingabe fanden sich nicht. Die Heterogenität kam daher wahrscheinlich dadurch zustande, dass die Effektstärken der beiden Studien dieses Vergleichs zu unterschiedlich waren und zudem bei einer Studie das Ergebnis statistisch nicht signifikant war.

3.4.3 Vergleich einzelner Antipsychotika miteinander

Beim Lesen des folgenden Textes ist darauf hinzuweisen, dass alle Ergebnisse zweimal dargestellt werden. Zum Beispiel finden sind die Daten für den Vergleich Amisulprid versus Olanzapin dieselben wie die für den Vergleich Olanzapin versus Amisulprid, nur spiegelbildlich. Diese Darstellungsweise wurde gewählt, damit der Leser, der sich z.B. besonders für Amisulprid interessiert, alle relevanten Ergebnisse gleich in einem Abschnitt findet

3.4.3.1 Amisulprid

Für diesen Vergleich erfüllten sieben Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der GAF-Skala (n=2), der GAS (n=1), sowie der SOFAS (n=4) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigte sich im Vergleich aller Medikamente mit Amisulprid eine statistisch signifikante Überlegenheit für Amisulprid (N=7; n=2303; Hedges $g=-0,21$; $p\leq 0,01$; $Q=12$; $df=9$ ($p=0,21$); $I^2=25$) (siehe Abbildung 10). Ebenfalls statistisch signifikant überlegen war Amisulprid in den Einzelvergleichen mit Haloperidol oder mit Quetiapin (N=2; n=690; Hedges $g=-0,40$; $p\leq 0,01$; $Q=1$; $df=1$ ($p=0,24$); $I^2=27$ bzw. N=1; n=208; Hedges $g=-0,28$; $p=0,04$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$). In den Einzelvergleichen von Amisulprid mit Flupentixol, Olanzapin, Risperidon und Ziprasidon ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 11).

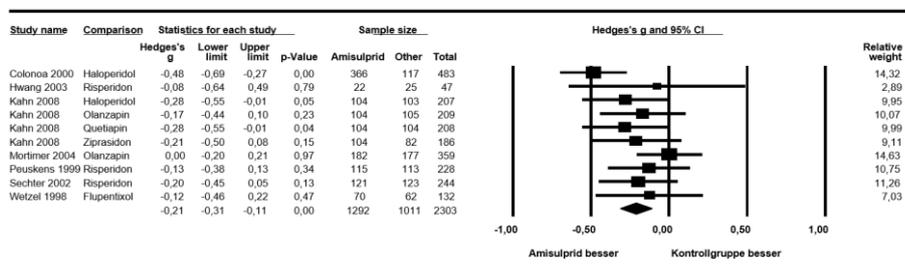


Abbildung 10: Vergleich von Amisulprid mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

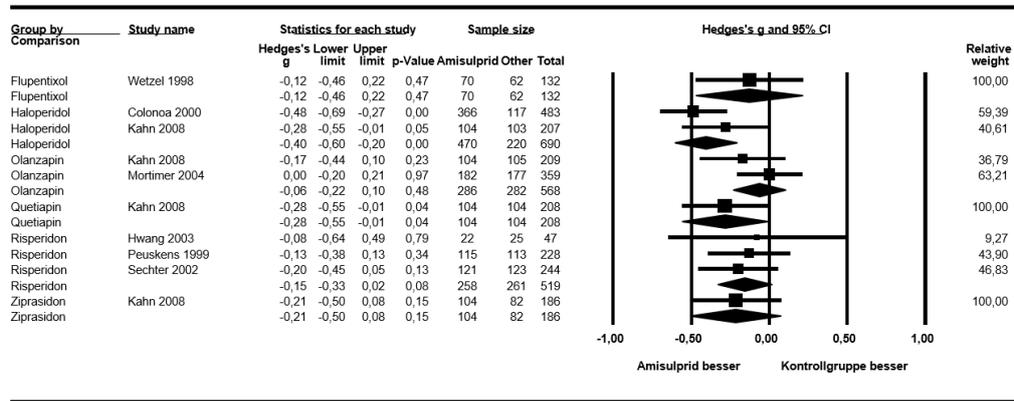


Abbildung 11: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Amisulprid (Random-Effects-Modell)

Subgruppenanalyse:

Die zu diesem Vergleich inkludierten Studien wiesen keine der vordefinierten Subgruppen auf.

Sensitivitätsanalyse:

Die Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells führte zu keiner Veränderung der Effektstärke für den Vergleich aller Medikamente mit Amisulprid. In beiden Modellen war Amisulprid der Kontrollgruppe statistisch signifikant überlegen. Auch für die Einzelvergleiche fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Amisulprid und für die Einzelvergleiche konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden.

3.4.3.2 Aripiprazol

Für diesen Vergleich erfüllten fünf Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der GAF-Skala (n=1), der PSP (n=2), der SFS (n=1) sowie der SLOF (n=1) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigten sich weder im Vergleich aller Medikamente mit Aripiprazol (N=5; n=619; Hedges g=-0,01; p=0,92; Q=3; df=6 (p=0,83); I²=0) noch in den Einzelvergleichen von Aripiprazol mit Brexpiprazol, Olanzapine, Paliperidon, Quetiapin sowie Risperidon statistisch signifikante Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 12 und 13).

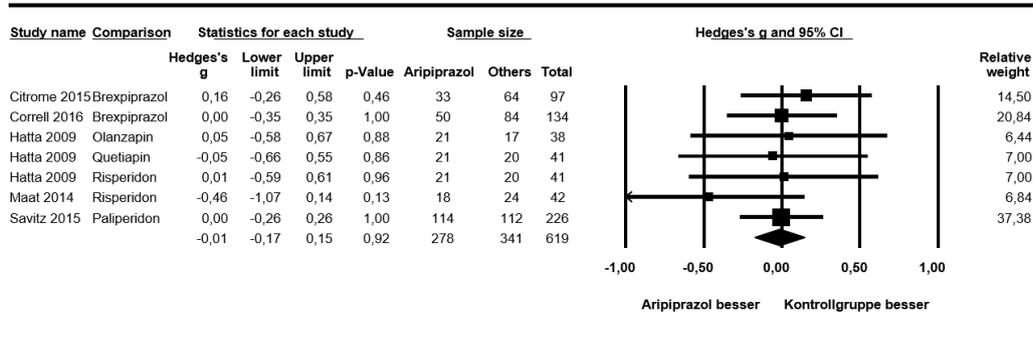


Abbildung 12: Vergleich von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

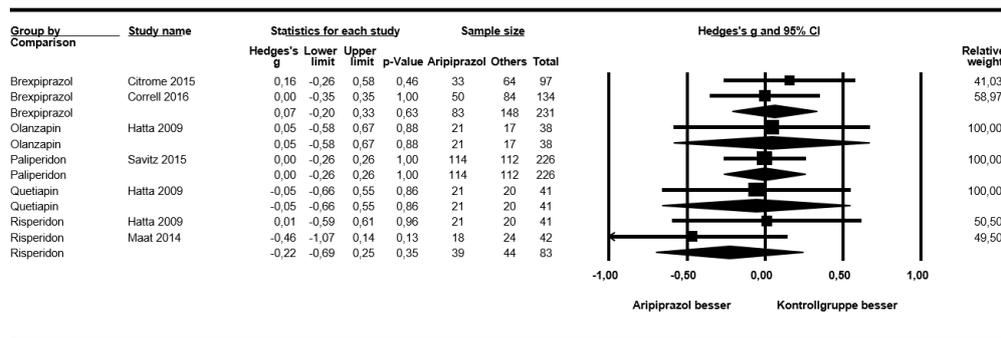


Abbildung 13: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Aripiprazol (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgende prädefinierte Subgruppe:

- Kinder und Jugendliche

In dieser Subgruppe ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus (siehe Abbildung 14).

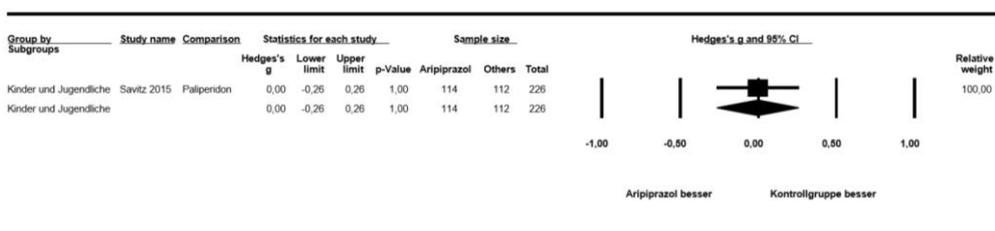


Abbildung 14: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

Sensitivitätsanalyse:

Die Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells führte zu keiner Veränderung der Effektstärke, weder für den Vergleich aller Medikamente mit Aripiprazol, noch für die Einzelvergleiche, noch für die Subgruppenanalyse, für die es ohnehin nur eine Studie gab. In beiden Modellen zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Aripiprazol, die Einzelvergleiche und die Subgruppenanalyse (nur eine Studie) konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden.

3.4.3.3 Clozapin

Für diesen Vergleich erfüllten vier Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der GAF-Skala (n=4) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigten sich im Vergleich aller Medikamente mit Clozapin keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (N=4; n=363; Hedges $g=-0,04$; $p=0,85$; $Q=10$; $df=3$ ($p=0,02$); $I^2=71$) (siehe Abbildung 15). Im Einzelvergleich von Clozapin mit Olanzapin erwies sich Clozapin als statistisch signifikant überlegen (N=1; n=40; Hedges $g=-0,84$; $p\leq 0,01$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$). Die einzig hierfür verfügbare Studie war aber mit 40 Patienten jedoch sehr klein und die Ergebnisse sind daher wenig valide. In den übrigen Einzelvergleichen von Clozapin mit Chlorpromazin, mit Risperidon oder mit Ziprasidon, alle basierend auf nur einer Studie, ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 16).

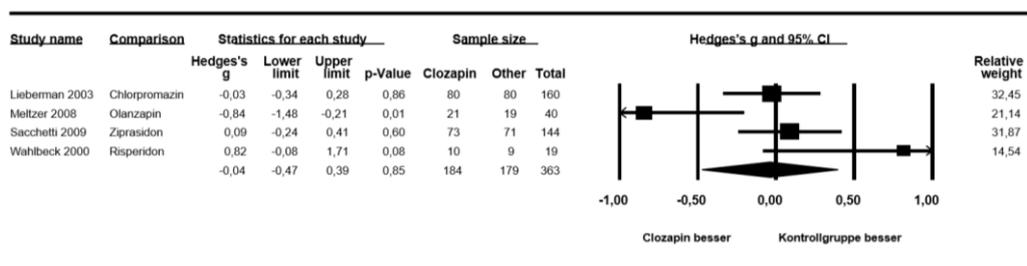


Abbildung 15: Vergleich von Clozapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

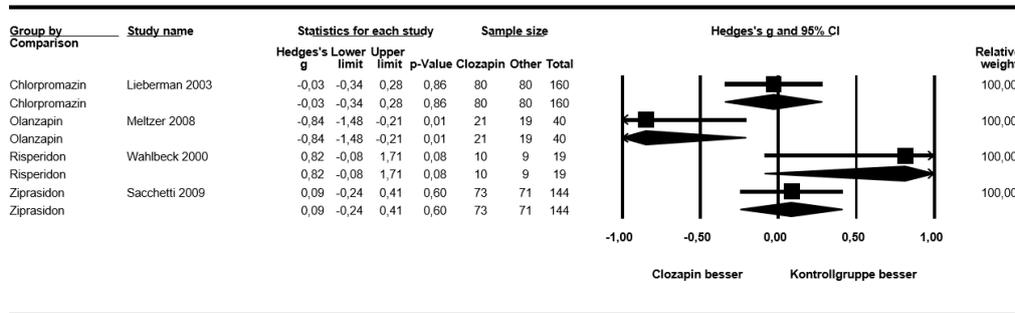


Abbildung 16: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Clozapin (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgenden prädefinierten Subgruppen:

- Behandlungsresistente Patienten
- Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode

In keiner Subgruppe ergaben sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus (siehe Abbildung 17).

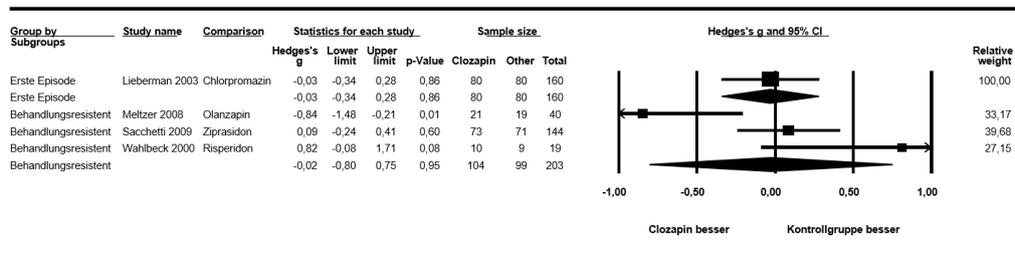


Abbildung 17: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Clozapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

Sensitivitätsanalyse:

Bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells verändert sich die Effektstärke für den Vergleich aller Medikamente mit Clozapin von -0,04 (p=0,86) auf -0,02 (p=0,83). In beiden Modellen ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Für die Einzelvergleiche und die Subgruppenanalyse fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Clozapin zeigte sich ein substantielles Maß an Heterogenität. Fehler in der Dateneingabe fanden sich nicht. Die Heterogenität kam daher möglicherweise dadurch zustande, dass Clozapin Olanzapin überlegen war, gleichzeitig aber

Risperidon von der Tendenz her unterlegen war. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die Subgruppe der behandlungsresistenten Patienten ebenfalls eine Heterogenität von mehr als 50% ($Q=10$; $df=2$ ($p=0,01$); $I^2=80$). Hier kam die Heterogenität unter Umständen dadurch zustande, dass die Effektstärken stark variierten und in einer Studie Clozapin statistisch signifikant überlegen war, in den anderen beiden Studien jedoch tendenziell eher unterlegen war, insbesondere wieder im Vergleich mit Risperidon. In den Einzelvergleichen zeigte sich kein substantielles Maß an Heterogenität.

3.4.3.4 Haloperidol

Für diesen Vergleich erfüllten zehn Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der GAF-Skala ($n=8$), der LOF-Skala ($n=1$), sowie der SOFAS ($n=1$) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus unterlag Haloperidol im Vergleich mit allen Medikamenten statistisch signifikant, bei allerdings nur kleiner Effektstärke ($N=10$; $n=2502$; Hedges $g=0,12$; $p=0,04$; $Q=21$; $df=12$ ($p=0,05$); $I^2=44$) (siehe Abbildung 18). Im Einzelvergleich von Haloperidol mit Amisulprid unterlag Haloperidol ebenfalls statistisch signifikant ($N=2$; $n=690$; Hedges $g=0,40$; $p<0,01$; $Q=1$; $df=1$ ($p=0,24$); $I^2=27$). In den restlichen Einzelvergleichen ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 19).

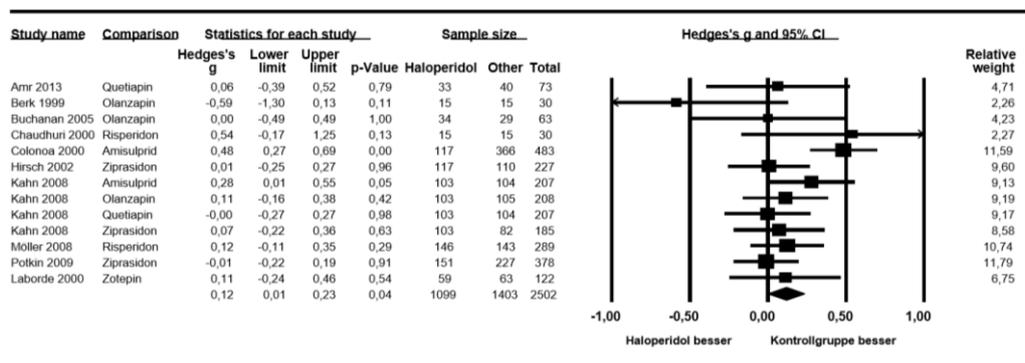


Abbildung 18: Vergleich von Haloperidol mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

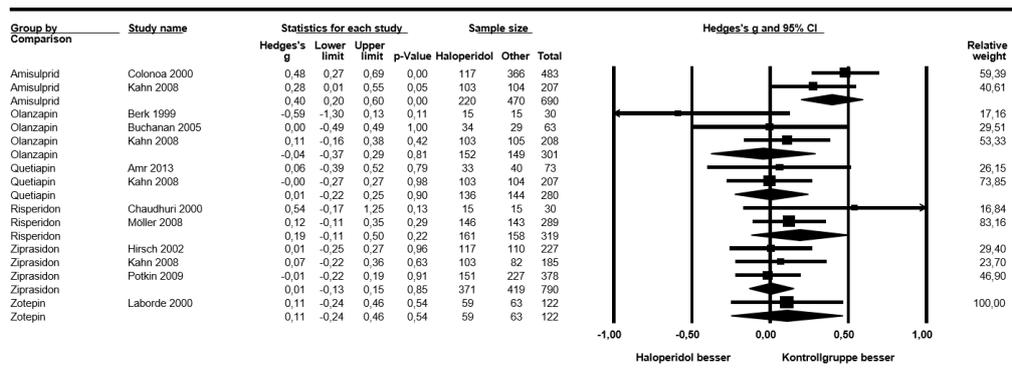


Abbildung 19: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Haloperidol (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgenden prädefinierten Subgruppen:

- Behandlungsresistente Patienten
- Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik

Für keine Subgruppe ergaben sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus (siehe Abbildung 20).

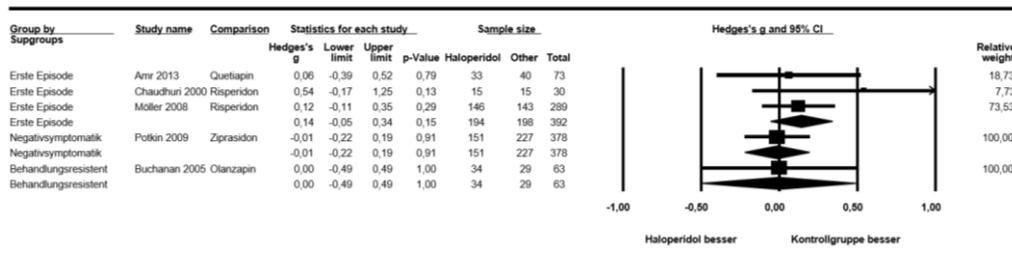


Abbildung 20: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Haloperidol mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

Sensitivitätsanalyse:

Bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells verändert sich die Effektstärke für den Vergleich aller Medikamente mit Haloperidol von 0,12 ($p=0,04$) auf 0,13 ($p<0,01$). In beiden Modellen war Haloperidol der Kontrollgruppe statistisch signifikant unterlegen. Für den Olanzapinvergleich ändert sich die Effektstärke von -0,04 ($p=0,81$) auf 0,02 ($p=0,87$). In den restlichen Einzelvergleichen und der Subgruppenanalyse fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Haloperidol, die Einzelvergleiche und die Subgruppenanalyse konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden.

3.4.3.5 Olanzapin

Für diesen Vergleich erfüllten zwölf Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der CGAS (n=1); GAF-Skala (n=6), der LOF-Skala (n=1), der PSP-Skala (n=2), der SFS (n=1), sowie der SOFAS (n=1) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigten sich im Vergleich aller Medikamente mit Olanzapin keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (N=12; n=3187; Hedges $g=-0,06$; $p=0,24$; $Q=29$; $df=17$ ($p=0,03$); $I^2=42$) (siehe Abbildung 21). Im Einzelvergleich von Olanzapin mit Risperidon erwies sich Olanzapin als statistisch signifikant überlegen (N=3; n=297; Hedges $g=-0,33$; $p\leq 0,01$; $Q=1$; $df=2$ ($p=0,57$); $I^2=0$) und im Einzelvergleich mit Clozapin, basierend auf einer einzelnen, sehr kleinen Studie, als statistisch signifikant unterlegen (N=1; n=40; Hedges $g=0,84$; $p=0,01$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$). In den Einzelvergleichen von Olanzapin mit Amisulprid, Aripiprazol, Haloperidol, Paliperidon, Quetiapin und Ziprasidon ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 22).

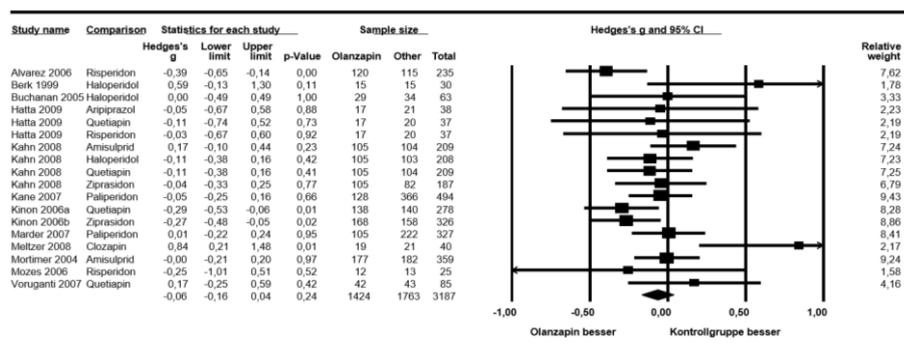


Abbildung 21: Vergleich von Olanzapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

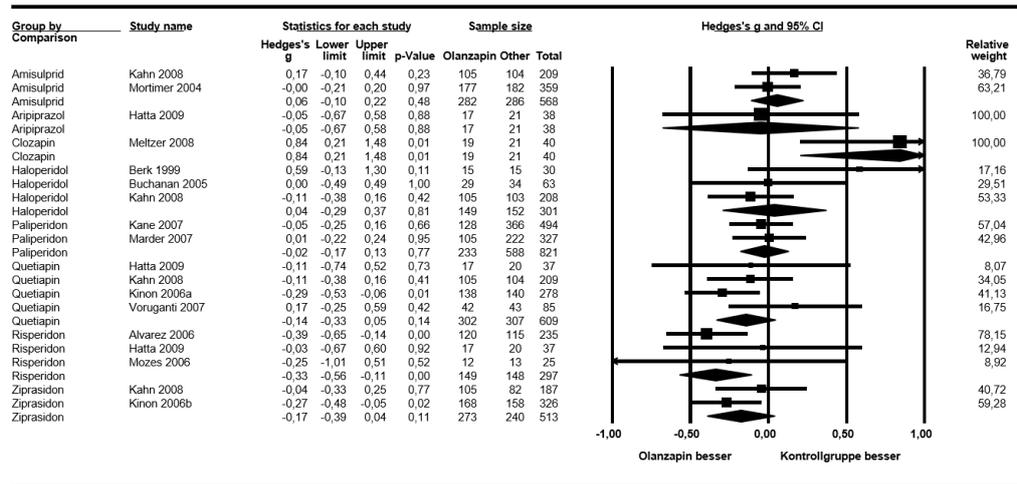


Abbildung 22: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Olanzapin (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgenden prädefinierten Subgruppen:

- Behandlungsresistente Patienten
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik

In der Subgruppe der Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik zeigte sich Olanzapin verglichen mit anderen Medikamenten (hier Risperidon und Quetiapin) als statistisch signifikant überlegen (N=2; n=513; Hedges g=-0,34; P<0,01; Q=0; df=1 (p=0,58); I²=0). Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede ergaben sich für die Subgruppe der behandlungsresistenten Patienten (siehe Abbildung 23).

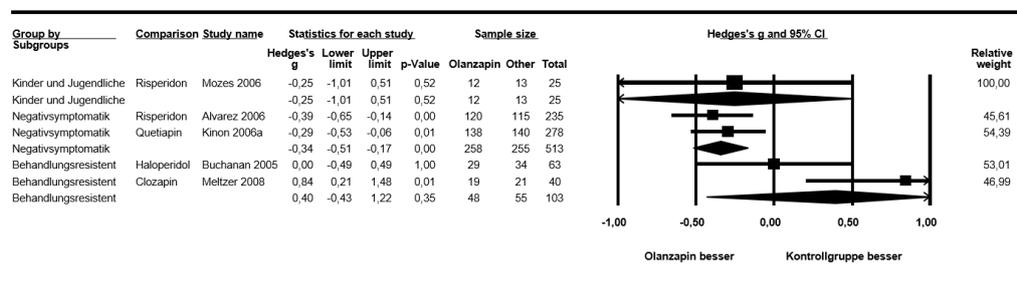


Abbildung 23: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Olanzapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

Sensitivitätsanalyse:

Bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells veränderte sich die Effektstärke für den Vergleich aller Medikamente mit Olanzapin von -0,06 (p=0,24) auf -0,08 (p=0,03); somit war auf Grundlage eines Fixed-Effect-Modells Olanzapin der Kontrollgruppe mit einer

geringen Effektstärke statistisch signifikant überlegen. Für den Ziprasidonvergleich änderte sich die Effektstärke von -0,17 (p=0,11) auf -0,18 (p=0,04); auch hier war auf Grundlage eines Fixed-Effects-Modells Olanzapin Ziprasidon statistisch signifikant überlegen. Für den Haloperidolvergleich ändert sich die Effektstärke von 0,04 (p=0,81) auf -0,02 (p=0,87). In den restlichen Einzelvergleichen und in der Subgruppenanalyse zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Olanzapin und für die Einzelvergleiche konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die Subgruppe der behandlungsresistenten Patienten eine Heterogenität von mehr als 50% (Q=4; df=1 (p=0,04); I²=76). Fehler in der Dateneingabe fanden sich nicht. Die Heterogenität kam daher eventuell dadurch zustande, dass Olanzapin in einer Studie Clozapin statistisch signifikant unterlegen war und sich in der anderen Studie im Vergleich zu Haloperidol keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zeigten.

3.4.3.6 Paliperidon

Für diesen Vergleich erfüllten drei Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der PSP-Skala (n=3) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigten sich weder im Vergleich aller Medikamente mit Paliperidon (N=3; n=1047; Hedges g=0,02; p=0,80; Q=0; df=2 (p=0,93); I²=0) noch in den Einzelvergleichen von Paliperidon mit Aripiprazol sowie Olanzapin statistisch signifikante Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 24 und 25).

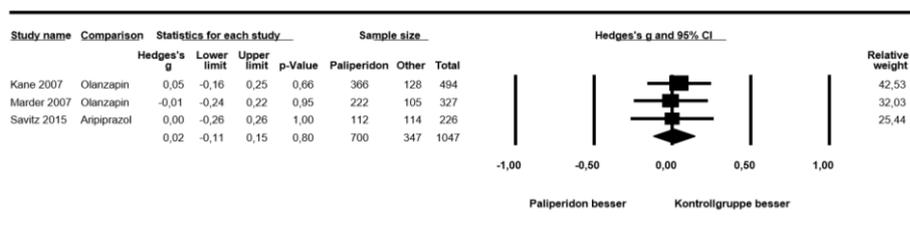


Abbildung 24: Vergleich von Paliperidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

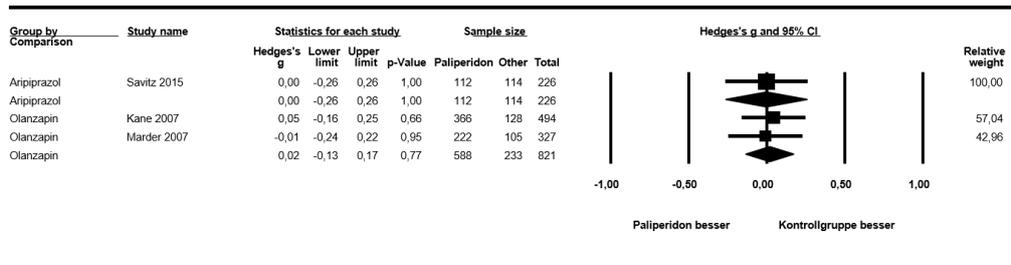


Abbildung 25: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Paliperidon (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für folgende prädefinierte Subgruppe:

- Kinder und Jugendliche

In dieser Subgruppe ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Paliperidon und Aripiprazol bezüglich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus (siehe Abbildung 26).

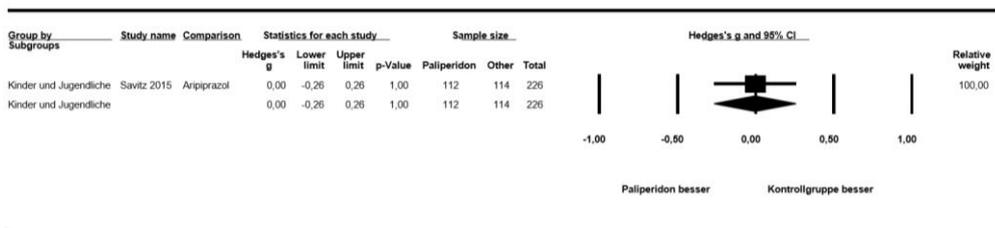


Abbildung 26: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Paliperidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

Sensitivitätsanalyse:

Die Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells führte zu keiner Veränderung der Effektstärke, weder für den Vergleich aller Medikamente mit Paliperidon, noch die Einzelvergleiche, noch die Subgruppenanalyse. In beiden Modellen zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Paliperidon, für die Einzelvergleiche und für die Subgruppenanalyse konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden.

3.4.3.7 Quetiapin

Für diesen Vergleich erfüllten sieben Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der GAF-Skala (n=5), der MCAS (n=1), sowie der SSPA-Skala (n=1) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus unterlag Quetiapin im Vergleich mit anderen Medikamenten statistisch signifikant (N=7; n=1565; Hedges $g=0,16$; $p=0,01$; $Q=15$; $df=11$ ($p=0,20$); $I^2=25$) (siehe Abbildung 27). Im Einzelvergleich von Quetiapin mit Amisulprid unterlag Quetiapin ebenfalls statistisch signifikant (N=1; n=208; Hedges $g=0,28$; $p=0,04$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$). In den restlichen Einzelvergleichen von Quetiapin mit konventionellen Antipsychotika („Any“), Aripiprazol, Haloperidol, Risperidon und Ziprasidon ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 28).

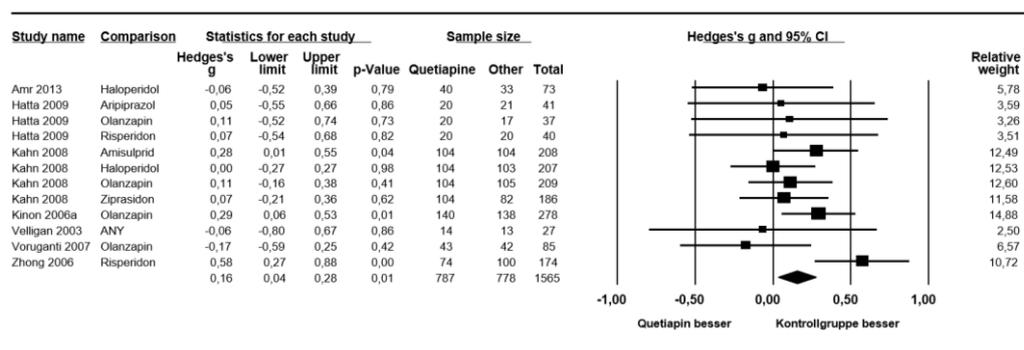


Abbildung 27: Vergleich von Quetiapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model). Der Terminus „Any“ steht hierbei für den Vergleich von Quetiapin mit konventionellen Antipsychotika.

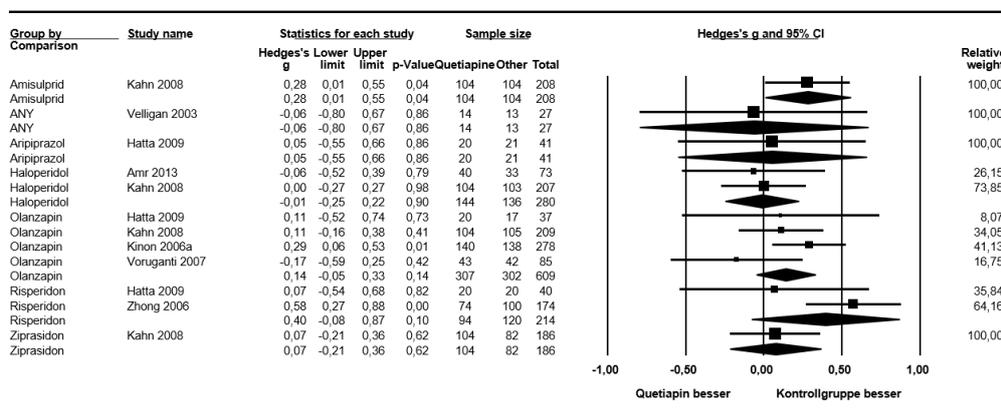


Abbildung 28: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Quetiapin (Random-Effects-Model). Der Terminus „Any“ steht hierbei für den Vergleich von Quetiapin mit konventionellen Antipsychotika.

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgenden prädefinierten Subgruppen:

- Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik

In der Subgruppe der Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik unterlag Quetiapin verglichen mit Olanzapin statistisch signifikant (N=1; n=278; Hedges g=0,29; p=0,01; Q=0; df=0 (p=1,00); I²=0). Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede ergaben sich für die Subgruppe der Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode (siehe Abbildung 29).

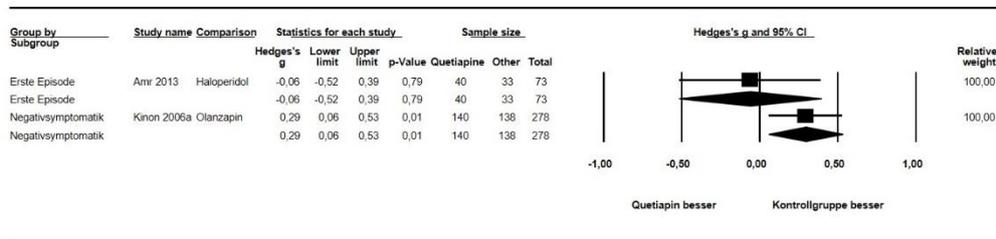


Abbildung 29: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Quetiapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Modell)

Sensitivitätsanalyse:

Bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells verändert sich die Effektstärke für den Vergleich aller Medikamente mit Quetiapin von 0,16 (p=0,01) auf 0,17 (p<0,01). In beiden Modellen war Quetiapin der Kontrollgruppe statistisch signifikant unterlegen. Für den Risperidonvergleich ändert sich die Effektstärke von 0,40 (p=0,10) auf 0,47 (p<0,01); somit ist auf Grundlage eines Fixed-Effects-Modells Risperidon Quetiapin statistisch signifikant überlegen. Hierbei ist aber die signifikante Heterogenität der Ergebnisse zu beachten (siehe nächster Absatz), die dafür sprechen die Ergebnisse des Random-Effects-Modells stärker zu bewerten. In den restlichen Einzelvergleichen und in der Subgruppenanalyse zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Quetiapin und für die Subgruppenanalyse konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden. In den Einzelvergleichen zeigte sich nur für Risperidon eine Heterogenität von mehr als 50% (Q=2; df=1 (p=0,15); I²=53). Fehler in der Dateneingabe fanden sich nicht. Die Heterogenität kam daher wohl dadurch zustande, dass die Effektstärken stark variierten und eine der Studien eine klare Überlegenheit von Risperidon verglichen mit Quetiapin zeigte (Zhong et al. 2006), die andere Studie hingegen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede aufwies (Hatta et al. 2009). Zu beachten ist allerdings, dass Hatta et al. 2009 nur eine einfach verblindete Studie war.

3.4.3.8 Risperidon

Für diesen Vergleich erfüllten 13 Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der CGAS (n=1), der GAF-Skala (n=5), der SSPA-Skala (n=1), der SFS (n= 2), sowie der SOFAS (n=4) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigten sich im Vergleich aller Medikamente mit Risperidon keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (N=13; n=1822; Hedges g=0,02; p=0,84; Q=36; df=14 (p<0,01); I²=61) (siehe Abbildung 30). Im Einzelvergleich von Risperidon mit Olanzapin unterlag Risperidon statistisch signifikant (N=3; n=297; Hedges g=0,33; p<0,01; Q=1; df=2 (p=0,57); I²=0). In den restlichen Einzelvergleichen von Risperidon mit Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Quetiapin, Sertindol und Ziprasidon ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 31).

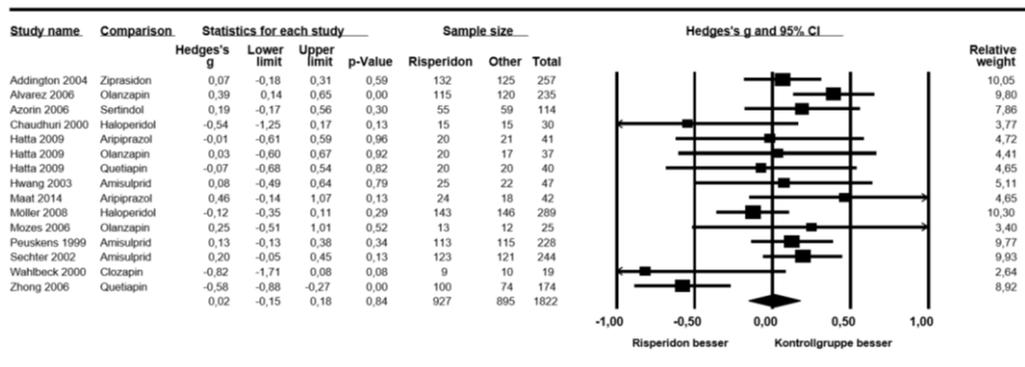


Abbildung 30: Vergleich von Risperidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

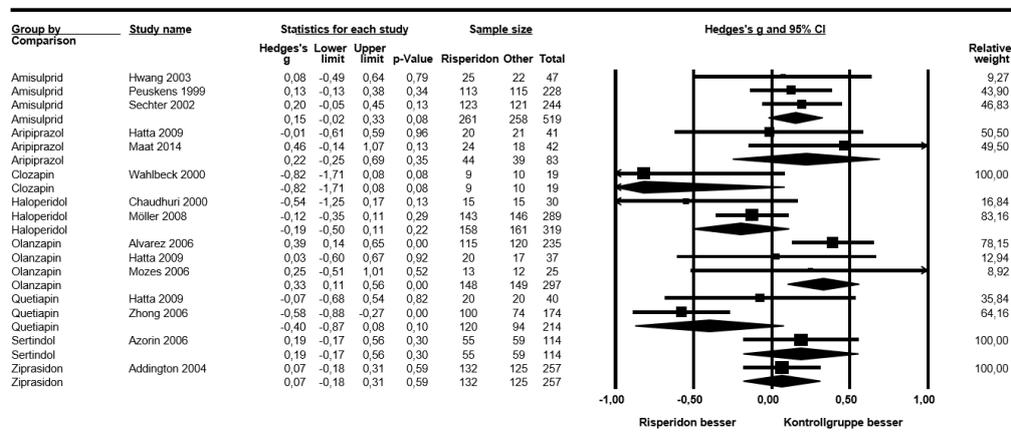


Abbildung 31: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Risperidon (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgenden prädefinierten Subgruppen:

- Kinder und Jugendliche
- Behandlungsresistente Patienten
- Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik

In der Subgruppe der Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik unterlag Risperidon verglichen mit Olanzapin statistisch signifikant ($N=1$; $n=235$; Hedges $g=0,39$; $P\leq 0,01$; $Q=0$; $df=0$ ($p=1,00$); $I^2=0$). Für die restlichen Subgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 32).

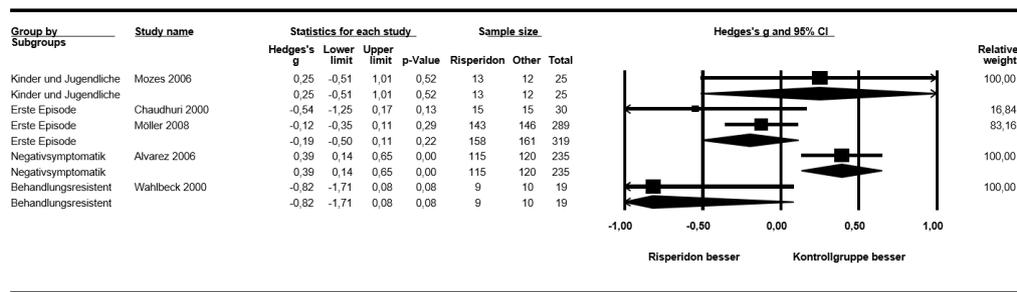


Abbildung 32: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Risperidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Modell)

Sensitivitätsanalyse:

Bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells verändert sich die Effektstärke für den Vergleich aller Medikamente mit Risperidon von 0,02 ($p=0,84$) auf 0,04 ($p=0,40$). In beiden Modellen ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Für den Quetiapinvergleich ändert sich die Effektstärke von -0,40 ($p=0,10$) auf -0,47 ($p\leq 0,01$). Somit ist auf Grundlage eines Fixed-Effects-Modells Risperidon Quetiapin statistisch signifikant überlegen. In den restlichen Einzelvergleichen und in der Subgruppenanalyse zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Risperidon zeigte sich ein substantielles Maß an Heterogenität. Fehler in der Dateneingabe fanden sich nicht. Der wahrscheinlichste Grund liegt daher in der unterschiedlichen Wirksamkeit. So war Olanzapin, wie bereits beschrieben, Risperidon als einziges Medikament signifikant überlegen, andere hingegen tendenziell eher unterlegen. In den

Einzelvergleichen zeigte sich nur für Quetiapin eine Heterogenität von mehr als 50% ($Q=2$; $df=1$ ($p=0,15$); $I^2=53$). Auch hier fanden sich keine Fehler in der Dateneingabe, daher kommt die Heterogenität am ehesten dadurch zustande, dass die Effektstärken stark variierten und eine der Studien eine klare Überlegenheit von Risperidon verglichen mit Quetiapin zeigte, die andere Studie hingegen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede aufwies. Das Problem wurde bereits unter den Ergebnissen über Quetiapin beschrieben, die dieselben Studien nur in anderer Richtung (Quetiapin verglichen mit Risperidon, anstatt Risperidon verglichen mit Quetiapin) untersuchten. In der Subgruppenanalyse zeigte sich kein substantielles Maß an Heterogenität.

3.4.3.9 Ziprasidon

Für diesen Vergleich erfüllten sechs Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der GAF-Skala ($n=6$) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigten sich weder im Vergleich aller Medikamente mit Ziprasidon noch in den Einzelvergleichen von Ziprasidon mit Amisulprid, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, sowie Risperidon statistisch signifikante Gruppenunterschiede ($N=6$; $n=2076$; Hedges $g=0,04$; $p=0,39$; $Q=8$; $df=8$ ($p=0,42$); $I^2=2$) (siehe Abbildung 33 und 34).

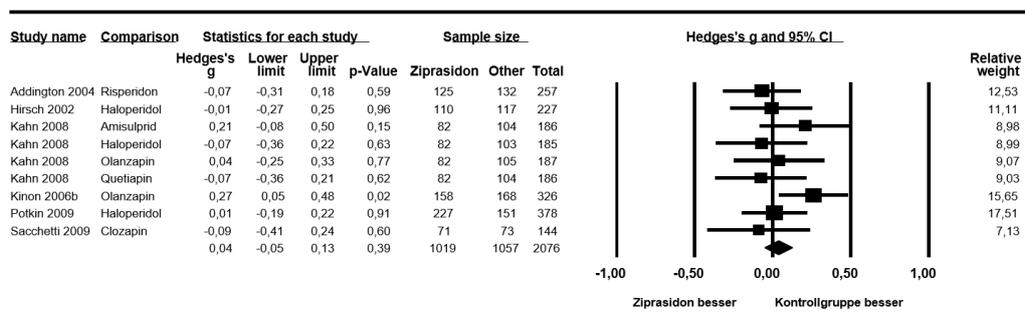


Abbildung 33: Vergleich von Ziprasidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

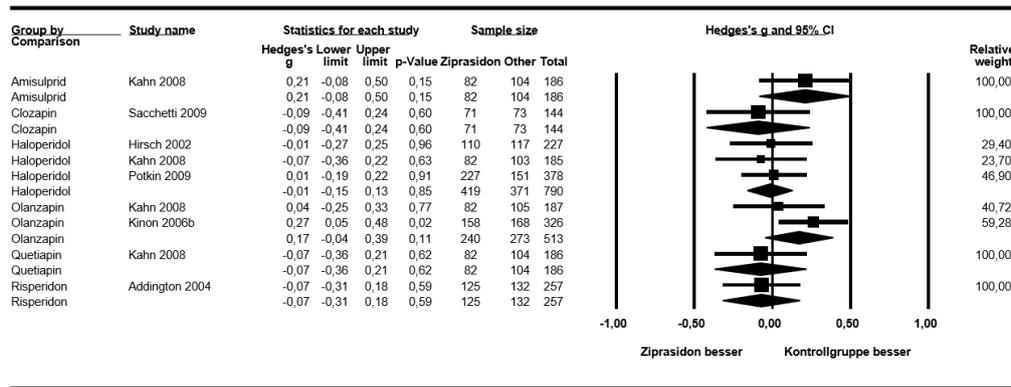


Abbildung 34: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Ziprasidon (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Für diesen Vergleich fanden sich Daten für die folgenden prädefinierten Subgruppen:

- Behandlungsresistente Patienten
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik

In keiner Subgruppe ergaben sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus, wobei in beiden Fällen nur eine Studie vorlag (siehe Abbildung 35).

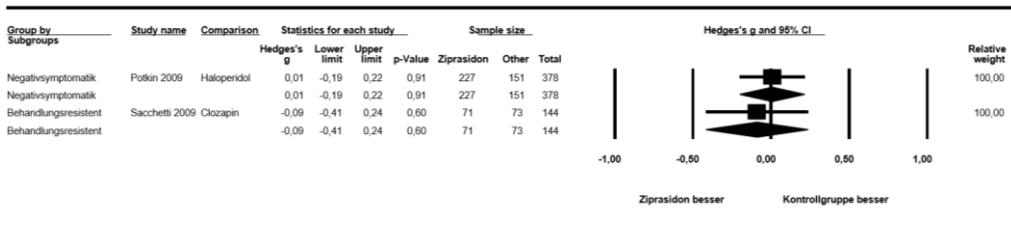


Abbildung 35: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Ziprasidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

Sensitivitätsanalyse:

Die Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells führte zu keiner Veränderung der Effektstärke für den Vergleich aller Medikamente mit Ziprasidon. In beiden Modellen ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Für den Olanzapinvergleich ändert sich die Effektstärke von 0,17 ($p=0,11$) auf 0,18 ($p=0,04$), somit ist auf Grundlage eines Fixed-Effects-Modells Olanzapin Ziprasidon statistisch signifikant überlegen. In den restlichen Einzelvergleichen und in der Subgruppenanalyse zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Ziprasidon, für die Einzelvergleiche und für die Subgruppenanalyse konnte kein substantielles Maß an Heterogenität festgestellt werden.

3.4.3.10 Zotepin

Für diesen Vergleich erfüllten zwei Studien die Einschlusskriterien.

Das soziale Funktionsniveau wurde mit der GAF-Skala (n=1) sowie der GAS (n=1) gemessen.

Hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zeigten sich im Vergleich aller Medikamente mit Zotepin keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (N=2; n=156; Hedges g=-0,46; p=0,25; Q=4; df=1 (p=0,04); I²=76) (siehe Abbildung 36). Im Einzelvergleich von Zotepin mit Perazin erwies sich Zotepin als statistisch signifikant überlegen (N=1; n=34; Hedges g=-0,93; p=0,01; Q=0; df=0; (p=1,00); I²=0). Im Einzelvergleich von Zotepin mit Haloperidol ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 37).

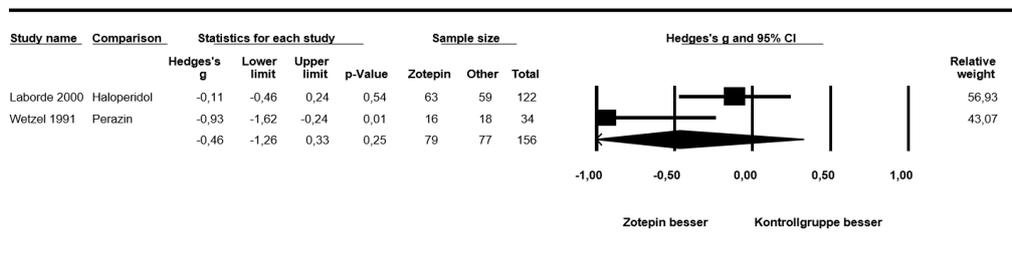


Abbildung 36: Vergleich von Zotepin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)

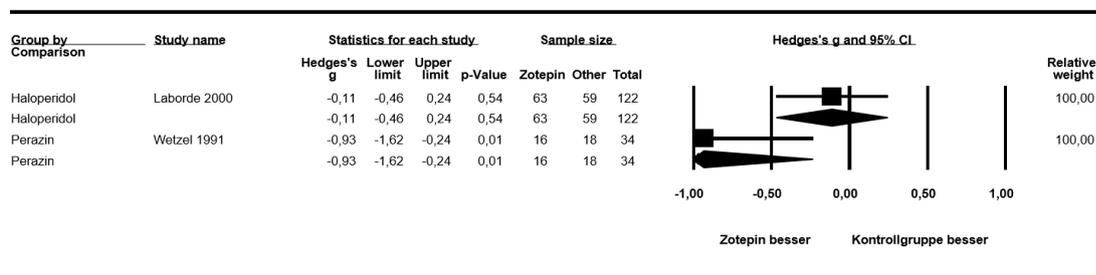


Abbildung 37: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Zotepin (Random-Effects-Model)

Subgruppenanalyse:

Die zu diesem Vergleich inkludierten Studien wiesen keine vordefinierten Subgruppen auf.

Sensitivitätsanalyse:

Bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modells anstelle eines Random-Effects-Modells veränderte sich die Effektstärke für den Vergleich aller Medikamente mit Zotepin von -0,46 ($p=0,25$) auf -0,28 ($p=0,08$). In beiden Modellen ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Auch für die Einzelvergleiche fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Fixed- und Random-Effects-Modell.

Heterogenität:

Für den Vergleich aller Medikamente mit Zotepin zeigte sich ein substantielles Maß an Heterogenität. Fehler in der Dateneingabe fanden sich nicht. Daher kam die Heterogenität vermutlich durch die divergenten Ergebnisse im Vergleich von Haloperidol mit Zotepin und Perazin mit Zotepin zustande. In den Einzelvergleichen zeigte sich kein substantielles Maß an Heterogenität.

3.5 Publikationsbias

Nachdem die hier angewandten Verfahren, wie in der Methodik beschrieben, alle auf Symmetrie basieren, benötigt man eine gewisse Mindestanzahl an Studien, um diese Tests sinnvoll durchführen zu können. In aller Regel war diese Anzahl für die individuellen Vergleiche zwischen jeweils zwei Antipsychotika zu klein, sodass die Untersuchung eines Publikationsbias nur für die gepoolten Vergleiche durchgeführt wurde.

3.5.1 Vergleich von Antipsychotikum mit Placebo

Für den Vergleich von allen Antipsychotika mit Placebo konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine weitgehend symmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 38), welche durch einen statistisch nicht signifikanten Egger Regressionstest ($p=0,74$) bestätigt wurde. Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie kam es zu keiner Veränderung der Effektstärke (mit und ohne Trim-and-Fill: -0,36; 95%-KI: -0,45 bis -0,27). Es wurden rechnerisch keine Studien hinzugefügt.

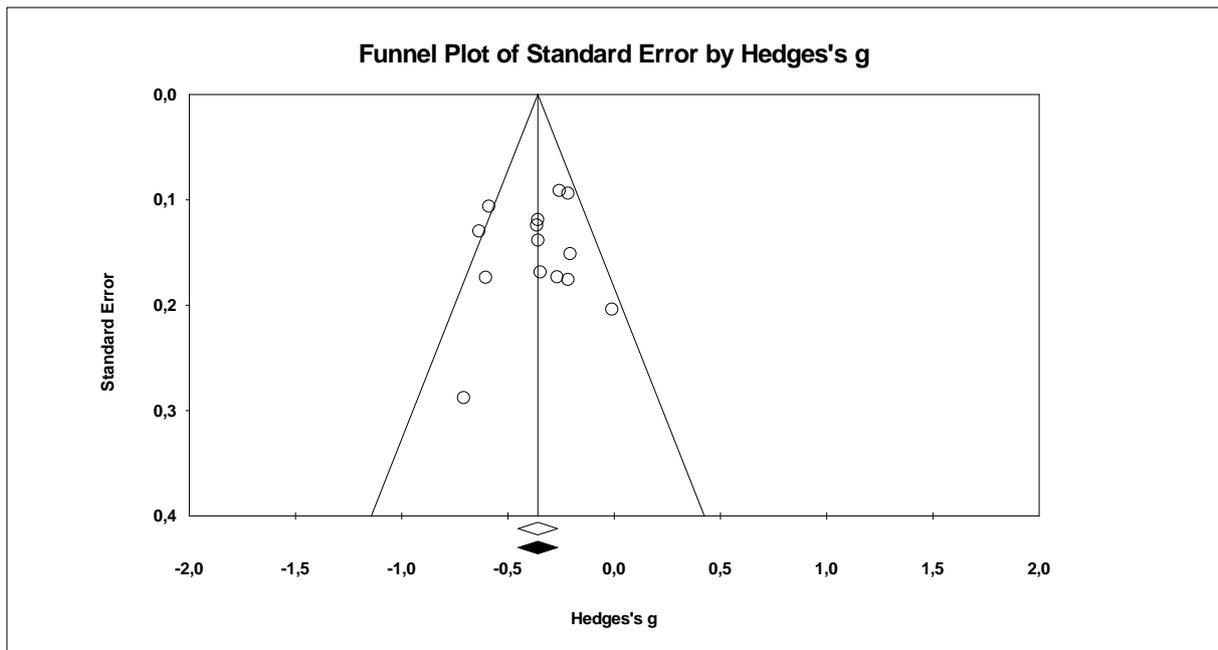


Abbildung 38: Funnel-Plot für den Vergleich von Antipsychotikum mit Placebo: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode

3.5.2 Vergleich von Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation

Für den Vergleich von Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine weitgehend symmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 39), welche durch einen statistisch nicht signifikanten Egger Regressionstest ($p=0,95$) bestätigt wurde. Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie kam es zu keiner Änderung der Effektstärke (mit und ohne Trim-and-Fill: 0,12; 95%-KI: 0,02 bis 0,22). Es wurden rechnerisch keine Studien hinzugefügt.

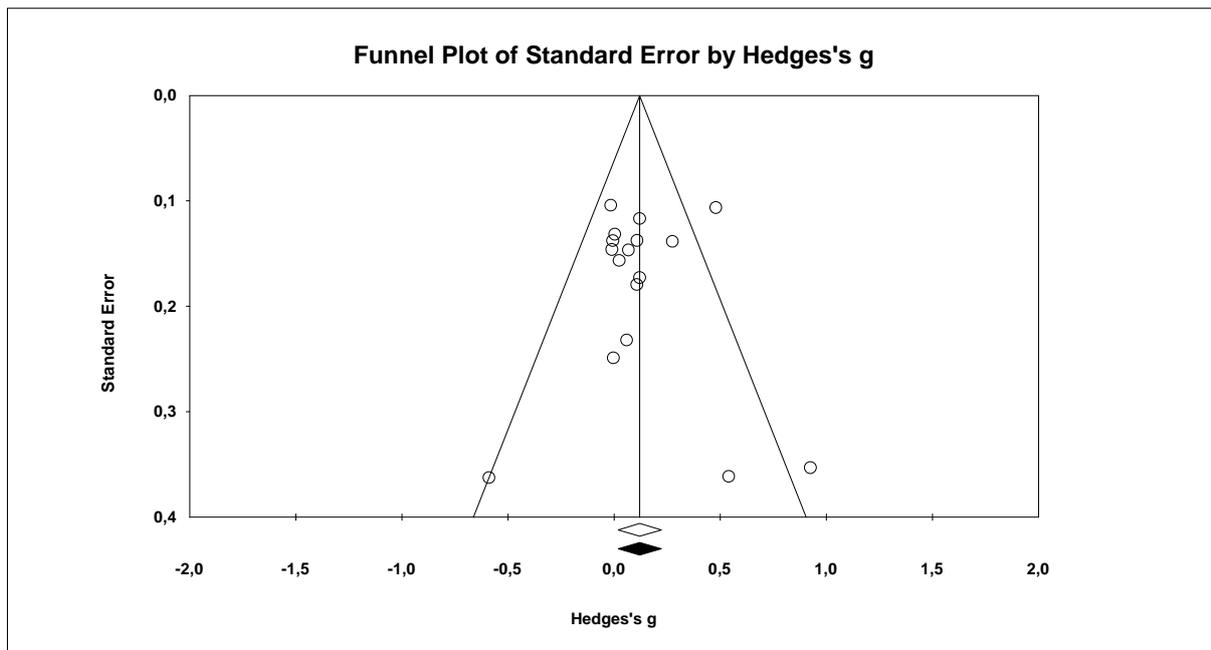


Abbildung 39: Funnel-Plot für den Vergleich von Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode

3.5.3 Vergleich einzelner Antipsychotika miteinander

3.5.3.1 Amisulprid

Für den Vergleich aller Medikamente mit Amisulprid konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine leicht asymmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 40). Diese ist jedoch statistisch nicht signifikant (Egger Regressionstest: $p=0,64$). Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie änderte sich die Effektstärke leicht von $-0,21$ (95%-KI: $-0,31$ bis $-0,11$) auf $-0,26$ (95%-KI: $-0,37$ bis $-0,16$). Es wurden rechnerisch drei Studien hinzugefügt.

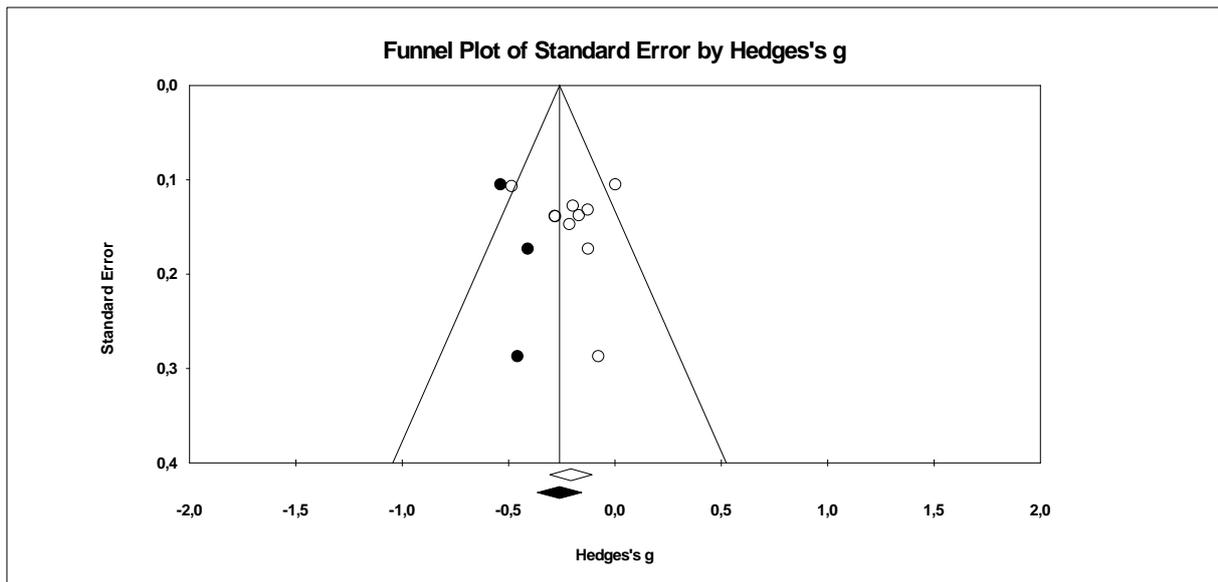


Abbildung 40: Funnel-Plot für den Vergleich von Amisulprid mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weisse Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode. Schwarze Punkte: Rechnerisch hinzugefügte Studien

3.5.3.2 Aripiprazol

Für den Vergleich aller Medikamente mit Aripiprazol konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine leicht asymmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 41). Diese ist jedoch statistisch nicht signifikant (Egger Regressionstest: $p=0,49$). Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie änderte sich die Effektstärke leicht von $-0,01$ (95%-KI: $-0,17$ bis $0,15$) auf $-0,04$ (95%-KI: $-0,19$ bis $0,10$). Beide Effektstärken waren aber statistisch nicht signifikant. Es wurden rechnerisch zwei Studien hinzugefügt.

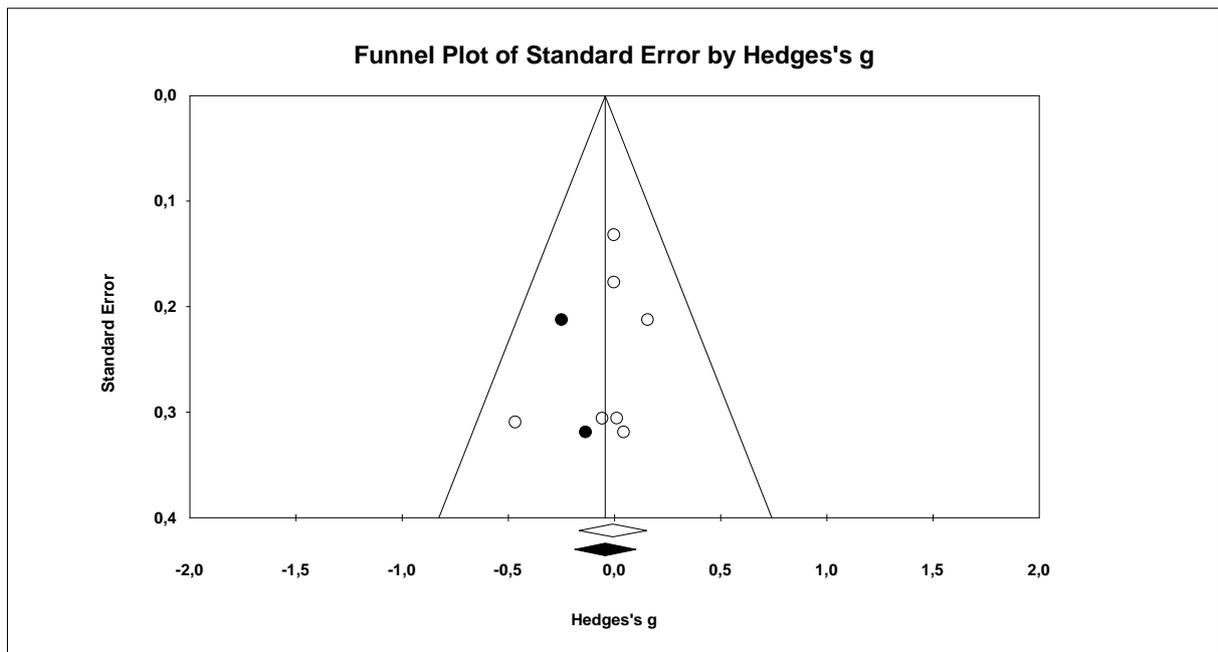


Abbildung 41: Funnel-Plot für den Vergleich von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode. **Schwarze Punkte:** Rechnerisch hinzugefügte Studien

3.5.3.3 Clozapin

Für den Vergleich aller Medikamente mit Clozapin konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine leicht asymmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 42). Diese ist jedoch statistisch nicht signifikant (Egger Regressionstest: $p=0,97$). Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie änderte sich die Effektstärke von $-0,04$ (95%-KI: $-0,47$ bis $0,39$) auf $-0,16$ (95%-KI: $-0,60$ bis $0,28$). Beide Effektstärken waren aber statistisch nicht signifikant. Es wurde rechnerisch eine Studie hinzugefügt.

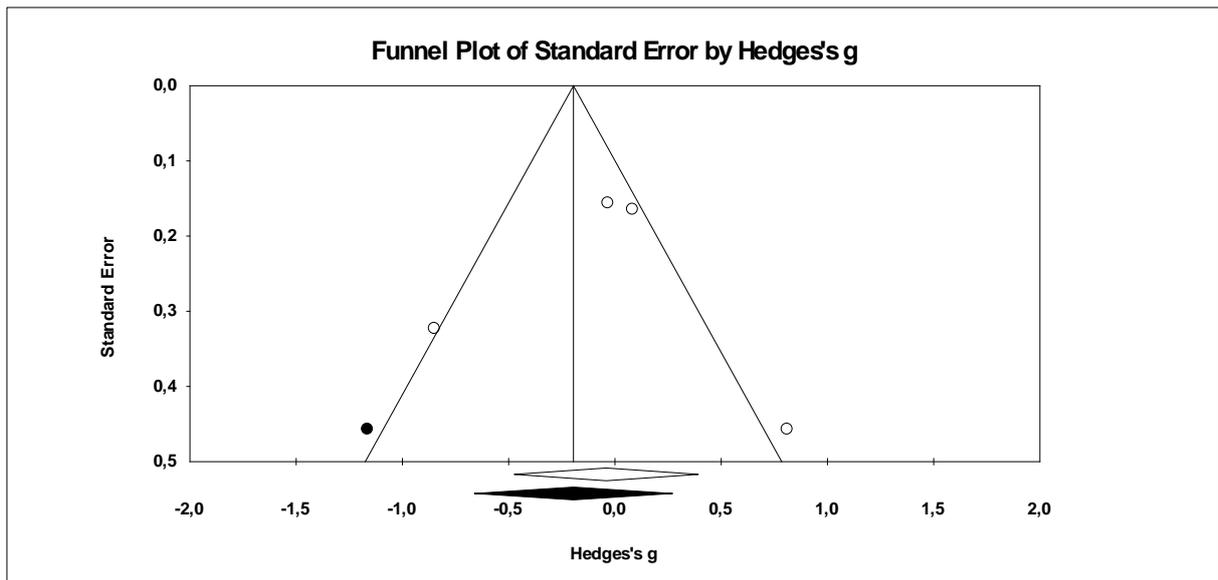


Abbildung 42: Funnel-Plot für den Vergleich von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode; **Schwarzer Punkt:** Rechnerisch hinzugefügte Studie.

3.5.3.4 Haloperidol

Für den Vergleich aller Medikamente mit Haloperidol konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine weitgehend symmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 43), welche durch einen statistisch nicht signifikanten Egger Regressionstest ($p=0,41$) bestätigt wurde. Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie kam es zu keiner Änderung der Effektstärke (mit und ohne Trim-and-Fill: 0,12; 95%-KI: 0,01 bis 0,23). Es wurden rechnerisch keine Studien hinzugefügt.

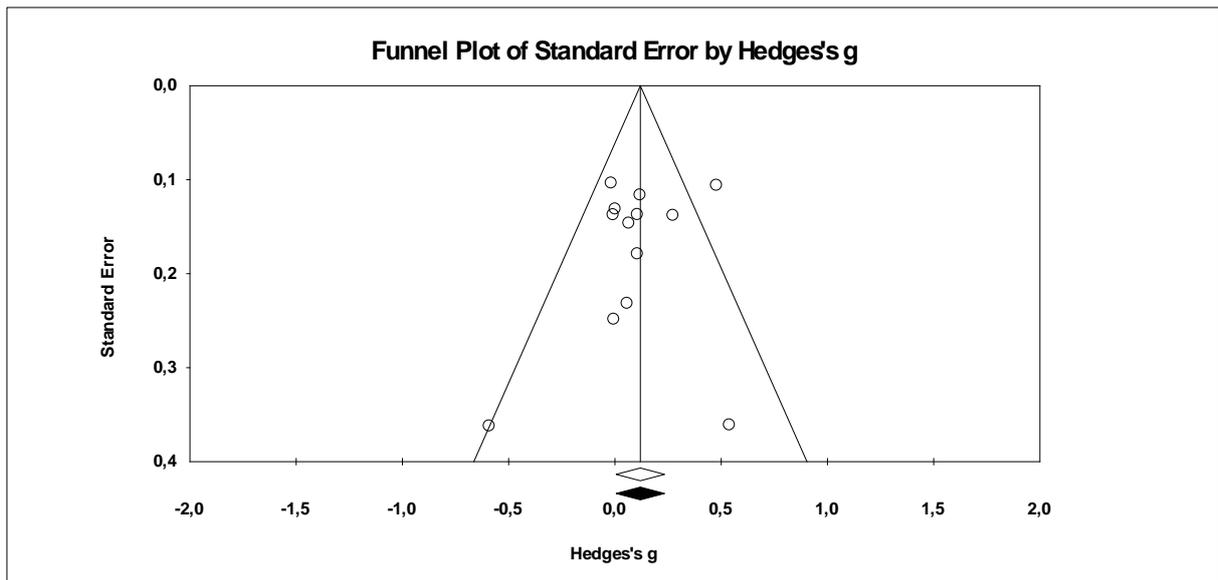


Abbildung 43: Funnel-Plot für den Vergleich von Haloperidol mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode

3.5.3.5 Olanzapin

Für den Vergleich aller Medikamente mit Olanzapin konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine leicht asymmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 44). Diese ist jedoch statistisch nicht signifikant (Egger Regressionstest: $p=0,11$). Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie änderte sich die Effektstärke leicht von $-0,06$ (95%-KI: $-0,16$ bis $0,04$) auf $-0,11$ (95%-KI: $-0,22$ bis $0,01$). Beide Effektstärken waren aber statistisch nicht signifikant. Es wurden rechnerisch drei Studien rechnerisch hinzugefügt.

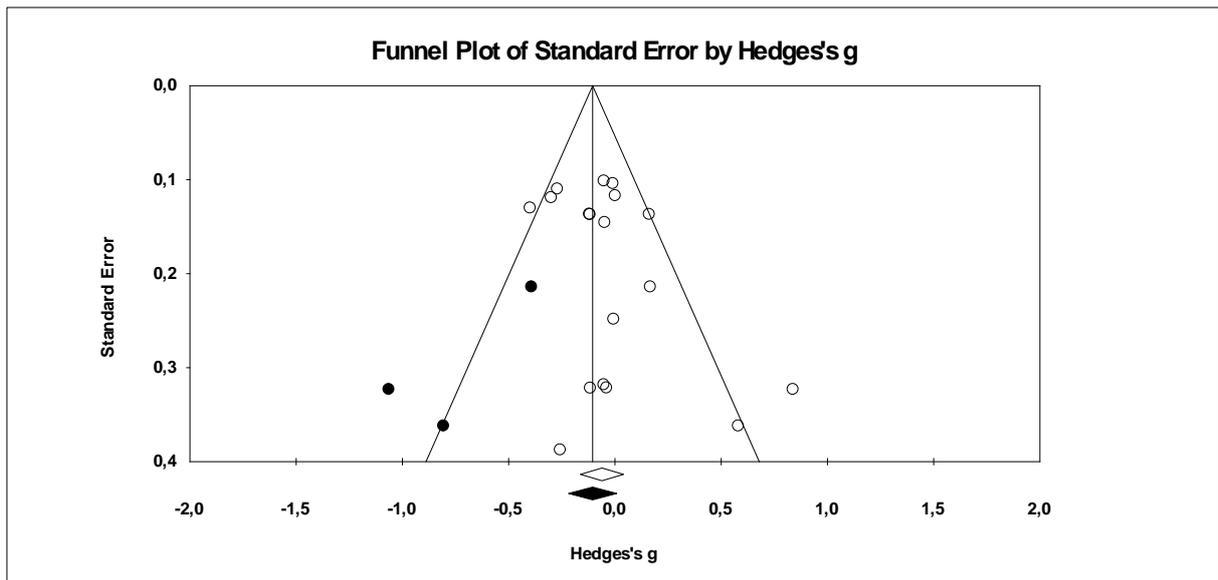


Abbildung 44: Funnel-Plot für den Vergleich von Olanzapin mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode; **Schwarzer Punkt:** Rechnerisch hinzugefügte Studie

3.5.3.6 Paliperidon

Für den Vergleich aller Medikamente mit Paliperidon konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine symmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 45), welche durch einen statistisch nicht signifikanten Egger Regressionstest ($p=0,37$) bestätigt wurde. Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie kam es zu keiner Änderung der Effektstärke (mit und ohne Trim-and-Fill: 0,02; 95%-KI: -0,11 bis 0,15). Es wurden rechnerisch keine Studien hinzugefügt.

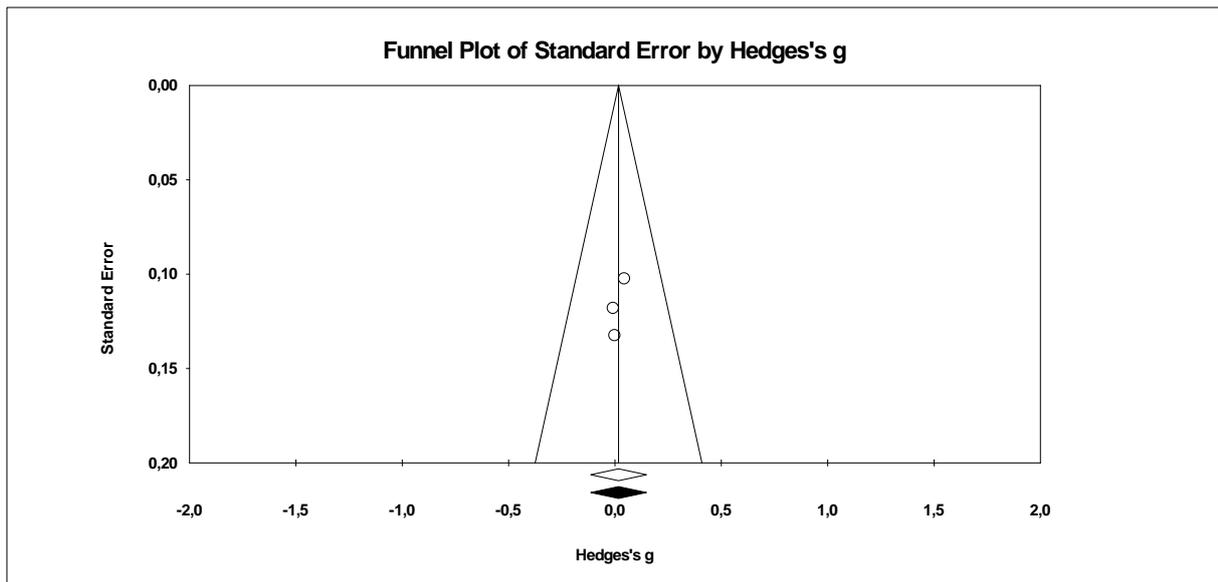


Abbildung 45: Funnel-Plot für den Vergleich von Paliperidon mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode

3.5.3.7 Quetiapin

Für den Vergleich aller Medikamente mit Quetiapin konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine weitgehend symmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 46), welche durch einen statistisch nicht signifikanten Egger Regressionstest ($p=0,22$) bestätigt wurde. Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie kam es zu keiner Änderung der Effektstärke (mit und ohne Trim-and-Fill: 0,16; 95%-KI: 0,04 bis 0,28). Es wurden rechnerisch keine Studien hinzugefügt.

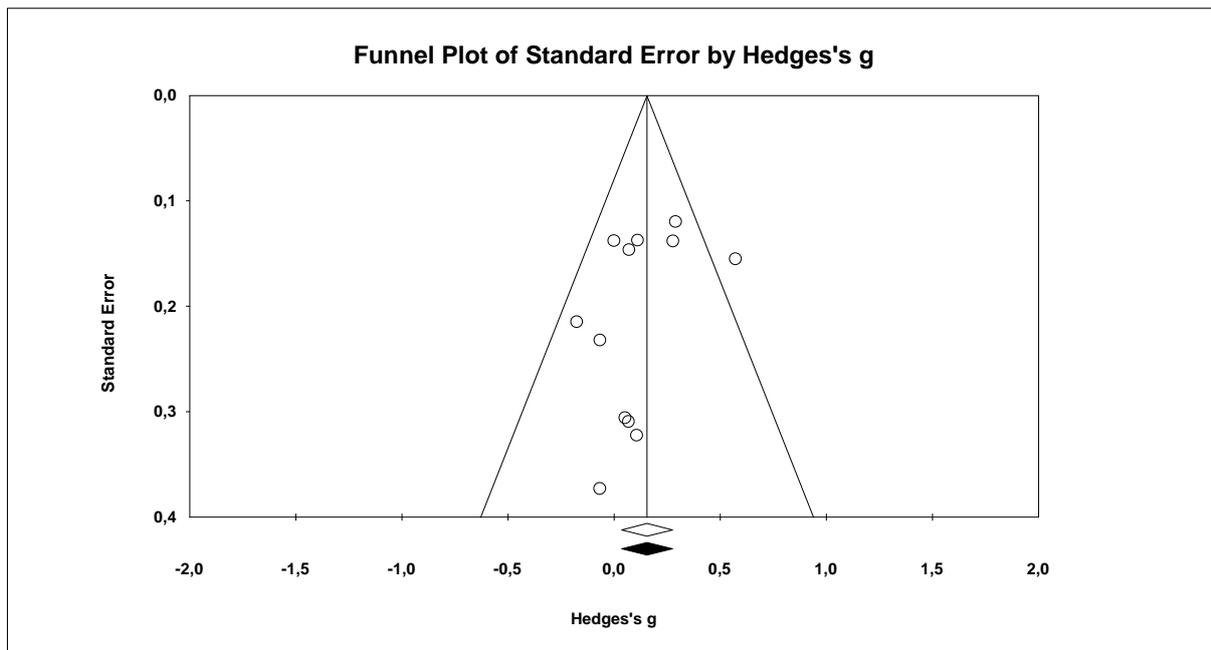


Abbildung 46: Funnel-Plot für den Vergleich von Quetiapin mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode

3.5.3.8 Risperidon

Für den Vergleich aller Medikamente mit Risperidon konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine weitgehend symmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 47), welche durch einen statistisch nicht signifikanten Egger Regressionstest ($p=0,53$) bestätigt wurde. Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie kam es zu keiner Änderung der Effektstärke (mit und ohne Trim-and-Fill: 0,02; 95%-KI: -0,15 bis 0,18). Es wurden rechnerisch keine Studien hinzugefügt.

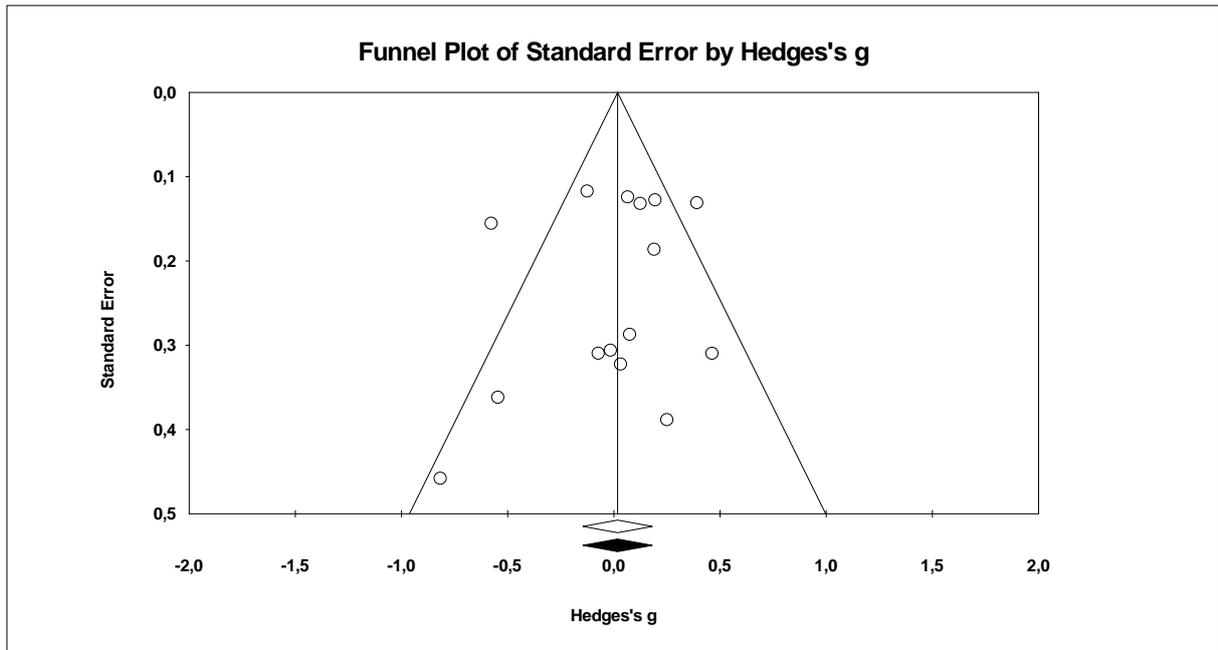


Abbildung 47: Funnel-Plot für den Vergleich von Risperidon mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. Weiße Raute: Ursprüngliche Effektstärke. Schwarze Raute: Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode.

3.5.3.9 Ziprasidon

Für den Vergleich aller Medikamente mit Ziprasidon konnte kein Publikationsbias detektiert werden. Bei Betrachtung des Funnel-Plots zeigte sich eine weitgehend symmetrische Verteilung der Studien (siehe Abbildung 48), welche durch einen statistisch nicht signifikanten Egger Regressionstest ($p=0,33$) bestätigt wurde. Nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode nach Duval und Tweedie kam es zu keiner Änderung der Effektstärke (mit und ohne Trim-and-Fill: 0,04; 95%-KI: -0,05 bis 0,13). Es wurden rechnerisch keine Studien hinzugefügt.

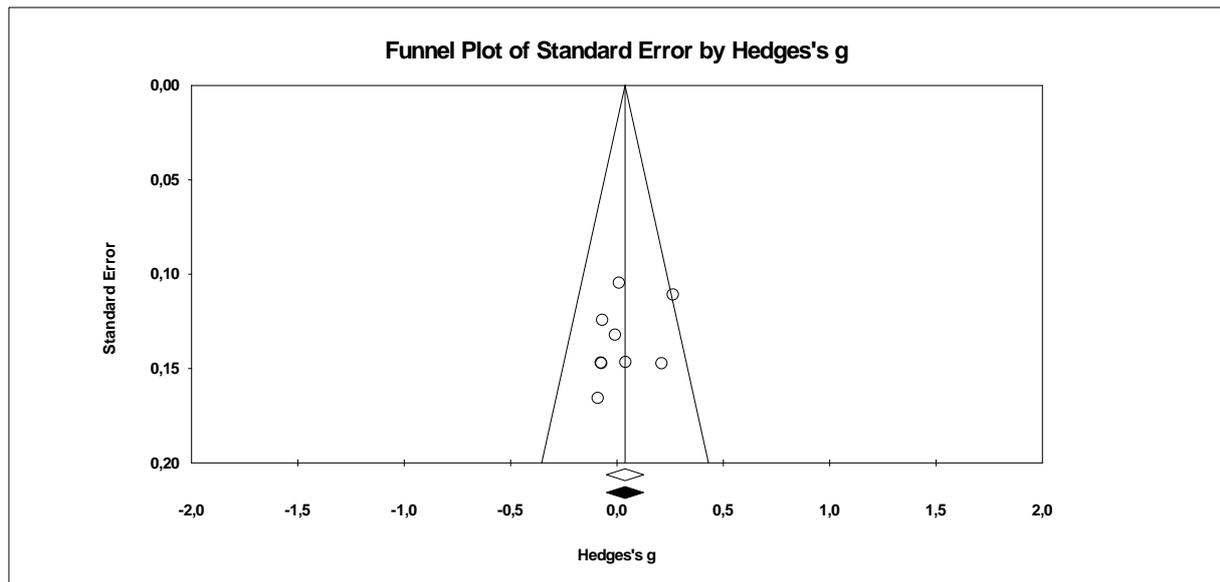


Abbildung 48: Funnel-Plot für den Vergleich von Ziprasidon mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode. **Schwarzer Punkt:** Rechnerisch hinzugefügte Studie

3.5.3.10 Zotepin

Für den Vergleich aller Medikamente mit Zotepin konnten nicht genügend Studien inkludiert werden, um das Vorliegen eines Publikationsbias zu untersuchen.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das Ausmaß der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus bei an Schizophrenie oder schizophrenie-ähnlichen Störungen erkrankten Patienten unter medikamentös-antipsychotischer Behandlung untersucht. Nach einer systematischen Literaturrecherche konnten 45 Studien mit insgesamt 8603 Patienten eingeschlossen werden. In den jeweiligen Vergleichen wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien metaanalytisch kombiniert, um eine etwaige Über- oder Unterlegenheit eines Medikamentes zu einem anderen Medikament oder Placebo mittels standardisierter mittlerer Unterschiede aufzeigen zu können. Die Größe dieses Mittelwertunterschiedes zwischen den Gruppen lässt sich hierbei anhand der Cohen-Klassifikation abschätzen. Dieser definierte eine Effektstärke von 0,2 bis 0,5 als kleinen Effekt, eine Effektstärke von 0,5 bis 0,8 als mittleren Effekt und eine Effektstärke ab 0,8 als großen Effekt (Cohen 1988). Hauptergebnisse waren, dass Antipsychotika die soziale Funktionsfähigkeit akut erkrankter Patienten mit Schizophrenie deutlicher besserten als Placebo. Zwischen einzelnen Antipsychotika oder Antipsychotikagruppen fanden sich hingegen kaum statistisch signifikante Ergebnisse.

Diskussion der Hauptergebnisse:

Unter allen Vergleichen sticht vor allem jener von antipsychotischer Therapie mit Placebo hervor. Dieser war besonders wichtig, weil es eine Debatte gibt, ob Antipsychotika nur sogenannte Positivsymptome wie Wahn oder Halluzinationen unterdrücken, oder ob sie auch dabei helfen, Patienten wieder in das Alltagsleben zu integrieren (Leucht et al. 2012). Antipsychotika, ausgewertet als Gruppe, konnten mit einer gepoolten Effektstärke von $-0,36$ das soziale Funktionsniveau in statistisch signifikant höherem Maße verbessern als die Therapie mit einem Placebo. Legt man hierbei die Cohen-Klassifikation zugrunde, entspricht dies jedoch eher nur einem kleinen Effekt (Cohen 1988). Bei genauerer Betrachtung zeigte sich auch in den Vergleichen der einzelnen Substanzen mit Placebo in allen Fällen eine Überlegenheit zugunsten der Medikamente. Die größten Effektstärken wiesen dabei Olanzapin mit $-0,50$, Thioridazin mit $-0,71$ und Risperidon mit $-0,60$ auf. Dies entspricht nach der Cohen-Klassifikation einem mittleren bis, für Thioridazin, annähernd hohem Effekt (Cohen 1988). Limitierend ist hierbei, dass die Ergebnisse zur Berechnung der Effektstärken in den Vergleichen von Thioridazin und Risperidon nur auf den Daten jeweils einer Studie beruhten (Montgomery et al. 1992; Haas et al. 2009). Auch für den direkten Vergleich von Olanzapin mit Placebo konnten lediglich zwei Studien statistisch ausgewertet werden (Kane et al. 2007; Marder et al. 2007). Betrachtet man die untersuchten Subgruppen des Placebovergleichs so lässt sich feststellen, dass sowohl Kinder und Jugendliche als auch Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik von einer medikamentösen Behandlung zur Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus profitieren (Hedges $g=-0,45$ bzw. $-0,35$). Weniger eindeutig waren die Ergebnisse bei den Vergleichen von Antipsychotikagruppen oder einzelner Antipsychotika miteinander. Obgleich die Einteilung in Antipsychotika der ersten und zweiten Generation aufgrund ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils umstritten ist (Leucht et al. 2009), wurden dennoch beide Gruppen gepoolt und einander gegenüber gestellt, da dieses Klassifikationssystem nach wie vor in der Literatur und im klinischen Alltag Anwendung findet. Wie nach den Ergebnissen zur Positiv- und Negativsymptomatik von Leucht et al. wahrscheinlich zu erwarten war, zeigte sich hier nur ein sehr kleiner, aber statistisch signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zugunsten der Antipsychotika der zweiten Generation (Hedges $g=0,12$). Allerdings war bei genauerer Betrachtung lediglich Amisulprid den Antipsychotika der ersten Generation statistisch signifikant überlegen und dies bei kleinem Effekt entsprechend der Cohen-Klassifikation (Hedges $g=-0,33$) (Cohen 1988). Das Ergebnis beruhte aber immerhin auf den Daten von drei Studien (Wetzel et al. 1998; Colonna et al. 2000; Kahn et al. 2008) mit insgesamt 822 Studienteilnehmern. Bemerkenswerterweise bestand in dieser Untersuchung die Gruppe der Antipsychotika der ersten Generation fast ausschließlich aus Haloperidol. Dies wurde schon in anderen Metaanalysen über

Effekte der Medikamente auf die Psychopathologie kritisiert (Leucht et al. 1999; Leucht et al. 2009). Haloperidol ist ein hochpotentes Antipsychotikum der ersten Generation, das besonders viele Bewegungsstörungen (extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen) induziert (Leucht et al. 2013). Diese Substanz war zwar in der Akutbehandlung lange ein Standardmedikament, was ihre häufige Verwendung als Referenz in Studien teilweise rechtfertigt, sie ist aber aufgrund der hohen Rate an extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen möglicherweise zur Wiederherstellung der sozialen Funktionsfähigkeit weniger geeignet. In den Vergleichen der einzelnen Antipsychotika, die einander gegenübergestellt werden konnten, erwies sich nur Amisulprid verglichen mit allen anderen Medikamenten mit einer kleinen Effektstärke als statistisch signifikant überlegen (Hedges $g=-0,21$). Haloperidol und Quetiapin hingegen waren der Kontrollgruppe statistisch signifikant unterlegen (Hedges $g=0,12$ bzw. $0,16$). In beiden Fällen waren die Effekte entsprechend der Cohen-Klassifikation jedoch gering. Nachdem ferner eine große Anzahl statistische Tests durchgeführt worden sind, kann es sich auch um Zufallsbefunde im Rahmen eines multiplen Testens (Alphafehler-Kumulierung) handeln (Benjamini et al. 2000). Korrekturen für multiples Testen werden bei Metaanalysen allerdings normalerweise nicht durchgeführt, weil die Methode als deskriptiv angesehen wird. Wenig signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich auch in den hier untersuchten Subgruppen. Nur in der Subgruppe der Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik zeigten sich Unterschiede. Hier ergab sich für Olanzapin eine Überlegenheit in der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus verglichen mit Quetiapin und Risperidon (Hedges $g=-0,34$). Dies ist allerdings auch wenig erstaunlich, da die Anzahl der für die Subgruppen zur Verfügung stehenden Studien sehr gering war.

Diskussion und Kritik an den zur Messung der sozialen Funktionsfähigkeit verwendeten Skalen:

Ein generelles Problem in der Schizophrenie- Behandlungsforschung besteht darin, dass aufgrund fehlender harter Endpunkte versucht wird, Veränderungen der Psychopathologie oder wie hier das soziale Funktionsniveau, mittels Skalen abzubilden (Leucht et al. 2008). Diese Skalen sind aber oftmals nicht einfach zu interpretieren oder intuitiv zu verstehen. Geeigneter wäre es, bestimmte Funktionsbereiche wie beispielsweise Berufstätigkeit direkt zu erfassen. Dies wirft allerdings neue Probleme auf, da Faktoren wie eine Berufstätigkeit nicht ausschließlich von der Leistungsfähigkeit des Patienten abhängen, sondern auch von der Situation am Arbeitsmarkt und weiteren Umständen. Eine direkte Erfassung des sozialen Funktionsniveaus wäre auch aufgrund der unterschiedlichen nationalen Gegebenheiten in multinationalen Studien schwierig. Nachdem es kaum zusammenfassende Literatur über die verschiedenen Skalen gibt, sollen diese hier kurz diskutiert werden.

Mit einem Anteil von 44% und damit mit Abstand am häufigsten kam in dieser Untersuchung die GAF-Skala zur Anwendung. Diese Skala ist eine „Single-Item-Skala“, die eine zuverlässige Erfassung psychiatrischer, sozialer und beruflicher Belange ermöglicht (Bodlund et al. 1994; Hall 1995). Die GAF-Skala ist insbesondere nützlich, um Verlauf und Fortschritt in der Behandlung eines Patienten mit nur einer einzigen Messung zusammenfassend beurteilen zu können (American-Psychiatric-Association 1994). Die Hauptvorteile dieser Skala sind die einfache Anwendung und ihre Linearität (Startup et al. 2002; Smith et al. 2011). Zudem benötigen Angehörige von Heilberufen nur eine kurze Unterweisung um diese Skala zuverlässig verwenden zu können (Startup et al. 2002). Ein großer Nachteil ist allerdings die Vermischung von psychopathologischen mit psychosozialen Aspekten (Schaub et al. 2011). Somit ist es mit dieser Skala nicht möglich, diese beiden Bereiche getrennt voneinander beurteilen zu können (Smith et al. 2011). Deshalb korrelieren die Werte der GAF-Skala eher mit der Schwere der Symptomatik als mit dem Grad der Beeinträchtigung des Funktionsniveaus, insbesondere dann, wenn diese beiden Bereiche nicht kongruent sind. Aufgrund dieser Schwächen ist die GAF-Skala auch nicht mehr Bestandteil der 5. Auflage des DSM (Gold 2014).

Dem Problem der Vermischung von Symptomatik mit dem Funktionsniveau versucht die SOFAS beizukommen, in dem sie das soziale und berufliche Funktionsniveau unabhängig von der Psychopathologie beurteilt (Goldman et al. 1992). Diese Skala wurde von der American Psychiatric Association für das DSM-IV-TR entwickelt (Burns et al. 2007) und ist mit einem Anteil von 11% aller untersuchten Studien vertreten. Ein Nachteil dieser Skala besteht darin, dass die Instruktionen für ein genaues Rating der Schwere der Beeinträchtigung der Patienten nur unzureichend operationalisiert sind (Schaub et al. 2011). Ebenso ist diese Skala zu allgemein gehalten, um das soziale Funktionsniveau spezifisch für das Krankheitsbild der Schizophrenie zu messen (Burns et al. 2007).

Auf Grundlage der SOFAS wiederum wurde die PSP-Skala speziell für Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen entwickelt. In dieser Untersuchung verwendeten acht Studien (18%) diese Skala zur Bewertung des sozialen Funktionsniveaus. Vorteile gegenüber der SOFAS und der GAF-Skala sind die klar operationalisierten Anweisungen, die dem Begutachter vorgeben wie der Schweregrad der Einschränkung erfasst werden soll. Die PSP-Skala ermöglicht eine schnelle Beurteilung des persönlichen und sozialen Funktionsniveaus und kann bereits nach einer kurzen Unterweisung der Rater zuverlässig angewandt werden. Auch diese Skala berücksichtigt psychopathologische Aspekte nicht (Morosini et al. 2000). Allerdings muss kritisch betrachtet werden, dass die Kategorie „Störendes und aggressives Verhalten“ stärker mit der gegenwärtigen Symptomatik eines Patienten verknüpft ist als es die restlichen Kategorien sind. Somit fließt auch hier die Psychopathologie in Teilen in die Bewertung mit ein (Patrick et al. 2009). Diese Skala ist dennoch gut geeignet, das soziale

Funktionsniveau zu messen und deshalb nicht redundant zu Skalen die ausschließlich die Symptomatologie erfassen (Nasrallah et al. 2008).

In weiteren 7% aller untersuchten Studien kam die CGAS zur Anwendung. Die CGAS ist eine Adaption der GAS zur Beurteilung des sozialen Funktionsniveaus bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 16 Jahren. Sie wurde für Kliniker entwickelt, die Erfahrung in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen haben. Die Skala ist einfach in der Anwendung und schnell durchzuführen (Shaffer et al. 1983). Unklar ist bislang, inwieweit ein Training der Rater die Qualität der Ergebnisse beeinflusst (Lundh et al. 2010). Prinzipiell scheint aber die Höhe der Intraklassen-Korrelation von der Erfahrung des Raters in der Anwendung der Skala abzuhängen (Dyrborg et al. 2000). Zudem bewertet die Skala sowohl psychosoziale als auch psychopathologische Aspekte. Eine getrennte Beurteilung des sozialen Funktionsniveaus unabhängig der Symptomatik ist somit nicht möglich (Dyrborg et al. 2000; Lundh et al. 2010).

Von allen untersuchten Studien war die GAS die älteste Skala zur Messung des sozialen Funktionsniveaus, 7% aller untersuchten Studien verwendeten diese Skala. Sie wurde 1976 von Endicott et al. entwickelt und ist ein Vorläufer der GAF-Skala (Burns et al. 2007). Somit ist kaum verwunderlich, dass seit 1998 in keiner Studie diese Skala noch zur Anwendung kam. Die GAS zeichnet sich durch eine gute Validität, Reliabilität und Sensitivität aus. Diese Skala ist besonders geeignet, zuverlässig Veränderungen des Patienten im Krankheitsverlauf zu messen. Messungen mit der GAS weisen eine hohe Korrelation zum Gesamtschweregrad der Erkrankung auf. So haben Patienten mit einem GAS-Wert von weniger als 40 Punkten ein höheres Risiko der Rehospitalisierung als Patienten mit höheren Werten (Endicott et al. 1976). Dennoch trennt auch diese Skala nicht klar zwischen psychosozialen und psychopathologischen Beeinträchtigungen.

Eine weitere Skala, die in zwei Studien (4%) der Messung des sozialen Funktionsniveaus diente, ist die SFS. Die SFS wurde speziell für ambulante Patienten entwickelt die an einer Schizophrenie erkrankt sind. Es existiert sowohl eine Version zur Fremd- als auch ein zur Selbstbeurteilung, in welcher sich der Patient selbst hinsichtlich seines sozialen Funktionsniveaus einschätzt (Birchwood et al. 1990). Eine Selbstbeurteilung ist in diesem Kontext unter Umständen nicht unproblematisch, da es zu Verzerrungen und Fehleinschätzungen kommen könnte, beispielsweise aufgrund bestimmter Erwartungshaltungen von Seiten der Gesellschaft oder dem sozialen Umfeld des Patienten. Dennoch konnten Birchwood et al. keine Unterschiede hinsichtlich der Reliabilität zwischen Selbst- und Fremdbeurteilung feststellen (Birchwood et al. 1990). Welche Version in den hier untersuchten Studien verwendet wurden konnte nicht eruiert werden.

Am seltensten, mit jeweils nur einer Studie (entspricht jeweils 2% aller Studien), wurde die LOF-Skala, die MCAS, die SLOF- Skala und die SSPA-Skala verwendet. Die LOF-Skala kann mit einer hohen Sensitivität Veränderungen des sozialen Funktionsniveaus bei an Schizophrenie erkrankten Patienten im zeitlichen Verlauf aufzeigen. Auch zeigte sie eine hohe Korrelation mit PANSS-Messungen zur Erhebung der Psychopathologie (Cramer et al. 2000). Dies mag dem Umstand geschuldet sein, dass auch hier nicht klar zwischen symptomatischen Aspekten und dem sozialen Funktionsniveau getrennt wird. So fließen zum Beispiel in die Bewertung die Dauer der stationären Behandlung sowie die Abwesenheit von Symptomen mit ein (Schutte et al. 2013). Die MCAS wiederum soll es dem Behandler ermöglichen sich einen schnellen Überblick über das soziale Funktionsniveau bei chronisch psychisch- erkrankten Patienten in einem ambulanten Setting zu verschaffen (Zani et al. 1999; Hendryx et al. 2001). Zani et al. konnten aufzeigen, dass niedrige Werte auf der Skala zuverlässig die Erfordernis einer stationären Behandlung vorhersagen können. Zu dieser Skala existieren ein Leitfaden und Videobände mit Anleitungen zur korrekten Durchführung der Untersuchung. Die Skala eignet sich auch zur Feststellung des Behinderungsgrades (Zani et al. 1999). Hendryx et al. kritisierte die Skala dahingehend, dass die vier oben genannten Hauptkategorien der Skala in ihrem derzeitigen Aufbau nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können und nur der Gesamtwert eine zuverlässige Aussage über das soziale Funktionsniveau treffen kann. Ist jedoch nur der Gesamtwert von Interesse empfehlen die Autoren auf Grundlage der Übereinstimmungsvalidität der Skala die SOFAS der MCAS vorzuziehen. Hendryx et al. schlägt deshalb eine Überarbeitung der Hauptkategorien einschließlich der 17 Unteritems vor (Hendryx et al. 2001). Trotz aller Kritik scheint die MCAS dennoch ein brauchbares Instrument zur Erfassung des Funktionsniveaus bei chronisch psychisch kranken Patienten zu sein (Bassani et al. 2009).

Die SLOF-Skala, entwickelt von Schneider et al., dient der Erfassung des sozialen Funktionsniveaus sowohl bei stationären als auch bei ambulanten Patienten (Schneider et al. 1983). Ein Vorteil dieser Skala ist, dass die Bewertung des Patienten auch unabhängig vom Patienten, beispielsweise durch Befragung nahestehender Angehöriger oder dem Behandlungspersonal, erfolgen kann (Mucci et al. 2014). Eine Adaption der Skala ermöglicht sogar eine gleichzeitige Bewertung des sozialen Funktionsniveaus sowohl durch den Patienten selbst, als auch eine davon unabhängige Einschätzung des Patienten durch den Behandler. Unterschiedliche Bewertungen können dann anschließend besprochen werden und so gemeinsam ein Behandlungsziel definiert werden (Schneider et al. 1983).

Die SSPA-Skala sticht von allen hier verwendeten Skalen besonders hervor: Sie misst das soziale Funktionsniveau nicht über einen Fragebogen, sondern indirekt durch die Bewertung eines Rollenspiels. Sie wurde speziell für an Schizophrenie erkrankte Patienten entwickelt. Hervorzuheben

ist hier vor allem, dass die Skala eine schnelle Erhebung des Status des Patienten ermöglicht (12 Minuten für Durchführung und Bewertung). Zudem misst sie ausschließlich das soziale Funktionsniveau ohne initial die Psychopathologie zu berücksichtigen (Patterson et al. 2001). Auch wenn die Bewertung eines Rollenspiels auf den ersten Blick subjektiv erscheint, hat diese Skala dennoch eine ausgezeichnete Interrater-Reliabilität (Intraklassen-Reliabilität=0,91) sowie eine gute Test-Retest-Reliabilität (0,92) (Patterson et al. 2010).

Generell lässt sich feststellen, dass viele Skalen, die vorgeben das soziale Funktionsniveau zu messen, psychopathologische mit psychosozialen Aspekten vermischen. Wünschenswert wäre hier eine klarere Trennung dieser Bereiche, um die jeweiligen Einschränkungen des Patienten unabhängig voneinander bewerten zu können. Erschwerend kommt hinzu, dass einige Skalen nicht explizit für an Schizophrenie erkrankte Patienten entwickelt wurden und sie somit das einzigartige Beschwerdebild und den Einfluss der Pharmakotherapie nur ungenügend abbilden. Auch gibt es wenig Evidenz hinsichtlich Validität, Reliabilität und Sensitivität der einzelnen Skalen speziell für das Krankheitsbild der Schizophrenie. Generell ist auch die strikte Trennung der Outcome-Parameter „soziales Funktionsniveau (Social Functioning)“ und „Lebensqualität (Quality of Life)“ umstritten (Burns et al. 2007).

Weitere methodische Einschränkungen:

Es ist erstaunlich, dass lediglich 45 der ursprünglich 1066 identifizierten Publikationen das soziale Funktionsniveau als primären oder sekundären Outcome-Parameter hatten. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass es sich in der Regel um Kurzzeitstudien handelte, in deren Verlauf man sich gar keine Verbesserung dieses Bereichs erwartete. Vor allem in älteren Studien wurde dieser Parameter kaum erhoben. Dennoch lässt sich feststellen, dass inzwischen neuere Untersuchungen den Aspekt des sozialen Funktionsniveaus zunehmend berücksichtigen. Es ist aber ebenso gut möglich, dass es sich hierbei um eine selektive Darstellung handelte, das heißt, dass in weiteren Studien die soziale Funktionsfähigkeit auch gemessen wurde, sich aber keine signifikanten Ergebnisse zeigten und diese daher nicht dargestellt worden sind. Immerhin fanden sich keine Hinweise auf einen Publikationsbias. Die Sensitivität der angewandten Methoden ist allerdings sehr beschränkt (Guyatt et al. 2011).

Rückfallprophylaxe- Studien wurden bewusst ausgeschlossen, weil es um die Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus ging und nicht um seine Aufrechterhaltung. Dennoch ist dieses Ausschlußkriterium gleichzeitig eine Einschränkung.

Limitierend an der vorliegenden metaanalytischen Betrachtung ist ferner, dass es zum Teil große Unterschiede hinsichtlich des Studienteilnehmerkollektivs, der zugrundeliegenden Diagnosekriterien (DSM, ICD) und der methodischen Qualität der Studien gab. So blieb in 29% aller untersuchten Studien, trotz intensiver Recherche, das Randomisierungsverfahren unklar. In weiteren 38% der Studien konnten keine weiterführenden Angaben bezüglich des Verfahrens zur Verdeckung der Zuordnung der Teilnehmer zu den Studienarmen gefunden werden. In lediglich 47% der Studien konnten zumindest einige wenige Details zum Verfahren der Verblindung von Patienten und Personal eruiert werden und nur in 60% einige Details zur Verblindung der Endpunkterhebung. Besonders problematisch ist, dass in 27% der Studien der Patient und/oder das Personal nicht verblindet war und zudem bei sechs (13%) Studien die Outcomeerhebung (verblindete „Rater“) nicht verblindet wurde. Die Begutachtung der selektiven Berichterstattung ergab ferner, dass in 16% der Studien Hinweise auf eine Verzerrung vorlagen. Auch das klinische Setting war nicht uniform: es umfasste sowohl stationäre als auch ambulante Patienten gleichermaßen. Dies könnte unter Umständen Einfluss auf das Ausmaß der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus gehabt haben, da beispielsweise ambulante Patienten eher in ein soziales Umfeld eingebunden sind als stationäre. Problematisch ist sicher auch die große Varianz in der Studiendauer: sie reichte von vier bis zu 52 Wochen. Es ist zu erwarten, dass mit längerer Studiendauer auch eine stärkere Veränderung des sozialen Funktionsniveaus einhergeht und sich größere Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen darstellen lassen. Hinzu kommt, dass die Therapie der Schizophrenie in der Regel multimodal ist, es aber bei vielen Studien schwierig zu trennen war, welche weiteren therapeutischen Interventionen die Patienten neben der Pharmakotherapie erhalten haben. Da bis auf die Pharmakotherapie die weiteren Therapien aber in beiden Gruppen gleich waren, ist dieser Aspekt allerdings nicht so entscheidend. Immerhin fand sich bei nur zehn von insgesamt 104 Vergleichen ein substantielles, statistisches Maß an Heterogenität, so dass die hier durchgeführte metaanalytische Betrachtung aus statistischer Sicht vertretbar war. Kritisch müssen auch die unterschiedlichen Definitionen von „sozialem Funktionsniveau“ betrachtet werden, die sich in der Heterogenität der Skalen zur Messung dieses Outcome-Parameters widerspiegeln. Neben den im DSM Handbuch genannten Skalen stehen eine Vielzahl weiterer zur Verfügung, die sich hinsichtlich der untersuchten Domänen in Anzahl (3-17) und Inhalt (Arbeitsfähigkeit, gesellschaftliche Teilhabe, Haushalt etc.) sowie in der Durchführung (Patient selbst vs. Rater) unterscheiden (Burns et al. 2007). Zudem fehlt eine einheitliche Definition, ab wann von einer Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus gesprochen werden kann, wie sie beispielsweise für den Psychopathologieteil der PANSS-Skala versucht wurde (Leucht et al. 2005b).

5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Erfassung und Objektivierung des sozialen Funktionsniveaus als eigenständigen Outcome-Parameter für die Fähigkeit eines Patienten, sich in die Gesellschaft wiederenzugliedern und an ihr Teil zu nehmen, gewinnt einen immer höheren Stellenwert im therapeutischen Setting der Schizophrenie. Gerade für die Negativsymptomatik der Schizophrenie, die so gut wie immer mit einem sozialen Rückzug einhergeht, ist die Erfassung der psychosozialen Performance von herausragender Bedeutung, da sie Hinweise auf die optimale Therapigestaltung gibt und ein weiterer Baustein zur Bemessung eines Behandlungserfolgs, der über die reine Symptomkontrolle hinausgeht, ist. Auch in der klinischen Forschung steht das soziale Funktionsniveau zunehmend im Fokus, da es nicht nur für den Patienten selbst von großer Bedeutung ist, sondern auch für politische Entscheider und Kostenträger, um die Leistungsfähigkeit von an Schizophrenie erkrankten Patienten erfassen und so Kosten und Nutzen bestimmter Behandlungen besser abwägen zu können. Die vorliegende Arbeit versucht, den Einfluss der antipsychotischen Pharmakotherapie auf eine Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus zu beleuchten.

Untersucht wurde hier, inwieweit die einzelnen Antipsychotika einander in der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus bei an Schizophrenie oder einer schizophrenie-ähnlichen Störung erkrankten Patienten überlegen sind. Verglichen wurde hierfür die antipsychotische Therapie mit Placebo. Zudem wurden die Gruppen der Antipsychotika der ersten und zweiten Generation einander gegenübergestellt und, sofern möglich, die einzelnen Antipsychotika miteinander verglichen. Eingeschlossen wurden für diese Untersuchung randomisiert-kontrollierte Studien, mit einer Studiendauer von mindestens drei Wochen, unabhängig von der Art der Verblindung, die als primären oder sekundären Outcome-Parameter das soziale Funktionsniveau hatten und mindestens einen Behandlungsarm mit einem Antipsychotikum der ersten oder zweiten Generation aufwiesen. Die Patienten mussten zu Beginn der Studie symptomatisch sein. Damit wurden Studien zur Rückfallprophylaxe ausgeschlossen, da es um die Verbesserung und nicht um die Aufrechterhaltung des sozialen Funktionsniveaus ging. Die Extraktion der Studiendaten erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer. Anschließend wurde die Übereinstimmung der extrahierten Werte geprüft und inkongruente Ergebnisse diskutiert und verbessert. Entsprechend verhielt es sich mit der Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien: auch hier überprüften zwei unabhängige Reviewer die Art der Randomisierung, die Verdeckung der Randomisierung, die Verblindung von Patient und Personal, die Verblindung der Outcome-Parameter, die vollständige Berichterstattung aller vom Autor vordefinierten Outcome-Parameter sowie, ob eine selektive Berichterstattung von Outcome-Parametern vorlag. Die Erfassung des sozialen Funktionsniveaus erfolgte in allen

untersuchten Studien über Skalen, die diesen Parameter erfassen. Um die unterschiedlichen Skalen poolen und miteinander vergleichen zu können, wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet. In der ursprünglichen Formel wird dabei der Mittelwert der Kontrollgruppe vom Mittelwert der Interventionsgruppe subtrahiert und durch die gepoolte Standardabweichung dividiert. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Modifikation der Formel verwendet, die für kleine Fallzahlen korrigiert, das sogenannte Hedges g . Ergebnisse mit einem Zahlenwert kleiner null zeigen dabei eine Überlegenheit für die untersuchte Intervention an und Zahlenwerte größer null eine Überlegenheit zugunsten der Kontrollgruppe. Sofern das 95%-Konfidenzintervall den Wert null nicht einnimmt, kann das Ergebnis als statistisch signifikant angesehen werden. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über einen Forest-Plot. Aufgrund der weit gefassten Einschlusskriterien und der damit einhergehenden großen Variabilität der Studien hinsichtlich Design und Aufbau, wurde hier das Random-Effects-Modell nach DerSimonian et al. verwendet, da dieses Modell, im Gegensatz zum Fixed-Effects-Modell, von unterschiedlichen Effekten zwischen den Studien ausgeht. Dies hat zur Folge, dass sich beim Random-Effects-Modell das 95%-Konfidenzintervall vergrößert und man seltener statistisch signifikante Ergebnisse erhält. Dabei gilt: je geringer die Heterogenität zwischen den Studien ist, desto ähnlicher auch die Ergebnisse von Random- und Fixed-Effects-Modell. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde für jeden Vergleich untersucht, inwieweit sich die Werte bei Anwendung eines Fixed-Effects-Modell verändern. Darüber hinaus wurde bei allen Vergleichen geprüft, ob eine statistisch signifikante Heterogenität vorliegt. Dies erfolgte durch die Begutachtung des Forest-Plots, die Anwendung des χ^2 -Tests und Bestimmung des I^2 -Wertes. Ab einem I^2 -Wert von mehr als 50% wurde von einem substantiellen Maß an Heterogenität ausgegangen. In diesem Fall wurden nochmals alle Rohdaten auf Fehler überprüft, um so unter Umständen das hohe Maß an Heterogenität auflösen zu können. Darüber hinaus wurde mit einer Subgruppenanalyse untersucht, inwiefern die Zugehörigkeit zu einer Subgruppe Einfluss auf den Effekt einer Intervention hatte. Hierfür wurde für jeden einzelnen Vergleich geprüft, ob eine Subgruppe vorliegt und für diese die Effektstärke berechnet. Die Ergebnisse konnten dann mit der primären Analyse verglichen werden. Folgende Subgruppen wurden untersucht:

- Behandlungsresistente Patienten
- Kinder und Jugendliche
- Senioren
- Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode
- Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik

Ferner wurde das Vorliegen eines Publikationsbias untersucht. Unter Publikationsbias versteht man, dass vorwiegend solche Publikationen veröffentlicht werden, die zu einem „positiven“ Ergebnis kommen. Hierfür wurde ein Funnel-Plot erstellt und visuell geprüft, ob eine asymmetrische Verteilung von Studien vorliegt und mittels Eggers Regressionstest zusätzlich untersucht, ob auch rechnerisch eine statistisch signifikante Asymmetrie im Funnel-Plot zu finden ist. Mit der „Trim and Fill“ Methode nach Duval und Tweedie konnte dann mathematisch eine etwaige Asymmetrie im Funnel-Plot ausgeglichen und auf diese Weise dargestellt werden, wie die Effektstärke sich verändern würde, wenn kein Publikationsbias vorläge. Da diese Verfahren alle auf Symmetrie beruhen, ist diese Untersuchung bei allen Vergleichen mit drei und mehr Studien sinnvoll. In aller Regel war die Anzahl an Studien für die individuellen Vergleiche zwischen jeweils zwei Antipsychotika zu klein, so dass nur für die gepoolten Vergleiche untersucht wurde, ob ein Publikationsbias vorliegt.

Nach einer systematischen Literaturrecherche konnten schlussendlich aus 1066 untersuchten Studien 45 Studien mit insgesamt 8603 Studienteilnehmern eingeschlossen und metaanalytisch ausgewertet werden. Hinsichtlich der methodischen Qualität gab es allerdings einige Limitationen. In 29% aller untersuchten Studien blieb das Randomisierungsverfahren unklar und in 38% die Verdeckung der Zuordnung der Teilnehmer zu den Studienarmen. In 53% der Studien blieb das Verfahren der Verblindung von Patienten und Personal unklar und in 40% das Verfahren zur Verblindung der Ergebnisauswertung. Besonders problematisch war, dass in 27% der Studien der Patient und/oder das Personal nicht verblindet war und zudem bei sechs (13%) Studien die Endpunkterhebung nicht verblindet wurde. Hinsichtlich der selektiven Berichterstattung fanden sich ebenfalls in 16% der Studien Hinweise auf eine Verzerrung. Bezüglich der Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus wurde mit Abstand am häufigsten die GAF-Skala verwendet (44%), gefolgt von der PSP-Skala (18%), der SOFAS (11%), der CGAS (7%), der GAS (7%) und der SFS (4%). Die LOF-Skala, MCAS, SLOF-Skala und SSPA-Skala waren mit jeweils 2% unter allen Studien vertreten. Im Rahmen der metaanalytischen Untersuchung stach am meisten der Vergleich von antipsychotischer Therapie mit Placebo hervor. Die medikamentöse Behandlung war dabei im Vergleich aller Medikamente mit Placebo hinsichtlich der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus mit einer Effektstärke von -0,36 statistisch signifikant überlegen. Allerdings entspricht dies nach der Cohen-Klassifikation einem eher kleinen Effekt. Auch in den Vergleichen der einzelnen Medikamente mit Placebo waren alle untersuchten Medikamente dem Placebo signifikant überlegen, dabei im Besonderen Olanzapin mit einer Effektstärke von -0,50, Thioridazin mit einer Effektstärke von -0,71 und Risperidon mit einer Effektstärke von -0,60. Dies entspricht nach der Cohen-Klassifikation einem mittleren beziehungsweise für Risperidon fast großen Effekt. Die Subgruppenanalyse für den Placebovergleich ergab sowohl für die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen als auch für die

Subgruppe der Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten der medikamentösen Behandlung (Hedges $g=-0,45$ bzw. $-0,35$). Weniger Eindeutig waren dagegen die restlichen Vergleiche. Zwar waren Antipsychotika der zweiten Generation den Antipsychotika der ersten Generation statistisch signifikant überlegen, dies jedoch nur mit einem sehr geringen Effekt von $0,12$. Bei differenzierter Betrachtung zeigte sich allerdings, dass lediglich Amisulprid den Antipsychotika der ersten Generation signifikant überlegen war (Hedges $g=-0,33$). In den Einzelvergleichen der verschiedenen Medikamente miteinander ergab sich nur für Amisulprid im Vergleich zur Kontrollgruppe (Flupentixol, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon) eine statistisch signifikante Überlegenheit mit einer kleinen Effektstärke von $-0,21$. Haloperidol und Quetiapin hingegen unterlagen einer Kontrollgruppe aller anderen Antipsychotika mit einer sehr kleinen Effektstärke von $0,12$ beziehungsweise $0,16$. Für die restlichen Vergleiche aller Medikamente mit Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Ziprasidon und Zotepin zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ähnlich verhielt es sich mit den Subgruppenanalysen für die jeweiligen Vergleiche. Nur im Vergleich aller Medikamente mit Olanzapin ergab sich für die Subgruppe der Patienten mit vorherrschender Negativsymptomatik eine Überlegenheit für Olanzapin gegenüber der Gesamtgruppe (Hedges $g=0,34$). Ein substantielles Maß an Heterogenität wurde lediglich für die Vergleiche aller Medikamente mit Clozapin, Risperidon und Zotepin, für die Einzelvergleiche von Quetiapin mit Risperidon und für die Subgruppenanalyse der behandlungsresistenten Patienten im Clozapin- und Olanzapinvergleich gefunden werden. Ein Publikationsbias konnte bei keinem Vergleich detektiert werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die pharmakologische Behandlung insgesamt und für jedes untersuchte Pharmakon im Einzelnen, dem Placebo in der Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus überlegen ist und somit für den Patienten von Vorteil ist. Zwischen den einzelnen Präparaten gab es allerdings kaum Unterschiede und falls doch waren die Effektstärken eher geringfügig. Da jedoch eine große Anzahl an statistischen Tests durchgeführt wurde, kann es sich auch um Zufallsbefunde im Rahmen eines multiplen Testens (Alphafehler-Kumulierung) handeln. Bei Betrachtung der hier verwendeten Skalen fällt auf, wie unterschiedlich das „soziale Funktionsniveau“ definiert wird. So unterscheiden sich die Skalen hinsichtlich der untersuchten Domänen in Anzahl und Art sowie in der Durchführung (Patient selbst vs. Rater). Besonders augenscheinlich war ferner, dass viele Skalen nicht klar genug zwischen psychopathologischen und psychosozialen Aspekten trennen und zum Teil beide Aspekte in die Bewertung des Patienten einfließen. Eine klarere Trennung wäre hier aber wünschenswert um diese beiden Bereiche unabhängig voneinander bewerten zu können. Zudem wurden einige Skalen nicht explizit für an Schizophrenie erkrankte Patienten entwickelt, so dass das charakteristische Beschwerdebild der

Schizophrenie somit teilweise nur ungenügend abgebildet wird. Darüber hinaus ist umstritten, ob die strikte Trennung der Outcome-Parameter „soziales Funktionsniveau“ und „Lebensqualität“ überhaupt sinnvoll ist. Dennoch sind, trotz aller Einschränkungen, die hier erfassten Skalen geeignet und zuverlässig, um das soziale Funktionsniveau des Patienten abbilden zu können. Erstaunlich war auch, dass das soziale Funktionsniveau generell nur sehr selten erfasst wurde (insgesamt 45 Studien von 1066 Studien). Ein Grund ist unter Umständen, dass viele Studien nur Kurzzeitstudien waren und man sich deshalb keine großen Veränderungen in diesem Funktionsbereich erwartet hat.

6 Literaturverzeichnis

Adams, C. E., G. A. Awad, J. Rathbone, B. Thornley and K. Soares - Weiser (2014). "Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia." The Cochrane Library.

Adams, C. E., H. Bergman, C. B. Irving and S. Lawrie (2013). "Haloperidol versus placebo for schizophrenia." The Cochrane Library.

Addington, D. E., C. Pantelis, M. Dineen, I. Benattia and S. J. Romano (2004). "Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial." The Journal of clinical psychiatry **65**(12): 1624-1633.

Álvarez, E., J. M. Olivares, M. Bousoño and J. C. Gómez (2006). "A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia." Journal of clinical psychopharmacology **26**(3): 238-249.

American-Psychiatric-Association (1994). Diagnostic and statistical manual, Washington, DC: American Psychiatric Association.

Amr, M., S. E. Lakhan, S. Sanhan, D. Al-Rhaddad, M. Hassan, M. Thiab and T. Shams (2013). "Efficacy and tolerability of quetiapine versus haloperidol in first-episode schizophrenia: a randomized clinical trial." International archives of medicine **6**(1): 1.

Asenjo, C., K. Komossa, S. Leucht and H. Hunger (2010). "Clozapine vs. other atypical antipsychotics for schizophrenia." Cochrane Database of Systematic Reviews.

Azorin, J.-M., N. Strub and H. Loft (2006). "A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia." International clinical psychopharmacology **21**(1): 49-56.

Barker, S., N. Barron, B. H. McFarland and D. A. Bigelow (1994). "A community ability scale for chronically mentally ill consumers: Part I. Reliability and validity." Community mental health journal **30**(4): 363-383.

Bassani, D. G., C. S. Dewa, T. Krupa, T. Aubry, M. Gehrs, P. N. Goering and D. L. Streiner (2009). "Factor structure of the Multnomah Community Ability Scale—longitudinal analysis." Psychiatry research **167**(1): 178-189.

- Benjamini, Y. and Y. Hochberg (2000). "On the adaptive control of the false discovery rate in multiple testing with independent statistics." Journal of educational and Behavioral Statistics **25**(1): 60-83.
- Benkert, O. and H. Hippus (2015). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 10. Auflage, 2015, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Berk, M., S. Brook and A. Trandafir (1999). "A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial." International clinical psychopharmacology **14**(3): 177-180.
- Birchwood, M., J. Smith, R. Cochrane, S. Wetton and S. Copestake (1990). "The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients." The British Journal of Psychiatry **157**(6): 853-859.
- Bodlund, O., G. Kullgren, L. Ekselius, E. Lindström and L. Knorring (1994). "Axis V—Global Assessment of Functioning Scale." Acta Psychiatrica Scandinavica **90**(5): 342-347.
- Borenstein, M., L. Hedges, J. Higgins and H. Rothstein (2005). "Comprehensive meta-analysis version 2." Englewood, NJ: Biostat **104**.
- Buchanan, R. W., M. P. Ball, E. Weiner, B. Kirkpatrick, J. M. Gold, R. P. McMahon and W. T. Carpenter Jr (2005). "Olanzapine treatment of residual positive and negative symptoms." American Journal of Psychiatry **162**(1): 124-129.
- Burns, T. and D. Patrick (2007). "Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies." Acta Psychiatrica Scandinavica **116**(6): 403-418.
- Buscemi, N., L. Hartling, B. Vandermeer, L. Tjosvold and T. P. Klassen (2006). "Single data extraction generated more errors than double data extraction in systematic reviews." Journal of clinical epidemiology **59**(7): 697-703.
- Chakrabarti, A., A. M. Bagnall, P. Chue, M. Fenton, V. Palanisamy, W. Wong and J. Xia (2007). "Loxapine for schizophrenia." The Cochrane Library.
- Chaudhuri, B. P., D. Bhagabati and D. Medhi (2000). "Risperidone versus haloperidol in acute and transient psychotic disorder." Indian journal of psychiatry **42**(3): 280.
- Citrome, L., A. Ota, K. Nagamizu, P. Perry, E. Weiller and R. Baker (2015). The effect of brexpiprazole (OPC-34712) versus aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: an exploratory study. BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
- Cochrane-Collaboration (2011). Review manager (RevMan)[computer program], Version.
- Cohen, J. (1988). "Statistical power analysis for the behavior science." Lawrance Erlbaum Association.
- Colonna, L., P. Saleem, L. Dondey-Nouvel, W. Rein and A. S. Group (2000). "Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia." International clinical psychopharmacology **15**(1): 13-22.
- Coppola, D., R. Melkote, C. Lannie, J. Singh, I. Nuamah, S. Gopal, D. Hough and J. Palumbo (2011). "Efficacy and safety of paliperidone extended release 1.5 mg/day—a double-blind, placebo-and active-controlled, study in the treatment of patients with schizophrenia." Psychopharmacol Bull **44**: 1-19.

Correll, C. U., A. Skuban, M. Hobart, J. Ouyang, E. Weiller, C. Weiss and J. M. Kane (2016). "Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies." Schizophrenia research.

Correll, C. U., A. Skuban, J. Ouyang, M. Hobart, S. Pfister, R. D. McQuade, M. Nyilas, W. H. Carson, R. Sanchez and H. Eriksson (2015). "Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial." American Journal of Psychiatry.

Coyle, J. T., D. T. Balu, M. D. Puhl and G. T. Konopaske (2016). "History of the Concept of Disconnectivity in Schizophrenia." Harvard review of psychiatry **24**(2): 80-86.

Cramer, J. A., R. Rosenheck, W. Xu, J. Thomas, W. Henderson and D. S. Charney (2000). "Quality of life in schizophrenia: A comparison of instruments." Schizophrenia Bulletin **26**(3): 659.

DerSimonian, R. and N. Laird (1986). "Meta-analysis in clinical trials." Controlled clinical trials **7**(3): 177-188.

DGPPN (2006). S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie.

Duval, S. and R. Tweedie (2000). "Trim and fill: a simple funnel - plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta - analysis." Biometrics **56**(2): 455-463.

Dyrborg, J., F. W. Larsen, S. Nielsen, J. Byman, B. B. Nielsen and F. Gautre-Delay (2000). "The Children's Global Assessment Scale (CGAS) and Global Assessment of Psychosocial Disability (GAPD) in clinical practice—substance and reliability as judged by intraclass correlations." European child & adolescent psychiatry **9**(3): 195-201.

Egger, M., G. D. Smith, M. Schneider and C. Minder (1997). "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test." Bmj **315**(7109): 629-634.

Endicott, J., R. L. Spitzer, J. L. Fleiss and J. Cohen (1976). "The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance." Archives of general psychiatry **33**(6): 766.

Falkai, P., T. Wobrock, J. Lieberman, B. Glenthøj, W. F. Gattaz, H.-J. Möller, W. T. F. o. T. G. f. Schizophrenia, P. Falkai, T. Wobrock and J. Lieberman (2005). "World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia." The World Journal of Biological Psychiatry **6**(3): 132-191.

Fenton, M., J. Rathbone and J. Reilly (2007). "Thioridazine for schizophrenia." The Cochrane Library.

Findling, R. L., A. Robb, M. Nyilas, R. A. Forbes, N. Jin, S. Ivanova, R. Marcus, R. D. McQuade, T. Iwamoto and W. H. Carson (2008). "A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia." American Journal of Psychiatry **165**(11): 1432-1441.

Gardner, D. M., A. L. Murphy, H. O'Donnell, F. Centorrino and R. J. Baldessarini (2010). "International consensus study of antipsychotic dosing." American Journal of Psychiatry.

Gartlehner, G., C. Wild and P. Mad (2008). "Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen." Wiener Medizinische Wochenschrift **158**(3-4): 127-133.

Gold, L. H. (2014). "DSM-5 and the assessment of functioning: the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0)." Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online **42**(2): 173-181.

- Goldman, H. H., A. E. Skodol and T. R. Lave (1992). "Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning." Am J Psychiatry **149**(9): 1148-1156.
- Gupta, S. K. (2011). "Intention-to-treat concept: a review." Perspectives in clinical research **2**(3): 109.
- Guyatt, G. H., A. D. Oxman, V. Montori, G. Vist, R. Kunz, J. Brozek, P. Alonso-Coello, B. Djulbegovic, D. Atkins and Y. Falck-Ytter (2011). "GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias." Journal of clinical epidemiology **64**(12): 1277-1282.
- Haas, M., A. S. Unis, J. Armenteros, M. D. Copenhaver, J. A. Quiroz and S. F. Kushner (2009). "A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia." Journal of child and adolescent psychopharmacology **19**(6): 611-621.
- Hall, R. C. (1995). "Global assessment of functioning: a modified scale." Psychosomatics **36**(3): 267-275.
- Hartung, B., S. Sampson and S. Leucht (2015). "Perphenazine for schizophrenia." The Cochrane Library.
- Hatta, K., K. Sato, H. Hamakawa, H. Takebayashi, N. Kimura, S. Ochi, Y. Sudo, N. Asukai, H. Nakamura and C. Usui (2009). "Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia." Schizophrenia research **113**(1): 49-55.
- Hawk, A. B., W. T. Carpenter and J. S. Strauss (1975). "Diagnostic criteria and five-year outcome in schizophrenia: A report from the International Pilot Study of Schizophrenia." Archives of General Psychiatry **32**(3): 343-347.
- Heber, D. and C. Imming. (2015). "Chlorpromazin." RÖMPP Online Retrieved 25/08/2016, from <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-03-01558>.
- Hedges, L. V. (1981). "Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators." Journal of Educational and Behavioral Statistics **6**(2): 107-128.
- Hendryx, M., D. G. Dyck, D. McBride and J. Whitbeck (2001). "A test of the reliability and validity of the Multnomah Community Ability Scale." Community mental health journal **37**(2): 157-168.
- Higgins, J. and S. Green (2011a). "Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention. Version 5.1. 0." The Cochrane Collaboration.
- Higgins, J. P., D. G. Altman, P. C. Gøtzsche, P. Jüni, D. Moher, A. D. Oxman, J. Savović, K. F. Schulz, L. Weeks and J. A. Sterne (2011b). "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials." Bmj **343**: d5928.
- Higgins, J. P., S. G. Thompson, J. J. Deeks and D. G. Altman (2003). "Measuring inconsistency in meta-analyses." Bmj **327**(7414): 557-560.
- Hirsch, S. R., W. Kissling, J. Bauml and R. O'Connor (2002). "A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia." The Journal of clinical psychiatry **63**(6): 516-523.
- Hwang, T. J., S.-M. Lee, H.-J. Sun, H.-N. Lin, S.-J. Tsai, Y.-C. Lee and Y.-S. Chen (2003). "Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients: a double-blind pilot study in Taiwan." Journal of the Formosan Medical Association **102**(1): 30-36.

- Iffland, J. R., D. Lockhofen, H. Gruppe, B. Gallhofer, G. Sammer and B. Hanewald (2015). "Validation of the German Version of the Social Functioning Scale (SFS) for Schizophrenia." *PloS one* **10**(4): e0121807.
- Jones, P. B., T. R. Barnes, L. Davies, G. Dunn, H. Lloyd, K. P. Hayhurst, R. M. Murray, A. Markwick and S. W. Lewis (2006). "Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1)." *Archives of general psychiatry* **63**(10): 1079-1087.
- Jones, S. H., G. Thornicroft, M. Coffey and G. Dunn (1995). "A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF)." *The British Journal of Psychiatry* **166**(5): 654-659.
- Juckel, G., D. Schaub, N. Fuchs, U. Naumann, I. Uhl, H. Witthaus, L. Hargarter, H.-W. Bierhoff and M. Brüne (2008). "Validation of the Personal and Social Performance (PSP) Scale in a German sample of acutely ill patients with schizophrenia." *Schizophrenia research* **104**(1): 287-293.
- Kahn, R. S., W. W. Fleischhacker, H. Boter, M. Davidson, Y. Vergouwe, I. P. Keet, M. D. Gheorghe, J. K. Rybakowski, S. Galderisi and J. Libiger (2008). "Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial." *The Lancet* **371**(9618): 1085-1097.
- Kane, J., F. Canas, M. Kramer, L. Ford, C. Gassmann-Mayer, P. Lim and M. Eerdeken (2007). "Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial." *Schizophrenia research* **90**(1): 147-161.
- Kane, J. M., A. Skuban, J. Ouyang, M. Hobart, S. Pfister, R. D. McQuade, M. Nyilas, W. H. Carson, R. Sanchez and H. Eriksson (2015). "A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia." *Schizophrenia research* **164**(1): 127-135.
- Kapur, S., R. Zipursky, C. Jones, G. Remington and S. Houle (2000). "Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia." *American Journal of Psychiatry* **157**(4): 514-520.
- Kinon, B. J., D. L. Noordsy, H. Liu-Seifert, A. H. Gulliver, H. Ascher-Svanum and S. Kollack-Walker (2006). "Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning." *Journal of clinical psychopharmacology* **26**(5): 453-461.
- Knippschild, S., C. Baulig and F. Krummenauer (2015). "Heterogenität in Meta-Analysen – kein Vergleich von Äpfeln und Birnen erlaubt ..." *Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie* **02**: 224-229.
- Laborde, C. (2000). "Multicentre, double blind, parallel-group comparative study of zotepine versus haloperidol, evaluating costs, quality of life and efficacy in patients with chronic or subchronic schizophrenia. ." *Clinical report (Knoll Laboratories)*.
- Lacey, M., M. B. Jayaram and C. Esbensen (2013). "Zuclopenthixol versus placebo for schizophrenia." *status and date: New, published in*(6).
- Lehman, A. F., J. A. Lieberman, L. B. Dixon, T. H. McGlashan, A. L. Miller, D. O. Perkins, J. Kreyenbuhl, J. S. McIntyre, S. C. Charles and K. Altshuler (2004). "Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia." *American Journal of psychiatry* **161**(2 SUPPL.).

- Leucht, S. (2007). Therapie der Schizophrenie: evidenzbasierte Behandlung, Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- Leucht, S., A. Cipriani, L. Spinesi, D. Mavridis, D. Örey, F. Richter, M. Samara, C. Barbui, R. R. Engel and J. R. Geddes (2013). "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis." The Lancet **382**(9896): 951-962.
- Leucht, S., C. Corves, D. Arbter, R. R. Engel, C. Li and J. M. Davis (2009). "Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis." The Lancet **373**(9657): 31-41.
- Leucht, S. and B. Hartung (2002). "Perazine for schizophrenia." Cochrane Database Syst Rev2006 (2): CD002832.
- Leucht, S. and B. Hartung (2005a). Benperidol for schizophrenia.
- Leucht, S., S. Heres, J. Hamann and J. M. Kane (2008). "Methodological issues in current antipsychotic drug trials." Schizophrenia bulletin **34**(2): 275-285.
- Leucht, S., J. M. Kane, W. Kissling, J. Hamann, E. Etschel and R. R. Engel (2005b). "What does the PANSS mean?" Schizophrenia research **79**(2): 231-238.
- Leucht, S., C. Leucht, M. Huhn, A. Chaimani, D. Mavridis, B. Helfer, M. Samara, M. Rabaioli, S. Bäcker and A. Cipriani (2017). "Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors." American journal of psychiatry: appi. ajp. 2017.16121358.
- Leucht, S., G. Pitschel-Walz, D. Abraham and W. Kissling (1999). "Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials." Schizophrenia research **35**(1): 51-68.
- Leucht, S., M. Tardy, K. Komossa, S. Heres, W. Kissling, G. Salanti and J. M. Davis (2012). "Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." The Lancet **379**(9831): 2063-2071.
- Leucht, S., K. Wahlbeck, J. Hamann and W. Kissling (2003). "New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis." The Lancet **361**(9369): 1581-1589.
- Lewis, S. and M. Clarke (2001). "Forest plots: trying to see the wood and the trees." BMJ: British Medical Journal **322**(7300): 1479.
- Lieberman, J. A., M. Phillips, H. Gu, S. Stroup, P. Zhang, L. Kong, Z. Ji, G. Koch and R. M. Hamer (2003). "Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine." Neuropsychopharmacology **28**(5): 995-1010.
- Lieberman, J. A., T. S. Stroup, J. P. McEvoy, M. S. Swartz, R. A. Rosenheck, D. O. Perkins, R. S. Keefe, S. M. Davis, C. E. Davis and B. D. Lebowitz (2005). "Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia." New England Journal of Medicine **353**(12): 1209-1223.
- Loo, H., M. Poirier-Littre, M. Theron, W. Rein and O. Fleurot (1997). "Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia." The British Journal of Psychiatry **170**(1): 18-22.

- Lundh, A., J. Kowalski, C. J. Sundberg, C. Gumpert and M. Landén (2010). "Children's Global Assessment Scale (CGAS) in a naturalistic clinical setting: Inter-rater reliability and comparison with expert ratings." Psychiatry Research **177**(1): 206-210.
- Maat, A., W. Cahn, H. J. Gijsman, J. E. Hovens, R. S. Kahn and A. Aleman (2014). "Open, randomized trial of the effects of aripiprazole versus risperidone on social cognition in schizophrenia." European Neuropsychopharmacology **24**(4): 575-584.
- Marder, S. R., M. Kramer, L. Ford, E. Eerdeken, P. Lim, M. Eerdeken and A. Lowy (2007). "Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study." Biological psychiatry **62**(12): 1363-1370.
- Marques, L. d. O., B. Soares and M. Silva de Lima (2004). "Trifluoperazine for schizophrenia." The Cochrane Library.
- Matar, H. E. and M. Q. Almerie (2007). "Fluphenazine (oral) versus placebo for schizophrenia." status and date: Edited (no change to conclusions), published in(6).
- Meltzer, H. Y., W. V. Bobo, A. Roy, K. Jayathilake, Y. Chen, A. Ertugrul, A. E. A. Yagcioglu and J. G. Small (2008). "A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia." The Journal of clinical psychiatry **69**(2): 274-285.
- Miyamoto, S., G. E. Duncan, C. Marx and J. Lieberman (2005). "Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs." Molecular psychiatry **10**(1): 79-104.
- Möller, H.-J., G. Laux, A. Deister and H. Braun-Scharm (2005). Psychiatrie und psychotherapie, Springer.
- Möller, H.-J., M. Riedel, M. Jäger, F. Wickelmaier, W. Maier, K.-U. Kühn, G. Buchkremer, I. Heuser, J. Klosterkötter and M. Gastpar (2008). "Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia." International Journal of Neuropsychopharmacology **11**(7): 985-997.
- Montgomery, S., M. Green, R. Rimon, L. Heikkilä, R. Forsström, S. Hirsch, C. Hallstrom, H. Hippus, R. Naber and M. Khan (1992). "Inadequate treatment response to des - enkephalin - gamma - endorphin compared with thioridazine and placebo in schizophrenia." Acta Psychiatrica Scandinavica **86**(2): 97-103.
- Morosini, P., L. Magliano, L. Brambilla, S. Ugolini and R. Pioli (2000). "Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM - IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning." Acta Psychiatrica Scandinavica **101**(4): 323-329.
- Mortimer, A., S. Martin, H. Lõo and J. Peuskens (2004). "A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia." International clinical psychopharmacology **19**(2): 63-69.
- Mothi, M. and S. Sampson (2013). "Pimozide for schizophrenia or related psychoses." The Cochrane Library.
- Mozes, T., T. Ebert, S.-E. Michal, B. Spivak and A. Weizman (2006). "An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia." Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology **16**(4): 393-403.

- Mucci, A., P. Rucci, P. Rocca, P. Bucci, D. Gibertoni, E. Merlotti, S. Galderisi and M. Maj (2014). "The Specific Level of Functioning Scale: Construct validity, internal consistency and factor structure in a large Italian sample of people with schizophrenia living in the community." Schizophrenia research **159**(1): 144-150.
- Mueser, K. T. E. and N. E. Tarrier (1998). Handbook of social functioning in schizophrenia, Allyn & Bacon.
- Nasrallah, H., P. Morosini and D. D. Gagnon (2008). "Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia." Psychiatry research **161**(2): 213-224.
- Nowakowski, C., W. A. Kaufmann, C. Adlassnig, H. Maier, K. Salimi, K. A. Jellinger and J. Marksteiner (2002). "Reduction of chromogranin B-like immunoreactivity in distinct subregions of the hippocampus from individuals with schizophrenia." Schizophrenia research **58**(1): 43-53.
- Patrick, D. L., T. Burns, P. Morosini, M. Rothman, D. D. Gagnon, D. Wild and I. Adriaenssen (2009). "Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia." Current medical research and opinion **25**(2): 325-338.
- Patterson, T. L. and B. T. Mausbach (2010). "Measurement of functional capacity: a new approach to understanding functional differences and real-world behavioral adaptation in those with mental illness." Annual review of clinical psychology **6**: 139.
- Patterson, T. L., S. Moscona, C. L. McKibbin, K. Davidson and D. V. Jeste (2001). "Social skills performance assessment among older patients with schizophrenia." Schizophrenia research **48**(2): 351-360.
- Peuskens, J., P. Bech, H.-J. Möller, R. Bale, O. Fleurot, W. Rein and A. S. Group (1999). "Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia." Psychiatry research **88**(2): 107-117.
- Potkin, S. G., P. J. Weiden, A. D. Loebel, L. E. Warrington, E. J. Watsky and C. O. Siu (2009). "Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol." International Journal of Neuropsychopharmacology **12**(9): 1233-1248.
- Rybarczyk, B. (2011). Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS). Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. J. S. Kreutzer, J. DeLuca and B. Caplan. New York, NY, Springer New York: 2313-2313.
- Sacchetti, E., A. Galluzzo, P. Valsecchi, F. Romeo, B. Gorini, L. Warrington and M. S. Group (2009). "Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study." Schizophrenia research **113**(1): 112-121.
- Samara, M. T., M. Dold, M. Gianatsi, A. Nikolakopoulou, B. Helfer, G. Salanti and S. Leucht (2016). "Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis." JAMA psychiatry **73**(3): 199-210.
- San, L., A. Ciudad, E. Álvarez, J. Bobes and I. Gilaberte (2007). "Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study." European Psychiatry **22**(8): 490-498.

- Savitz, A. J., R. Lane, I. Nuamah, S. Gopal and D. Hough (2015). "Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: a randomized, double-blind study." Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry **54**(2): 126-137. e121.
- Schaub, D. and G. Juckel (2011). "PSP-Skala–Deutsche Version der Personal and Social Performance Scale." Der Nervenarzt **82**(9): 1178-1184.
- Schneider, L. C. and E. L. Struening (1983). SLOF: a behavioral rating scale for assessing the mentally ill. Social Work Research and Abstracts, Oxford University Press.
- Schutte, N. S. and J. M. Malouff (2013). Sourcebook of adult assessment strategies, Springer Science & Business Media.
- Sechter, D., J. Peuskens, O. Fleurot, W. Rein and Y. Lecrubier (2002). "Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study." Neuropsychopharmacology **27**(6): 1071-1081.
- Shaffer, D., M. S. Gould, J. Brasic, P. Ambrosini, P. Fisher, H. Bird and S. Aluwahlia (1983). "A children's global assessment scale (CGAS)." Archives of General psychiatry **40**(11): 1228-1231.
- Shen, X., J. Xia and C. E. Adams (2012). "Flupenthixol versus placebo for schizophrenia." Cochrane Database of Systematic Reviews(11).
- Siebert, S., J. Seo, E. J. Kwon, A. Rudenko, S. Cho, W. Wang, Z. Flood, A. J. Martorell, M. Ericsson and A. E. Mungenast (2016). "Addendum: The schizophrenia risk gene product miR-137 alters presynaptic plasticity." Nature Neuroscience **19**(8): 1115-1115.
- Silvestri, S., M. V. Seeman, J.-C. Negrete, S. Houle, C. Shammi, G. J. Remington, S. Kapur, R. B. Zipursky, A. A. Wilson and B. K. Christensen (2000). "Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study." Psychopharmacology **152**(2): 174-180.
- Siskind, D., L. McCartney, R. Goldschlager and S. Kisely (2016). "Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis." The British Journal of Psychiatry: bjp. bp. 115.177261.
- Smith, G. N., T. S. Ehmann, S. W. Flynn, G. W. MacEwan, K. Tee, L. C. Kopala, A. E. Thornton, C. H. Schenk and W. G. Honer (2011). "The assessment of symptom severity and functional impairment with DSM-IV Axis V." Psychiatric Services.
- Soares, B. G., M. Fenton and P. Chue (1999). "Sulpiride for schizophrenia." The Cochrane Library.
- Startup, M., M. C. Jackson and S. Bendix (2002). "The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF)." British Journal of Clinical Psychology **41**(4): 417-422.
- Stovold, E., D. Beecher, R. Foxlee and A. Noel-Storr (2014). "Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram." Systematic reviews **3**(1): 54.
- Tandon, R., M. S. Keshavan and H. A. Nasrallah (2008). "Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology." Schizophrenia research **102**(1): 1-18.
- Tzimos, A., V. Samokhvalov, M. Kramer, L. Ford, C. Gassmann-Mayer, P. Lim and M. Eerdeken (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." The American Journal of Geriatric Psychiatry **16**(1): 31-43.

Velligan, D. I., T. J. Prihoda, D. Sui, J. L. Ritch, N. Maples and A. L. Miller (2003). "The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings." Journal of Clinical Psychiatry **64**(5): 524-531.

Voruganti, L., A. Awad, G. Parker, C. Forrest, Y. Usmani, M. Fernando and S. Senthilal (2007). "Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine." Schizophrenia research **96**(1): 146-155.

Wahlbeck, K., M. Cheine and M. Essali (1999). "Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia." Cochrane Database Syst Rev **4**.

Wahlbeck, K., M. Cheine, K. Tuisaku, A. Ahokas, G. Joffe and R. Rimón (2000). "Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized pilot study." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **24**(6): 911-922.

Wang, J. and S. Sampson (2014). "Sulpiride versus placebo for schizophrenia." The Cochrane Library.

Ware, J. E. (1992). "Measures for a new era of health assessment."

Wetzel, H., G. Gründer, A. Hillert, M. Philipp, W. Gattaz, H. Sauer, G. Adler, J. Schröder, W. Rein and O. Benkert (1998). "Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology—a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist." Psychopharmacology **137**(3): 223-232.

Wetzel, H., U. v Bardeleben, F. Holsboer and O. Benkert (1991). "Zotepin versus Perazin bei Patienten mit paranoider Schizophrenie: eine doppelblind-kontrollierte Wirksamkeitsprüfung." Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie **59**(S 1): 23-29.

World-Health-Organization (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, Geneva: World Health Organization.

Worley, L. (2017). "Neuroscience-based nomenclature (NbN)." The Lancet Psychiatry **4**(4): 272-273.

Zani, B., B. McFarland, M. Wachal, S. Barker and N. Barron (1999). "Statewide replication of predictive validation for the Multnomah Community Ability Scale." Community Mental Health Journal **35**(3): 223-229.

Zhong, K. X., D. E. Sweitzer, R. M. Hamer and J. A. Lieberman (2006). "Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study." The Journal of clinical psychiatry **67**(7): 1093-1103.

Zohar, J., S. Stahl, H.-J. Moller, P. Blier, D. Kupfer, S. Yamawaki, H. Uchida, M. Spedding, G. M. Goodwin and D. Nutt (2015). "A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature." European Neuropsychopharmacology **25**(12): 2318-2325.

Zohar, J., S. Stahl, H. Moller, P. Blier, D. Kupfer, S. Yamawaki, H. Uchida, G. Goodwin and D. Nutt (2014). "Neuroscience-Based Nomenclature."

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen Studien in alphabetischer Reihenfolge.....	19
Tabelle 2: Charakteristika der Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus (Adaptiert nach Burns (Burns et al. 2007)).....	57
Tabelle 3: Häufigkeit der verwendeten Skalen zur Erfassung des sozialen Funktionsniveaus	62

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prisma Diagramm zur systematischen Literaturrecherche (Stovold et al. 2014). ⁽¹⁻¹⁶⁾ : Zusätzlich untersuchte Quellen (Soares et al. 1999; Wahlbeck et al. 1999; Leucht et al. 2002; Marques et al. 2004; Leucht et al. 2005a; Chakrabarti et al. 2007; Fenton et al. 2007; Matar et al. 2007; Asenjo et al. 2010; Shen et al. 2012; Adams et al. 2013; Lacey et al. 2013; Mothi et al. 2013; Adams et al. 2014; Wang et al. 2014; Hartung et al. 2015).....	18
Abbildung 2: Risiko für Bias: Bewertungen der Reviewer hinsichtlich der methodischen Qualität der Studien. Jedes Item des Cochrane Risk of Bias Tools dargestellt in Prozent aller inkludierter Studien. Grüne Balken: Niedriges Biasrisiko; Gelbe Balken: Biasrisiko unklar; Rote Balken: Hohes Biasrisiko (Erstellt mit dem Review Manager 5.3).....	55
Abbildung 3: Risiko für Bias: Bewertungen der Reviewer hinsichtlich der methodischen Qualität der Studien. Auflistung der einzelnen Items des Cochrane Risk of Bias Tools für jede Studie. Grüner Punkt: Niedriges Biasrisiko; Gelber Punkt: Biasrisiko unklar; Roter Punkt: Hohes Biasrisiko (Erstellt mit dem Review Manager 5.3)	56
Abbildung 4: Vergleich aller Antipsychotika mit Placebo (Random-Effects-Model).....	63
Abbildung 5: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Placebo (Random-Effects-Model).....	63
Abbildung 6: Subgruppenanalyse des Vergleichs Verum mit Placebo (Random-Effects-Model)	64
Abbildung 7: Vergleich der Antipsychotika der ersten mit denen der zweiten Generation (Random-Effects-Model). FGA = Antipsychotika der 1. Generation; SGA = Antipsychotika der 2. Generation....	65

Abbildung 8: Vergleich der einzelnen Antipsychotika der ersten mit der zweiten Generation (Random-Effects-Model). FGA = Antipsychotika der 1. Generation; SGA = Antipsychotika der 2. Generation	65
Abbildung 9: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Antipsychotika der ersten mit denen der zweiten Generation (Random-Effects-Model). FGA = Antipsychotika der 1. Generation; SGA = Antipsychotika der 2. Generation.....	66
Abbildung 10: Vergleich von Amisulprid mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model).....	67
Abbildung 11: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Amisulprid (Random-Effects-Model)	68
Abbildung 12: Vergleich von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model).....	69
Abbildung 13: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Aripiprazol (Random-Effects-Model)	69
Abbildung 14: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	69
Abbildung 15: Vergleich von Clozapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	70
Abbildung 16: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Clozapin (Random-Effects-Model).....	71
Abbildung 17: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Clozapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model).....	71
Abbildung 18: Vergleich von Haloperidol mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	72
Abbildung 19: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Haloperidol (Random-Effects-Model).....	73
Abbildung 20: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Haloperidol mit anderen Antipsychotika(Random-Effects-Model)	73
Abbildung 21: Vergleich von Olanzapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	74
Abbildung 22: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Olanzapin (Random-Effects-Model).....	75
Abbildung 23: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Olanzapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	75
Abbildung 24: Vergleich von Paliperidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model).....	76
Abbildung 25: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Paliperidon (Random-Effects-Model)	77

Abbildung 26: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Paliperidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	77
Abbildung 27: Vergleich von Quetiapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model). Der Terminus „Any“ steht hierbei für den Vergleich von Quetiapin mit konventionellen Antipsychotika..	78
Abbildung 28: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Quetiapin (Random-Effects-Model). Der Terminus „Any“ steht hierbei für den Vergleich von Quetiapin mit konventionellen Antipsychotika..	78
Abbildung 29: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Quetiapin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	79
Abbildung 30: Vergleich von Risperidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	80
Abbildung 31: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Risperidon (Random-Effects-Model)	80
Abbildung 32: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Risperidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	81
Abbildung 33: Vergleich von Ziprasidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	82
Abbildung 34: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Ziprasidon (Random-Effects-Model).....	83
Abbildung 35: Subgruppenanalyse des Vergleichs von Ziprasidon mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model)	83
Abbildung 36: Vergleich von Zotepin mit anderen Antipsychotika (Random-Effects-Model).....	84
Abbildung 37: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Zotepin (Random-Effects-Model)	84
Abbildung 38: Funnel-Plot für den Vergleich von Antipsychotikum mit Placebo: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. Weißer Raute: Ursprüngliche Effektstärke; Schwarze Raute: Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode	86
Abbildung 39: Funnel-Plot für den Vergleich von Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. Weißer Raute: Ursprüngliche Effektstärke; Schwarze Raute: Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode	87
Abbildung 40: Funnel-Plot für den Vergleich von Amisulprid mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. Weißer Raute:	

Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode. Schwarze Punkte: Rechnerisch hinzugefügte Studien88

Abbildung 41: Funnel-Plot für den Vergleich von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode. Schwarze Punkte: Rechnerisch hinzugefügte Studien89

Abbildung 42: Funnel-Plot für den Vergleich von Aripiprazol mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode; **Schwarzer Punkt:** Rechnerisch hinzugefügte Studie.90

Abbildung 43: Funnel-Plot für den Vergleich von Haloperidol mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode91

Abbildung 44: Funnel-Plot für den Vergleich von Olanzapin mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode; **Schwarzer Punkt:** Rechnerisch hinzugefügte Studie92

Abbildung 45: Funnel-Plot für den Vergleich von Paliperidon mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode93

Abbildung 46: Funnel-Plot für den Vergleich von Quetiapin mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode94

Abbildung 47: Funnel-Plot für den Vergleich von Risperidon mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke. **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode.95

Abbildung 48: Funnel-Plot für den Vergleich von Ziprasidon mit anderen Antipsychotika: Die Effektstärken (Hedges g) sind gegen den Standardfehler (Standard Error) aufgetragen. **Weißer Raute:** Ursprüngliche Effektstärke; **Schwarze Raute:** Neue Effektstärke nach Anwendung der Trim-and-Fill Methode. **Schwarzer Punkt:** Rechnerisch hinzugefügte Studie96

9 Suchbegriffe

Nachfolgend die Auflistung der Suchalgorithmen, aufgliedert nach der jeweiligen Datenbank

(Stand: April 2016)

Medline (Ovid SP):

- 1 Benperidol/ or Chlorpromazine/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Flupenthixol/ or Fluphenazine/ or Fluspirilene/ or Haloperidol/ or Methotrimeprazine/ or Loxapine/ or Molindone/ or Penfluridol/ or Perazine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixene/ or Trifluoperazine/ or Clopenthixol/ (53027)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (57996)
- 3 or/1-2 (75450)
- 4 exp schizophrenia/ (90375)
- 5 exp Paranoid Disorders/ (3848)
- 6 schizo\$.mp. (142254)
- 7 hebephreni\$.mp. (269)
- 8 oligophreni\$.mp. (1063)
- 9 psychotic\$.mp. (52549)
- 10 psychosis\$.mp. (27356)
- 11 psychoses\$.mp. (19225)
- 12 or/4-11 (190571)
- 13 exp clinical trial/ (848995)
- 14 exp randomized controlled trials/ (104559)
- 15 exp cross-over studies/ (37337)
- 16 randomized controlled trial.pt. (413628)
- 17 clinical trial.pt. (506934)
- 18 controlled clinical trial.pt. (91880)
- 19 (clinic\$ adj2 trial).mp. (626861)
- 20 (random\$ adj5 control\$ adj5 trial\$).mp. (558179)
- 21 (crossover or cross-over).mp. (75106)
- 22 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (194708)
- 23 randomi\$.mp. (662230)
- 24 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (188450)
- 25 or/13-24 (1227013)
- 26 3 and 12 and 25 (6235)

Embase (Ovid SP):

- 1 Amisulpride/ or Aripiprazole/ or Asenapine/ or Benperidol/ or Cariprazine/ or Chlorpromazine/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Flupenthixol/ or Fluphenazine/ or Fluspirilene/ or Haloperidol/ or Iloperidone/ or Levomepromazine/ or Loxapine/ or Lurasidone/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Paliperidone/ or Quetiapine/ or Penfluridol/ or Perazine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sertindole/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Tiotixene/ or Trifluoperazine/ or Ziprasidone/ or Zotepine/ or Zuclopenthixol/ (152999)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (74033)
- 3 or/1-2 (158893)
- 4 exp schizophrenia/ (155870)
- 5 exp psychosis/ (237897)
- 6 schizo\$.mp. (193407)
- 7 hebephreni\$.mp. (886)
- 8 oligophreni\$.mp. (1751)
- 9 psychotic\$.mp. (42618)
- 10 psychosis.mp. (106362)
- 11 psychoses.mp. (15300)
- 12 or/4-11 (292703)
- 13 (clin\$ adj2 trial).mp. (1076067)
- 14 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (229615)
- 15 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (131723)
- 16 randomi\$.mp. (812372)
- 17 crossover.mp. (72899)
- 18 exp randomized-controlled-trial/ (387971)
- 19 exp crossover-procedure/ (44662)
- 20 exp randomization/ (68369)
- 21 or/13-20 (1575996)
- 22 3 and 12 and 21 (12477)

PsycINFO:

- 1 Aripiprazole/ or Chlorpromazine/ or Clozapine/ or Fluphenazine/ or Haloperidol/ or Loxapine/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Quetiapine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixene/ or Trifluoperazine/ (17820)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or 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. (28484)
- 3 or/1-2 (28598)
- 4 exp schizophrenia/ (76809)
- 5 exp Schizoaffective Disorder/ (2704)
- 6 exp schizophreniform disorder/ (331)

- 7 schizo\$.mp. (115958)
- 8 exp psychosis/ (97832)
- 9 hebephreni\$.mp. (533)
- 10 oligophreni\$.mp. (520)
- 11 psychotic\$.mp. (39815)
- 12 psychosis.mp. (44883)
- 13 psychoses.mp. (14696)
- 14 or/4-13 (160580)
- 15 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (21413)
- 16 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (33690)
- 17 randomi\$.mp. (57472)
- 18 crossover.mp. (5787)
- 19 or/15-18 (95516)
- 20 3 and 14 and 19 (2640)

Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL):

- #1 MeSH descriptor: [Benperidol] this term only
- #2 MeSH descriptor: [Chlorpromazine] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Clopenthixol] this term only
- #4 MeSH descriptor: [Clozapine] this term only
- #5 MeSH descriptor: [Flupenthixol] this term only
- #6 MeSH descriptor: [Fluphenazine] this term only
- #7 MeSH descriptor: [Fluspirilene] this term only
- #8 MeSH descriptor: [Haloperidol] this term only
- #9 MeSH descriptor: [Methotrimeprazine] this term only
- #10 MeSH descriptor: [Loxapine] this term only
- #11 MeSH descriptor: [Molindone] this term only
- #12 MeSH descriptor: [Penfluridol] this term only
- #13 MeSH descriptor: [Perazine] this term only
- #14 MeSH descriptor: [Perphenazine] this term only
- #15 MeSH descriptor: [Pimozide] this term only
- #16 MeSH descriptor: [Risperidone] this term only
- #17 MeSH descriptor: [Sulpiride] this term only
- #18 MeSH descriptor: [Thioridazine] this term only
- #19 MeSH descriptor: [Thiothixene] this term only
- #20 MeSH descriptor: [Trifluoperazine] this term only
- #21 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or lloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #22 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees
- #24 MeSH descriptor: [Paranoid Disorders] explode all trees
- #25 (schizo* or hebephrenic* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #26 #23 or #24 or #25
- #27 #22 and #26 in Trials = 5403

Pubmed:

#34 Search (#10 and #19 and #30) 5017
#30 Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])) 914570
#19 Search (#15 or #18) 181184
#18 Search ("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh] 117951
#15 Search (schizo*[Title/Abstract] OR hebephrenic*[Title/Abstract] OR oligophreni*[Title/Abstract] OR psychotic*[Title/Abstract] OR psychosis[Title/Abstract] OR psychoses[Title/Abstract]) 154188
#10 Search (#3 or #4) 76660
#4 Search (Amisulpride[Title/Abstract] OR Aripiprazole[Title/Abstract] OR Asenapine[Title/Abstract] OR Benperidol[Title/Abstract] OR Cariprazine[Title/Abstract] OR Chlorpromazine[Title/Abstract] OR Clopenthixol[Title/Abstract] OR Clozapine[Title/Abstract] OR Flupenthixol[Title/Abstract] OR Fluphenazine[Title/Abstract] OR Fluspirilene[Title/Abstract] OR Haloperidol[Title/Abstract] OR Iloperidone[Title/Abstract] OR Levomepromazine[Title/Abstract] OR Loxapine[Title/Abstract] OR Lurasidone[Title/Abstract] OR Molindone[Title/Abstract] OR Olanzapine[Title/Abstract] OR Paliperidone[Title/Abstract] OR Quetiapine[Title/Abstract] OR Penfluridol[Title/Abstract] OR Perazine[Title/Abstract] OR Perphenazine[Title/Abstract] OR Pimozide[Title/Abstract] OR Risperidone[Title/Abstract] OR Sertindole[Title/Abstract] OR Sulpiride[Title/Abstract] OR Thioridazine[Title/Abstract] OR Thiothixene[Title/Abstract] OR Trifluoperazine[Title/Abstract] OR Ziprasidone[Title/Abstract] OR Zotepine[Title/Abstract] OR Zuclopenthixol[Title/Abstract]) 61098
#3 Search ("sultopride" [Supplementary Concept] or "aripiprazole" [Supplementary Concept] or "Asenapine" [Supplementary Concept] or "Benperidol"[Mesh] or "cariprazine" [Supplementary Concept] or "Chlorpromazine"[Mesh] or "Clopenthixol"[Mesh] or "Clozapine"[Mesh] or "Flupenthixol"[Mesh] or "Fluphenazine"[Mesh] or "Fluspirilene"[Mesh] or "Haloperidol"[Mesh] or "iloperidone" [Supplementary Concept] or "Methotrimeprazine"[Mesh] or "Loxapine"[Mesh] or "lurasidone" [Supplementary Concept] or "Molindone"[Mesh] or "olanzapine" [Supplementary Concept] or "paliperidone" [Supplementary Concept] or "quetiapine" [Supplementary Concept] or "Penfluridol"[Mesh] or "Perazine"[Mesh] or "Perphenazine"[Mesh] or "Pimozide"[Mesh] or "Risperidone"[Mesh] or "sertindole" [Supplementary Concept] or "Sulpiride"[Mesh] or "Thioridazine"[Mesh] or "Thiothixene"[Mesh] or "Trifluoperazine"[Mesh] or "ziprasidone" [Supplementary Concept] or "zotepine" [Supplementary Concept] or "Clopenthixol"[Mesh]) 58388

Biosis:

12 2,058 #11 AND #10 AND #9
Indexes=BCI Timespan=All years
11 66,377 TOPIC: (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol)
Indexes=BCI Timespan=All years
10 139,701 TOPIC: (schizo* or hebephrenic* OR oligophreni* OR psychotic* OR psychosis OR psychoses)
Indexes=BCI Timespan=All years

9 335,679 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #2 OR #1
 Indexes=BCI Timespan=All years
 # 8 35,879 TS=crossover* OR TI=crossover*
 Indexes=BCI Timespan=All years
 # 7 399 TS=(randomi* Near/1 assign*) or TI=(randomi* Near/1 assign*)
 Indexes=BCI Timespan=All years
 # 6 63 TS=(randomi* Near/1 allocate*) or TI=(randomi* Near/1 allocate*)
 Indexes=BCI Timespan=All years
 # 5 112,231 #4 AND #3
 Indexes=BCI Timespan=All years
 # 4 203,935 TS=(mask* OR blind*) OR TI=(mask* OR blind*)
 Indexes=BCI Timespan=All years
 # 3 2,029,720 TS=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*) OR TI=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*)
 Indexes=BCI Timespan=All years
 # 2 273,193 TI=(randomi*) OR TS=(randomi*)
 Indexes=BCI Timespan=All years
 # 1 139,610 TS=(Randomized clinical trial*) OR TI=(Randomized clinical trial*)
 Indexes=BCI Timespan=All years

Clinicaltrials.gov:

Amisulpride and schizophrenia and randomised = 2
 Aripiprazole and schizophrenia and randomised = 3
 Asenapine and schizophrenia and randomised = 0
 Benperidol and schizophrenia and randomised = 0
 Cariprazine and schizophrenia and randomised = 0
 Chlorpromazine and schizophrenia and randomised = 1
 Clopenthixol and schizophrenia and randomised = 0
 Clozapine and schizophrenia and randomised = 6
 Flupenthixol and schizophrenia and randomised = 1
 Fluphenazine and schizophrenia and randomised = 1
 Fluspirilene and schizophrenia and randomised = 0
 Haloperidol and schizophrenia and randomised = 3
 Iloperidone and schizophrenia and randomised = 0
 Levomepromazine and schizophrenia and randomised = 0
 Loxapine and schizophrenia and randomised = 1
 Lurasidone and schizophrenia and randomised = 0
 Molindone and schizophrenia and randomised = 0
 Olanzapine and schizophrenia and randomised = 13
 Paliperidone and schizophrenia and randomised = 2
 Quetiapine and schizophrenia and randomised = 18
 Penfluridol and schizophrenia and randomised = 0
 Perazine and schizophrenia and randomised = 0
 Perphenazine and schizophrenia and randomised = 0
 Pimozide and schizophrenia and randomised = 0
 Risperidone and schizophrenia and randomised = 9
 Sertindole and schizophrenia and randomised = 4
 Sulpiride and schizophrenia and randomised = 1
 Thioridazine and schizophrenia and randomised = 0
 Thiothixene and schizophrenia and randomised = 0

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

Loxapine and schizoaffective and randomised = 0
Lurasidone and schizoaffective and randomised = 0
Molindone and schizoaffective and randomised = 0
Olanzapine and schizoaffective and randomised = 1
Paliperidone and schizoaffective and randomised = 0
Quetiapine and schizoaffective and randomised = 3
Penfluridol and schizoaffective and randomised = 0
Perazine and schizoaffective and randomised = 0
Perphenazine and schizoaffective and randomised = 0
Pimozide and schizoaffective and randomised = 0
Risperidone and schizoaffective and randomised = 1
Sertindole and schizoaffective and randomised = 1
Sulpiride and schizoaffective and randomised = 1
Thioridazine and schizoaffective and randomised = 0
Thiothixene and schizoaffective and randomised = 0
Trifluoperazine and schizoaffective and randomised = 0
Ziprasidone and schizoaffective and randomised = 0
Zotepine and schizoaffective and randomised = 0
Zuclopenthixol and schizoaffective and randomised = 0
Amisulpride and Psychosis and randomised = 3
Aripiprazole and Psychosis and randomised = 5
Asenapine and Psychosis and randomised = 0
Benperidol and Psychosis and randomised = 0
Cariprazine and Psychosis and randomised = 0
Chlorpromazine and Psychosis and randomised = 0
Clopenthixol and Psychosis and randomised = 0
Clozapine and Psychosis and randomised = 6
Flupenthixol and Psychosis and randomised = 1
Fluphenazine and Psychosis and randomised = 0
Fluspirilene and Psychosis and randomised = 0
Haloperidol and Psychosis and randomised = 8
Iloperidone and Psychosis and randomised = 0
Levomepromazine and Psychosis and randomised = 0
Loxapine and Psychosis and randomised = 1
Lurasidone and Psychosis and randomised = 1
Molindone and Psychosis and randomised = 0
Olanzapine and Psychosis and randomised = 14
Paliperidone and Psychosis and randomised = 2
Quetiapine and Psychosis and randomised = 35
Penfluridol and Psychosis and randomised = 0
Perazine and Psychosis and randomised = 0
Perphenazine and Psychosis and randomised = 1
Pimozide and Psychosis and randomised = 1
Risperidone and Psychosis and randomised = 8
Sertindole and Psychosis and randomised = 3
Sulpiride and Psychosis and randomised = 1
Thioridazine and Psychosis and randomised = 0
Thiothixene and Psychosis and randomised = 0
Trifluoperazine and Psychosis and randomised = 0
Ziprasidone and Psychosis and randomised = 2
Zotepine and Psychosis and randomised = 0

Zuclophenthixol and Psychosis and randomised = 0
Total = 177

WHO ICTRP:

Amisulpride and schizo* and random* = 8
Aripiprazole and schizo* and random* = 67
Asenapine and schizo* and random* = 20
Benperidol and schizo* and random* = 0
Cariprazine and schizo* and random* = 2
Chlorpromazine and schizo* and random* = 1
Clophenthixol and schizo* and random* = 0
Clozapine and schizo* and random* = 33
Flupenthixol and schizo* and random* = 1
Fluphenazine and schizo* and random* = 1
Fluspirilene and schizo* and random* = 1
Haloperidol and schizo* and random* = 26
Iloperidone and schizo* and random* = 5
Levomepromazine and schizo* and random* = 1
Loxapine and schizo* and random* = 2
Lurasidone and schizo* and random* = 19
Molindone and schizo* and random* = 0
Olanzapine and schizo* and random* = 98
Paliperidone and schizo* and random* = 65
Quetiapine and schizo* and random* = 81
Penfluridol and schizo* and random* = 0
Perazine and schizo* and random* = 0
Perphenazine and schizo* and random* = 4
Pimozide and schizo* and random* = 1
Risperidone and schizo* and random* = 135
Sertindole and schizo* and random* = 8
Sulpiride and schizo* and random* = 1
Thioridazine and schizo* and random* = 0
Thiothixene and schizo* and random* = 0
Trifluoperazine and schizo* and random* = 3
Ziprasidone and schizo* and random* = 16
Zotepine and schizo* and random* = 0
Zuclophenthixol and schizo* and random* = 2
Amisulpride and psycho* and random* = 2
Aripiprazole and psycho* and random* = 11
Asenapine and psycho* and random* = 5
Benperidol and psycho* and random* = 0
Cariprazine and psycho* and random* = 0
Chlorpromazine and psycho* and random* = 0
Clophenthixol and psycho* and random* = 0
Clozapine and psycho* and random* = 10
Flupenthixol and psycho* and random* = 1
Fluphenazine and psycho* and random* = 1
Fluspirilene and psycho* and random* = 0
Haloperidol and psycho* and random* = 12
Iloperidone and psycho* and random* = 0

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

10 Danksagungen

Im Besonderen möchte ich mich hier bei Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Stefan Leucht für die Überlassung des Themas und seine exzellente Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Seine aufbauenden Worte, nicht den Mut zu verlieren und auch in schwierigeren Momenten stetig weiter am Gelingen dieses Promotionsvorhabens zu arbeiten, haben mir viel Kraft gegeben und letztendlich entscheidend zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen. Auch die zahlreichen Schulungen und Unterweisungen, unter seiner Leitung, über Metaanalysen, systematische Reviews und Aufbau und Design von klinischen Studien haben viel zu meinem Verständnis dieses Themenkomplexes beigetragen und werden mir auch über diese Arbeit hinaus von großem Nutzen sein.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Maximilian Huhn für die große Hilfe bei der Suche und Aufbereitung der erforderlichen Rohdaten aus der Datenbank unserer Arbeitsgruppe bedanken. Darüber hinaus stand er mir immer mit fundierten und sehr hilfreichen Ratschlägen zur Seite und hatte bei Problemen immer ein offenes Ohr für mich.

Bei Herrn Dr. med. Johannes Schneider-Thoma bedanke ich mich herzlich für die Unterweisung in die Benutzung der Statistiksoftware und denke mit Freude an die gemeinsame Zeit in unserer

Arbeitsgruppe zurück. Unsere unzähligen fachlichen Gespräche haben mir viel Inspiration und geistige Anregung gegeben.

Ferner bedanke ich mich herzlich bei den Teammitgliedern unserer Arbeitsgruppe, Frau Susanne Bächer, Herrn Dr. med. Maximilian Huhn, Herrn Dr. med. Phillip Rothe und Herrn Dr. med. Johannes Schneider-Thoma, für die tatkräftige Unterstützung bei der für diese Arbeit erforderlichen Doppelextraktion der Studien.

Auch möchte ich mich an dieser Stelle im Besonderen bei meinem Mentor und guten Freund Herrn Dr.-Ing. Marc Hoffstetter bedanken, der durch seine Beratung, seinen unermüdlichen Zuspruch und die ermutigenden Worte einen gewichtigen Beitrag auf das Gelingen dieser Dissertation hatte.

Großer Dank gebührt unbedingt auch meinen Eltern Barbara Rabaioli-Fischer und Giovanni Rabaioli sowie meinem Bruder Julian Lechner, deren Beistand und Geduld mich bis zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitet haben.