

Metaanalyse zur Dosierung der antipsychotischen Therapie in der Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie

Sofia Marie Gräfin von Luxburg

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht

2. Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Cornelius Strube

Die Dissertation wurde am 08.03.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.08.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
Vorwort.....	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition der Schizophrenie.....	1
1.2 Verlaufsformen der Schizophrenie.....	2
1.3 Definitionen von Rückfall	4
1.4 Antipsychotika.....	4
1.4.1 Einteilung und Wirkmechanismus.....	4
1.4.2 Anwendungsgebiete.....	7
1.4.3 Antipsychotika in der Erhaltungstherapie der Schizophrenie	7
1.5 Dose-Response-Metaanalyse.....	9
1.6 Zielsetzung dieser Arbeit.....	12
2 Methoden.....	13
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.1.1 Studiendesign.....	13
2.1.2 Studienpopulation.....	14
2.1.3 Studienmedikation	15
2.1.4 Weitere Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2 Outcomes.....	17
2.3 Literatursuche und Suchstrategie.....	18
2.4 Datenextraktion	20
2.5 Verzerrungsrisikobewertung/Bewertung des Risikos für Bias.....	21

2.6	Statistische Analyse.....	22
2.6.1	Methodik.....	22
2.6.2	Kontinuierliche und dichotome Variablen	23
2.6.3	Effektstärke.....	23
2.6.4	Graphische Darstellung und Interpretation der Graphen.....	24
2.6.5	Sensitivitätsanalyse.....	25
2.6.6	Subgruppenanalysen.....	26
2.6.7	Heterogenität	26
2.6.8	Publikationsbias.....	27
2.6.9	Software.....	28
2.7	Veröffentlichung der Ergebnisse.....	28
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Literatursuche und Studienauswahl.....	28
3.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	30
3.3	<i>Risk of Bias</i> Bewertung/Verzerrungsrisikobewertung.....	38
3.4	Transferieren von Medikationsdosierungen in Äquivalentsdosierungen	42
3.4.1	Umrechnung der Wirkstoffe in Risperidonäquivalente.....	43
3.4.2	Umrechnung von Depotdosierungen in Risperidonäquivalente.....	45
3.5	Dosis-Response-Kurven zu den einzelnen Antipsychotika.....	46
3.5.1	Aripiprazol.....	46
3.5.2	Fluphenazin Depot.....	51
3.5.3	Haloperidol	55
3.5.4	Olanzapin.....	60
3.5.5	Paliperidon.....	66
3.5.6	Quetiapin	69
3.5.7	Ziprasidon.....	73
3.5.8	Weitere Antipsychotika	77

3.6	Gepoolte Dose-Response-Analyse	78
3.6.1	Primäres Outcome: Rückfall	79
3.6.2	Sekundäre Outcomes	82
3.7	Sensitivitätsanalyse des primären Outcomes Rückfall.....	93
3.8	Subgruppenanalysen.....	98
3.8.1	Vergleichende Subgruppenanalysen von Probanden in einer stabilen Krankheitsphase und Probanden in Remission	99
3.8.2	Vergleichende Subgruppenanalysen von typischer und atypischer Antipsychotika-Therapie	100
3.8.3	Vergleichende Subgruppenanalysen von oral applizierter und intramuskulär applizierter Antipsychotika-Therapie.....	102
3.8.4	Median-Split Analysen zu Alter und Geschlecht	103
3.9	Quantifizierung der Heterogenität	106
3.10	Quantifizierung des Publikationsbias	110
4	Diskussion	110
5	Zusammenfassung	115
6	Literaturverzeichnis.....	122
7	Anhang.....	133
7.1	Prospero Protokoll	133
7.2	Suchstrategie.....	140
8	Danksagung	141

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Dose-Response-Kurve.....	11
Abbildung 2: Beispiel einer Dose-Response-Kurve von Crippa und Orsini über das Therapieansprechen von Aripiprazol (A. Crippa & N. Orsini, 2016).....	12
Abbildung 3: PRISMA Diagramm zur Studienauswahl.....	30
Abbildung 4: Gepoolte Risk of Bias Bewertung der einzelnen Kategorien und Darstellung des Gesamtrisikos für Bias aller Studien (Leucht et al., 2021)	42
Abbildung 5: Dose-Response-Kurve für Aripiprazol und Rückfall (Leucht et al., 2021)	47
Abbildung 6: Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021).....	48
Abbildung 7: Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021).....	49
Abbildung 8: Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	50
Abbildung 9: Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	51
Abbildung 10: Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und Rückfall (Leucht et al., 2021)	52
Abbildung 11: Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021).....	53
Abbildung 12: Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021).....	54
Abbildung 13: Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	55
Abbildung 14: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und Rückfall (Leucht et al., 2021)	56
Abbildung 15: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021).....	57

Abbildung 16: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und der Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021).....	58
Abbildung 17: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	58
Abbildung 18: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	59
Abbildung 19: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und Rückfall (Leucht et al., 2021).....	61
Abbildung 20: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021).....	62
Abbildung 21: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021).....	63
Abbildung 22: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	64
Abbildung 23: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und den nebenwirkungsbedigten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	65
Abbildung 24: Dose-Response-Kurve zu Paliperidon und Rückfall (Leucht et al., 2021).....	67
Abbildung 25: Dose-Response-Kurve zu Paliperidon und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021).....	68
Abbildung 26: Dose-Response-Kurve zu Paliperidon und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	69
Abbildung 27: Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und Rückfall (Leucht et al., 2021).....	70
Abbildung 28: Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021).....	71
Abbildung 29: Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	72
Abbildung 30: Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	73

Abbildung 31: Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und Rückfall (Leucht et al., 2021)	74
Abbildung 32: Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021).....	75
Abbildung 33: Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	76
Abbildung 34: Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	77
Abbildung 35: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und Rückfall (Leucht et al., 2021).....	79
Abbildung 36: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021).....	82
Abbildung 37: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und der Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021).....	85
Abbildung 38: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	88
Abbildung 39: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	91
Abbildung 40: Vergleichende Sensitivitätsanalyse der Graphen nach Setzen von Knotenpunkten an unterschiedlichen Positionen (Leucht et al., 2021).....	94
Abbildung 41: Sensitivitätsanalyse nach Exklusion der Studien, welche eine hohe Risk of Bias Bewertung erhielten, im Vergleich mit dem Graphen der Primäranalyse (Leucht et al., 2021).....	95
Abbildung 42: Sensitivitätsanalyse des Graphen nach Exklusion der Einzeldosis-Studien im Vergleich mit dem Graphen der Primäranalyse (Leucht et al., 2021).....	96
Abbildung 43: Sensitivitätsanalyse des Graphen nach Verwendung der konsensbasiertes Äquivalentdosierungen (Gardner et al., 2010) im Vergleich mit dem Graphen der Primäranalyse (Leucht et al., 2021).....	97
Abbildung 44: Subgruppenanalyse von Probanden in Remission des primären Endpunkts Rückfall in Abhängigkeit von Risperidon-Äquivalenten (Leucht et al., 2021).....	99

Abbildung 45:Vergleichende Subgruppenanalyse von Rückfall bei Probanden welche klassische Antipsychotika (FGA) erhielten mit Probanden, welche atypische Antipsychotika (SGA) erhielten (Leucht et al., 2021).....	100
Abbildung 46: Vergleichende Subgruppenanalysen von Probanden, welche orale Medikation erhielten mit Probanden, welche mittels Depotformulierungen therapiert wurden (Leucht et al., 2021).....	102
Abbildung 47: Post-hoc Subgruppenanalyse gemäß Median-Split zum Anteil der männlichen Probanden(Leucht et al., 2021).....	104
Abbildung 48: Post-hoc-Subgruppenanalyse gemäß Median-Split zum medianen Alter(Leucht et al., 2021)	105
Abbildung 49: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zu Rückfall (Leucht et al., 2021).....	107
Abbildung 50: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zur Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021).....	108
Abbildung 51: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zur Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021).....	108
Abbildung 52: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zu den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	109
Abbildung 53: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zu den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021).....	109
Abbildung 54: Konturverstärkter Funnel Plot und Egger Test für das primäre Outcome Rückfall (Leucht et al., 2021).....	110

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakteristik der eingeschlossenen Studien	38
Tabelle 2: Bewertung des Risikos für Bias der eingeschlossenen Studien	42
Tabelle 3: Umrechnung von Aripiprazol Dosierungen in Risperidonäquivalente	43
Tabelle 4: Umrechnung von Haloperidol Dosierungen in Risperidonäquivalente.....	44
Tabelle 5: Umrechnung von Lurasidon Dosierungen in Risperidonäquivalente	44
Tabelle 6: Umrechnung von Olanzapin Dosierungen in Risperidonäquivalente	44
Tabelle 7: Umrechnung von Quetiapin Dosierungen in Risperidonäquivalente.....	44
Tabelle 8: Umrechnung von Ziprasidon Dosierungen in Risperidonäquivalente	45
Tabelle 9: Umrechnung von Dosierungen von Depotformulierungen in tägliche äquivalente Dosierungen des gleichen Wirkstoffs und in Risperidonäquivalente	46
Tabelle 10: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des primären Outcomes Rückfall in absoluten Prozentwerten, relativen Risiko- und Odds Ratio-Angaben	80
Tabelle 11: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des sekundären Outcomes Veränderung der Gesamtsymptomatik mit Angaben von Standardabweichungen und Veränderungen der absoluten PANSS-Werte von Anfang bis zum Endpunkt der Studien; Positive Werte zeigen Verschlechterung, negative Werte Verbesserung im PANSS an.	83
Tabelle 12: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des sekundären Outcomes Rehospitalisierung in absoluten Prozentwerten, relativen Risiko- und Odds Ratio-Angaben	86
Tabelle 13: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des sekundären Outcomes Studienabbrüche in absoluten Prozentwerten, relativen Risiko- und Odds Ratio-Angaben	89
Tabelle 14: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des sekundären Outcomes nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche in absoluten Prozentwerten, relativen Risiko- und Odds Ratio-Angaben	92

Abkürzungsverzeichnis

AR:	Absolutes Risiko
ACR:	Geschätzter Risikowert der Kontrollgruppe (Von Englisch <i>assumed control risk</i>)
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
bspw.:	beispielsweise
bzw.:	beziehungsweise
CGI:	Clinical Global Impression Scale
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
EPS:	Extrapyramidal-motorische Störung
etc:	et cetera
i.m.:	intramuskulär appliziert
ICD:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem
ITT:	Intention-to-treat
k.A.:	keine Angabe
KI:	Konfidenzintervall
LAI:	langwirksame Depotformulierung; von dem englischen Begriff: Long acting injectable
LOCF:	Last Observation Carried Forward
mg:	Milligramm
mg/d:	Milligramm pro Tag
n:	Anzahl der Studienteilnehmer
N:	Anzahl von Studien
ø:	im Durchschnitt, durchschnittlich

OR:	Odds Ratio
p:	Signifikanzwert / Signifikanzniveau
PANSS:	Positive and Negative Symptom Scale
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses
RCT:	Randomisiert kontrollierte Studie (von Englisch ‚randomized controlled study‘)
RDC:	Research Diagnostic Criteria
RR:	Relatives Risiko
RRR:	Relative Risikoreduktion
SMD:	standardisierte Mittelwertsdifferenz (von Englisch ‚standardized mean difference‘)
VPC:	Varianzverteilungskoeffizienten (von Englisch ‚Variance Partition Coefficient‘)
$X - Y$:	von X bis Y

Vorwort

Auszüge der vorliegenden Arbeit wurde bereits 2021 in folgender Publikation mit der Autorin als geteilte Erstautorin veröffentlicht: Leucht S, Bauer S, Sifakis S, et al. Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(11):1238–1248. (Leucht et al., 2021)

Alle Mitautoren der eben genannten Veröffentlichung haben der Verwendung der im Rahmen des gemeinsamen Projekts entstandenen Daten und Analysen auch für diese Dissertation zugestimmt.

In dieser Arbeit wird das generische Maskulinum verwendet und aus praktischen Gründen und zur Verbesserung der Lesbarkeit weitestgehend auf Formen des Genderns verzichtet. Die verwendeten Personenbezeichnungen sind als geschlechtsneutral zu sehen. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter (m/w/d).

1 Einleitung

1.1 Definition der Schizophrenie

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis können bei Betroffenen zu schwerwiegenden psychischen, kognitiven und sozialen Einschränkungen führen. Prinzipiell können durch diese Erkrankungen alle Teile des Denkens beeinflusst werden, wobei typischerweise Orientierung und Vigilanz unbeeinträchtigt bleiben (Leucht, Förstl, Bäuml, Bröner, & Kraemer, 2018). Die DGPPN beschreibt die Schizophrenie als eine in erster Linie klinisch definierte psychische Störung mit typischem Symptomprofil und unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen, die bei immerhin Zweidrittel der Betroffenen eine episodische Ausprägung zeigt (Gaebel, Hasan, & Falkai, 2019). Neben den Positivsymptomen, für welche die Schizophrenie im Allgemeinen bekannt ist, wie beispielsweise Halluzinationen, Illusionen und Realitätsverkenneung, kann es darüber hinaus zu einer Reihe von sogenannten Negativsymptomen kommen. Dabei handelt es sich unter anderem um formale und inhaltliche Denkstörungen, Störungen der Sprache, der Affektivität, der Wahrnehmung, Ich-Störungen sowie katatone beziehungsweise psychomotorische Symptome. Auch vegetative Symptome, wie Tachykardie, Bradykardie, Obstipation, Störung der Schlaf-Wach-Regulation und andere können auftreten (Falkai & Hasan, 2019; Leucht et al., 2018). Am stärksten beeinträchtigend für die Erkrankten mögen die kognitiven Defizite sein, die in einem Prodromalstadium schon mehrere Jahre vor der Erkrankung auftreten können und auch als Teilkomponente eines möglichen Residuums nach Krankheitsepisoden verbleiben können, in welchem im allgemeinen die Negativsymptomatik überwiegt (Leucht et al., 2018). Diese kognitiven Beeinträchtigungen sind unter anderem mitverantwortlich für einen gesellschaftlichen ‚Drift‘, der zur Folge haben kann, dass Erkrankte in der gesellschaftlichen Hierarchie absteigen. Auch wenn die Erkrankung in allen gesellschaftlichen Schichten gleichermaßen auftritt, finden Erkrankte sich eher in den unteren Gesellschaftsschichten wieder (Falkai & Hasan, 2019; Vargas et al., 2014). Nur 25% der Betroffenen sind arbeitsfähig (Leucht et al., 2018). Ein weiterer Grund für diesen Sachverhalt mag die starke gesellschaftliche Stigmatisierung der Erkrankung und die Diskriminierung Erkrankter sowie deren Umfeld sein, die nach wie vor Menschen mit Schizophrenie eine aktive Teilnahme im gesellschaftlichen Leben erschwert (Gaebel et al., 2019).

Die Pathogenese der Schizophrenie ist bis heute noch nicht ausreichend verstanden. Angenommen wird eine multifaktorielle Genese (Dean, 2012). Neben einer nicht von der Hand zuweisenden genetischen Komponente spielen auch noch die Prinzipien des Vulnerabilitäts-Stress-Modells und weitere biopsychosoziale Faktoren eine Rolle (Möller, Laux, & Kapfhammer, 2018). Heute wird ein polygener Erbgang angenommen, nachdem keine allein erklärenden Suszeptibilitätsgene identifiziert werden konnten. Dass die Krankheit wiederum nicht rein genetisch bedingt sein kann, beweisen Beobachtungen an eineiigen Zwillingen, bei denen das Risiko für den weiteren Zwilling nur rund 50% beträgt, wenn der erste Zwilling an Schizophrenie erkrankt ist. Dennoch besteht ein klarer Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko und dem Grad der Verwandtschaft. Das Lebenszeitrisiko für die allgemeine Bevölkerung, an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt ungefähr 1% (Dean, 2012; Leucht et al., 2018; Möller et al., 2018). In der Bildgebung mittels MRT, cCT oder PET-CT zeigen sich in den Gehirnen der Betroffenen sowohl strukturelle als auch funktionelle Defizite im Vergleich mit Aufnahmen von Gesunden, wie etwa Ventrikel Erweiterung, frontale Perfusionsminderung und Volumenreduktion der Frontal- und Temporallappen (Falkai & Hasan, 2019; Leucht et al., 2018; McIntosh et al., 2011).

Außerdem wird ein Ungleichgewicht im Neurotransmitterhaushalt des Gehirns postuliert. Die geläufigste Theorie hierzu ist wohl die Dopaminhypothese, die schon in den 70er Jahren von Carlsson und Snyder formuliert wurde (Leucht et al., 2018). Im Allgemeinen wird heute von einer Überaktivität der dopaminergen Neurone der mesolimbischen Bahn (D2-Rezeptoren) ausgegangen, welche ursächlich für die Positivsymptomatik ist. Gleichzeitig entsteht die Negativsymptomatik wohl durch eine Hypoaktivität des dopaminergen Systems der mesokortikalen Bahnen (D1-Rezeptoren). Die dopaminerge Imbalance zeigt demnach regionale Unterschiede (Howes & Kapur, 2009). Zusätzlich werden aber noch gestörte Serotonin- und Glutamat-Haushalte postuliert (Möller et al., 2018). Die breit aufgestellten Rezeptorprofile der neueren Wirkstoffe aus der zweiten Generation der Antipsychotika sprechen für eine komplexe Imbalance dieser Neurotransmitterhaushalte.

1.2 Verlaufsformen der Schizophrenie

Auch wenn die Schizophrenie interindividuell sehr heterogene Verläufe zeigt, die unter anderem abhängig von der individuellen Vulnerabilität und biopsychosozialen Faktoren sind, lassen sich jedoch 3 Hauptformen der Verläufe erkennen. Erstens gibt es lediglich

bei 20% eine einmalige akute Psychose und danach eine dauerhafte Vollremission. Die zweite und häufigste Verlaufsform, die bei ungefähr Zweidritteln der Erkrankten auftritt, ist der schubweise Verlauf, bei dem die Symptomatik zwischen den Schüben entweder vollständig oder teilweise remittiert. Bei den Betroffenen mit Teilremission bildet sich ein Residuum aus, welches vor allem durch Negativsymptome geprägt ist. Als letztes gibt es auch einen von Beginn an chronisch progredienten Verlauf mit ausgeprägten residuellen Symptomen. Dieser Verlauf ist mit 5-10% der seltenste und sicherlich der schwerste (Gaebel et al., 2019).

Außerdem kann bei Erkrankten schon mehrere Jahre vor dem Ausbruch ihrer ersten Psychose ein sogenanntes Prodromalstadium auftreten, das durch einen allgemeinen Abfall von Leistung und anderen Negativsymptomen gekennzeichnet ist und ein weiterer Grund für den sozialen Drift in niedrigere soziale Schichten sein mag (Falkai & Hasan, 2019; Leucht et al., 2018).

Während des sich über einen längeren Zeitraum erstreckenden Prodromalstadiums können außerdem kurze Phasen auftreten, in welchen Patienten sogenannte Hochrisikosymptome (HRS), wie beispielsweise „brief intermittend psychotic symptoms“ (BLIPS), zeigen. Diese BLIPS können sich vielfältig äußern, so beispielsweise durch wahnhaften Gedankeninhalt, gestörten Gedankengang, und Halluzinationen, die allerdings mindestens eine Woche andauern und dann spontan remittierend verlaufen können (Benkert & Hippus, 2021; Falkai & Hasan, 2019). Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit BLIPS eine deutlich erhöhte Erkrankungsrate für Psychosen in den darauffolgenden 5 Jahren hatten. Demzufolge können betroffene Patienten durch diese psychosenahen Symptome mit *ultra high risk* (UHR) für die Entwicklung von Psychosen bewertet werden (Fusar-Poli et al., 2017). Hochrisikosymptome wie BLIPS haben auch prognostische Bedeutung und können als Vorboten der bevorstehenden Krankheit gewertet werden können.

Der Verlauf der Erkrankung wird außerdem maßgeblich durch äußere Faktoren mitbeeinflusst, wozu nicht zuletzt das High-Expressed-Emotions-Konzept (Hooley, 2007) und die duration of untreated psychosis (DUP) (Bora, Yalincetin, Akdede, & Alptekin, 2018; Penttilä, Jääskeläinen, Hirvonen, Isohanni, & Miettunen, 2014) zählen.

Gerade der Rückfallprophylaxe in der Schizophrenie-Therapie gebührt ein hoher klinischer und wissenschaftlicher Stellenwert, da das Ausbilden von Residualsymptomen nach Rückfällen keine Seltenheit ist und Rückfälle für die betroffenen Patienten einen Progress

ihrer chronischen Krankheit bedeuten können (Emsley, Chiliza, & Asmal, 2013; Emsley, Nuamah, Hough, & Gopal, 2012; Emsley, Oosthuizen, Koen, Niehaus, & Martinez, 2013). Zudem gibt es in der Literatur Hinweise dafür, dass das medikamentöse Ansprechen auf etablierte Therapien nach Rückfällen abnimmt (Takeuchi et al., 2019). Aus diesen und weiteren Gründen muss zukünftig das Thema Rückfallprophylaxe vermehrt in den Fokus von wissenschaftlichem Arbeiten gerückt werden.

1.3 Definitionen von Rückfall

In der Literatur und Klinik existiert bis heute keine einheitliche Definition von Rückfall bei Schizophrenie. Dennoch ist es bekannt, dass lediglich 15-20% aller Erkrankten nur eine Episode in ihrem Leben haben (Leucht et al., 2018), die übrigen Betroffenen folglich mehrere. Die nicht einheitliche Definition von Rückfälligkeit erschwert es allerdings, Studien, welche sich mit den Umständen bei der Rückfälligkeit von Patienten befassen, miteinander zu vergleichen. Eine von Gleeson, Alvarez-Jimenez, Cotton, Parker, and Hetrick (2010) verfasste Metaanalyse zu den Rückfalldefinitionen in RCTs, die sich mit Rückfallprophylaxe bei Patienten mit einer ersten Episode einer Psychose befassten, fand heraus, dass nur drei von ihren untersuchten 16 RCTs adäquate und operationalisierte Kriterien für Rückfälligkeit aufwiesen. Daher kamen sie zum Schluss, dass es dringend erforderlich sei, eine standardisierte und valide Rückfalldefinition und Messinstrumente dafür einzuführen, um Studien zu diesem Thema untereinander vergleichbarer zu machen. Eine weitere Metaanalyse von Moncrieff et al. (2019) befasste sich mit der Qualität der Rückfalldefinitionen von RCTs, die sich mit Erhaltungstherapie, Dosisreduktion oder Absetzen jeglicher antipsychotischer Therapie bei Erkrankten mit Schizophrenie oder Krankheiten des schizophrenen Formenkreis befassten. Sie fanden in 81 Studien 54 verschiedene Rückfalldefinitionen. Nur in 37 Studien zeigten die Rückfalldefinitionen eine zuverlässige Reliabilität, jedoch waren nur sieben davon wirklich klinisch relevant. Diese Ergebnisse zeigen, dass Rückfälligkeit von Menschen mit Schizophrenie zur besseren Vergleichbarkeit von Studien zukünftig einheitlich definiert werden muss.

1.4 Antipsychotika

1.4.1 Einteilung und Wirkmechanismus

Durch die Entdeckung des antipsychotisch wirkenden Chlorpromazin in den 1950er Jahren wurde die Behandlung von Patienten mit Schizophrenie revolutioniert. Seit damals

wurden viele Antipsychotika in Deutschland zugelassen, aktuell sind in Deutschland rund 30 verschiedene Präparate auf dem Markt (Gaebel et al., 2019). Gemeinsamkeit dieser Präparate ist, dass sie alle den D2-Dopaminrezeptor modulieren, nicht jedes Präparat blockiert den D2-Rezeptor jedoch gleichermaßen. Ihre Gemeinsamkeit der Blockade des D2-Rezeptors stützt die bereits erwähnte Dopaminhypothese der Schizophrenie.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Antipsychotika in Untergruppen einzuteilen. Eine heutzutage nicht mehr aktuelle Einteilung der Antipsychotika bezieht sich auf die Affinität der jeweiligen Substanzen zum D2-Rezeptor und erlaubt so eine Klassifizierung der Medikamente in hoch-, mittel- und niedrigpotente Antipsychotika. Eine weitere Einteilung bezieht sich auf Rezeptorprofile und Zulassungszeitpunkte. So wurde lange Zeit postuliert, dass die Wirkstoffe der sogenannten ersten Generation der Antipsychotika ihre Wirkung hauptsächlich am D2-Rezeptor ausüben, während der Wirkmechanismus der Antipsychotika der zweiten Generation weniger einheitlich sei, da sie neben verschiedenen Dopaminrezeptoren auch Serotonin-, Histamin-, und α 1- und Muskarinrezeptoren modulieren. Dennoch ist diese Einteilung heute überholt, da sie den Rezeptorprofilen der Wirkstoffe nicht gänzlich gerecht wird. Als klarster Vorteil des vielfältigeren Rezeptorprofils der Antipsychotika der neueren Präparate gegenüber der ersten Generation wird einerseits das seltenere Auftreten von extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS) und andererseits die zumindest postulierte überlegene Wirkung auf die Negativsymptomatik aufgeführt, welche jedoch noch nicht ausreichend belegt werden konnte (Leucht, Arbter, Engel, Kissling, & Davis, 2009). Dennoch zeigen alle Präparate vielfältige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, denen die unterschiedlichen Rezeptorprofile zugrunde liegen. Somit sind häufige Nebenwirkungen der Wirkstoffe der zweiten Generation beispielsweise Gewichtszunahme und metabolische Veränderungen.

Als Standard der Einteilung aller Psychopharmaka, neben Antipsychotika also auch Antidepressiva, Anxiolytika, Hypnotika, Stimmungsstabilisierer und Stimulantien, gilt heute die sogenannte neuroscience based nomenclature (NbN) der ECNP. Diese wurde von mehreren internationalen Vereinigungen erstellt, welche sich intensiv mit Neuropsychopharmakologie beschäftigen. Ziel dieser Nomenklatur ist, nicht mehr die Indikation der Medikation (Antipsychotika sind demnach Medikamente gegen Psychosen), sondern den Wirkmechanismus zur Einteilung von psychoaktiven Substanzen zu nutzen (Zohar & Kasper, 2016; Zohar & Levy, 2022). Gemäß der NbN wären beispielsweise Olanzapin

und Flupentixol, welche beide über Veränderungen des Dopamin- und Serotonin-Haushalts wirken, ‚D2- und 5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten‘, auch wenn die Substanzen früher zu unterschiedlichen Generationen der Antipsychotika gezählt wurden und zwischen deren Zulassungen drei Jahrzehnte liegen. Vorteil einer derartigen Nomenklatur ist unter anderem, dass einer Stigmatisierung von Patienten durch die Namensgebung ihrer Medikation entgegengewirkt wird. Zudem werden ehemals als Antipsychotika deklarierte Medikamente nicht nur zur Behandlung von Psychosen eingesetzt, sondern im klinischen Alltag auch zur Augmentation in der Depressionsbehandlung (bspw. Aripiprazol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin) oder zur Stimmungsstabilisierung bei bipolar-affektiven Störungen (bspw. Quetiapin). Trotzdem wird in den kommenden Kapiteln von Antipsychotika gesprochen und auf die – wenn auch eigentlich zeitgemäßer und korrektere – Nomenklatur gemäß Nbn von ECNP aus Gründen der Vereinheitlichung und besseren Lesbarkeit verzichtet.

Generell limitieren Nebenwirkungen aller Antipsychotika oft höhere Dosierungen und die damit intendierte antipsychotische Wirksamkeit. Die zum gewünschten Therapieerfolg notwendigen Dosierungen sind allerdings individuell und unterliegen einer hohen intraindividuellen Varianz. Diese hat natürlich mit pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften zu tun, welche zum Teil erfassbar sind, wie beispielsweise Rauchen, genetische Metabolisierungsvarianten oder Medikamenteninteraktionen. Aber auch nicht vorhersehbare interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf die Medikamente kommen vor. So gibt es starke individuelle Abweichungen in der Rezeptorbelegung durch Antipsychotika. Auch wurde etwa in PET-Scan-Studien gezeigt, dass bereits eine circa siebzigprozentige Dopaminrezeptorblockade ausreicht, um eine antipsychotische Wirkung zu erfüllen. Eine Blockade der Rezeptoren, die über diesen Schwellenwert hinausgeht, führt zu keiner weiteren Symptomverbesserung, lediglich zu mehr unerwünschter Arzneimittelwirkung (Kapur, Zipursky, Jones, Remington, & Houle, 2000). Dies legt das Vorhandensein einer tatsächlichen „neuroleptischen Schwelle“ nahe, die bereits in den 1950er Jahren von Hans Joachim Haase postuliert wurde (Leucht et al., 2018). Daher müssen Dosierungen in jedem Einzelfall stets neu evaluiert werden und es gibt keine allgemeingültige sogenannte richtige Dosis, da nur Dosierempfehlungen ausgesprochen werden können, die individuell auf ihre Wirksamkeit getestet werden müssen. Generell empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie der DGPPN mit dem Empfehlungsgrad A, dass Antipsychotika so niedrig wie möglich und dennoch so hoch wie nötig dosiert werden sollten. Dies gilt insbesondere in der Erhaltungstherapie. Aber auch in der Akutphase

der Erkrankungen sollen zu hohe Medikamentendosierungen selbstverständlich vermieden werden (Gaebel et al., 2019).

1.4.2 Anwendungsgebiete

Antipsychotika sind Medikamente, denen vielfältige Anwendungsgebiete im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen zuteilwerden. Zu den Hauptindikationen für eine Antipsychotika Therapie gehören vor allem Psychosen und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (F20.-), so beispielsweise die Schizophrenie, schizoaffektive Störung, schizophreniforme Störung, schizophrene Reaktion, anhaltend wahnhaftige Störung, organische Psychosen und die Wochenbettpsychose. Einerseits werden sie zur Akuttherapie, andererseits je nach Erkrankung auch zur Rezidivprophylaxe eingesetzt.

Neben diesen gibt es noch weitere Indikationen und Anwendungsgebieten, welche im Folgenden nur angerissen werden. Hierbei besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit. Zudem wird an dieser Stelle angemerkt, dass es nicht für jede aufgelistete Indikation auch eine offizielle Zulassung für Antipsychotika gibt, off-label Gebräuche im klinischen Alltag dennoch vorkommen und Wirksamkeit zeigen können. Bei psychotischen Symptomen im Rahmen einer schweren wahnhaften depressiven Episode (F32.3) können Antipsychotika zum Einsatz kommen. Außerdem werden Antipsychotika in der Augmentations-therapie von unipolaren Depressionen (F32.x und F33.x) und therapierefraktären Angst- und Zwangsstörungen (F41.x und F42.x) und verwendet. Nicht zuletzt zeigen sie auch in der Akuttherapie und Rezidivprophylaxe von Manien mit psychotischen Symptomen (F30.2) sowie zur Rezidivprophylaxe von bipolaren affektiven Störungen (F31.x) klinische Wirksamkeit. Zu den weiteren Anwendungsgebieten zählen unter anderem noch Schlafstörungen, Schmerzsyndrome und Persönlichkeitsstörungen. Auch in der Behandlung des Delirs (F05) und bei Delirien im Rahmen von Substanzentzügen (F1x.4) ist ein Einsatz von Antipsychotika indiziert. Darüber hinaus können niedrigpotente oder niedrigdosierte Antipsychotika je nach Rezeptorprofil zur Sedierung bei akuter Agitiertheit verwendet werden (Gaebel et al., 2019; Leucht et al., 2018; Möller et al., 2018).

1.4.3 Antipsychotika in der Erhaltungstherapie der Schizophrenie

Es gibt in der Literatur viele Hinweise darauf, dass Antipsychotika in der Erhaltungstherapie der Schizophrenie zur Rückfallprophylaxe einer Therapie mit Placebo (Leucht et

al., 2012) oder einem Absetzen jeglicher Medikation (Gilbert, Harris, McAdams, & Jeste, 1995) überlegen sind.

Schon in den 1980er Jahren wurde über die beste Dosierungsstrategie zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie geforscht. Baldessarini und Davis postulierten, dass zur Erhaltungstherapie chronisch Schizophrener niedrigere Dosierungen als in der Akuttherapie ausreichen könnten und daher für jeden Patienten die niedrigste, aber noch effektiv wirksame Dosierung gefunden werden sollte, um Nebenwirkungen und das Auftreten von Spätdyskinesien zu reduzieren (Baldessarini & Davis, 1980). Dieser Ansatz gilt noch heute und wie bereits in vorherigen Abschnitten erläutert, entspricht er auch der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie der DGPPN (Gaebel et al., 2019).

Nun stellt sich in der Behandlung von chronischen Schizophrenen die Frage, ob diese kontinuierlich oder intermittierend therapiert werden sollten. Intermittierend bedeutet in diesem Kontext, dass Patienten in einer stabilen Phase ihrer Krankheit schrittweise die Dosis ihrer Medikation reduzieren, bis sie gänzlich abgesetzt werden kann. Bei erneutem Auftreten von prodromalen Symptomen wird die Medikation erneut angesetzt und – soweit wie im Einzelfall nötig - langsam erneut aufdosiert (Benkert & Hippus, 2021). Erschwert wird dieses Vorgehen sicherlich dadurch, dass es keine einheitlichen und klaren Vorboten einer erneuten Krankheitsepisode gibt und sich die individuellen Frühsymptome der Patienten deutlich unterscheiden können. Das Absetzen von Medikation in den stabilen Krankheitsphasen führt natürlich zu einer deutlichen Reduktion der Gesamtmenge von Antipsychotika. Langzeiteinnahmen von Antipsychotika bringen sicherlich Risiken für schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich, wie nicht zuletzt Spätdyskinesien oder ein erhöhtes Risiko, ein malignes neuroleptisches Syndrom zu entwickeln. Außerdem gibt es schon lange Diskussionen darüber, ob ein Langzeitgebrauch von Antipsychotika zu einer Supersensitivität von Dopaminrezeptoren führen kann, bei der Betroffene sogar häufiger zum Rezidiv neigen könnten als Unbehandelte (Chouinard & Jones, 1980; Leucht & Davis, 2017). Daher ist die Debatte über ein intermittierendes versus kontinuierliches Therapieschema absolut gerechtfertigt. Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration befasste sich mit der Wirksamkeit von intermittierenden Therapiestrategien im Vergleich zu kontinuierlicher Antipsychotika- oder Placebo-Gabe. Sie stellten zwar fest, dass ein intermittierender Gebrauch von Antipsychotika im Hinblick auf Rückfallprävention und Hospitalisierungsraten der Placebo-Intervention überlegen war, jedoch war das Outcome für kontinuierliche Antipsychotika-Therapie in der Erhaltungstherapie von Menschen mit

chronischer Schizophrenie generell am günstigsten (Sampson, Mansour, Maayan, Soares-Weiser, & Adams, 2013).

Den Ergebnissen entsprechend, empfiehlt auch die aktuelle DGPPN Leitlinie kontinuierliche Antipsychotika-Therapie in der Erhaltungstherapie (Gaebel et al., 2019). Auch andere internationale aktuelle Leitlinien stehen im Einklang mit dieser Empfehlung. Generell raten sie von intermittierender Antipsychotika-Therapie oder einem Absetzen von Medikation bei Patienten mit chronischer Schizophrenie in der Erhaltungstherapie ab, diskutieren jedoch eine Dosisreduktion in stabilen Krankheitsepisoden mit der am niedrigsten noch wirksamen Dosierung (Shimomura et al., 2020).

1.5 Dose-Response-Metaanalyse

In jedem Fachgebiet der Medizin ist es wichtig, Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Medikamenten oder anderen Variablen zu verstehen, und nicht zuletzt auch in der Psychopharmakotherapie. Die Kenntnis darüber, wie unterschiedlich hohe Dosierungen von Antipsychotika und deren klinische Wirksamkeit zusammenhängen, ist wichtig, um einschätzen zu können, welche Dosierungen Patienten tatsächlich verschrieben werden sollten. Metaanalysen sind schon lange eine etablierte Methode, um die Ergebnisse von mehreren Studien zusammenzufassen und zu vergleichen. Dabei unterscheidet man kontinuierliche und dichotome Ergebnisparameter. Ein Beispiel für kontinuierliche Werte ist die Auswirkung einer Therapie mittels Antipsychotika auf die Schwere der Symptomatik, welche durch Veränderungen von Symptomskalenwerten zu verschiedenen Zeitpunkten ausgedrückt werden kann. Unser primäres Outcome Rückfall entspricht in unserer Analyse hingegen einem dichotomen Wert, da diese Variable nur zwei Ausprägungsformen annehmen kann.

Die Dose-Response-Metaanalyse ist eine recht neue Form der Metaanalyse von Crippa und Orsini (A. Crippa & N. Orsini, 2016), Dosis-Wirkungs-Beziehungen durch die Synthese der Ergebnisse verschiedener Studien zusammenzufassen. Dies ist für kontinuierliche und dichotome Variable möglich. Dazu stellten sie Formeln für Effektstärken und deren Varianz beziehungsweise Kovarianzen auf und entwickelten ein Paket in R zur statistischen Berechnung. Nach ihrer Methode erhält man zu einem Medikament und einer untersuchten Variable eine Kurve, deren Verlauf Aufschlüsse über die Dosis-Wirkungs-Beziehungen liefert. Das Ziel der Dose-Response-Metaanalyse besteht darin, eine

quantitative Schätzung der Beziehung zwischen der Dosis und der Wirkung zu liefern und diese graphisch abzubilden.

Während die Dosierung in aufsteigenden Werten auf der Abszissenachse abgebildet wird, trägt man auf der Ordinatenachse die Werte der durchschnittlichen Unterschiede der Symptomskalen auf, also das therapeutische Ansprechen auf das Medikament. Die Form der Kurve, die sich zwischen den beiden Achsen ergibt, bietet Aufschluss darüber, wie sich die Dosis-Wirkungs-Beziehung verhält: Wenn sich der Graph einem Plateau nähert, bedeutet das, dass höhere Dosierungen wahrscheinlich mit keiner Wirkungserhöhung bei Patienten einhergehen. Im Gegensatz dazu kann mit einer Wirkungserhöhung gerechnet werden, wenn der Graph und damit die Effektivität des Medikaments, weiter ansteigt. Folglich verliert ein Medikament trotz steigender Dosierung an Effektivität, falls der Graph im Verlauf abfällt. Dies verdeutlicht die schematische Darstellung einer Dose-Response-Kurve in *Abbildung 1*. In diesem schematischen Graphen einer Dosis-Wirkungs-Analyse wird die logarithmische Dosierung gegen das prozentuale Therapieansprechen aufgetragen. Kurvenanstiege gehen mit einer Steigerung des Therapieansprechens bei Erhöhung der Dosis einher, dies sieht man unter anderem im logarithmisch linearen Abschnitt a). Bei Erreichen eines fast maximal wirksamen therapeutischen Effekts nähert sich der Graph einem Plateau, siehe b). Ein abnehmendes therapeutisches Ansprechen nach Erreichen eines maximalen therapeutischen Effekts geht mit einem Abfall des Graphen einher, siehe c). Falls eine Kurve weiter ansteigt, ohne dass ein Plateau erreicht wird, kann davon ausgegangen werden, dass die maximal effektive Dosis über dem untersuchten Bereich liegt, siehe d). Die ED50 ist diejenige Dosis, welche 50% des maximalen therapeutischen Effekts bewirkt. Der Bereich ED85-ED95 entspricht der Dosis, welche einen fast maximal effektiven therapeutischen Effekt, nämlich 85% bis 95%, hervorruft.

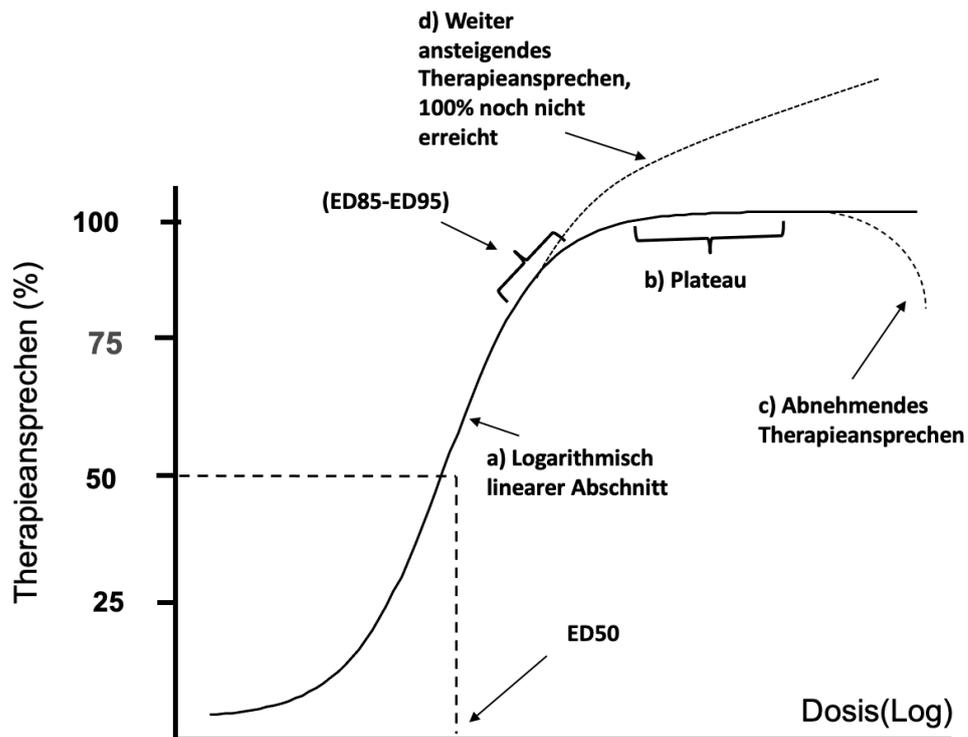


Abbildung 1: Schematische Dose-Response-Kurve

Ein Beispiel für eine solche Dosis-Wirkungs-Kurve der Entwickler dieser Methode, Crippa und Orsini, kann in *Abbildung 2* gefunden werden. Es handelt sich um eine Metaanalyse über fünf RCTs zu Aripiprazol und dem Therapieansprechen von Patienten (A. Crippa & N. Orsini, 2016). Auf der y-Achse sind die Mittelwertsdifferenzen aus PANSS-Werten der Patienten abgebildet. Auf der x-Achse sind Dosierungen von Aripiprazol aufgetragen. Anhand des Graphen kann die relative Effektivität in Prozent rechts als weitere Achse ergänzt werden. Die gestrichelten Linien um den Graphen bilden das 95%-Konfidenzintervall ab. Als Referenzgruppe diente die Placebo-Gruppe (0 mg/d Aripiprazol). Außerdem wurden Kreise um diejenigen Punkte ergänzt werden, an denen die Ergebnisse der einzelnen Studien liegen. Hierbei zeigt der Durchmesser der Kreise den Grad der Präzision, also den Kehrwert der Varianz der Studie, an.

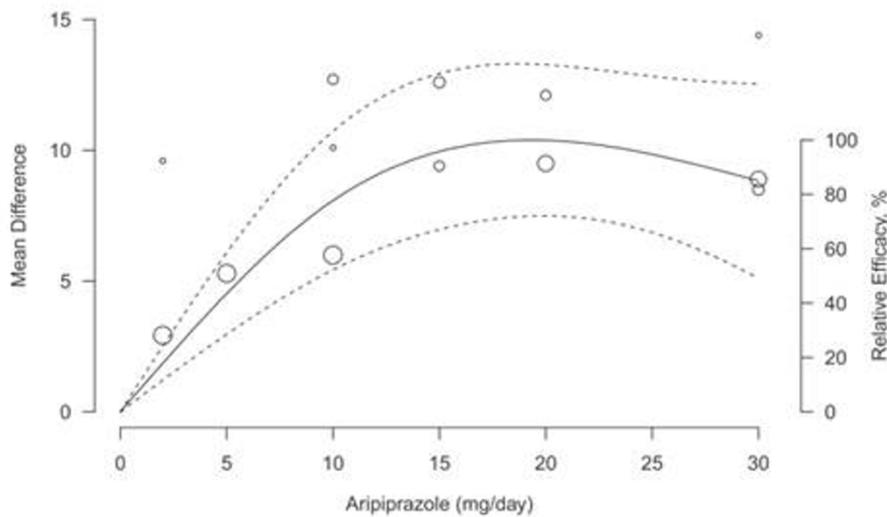


Abbildung 2: Beispiel einer Dose-Response-Kurve von Crippa und Orsini über das Therapieansprechen von Aripiprazol (A. Crippa & N. Orsini, 2016)

Nachdem Crippa und Orsini 2016 ein zweischrittiges Procedere entwickelt hatten (A. Crippa & N. Orsini, 2016), entwickelten sie ihre Methode weiter und veröffentlichten 2018 ein Procedere, welches nur noch einen Schritt umfasste (Crippa, Discacciati, Bottai, Spiegelman, & Orsini, 2019). Diese Methode erlaubt auch den Einbezug von Studien mit nur zwei Dosisgruppen (bspw. Studien mit einer Placebo-Gruppe und einer Dosis-Gruppe).

1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben, sind Antipsychotika heute nach wie vor die medikamentöse Behandlungsgrundlage bei an Schizophrenie erkrankten Patienten. Die antipsychotischen Dosierungen, die in der Akuttherapie der Schizophrenie für eine erfolgreiche Therapie wirksam und erforderlich sind, wurden bereits gut untersucht (Leucht, Crippa, et al., 2020). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2011 von Uchida et al. lieferte Hinweise dafür, dass zur Rückfallprophylaxe von chronisch an Schizophrenie erkrankten Patienten eine reduzierte Dosierung von Antipsychotika einer Therapie mit Standarddosierungen - wie in der Therapie von Akuterkrankten genutzt - nicht unterlegen sein könnte (Uchida, Suzuki, Takeuchi, Arenovich, & Mamo, 2011). Zwei ältere Metaanalysen kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass höhere Dosierungen von Antipsychotika nicht mit einer verbesserten antipsychotischen Effektivität einher gingen (Baldessarini & Davis, 1980; Bollini, Pampallona, Orza, Adams, & Chalmers, 1994).

Dennoch ist die richtige antipsychotische Dosierung in der Rückfallprophylaxe für Menschen mit chronischer Schizophrenie bisher noch nicht ausreichend elaboriert worden, insbesondere im Hinblick auf die neueren Antipsychotika. Falls – wie die Ergebnisse der zuvor genannten Metaanalysen vermuten lassen - in der Rezidivprophylaxe bei Schizophrenie niedrigere Dosierungen ausreichend sein sollten, um effektiv vor einem Rezidiv schützen, könnte zudem auch eine Reduktion der oftmals schwerwiegenden Nebenwirkungen durch eine angepasste Medikation erreicht werden. Diese Untersuchung ist daher von höchster klinischer Relevanz und betrifft bis zu 1% aller Menschen weltweit (Dean, 2012; Hany, Rehman, Azhar, & Chapman, 2022; Leucht et al., 2018). Diese Wissenslücke zu der angemessenen Dosierung in der Rezidivprophylaxe der Schizophrenie soll durch die vorliegende Dosis-Wirkungs-Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien geschlossen werden.

2 Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.1 Studiendesign

Für die vorliegende Metaanalyse zur antipsychotischen Erhaltungstherapie von chronisch an Schizophrenie erkrankten Menschen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit mindestens einer festen Dosis von Antipsychotika im Vergleich zu einem Placebo (aktiv oder inaktiv, z.B. ein Benzodiazepin) oder RCTs, die mindestens zwei feste Dosen desselben Antipsychotikums oder Placebo verglichen, eingeschlossen. Bedingung war, dass diese RCTs untersuchten, ob und wann die anfangs krankheitsstabilen Studienteilnehmer unter der Studienmedikation rückfällig wurden. Studien zur Akutbehandlung von Schizophrenie wurden ausgeschlossen. Es wurden sowohl Studien einbezogen, die die Teilnehmer zu Anfang der Erhaltungsphase randomisierten, als auch sogenannte Fortsetzungsstudien (*continuation studies*), solange alle Responder der Akutphase nachverfolgt werden konnten. Fortsetzungsstudien sind Studien, in denen Patienten in der Akutphase randomisiert werden, und die dann im Anschluss die Responder der Akutphase nachbeobachten und auf Rückfallprävention untersuchen. Designs, in denen Teilnehmern erlaubt war, von einer randomisierten Gruppe in die andere zu wechseln, wurden ausgeschlossen. Cluster-randomisierte Studien wurden aufgrund der mit diesem Design

verbundenen Unit-of-Analysis-Probleme ausgeschlossen (Whiting-O'Keefe, Henke, & Simborg, 1984).

Es wurden sowohl offene, einfach- als auch doppelt-verblindete Studiendesigns mit einer Mindeststudiendauer von 14 Wochen akzeptiert. Dieser Wert entspricht der Kategorie für mindestens mittelfristige Studien der Cochrane-Schizophrenie-Gruppe (<https://schizophrenia.cochrane.org>). Den unteren Grenzwert in der Studiendauer setzten wir, um sicherzustellen, dass Kurzzeitstudien ausgeschlossen wurden, da sich diese in der Regel mit der Behandlung von akut Erkrankten beschäftigen. Außerdem sollte durch diese Definition einer Mindeststudiendauer die klinische und methodische Heterogenität verringert werden. Einen Grenzwert für die maximale Studiendauer wurde hingegen bewusst nicht festgelegt, weil Studien, die ihre Probanden über einen sehr langen Zeitraum beobachteten, günstig im Hinblick auf ihre Aussagekraft für unser primäres Outcome Rückfall wären. Dennoch erwarteten wir, dass nur wenige Studien länger als 1 Jahr dauern würden und die längste Studiendauer maximal 3 Jahre betragen würde (Ceraso et al., 2020).

Auch Cross-over-Studiendesigns konnten eingeschlossen werden, jedoch konnten nur die Daten aus der ersten Cross-over-Phase verwendet werden, um Übertragungseffekte („carry-over effects“) zu vermeiden (Elbourne et al., 2002). Dementsprechend musste die erste Cross-over-Phase mindestens 14 Wochen lang sein.

2.1.2 Studienpopulation

Bei der für diese Metaanalyse relevanten Patientenpopulation handelt es sich um Erwachsene mit der Diagnose Schizophrenie oder einer anderen Störung des schizophrenen Formenkreises (schizoaffektive Störung, schizophreniforme Störung, schizophrene Reaktion, wahnhafte Störung). Es wurden sowohl klinische Diagnosen als auch Diagnosen, die auf operationalisierten diagnostischen Kriterien beruhen (ICD, DSM, RDC), akzeptiert. Studien, die zusätzlich Teilnehmer mit einer anderen Diagnose als die obengenannten Störungen des schizophrenen Formenkreises einschlossen, wurden nur dann akzeptiert, wenn mindestens 80% aller Teilnehmer einer Studie Diagnosen eine Störung eben dieses Formenkreises aufwiesen. Die Teilnehmer mussten sich darüber hinaus in einer stabilen Phase ihrer Erkrankung oder in Remission befinden. Studien an akut erkrankten Patienten waren für unser Forschungsvorhaben nicht relevant. Weil es keine einheitliche,

etablierte Definition von „Stabilität“, „Remission“ und „Rückfall“ in Bezug auf die Erkrankung Schizophrenie gibt, wurde hierzu jede Definition der Autoren akzeptiert. Es wurden sowohl Studien im ambulanten als auch im stationären Setting akzeptiert, solange die Patienten zu Beginn krankheitsstabil waren. Studien, bei denen Patienten zu Beginn noch stationär behandelt wurden, im Verlauf der Studie in ein ambulantes Setting wechselten, konnten ebenfalls eingeschlossen werden.

Es gab keine weiteren Einschränkungen bei der Studienauswahl hinsichtlich des Geschlechts, der Nationalität, des Alters und der ethnischen Zugehörigkeit des Probandenkollektivs. Es war geplant, Subgruppenanalysen zu Kindern und Jugendlichen, älteren Patienten, Probanden mit vorherrschenden Negativsymptomen und zu Probanden mit einer ersten Schizophrenie Episode durchzuführen, da es Hinweise darauf gibt, dass diese Patienten zumindest in der akuten Phase niedrigere Dosen benötigen (Krause, Huhn, et al., 2018; Krause, Zhu, Huhn, Schneider-Thoma, Bighelli, Chaimani, et al., 2018; Krause, Zhu, Huhn, Schneider-Thoma, Bighelli, Nikolakopoulou, et al., 2018; Oosthuizen, Emsley, Jadri Turner, & Keyter, 2004). Außerdem sollten Studien zu Patienten in Remission oder mit begleitendem Substanzmissbrauch zwar zusammen mit den Studien der allgemeinen Erwachsenen mit Schizophrenie analysiert werden, jedoch in einer Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen näher betrachtet werden (Krause et al., 2019).

2.1.3 Studienmedikation

Die für diese Metaanalyse relevante Studienmedikation umfasste alle sogenannten Antipsychotika der zweiten Generation, die in Europa und/oder den USA Anfang des Jahres 2020 erhältlich waren. Zudem wurden Haloperidol und Fluphenazin in die vorliegende Analyse eingeschlossen, da diese beiden Medikamente der Gruppe der Antipsychotika der ersten Generation noch heute klinische Relevanz genießen und im Vergleich zu den anderen Präparaten ihrer Gruppe noch recht häufig eingesetzt werden. Folgende Medikamente wurden akzeptiert:

- Amisulprid,
- Aripiprazol (oral, Depotformulierungen Abilify Maintena und Aripiprazol Lauerxil),
- Asenapin (oral und transdermale Pflasterformulierung),
- Brexpiprazol,

- Cariprazin,
- Clozapin,
- Fluphenazin (oral und langwirksame Depotformulierung Fluphenazin decanoat)
- Haloperidol (oral und langwirksame Depotformulierung Haloperidol decanoat),
- Iloperidon,
- Lumateperon Tosylat,
- Lurasidon,
- Olanzapin (oral und langwirksame Depotformulierung),
- Quetiapin,
- Paliperidon (oral und die Depotformulierungen Palmitat und Trevicta),
- Risperidon (oral, Depotformulierungen Consta und Perseris),
- Sertindol,
- Ziprasidon,
- Zotepin.

Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich des Verabreichungsweges mit Ausnahme von kurzfristig wirksamen Injektionen und intranasalen Applikationen, weil diese in der Regel zur Sedierung bei akuten Agitationszuständen eingesetzt werden und in der Rückfallprophylaxe von Menschen mit Schizophrenie in stabilen Krankheitsphasen keine Rolle spielen. Antipsychotische Präparate mit gleichem Wirkstoff, die über verschiedene Wege verabreicht werden, wurden als getrennte Präparate betrachtet. Beispielsweise wurden orales Aripiprazol, Aripiprazol maintena und Aripiprazol lauroxil als drei getrennte antipsychotische Interventionen betrachtet. Um Vergleichbarkeit zwischen diesen Interventionen herzustellen, wurden die Dosierungen der Depotpräparate in täglich verabreichte orale Dosierungsäquivalente umgerechnet. Falls Depotpräparate in verschiedenen zeitlichen Intervallen appliziert wurden, konnten die Dosierungen dieser Präparate vereinheitlicht werden, indem die Dosierungen des längeren zeitlichen Intervalls in äquivalente Dosierungen des kürzeren Intervalls transferiert wurden.

Die Studienmedikation musste als Monotherapie verabreicht werden. Studien mit Kombinationstherapien oder Augmentationstherapien jeglicher Art konnten in unsere Metaanalyse nicht eingeschlossen werden, um zu verhindern, dass die Wirkung der beforschten Medikation verfälscht worden wäre und die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Antipsychotika-Therapie und den primären und sekundären Outcomes so nicht mehr eindeutig erkennbar sein würde.

Ein essenzielles Einschlusskriterium war außerdem, dass die Medikamente in festgelegten Dosierungsschemata (beispielsweise Olanzapin 5 mg/d) oder in engen und nicht überlappenden Dosisbereichen (beispielsweise Olanzapin 5 mg/d +/- 2,5 mg/d gegenüber Olanzapin 10 mg/d +/- 2,5 mg/d) verabreicht wurden. Flexible Dosierungen, die über solche engen Bereiche hinausgehen, wurden zu unserer Analyse nicht zugelassen.

2.1.4 Weitere Ein- und Ausschlusskriterien

Es gab keine Sprachbeschränkung. Außerdem gab es keine Einschränkung in der Herkunft der Studien. Studien vom chinesischen Festland mussten aus Gründen der in Frage stehenden Qualitätssicherung ausgeschlossen werden (Tong, Li, Ogawa, Watanabe, & Furukawa, 2018). Studien, die in China von internationalen Unternehmen durchgeführt werden, wurden jedoch akzeptiert. Veröffentlichungszeitpunkt, Dokumenttyp und Publikationsstatus stellten keine Ausschlusskriterien für unsere Analyse dar.

2.2 Outcomes

Das für dieses Forschungsvorhaben primär relevante Outcome war Rückfall. Hierzu wurden, wann immer möglich, sowohl die Rohdaten der Autoren als auch Daten aus Kaplan-Meier-Kurven gesammelt. Kaplan-Meier-Kurven liefern im Gegensatz zu Rohdaten keine absoluten Werte zum Rückfallvorkommen in der Studie, sondern schätzen die Wahrscheinlichkeit für das rückfallsfreie Überleben in einem bestimmten Zeitintervall für die Studienteilnehmer ab und drücken dieses graphisch aus. Die Graphen konnten mithilfe von Programmen wie WebPlot Digitizer (Rohatgi, 2022) vermessen werden und mithilfe dieser Messungen konnten Prozentwerte für das rückfallsfreie Überleben erhoben werden. Danach konnte wiederum die prozentuale Wahrscheinlichkeit für Rückfall berechnet werden.

Zu den sekundär relevanten Outcomes für diese Metaanalyse zählten die Quantifizierung der schizophrenen Gesamtsymptomatik durch den Einfluss der Medikation. Hierzu wurden die Werte und die Veränderungen von Skalenwerten von Anfang der Studie bis zum Endpunkt von PANSS (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) oder BPRS (Overall & Gorham, 1962) verwendet. Diese Skalen dienen als standardisierte Messinstrumente zur Symptomobjektivierung und zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei Patienten mit Schizophrenie und werden deswegen häufig im klinischen und wissenschaftlichen Alltag eben

hierfür genutzt. Diese Form der Symptomobjektivierung der Studienteilnehmer wurde genutzt, um retrospektiv Aussagen zur Effektivität der Medikation treffen. Zur Vereinheitlichung der Ergebnisse der beiden in den eingeschlossenen Studien verwendeten Symptomskalenwerte wurden nach Leucht et al. die BPRS-Werte in PANSS-Werte transferiert (Leucht, Rothe, Davis, & Engel, 2013).

Außerdem zählten zu den sekundären Outcomes die Rehospitalisierung und Studienabbrüche von Probanden. Unter den Studienabbrüchen waren sowohl die Gesamtanzahl der Abbrüche als auch derjenige Anteil der Abbrüche, welcher aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte, von besonderem Interesse.

2.3 Literatursuche und Suchstrategie

Am 9. März 2020 erfolgte eine Suche im Studienregister der Cochrane Schizophrenie-Gruppe nach Studien, welche potenziell zu dem Forschungsvorhaben für die vorliegende Arbeit passen konnten. Die hierfür verwendete Suchstrategie kann dem Anhang entnommen werden.

Das Cochrane Schizophrenie-Register wird aus regelmäßigen Suchen in vielen elektronischen Datenbanken, clinicaltrials.gov, WHO-Register klinischer Studien, Konferenzberichten und Handsuchen zusammengestellt und stetig aktualisiert, und ist dementsprechend sehr umfassend und dadurch für eine gründliche Literatursuche geeignet. Ein entscheidender Vorteil von Studienregistern wie dem der Cochrane Gruppe gegenüber online Datenbanken wie PubMed oder Embase ist sicherlich, dass zu jeder Studie nicht nur die Hauptpublikation an sich, sondern auch Nebenpublikationen von anderen Autoren zur gleichen Studie, Poster aus Kongressen, Abstracts, Zeitungsartikel und weitere Dateien gesammelt werden und alle diese Unterpublikationen zusammen mit der Hauptpublikation gesammelt werden. Nicht zuletzt deswegen sind Literatursuchen in solchen Studienregistern sehr effizient und vermindern Fehler in der Literatursuche auf vielfältige Weise: das Finden von Duplikaten wird reduziert (wenn auch nicht gänzlich verhindert), es werden weniger Studien oder relevante Unterpublikationen übersehen und viele überflüssige Arbeitsschritte vermieden (Shokraneh, 2020; Shokraneh & Adams, 2017; Shokraneh & Adams, 2019; Shokraneh & Adams, 2020).

Es gab für die Literatursuche zu diesem Projekt keine Einschränkungen hinsichtlich Veröffentlichungszeitpunkt, Sprache, Dokumententyp und Publikationsstatus.

Nach Abschluss der Literatursuche wurden zu den Studien teils mehrere Referenzen in Form von PDF-Dateien von der Cochrane Gesellschaft an unsere Arbeitsgruppe übersandt. Zusätzlich zu den Studien aus der Suche in der Cochrane Datenbank wurde die Literatursuche und das Screening in Metaanalysen und anderen Veröffentlichungen mit ähnlichem Studienprofil ergänzend vorgenommen (siehe hierfür Ergebnis-Teil 3.1). Das Screening der Studien erfolgte mit den vorliegenden Referenzen wie folgt: Zuerst wurden die Titel und Abstracts, danach in einem zweiten Schritt die ganzen Publikationen aller Dateien von Sofia Bauer und Stefan Leucht unabhängig voneinander gelesen und gescreent. Im Zweifelsfall wurde ein dritter Gutachter, Spyridon Sifis oder Johannes Schneider-Thoma, hinzugezogen. Eine unabhängige, zweite Selektion der Studien und eine Doppelsextraktion der relevanten Daten ist bei systematischen Reviews und Metaanalysen für eine Qualitätskontrolle unerlässlich. Die Daten wurden am Ende nochmals aufbereitet, bevor sie analysiert wurden.

Bei diesem Screening wurde geprüft, ob die Studiencharakteristika zu folgenden Punkten unserer Einschlusskriterien, die weiter oben im Text ausführlich aufgeführt sind, passten, oder ob es Gründe zum Ausschluss der Studien gab:

1. Studiendesign (randomisiert, 14 Wochen Mindeststudiendauer etc),
2. Probanden der Studie (mindestens 80% der Probanden mit der Diagnose Schizophrenie oder anderen Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, Patienten in einer stabilen Phase ihrer Erkrankung oder in Remission, nicht akut Erkrankte, etc.)
3. Intervention (Monotherapie der oben genannten Medikamente in mindestens einer fixen Dosierung oder in einem engen, zwischen den Gruppen nicht überlappenden Dosisbereich, keine Kombinationstherapie mit weiteren Antipsychotika etc.)
4. Outcomes (Rückfall, Symptomskalenwerte zur Quantifizierung der psychotischen Symptomatik, Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen, die Gesamtanzahl der Studienabbrüche, die Anzahl der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche, Rehospitalisierungsrate)
5. Andere Gründe, welche zu einem Ausschluss führen konnten (bspw. Studie aus dem chinesischen Festland mit fraglicher Qualitätssicherung, Plagiatsverdacht, etc.)

Sobald in einer Publikation ein Ausschlusskriterium ausgemacht werden konnte, wurde die Referenz ausgeschlossen. Um nichts zu übersehen, wurden alle Nebenpublikationen zu jeder Studie einzeln geprüft. Wenn alle Referenzen einer Studie ausgeschlossen werden konnten, galt die Studie als für dieses Projekt nicht verwertbar und wurde ausgeschlossen.

Nachdem beide Reviewer das Screening abgeschlossen hatten, verglichen sie ihre Ergebnisse untereinander, und wann immer eine Diskrepanz ihrer Ergebnisse vorlag, bewerteten sie anhand der vorliegenden Referenzen die Studie erneut und einigten sich dann über den Status der Studie. Im Zweifelsfall wurde erneut ein dritter Gutachter (SS und JST) hinzugezogen. Falls dieses Verfahren trotzdem nicht zu einer Lösung des Problems führte, wurden die Studienautoren kontaktiert und um ergänzende Informationen gebeten.

Nach diesem Prozess wurden die Autoren aller derjenigen Studien, welche für dieses Forschungsvorhaben relevant schienen, kontaktiert, um mehr Daten zu ihren Studien zu erbitten. Einige Studien lieferten auch nach Kontaktaufnahme mit den Autoren zu wenig Daten für die vorliegende Analyse und konnten deswegen ohne Fehlen von Ausschlusskriterien trotzdem nicht verwendet werden.

2.4 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte, ebenfalls wie das Literaturscreening, durch zwei unabhängige Reviewer (SB und SL). Im Zweifelsfall wurde ein dritter Rater hinzugezogen (SS oder JST). Im Sinne der Qualitätssicherung ist es dringend notwendig, dass bei Metaanalysen die Daten von mehreren Personen extrahiert und verglichen werden, da eine einmalige Extraktion deutlich fehleranfälliger ist (Buscemi, Hartling, Vandermeer, Tjosvold, & Klassen, 2006). Die Daten wurden in eine Microsoft Access 2013 Datenbank extrahiert, die einen automatischen Vergleich der extrahierten Daten beider Reviewer ermöglicht. Falls die eingeschlossenen Studien schon zu einem früheren Zeitpunkt von anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für ein anderes Projekt in die Datenbank der Arbeitsgruppe extrahiert wurden, konnten diese Daten auch für unser Projekt genutzt werden. Falls nötig, wurden die bereits bestehenden Daten mit den noch fehlenden Daten für das vorliegende Projekt ergänzt.

Alle Autoren der Studien, welche nach 1990 veröffentlicht wurden, wurden kontaktiert und nach fehlenden für uns relevanten Daten zu ihren Studien gefragt. In ein paar Fällen

lieferte die Nachfrage erneut Daten, die dann wiederum nach dem eben beschriebenen Procedere extrahiert und verglichen wurden.

Falls in den zu extrahierenden Studien Daten zu verschiedene Studienpopulationen verfügbar waren, wurden „Intention to treat (ITT)“ basierte Analysen vorgezogen. ITT bedeutet, dass die statistische Auswertung an allen zu Beginn randomisierten Patienten gemacht wurde, auch wenn einige vor Ende der Studie ausschieden. Im Gegensatz dazu steht die Completer Analysis, bei der die statistische Auswertung nur an denjenigen Patienten vollzogen wurde, welche über die gesamte Studienlaufzeit an der Studie teilnahmen und alle geplanten Visits abschlossen (Gupta, 2011). Auch modifiziertes ITT (z.B. mindestens eine Erhebung nach Baseline) wurde akzeptiert.

Falls in den inkludierten Studien verschiedene statistische Methoden der Datenanalyse angeboten wurden, wurden die Daten von „Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)“ Analysen oder andere neuartige Modelle wie dieses vor Daten aus „Last Observation Carried Forward (LOCF)“ Analysen bevorzugt, welche wiederum vor „observed cases“/ „completer only“ Analysen präferiert wurden.

Wenn bei Angaben zu Symptomskalenwerten und zu Standardabweichungen (SDs) sowohl Änderungs- als auch Endpunktdaten angegeben wurden, wurden Änderungsangaben gegenüber den Endpunktdaten bevorzugt.

2.5 Verzerrungsrisikobewertung/Bewertung des Risikos für Bias

Auch die Bewertung des Risikos für Bias der in dieser Metaanalyse inkludierten Studien erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander (SB und SL), im Zweifelsfall wurde ein dritter Reviewer hinzugezogen (SS oder JST). Dazu wurde das „Risk of Bias Tool 2“ der Cochrane Collaboration verwendet, welches sie in ihrem Handbuch zur Verfügung stellt (J. Higgins et al., 2016; Sterne et al., 2019). Das Gesamtrisiko für Bias wird in fünf Unterbereichen bewertet. Diese Unterbereiche bestehen wiederum aus verschiedenen Fragestellungen, die je mit den drei Antwortmöglichkeiten „Ja“, „Nein“ und „Keine Information verfügbar“ beantwortet werden müssen. Die Unterbereiche bewerten folgende Kategorien, welche mögliche Quellen für Bias darstellen:

1. Risiko für Bias durch den Randomisierungsprozess
2. Risiko für Bias aufgrund von Abweichungen von den beabsichtigten Interventionen (Effekt der Zuordnung zur Intervention)

3. Risiko für Bias aufgrund fehlender Outcome-Daten
4. Risiko für Bias bei der Messung des Ergebnisses
5. Risiko für Bias bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses (J. Higgins et al., 2016; Sterne et al., 2019)

Durch Beantwortung aller Fragen eines Unterbereiches mit den oben beschriebenen Antwortmöglichkeiten erlangten die Unterbereiche eine Risikobewertung für Bias, die wie folgt aussehen konnte:

1. Hohes Risiko für Bias
2. Intermediäres Risiko für Bias
3. Niedriges Risiko für Bias

Das Gesamtrisiko für Bias wurde wie folgt bestimmt: sobald mindestens ein Unterbereich bzw. eine Kategorie mit einem hohem Risiko für Bias bewertet wurde oder mindestens vier der fünf Kategorien ein intermediäres Risiko erhielten, wurde das Gesamtrisiko der Studie auf hoch geschätzt. Wenn ausnahmslos alle Kategorien mit einem niedrigen Risiko bewertet wurden, dann erhielt die Studie den Status eines niedrigen Gesamtrisikos. Ein intermediäres Gesamtrisiko wurde vergeben, wenn ein bis drei Kategorien ein intermediäres Risiko erhielten und zusätzlich kein hoher Status vergeben werden musste.

Studien mit einem hohen Risiko für Bias wurden zwar für die Primäranalyse genutzt, jedoch in einer Sensitivitätsanalyse aus der statistischen Berechnung ausgeschlossen, um deren Einfluss auf die Primäranalyse einschätzbar zu machen.

Auch für die Risikoeinschätzung für Bias wurden alle Autoren von Studien nach 1990 kontaktiert, falls Informationen und Daten fehlten oder Sachverhalte unklar waren.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Methodik

In dieser Arbeit wurde die von Crippa und Orsini 2018 weiterentwickelte Methode der Dose-Response-Metaanalyse für komplexe Sachverhalte mit kontinuierlichen Outcomes angewandt, welche im Vergleich zu der vorangegangenen Methode nur noch einen einzelnen Schritt, und nicht mehr zwei Schritte, umfasste (Crippa et al., 2019). Mit dieser Methode konnte zur Analyse von Dosis-Wirkungs-Effekten von zufälligen Effekten eine frequentistische Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Überprüfung der Signifikanz von Ergebnissen zweiseitiger Tests wurde ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ und somit ein Konfidenzintervall von 95% gewählt.

2.6.2 Kontinuierliche und dichotome Variablen

Unter dichotomen Variablen versteht man Variablen, bei denen es genau zwei Ausprägungsformen gibt. Hierzu zählt beispielsweise das in dieser Arbeit gewählte sekundäre Outcome Rehospitalisierung, da hier keine weiteren Zwischenstufen bewertet wurden. Kontinuierliche Variablen hingegen sind Variablen, bei denen es viele Ausprägungsformen gibt. Ein in dieser Arbeit vorhandenes Beispiel für kontinuierliche Variablen ist die Gesamtwirksamkeit der Antipsychotika, welche durch die Veränderungen der Skalenergebnisse von PANSS oder BPRS von Anfang (baseline) zum Endpunkt der Studien gemessen wird.

2.6.3 Effektstärke

Um die Effektstärke zwischen den Dosierungen und den jeweiligen Outcomes mathematisch auszudrücken, wurden bei dichotomen Outcomes Odds Ratios erhoben. Odds Ratios, auch Quoten- oder Chancenverhältnisse genannt, geben Messwerte zur Bestimmung der Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen an. In unserer Analyse wurden die Chancen der gepoolten Placebo-Gruppen mit den Chancen der Interventionsgruppen verglichen. Hierbei bedeuten im Allgemeinen Werte größer als 1, dass die Chancen (odds) der Placebo-Gruppen überwiegen, während kleinere Werte als 1 bedeuten, dass die Chancen der Interventions-Gruppe größer sind. Ein ausgeglichenes Quoten- oder Chancenverhältnis, also ein nicht Bestehen von Unterschieden zwischen Placebo- und Interventionsgruppen, liegt bei einem Wert von genau 1 vor. Die Odds Ratio drückt also Quoten aus und nicht Wahrscheinlichkeiten, wie beispielsweise das relative Risiko (RR, Risk ratio) (Messer & Schneider, 2019; Weiß, 2019). Da die Werte des relativen Risikos allerdings intuitiv deutlich leichter verständlich sind als Odds Ratios, wurden zur Veranschaulichung die Werte der Odds Ratios auch in relative Risiken und absolute Zahlen umgerechnet. Als Ausgangsrisiko wurden jeweils die metaanalytisch gepoolten Werte der Placebo-Gruppen verwendet.

Zur Beurteilung der Effektstärke von kontinuierlichen Outcomes wurde Cohens d gewählt. Cohens d eignet sich zu Einschätzungen des Ausmaßes von Effekten einer Intervention, indem die Mittelwerte der Gruppen verglichen werden. Hierzu werden die jeweiligen Unterschiede der Mittelwerte der Gruppen durch die Standardabweichung geteilt. Dieses Verfahren der standardisierten Mittelwertsunterschiede wurde zur Einschätzung der Effektstärke der antipsychotischen Medikation auf die schizophrene Gesamtsymptomatik, gemessen anhand von Unterschieden im PANSS zwischen Anfang und Ende der Studie, angewandt. Zur besseren Verständlichkeit wurden auch die Werte der standardisierten Mittelwertsunterschiede in absolute Werte des PANSS umgewandelt.

2.6.4 Graphische Darstellung und Interpretation der Graphen

Es wurden Dosis-Wirkungs-Kurven sowohl für alle Antipsychotika zusammen als auch für jedes Medikament einzeln erstellt. Für die Analyse der gepoolten Werte aller Antipsychotika wurden die Dosierungen jedes Antipsychotikums in orale Risperidonäquivalente umgerechnet. Dies geschah je nach vorhandenen Daten auf verschiedene Weise: Primär bevorzugt wurde die Methode der maximalen effektiven Dosis (Leucht, Crippa, et al., 2020). Falls hierfür die benötigten Daten nicht verfügbar waren, wurde andere empirische Methoden, wie beispielsweise die Methode der minimalen effektiven Dosis (Leucht et al., 2014; Rothe, Heres, & Leucht, 2018), die Methode der mittleren Dosis (Davis, 1974; Leucht et al., 2015) oder die DDD-Methode (Leucht, Samara, Heres, & Davis, 2016) angewandt. Zur Umrechnung von Fluphenazin Dosierungen in orale Risperidonäquivalente wurde das Verfahren des internationalen Konsenses über Antipsychotika Dosierungen verwendet (Gardner, Murphy, O'Donnell, Centorrino, & Baldessarini, 2010). Bei der primären Berechnung der Dosis-Wirkungs-Kurven wurden sogenannte Knoten an der jeweils 25., 50. und 75. Quantile gesetzt, wie von den Erfindern Crippa und Orsini vorgeschlagen (A. Crippa & N. Orsini, 2016). Um unangemessene Linearitätsannahmen zu vermeiden, wurden die Dosis-Wirkungs-Kurven mit der Methode der kubischen Splines nach Durrleman und Simon angepasst (Durrleman & Simon, 1989).

In Dose-Response-Analysen können anhand des Verlaufs von Graphen Aussagen zur Auswirkung der Medikation auf das jeweils getestete Outcome gemacht werden. Nach Erhalt der Dose-Response-Kurven erfolgte eine Testung mittels linearer Splines, bis zu welchen Dosiswerten die Kurven noch eine signifikante Steigung aufwiesen ($P < .10$).

Diese Werte waren von besonderem Interesse, da sie gleichzusetzen waren, mit denjenigen Dosierungen, die die maximal mögliche Wirkung erzeugten. Wenn diese Kurve beispielsweise nach einem Anstieg wieder absteigend verlief oder ein Plateau erreichte, konnte folglich davon ausgegangen werden, dass höhere Dosierungen als der mittels Splines ermittelte letzte Wert der signifikanten Steigung nicht mit einer weiter verbesserten Wirksamkeit der medikamentösen Therapie auf das jeweilige Outcome einherging.

2.6.5 Sensitivitätsanalyse

Es wurden vier verschiedene Sensitivitätsanalysen zu dem in dieser Arbeit primär relevanten Outcome Rückfall durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen dienten zur Prüfung der Verlässlichkeit der Ergebnisse der Primäranalyse. Durch Quantifizierung der Auswirkung von eventuellen Unsicherheiten zwischen den Variablen und Wechselwirkungen zwischen eben diesen, kann die Vorhersagekraft der durchgeführten Untersuchung eingeordnet werden (Pichery, 2014).

Einerseits wurde die Auswirkung von Knotensetzung an unterschiedlichen Positionen auf den Verlauf des Dose-Response-Graphen verglichen: Nach Harrell wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse Knotenpunkte bei den 10 %-, 50 %- und 90 %-Quantile gewählt (Harrell, 2015). Außerdem wurden Risperidon-Äquivalentsdosierungen von 2 mg/d, 4 mg/d und 8 mg/d als Knoten verwendet, da 2 mg/d Risperidon der niedrigsten wirksamen Dosierung in der Kurzzeitbehandlung entspricht (Leucht et al., 2014) und 8 mg/d Risperidon knapp über der maximalen wirksamen Dosierung liegt (Leucht, Crippa, et al., 2020). In der Primäranalyse wurden die Knoten bei 25%, 50% und 75% gesetzt. Außerdem wurde den Einfluss derjenigen Studien, welche eine hohe *Risk of Bias* Bewertung erhalten hatten, auf das Ergebnis der Primäranalyse überprüft, indem in einer Sensitivitätsanalyse alle Studien mit einer hohen Verzerrungsrisikobewertung ausgeschlossen wurden. Um sicherzustellen, dass Studien keinen verzerrenden Effekt auf die Dose-Response-Analyse hatten, welche nur eine einzige Dosis eines Antipsychotikums mit Placebo verglichen, welche also folglich nicht zu einer Dosisfindung beitrugen, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse angefertigt, bei welcher die Daten aller Einzeldosis-Studien ausgeschlossen wurden. In der primären Analyse wurden die Dosierungen der verschiedenen Präparate auf verschiedene Weise in orale Risperidonäquivalente umgewandelt, wobei die Methode der maximal effektiven Dosis (Leucht, Crippa, et al., 2020) die be-

vorzuzugte war. Um hier etwaige Störfaktoren auszumachen, wurde eine Sensitivitätsanalyse berechnet, in welcher alle Dosierungen anhand des internationalen Konsens für Antipsychotika Dosierungen (Gardner et al., 2010) umgewandelt wurden.

2.6.6 Subgruppenanalysen

Zur Testung auf mögliche Unterschiede in den Dose-Response-Analysen von Untergruppen im Vergleich mit der Gesamtpopulation wurden Subgruppenanalysen für das primäre Outcome Rückfall angefertigt. So wurden die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Patienten in Krankheitsremission mit den nur krankheitsstabilen Probanden verglichen. Auch wurden Subgruppenanalysen zu oral applizierter Medikation im Vergleich mit Depotmedikation durchgeführt. Zudem sollten die Graphen der Dose-Response-Analysen von Antipsychotika erster und zweiter Generation verglichen werden. Weitere Post-hoc-Subgruppenanalysen umfassten sowohl das mediane Alter und den Männeranteil, hierfür wurde das Verfahren des Median-Split gewählt.

Außerdem lag bei Studienbeginn die Intention vor, Studien an Kindern und Jugendlichen, an Patienten im fortgeschrittenen Alter, an Teilnehmern mit vorherrschenden Negativsymptomen und an Teilnehmern mit einer ersten Schizophrenie Episode getrennt post-hoc zu analysieren, da es Hinweise darauf gibt, dass diese Patienten niedrigere Dosen benötigen (Krause, Huhn, et al., 2018; Krause, Zhu, Huhn, Schneider-Thoma, Bighelli, Chaimani, et al., 2018; Krause, Zhu, Huhn, Schneider-Thoma, Bighelli, Nikolakopoulou, et al., 2018; Oosthuizen et al., 2004). Hierfür waren jedoch nicht ausreichend Daten vorhanden.

2.6.7 Heterogenität

Unter Heterogenität im Zusammenhang mit Studien, die metaanalytisch untersucht werden sollen, versteht man, dass die Ergebnisse der Studien trotz gleicher oder ähnlicher Fragestellung variieren. Diese Streuung kann vielerlei Gründe haben, so beispielsweise Unterschiede im Studiendesign, im Patientenkollektiv und nicht zuletzt auch durch Zufallsschwankung. Bei der Durchführung von Metaanalysen ist es daher wichtig, Heterogenität innerhalb der eingeschlossenen Studien zu identifizieren und zu quantifizieren, um das Ergebnis besser einordnen zu können (Knippschild, Baulig, & Krummenauer, 2015).

Eine quantitative Einordnung von Heterogenität kann unter anderem durch den I^2 -Wert erfolgen, welcher Heterogenität durch Prozentwerte (zwischen 0 % bis 100%) ausdrückt. Außerdem können mithilfe des I^2 -Werts Rückschlüsse darauf gezogen werden, ob die Gesamtstreuung auf systematischen Unterschieden oder auf Gründen des Zufalls basieren. Ein I^2 -Wert von 0 % bedeutet, dass die Variabilität der Studienergebnisse höchstwahrscheinlich nur auf Zufallsschwankungen zurückzuführen ist, wohingegen ein Wert von 100 % anzeigt, dass die Variabilität wahrscheinlich allein durch systematische Unterschiede zwischen den Studien zustande kommt (J. P. Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003). Um die Heterogenität der erhobenen Daten zu quantifizieren, wurde die Methode des Varianzverteilungskoeffizienten nach Crippa et al. verwendet. Hierbei handelt es sich um eine multivariate Erweiterung des I^2 -Werts (Crippa et al., 2019).

2.6.8 Publikationsbias

Unter einem Publikationsbias versteht man im Allgemeinen, wenn verhältnismäßig mehr wissenschaftliche Publikationen zu Studien veröffentlicht werden, bei denen die untersuchte Intervention einen signifikanten oder in Bezug auf die Alternativhypothese einen bestätigenden Effekt zeigte, wohingegen Studien, die zu nicht-signifikanten Ergebnissen kamen, bei denen also die Nullhypothese nicht verworfen werden konnte, auch seltener veröffentlicht werden. Hieraus kann eine Verzerrung durch eine Überrepräsentation von Publikationen mit signifikanten Ergebnissen und folglich von Publikationen, welche zu einer Akzeptanz der Alternativhypothese kamen, entstehen, obwohl sich dieses verzerrte Verhältnis nicht in den tatsächlichen Begebenheiten widerspiegelt. Dieses Missverhältnis zwischen publizierten Ergebnissen und tatsächlichem Sachverhalt kann zu wissenschaftlichen Fehlannahmen führen, nicht zuletzt durch metaanalytische Veröffentlichungen (Jooper, Schmitz, Annable, & Boksa, 2012). Um solche Publikationsverzerrungen aufzudecken, wurde der sogenannte „contour-enhanced“ Funnel Plot nach Peters et al. (Peters, Sutton, Jones, Abrams, & Rushton, 2008) und der Egger-Test (Egger, Davey Smith, Schneider, & Minder, 1997) durchgeführt. Funnel Plots stellen das Vorliegen eines Publikationsbias graphisch dar, indem auf der Abszissenachse die Odds Ratios gegen den auf der Ordinatenachse aufgetragenen Standardfehler aufgetragen wird. Der Egger-Test wird verwendet, um Asymmetrien im Funnel Plot aufzudecken.

2.6.9 Software

Es wurde das Paket `dosresmeta` in R, Version R 4.0.3 von Oktober 2020, (Alessio Crippa & Nicola Orsini, 2016) für die Erstellung der Dose-Response-Metaanalysen verwendet. Außerdem wurde zur Erstellung der Metaanalysen der Ergebnisse in Placebo-Armen mit `meta` in R (Balduzzi, Rücker, & Schwarzer, 2019), Version 3.6.2 (R Project for Statistical Computing), gearbeitet.

2.7 Veröffentlichung der Ergebnisse

Teile dieser Arbeit und deren Ergebnisse beruht auf einer Metaanalyse, welche die Dosierungen in der antipsychotischen Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe von Menschen, welche an chronischer Schizophrenie leiden, behandelte. Die Studie wurde bereits im Jahr 2021 im psychiatrischen Journal der *American Medical Association* veröffentlicht (Leucht et al., 2021). Die Autorin dieser Arbeit ist auch geteilte Erstautorin der eben genannten Publikation. Diese Studie entsprach den PRISMA-Richtlinien für Metaanalysen (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2010) und wurde 2020 bei Prospero (International prospective register of systematic reviews) registriert (CRD42020182436). Das zugehörige PROSPERO Protokoll kann im Anhang eingesehen werden.

Alle Mitautoren der Metaanalyse haben der Verwendung der im Rahmen des gemeinsamen Projekts entstandenen Daten und Analysen auch für diese Dissertation zugestimmt.

3 Ergebnisse

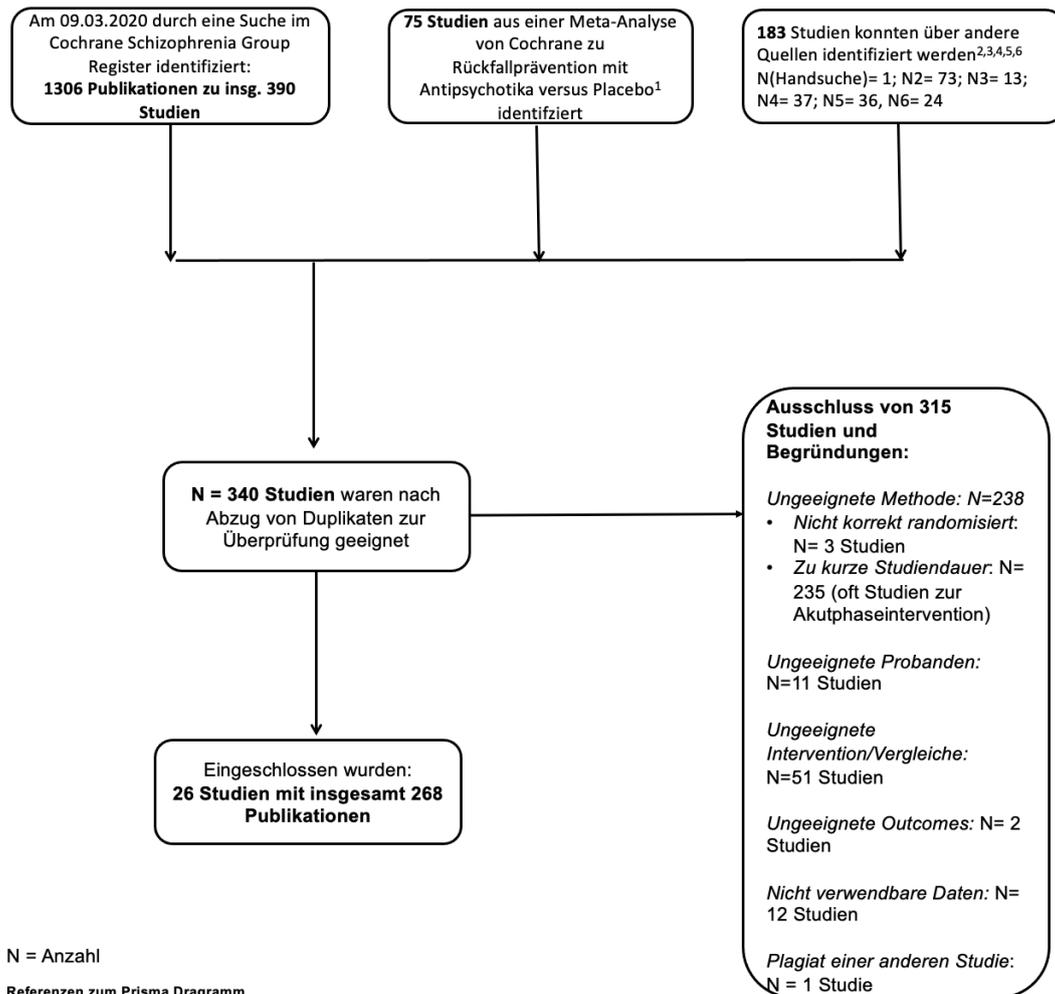
3.1 Literatursuche und Studienauswahl

Am 9. März 2020 erfolgte eine Suche im Studienregister der Cochrane Schizophrenie-Gruppe bezüglich passender Studien für dieses Projekt. Die dazu verwendete Suchstrategie und verwendeten Suchbegriffe können im Anhang gefunden werden. Die Suche im Cochrane Register lieferte 1306 Referenzen zu insgesamt 390 Studien. Zusätzlich konnten über andere zuvor veröffentlichte Metaanalysen mit überlappendem Forschungsschwerpunkt (Ceraso et al., 2020; Højlund, Kemp, Haddad, Neill, & Correll, 2021; Leucht, Samara, et al., 2020; Rothe et al., 2018; Tani et al., 2020; Uchida et al., 2011) und ergänzende händische Suchen (hierbei wurde Carpenter et al. 1999 (Carpenter et

al., 1999) gefunden) nochmals 258 Studien identifiziert werden. Nach Abzug von Duplikaten lagen uns 340 Studien vor, welche - wie im Methoden-Teil bereits ausführlich erklärt - in mehreren Schritten von zwei Ratern unabhängig voneinander bezüglich unserer Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden.

Nach Ausschluss von 315 Studien verblieben 26 Studien, welche in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden konnten. Zur Veranschaulichung der Literatursuche und Studienauswahl dient das PRISMA-Diagramm in *Abbildung 3*, welches den PRISMA-Richtlinien für Metaanalysen (Moher et al., 2010) entspricht. Es lagen zu den 26 eingeschlossenen Studien 268 Publikationen vor, unter anderem Journalartikel, Poster von Kongressen, Artikel in wissenschaftlichen Zeitschriften, Studienprotokolle und weitere.

In der Metaanalyse von Højlund et al. aus dem Jahr 2021 (Højlund et al., 2021), welche sich ebenfalls mit Dosierungen von Antipsychotika in der Rückfallprophylaxe von Schizophrenie beschäftigt, konnte eine Studie von Khazaei und Shakeri aus dem Jahr 2005 gefunden werden, die sonst in keiner anderen Quelle zu finden war. Nach eingehender Prüfung stellten wir außerordentliche Ähnlichkeiten zwischen dieser Veröffentlichung (Khazaei & Shakeri, 2005) und der von uns bereits eingeschlossenen Studie von Carpenter et al. 1999 (Carpenter et al., 1999) fest. Nach Rücksprache mit Herrn Højlund und erfolglosem Versuch der Kontaktaufnahme mit Khazaei und Shakeri wurde entschieden, dass es sich wahrscheinlich um ein Plagiat handelt und die Studie nicht eingeschlossen. Herr Højlund und seine Arbeitsgruppe gaben an, den Verlag dieser Publikation zu informieren, woraufhin die zuvor noch frei zugängliche PDF-Version der Publikation im Internet nicht mehr aufrufbar war.



1. Ceraso A, Lin J, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kisslin W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020.
2. Rothe PH, Heres S, Leucht S. Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: The minimum effective dose method. *Schizophr Res*. 2018 Mar;193:23-28.
3. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;37(4):788-99
4. Tani H, Takasu S, Uchida H, Suzuki T, Mimura M, Takeuchi H. Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Apr;45(5):887-901.
5. Leucht S, Samara M, Rodolico A, Bauer I, Bäckers L, Bighelli I. S204. Reduction of antipsychotic doses and polypharmacy: two Cochrane reviews. *Schizophrenia Bulletin*. 2020;46(Supplement_1):S116.
6. Højlund M, Kemp AF, Haddad PM, Neill JC, Correll CU. Standard versus reduced dose of antipsychotics for relapse prevention in multi-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry*. 2021 Jun;8(6):471-486.

Abbildung 3: PRISMA Diagramm zur Studienauswahl

3.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Insgesamt konnten 26 randomisiert-kontrollierte Studien mit 72 Dosisarmen und 4749 Teilnehmern in unserer Metaanalyse eingeschlossenen werden.

Die hier untersuchten Studien wurden zwischen 1979 und 2016 veröffentlicht. Alle Studien wiesen eine längere Studiendauer als 14 Wochen auf, die Studiendauer variierte zwischen 24 und 156 Wochen. 50% aller untersuchten Studien beobachteten und therapierten

ihre Probanden mindestens 52 Wochen lang. Im Durchschnitt betrug die Studiendauer aller eingeschlossenen Studien 48 Wochen.

92,3% der Studien waren doppelt verblindet, nur zwei Studien hatte ein offenes Setting (7,69%).

Zu Studienbeginn waren alle Patienten laut Autoren der Studien nicht akut erkrankt, sondern befanden sich in einer stabilen Phase ihrer Erkrankung. In 6 Studien (23%) waren alle eingeschlossenen Probanden in Remission. Die Probanden aller Studien litten an einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven Störung oder an Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, wobei sich 77% aller Studien nur mit Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt waren, befassten. Als Diagnoseklassifikationssystem wurde von 42% der Studien das DSM-III bzw. DSM-III-R verwendet. 38% verwendeten DSM-IV bzw. DSM-IV-TR und 12% verwendeten das RDC (Research Diagnostic Criteria). Nur zwei Studien (8%) verwendeten kein Diagnoseklassifikationssystem, sondern stellten die Diagnosen klinisch.

14 Studien (54%) untersuchten klassische Antipsychotika (FGA = first generation antipsychotics), 15 Studien befassten sich mit atypischen Antipsychotika (SGA = second generation antipsychotics), in drei Studien (12%) wurden Präparate aus beiden Klassen verglichen. In dieser Metaanalyse wurden zwei Studien zu oral appliziertem Aripiprazol, 3 Studien zur Depotformulierung von Aripiprazol, sechs Studien zur Depotformulierung Fluphenazin decanoat, fünf Studien zu oral appliziertem Haloperidol, drei Studien zur Depotformulierung Haloperidol decanoat, eine Studie zu oral appliziertem Lurasidon, zwei Studien zu oral appliziertem Olanzapin, eine Studie zur Depotformulierung von Olanzapin, eine Studie zur Depotformulierung von Paliperidon, zwei Studien zu oral appliziertem Quetiapin, eine Studie zur Depotformulierung von Risperidon, eine Studie zu oral appliziertem Ziprasidon und eine Studie zu oral appliziertem Zotepin eingeschlossen.

Weitere Details zum Studiendesign und zur Charakteristik der eingeschlossenen Studien können der *Tabelle 1* entnommen werden.

<i>Studie</i>	<i>Studiendesign</i>	<i>Probanden</i>	<i>Intervention</i>
<i>Arato et al. 2002</i> (Arato,	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt	n = 278	Ziprasidon bzw. Placebo oral:

<i>O'Connor, & Meltzer, 2002)</i>	Diagnoseklassifikations- system: DSM-III-R	Diagnose: Schizophre- nie	- Ziprasidon 40mg/d (n=72)
	Studiendauer: 52 Wochen	Ø Alter = 49,7 Jahre	- Ziprasidon 80mg/d (n=68)
		Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	- Ziprasidon 160mg/d (n=67) - Placebo (n=71)
<i>Beasley et al. 1996a (Study FIM-MC-HGAD)(Dellva, Tran, Tollefson, Wentley, & Beasley, 1997)</i>	Zuordnung: randomisiert	n = 68	Haloperidol, Olanzapin und Pla- cebo oral:
	Verblindung: doppelt	Diagnose: Schizophre- nie	- Haloperidol 15±5mg/d
	Diagnoseklassifikations- system: DSM-III-R	Ø Alter = 36,2 Jahre	(ø15,8mg/d) (n=10)
	Studiendauer: 46 Wochen	Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	- Olanzapin 5±2,5mg/d (ø6,3mg/d) (n=14)
			- Olanzapin 10±2,5mg (ø11,6mg/d) (n=9)
			- Olanzapin 15±2,5mg/d (ø15,8mg/d) (n=22)
			- Placebo (n=13)
<i>Beasley et al. 1997 (Study F1d-EW-E003)(Dellva et al., 1997)</i>	Zuordnung: randomisiert	n = 175	Haloperidol und Olanzapin oral:
	Verblindung: doppelt	Diagnose: Schizophre- nie	- Haloperidol 15±5mg/d (ø Dosierung k.A.) (n=28)
	Diagnoseklassifikations- system: DSM-III-R	Ø Alter = 35,64 Jahre	- Olanzapin 1±2,5mg/d (ø1mg/d) (n=33)
	Studiendauer: 46 Wochen	Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	- Olanzapin 5±2,5mg/d (ø6,6mg/d) (n=31)
			- Olanzapin 10±2,5mg/d (ø11,3mg/d) (n=40)
			- Olanzapin 15±5mg/d (ø16,1mg/d) (n=43)
<i>Carpenter et al. 1999(Carpenter et al., 1999)</i>	Zuordnung: randomisiert	n = 50	Fluphenazin Depot i.m.:
	Verblindung: doppelt	Diagnose: Schizophre- nie oder schizoaffek- tive Störung	- Fluphenazin 25mg/2 Wo- chen (n=25)
	Diagnoseklassifikations- system: DSM-III-R	Ø Alter = 35,45 Jahre	- Fluphenazin 25mg/6 Wo- chen (n=25)
	Studiendauer: 54 Wochen		

		Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	
<i>Chen et al. 2010(Chen et al., 2010)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations-system: DSM-IV Studiendauer: 52 Wochen	n = 178 Diagnose: Schizophrenie und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis Ø Alter = 24,2 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Remission Besonderheit: Alle Probanden hatten nur eine einzige Krankheitsepisode vor Studienbeginn	Quetiapin und Placebo oral: - Quetiapin 400mg/d (n=89) - Placebo (n=89)
<i>Cooper et al. 2000(Cooper, Butler, Tweed, Welch, & Raniwalla, 2000)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations-system: DSM-III-R Studiendauer: 26 Wochen	n = 121 Diagnose: Schizophrenie Ø Alter = 42,3 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Zotepin und Placebo oral: - Zotepin 150-300mg/d (n=63) - Placebo (n=58)
<i>Dotti et al. 1979(Dotti, Bersani, Rubino, & Eliseo, 1979)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations-system: Keines, klinische Diagnosestellung Studiendauer: 39 Wochen	n = 20 Diagnose: Schizophrenie Ø Alter = k.A. Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Fluphenazin Depot und Placebo i.m.: - Fluphenazin 25mg/4 Wochen (n=10) - Placebo/4 Wochen (n=10)

<i>Eklund et al. 1991(Eklund & Forsman, 1991)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: RDC Studiendauer: 48 Wochen	n = 43 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 51,7 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Haloperidol Depot und Placebo i.m.: - Haloperidol 60mg/4 Wo- chen (n=20) - Placebo/4 Wochen (n=23)
<i>Fleischhacker et al. 2014(Fleischhacker et al., 2014)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-IV-TR Studiendauer: 38 Wochen	n = 396 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 40,95 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Aripiprazol Depot i.m.: - Aripiprazol 300-400mg/4 Wochen (ø392mg/4 Wo- chen) (n=265) - Aripiprazol 25-50mg/4 Wochen (ø50mg/4 Wo- chen) (n=131)
<i>Hough et al. 2009(Hough et al., 2009)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-IV Studiendauer: 25 Wochen	n = 252 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 43 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Paliperidon Depot i.m.: - Paliperidon 50mg/4 Wo- chen (n=82) - Paliperidon 75mg/4 Wo- chen (n=84) - Paliperidon 100mg/4 Wochen (n=86)
<i>Huttunen et al. 1996(Huttunen et al., 1996)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: offen, nicht verblindet Diagnoseklassifikations- system: DSM-III-R Studiendauer: 104 Wochen	n = 26 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = k.A. Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Haloperidol Depot i.m.: - Haloperidol 25mg/4 Wo- chen (n=13) - Haloperidol 150mg/4 Wochen (n=13)
<i>Kane et al. 1979(J. Kane et al., 1979)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt	n = 16 Diagnose: Schizophre- nie	Fluphenazin Depot und Placebo i.m.:

	Diagnoseklassifikations- system: RDC (Research Di- agnostic Criteria)	Ø Alter = 26,7 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: In Re- mission	- Fluphenazin 1,25-5mg/4 Wochen (Ø Dosierung k.A.) (n=8) - Placebo/4 Wochen (n=8)
<i>Kane et al. 1983(John M. Kane et al., 1983)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: RDC (Research Di- agnostic Criteria)	n = 132 Diagnose: Schizophre- nie und schizoaffek- tive Störung Ø Alter = 28,9 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: In Re- mission	Fluphenazin Depot i.m.: - Fluphenazin 1,25-5mg/4 Wochen (Ø3,125mg) (n=66) - Fluphenazin 12,5-50mg/4 Wochen (Ø31,25mg) (n=66)
<i>Kane et al. 2002(J. M. Kane et al., 2002)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-III	n = 119 Diagnose: Schizophre- nie und schizoaffek- tive Störung Ø Alter = 38,5 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Haloperidol Depot i.m.: - Haloperidol 25mg/4 Wo- chen (n=29) - Haloperidol 50mg/4 Wochen (n=30) - Haloperidol 100mg/4 Wochen (n=31) - Haloperidol 200mg/4 Wochen (n=29)
<i>Kane et al. 2010(J. M. Kane et al., 2010)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-IV oder DSM-IV-TR	n = 743 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 38,7 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Olanzapin Depot i.m.: - Olanzapin 45mg/4 Wo- chen (n=144) - Olanzapin 150mg/2 Wochen (n=140) - Olanzapin 300mg/2 Wo- chen (n=141) - Olanzapin 405mg/2 Wo- chen (n=318)
<i>Kane et al. 2012(J. M. Kane et al., 2012)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt	n = 403 Diagnose: Schizophre- nie	Aripiprazol Depot und Placebo i.m.:

	Diagnoseklassifikations- system: DSM-IV-TR Studiendauer: 52 Wochen	Ø Alter = 38,5 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	- Aripiprazol 300-400mg/4 Wochen (ø396,3mg/4 Wochen) (n=269) - Placebo (n=134)
<i>Mallikaarjun et al. 2013(Mallikaarjun et al., 2013)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: nicht verblin- det, offen Diagnoseklassifikations- system: DSM-IV-TR Studiendauer: 24 Wochen	n = 41 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 45,4 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Aripiprazol Depot i.m.: - Aripiprazol 200mg/4 Wochen (n=11) - Aripiprazol 300mg/4 Wochen (n=16) - Aripiprazol 400mg/4 Wochen (n=14)
<i>Marder et al. 1984(Marder et al., 1984)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-III Studiendauer: 104 Wochen	n = 66 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 36,6 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Fluphenazin Depot i.m.: - Fluphenazin 5mg/2 Wo- chen (n=35) - Fluphenazin 25mg/2 Wo- chen (n=31)
<i>McEvoy et al. 2007 Extension(McEvoy, Daniel, Carson, McQuade, & Marcus, 2007)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-IV Studiendauer: 46 Wochen	n = 176 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = k.A. Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Aripiprazol oral: - Aripiprazol 10-15mg/d (n=88) - Aripiprazol 20-30mg/d (n=88)
<i>Nishikawa et al. 1982(Nishikawa, Tsuda, Tanaka, Koga, & Uchida, 1982)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: Keines, klinische Diagnosestellung Studiendauer: 156 Wochen	n = 20 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 33,3 Jahre	Haloperidol und Placebo oral: - Haloperidol 3mg/d (n=10) - Placebo (n=10)

		Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: In Remission	
<i>Nishikawa et al. 1984(Nishikawa et al., 1984)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikationssystem: DSM-III Studiendauer: 52 Wochen	n = 50 Diagnose: Schizophrenie Ø Alter = 39,5 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: In Remission	Haloperidol und Placebo oral: - Haloperidol 1mg/d (n=13) - Haloperidol 3mg/d (n=12) - Haloperidol 6mg/d (n=12) - Placebo (n=13)
<i>Pigott et al. 2003(Pigott et al., 2003)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV Studiendauer: 26 Wochen	n = 310 Diagnose: Schizophrenie Ø Alter = 41,95 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Aripiprazol und Placebo oral: - Aripiprazol 15mg/d (n=155) - Placebo (n=155)
<i>Schooler et al. 1997(Schooler et al., 1997)</i>	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikationssystem: DSM-III-R Studiendauer: 104 Wochen	n = 156 Diagnose: Schizophrenie, schizoaffektive und schizophreniforme Störung Ø Alter = 29,6 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Fluphenazin Depot und Placebo i.m.: - Fluphenazin 2,5-10mg/2 Wochen (Ø13,78mg*/2 Wochen) (n=52) - Fluphenazin 12,5-50mg/2 Wochen (Ø27,47mg/2 Wochen) (n=55) - Placebo (n=49) *Besonderheit: Patienten konnten bei prodromaler Symptomatik als sogenannte Kisenintervention auch höhere Dosierungen erhalten, daher ist die durchschnittliche Dosis hier höher als das eigentliche Dosierungsintervall

<i>Simpson et al. 2006</i> (<i>Simpson et al., 2006</i>)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-IV Studiendauer: 52 Wochen	n = 324 Diagnose: Schizophre- nie und schizoaffek- tive Störung Ø Alter = 40,95 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Risperidon Depot i.m.: - Risperidon 25mg/2 Wo- chen (n=163) - Risperidon 50mg/2 Wo- chen (n=161)
<i>Tandon et al. 2016</i> (<i>Tandon et al., 2016</i>)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-IV-TR Studiendauer: 28 Wochen	n = 285 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 42,7 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Stabile Phase	Lurasidon und Placebo oral: - Lurasidon 40-80mg/d (Ø78,9mg/d) (n=144) - Placebo (n=141)
<i>Velligan et al. 2002</i> (<i>Velligan et al., 2002</i>)	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikations- system: DSM-III-R Studiendauer: 52 Wochen	n = 301 Diagnose: Schizophre- nie Ø Alter = 37,75 Jahre Krankheitsaktivität bei Studienbeginn: Re- mission	Haloperidol und Quetiapin oral: - Haloperidol 12mg/d (n=41) - Quetiapin 75mg/d (n=85) - Quetiapin 300mg/d (n=88) - Quetiapin 600mg/d (n=87)

Tabelle 1 Charakteristik der eingeschlossenen Studien

3.3 Risk of Bias Bewertung/Verzerrungsrisikobewertung

Die Bewertung des Risikos für Bias der in dieser Metaanalyse inkludierten Studien erfolgte mittels des „Risk of Bias 2 Tools“ der Cochrane Collaboration (J. Higgins et al., 2016; Sterne et al., 2019). Das Gesamtrisiko für Bias wird demnach in fünf Unterbereichen bzw. Kategorien, welche mögliche Quellen für Verzerrung darstellen, bewertet:

1. Risiko für Bias durch den Randomisierungsprozess

2. Risiko für Bias aufgrund von Abweichungen von den beabsichtigten Interventionen (Effekt der Zuordnung zur Intervention)
3. Risiko für Bias aufgrund fehlender Outcome-Daten
4. Risiko für Bias bei der Messung des Ergebnisses
5. Risiko für Bias bei der Auswahl des berichteten Ergebnisses (J. Higgins et al., 2016; Sterne et al., 2019)

Durch Bewertung aller Fragen zu jedem Unterbereich, erhalten die Unterbereiche eine Risikobewertung für Bias, welche wie folgt aussehen kann:

1. Hohes Risiko für Bias (hier rot gekennzeichnet)
2. Bedenkliches Risiko, intermediäres Risiko (hier gelb gekennzeichnet)
3. Niedriges Risiko für Bias (hier grün gekennzeichnet)

Die von uns vergebenen Risikobewertungen können der *Tabelle 2* entnommen werden.

Studie	Risiko für Bias durch Randomisierungsprozess	Risiko für Bias durch Abweichungen von den beabsichtigten Interventionen	Risiko für Bias durch fehlende Outcome-Daten	Risiko für Bias durch Messung des Ergebnisses	Risiko für Bias durch Auswahl des berichteten Ergebnisses	Gesamtrisiko für Bias
Arato et al. 2002(Arato et al., 2002)	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
Beasley et al. 1996 (Study F1M-MC-HGAD)(Dellva et al., 1997)	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Niedrig	Intermediär
Beasley et al. 1997 (Study F1d-EW-E003)(Dellva et al., 1997)	Intermediär	Niedrig	Hoch	Niedrig	Niedrig	Hoch

<i>Carpenter et al. 1999(Carpenter et al., 1999)</i>	Intermediär	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Intermediär
<i>Chen et al. 2010(Chen et al., 2010)</i>	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Cooper et al. 2000(Cooper et al., 2000)</i>	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Dotti et al. 1979(Dotti et al., 1979)</i>	Intermediär	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Eklund et al. 1991(Eklund & Forsman, 1991)</i>	Intermediär	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Fleischhacker et al. 2014(Fleischhacker et al., 2014)</i>	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
<i>Hough et al. 2009(Hough et al., 2009)</i>	Niedrig	Niedrig	Hoch	Niedrig	Niedrig	Hoch
<i>Huttunen et al. 1996(Huttunen et al., 1996)</i>	Intermediär	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Kane et al. 1979(J. Kane et al., 1979)</i>	Intermediär	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Kane et al. 1983(John M. Kane et al., 1983)</i>	Intermediär	Niedrig	Hoch	Niedrig	Niedrig	Hoch
<i>Kane et al. 2002(J. M. Kane et al., 2002)</i>	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig

<i>Kane et al. 2010(J. M. Kane et al., 2010)</i>	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
<i>Kane et al. 2012(J. M. Kane et al., 2012)</i>	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Mallikaarjun et al. 2013(Mallikaarjun et al., 2013)</i>	Niedrig	Intermediär	Hoch	Intermediär	Niedrig	Hoch
<i>Marder et al. 1984(Marder et al., 1984)</i>	Intermediär	Niedrig	Hoch	Niedrig	Niedrig	Hoch
<i>McEvoy et al. 2007 Extension(McEvoy et al., 2007)</i>	Intermediär	Niedrig	Hoch	Niedrig	Niedrig	Hoch
<i>Nishikawa et al. 1982(Nishikawa et al., 1982)</i>	Intermediär	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Nishikawa et al. 1984(Nishikawa et al., 1984)</i>	Intermediär	Intermediär	Intermediär	Intermediär	Niedrig	Hoch
<i>Pigott et al. 2003(Pigott et al., 2003)</i>	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Schooler et al. 1997(Schooler et al., 1997)</i>	Intermediär	Intermediär	Hoch	Intermediär	Niedrig	Hoch
<i>Simpson et al. 2006(Simpson et al., 2006)</i>	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig

<i>Tandon et al. 2016(Tandon et al., 2016)</i>	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär	Niedrig	Intermediär
<i>Velligan et al. 2002(Velligan et al., 2002)</i>	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig

Tabelle 2: Bewertung des Risikos für Bias der eingeschlossenen Studien

In der vorliegenden Metaanalyse wurden 19,2% der Studien mit einem niedrigen, 50% mit einem intermediärem und 30,8% mit einem hohem Gesamtrisikostatus bewertet.

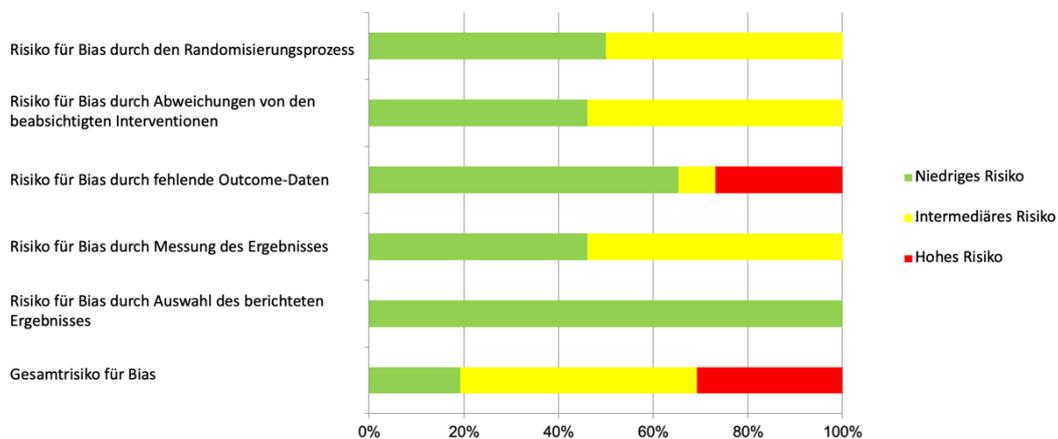


Abbildung 4: Gepoolte Risk of Bias Bewertung der einzelnen Kategorien und Darstellung des Gesamtrisikos für Bias aller Studien (Leucht et al., 2021)

3.4 Transferieren von Medikationsdosierungen in Äquivalentsdosierungen

Um die eingeschlossenen Studien untereinander vergleichbar zu machen und mit den Werten der unterschiedlichen Wirkstoffen Berechnungen für gepoolte Analysen möglich zu machen, wurden die Dosierungen aller in den Studien behandelten Medikamente in Risperidonäquivalente transferiert. Zudem erfolgte die Umrechnung von Dosierungen von Depotformulierungen in die äquivalente Dosierung des gleichen Medikaments als täglich oral applizierte Dosierung. Diese Dosis wurde dann ebenfalls in Risperidonäquivalente umgerechnet.

Dies erfolgte wie bereits im Methodenteil beschrieben abhängig von den vorhandenen Daten auf verschiedene Weisen, jedoch wurde die Methode der maximalen effektiven Dosis (Leucht, Crippa, et al., 2020) gegenüber anderen Methoden (Davis, 1974; Leucht et al., 2016; Leucht et al., 2015; Leucht et al., 2014; Rothe et al., 2018) präferiert. Zur Umrechnung von Fluphenazin Dosierungen in orale Risperidonäquivalente wurde das Verfahren des internationalen Konsenses über Antipsychotika Dosierungen verwendet (Gardner et al., 2010).

Den folgenden *Tabellen 3 bis 9* können die Ergebnisse dieser Berechnungen entnommen werden.

3.4.1 Umrechnung der Wirkstoffe in Risperidonäquivalente

Nachfolgend werden alle Umrechnungen zu den Medikamenten aufgelistet, welche in einer oralen Formulierung verfügbar sind. Paliperidon und Fluphenazin sind weiter unten in der *Tabelle 9* zu den Depotpräparaten zu finden.

<i>Aripiprazol in mg/d</i>	<i>Risperidonäquivalente in mg/d</i>
2,5	1,36
5	2,72
7,5	4,08
10	5,44
12,5	6,80
15	8,17
17,5	9,53
20	10,89
22,5	12,25
25	13,61

Tabelle 3: Umrechnung von Aripiprazol Dosierungen in Risperidonäquivalente

<i>Haloperidol in mg/d</i>	<i>Risperidonäquivalente in mg/d</i>
1	0,99
2	1,98
3	2,87
4	3,96
5	4,94
6	5,93
7	6,92
8	7,91
9	8,90

10	9,89
12	11,87
14	13,85
16	15,82
18	17,80
20	19,78

Tabelle 4: Umrechnung von Haloperidol Dosierungen in Risperidonäquivalente

<i>Lurasidon in mg/d</i>	<i>Risperidonäquivalente in mg/d</i>
20	0,85
40	1,7
60	2,55
80	3,41
100	4,26
120	5,11
140	5,96
160	6,81

Tabelle 5: Umrechnung von Lurasidon Dosierungen in Risperidonäquivalente

<i>Olanzapin in mg/d</i>	<i>Risperidonäquivalente in mg/d</i>
2,5	1,03
5	2,06
7,5	3,09
10	4,13
12,5	5,16
15	6,19
17,5	7,22
20	8,25

Tabelle 6: Umrechnung von Olanzapin Dosierungen in Risperidonäquivalente

<i>Quetiapin in mg/d</i>	<i>Risperidonäquivalente in mg/d</i>
25	0,32
50	0,65
100	1,3
150	1,95
200	2,60
250	3,25
300	3,90
350	4,54
400	5,16
450	5,84
500	6,49
550	7,14
600	7,79

Tabelle 7: Umrechnung von Quetiapin Dosierungen in Risperidonäquivalente

<i>Ziprasidon in mg/d</i>	<i>Risperidonäquivalente in mg/d</i>
20	0,67
40	1,34
60	2,02
80	2,69
100	3,36
120	4,03
140	4,70
160	5,37

Tabelle 8: Umrechnung von Ziprasidon Dosierungen in Risperidonäquivalente

3.4.2 Umrechnung von Depotdosierungen in Risperidonäquivalente

<i>Depotformulierung</i>	<i>Dosierung des Depots</i>	<i>Orale äquivalente Dosierung</i>	<i>Risperidon-äquivalente</i>
<i>Aripiprazol lauroxil</i>	441 mg/4 Wochen	10.71 mg/d	5,97 mg/d
	882 mg/4 Wochen	21.43 mg/d	8,12 mg/d
<i>Aripiprazol maintena</i>	396.4 mg/4 Wochen	14.16 mg/d	7,76 mg/d
<i>Olanzapin LAI</i>	45 mg/2 Wochen	3,21mg/d	1,01 mg/d
	100 mg/2 Wochen	7,14mg/d	2,26 mg/d
	210 mg/2 Wochen	15 mg/d	4,74 mg/d
	300 mg/2 Wochen	21.43 mg/d	6,78 mg/d
	405 mg/4 Wochen	14.45 mg/d	4,57 mg/d
<i>Paliperidon LAI</i>	25 mg/4 Wochen	2 mg/d	1,3 mg/d
	50 mg/4 Wochen	4 mg/d	2,61 mg/d
	100 mg/4 Wochen	8 mg/d	5,22 mg/d
	150 mg/4 Wochen	12 mg/d	7,83 mg/d

<i>Haloperidol decanoat</i>	25mg/4 Wochen	0,89 mg/d	0,88 mg/d
	100mg/4 Wochen	3,57 mg/d	3,53 mg/d
	150mg/4 Wochen	5,36 mg/d	5,30 mg/d
	200mg/4 Wochen	7,14 mg/d	7,06 mg/d
<i>Risperdal consta</i>	25 mg/2 Wochen	1,79 mg/d	4,24 mg/d
	50 mg/2 Wochen	3,57 mg/d	8,56 mg/d
	75 mg/2 Wochen	5,36 mg/d	12,85 mg/d
<i>Fluphenazin decanoat</i>	25mg/2 Wochen	1,79 mg/d*	6 mg/d*

Tabelle 9: Umrechnung von Dosierungen von Depotformulierungen in tägliche äquivalente Dosierungen des gleichen Wirkstoffs und in Risperidonäquivalente

Die Berechnungen von Fluphenazin (in *Tabelle 9* versehen mit *) erfolgten ausschließlich nach dem Verfahren des internationalen Konsenses über Antipsychotika Dosierungen (Gardner et al., 2010), die Umrechnungen in tägliche orale Fluphenazin-Äquivalente und in Risperidonäquivalente sind daher mit einer größeren Unsicherheit behaftet, als die anderen Werte.

3.5 Dosis-Response-Kurven zu den einzelnen Antipsychotika

3.5.1 Aripiprazol

Es lagen fünf Studien vor, die entweder oral appliziertes Aripiprazol (McEvoy et al., 2007; Pigott et al., 2003) oder die Depotformulierung Aripiprazol maintena (Fleischhacker et al., 2014; J. M. Kane et al., 2012; Mallikaarjun et al., 2013) untersuchten. Die Dosierungen der unterschiedlichen Präparate wurden vereinheitlicht, indem die Dosierungen der Depotformulierungen in tägliche Dosierungseinheiten von oralem Aripiprazol umgewandelt wurden. Diese fünf Studien umfassten 11 Untergruppen mit insgesamt 1326 Probanden.

Laut Fachinformation von Aripiprazol-ratiopharm von Mai 2018 erstreckt sich der empfohlene Dosisbereich von Aripiprazol zwischen 10mg/d und 30mg/d. Die Daten der vorliegenden Studien ermöglichten eine Dose-Response-Analyse bis zu Werten von 25mg/d.

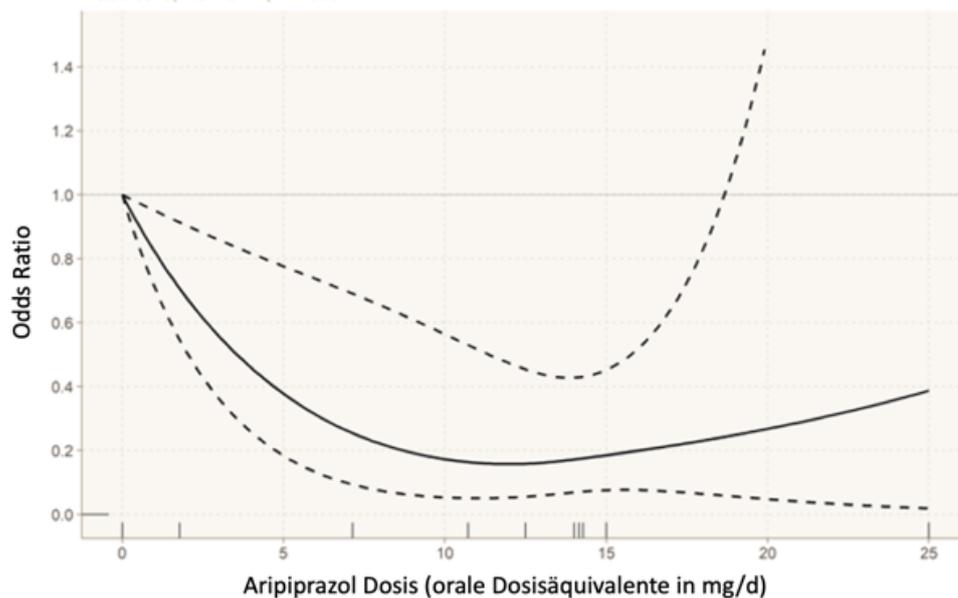


Abbildung 5: Dose-Response-Kurve für Aripiprazol und Rückfall (Leucht et al., 2021)

Abbildung 5 zeigt die Dose-Response-Kurve, welche zu dem primären Outcome Rückfall und Aripiprazol erstellt werden konnte. Hierzu wurden die Daten aller fünf zuvor genannten Studien und der insgesamt 1326 Probanden verwertet. Die Abszissenachse zeigt die Aripiprazol Dosis in mg/d an; die Ordinatenachse trägt die Werte des Outcomes Rückfall in Odds Ratios. Die Kurve flacht bei circa 12,5mg/d Aripiprazol ab und steigt danach wieder langsam an. Der Wert 12,5mg/d Aripiprazol stimmt mit dem Wert der nahezu maximalen täglichen Dosis überein, welche Leucht et al. zuvor für die Akutbehandlung als besonders wirksam ermittelten (Leucht, Crippa, et al., 2020). Dies bedeutet demnach, dass zur Rückfallprävention in dieser Metaanalyse genauso hohe Dosierungen von Aripiprazol am wirksamsten waren, wie bei der Akuttherapie. Höhere Dosierungen sind zudem nicht mit einer weiteren effektiven Rückfallreduktion vergesellschaftet, da der Graph langsam ansteigend verläuft.

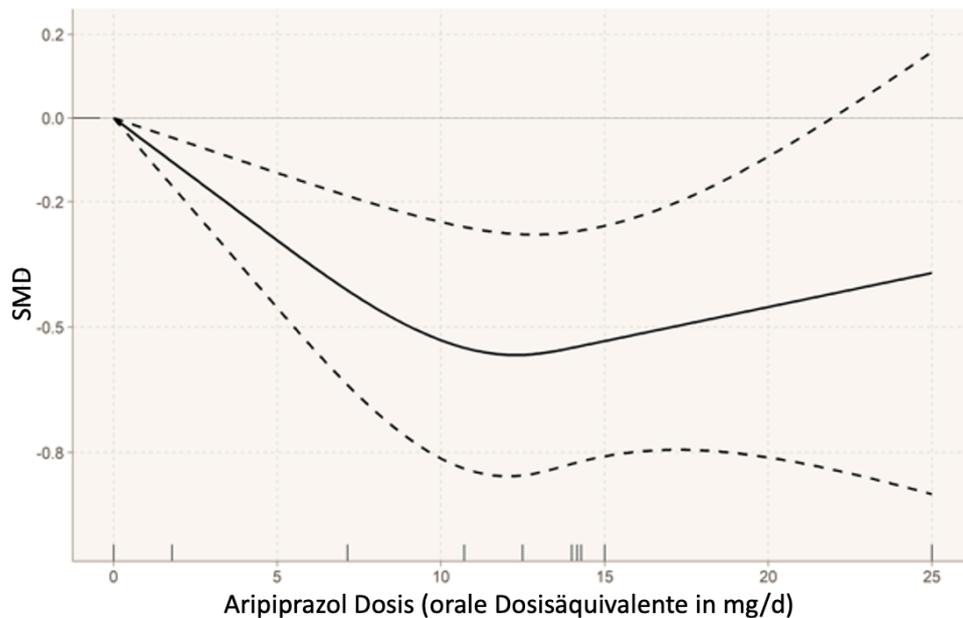


Abbildung 6: Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021)

Die Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und dem sekundären Outcome-Parameter der Gesamtsymptomatik kann in *Abbildung 6* gefunden werden. Es wurden hierfür die Daten aller fünf eingeschlossenen Studien zu Aripiprazol verwendet. Die Abszissenachse zeigt orale Dosierungsäquivalente von Aripiprazol in mg/d an; die Ordinatenachse trägt die Werte der Gesamtsymptomatik als standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD = standardized mean difference) der in den Studien verwendeten Symptomskalenwerte in Bezug auf die Baseline Werte. In dem Verlauf des Graphen sieht man ein Absteigen der Kurve bis zu einem Wert von circa 12,5mg/d, danach steigt er wieder an. Hieraus kann geschlossen werden, dass - analog zum Graphen zum Rückfall - Aripiprazol Dosierungen bis zur nahezu maximalen Tagesdosis von 12,5mg/d Aripiprazol in der Akuttherapie der Schizophrenie auch in der Langzeittherapie der Schizophrenie mit einer weiteren Symptomreduktion einhergingen, während Dosierungen, die über diesem Wert liegen, zu keiner weiteren Verbesserung führten.

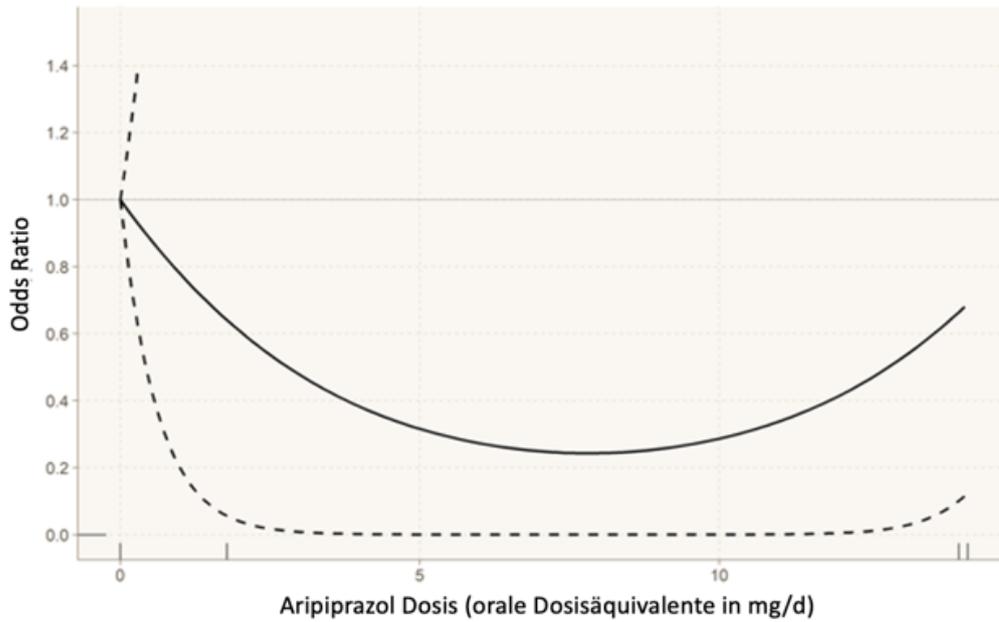


Abbildung 7: Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021)

Die *Abbildung 7* zeigt den Graphen der Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und Rehospitalisierung. Hierfür standen nur zwei Publikationen (Fleischhacker et al., 2014; J. M. Kane et al., 2012) zur Verfügung. Aufgrund dieser geringen Datenmenge war es nicht möglich einen zuverlässig aussagekräftigen Graphen zu erstellen und es kann zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Aripiprazol und Rehospitalisierung keine Aussage getroffen werden.

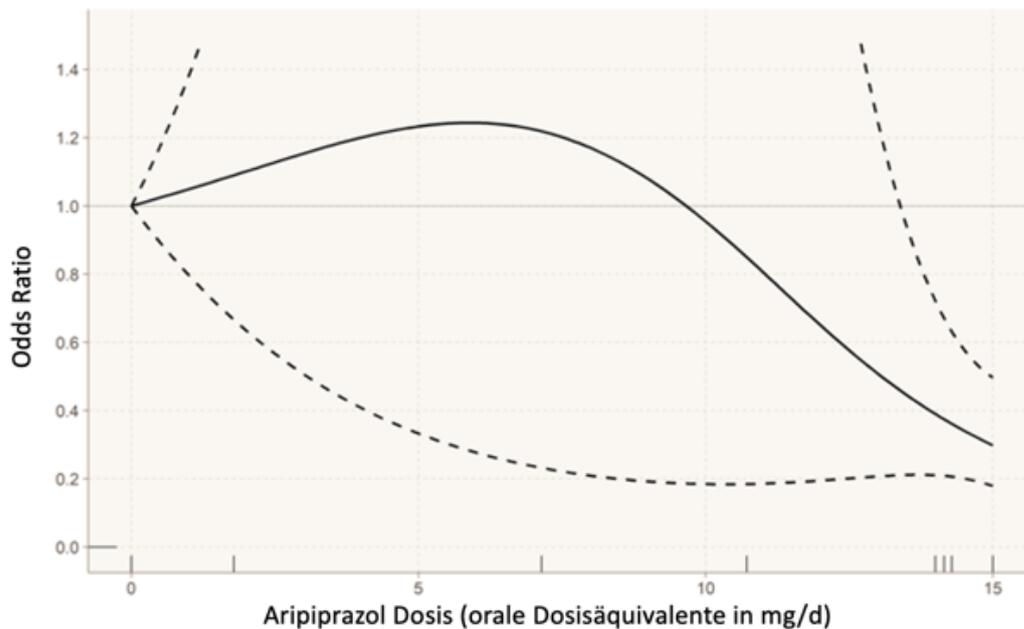


Abbildung 8: Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Der *Abbildung 8* kann der Graph der Dose-Response-Analyse zu Aripiprazol und den gesamten Studienabbrüchen entnommen werden. Für die Berechnung waren 4 Studien mit neun Untergruppen und insgesamt 1150 Probanden geeignet (Fleischhacker et al., 2014; J. M. Kane et al., 2012; Mallikaarjun et al., 2013; McEvoy et al., 2007). Die Abszissenachse zeigt orale Dosierungsäquivalente von Aripiprazol in mg/d an; die Ordinateachse trägt die Odds Ratios vom Outcome der gesamten Studienabbrüche. Der Verlauf des Graphen zeigt initial einen Anstieg, darauffolgend jedoch ab dem Wert von circa 7,5mg/d Aripiprazol einen erneuten Abstieg. Der initiale Anstieg mag durch die Rate der Studienabbrüche aufgrund von Medikamentenunwirksamkeit bei zu niedrigen Dosierungen erklärt werden, wohingegen höhere Dosierungen mit geringeren Abbruchschancen vergesellschaftet waren. Zu beachten ist jedoch das große Konfidenzintervall, welches die Aussagekraft der Graphik limitiert.

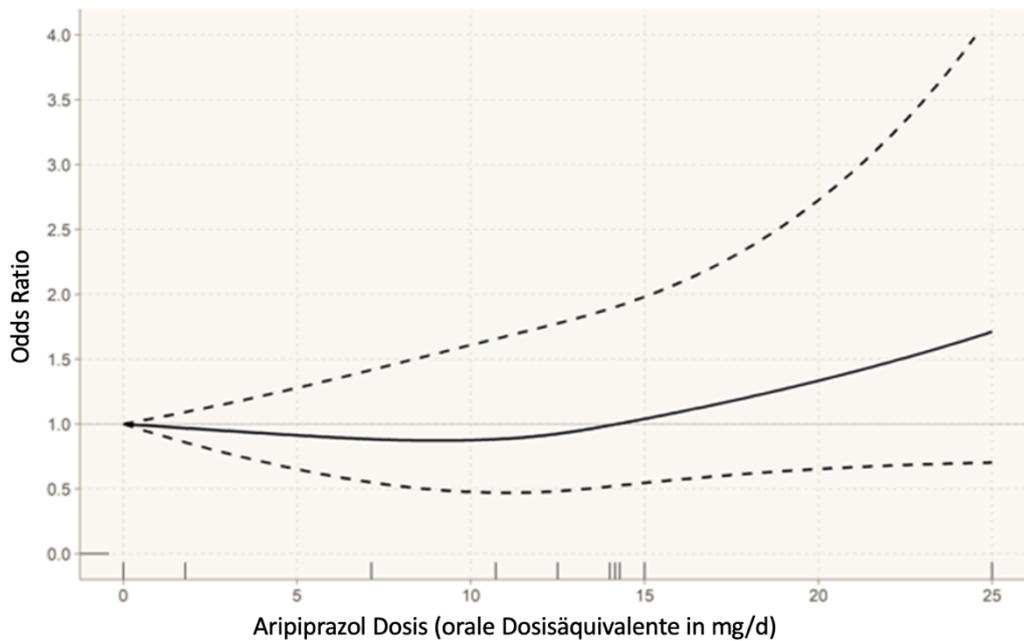


Abbildung 9: Dose-Response-Kurve zu Aripiprazol und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Aripiprazol und den Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen zeigt die *Abbildung 9*. Für diese Analyse konnten die Daten aller fünf oben erwähnten Studien zu Aripiprazol einbezogen werden. Die Abszissenachse zeigt orale Dosierungsäquivalente von Aripiprazol in mg/d an; die Ordinatenachse trägt die Odds Ratios vom Outcome der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen. Der Graph verläuft langsam ansteigend, es wird kein Plateau erreicht. Der Verlauf lässt die Interpretation zu, dass mit steigender Dosierung von Aripiprazol auch die Rate an nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen stieg.

3.5.2 Fluphenazin Depot

Es konnten sechs Studien in die vorliegende Analyse eingeschlossen werden, welche sich mit der Depotformulierung von Fluphenazin befassten (Carpenter et al., 1999; Dotti et al., 1979; J. Kane et al., 1979; John M. Kane et al., 1983; Marder et al., 1984; Schooler et al., 1997). Diese Studien schlossen insgesamt 404 Probanden in 13 Untergruppen ein. Zur Vereinheitlichung wurden die Dosierungen der in den Studien verwendeten verschiedenen Therapieregime in Dosierungen eines zweiwöchigen Intervalls übersetzt. Es lagen keine geeigneten Daten zu einer Dose-Response-Analyse zwischen Fluphenazin und nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen vor.

Die Daten der vorliegenden Studien ließen eine Dose-Response-Analyse für Fluphenazin Depot im zweiwöchigen Intervall bis zu 30mg alle zwei Wochen zu.

Laut Fachinformation zu Fluphenazin-neuraxpharm® D von Januar 2017 sind 12,5mg – 100mg Fluphenazin decanoat alle zwei bis vier Wochen in der Schizophreniebehandlung zugelassen, in der Behandlung zur Rezidivprophylaxe bei remittierten Patienten werden 2,5mg bis 50mg im zweiwöchentlichen Intervall empfohlen.

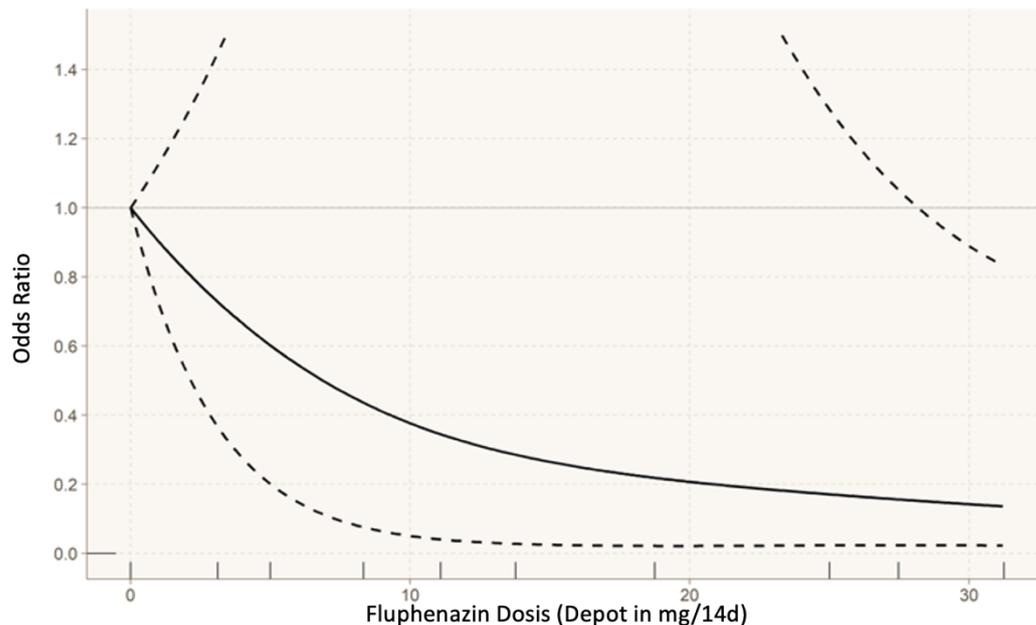


Abbildung 10: Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und Rückfall (Leucht et al., 2021)

Der *Abbildung 10* kann der Graph für die Dosis-Wirkungs-Analyse für Fluphenazin und dem primären Outcome-Parameter Rückfall entnommen werden. Zu dieser Analyse wurden alle sechs oben erwähnten Studien zur Depotformulierung von Fluphenazin verwendet. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Fluphenazin Depot im zweiwöchentlichen Intervall; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios des Rückfalls aufgetragen. Der Verlauf des Graphen zeigt einen kontinuierlichen Abstieg, ohne dass ein klares Plateau erreicht wird, daher kann keine Aussage zu derjenigen Dosierung getroffen werden, welche am wirksamsten Rückfall verhindern vermochte. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Kurve durch die großen Konfidenzintervalle eingeschränkt, welche vermutlich aus der auffälligen Heterogenität der eingeschlossenen Studien resultiert. Insbesondere die Studien von Carpenter et al. 1999 steht in Kontrast zu den anderen Studien, da hier kein Unterschied zur Wirksamkeit von 25mg Fluphenazin im zweiwöchentlichen Intervall versus 25mg Fluphenazin im sechswöchentlichen Intervall gefunden werden konnte.

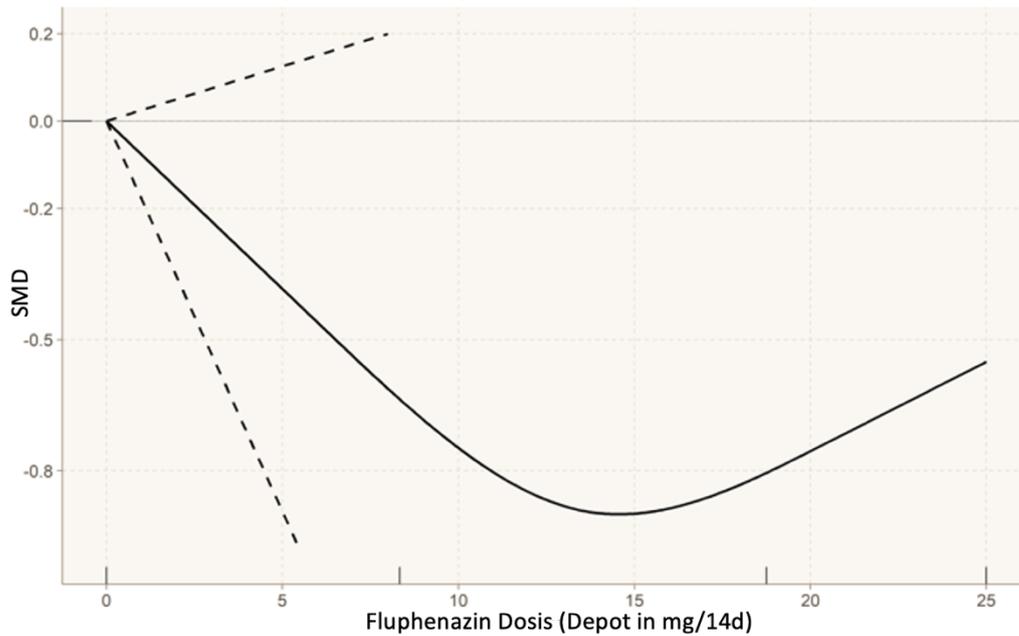


Abbildung 11: Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021)

Die *Abbildung 11* zeigt die Dosis-Wirkungs-Kurve von Fluphenazin in der Depotformulierung und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik. Zur Analyse hierfür konnten die Daten von zwei der sechs Studien verwendet werden, welche sich mit Fluphenazin Depot beschäftigten (Carpenter et al., 1999; Dotti et al., 1979). Aufgrund der wenigen Daten ist der Graph nicht interpretierbar, weswegen zu der Dosis-Wirkungs-Beziehung an dieser Stelle keine Aussage getroffen werden kann.

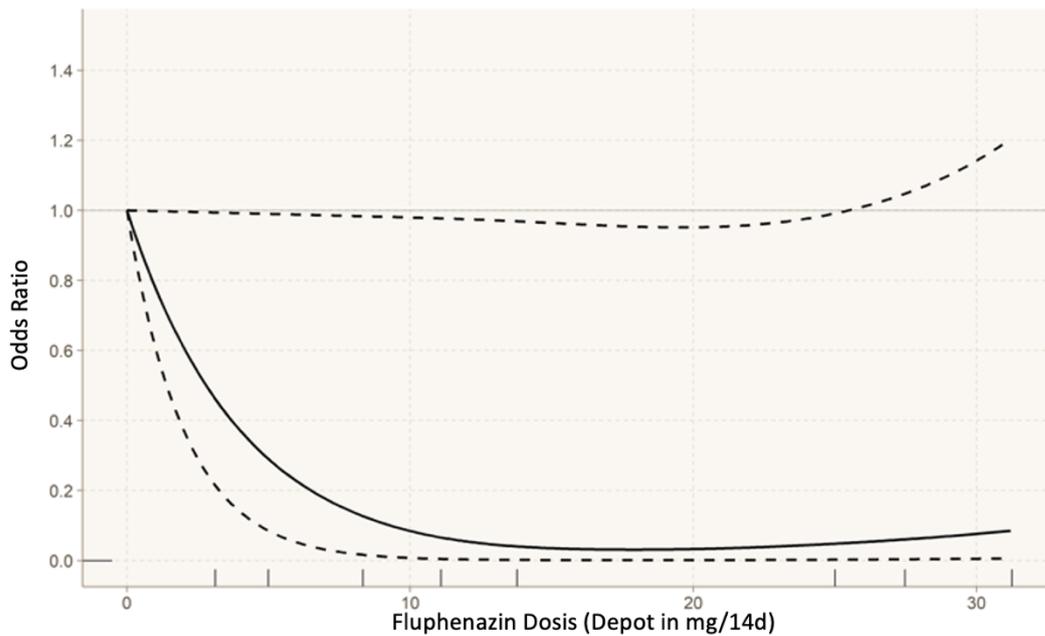


Abbildung 12: Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021)

Der *Abbildung 12* kann die Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und dem sekundären Outcome Rehospitalisierung entnommen werden. Für diese Analyse konnten die Daten von vier der insgesamt sechs Studien, welche sich mit Fluphenazin befassten, verwendet werden (Carpenter et al., 1999; John M. Kane et al., 1983; Marder et al., 1984; Schooler et al., 1997). Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Fluphenazin Depot im zweiwöchentlichen Intervall; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios der Rehospitalisierung aufgetragen. Anhand des Verlaufs des Graphen, welcher sich bei einer Dosierung von circa 15mg Fluphenazin Depot im zweiwöchigen Intervall einem Plateau nähert, kann die Vermutung angestellt werden, dass die Therapie mit Fluphenazin Depot ab dieser Dosierung die Chancen auf Rehospitalisierung am suffizientesten senkte. Höhere Dosierungen brachten im Mittel keine zusätzliche Wirksamkeit.

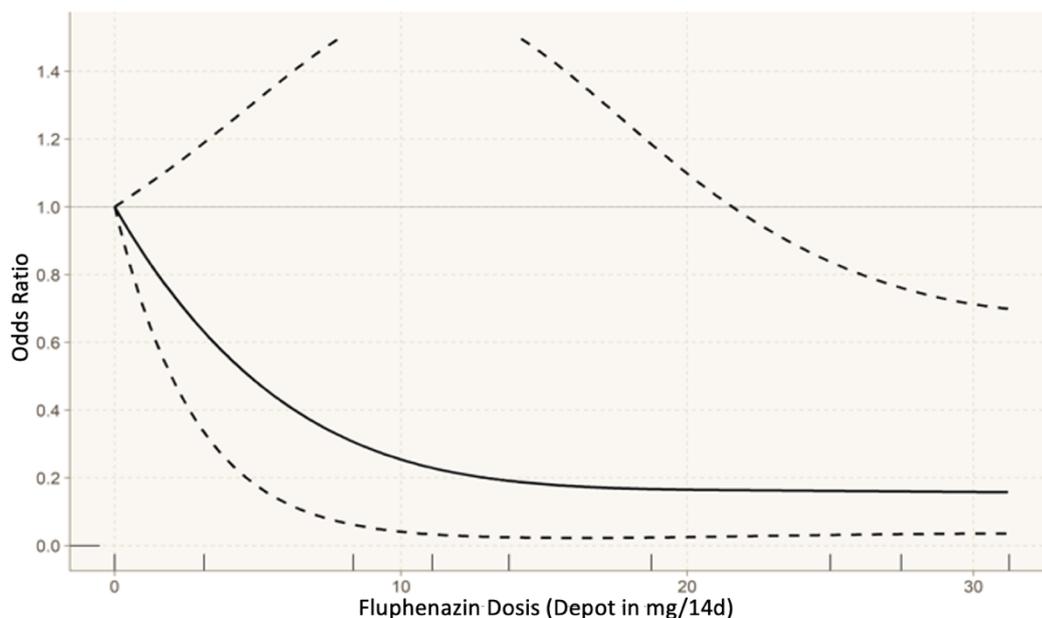


Abbildung 13: Dose-Response-Kurve zu Fluphenazin und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Zu den gesamten Studienabbrüchen und deren Beziehung zur Dosierung von Fluphenazin in der Depotformulierung kann der Graph der Dose-Response-Analyse in *Abbildung 13* herangezogen werden. Für diese Analyse konnten fünf Studien verwendet werden (Carpenter et al., 1999; Dotti et al., 1979; J. Kane et al., 1979; John M. Kane et al., 1983; Schooler et al., 1997). Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Fluphenazin Depot im zweiwöchentlichen Intervall; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios der Studienabbrüchen aufgetragen. Der Verlauf des Graphen ähnelt dem in *Abbildung 12* dargestellten Graphen zur Rehospitalisierung: auch hier wird ein Plateau bei circa 15mg Fluphenazin im zweiwöchentlichen Intervall erreicht, woraus sich die Vermutung ergibt, dass diese Dosierung die niedrigste Chance auf Studienabbruch bewirkte. Trotzdem muss an dieser Stelle auf das große Konfidenzintervall hingewiesen werden.

3.5.3 Haloperidol

Zur Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Haloperidol mit unseren primären und sekundären Outcomes wurden sechs Studien gefunden, die mit den Einschlusskriterien dieses Projekts übereinstimmten. Drei behandelten die Depotformulierung Haloperidol decanoat (Eklund & Forsman, 1991; Huttunen et al., 1996; J. M. Kane et al., 2002), drei weitere befassten sich mit täglich oral verabreichten Haloperidol (Dellva et

al., 1997; Nishikawa et al., 1984; Nishikawa et al., 1982). Zur mathematischen Vergleichbarkeit dieser beiden Formulierungen des gleichen Wirkstoffs wurden die Dosierungen der Depotformulierung in tägliche oral applizierte Dosierungen umgerechnet. In den sechs inkludierten Studien erhielten insgesamt 281 Probanden in 16 Studienarmen Haloperidol.

Die Daten der inkludierten Studien machten eine Dose-Response-Analyse bis 15mg/d Haloperidol möglich. Laut Fachinformation zu Haloperidol-neuraxpharm® vom Januar 2018 sind bei an Schizophrenie erkrankten Patienten Dosierungen zwischen 2mg/d und 10mg/d empfohlen, in Einzelfällen kann die Dosis bis 20mg/d gesteigert werden.

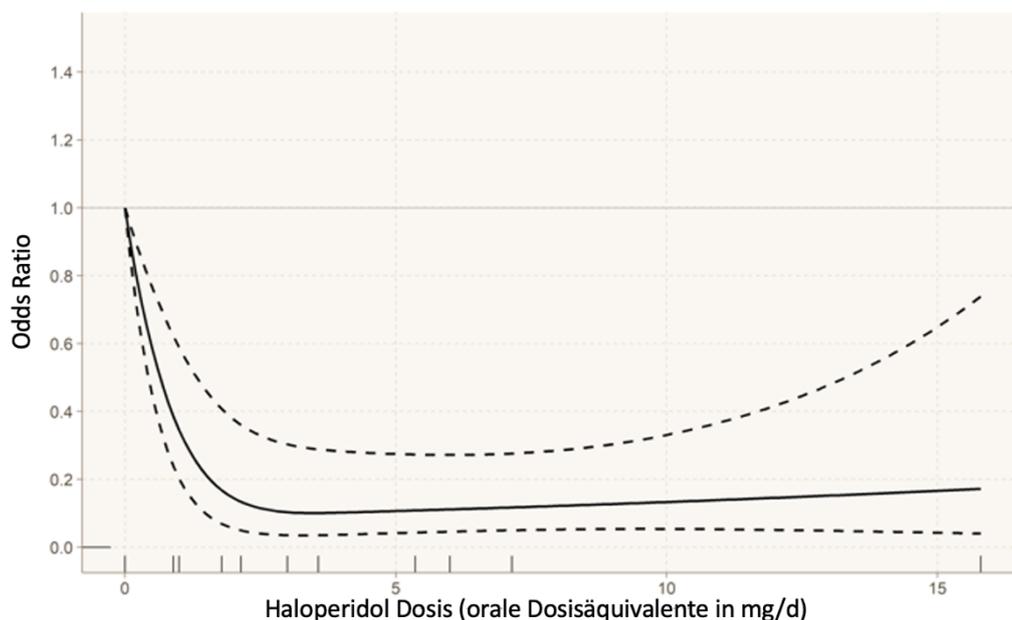


Abbildung 14: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und Rückfall (Leucht et al., 2021)

In der *Abbildung 14* gibt die Kurve der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Haloperidol Dosierung und Rückfall wieder. Für die Erstellung dieser Analyse konnten die Daten aller sechs Studien, welche haloperidolhaltige Präparate untersuchten, einbezogen werden. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Haloperidol in oralen Dosierungsäquivalenten; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios des primären Outcomes Rückfall aufgetragen. Die Kurve nimmt einen schnellen Abfall, gefolgt von einem Plateau ab einer oralen Haloperidol Dosis von circa 3mg/d. Dementsprechend gab es in unserer Analyse keinen Hinweis darauf, dass Dosierungen über 3mg/d Haloperidol im

Mittel in der Rückfallprophylaxe bei Probanden mit chronischer Schizophrenie mit einer vermehrten Wirksamkeit einhergingen.

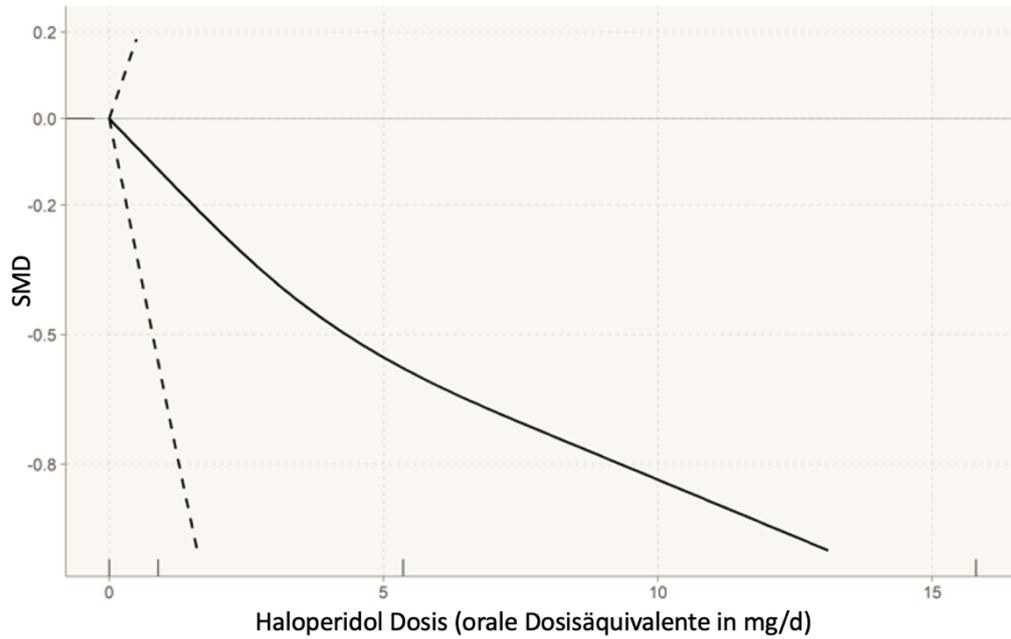


Abbildung 15: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021)

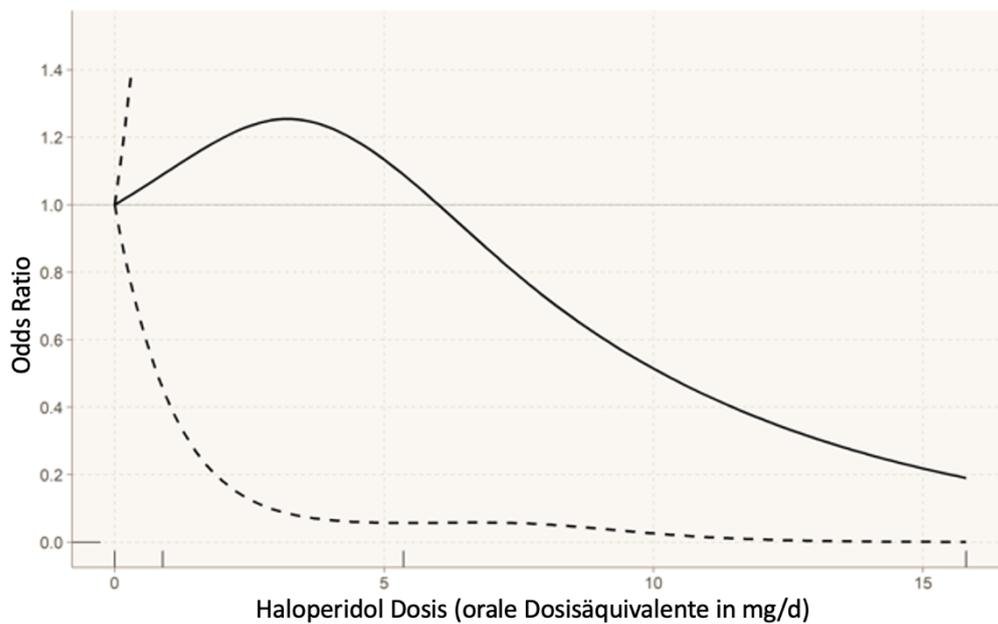


Abbildung 16: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und der Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021)

Abbildung 15 zeigt die Dose-Response-Kurve der Analyse zu der Haloperidol Dosierung und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik, *Abbildung 16* den Graph der Analyse zu Haloperidol und Rehospitalisierung. Für diese beiden Berechnungen eignen sich die Daten aus nur zwei der sechs Studien zu Haloperidol (Dellva et al., 1997; Huttunen et al., 1996). Diese Daten waren aufgrund der geringen Menge nicht ausreichend für eine aussagekräftige Analyse.

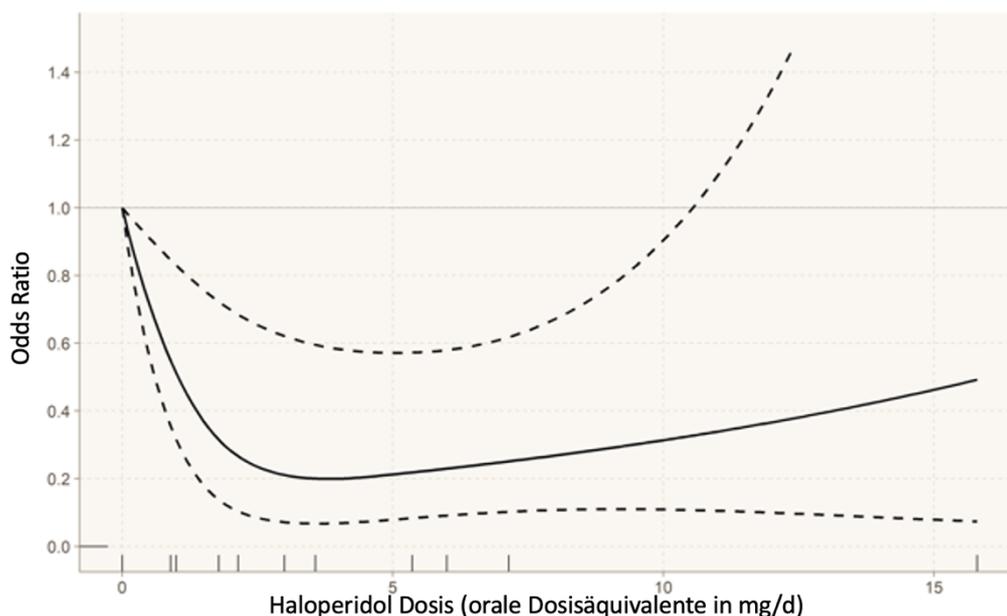


Abbildung 17: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Haloperidol Dosierung und der Chance für Studienabbrüche jeglicher Art kann man dem Verlauf des Graphen in *Abbildung 17* entnehmen. Für die Erstellung des Graphen konnten die Daten aus fünf der insgesamt sechs Studien zu Haloperidol verwendet werden (Dellva et al., 1997; Eklund & Forsman, 1991; Huttunen et al., 1996; J. M. Kane et al., 2002; Nishikawa et al., 1984). Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Haloperidol in oralen Dosierungsäquivalenten; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios der Studienabbrüche aufgetragen. Der Graph zeigt einen schnellen Abfall, erreicht seinen tiefsten Punkt bei circa 3mg/d oralem Haloperidol Äquivalent, danach folgt ein langsamer Anstieg. Hieraus ergibt sich

die Interpretation, dass Patienten unter Therapie mit circa 3mg/d Haloperidol die geringsten Chancen auf Studienabbruch aufwiesen, wohingegen höhere Dosierungen mit erhöhten Chancen einhergingen. Hierzu kann unter anderem das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen als Erklärungsansatz diskutiert werden.

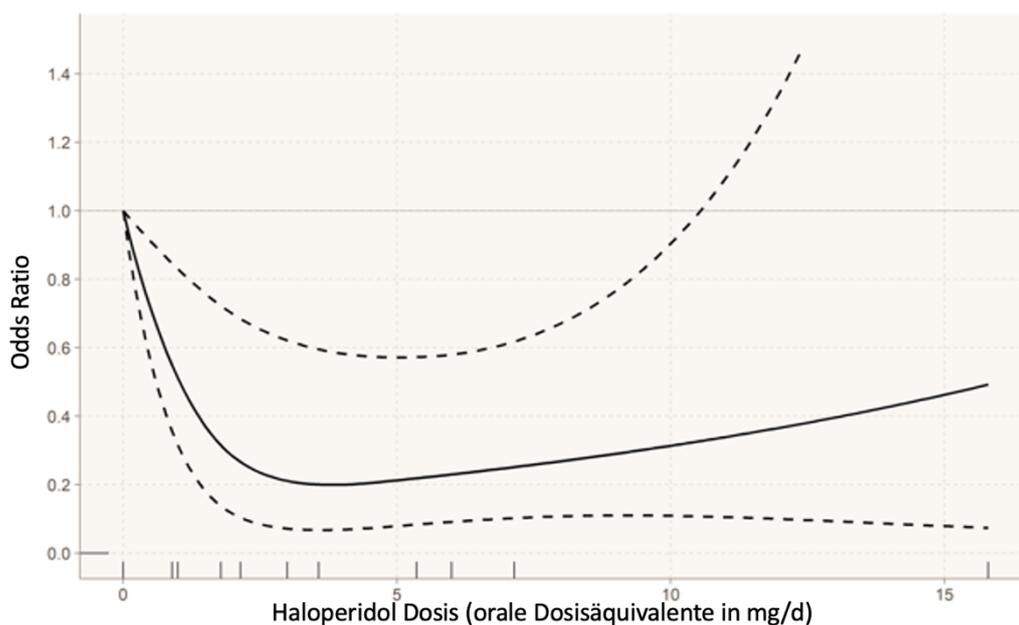


Abbildung 18: Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Die Dose-Response-Kurve zu Haloperidol und nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen kann der *Abbildung 18* entnommen werden. Für diese Analyse konnten die Daten aus fünf der sechs eingeschlossenen Haloperidol-Studien verwendet werden (Dellva et al., 1997; Eklund & Forsman, 1991; Huttunen et al., 1996; J. M. Kane et al., 2002; Nishikawa et al., 1984). Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Haloperidol in oralen Dosierungsäquivalenten; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche aufgetragen. Auffällig am Verlauf des Graphen ist sicherlich, dass die Chancen der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche schon in niedrigen Dosierungsbereichen von Haloperidol signifikant höher waren als in den Placebogruppen. Bei circa 3mg/d oralem Haloperidol Äquivalent erreicht der Graph annähernd ein Plateau. Dieses Plateau scheint zwar anzuzeigen, dass höhere Dosierungen als 3mg/d Haloperidol nicht zu erhöhten Chancen auf nebenwirkungsbedingte Studienab-

brüche führten, jedoch kann die Richtigkeit dieser Aussage an dieser Stelle infrage gestellt werden, nicht zuletzt da die Aussagekraft durch das große Konfidenzintervall limitiert ist.

3.5.4 Olanzapin

Zur Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Olanzapin und den primären und sekundären Outcomes wurden drei Studien in unsere Metaanalyse eingeschlossen. Zwei Studien, Beasley et al. 1996a (Study F1M-MC-HGAD) und Beasley et al. 1997 (Study F1d-EW-E003), beide veröffentlicht in Dellva et al. 1997 (Dellva et al., 1997), befassten sich mit oral appliziertem Olanzapin. Darüber hinaus konnte eine weitere Studie zur Depotformulierung von Olanzapin eingeschlossen werden (J. M. Kane et al., 2010). Insgesamt wurden in diesen drei Studien 935 Probanden in 11 Untergruppen olanzapinhaltige Präparate verabreicht.

Die Daten der vorliegenden Studien machten eine Dose-Response-Analyse für Olanzapin Dosierungen bis 15mg/d möglich. Laut Heumann Fachinformation von März 2020 sind zur Therapie von Schizophrenie 5mg/d bis 20mg/d Olanzapin empfohlen.

Die beiden Studien zur oralen Olanzapintherapie bei Menschen mit Schizophrenie weisen ein an dieser Stelle erwähnenswertes Studiendesign auf, was die Interpretation der nachfolgenden Dosis-Wirkungs-Kurven zu Olanzapin erschwert. Sowohl Beasley et al. 1996a (Study F1M-MC-HGAD) und Beasley et al. 1997 (Study F1d-EW-E003), beide veröffentlicht in Dellva et al. 1997 (75), sind sogenannte Fortsetzungsstudien, bei denen die Responder einer vorangegangenen Akutphase Intervention weiterbeobachtet werden. Als Responder qualifizierten sich Probanden, wenn nach der sechswöchigen Akutphase eine Symptomreduktion von mindestens 40 % im PANSS/BPRS gegenüber dem Ausgangswert bei Interventionsbeginn erreicht werden konnte. Hier liegt sicherlich eine Verzerrungsquelle zuungunsten der Placebo-Gruppe, da die Chancen, durch Placebo Behandlung eine 40% Symptomreduktion zu erreichen, nicht mit den Chancen der anderen Gruppen gleichzusetzen sind, in welchen die Patienten eine Antipsychotika Behandlung erhielten.

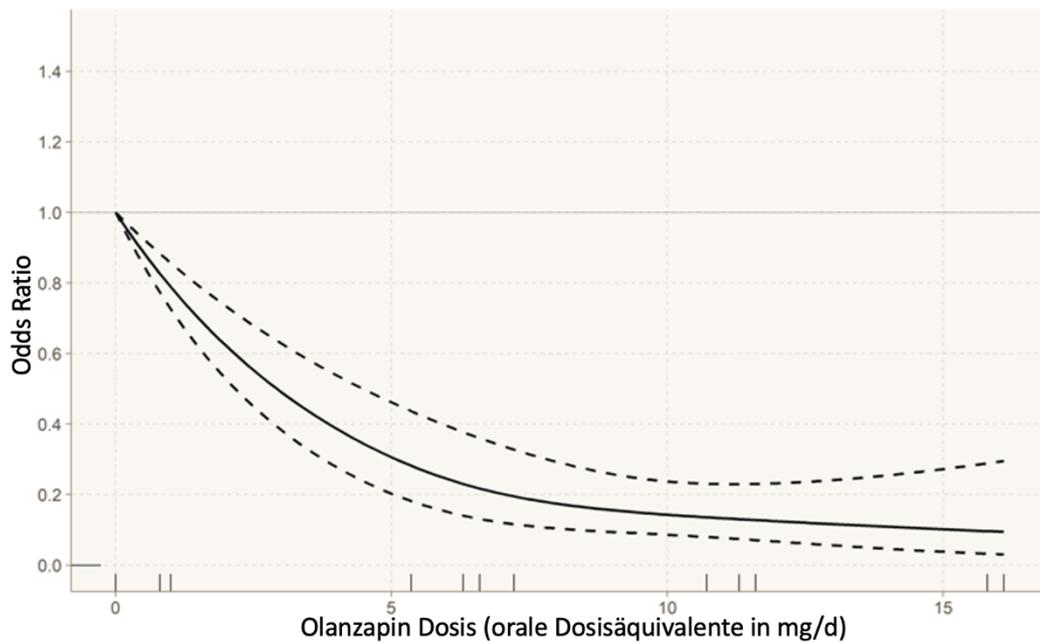


Abbildung 19: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und Rückfall (Leucht et al., 2021)

Abbildung 19 zeigt die Dose-Response-Kurve von Olanzapin und den primären Outcome Rückfall. Zur Erstellung dieser Analyse konnten die Daten aller drei Studien, welche unterschiedliche Dosierungen und Formulierungen von Olanzapin behandelten, verwendet werden. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Olanzapin in oralen Dosierungsäquivalenten; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios zu Rückfall aufgetragen. Trotz eines gewissen „Knicks“ fällt der Graph stetig ab, ein echtes Plateau wird nicht erreicht.

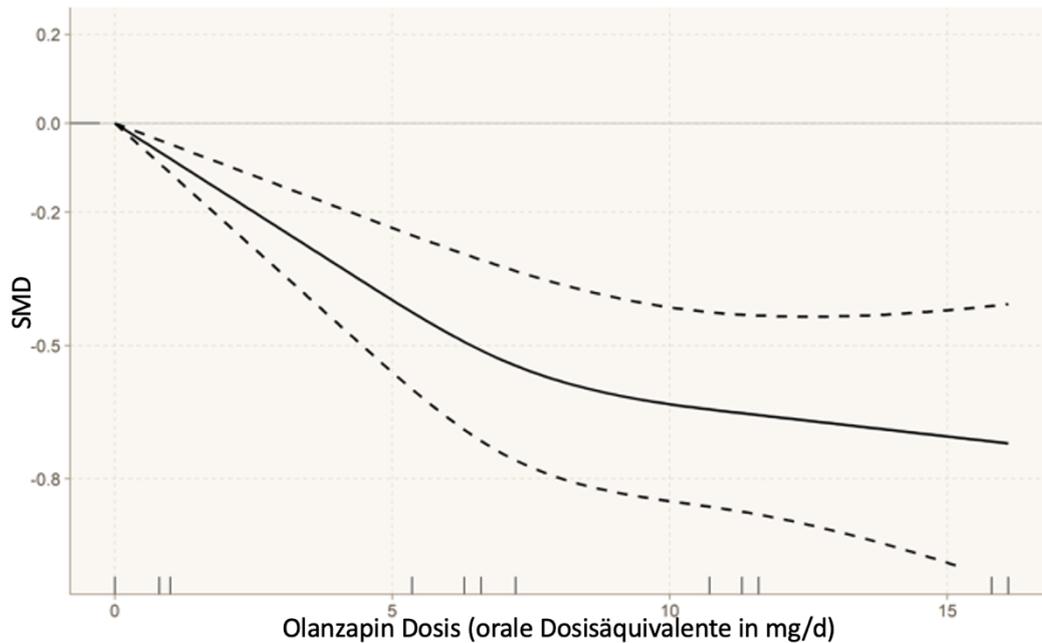


Abbildung 20: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021)

Die Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik kann in *Abbildung 20* gefunden werden. Es konnten hierfür die Daten aller drei eingeschlossenen Studien zu Olanzapin verwendet werden. Die Abszissenachse zeigt die Olanzapin Dosierung in oralen Dosierungsäquivalenten an; die Ordinatenachse trägt die Werte der Gesamtsymptomatik als standardisierte Mittelwertsdifferenz der in den Studien verwendeten Symptomskalenwerte. In dem Verlauf des Graphen sieht man ein steileres Absteigen der Kurve bis zu einem Wert von circa 7,5mg/d, danach fällt er flacher weiter ab. Ein Plateau wird im Verlauf des Graphen nicht erreicht.

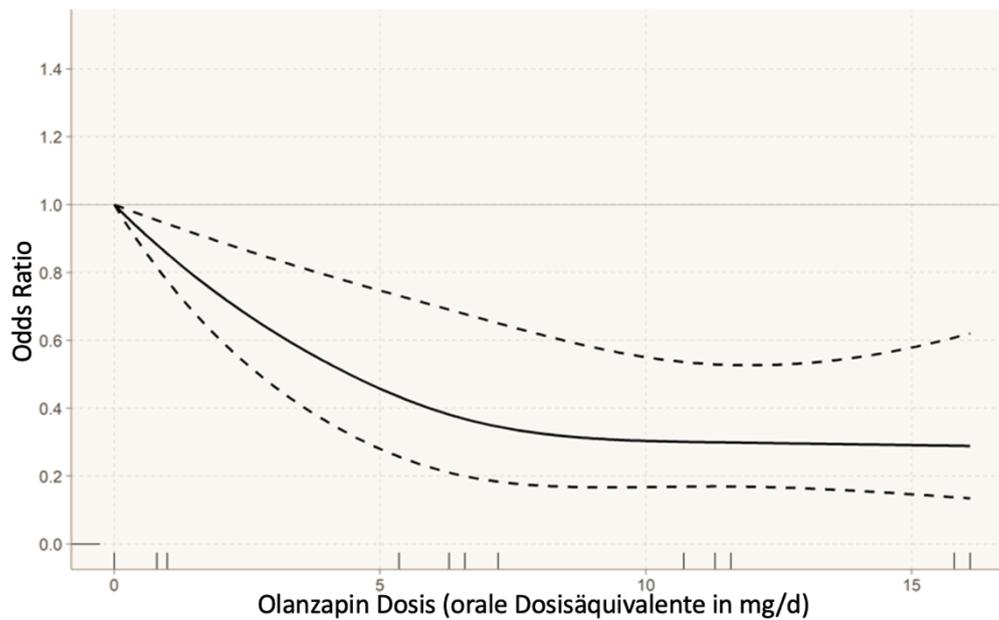


Abbildung 21: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021)

Die *Abbildung 21* zeigt die Dose-Response-Kurve zu Olanzapin Dosierung und Rehospitalisierung. Für diese Analyse konnten die Daten aller drei eingeschlossenen Studien zu Olanzapin verwendet werden. Die Abszissenachse zeigt Olanzapin in oralen Dosierungsäquivalenten; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios zur Rehospitalisierung aufgetragen. Anhand des Verlaufs des Graphen, welcher sich ab einer Dosierung von circa 10mg/d Olanzapin einem Plateau nähert, kann interpretiert werden, dass höhere Dosierungen in dieser Stichprobe die Chance auf Rehospitalisierung nicht effektiver zu senken vermochten.

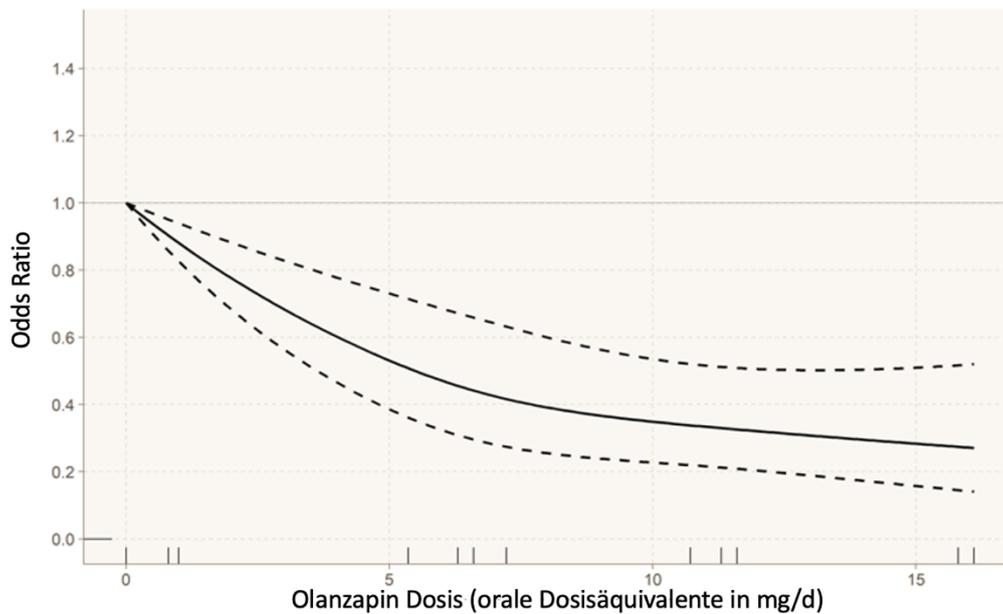


Abbildung 22: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Über die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Olanzapin Dosierung und der Chance für Studienabbrüchen aller Art kann der Verlauf des Graphen in *Abbildung 22* Aussagen treffen. Für die Erstellung des Graphen wurden die Daten der drei in dieser Metaanalyse eingeschlossenen Olanzapin Studien genutzt. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Olanzapin in oralen Dosierungsäquivalenten; auf der Ordinatenachse sind die Werte der Studienabbrüche in Odds Ratios aufgetragen. Der Graph zeigt zu Beginn einen schnellen Abfall, ab circa 7,5mg/d Olanzapin Äquivalentdosis fällt der Graph weiterhin, wenn auch flacher, ab. Ein klares Plateau wird hier nicht erreicht.

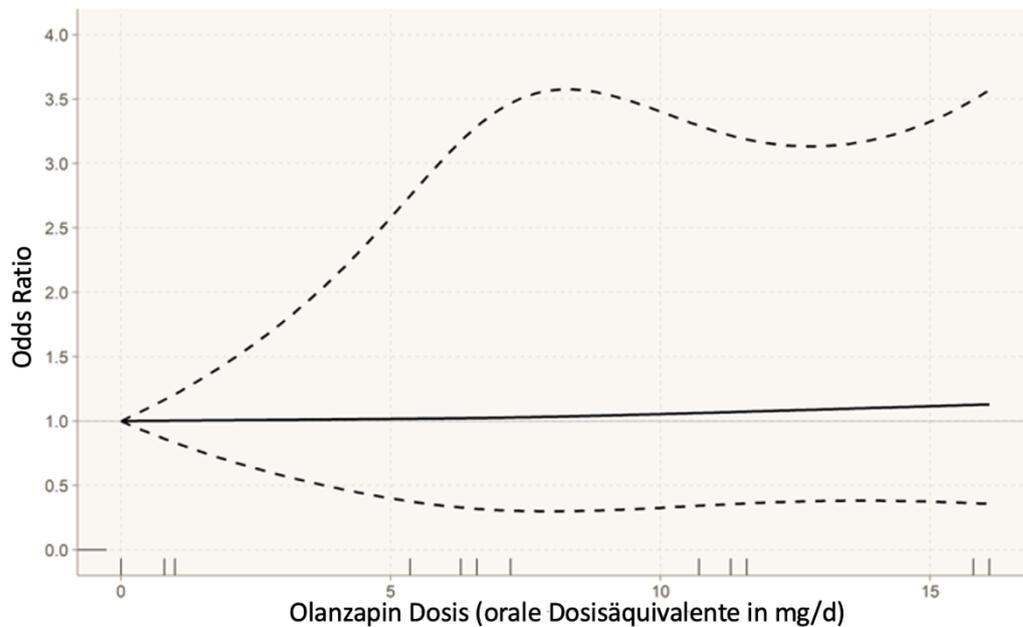


Abbildung 23: Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Die Dose-Response-Kurve zu Olanzapin und nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen findet sich in der *Abbildung 23*. Auch für diese Analyse wurden die drei in der Metaanalyse eingeschlossenen Olanzapin Studien verwendet. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Olanzapin in oralen Dosierungsäquivalenten; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche aufgetragen. Der Verlauf des Graphen veranschaulicht einen langsamen Anstieg ab einem Wert von circa 7,5mg/d Olanzapin, der quantitativ, aber minimal war.

Es fällt an den Graphen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Olanzapin und Rückfall sowie Quantifizierung der Gesamtsymptomatik auf, dass diese zwar nach 7,5mg/d Olanzapin weniger steil abfallen als in den niedrigeren Dosierungsbereichen, dass jedoch bis zur untersuchten Höchstdosis von 15mg/d kein Plateau erreicht wird. Das stetige Absteigen des Graphen wirft die Frage auf, ob der untersuchte Dosierungsbereich überhaupt schon den maximal wirksamsten Wert beinhaltet hat. Unterstrichen wird diese Frage dadurch, dass in der Studie von Kane et al. 2010 die höchste Dosierungsgruppe mit 300mg Olanzapin Depot im zweiwöchentlichen Intervall (entspricht 15mg/d oralem Olanzapin) die deutlichsten Verbesserungen aller Gruppen aufwies. Auch in der Metaana-

lyse von Leucht et al. 2020 zur antipsychotischen Akuttherapie konnte in den Dosis-Wirkungs-Analysen zu Olanzapin noch kein Plateau bei Werten bis 20mg/d Olanzapin erreicht werden (Leucht, Crippa, et al., 2020).

3.5.5 Paliperidon

Zur Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Paliperidon und den primären und sekundären Outcomes konnte in dieser Metaanalyse nur eine Studie eingeschlossen werden (Hough et al., 2009). In dieser Studie wurden insgesamt 252 Patienten in drei verschiedenen Gruppen Paliperidon in Depotformulierungen im vierwöchigen Intervall verabreicht. Die Aussagekraft der folgenden Dosis-Wirkungs-Kurven ist durch die geringe Anzahl an Studien beziehungsweise die geringe Anzahl an Untergruppen limitiert. Die Daten eigneten sich nicht zu einer Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Paliperidon und Rehospitalisierung sowie zwischen Paliperidon und nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen.

Es lagen keine Daten für eine Analyse der Auswirkungen von einer Paliperidon –Therapie auf nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche oder Rehospitalisierung vor.

Laut Fachinformation zum vierwöchigen Paliperidon Depotpräparat Xeplion (Janssen Dezember 2013) kann die Dosis auf bis zu 150 mg im vierwöchentlichen Intervall gesteigert werden, die eingeschlossene Studie (Hough et al., 2009) untersuchte jedoch nur Dosierungen bis 100mg.

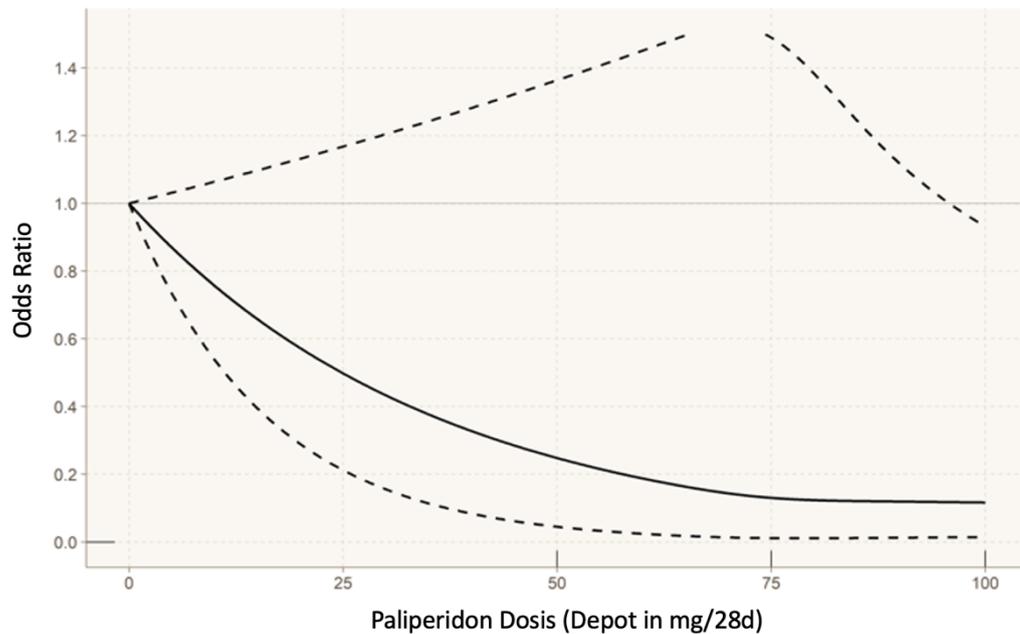


Abbildung 24: Dose-Response-Kurve zu Paliperidon und Rückfall (Leucht et al., 2021)

Der *Abbildung 24* kann der Graph für die Dosis-Wirkungs-Analyse für Paliperidon und den primären Outcome-Parameter Rückfall entnommen werden. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Paliperidon Depot im vierwöchentlichen Intervall; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios von Rückfall aufgetragen. Der Verlauf des Graphen erreicht nach einem kontinuierlichen Abstieg bei circa 75mg Paliperidon im vierwöchentlichen Intervall ein Plateau. Die Vermutung liegt hier also nahe, dass Dosierungen über 75mg Paliperidon Depot alle vier Wochen die Chancen auf Rückfall nicht weiterhin senken. Dieser Wert stimmt auch mit der monatliche Erhaltungsdosis überein, welche in der Fachinformation des vierwöchigen Paliperidon Depotpräparats Xeplion (Janssen Dezember 2013) empfohlen wird. Trotzdem wird die Aussagekraft dieser Analyse durch den Mangel an Daten und die Größe des Konfidenzintervalls begrenzt.

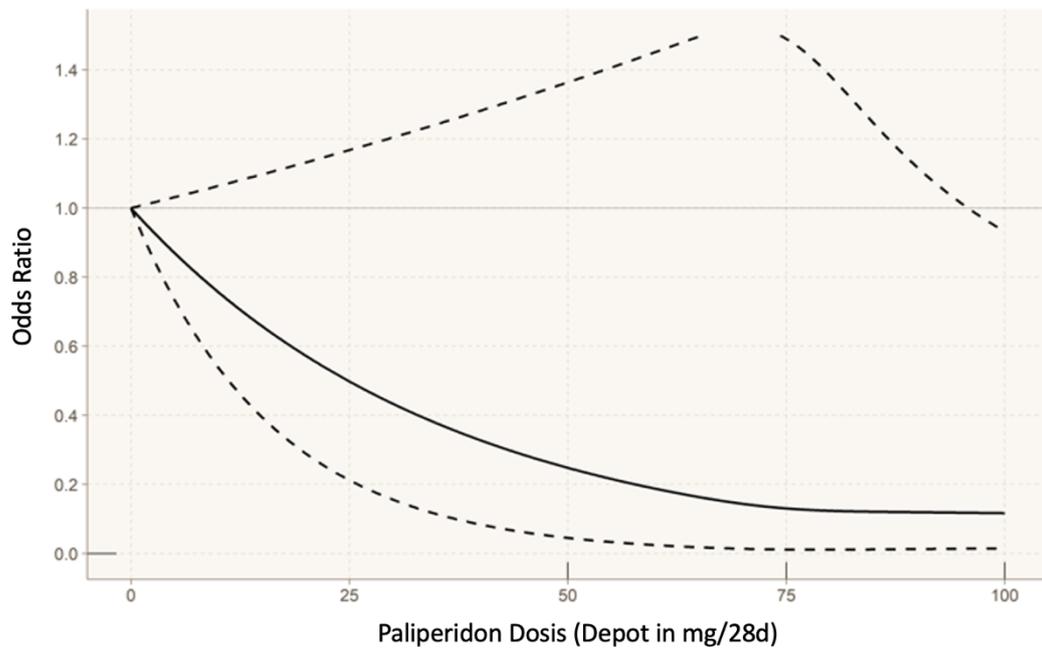


Abbildung 25: Dose-Response-Kurve zu Paliperidon und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021)

Die Dose-Response-Kurve zu Paliperidon und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik kann in *Abbildung 25* gefunden werden. Die Abszissenachse zeigt die Paliperidon Dosierung im vierwöchentlichen Intervall an; die Ordinatenachse trägt die Werte der Gesamtsymptomatik als standardisierte Mittelwertsdifferenz der in der Studie verwendeten Symptomskalenwerte. Der Verlauf des Graphen zeigt einen linearen Abstieg ohne Erreichen eines Plateaus, was bedeuten könnte, dass mit steigender Dosierung über 150 mg Paliperidon alle vier Wochen noch eine weitere Symptomreduktion erreicht werden könnte. Auch an dieser Stelle schränkt jedoch der Mangel an Daten und die Größe des Konfidenzintervalls die Aussagekraft dieser Analyse ein.

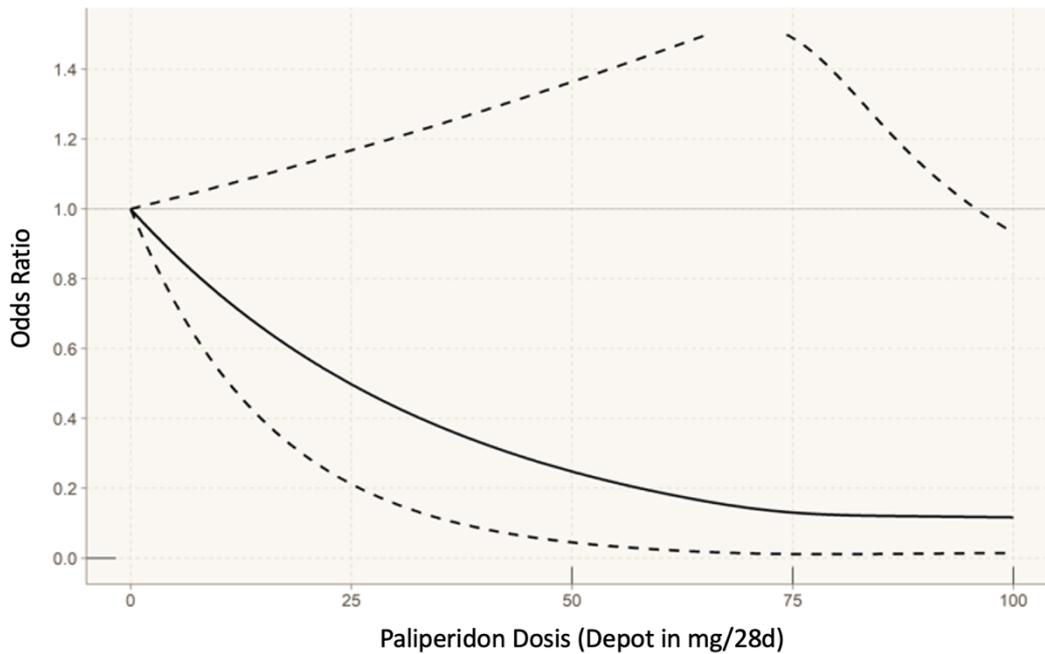


Abbildung 26: Dose-Response-Kurve zu Paliperidon und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Zur Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Paliperidon Dosierung und der Chance für Studienabbrüche jeglicher Art wurde der Graph in *Abbildung 26* erstellt. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Paliperidon Dosierung im vierwöchentlichen Intervall; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios der Studienabbrüche aufgetragen. Der Graph fällt ab, bis bei der Dosis von circa 75mg Paliperidon der tiefste Punkt des Graphen erreicht wird. Danach folgt wieder ein langsamer Anstieg. Dieser Verlauf zeigt, dass bei einer Dosis von 75mg Paliperidon alle vier Wochen die Chance für Studienabbrüche am geringsten waren, doch auch an dieser Stelle begrenzt der Mangel an Daten und die Größe des Konfidenzintervalls die Aussagekraft dieser Analyse.

3.5.6 Quetiapin

Es qualifizierten sich zwei Studien, welche verschiedene Dosierungen von Quetiapin untersuchten (Chen et al., 2010; Velligan et al., 2002), für diese Metaanalyse. Chen et al. 2010 befasste sich mit 178 asymptomatischen Probanden, welche sich alle laut Autoren zu Beginn der Studie nach ihrer ersten Krankheitsepisode in Remission befanden. Die Probanden wurden in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt: 400mg/d Quetiapin oder Placebo. Dies ist die einzige Studie dieser Metaanalyse zu Patienten, welche nach

ihrer ersten Krankheitsepisode beobachtet wurden. Da hier nur eine Dosierung und Placebo verglichen wurden, konnte keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. Insgesamt wurden in den beiden eingeschlossenen Studien 438 Probanden in fünf verschiedenen Untergruppierungen mit Dosierungen zwischen 75mg/d Quetiapin und 600mg/d Quetiapin behandelt. Die Daten beider oben genannten Studien konnten zur Erstellung aller nachfolgenden Dose-Response-Kurven verwertet werden. Zur Analyse von der Auswirkung von Quetiapin Dosierung auf die Ausprägung der Gesamtsymptomatik eigneten sich die Daten der beiden Studien jedoch nicht.

Die Dose-Response-Analyse zu Quetiapin war nur bis zu einer Dosis von 600mg/d möglich. Laut Fachinformation von Quetiapin-ratiopharm von Juni 2018 werden zur Behandlung von Schizophrenie Dosen bis 750mg empfohlen. Ein Off-Label Gebrauch von noch höher dosierten Quetiapin ist jedoch im klinischen Alltag keine Seltenheit.

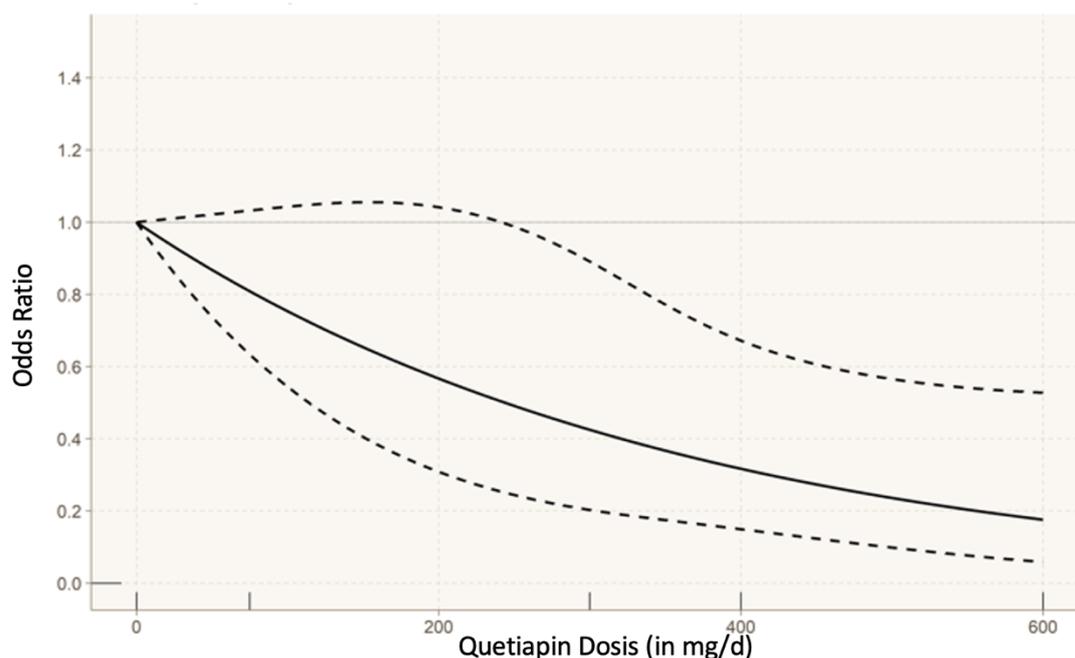


Abbildung 27: Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und Rückfall (Leucht et al., 2021)

Die *Abbildung 27* zeigt die Dose-Response-Kurve der Analyse von Quetiapin und dem primären Outcome-Parameter Rückfall. Auf der Abszissenachse ist die Dosierungen von Quetiapin in mg/d aufgetragen und auf der Ordinatenachse sind die Werte zum Rückfall in Odds Ratios. Anhand des Verlaufs des Graphen, welcher im gesamten untersuchten

Dosisbereich abfällt, kann von einer mit der Dosis ansteigenden Effektivität in der Rückfallprophylaxe von Quetiapin in den beiden Studien ausgegangen werden. Da kein Plateau erreicht wurde, kann spekuliert werden, dass höhere Dosierungen eventuell mit einer noch höheren Effektivität in der Rückfallprophylaxe einhergehen könnten. Dafür spricht auch, dass im klinischen Alltag durchaus höhere Dosierungen als 600mg/d zur Behandlung von Patienten mit Schizophrenie zum Einsatz kommen.

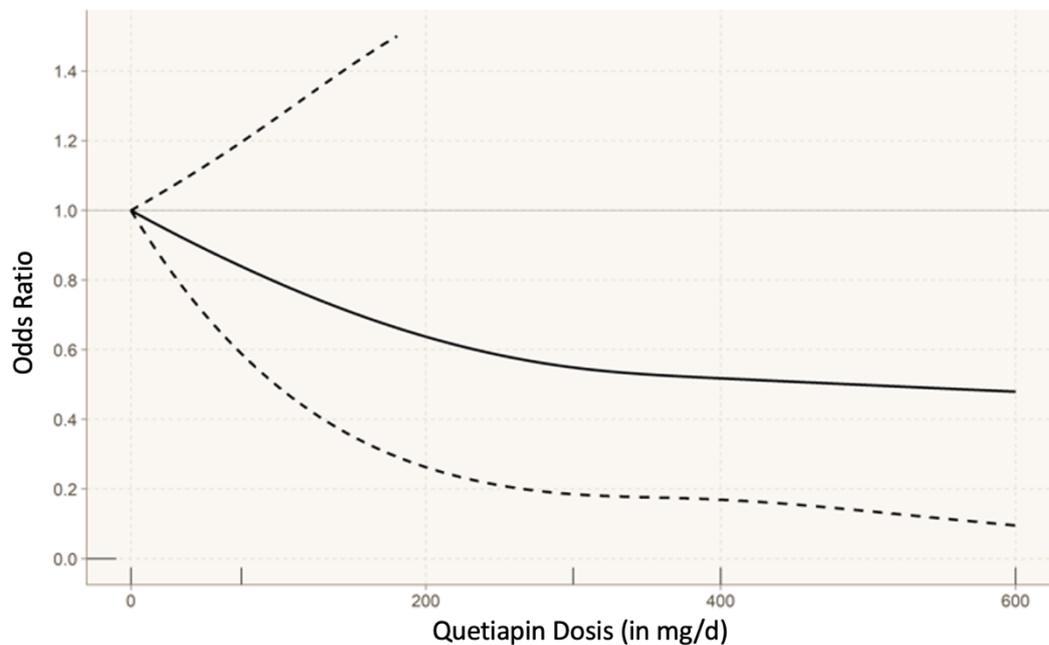


Abbildung 28: Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021)

Die Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und Rehospitalisierung kann der *Abbildung 28* entnommen werden. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Quetiapin in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Chancen für Rehospitalisierung in Odds Ratios aufgetragen. Der Graph verläuft abfallend, bis ab Werten von circa 300mg/d Quetiapin ein Plateau erreicht wird. Hieraus kann geschlossen werden, dass höhere Dosierungen in der Stichprobe mit keiner weiteren Reduktion der Chancen auf Rehospitalisierung einhergingen.

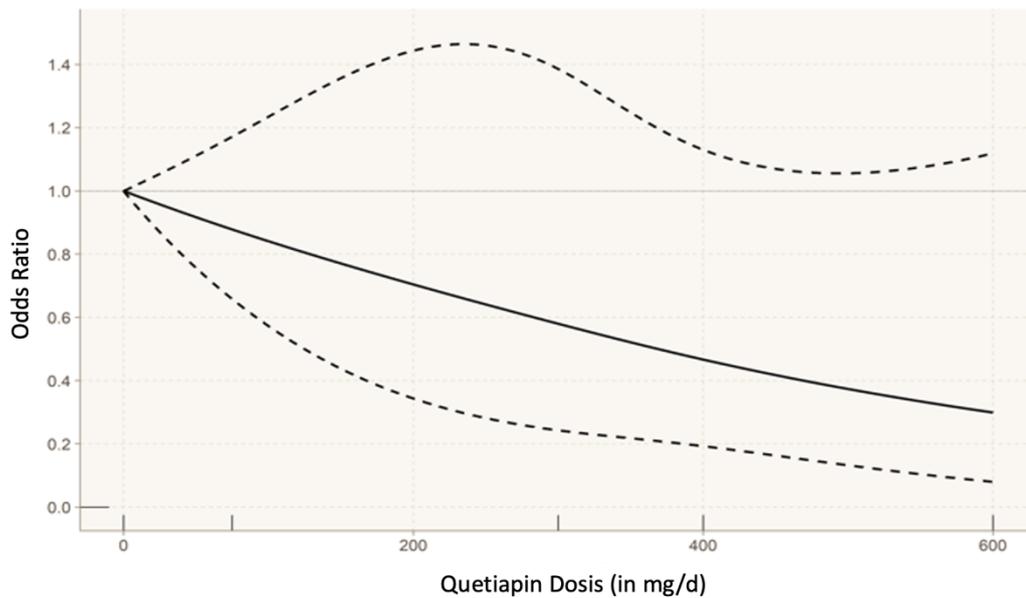


Abbildung 29: Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Quetiapin und den Studienabbrüchen in den untersuchten Studien kann der *Abbildung 29* entnommen werden. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Quetiapin in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Chancen der gesamten Studienabbrüche in Odds Ratios aufgetragen. Der Graph fällt stetig ab, es wird – wie zuvor beim Verlauf des Graphen zur Rückfallprophylaxe unter Quetiapin – im beobachteten Dosierungsbereich bis 600mg/d kein Plateau erreicht. Auch hier stellt sich die Frage, ob höhere Dosierungen mit einer weiteren Reduktion der Chancen auf Studienabbrüche einhergehen könnten.

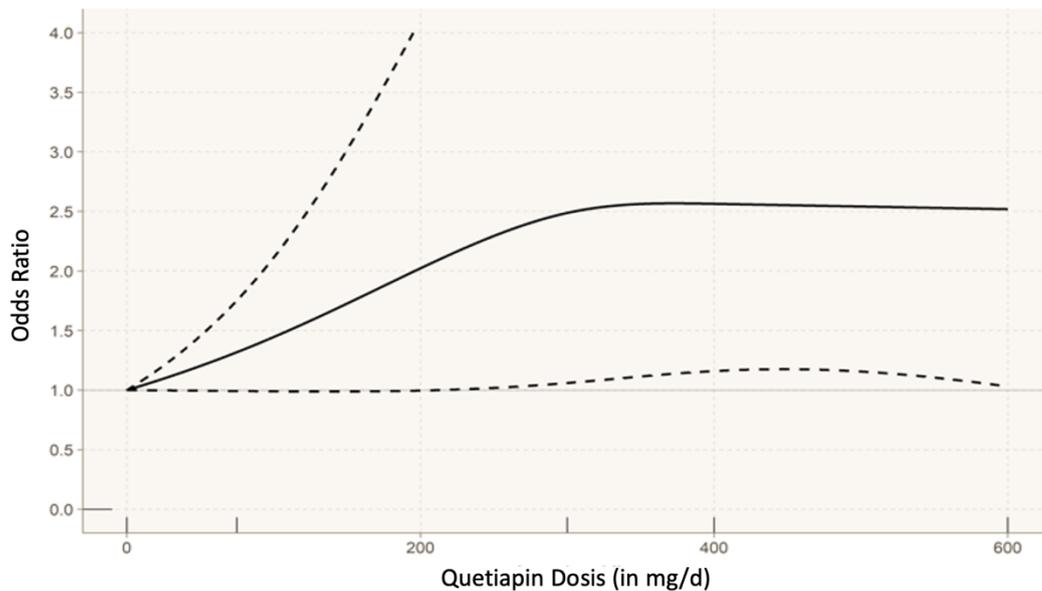


Abbildung 30: Dose-Response-Kurve zu Quetiapin und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Zu der Auswirkung von Quetiapin Dosierung auf die nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche innerhalb der beiden Studien kann die *Abbildung 30* eine Aussage treffen. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Quetiapin in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Chancen der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche in Odds Ratios aufgetragen. Die Chancen steigen hier bis zu einer Dosierung von circa 300mg/d an, danach wird ein Plateau erreicht. Höhere Dosierungen sind demnach nicht mit einer häufigeren Chance auf Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen vergesellschaftet gewesen, allerdings ist der beobachtete Dosisbereich auch niedriger als der in Deutschland zugelassene Bereich zur Dosierung von Quetiapin bei an Schizophrenie erkrankten Patienten (laut Ratiopharm Fachinformation für Quetiapin von Juni 2018 150mg/d bis 750mg/d). Zudem ist auf das große Konfidenzintervall hinzuweisen, welches die Aussagekraft der Analyse schmälert.

3.5.7 Ziprasidon

Zur Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Ziprasidon und den in dieser Arbeit verwendeten primären und sekundären Outcome-Parametern konnte nur eine Studie gefunden werden, welche eingeschlossen werden konnten (Arato et al., 2002). Die Studie umfasste vier verschiedene Untergruppen mit insgesamt 278 Probanden. Die Aussage-

kraft der nachfolgenden Dose-Response-Kurven ist aufgrund der geringen Studienanzahl eingeschränkt. Es lagen keine Daten zu einer Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Ziprasidon und Rehospitalisierung vor.

In der Studie von Arato et al. wurden Ziprasidon Dosierungen zwischen 40mg/d und 160mg/d verglichen, daher ist die Dose-Response-Analyse dieser Arbeit bis zu Werten von 160mg/d Ziprasidon möglich. Laut Fachinformation zu Ziprasidon-ratiopharm von September 2014 ist die zur Behandlung der Schizophrenie empfohlene Höchstdosis 160mg/d Ziprasidon.

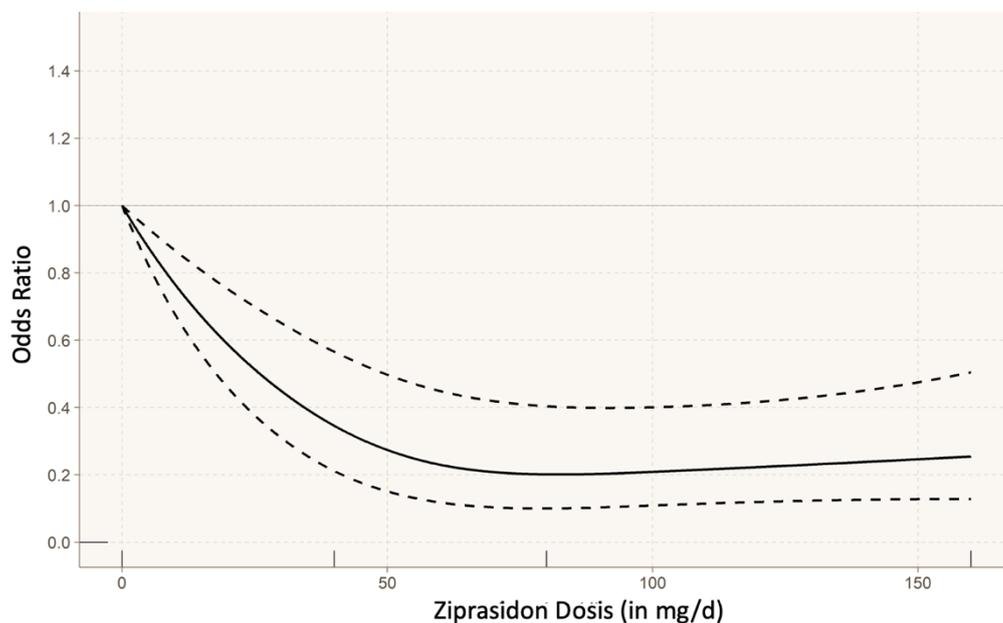


Abbildung 31: Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und Rückfall (Leucht et al., 2021)

Die *Abbildung 31* enthält die Dose-Response-Kurve der Analyse von Ziprasidon und dem primären Outcome-Parameter Rückfall. Die Abszissenachse bildet die Dosierungen von Ziprasidon in mg/d ab; auf der Ordinatenachse sind die Chancen für Rückfall in Odds Ratios aufgetragen. Anhand des Verlaufs des Graphen, welcher ein Plateau bei circa 75mg/d erreicht, kann interpretiert werden, dass höhere Dosierungen in der analysierten Studie im Mittel mit keiner wirksameren Rückfallprophylaxe einherging.

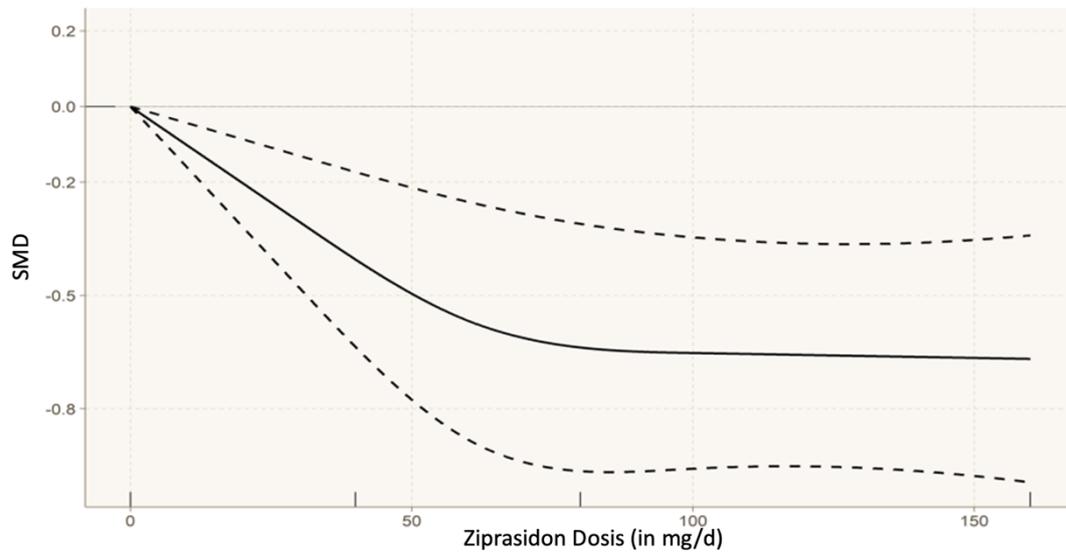


Abbildung 32: Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021)

Die Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon Dosierung und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik kann in *Abbildung 32* gefunden werden. Die Abszissenachse zeigt die Ziprasidon Dosierung in mg/d an; die Ordinatenachse trägt die Werte der Gesamtsymptomatik als standardisierte Mittelwertsdifferenz der in der Studie verwendeten Symptomskalenwerte. Der Graph verläuft abfallend, bis ab einem Wert von circa 75mg/d ein Plateau erreicht wird. Höhere Dosierungen scheinen in dieser Studie zu keiner weiteren Symptomreduktion geführt zu haben.

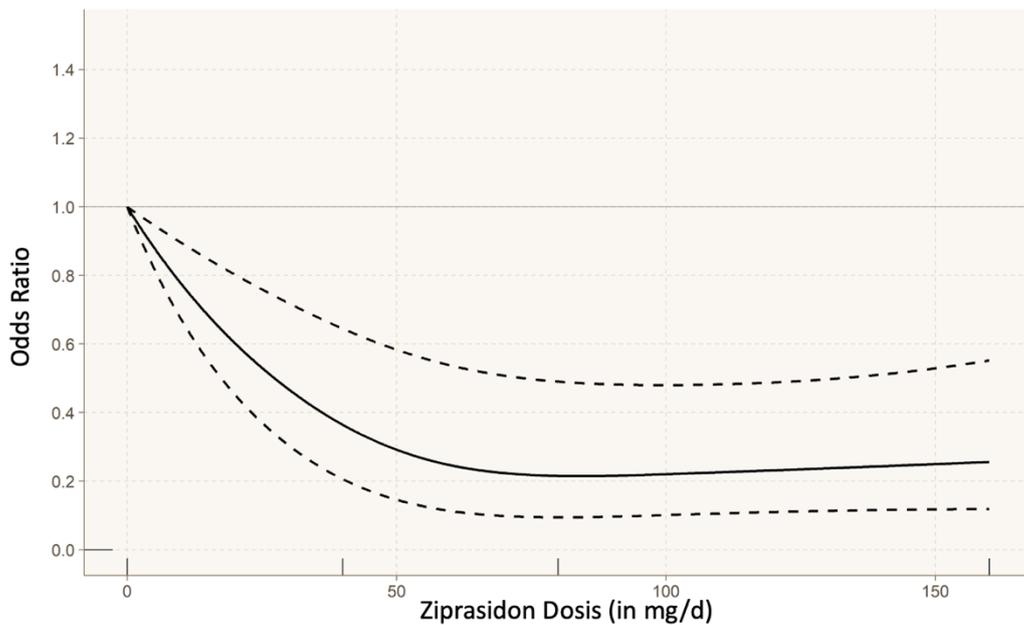


Abbildung 33: Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Über die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Ziprasidon Dosierung und die Chance der Studienabbrüche jeglicher Art kann der Verlauf des Graphen in *Abbildung 33* Aussagen treffen. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Ziprasidon in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Werte der Studienabbrüche in Odds Ratios aufgetragen. Auch hier erreicht der Graph ab circa 75mg/d annähernd ein Plateau. Ab Werten von 75mg/d Ziprasidon konnte in der Studie also eine keine signifikante Reduktion der Chancen der Studienabbrüche verzeichnet werden.

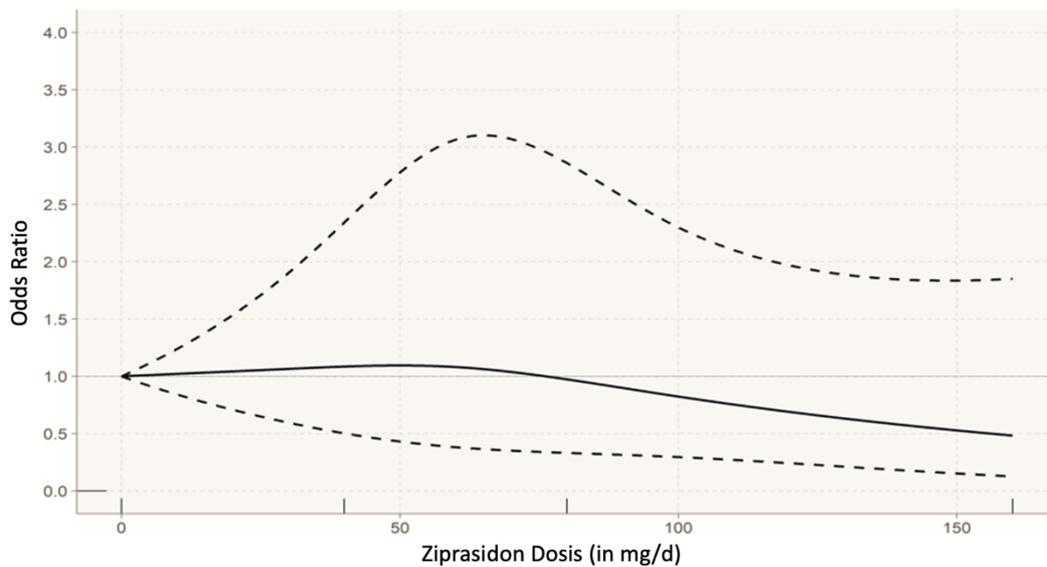


Abbildung 34: Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Die Dose-Response-Kurve zu Ziprasidon und nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen kann der *Abbildung 34* entnommen werden. Die Abszissenachse zeigt die Dosierungen von Ziprasidon in mg/d an; auf der Ordinatenachse sind die Chancen der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche in Odds Ratios aufgetragen. Mit steigender Dosierung scheinen die Chancen für nebenwirkungsbedingte Studienabfälle geringer zu werden. Die Übertragbarkeit auf die klinische Anwendung dieser Aussage kann sicherlich diskutiert werden. Als mögliche Limitierung der Aussagekraft dieser Analyse kommt sicherlich die geringe Anzahl von Studien und Daten zu Ziprasidon zum Tragen.

3.5.8 Weitere Antipsychotika

Es konnten keine gesonderten Analysen für die Antipsychotika Lurasidon (Tandon et al., 2016) und Zotepin (Cooper et al., 2000) erstellt werden, weil es zu diesen beiden Medikamenten in unserem Projekt nur jeweils eine Studie gab, in welcher eine Einzeldosis mit Placebo verglichen wurde. Auch für Risperidon konnte aus Mangel an Daten keine eigene Dose-Response-Analyse erstellt werden, da auch hier nur eine Studie vorlag, in welcher lediglich zwei Dosierungen einer Depotformulierung (Risperdal consta) gegenübergestellt wurden. Es fiel innerhalb dieser Studie jedoch eine Überlegenheit in der Rückfallprophylaxe von 50mg im zweiwöchentlichen Intervall gegenüber 25mg auf (Simpson et al., 2006).

Die Daten dieser Studien und der erwähnten Wirkstoffe wurden jedoch in der gepoolten Analyse aller Antipsychotika verwendet.

3.6 Gepoolte Dose-Response-Analyse

Für die gepoolte Dose-Response-Analyse aller Antipsychotika und der primären und sekundären Endpunkte zunächst alle Dosierungen der verschiedenen Antipsychotika in Risperidonäquivalente umgerechnet. Dadurch konnten alle Daten der insgesamt 26 eingeschlossenen Studien für die vorliegende Dose-Response-Analyse zum primären Outcome Rückfall und eine unterschiedliche Anzahl der Studien für die Analysen der jeweiligen sekundären Outcomes verwendet werden. Es wurden zudem zu den jeweiligen Endpunkten nicht nur die Odds Ratio Werte beziehungsweise die Werte der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erhoben, welche zur Erstellung der Dose-Response-Kurven benötigt wurden, sondern diese zur besseren Verständlichkeit in absolute Werte und relative Risiken umgerechnet.

Die Formeln zur Umrechnung, welche sich auf Empfehlungen des Cochrane Handbuchs von Higgins et al. stützen (J. Higgins et al., 2019), werden nun erläutert. Auch die Werte der 95% Konfidenzintervalle wurden gemäß diesen Gleichungen berechnet.

Um Odds Ratios (OR) in Relatives Risiko (RR) umzurechnen wurde folgende Gleichung verwendet: $RR = \frac{OR}{[1-ACR*(1-OR)]}$.

Um Odds Ratios (OR) in die absolute Rate (AR) zu transferieren, wurde nachfolgende Gleichung angewandt: $AR = ACR * \frac{OR}{[1 - ACR*(1 - OR)]}$.

ACR steht hierbei für den geschätzten Risikowert der Kontrollgruppe (im Englischen *assumed control risk*), also den absoluten Wert für das untersuchte Ereignis in der Kontrollgruppe. Dies entspricht in unseren Analysen der primären und sekundären Outcomes den absoluten Werten der Probanden in den Placebo-Gruppen.

Um die standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) in absolute PANSS-Werte zu überführen, wurde folgendes Verfahren angewandt:

$$PANSS\ Wert\ (Dosis) = PANSS\ Wert\ (0\ mg) + SMD\ (Dosis) * SD.$$

SD steht für eine Standardabweichung in der besagten Berechnung, der PANSS Wert bei 0 mg entspricht dem PANSS Wert der Placebo-Gruppen.

3.6.1 Primäres Outcome: Rückfall

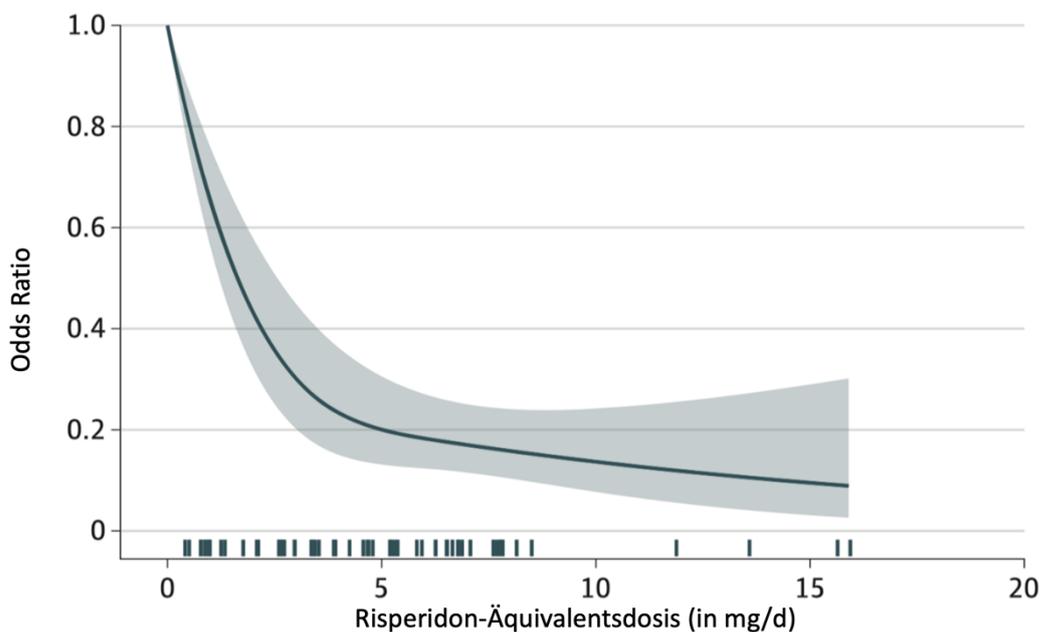


Abbildung 35: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und Rückfall (Leucht et al., 2021)

Dosis in mg/d	Rückfall in % (95% KI)	RR (95% KI)	OR (95% KI)
Placebo	67	1	1
0,5	62,1 (60,4 - 63,9)	0,93 (0,9 - 0,95)	0,81 (0,75 - 0,87)
1,0	57 (53,3 - 60,7)	0,85 (0,8 - 0,91)	0,65 (0,56 - 0,76)
1,5	51,8 (46,2 - 57,3)	0,77 (0,69 - 0,86)	0,53 (0,42 - 0,66)
2,0	46,7 (39,6 - 54)	0,7 (0,59 - 0,81)	0,43 (0,32 - 0,58)
2,5	42,1 (33,8 - 50,8)	0,63 (0,5 - 0,76)	0,36 (0,25 - 0,51)
3,0	38 (29,2 - 47,7)	0,57 (0,44 - 0,71)	0,3 (0,2 - 0,45)
3,5	34,7 (25,7 - 44,9)	0,52 (0,38 - 0,67)	0,26 (0,17 - 0,4)

4,0	32,2 (23,4 – 42,4)	0,48 (0,35 – 0,63)	0,23 (0,15 – 0,36)
4,5	30,3 (22 – 40,2)	0,45 (0,33 – 0,6)	0,21 (0,14 – 0,33)
5,0	28,9 (21,1 – 38,3)	0,43 (0,31 – 0,57)	0,2 (0,13 – 0,31)
5,5	27,9 (20,5 – 36,7)	0,42 (0,31 – 0,55)	0,19 (0,13 – 0,29)
6,0	27,1 (20,1 – 35,5)	0,4 (0,3 – 0,53)	0,18 (0,12 – 0,27)
6,5	26,4 (19,6 – 34,5)	0,39 (0,29 – 0,51)	0,18 (0,12 – 0,26)
7,0	25,7 (19 – 33,7)	0,38 (0,28 – 0,5)	0,17 (0,12 – 0,25)
7,5	25 (18,3 – 33,2)	0,37 (0,27 – 0,5)	0,16 (0,11 – 0,24)
8,0	24,3 (17,4 – 32,9)	0,36 (0,26 – 0,49)	0,16 (0,1 – 0,24)
8,5	23,7 (16,5 – 32,7)	0,35 (0,25 – 0,49)	0,15 (0,1 – 0,24)
9,0	23 (15,6 – 32,7)	0,34 (0,23 – 0,49)	0,15 (0,09 – 0,24)
9,5	22,4 (14,6 – 32,8)	0,33 (0,22 – 0,49)	0,14 (0,08 – 0,24)
10,0	21,8 (13,6 – 33)	0,32 (0,2 – 0,49)	0,14 (0,08 – 0,24)
15,0	16,2 (6 – 37)	0,24 (0,09 – 0,55)	0,1 (0,03 – 0,29)

Tabelle 10: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des primären Outcomes Rückfall in absoluten Prozentwerten, relativen Risiko- und Odds Ratio-Angaben

Die *Abbildung 35* zeigt die von uns erstellte Dose-Response-Kurve der Analyse aller Daten der 26 eingeschlossenen Studien mit insgesamt 71 Studienarmen zu dem primären Endpunkt Rückfall. Für die Erstellung dieses Graphen wurde zur Umrechnung der Dosierungen der verschiedenen Antipsychotika in Risperidonäquivalente vor allem die Methode der maximal effektiven Dosierung (Leucht, Crippa, et al., 2020) verwendet, welche in dieser Arbeit die primär verwendete wissenschaftliche Dosis-Äquivalenz-Methode ist. Die anderen Methoden, welche im Methoden Teil zu finden sind, wurden zweitrangig eingesetzt, falls die benötigten Daten zur Umrechnung nach der Methode der maximal effektiven Dosierung nicht ausreichten. Die Daten dieser Analyse können der *Tabelle 10*

entnommen werden. Hier sind zu den Dosis-Werten der Risperidonäquivalente in 0,5 Milligramm Schritten sowohl absolute Prozentwerte, also auch relatives Risiko und Odds Ratio Angaben für Rückfall zu finden. Die Abszissenachse der Abbildung zeigt die Antipsychotika Dosierung in der Einheit Risperidonäquivalente in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios zu Rückfall aufgetragen. Die Markierungen knapp über der Abszissenachse zeigen die Dosierungen der Studienmedikation nach Umrechnung in Risperidon-Äquivalents-Dosierungen an. Die grau hinterlegte Fläche markiert das 95% Konfidenzintervall. Anhand des Verlaufs des Graphen kann eine Aussage bezüglich des Zusammenhangs zwischen Dosierung von antipsychotischer Medikation und der Rückfall Chance getroffen werden. Der Graph fällt zunächst stark ab, flacht jedoch bei etwa 5mg/d Risperidon-Äquivalent ab. Bei 5mg/d Risperidon Äquivalent betrug in unserer Analyse zum Outcome Rückfall die Odds Ratio 0,20 (95% KI von 0,13 bis 0,31), das relative Risiko lag bei 0,43 (95% KI von 0,31 bis 0,57) (siehe *Tabelle 10*), und die relative Risikoreduktion betrug demnach 57% ($RRR = 1 - 0,43 = 0,57$). In unserer Analyse erlitten 28,9% der Patienten unter 5mg/d Risperidon- Äquivalent einen Rückfall (95% KI von 21,1% bis 38,3%), während Patienten in den Placebo-Gruppen zu 67% rückfällig wurden (siehe *Tabelle 10*), weswegen die absolute Risikoreduktion mit 38,1% (67%-28,9%) angegeben werden kann. Eine Dosis von 2,5mg/d Risperidon-Äquivalent reduzierte das Rückfallrisiko von 67% (Placebo-Gruppe) auf 42,1%. Die absolute Risikoreduktion für Rückfall mit einer Therapie von 2,5mg Risperidon Äquivalent täglich betrug 24,9% (0,67-0,421). Das relative Risiko für Rückfall betrug unter dieser Dosierung 0,63, daher kann eine relative Risikoreduktion unter einer Therapie mit 2,5mg Risperidon-Äquivalenten von 37% angegeben werden ($RRR = 1 - 0,63 = 0,37$). Darüber hinaus kann aus der *Abbildung 35* entnommen werden, dass Dosierungen höher als 5mg/d des Risperidon-Äquivalenzdosis zwar noch zu einer weiteren Reduktion des Risikos für Rückfall führt, dass diese Reduktion jedoch recht gering ausfällt. So wird das Risiko für Rückfall bei einer Aufdosierung von 5mg/d auf 8mg/d um nur knapp 5% gesenkt ($ARR = 0,289 - 0,243 = 0,046$), wohingegen eine Aufdosierung von 2mg/d auf 5mg/d, also ebenfalls um 3mg/d, eine absolute Risikoreduktion des Rückfalls von knapp 18% ($ARR = 0,467 - 0,269 = 0,198$) ausmacht. Außerdem kann an dieser Stelle diskutiert werden, dass der weitere Abfall des Graphen bei Werten höher als 5mg/d einem Mangel an Studien geschuldet ist, welche sich mit hohen Dosierungen von Antipsychotika beschäftigen.

3.6.2 Sekundäre Outcomes

3.6.2.1 Sekundäres Outcome: Quantifizierung der Symptomatik

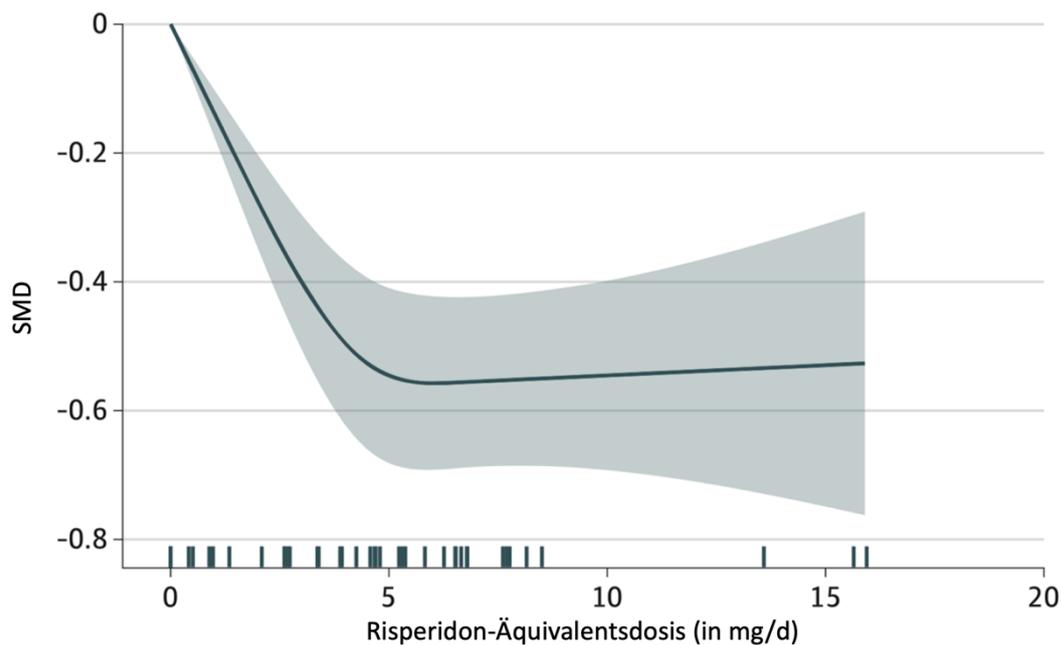


Abbildung 36: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und der Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021)

Dosis in mg/d	SMD (95% KI)	PANSS-Veränderung* (95% KI)
Placebo	0	9,6
0,5	-0,07 [(-0,09) – (-0,05)]	8,46 (8,16 – 8,76)
1,0	-0,14 [(-0,18) – (-0,1)]	7,31 (6,71 - 7,92)
1,5	-0,21 [(-0,26) – (-0,15)]	6,17 (5,27 – 7,08)
2,0	-0,28 [(-0,35) – (-0,2)]	5,05 (3,85 – 6,25)
2,5	-0,34 [(-0,43) – (-0,25)]	3,98 (2,5 – 5,45)
3,0	-0,4 [(-0,51) – (-0,3)]	2,99 (1,27 – 4,72)
3,5	-0,45 [(-0,57) – (-0,34)]	2,13 (0,19 – 4,07)

4,0	-0,5 [(-0,62) – (-0,37)]	1,42 (-0,67 – 3,52)
4,5	-0,53 [(-0,66) – (-0,39)]	0,91 (-1,29 – 3,11)
5,0	-0,55 [(-0,68) – (-0,41)]	0,6 (-1,64 – 2,84)
5,5	-0,55 [(-0,69) – (-0,42)]	0,45 (-1,79 – 2,69)
6,0	-0,56 [(-0,69) – (-0,42)]	0,4 (-1,82 – 2,62)
6,5	-0,56 [(-0,69) – (-0,42)]	0,42 (-1,78 – 2,61)
7,0	-0,55 [(-0,69) – (-0,42)]	0,44 (-1,74 – 2,63)
7,5	-0,55 [(-0,69) – (-0,42)]	0,47 (-1,72 – 2,66)
8,0	-0,55 [(-0,69) – (-0,42)]	0,5 (-1,71 – 2,7)
8,5	-0,55 [(-0,69) – (-0,41)]	0,52 (-1,72 – 2,76)
9,0	-0,55 [(-0,69) – (-0,41)]	0,55 (-1,74 – 2,84)
9,5	-0,55 [(-0,69) – (-0,4)]	0,57 (-1,78 – 2,93)
10,0	-0,55 [(-0,69) – (-0,4)]	0,6 (-1,82 – 3,03)
15,0	-0,53 [(-0,75) – (-0,31)]	0,86 (-2,76 – 4,48)

Tabelle 11: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des sekundären Outcomes Veränderung der Gesamtsymptomatik mit Angaben von Standardabweichungen und Veränderungen der absoluten PANSS-Werte von Anfang bis zum Endpunkt der Studien; Positive Werte zeigen Verschlechterung, negative Werte Verbesserung im PANSS an.

Zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Antipsychotika-Dosierungen und deren Auswirkung auf die schizophrene Symptomatik der Probanden wurde die Dose-Response-Kurve in *Abbildung 36* erstellt. Die Daten dieser Analyse finden sich in der *Tabelle 11*, in welcher neben Veränderungen der Standardwerte auch absolute Veränderungen der PANSS-Werte zu finden sind. Die verwendeten Daten stammten aus 16 verschiedenen Studien mit insgesamt 44 Studienarme (Arato et al., 2002; Carpenter et al., 1999; Cooper et al., 2000; Dellva et al., 1997; Dotti et al., 1979; Fleischhacker et al., 2014; Hough et al., 2009; Huttunen et al., 1996; J. M. Kane et al., 2010; J. M. Kane et al., 2012; Mallikaarjun et al., 2013; McEvoy et al., 2007; Pigott et al., 2003; Simpson et al., 2006; Tandon et al., 2016).

In den Studien wurde die Ausprägung der Symptomatik der schizophrenen Erkrankung der Probanden mittels BPRS oder PANSS erhoben. Zur besseren Vergleichbarkeit der Symptomskalenwerte wurden BPRS-Werte in PANSS-Werte umgewandelt (Leucht et al., 2013). Die Abszissenachse umfasst die Antipsychotika Dosierung in der Einheit Risperidonäquivalente in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Werte der standardisierten Mittelwertsdifferenz der Symptomskalenwerte zwischen Start- und Endpunkt der Studien aufgetragen. Die Markierungen knapp über der Abszissenachse zeigen die Dosierungen der Studienmedikation nach Umrechnung in Risperidon-Äquivalents-Dosierungen an. Die grau hinterlegte Fläche markiert das 95% Konfidenzintervall. Auch dieser Graph verläuft – ähnlich wie der Graph zu Rückfall – zunächst steil abfallend bis auf 5mg/d Risperidon-Äquivalent, danach erreicht der Graph jedoch annähernd ein Plateau. Hieraus kann geschlossen werden, dass höhere Dosierungen im Mittel mit keiner weiteren Symptomreduktion einhergingen. Aus der *Tabelle 11* kann entnommen werden, dass sich Probanden, welche eine Placebo Behandlung erhielten, im Schnitt um 9,7 Punkte im PANSS verschlechterten. Bei einer Therapie mittels 5mg/d Risperidon-Äquivalent verschlechterte sich der Score im Vergleich zum Ausgangswert um 0,6 Punkte, wobei man beachten muss, dass das Konfidenzintervall auch Probanden umfasste, welche eine Verbesserung der Werte erfuhren (95% KI der PANSS Werte bei 5mg/d von -1,64 bis 2,84, negative Werte zeigen eine Verbesserung, positive Werte bedeuten eine Verschlechterung). Ab einer Dosierung von 5mg/d Risperidon-Äquivalent unduliert der Wert der SMD um -0,55, auch sehr viel höhere Dosierungen scheinen zu keiner weiteren Symptomreduktion zu führen (siehe *Tabelle 11*). Die mittlere SMD dieser Analyse lag bei -0,36.

3.6.2.2 Sekundäres Outcome: Rehospitalisierung

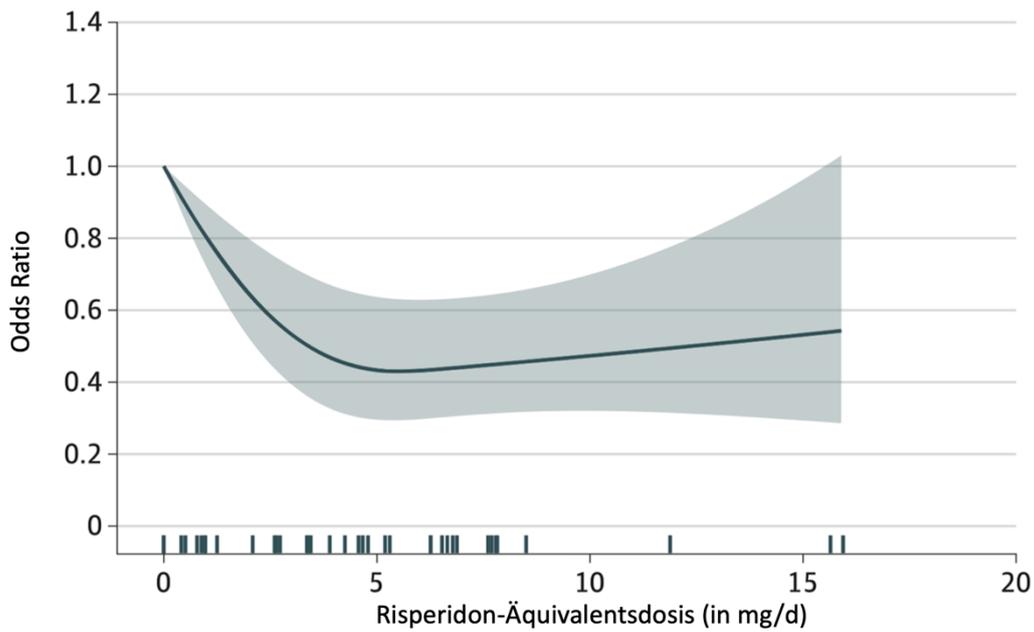


Abbildung 37: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und der Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021)

Dosis (mg/d)	Rehospitalisierung (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)
Placebo	18	1	1
0,5	16,4 (15,7 – 17,2)	0,91 (0,87 – 0,95)	0,9 (0,85 – 0,94)
1,0	15 (13,7 – 16,4)	0,83 (0,76 – 0,91)	0,8 (0,72 – 0,89)
1,5	13,6 (11,8 – 15,6)	0,76 (0,66 – 0,87)	0,72 (0,61 – 0,84)
2,0	12,4 (10,3 – 14,9)	0,69 (0,57 – 0,83)	0,65 (0,52 – 0,8)
2,5	11,4 (9 – 14,2)	0,63 (0,5 – 0,79)	0,58 (0,45 – 0,76)
3,0	10,5 (8 – 13,7)	0,58 (0,44 – 0,76)	0,53 (0,39 – 0,72)
3,5	9,8 (7,2 – 13,2)	0,54 (0,4 – 0,73)	0,49 (0,35 – 0,69)
4,0	9,2 (6,6 – 12,7)	0,51 (0,37 – 0,71)	0,46 (0,32 – 0,67)

4,5	8,9 (6,3 – 12,5)	0,49 (0,35 – 0,69)	0,44 (0,3 – 0,65)
5,0	8,7 (6,1 – 12,3)	0,48 (0,34 – 0,68)	0,43 (0,3- 0,64)
5,5	8,6 (6,1 – 12,2)	0,48 (0,34 – 0,68)	0,43 (0,29 – 0,63)
6,0	8,7 (6,1 – 12,1)	0,48 (0,34 – 0,67)	0,43 (0,3 – 0,63)
6,5	8,7 (6,2 – 12,2)	0,49 (0,35 – 0,68)	0,44 (0,3 – 0,63)
7,0	8,8 (6,3 – 12,2)	0,49 (0,35 – 0,68)	0,44 (0,31 – 0,63)
7,5	8,9 (6,4 – 12,3)	0,5 (0,36 – 0,68)	0,45 (0,31 – 0,64)
8,0	9 (6,5 – 12,4)	0,5 (0,36 – 0,69)	0,45 (0,31 – 0,65)
8,5	9,1 (6,5 – 12,6)	0,51 (0,36 – 0,7)	0,46 (0,32 – 0,66)
9,0	9,2 (6,5 – 12,8)	0,51 (0,36 – 0,71)	0,46 (0,32 – 0,67)
9,5	9,3 (6,6, - 13)	0,52 (0,36 – 0,72)	0,47 (0,32 – 0,68)
10,0	9,4 (6,6 - 13,3)	0,52 (0,36 – 0,74)	0,47 (0,32 – 0,7)
15,0	10,4 (6,1 – 17,4)	0,58 (0,34 – 0,97)	0,53 (0,29 – 0,96)

Tabelle 12: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des sekundären Outcomes Rehospitalisierung in absoluten Prozentwerten, relativen Risiko- und Odds Ratio-Angaben

Der *Abbildung 37* kann die Dose-Response-Kurve zur Antipsychotika-Dosierung in Risperidon-Äquivalenten und dem sekundären Outcome-Parameter Rehospitalisierung entnommen werden. Die Daten dieser Analyse können der *Tabelle 12* entnommen werden. Auch hier sind absolute Prozentwerte, Odds Ratios und relatives Risiko für die Dosierungswerte aufgelistet. Für diese Analyse konnten 14 Studien mit insgesamt 39 Untergruppen verwendet werden (Carpenter et al., 1999; Chen et al., 2010; Dellva et al., 1997; Fleischhacker et al., 2014; Huttunen et al., 1996; J. M. Kane et al., 2010; John M. Kane et al., 1983; J. M. Kane et al., 2012; Marder et al., 1984; Schooler et al., 1997; Simpson et al., 2006; Tandon et al., 2016; Velligan et al., 2002). Die Abszissenachse trägt die Antipsychotika Dosierung in der Einheit Risperidonäquivalente in mg/d; auf der Ordinateachse sind die Odds Ratios zur Rehospitalisierung aufgetragen. Die Markierungen

knapp über der Abszissenachse zeigen die Dosierungen der Studienmedikation nach Umrechnung in Risperidon-Äquivalents-Dosierungen an. Die grau hinterlegte Fläche markiert das 95% Konfidenzintervall. Anhand des Verlaufes des Graphen kann eine Aussage zwischen der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Antipsychotika Dosierung und Rehospitalisierung getroffen werden. Auch dieser Verlauf ähnelt den vorangegangenen Dose-Response-Kurven: Nach einem steilen Abfall in den Bereichen der niedrigeren Dosierungen flacht der Graph ab Werten um 5mg/d Risperidon-Äquivalent ab, danach folgt hier jedoch ein langsamer Anstieg. Aus der *Tabelle 12* kann abgelesen werden, dass 18% der Probanden aus den Placebo-Gruppen im Verlauf der Studien in ein Krankenhaus eingewiesen werden mussten, während die niedrigsten Werte zur Rehospitalisierung zwischen 5,0-6,0mg/d Risperidon-Äquivalent zu verzeichnen waren. Patienten, die 5mg/d Risperidon-Äquivalent erhielten, wurden noch zu 8,7% hospitalisiert, hieraus ergibt sich im Vergleich zur Placebogruppe eine absolute Risikoreduktion von 9,3%. Die Odds Ratio lag bei 5,0mg/d bei 0,43 (95% KI 0,3 – 0,64), das relative Risiko lag bei 0,48 (95% KI 0,34 – 0,68), die relative Risikoreduktion betrug unter Dosierungen von 5mg/d 52% ($RRR = 1 - 0,48 = 0,52$). Unter höheren applizierten Dosierungen stiegen die Raten der Rehospitalisierung wieder etwas an (Rückfallrate bei 15mg/d Risperidon 10,8%).

3.6.2.3 Sekundäres Outcome: Gesamte Studienabbrüche

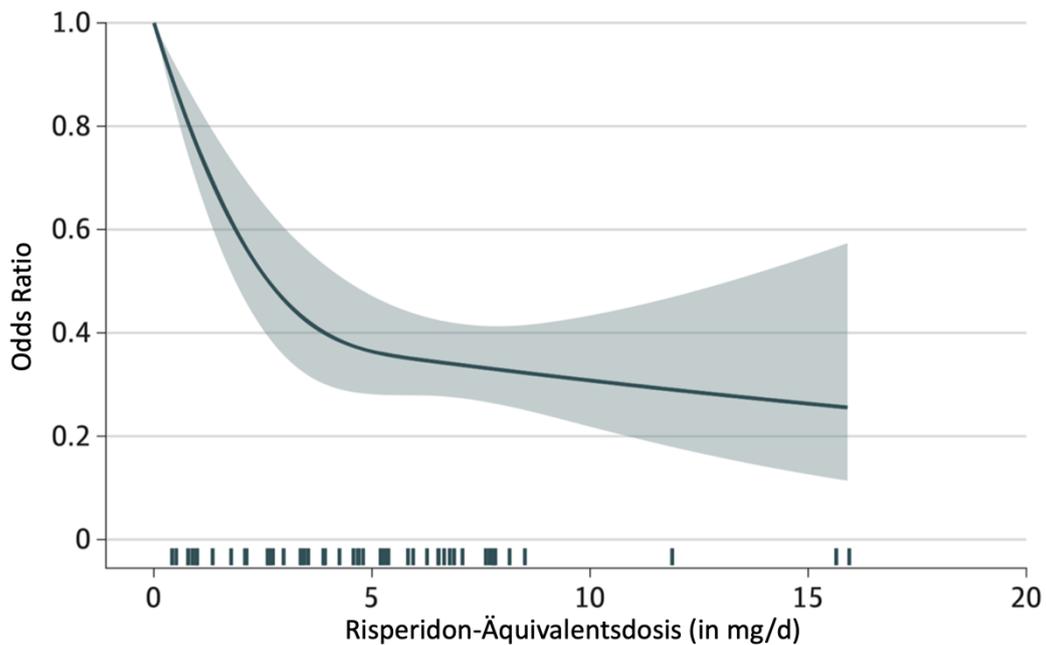


Abbildung 38: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Dosis (mg/d)	Studienabbrüche (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)
Placebo	75	1	1
0,5	72,3 (71,3 – 73,3)	0,96 (0,95 – 0,98)	0,87 (0,83 – 0,92)
1,0	69,5 (67,3 – 71,6)	0,93 (0,9 – 0,95)	0,76 (0,69 – 0,84)
1,5	66,5 (63,1 – 69,8)	0,89 (0,84 – 0,93)	0,66 (0,57 – 0,77)
2,0	63,5 (58,9 – 68)	0,85 (0,78 – 0,91)	0,58 (0,48 – 0,71)
2,5	60,7 (54,9 – 66,1)	0,81 (0,73 – 0,88)	0,51 (0,41 – 0,65)
3,0	58,1 (51,5 – 64,4)	0,77 (0,69 – 0,86)	0,46 (0,35 – 0,6)
3,5	55,9 (48,9 – 62,7)	0,75 (0,65 – 0,84)	0,42 (0,32 – 0,56)

4,0	54,3 (47,2 – 61,2)	0,72 (0,63 – 0,82)	0,4 (0,3 – 0,53)
4,5	53,1 (46,2 – 59,8)	0,71 (0,62 – 0,8)	0,38 (0,29 – 0,5)
5,0	52,2 (45,7 – 58,6)	0,7 (0,61 – 0,78)	0,36 (0,28 – 0,47)
5,5	51,6 (45,6 – 57,5)	0,69 (0,61 – 0,77)	0,36 (0,28 – 0,45)
6,0	51,2 (45,6 – 56,7)	0,68 (0,61 – 0,76)	0,35 (0,28 – 0,44)
6,5	50,8 (45,5 – 56)	0,68 (0,61 – 0,75)	0,34 (0,28 – 0,42)
7,0	50,4 (45,1 – 55,6)	0,67 (0,6 – 0,74)	0,34 (0,27 – 0,42)
7,5	50 (44,6 – 55,4)	0,67 (0,59 – 0,74)	0,33 (0,27 – 0,41)
8,0	49,6 (43,8 – 55,3)	0,66 (0,58 – 0,74)	0,33 (0,26 – 0,41)
8,5	49,2 (42,9 – 55,5)	0,66 (0,57 – 0,74)	0,32 (0,25 – 0,42)
9,0	48,8 (41,9 – 55,7)	0,65 (0,56 – 0,74)	0,32 (0,24 – 0,42)
9,5	48,4 (40,8 – 56,1)	0,65 (0,54 – 0,75)	0,31 (0,23 – 0,43)
10,0	48 (39,6 – 56,5)	0,64 (0,53 – 0,75)	0,31 (0,22 – 0,43)
15,0	44,1 (27,5 – 62,2)	0,59 (0,37 – 0,83)	0,26 (0,13 – 0,55)

Tabelle 13: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des sekundären Outcomes Studienabbrüche in absoluten Prozentwerten, relativen Risiko- und Odds Ratio-Angaben

Das Ergebnis der Dose-Response-Analyse zur Antipsychotika Dosierung und den gesamten Studienabbrüchen kann in der *Abbildung 38* gefunden werden. Die dazugehörigen Daten sind in der *Tabelle 13* zu finden. Hierfür wurden die Daten von 23 Studien mit insgesamt 65 Studienarmen verwendet (Arato et al., 2002; Carpenter et al., 1999; Chen et al., 2010; Cooper et al., 2000; Dellva et al., 1997; Dotti et al., 1979; Eklund & Forsman, 1991; Fleischhacker et al., 2014; Hough et al., 2009; Huttunen et al., 1996; J. Kane et al., 1979; J. M. Kane et al., 2002; J. M. Kane et al., 2010; John M. Kane et al., 1983; J. M. Kane et al., 2012; Mallikaarjun et al., 2013; Marder et al., 1984; Nishikawa et al., 1984; Pigott et al., 2003; Schooler et al., 1997; Simpson et al., 2006; Tandon et al., 2016;

Velligan et al., 2002). Die Abszissenachse trägt die Antipsychotika Dosierung in der Einheit Risperidonäquivalente in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios der gesamten Studienabbrüche aufgetragen. Die Markierungen knapp über der Abszissenachse zeigen die Dosierungen der in den 23 Studien verwendeten Medikation nach Umrechnung in Risperidon-Äquivalentdosis an. Die grau hinterlegte Fläche markiert das 95% Konfidenzintervall. Der Verlauf des Graphen ähnelt erneut den vorangegangenen Dose-Response-Graphen der gepoolten Analysen: Nach einem steilen Abfall in den niedrigen Dosisbereichen knickt der Graph bei etwa 5mg/d Risperidon-Äquivalent ab und verläuft danach deutlich langsamer absteigend weiter. Aus der *Tabelle 13* können folgende Prozentwerte entnommen werden: Während in den Placebo-Gruppen 75% aller Probanden die Studien abbrachen, verließen Probanden, welche eine Risperidon-Äquivalenz-Dosis von 5,0mg/d erhielten, nur noch zu 52,2% die Studien vorzeitig. Die Aufdosierung um 5mg/d Risperidon-Äquivalent führte an dieser Stelle zu einer absoluten Risikoreduktion von 22,8% im Vergleich mit der Placebo-Gruppe, während eine weitere Aufdosierung um weitere 5mg auf 10,0mg/d Risperidon-Äquivalent nur eine absolute Risikoreduktion von weiteren 4,2% im Vergleich mit Probanden, welche 5mg/d erhielten, erreichte. Die Odds Ratio bei 5mg/d Risperidon-Äquivalent lag bei 0,36 (95% KI 0,28 – 0,47), das relative Risiko betrug 0,7 (95% KI 0,61 – 0,78), die relative Risikoreduktion unter 5mg/d betrug 30% ($RRR = 1 - 0,7 = 0,3$).

3.6.2.4 Sekundäres Outcome: Nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche

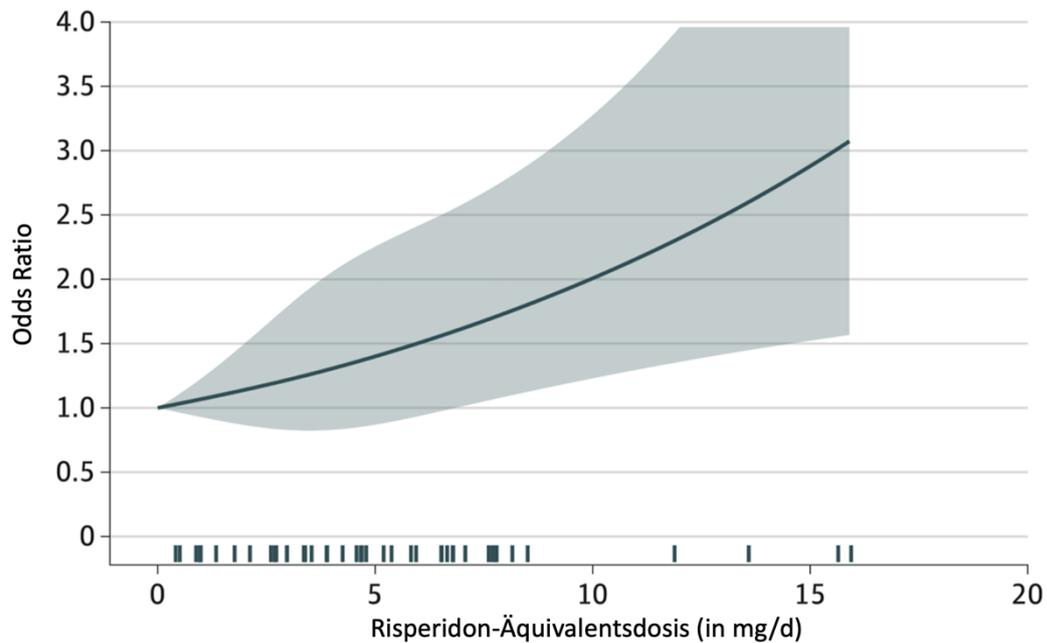


Abbildung 39: Gepoolte Dose-Response-Kurve zu Antipsychotika Dosierung und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

Dosis (mg/d)	Rückfall (%)	RR (95% KI)	OR (95% KI)
Placebo	4	1	1
0,5	4,1 (3,9 – 4,4)	1,03 (0,96 – 1,1)	1,03 (0,96 – 1,11)
1,0	4,3 (3,7 – 4,9)	1,06 (0,93 – 1,22)	1,07 (0,93 – 1,23)
1,5	4,4 (3,6 – 5,4)	1,1 (0,9 – 1,34)	1,1 (0,89 – 1,36)
2,0	4,5 (3,5 – 5,9)	1,13 (0,87 – 1,47)	1,14 (0,87 – 1,5)
2,5	4,7 (3,4 – 6,4)	1,17 (0,85 – 1,61)	1,18 (0,84 – 1,65)
3,0	4,8 (3,3 – 7)	1,21 (0,83 – 1,74)	1,22 (0,83 – 1,79)
3,5	5 (3,3 – 7,4)	1,25 (0,83 – 1,86)	1,26 (0,82 – 1,93)
4,0	5,2 (3,3 – 7,9)	1,29 (0,83 – 1,97)	1,3 (0,83 – 2,05)

4,5	5,3 (3,4 – 8,3)	1,33 (0,85 – 2,07)	1,35 (0,84 – 2,16)
5,0	5,5 (3,5 – 8,6)	1,38 (0,87 – 2,15)	1,4 (0,87 – 2,25)
5,5	5,7 (3,6 – 8,9)	1,43 (0,9 – 2,22)	1,45 (0,9 – 2,34)
6,0	5,9 (3,8 – 9,1)	1,47 (0,94 – 2,29)	1,5 (0,94 – 2,42)
6,5	6,1 (3,9 – 9,4)	1,52 (0,97 – 2,36)	1,56 (0,97 – 2,5)
7,0	6,3 (4 – 9,7)	1,58 (1,01 – 2,43)	1,62 (1,01 – 2,58)
7,5	6,5 (4,2 – 10)	1,63 (1,05 – 2,51)	1,68 (1,05 – 2,67)
8,0	6,8 (4,3 – 10,4)	1,69 (1,08 – 2,59)	1,74 (1,09 – 2,78)
8,5	7 (4,5 – 10,7)	1,75 (1,12 – 2,68)	1,8 (1,12 – 2,89)
9,0	7,2 (4,6 – 11,1)	1,8 (1,15 – 2,78)	1,87 (1,16 – 3,01)
9,5	7,5 (4,7 – 11,6)	1,87 (1,19 – 2,89)	1,94 (1,2 – 3,14)
10,0	7,7 (4,9 – 12)	1,93 (1,22 – 3)	2,01 (1,23 – 3,28)
15,0	10,7 (6 – 18,5)	2,68 (1,49 – 4,62)	2,88 (1,52 – 5,45)

Tabelle 14: Daten der gepoolten Dose-Response-Analyse des sekundären Outcomes nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche in absoluten Prozentwerten, relativen Risiko- und Odds Ratio-Angaben

Die Dose-Response-Kurve zu der Antipsychotika Dosierung und den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen kann der *Abbildung 39* und die dazugehörigen Daten der *Tabelle 14* entnommen werden. Für diese Analyse wurden die Daten aus 18 Studien mit insgesamt 50 Untergruppen verwendet (Arato et al., 2002; Chen et al., 2010; Cooper et al., 2000; Dellva et al., 1997; Dotti et al., 1979; Eklund & Forsman, 1991; J. M. Kane et al., 2002; J. M. Kane et al., 2010; Mallikaarjun et al., 2013; Nishikawa et al., 1984; Nishikawa et al., 1982; Pigott et al., 2003; Simpson et al., 2006; Tandon et al., 2016; Velligan et al., 2002). Die Abszissenachse trägt die Antipsychotika Dosierung in der Einheit Risperidonäquivalente in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen aufgetragen. Die Markierungen knapp über

der Abszissenachse zeigen die Dosierungen der in den 18 Studien verwendeten Medikation nach Umrechnung in Risperidon-Äquivalents-Dosierungen an. Die grau hinterlegte Fläche markiert das 95% Konfidenzintervall. Der Verlauf dieses Graphen unterscheidet sich deutlich von den anderen gepoolten Dose-Response-Kurven. Der Graph steigt kontinuierlich monoton an, es gibt weder Ausschläge noch Plateaus. Folglich kann man zur Dosis-Wirkungs-Beziehung an dieser Stelle vermuten, dass es zu umso mehr nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen kam, je höher die applizierte Dosierung von Antipsychotika war. Diesen Umstand verdeutlichen auch die Werte der *Tabelle 14*: Während nur 4% aller Probanden, welche eine Placebo-Behandlung erhielten, die Studien aufgrund von Nebenwirkungen frühzeitig verließen, brachen unter einer Therapie von 5mg/d 5,5%, unter 10mg/d 7,7% und unter 15mg/d Risperidon-Äquivalent 10,7% aller Probanden nebenwirkungsbedingt frühzeitig ab. Unter 5,0mg/d, welche sich in den anderen Graphen als günstigste Dosierung hervorgetan hatte, lag die Odds Ratio für nebenwirkungsbedingten Studienabbruch bei 1,4 (95% KI 0,87 – 2,25), das relative Risiko lag bei 1,38 (95% KI 0,87 – 2,15), die relative Risikozunahme lag dementsprechend bei 38% ($RRR = 1 - 1,38 = -0,38$).

3.7 Sensitivitätsanalyse des primären Outcomes Rückfall

Um den Einfluss von Störfaktoren und anderen Variablen auf den Verlauf des Graphen der Primäranalyse zum primären Outcomes Rückfall zu quantifizieren, wurden Sensitivitätsanalysen erstellt. In den folgenden Abbildungen sind die insgesamt vier verschiedenen Sensitivitätsanalysen zu finden. Zum besseren Vergleich sind jeweils den Graphen der Primäranalyse ergänzt.

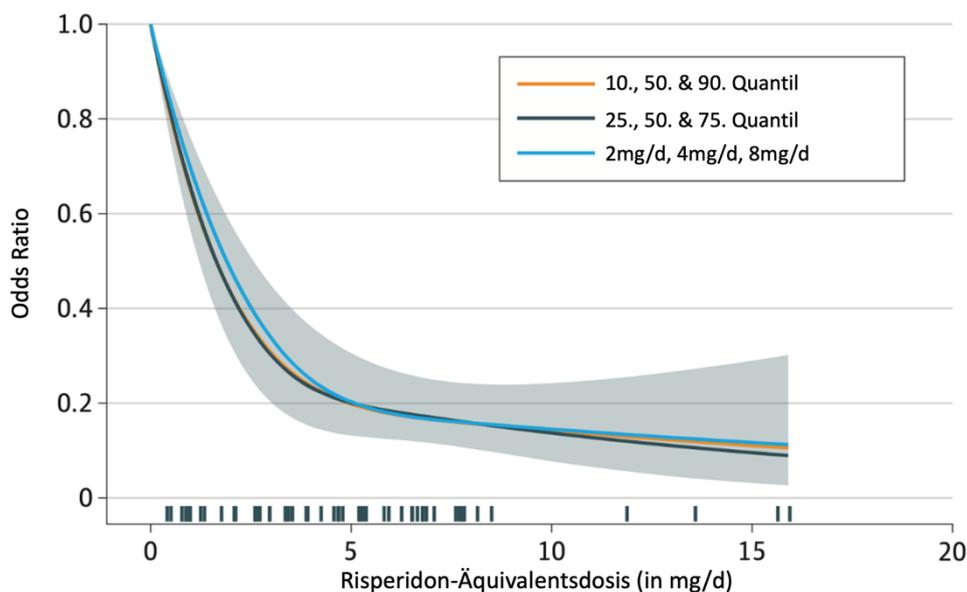


Abbildung 40: Vergleichende Sensitivitätsanalyse der Graphen nach Setzen von Knotenpunkten an unterschiedlichen Positionen (Leucht et al., 2021)

Eine Sensitivitätsanalyse, um die Variabilität im Verlauf des Graphen durch unterschiedliche Methoden bei der Erstellung zu testen, wurde angefertigt. Dafür wurden an unterschiedlichen Positionen gesetzte Knotenpunkte verglichen. Die Graphen dieser Sensitivitätsanalyse können in *Abbildung 40* gefunden werden. Die Knotenpunkte des in blauer Farbe dargestellten Graphen liegen bei 2mg/d, 4mg/d und 8mg/d Risperidon-Äquivalent, der in orange dargestellte Graph weist Knotenpunkte bei der 10., 50. und 90. Quantile auf. In grau dargestellt ist der Graph der Primäranalyse, bei welchem das Setzen der Knotenpunkte an der 25., 50. und 75. Quantile erfolgte. Abgesehen von leichten Abweichungen des blauen Graphen in den niedrigeren Dosisbereichen verlaufen die Graphen annähernd überlappend. Daraus kann also geschlussfolgert werden, dass die gewählten Knotenpunkte an unterschiedlichen Positionen nur zu geringer Variabilität im Verlauf des Graphen führten.

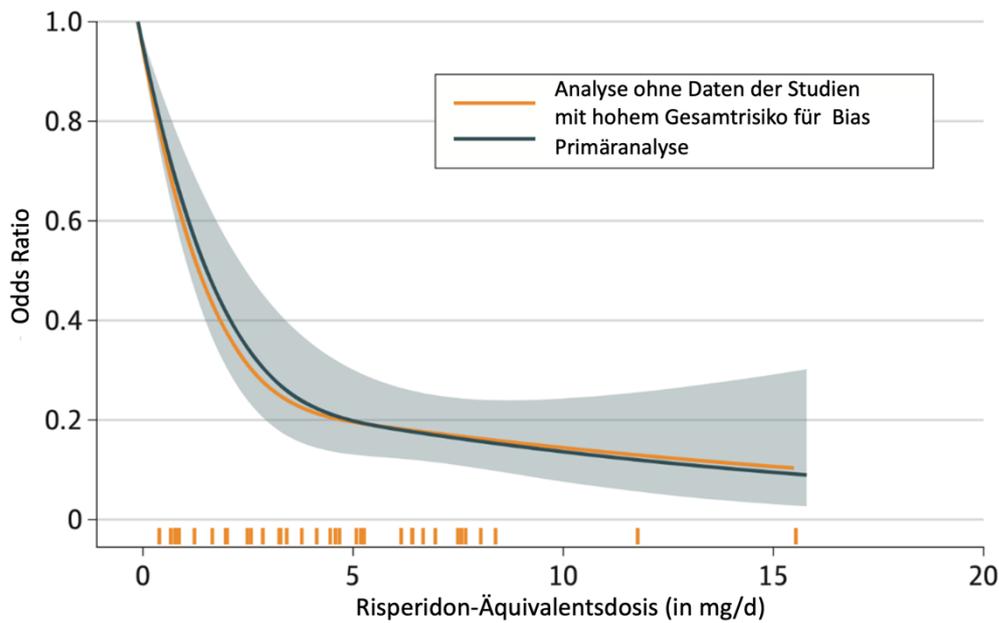


Abbildung 41: Sensitivitätsanalyse nach Exklusion der Studien, welche eine hohe Risk of Bias Bewertung erhielten, im Vergleich mit dem Graphen der Primäranalyse (Leucht et al., 2021)

Die Sensitivitätsanalyse zur Beurteilung der Auswirkung derjenigen Studien, welche eine hohe *Risk of Bias* Bewertung erhielten, auf den Verlauf des Dose-Response-Graphen für Rückfall findet sich in der *Abbildung 41*. In grau dargestellt ist der Graph der Primäranalyse, in orange der Graph einer Sensitivitätsanalyse, bei der die mit hohem Verzerrungsrisiko bewerteten Studien ausgeschlossen wurden (Dellva et al., 1997; Hough et al., 2009; John M. Kane et al., 1983; Mallikaarjun et al., 2013; Marder et al., 1984; McEvoy et al., 2007; Nishikawa et al., 1984; Schooler et al., 1997). Auch hier weicht der orangene Graph nur gering vom Graphen der Primäranalyse ab, woraus geschlossen werden kann, dass die Studien mit hohem Risiko für Bias nicht zu einer signifikanten Verzerrung der Primäranalyse führten.

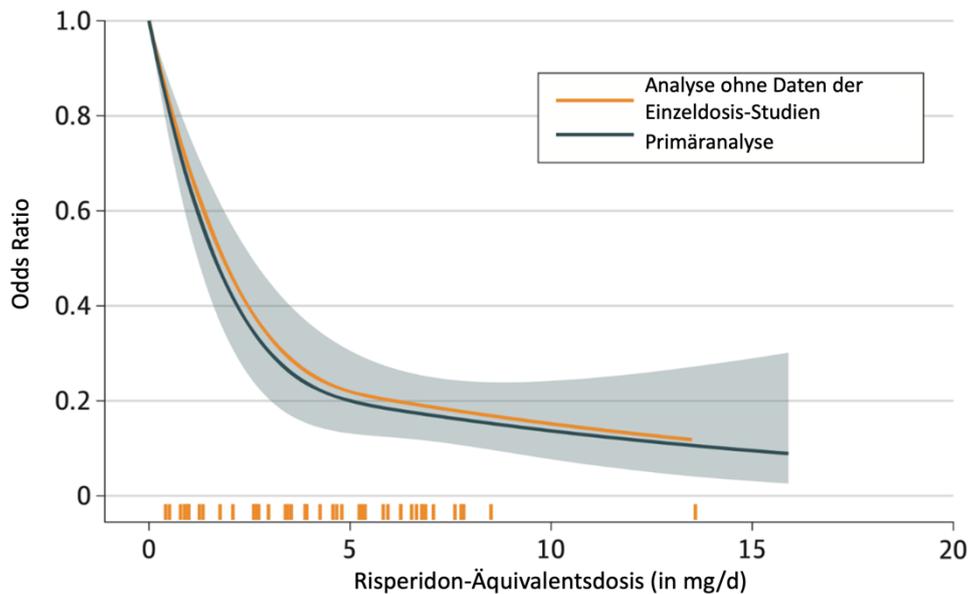


Abbildung 42: Sensitivitätsanalyse des Graphen nach Exklusion der Einzeldosis-Studien im Vergleich mit dem Graphen der Primäranalyse (Leucht et al., 2021)

Es wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse erstellt, bei der alle Studien ausgeschlossen wurden, in welchen nicht mehrere Dosierungen von Antipsychotika miteinander verglichen wurden, sondern in denen nur eine Einzeldosis mit Placebo verglichen wurde (Chen et al., 2010; Cooper et al., 2000; Dotti et al., 1979; Eklund & Forsman, 1991; J. Kane et al., 1979; J. M. Kane et al., 2012; Nishikawa et al., 1982; Pigott et al., 2003; Tandon et al., 2016), denn diese sind keine Dosisfindungsstudien im inneren Sinne. Der Graph, der nach Ausschluss dieser Studien erstellt wurde, ist in der *Abbildung 42* orange dargestellt. Zum Vergleich ist der Graph der Primäranalyse in grau ergänzt. Wie schon in den vorangegangenen Sensitivitätsanalysen weicht der orangene Graph nur gering von dem Graphen der Primäranalyse ab, auch hier hatten die Einzeldosis-Studien keinen verzerrenden Effekt auf den Graphen der Primäranalyse.

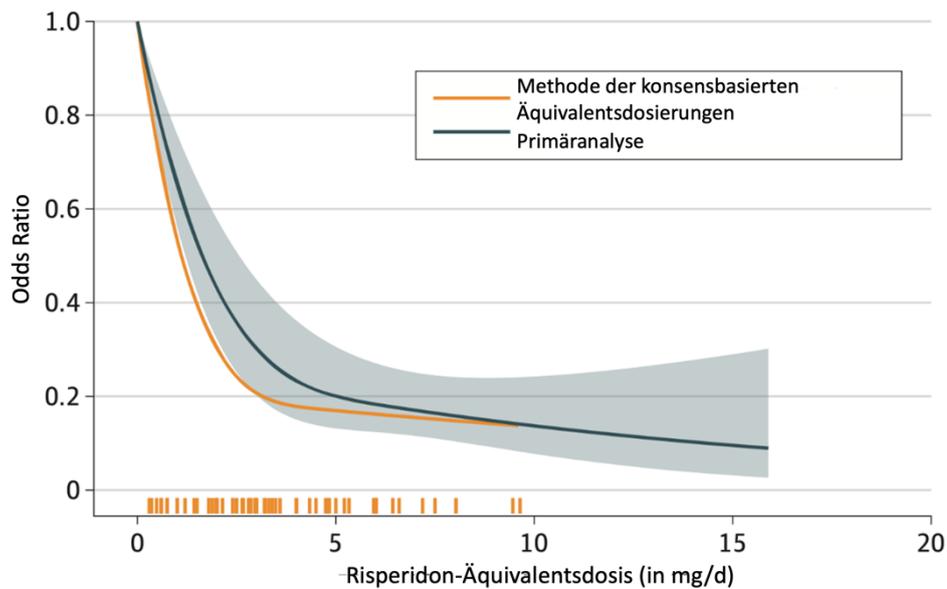


Abbildung 43: Sensitivitätsanalyse des Graphen nach Verwendung der konsensbasiertes Äquivalentdosierungen (Gardner et al., 2010) im Vergleich mit dem Graphen der Primäranalyse (Leucht et al., 2021)

In der Primäranalyse wurde vorrangig zur Umrechnung der Dosierungen der verschiedenen Antipsychotika in Risperidonäquivalente die Methode der maximalen effektiven Dosis (Leucht, Crippa, et al., 2020) verwendet, zweitrangige Methoden können dem Methodeanteil entnommen werden. Um zu überprüfen, ob zur Umrechnung der Dosierungen die Verwendung der eben genannten Methoden und das einheitliche Verwenden der Methode der internationalen konsensbasierten Äquivalentsdosierungen (Gardner et al., 2010) zu Unterschieden im Verlauf des Graphen der Dose-Response-Analyse für Rückfall führten, wurde erneut eine Sensitivitätsanalyse eingesetzt. Hierzu wurde ein Graphen mit den Dosierungen nach dem konsensbasierten Verfahren (Gardner et al., 2010) erstellt. Dieser Graph kann in *Abbildung 43* in orangener Farbe gefunden werden. Der Graph der Primäranalyse ist in grau ergänzt. Der orangene Graph flachte etwas früher als der Graph der Primäranalyse ab, nämlich schon bei circa 3mg/d Risperidon-Äquivalent. Jedoch näherte sich der Graph im weiteren Verlauf dem der Primäranalyse an und es kam zu einer Überlappung. Trotz der Ähnlichkeit des Verlaufs ist das frühere Erreichen des Plateaus bei 3mg/d im Gegensatz zu 5mg/d Risperidon Äquivalent im Hinblick auf die Kernfrage dieser Analyse bedeutend und stellt eine nicht zu unterschätzende Differenz der Analysen dar. Dennoch muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass die konsensbasierte Methode weniger Evidenz innehält und an dieser Stelle die Methoden, welche in der Primäranalyse verwendet wurden, aufgrund der besseren Evidenzen als präziser diskutiert werden kann.

Dennoch müssen gewisse Einbußen aufgrund der Einschränkungen der Robustheit der Ergebnisse eingeräumt werden.

3.8 Subgruppenanalysen

Um zu verstehen, welchen Einfluss die untersuchten Variablen auf die Dosis-Wirkungsbeziehung hatten, wurden Subgruppenanalysen zum primären Outcomes Rückfall durchgeführt. Die vergleichenden Analysen von Probanden in Remission mit stabilen Probanden, von typischen mit atypischen Antipsychotika und von oraler mit intramuskulär applizierter Medikation kann den folgenden Unterkapiteln entnommen werden.

Weitere Post-hoc-Subgruppenanalysen umfassten sowohl das mediane Alter und den Männeranteil (Median-Split). Auch diese Ergebnisse finden sich weiter unten.

Es lagen Daten einer einzigen Studie (Chen et al., 2010) vor, welche ausschließlich Patienten nach erster Krankheitsepisode untersuchten. Diese Studie verglich eine Einzeldosis gegen Placebo, daher reichten diese Daten an dieser Stelle nicht zu einer gesonderten Subgruppenanalyse aus.

Die bei Projektbeginn angestrebten Subgruppenanalysen von Kindern und Jugendlichen und von älteren Patienten konnte aufgrund des Mangels an Studien zu diesen Untergruppen nicht umgesetzt werden.

3.8.1 Vergleichende Subgruppenanalysen von Probanden in einer stabilen Krankheitsphase und Probanden in Remission

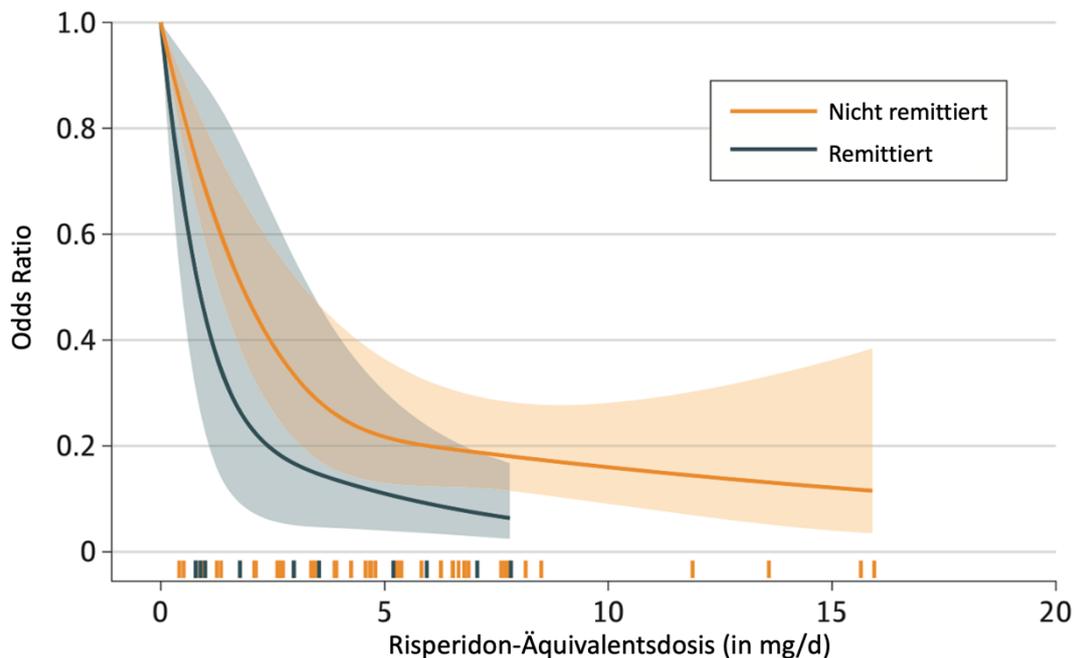


Abbildung 44: Subgruppenanalyse von Probanden in Remission des primären Endpunkts Rückfall in Abhängigkeit von Risperidon-Äquivalenten (Leucht et al., 2021)

Das Ergebnis einer Subgruppenanalyse zwischen stabilen und remittierten Probanden ist der *Abbildung 44* zu entnehmen. Hierfür konnten die Daten aus sechs Studien (Chen et al., 2010; J. Kane et al., 1979; John M. Kane et al., 1983; Nishikawa et al., 1984; Nishikawa et al., 1982; Velligan et al., 2002) genutzt werden, in welchen die Probanden sich nicht nur in einer stabilen Phase ihrer chronischen Schizophrenie, sondern laut Studienautoren in Krankheitsremission befanden. Die Daten aller anderen in dieser Metaanalyse eingeschlossenen Studien wurden zur vergleichenden Analyse der krankheitsstabilen Probanden verwendet. Der graue Graph der *Abbildung 44* zeigt die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Antipsychotika-Therapie auf die Rückfallprophylaxe bei krankheitsstabilen Probanden, der orangene Graph repräsentiert die Dosis-Wirkungs-Beziehung der remittierten Probanden. Auf der Abszissenachse ist die Antipsychotika Dosierung in der Einheit Risperidonäquivalente in mg/d dargestellt; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios zu Rückfall aufgetragen. Die Markierungen knapp über der Abszissenachse zeigen die in den Studien verwendeten Dosierungen der Studienmedikation nach Umrechnung

in die Risperidon-Äquivalentdosis an. Die grau beziehungsweise orange hinterlegte Fläche markiert das jeweilige 95% Konfidenzintervall. Die Verläufe der beiden gezeigten Graphen unterscheiden sich insofern, als dass der Graph der Subgruppe deutlich früher abflacht und niedrigere Odds erreicht als der Graph der krankheitsstabilen Probanden. Hieraus kann geschlossen werden, dass schon 2,5mg/d Risperidon-Äquivalent bei Patienten in Remission ausreichen könnten, um die Chancen auf Krankheitsrückfall bestmöglich zu reduzieren. Die niedrigeren Odds Werte lassen zudem auf eine Überlegenheit der Wirkung der Antipsychotika in der Rückfallprophylaxe auch bei Probanden in Remission schließen.

3.8.2 Vergleichende Subgruppenanalysen von typischer und atypischer Antipsychotika-Therapie

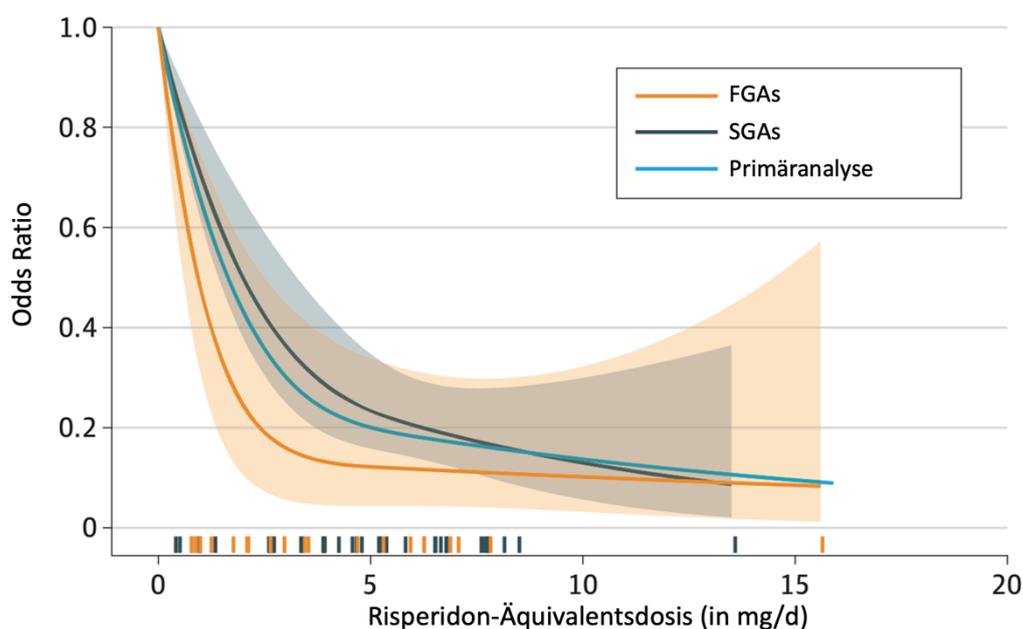


Abbildung 45: Vergleichende Subgruppenanalyse von Rückfall bei Probanden welche klassische Antipsychotika (FGA) erhielten mit Probanden, welche atypische Antipsychotika (SGA) erhielten (Leucht et al., 2021)

Der *Abbildung 45* können die Graphen der beiden Subgruppenanalysen von typischer und atypischer Antipsychotika-Therapie und deren Auswirkung auf den primären Outcome Parameter Rückfall, sowie zum Vergleich der Graph der Primäranalyse, entnommen werden. Zur Erstellung des Graphen zu den typischen Antipsychotika (FGA = first generation antipsychotics) Therapie konnten 13 Studien verwendet werden (Carpenter et al., 1999; Dellva et al., 1997; Dotti et al., 1979; Eklund & Forsman, 1991; Huttunen et al., 1996; J.

Kane et al., 1979; J. M. Kane et al., 2002; John M. Kane et al., 1983; Marder et al., 1984; Nishikawa et al., 1984; Nishikawa et al., 1982; Schooler et al., 1997; Velligan et al., 2002). Es lagen zudem die Daten aus 14 Studien vor, in welchen Probanden eine Therapie mit atypischen Antipsychotika (SGA = second generation antipsychotics) erhielten (Arato et al., 2002; Chen et al., 2010; Cooper et al., 2000; Dellva et al., 1997; Fleischhacker et al., 2014; Hough et al., 2009; J. M. Kane et al., 2010; J. M. Kane et al., 2012; Mallikaarjun et al., 2013; McEvoy et al., 2007; Pigott et al., 2003; Simpson et al., 2006; Tandon et al., 2016; Velligan et al., 2002). Die Graphen zu den Analysen sind anhand der Farbe wie folgt zu unterscheiden: der orange Graph ist derjenige zur gesonderten Analyse der Daten der typischen Antipsychotika, in grau dargestellt ist der Graph der Subgruppenanalyse aller Daten zu atypischen Antipsychotika. In blauer Farbe ist der Graph der Primäranalyse in der Abbildung ergänzt. Die Abszissenachse zeigt die Antipsychotika Dosierung in der Einheit Risperidonäquivalente in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios zu Rückfall aufgetragen. Die Markierungen knapp über der Abszissenachse stellen die in den Studien verwendeten Dosierungen der Studienmedikation nach Umrechnung in die Risperidon-Äquivalentdosis dar. Die grau beziehungsweise orange hinterlegte Fläche markiert das jeweilige 95% Konfidenzintervall, zur verbesserten Übersichtlichkeit wurde auf das Konfidenzintervall der Primäranalyse verzichtet (siehe hierfür *Abbildung 35*). Anhand des Verlaufs kann man interpretieren, dass die typischen Antipsychotika wirksamer in der Rückfallprophylaxe abgeschnitten haben als die Atypika. Während in der Primäranalyse der Graph ab 5mg/d Risperidon-Äquivalent abflachte, erreicht der Graph der typischen Antipsychotika bereits bei 3mg/d Risperidon-Äquivalent ein annäherndes Plateau. Der Graph der Atypika flacht wiederum bei 5mg/d ab, er ähnelt dem Graphen der Primäranalyse.

3.8.3 Vergleichende Subgruppenanalysen von oral applizierter und intramuskulär applizierter Antipsychotika-Therapie

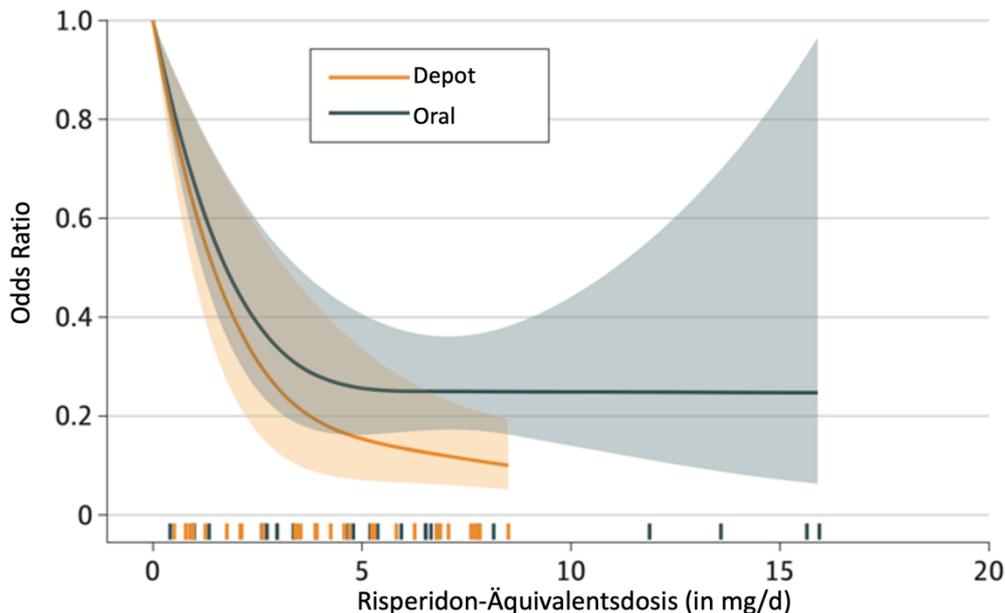


Abbildung 46: Vergleichende Subgruppenanalysen von Probanden, welche orale Medikation erhielten mit Probanden, welche mittels Depotformulierungen therapiert wurden (Leucht et al., 2021)

Zur Unterscheidung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen oral applizierten Antipsychotika und den Depotformulierungen der Antipsychotika und dem primären Outcome Rückfall wurden gesonderte Analysen dieser beiden Gruppen errechnet. Zur Erstellung des Graphen für die Depotformulierung wurden die Daten aus 15 Studien (Carpenter et al., 1999; Dotti et al., 1979; Eklund & Forsman, 1991; Fleischhacker et al., 2014; Hough et al., 2009; Huttunen et al., 1996; J. Kane et al., 1979; J. M. Kane et al., 2002; J. M. Kane et al., 2010; John M. Kane et al., 1983; J. M. Kane et al., 2012; Mallikaarjun et al., 2013; Marder et al., 1984; Schooler et al., 1997; Simpson et al., 2006) verwendet, zur Analyse der Daten zu den oral applizierten Antipsychotika konnten elf Studien genutzt werden (Arato et al., 2002; Chen et al., 2010; Cooper et al., 2000; Dellva et al., 1997; McEvoy et al., 2007; Nishikawa et al., 1984; Nishikawa et al., 1982; Pigott et al., 2003; Tandon et al., 2016; Velligan et al., 2002). Die Graphen zu den Analysen können in der *Abbildung 46* gefunden werden: der orange Graph ist derjenige zur gesonderten Analyse der Daten zur Depot-Therapie, der graue stellt den Graphen der oralen Antipsychotika Gabe dar. Die Abszissenachse zeigt die Antipsychotika Dosierung in der Einheit Risperidonäquivalente in mg/d; auf der Ordinatenachse sind die Odds Ratios zu Rückfall aufgetragen. Die Markierungen knapp über der Abszissenachse zeigen die in den Studien

verwendeten Dosierungen der Studienmedikation nach Umrechnung in die Risperidon-Äquivalentdosis an. Die grau beziehungsweise orange hinterlegte Fläche markiert das jeweilige 95% Konfidenzintervall. Sowohl der Graph der oralen als auch derjenige der Depotmedikation flachen ab einem Wert von knapp unter 5mg/d Risperidon-Äquivalent ab. Dennoch unterscheiden sich die Odds beider Graphen deutlich: Der Graph der Depotformulierungen erreicht deutlich niedrigere Werte, woraus geschlossen werden kann, dass eine Depotapplikation die Chancen auf Rückfall effektiver verringerte als die orale Applikation. In dieser Analyse ist demnach eine antipsychotische Depottherapie der oralen Therapie zur Rezidivprophylaxe bei Probanden mit chronischer Schizophrenie überlegen.

3.8.4 Median-Split Analysen zu Alter und Geschlecht

Es wurden Post-hoc-Subgruppenanalysen gemäß Median-Split zum Männeranteil und zum Alter der Probanden angefertigt. Median-Split bedeutet, dass eine Datenmenge in Bezug auf ihren Median dichotomisiert wird, also die Daten über und unter dem Median zusammengefasst werden und daraus zwei Gruppen mit in Bezug auf den Median hoher und niedriger Ausprägung der untersuchten Variabel verglichen werden können (Lasarov & Hoffmann, 2017).

3.8.4.1 Subgruppenanalyse zum Männeranteil

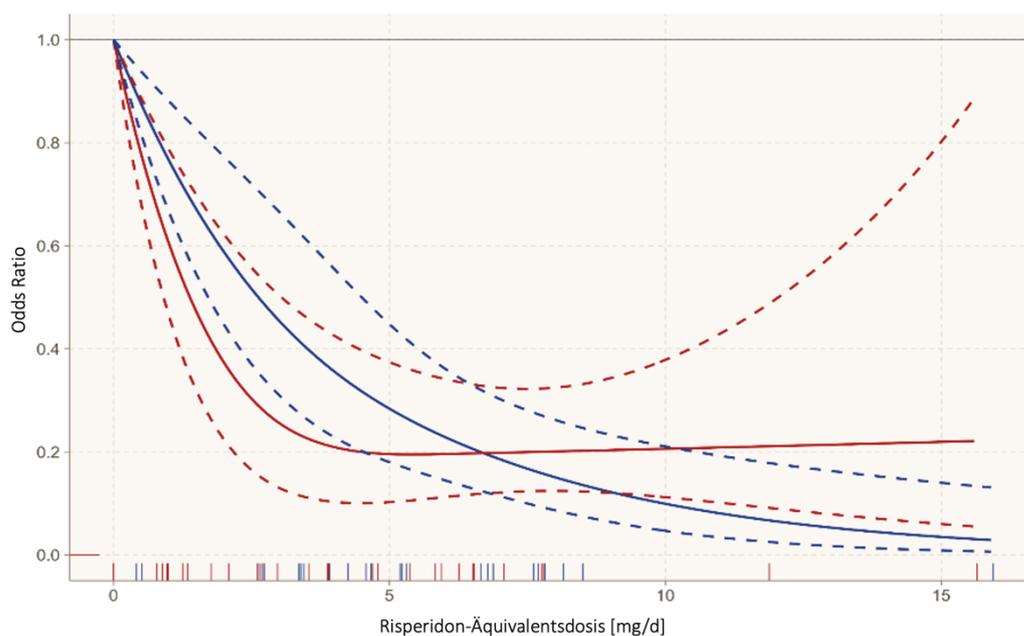


Abbildung 47: Post-hoc Subgruppenanalyse gemäß Median-Split zum Anteil der männlichen Probanden (Leucht et al., 2021)

In der Post-hoc-Subgruppenanalyse zum Anteil der männlichen Probanden wurde ein Median-Split in Bezug auf den prozentualen Männeranteil in den Studien durchgeführt. In der Primäranalyse dieser Metaanalyse betrug der mediane Männeranteil der eingeschlossenen Studien 67%. Es wurden daraufhin getrennte Analysen mit den Daten der Studien gemacht, deren medianer Männeranteil über beziehungsweise unter dem Mittelwert von 67% der Primäranalyse lagen und die beiden daraus resultierenden Graphen verglichen.

In rot dargestellt kann in *Abbildung 47* die Analyse der Probanden mit einem höheren medianen Männeranteil entnommen werden. In der Analyse wurden die Daten aus 12 Studien mit 36 Untergruppen und 1150 Probanden verwendet (Arato et al., 2002; Carpenter et al., 1999; Cooper et al., 2000; Dellva et al., 1997; Dotti et al., 1979; J. Kane et al., 1979; J. M. Kane et al., 2002; Mallikaarjun et al., 2013; Marder et al., 1984; Nishikawa et al., 1984; Nishikawa et al., 1982; Velligan et al., 2002). In dieser Analyse waren 80% der Probanden männlich und die Probanden wiesen ein medianes Alter von 38,2 Jahren auf.

Der blaue Graph der *Abbildung 47* ist derjenige der Subgruppe mit dem niedrigerem medianen Männeranteil von 60%. Hierfür konnten die Daten aus 12 Studien mit 31 Untergruppen und 3380 Probanden verwendet werden (Chen et al., 2010; Dellva et al., 1997; Fleischhacker et al., 2014; Hough et al., 2009; Huttunen et al., 1996; J. M. Kane et al., 2010; John M. Kane et al., 1983; J. M. Kane et al., 2012; Schooler et al., 1997; Simpson et al., 2006; Tandon et al., 2016). Das mediane Alter lag bei 39,0 Jahren.

Auch wenn die Konfidenzintervalle der beiden Graphen streckenweise überlappen und daher eine gewisse Einschränkung der Aussagekraft angenommen werden muss, flacht der Graph der Subgruppe mit dem höheren Anteil an männlichen Teilnehmern früher (bei ca. 3 mg/d Risperidonäquivalent) ab.

3.8.4.2 Subgruppenanalyse zum medianen Alter

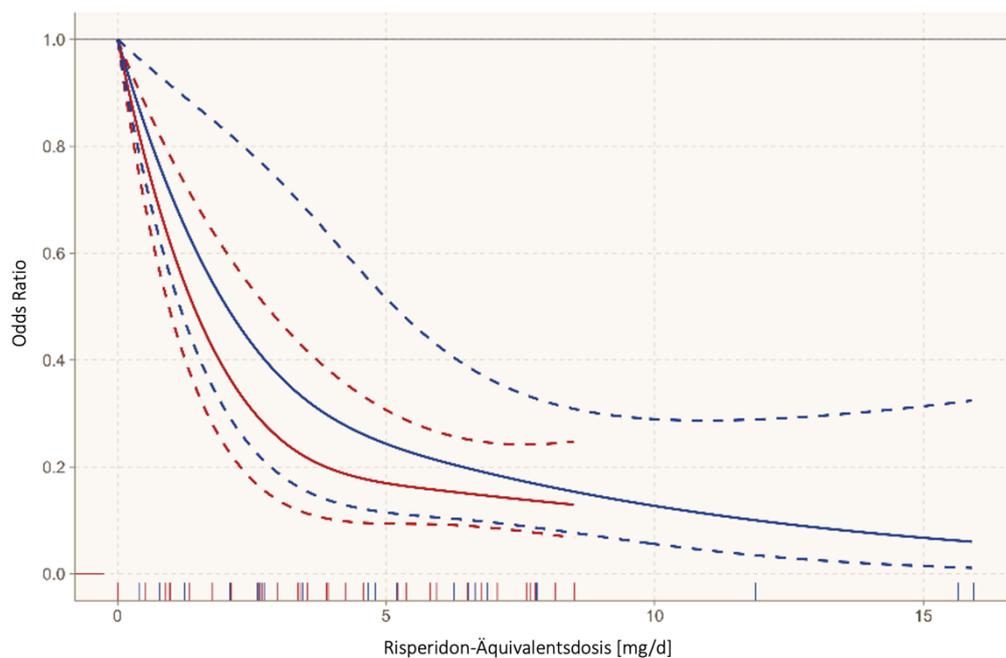


Abbildung 48: Post-hoc-Subgruppenanalyse gemäß Median-Split zum medianen Alter (Leucht et al., 2021)

Um den Einfluss von der Variable Alter auf unsere Primäranalyse abzubilden, wurde eine Post-hoc-Subgruppenanalyse gemäß Median-Split in Bezug auf den Median des Alters in der Primäranalyse, welcher bei 38,5 Jahren lag, durchgeführt.

Der rote Graph in der *Abbildung 48* zeigt die Dosis-Wirkungsbeziehung der Probanden mit höherem medianem Alter (41,6 Jahre). Für diese Analyse wurden die Daten aus 13

Studien mit 36 Untergruppen und 3365 Probanden verwendet (Arato et al., 2002; Cooper et al., 2000; Eklund & Forsman, 1991; Fleischhacker et al., 2014; Hough et al., 2009; J. M. Kane et al., 2002; J. M. Kane et al., 2010; J. M. Kane et al., 2012; Mallikaarjun et al., 2013; Nishikawa et al., 1984; Pigott et al., 2003; Simpson et al., 2006; Tandon et al., 2016).

Die Analyse zu den Daten der Probanden mit einem niedrigeren medianen Alter, nämlich 35,4 Jahre, ist in der *Abbildung 48* in blau dargestellt. Hierzu wurden die Daten aus 10 Studien mit insgesamt 29 Untergruppen und 1162 Probanden verwendet (Carpenter et al., 1999; Chen et al., 2010; Dellva et al., 1997; J. Kane et al., 1979; John M. Kane et al., 1983; Marder et al., 1984; Nishikawa et al., 1982; Schooler et al., 1997; Velligan et al., 2002).

Zur Dosis-Wirkungs-Beziehungen dieser beiden Untergruppen kann keine klare Aussage gemacht werden, die Kurven zeigten einen generell sehr ähnlichen Verlauf, auch wenn die Kurve der älteren Probanden etwas früher abflachte. Die Konfidenzintervalle zeigten jedoch eine große Übereinstimmung, wodurch die Einschränkungen der Aussagekraft der Analyse zu erklären ist.

3.9 Quantifizierung der Heterogenität

Zur Quantifizierung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien wurde die Methode des Varianzverteilungskoeffizienten (VPC = Variance Partition Coefficient) nach Crippa et al. (Crippa et al., 2019) verwendet. Wie bereits im Methodenteil erklärt, wird der VPC verwendet, um Heterogenität durch Prozentwerte (zwischen 0 % bis 100%) zu quantifizieren. Zudem können mithilfe dessen Rückschlüsse gezogen werden, ob die Gesamtstreuung auf systematischen Unterschieden basieren oder zufallsbedingt sind. Während ein Prozentwert von 0 % bedeutet, dass die Variabilität der Studienergebnisse wahrscheinlich ausschließlich auf Zufallsschwankungen zurückzuführen ist, bedeutet ein Wert von 100 %, dass die Variabilität wahrscheinlich allein durch systematische Unterschiede zwischen den Studien zustande kommt (J. P. Higgins et al., 2003). Dementsprechend ist in Metaanalysen anzustreben, dass der VPC möglichst niedrige Prozentwerte annimmt.

Die VPC-Werte dieser Dose-Response-Metaanalyse zum primären Outcome Rückfall und zu den sekundären Outcomes können den *Abbildungen 49 bis 53* entnommen werden.

Bei diesen Abbildungen wurde eine graphische dosisabhängige Darstellung der Heterogenität gewählt, indem die Prozentwerte des VPC auf der Ordinatenachse und die Dosis-Werte der Antipsychotika in Risperidon-Äquivalenten auf der Abszissenachse aufgetragen wurden. Die Werte des VPC in der Analyse zu Rückfall lagen nur kurzfristig über 50%, in der Gesamtheit des Graphen wurden Werte kleiner als 50% erreicht. Die Graphen der sekundären Outcomes wiesen allesamt VPC-Prozentwerte kleiner als 50% auf. Der Graph zur Rehospitalisierung sticht insbesondere dadurch hervor, dass alle VPC-Werte 0% betragen. Insgesamt ist also von einem niedrigen bis moderaten Heterogenitätsgrad aller Analysen auszugehen, es lagen demnach wahrscheinlich eher zufallsbegründete anstatt systematischer Ursachen für die Variabilität der Studien vor.

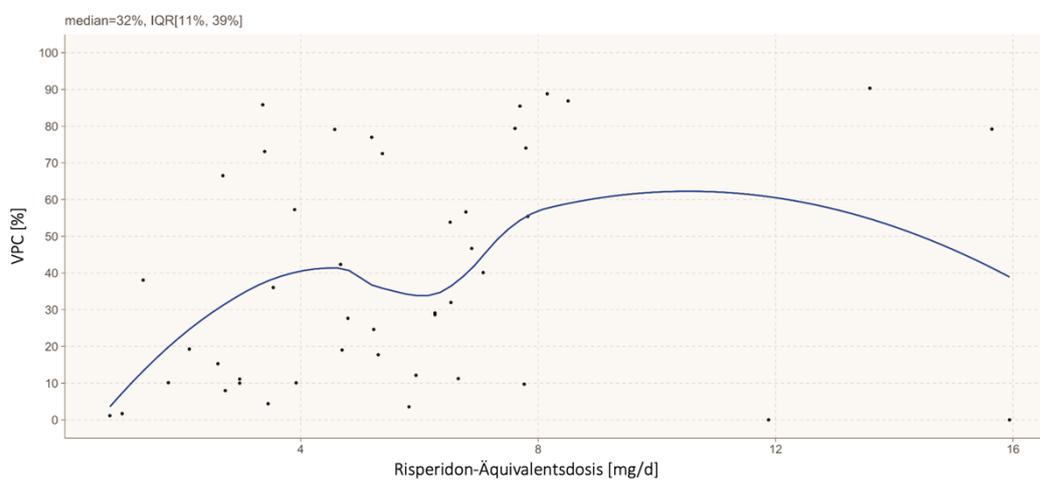


Abbildung 49: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zu Rückfall (Leucht et al., 2021)

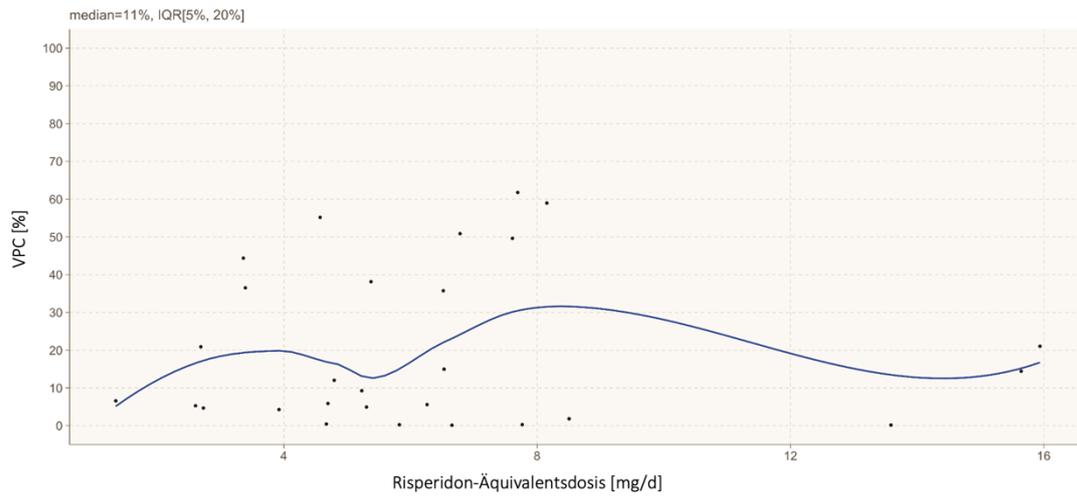


Abbildung 50: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zur Quantifizierung der Gesamtsymptomatik (Leucht et al., 2021)

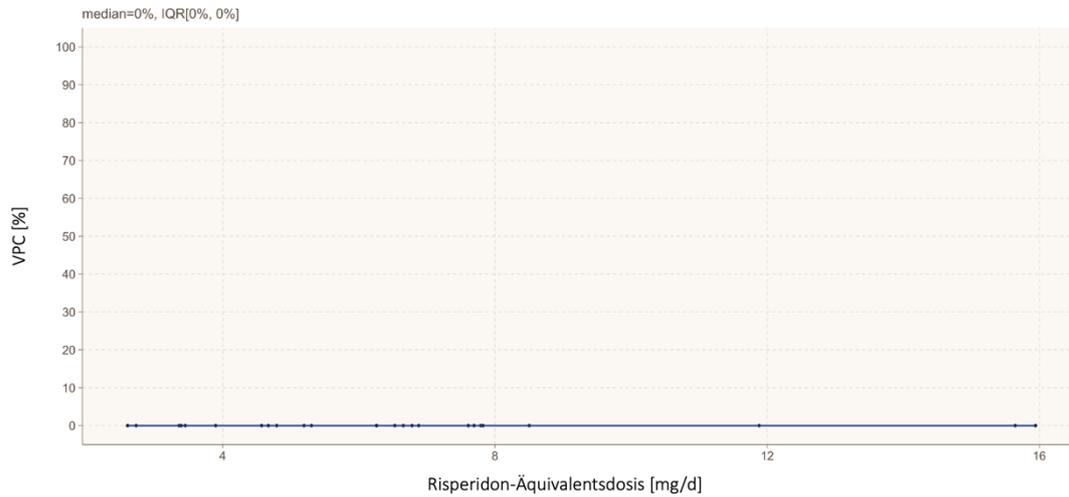


Abbildung 51: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zur Rehospitalisierung (Leucht et al., 2021)

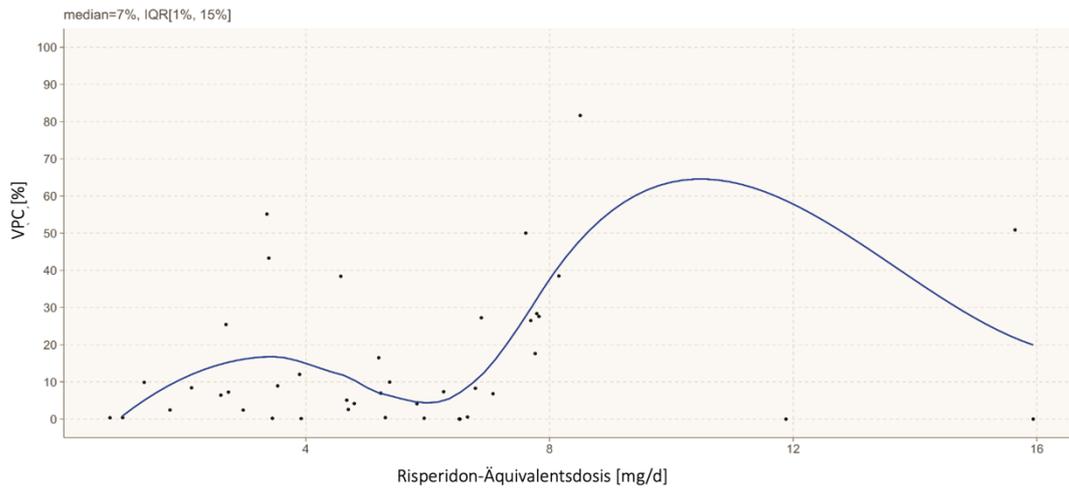


Abbildung 52: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zu den gesamten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

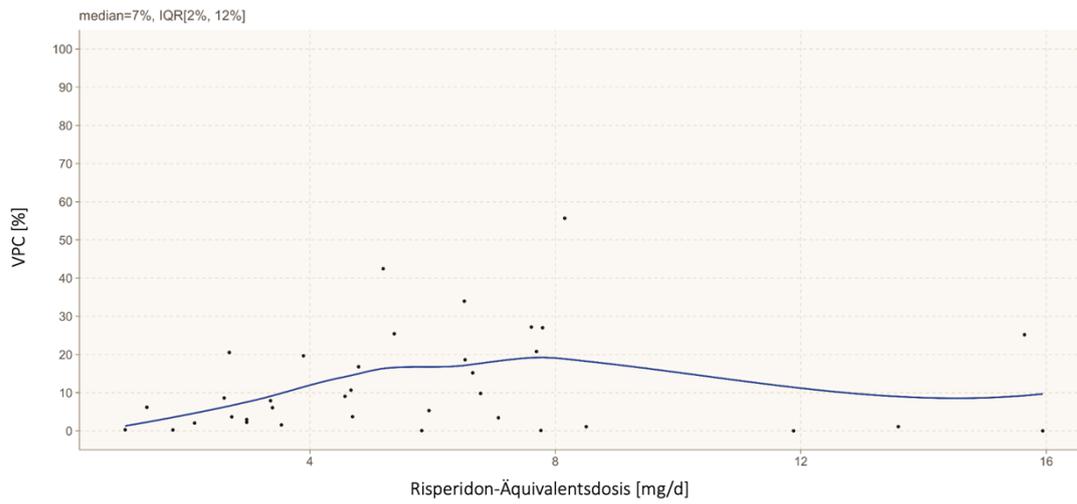


Abbildung 53: Varianzverteilungskoeffizient der Analyse zu den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen (Leucht et al., 2021)

3.10 Quantifizierung des Publikationsbias

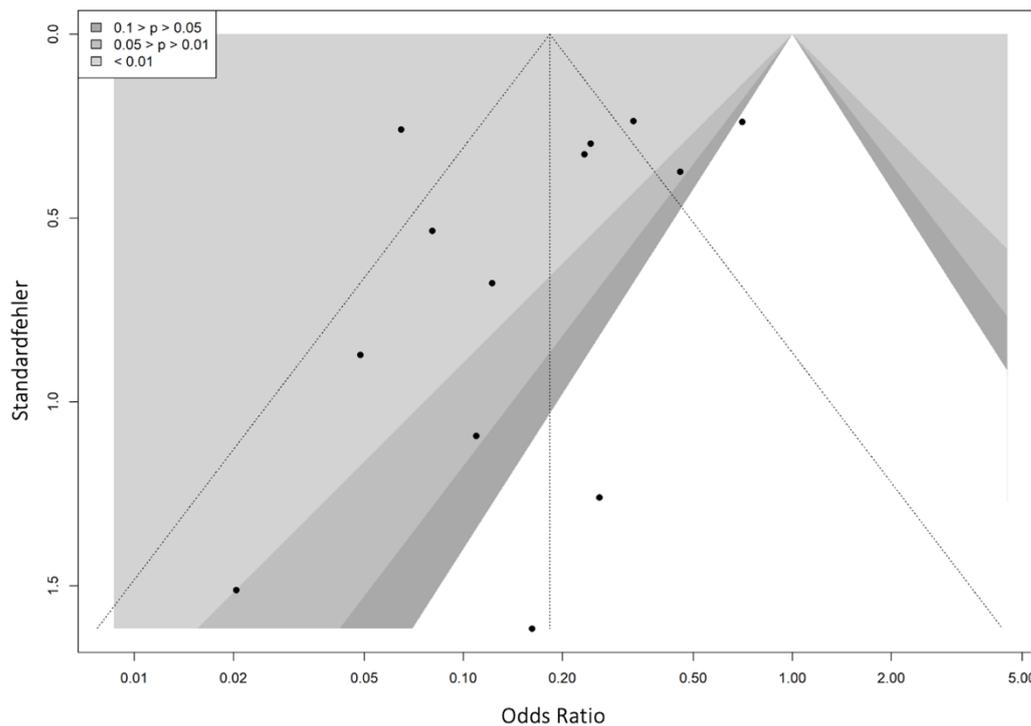


Abbildung 54: Konturverstärkter Funnel Plot und Egger Test für das primäre Outcome Rückfall (Leucht et al., 2021)

Zur Quantifizierung des Publikationsbias wurde ein konturverstärkter Funnel Plot nach Peters et al. (Peters et al., 2008) und einen Egger-Test (Egger et al., 1997) angewandt. Letzterer diente zum Aufdecken von Asymmetrien im Funnel Plot. Der *Abbildung 54* kann der Funnel Plot der vorliegenden Analyse entnommen werden: auf der Abszissenachse sind die Odds Ratios, auf der Ordinatenachse der Standardfehler aufgetragen. Der Egger Test dieser Analyse war nicht signifikant. Anhand des konturverstärkten Funnel Plots kann jedoch eine gewisse Asymmetrie nachgewiesen werden, weshalb das Vorliegen eines Publikationsbias an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden kann.

4 Diskussion

Zu den zentralen Ergebnissen dieser Meta-Analyse zählt mit Sicherheit, dass eine Risperidon-Äquivalenz-Dosis von 5mg/d eine relative Risikoreduktion von 57% erreichen konnte, während eine Dosis von 2,5mg/d das relative Rückfallrisiko immerhin noch um 37% senken konnte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass höhere Dosierungen als 5mg/d Risperidon-Äquivalent nur noch zu einer geringen Reduktion der Rückfallraten führten, wohingegen die Anzahl der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche deutlich

anstieg. In einer Subgruppenanalyse konnte zudem gezeigt werden, dass bei Probanden in Remission möglicherweise bereits 2,5mg/d Risperidon-Äquivalent ausreichen, um die Chancen auf Krankheitsrückfall bestmöglich zu reduzieren. Ein Vergleich der Dose-Response-Analysen von Antipsychotika der ersten und zweiten Generation zeigte, dass für typische Antipsychotika bereits 3mg/d Risperidon-Äquivalent ausreichen, um die Chancen auf Rückfall bestmöglich zu reduzieren.

Diese und weitere Ergebnisse dieser Arbeit sollen nun mit den Ergebnissen vorangegangener Metaanalysen zur antipsychotischen Rezidivprophylaxe und Erhaltungstherapie der Schizophrenie verglichen werden. Zwei ältere Metaanalysen, welche sich in erster Linie mit Antipsychotika der ersten Generation beschäftigten, empfahlen recht ähnliche Dosierungen wie diese Arbeit zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie. So konnten Bollini et al. 1994 für Dosierungen höher als 375mg/d Chlorpromazin-Äquivalent keine entscheidende Verbesserung der klinischen Symptomatik der Probanden feststellen, während die Rate an beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen anstieg (Bollini et al., 1994). Baldessarini und Davis kamen 1980 in ihrer Metaanalyse zur Erhaltungstherapie bei Schizophrenie zu dem Ergebnis, dass höhere Dosierungen als 310mg/d Chlorpromazin-Äquivalent mit keinem therapeutischen Gewinn für die Probanden vergesellschaftet waren (Baldessarini & Davis, 1980). Um diese Ergebnisse mit unseren zu vergleichen, muss an dieser Stelle ergänzt werden, dass 5mg/d Risperidon-Äquivalent in etwa einer Dosis von 313mg/d Chlorpromazin entspricht. Somit kann von einer gewissen Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden eben erwähnten Metaanalysen mit unserem Ergebnis unserer Primäranalyse gesprochen werden, auch wenn die von uns eingeschlossenen Studien zu immerhin 58% Antipsychotika der zweiten Generation untersuchten. Vergleicht man nun die Ergebnisse der Metaanalysen von Bollini und Baldessarini, welche hauptsächlich Antipsychotika der ersten Generation untersuchten, mit dem Ergebnis unserer Subgruppenanalyse für Antipsychotika der ersten Generation, in welcher eine Dosis von 3mg/d Risperidon-Äquivalent zur bestmöglichen Rezidivprophylaxe ausreichte, kann jedoch nicht mehr von einer deutlichen Übereinstimmung gesprochen werden. An dieser Stelle sei jedoch angemerkt, dass die Methode der Dose-Response-Metaanalyse der Methodik der älteren Metaanalysen überlegen ist. Letztere machen immer eine gewisse Linearitätsannahme, obwohl die Beziehungen wie in dieser Doktorarbeit gezeigt eher eine hyperbelartige Gestalt haben. Zudem untersuchten die älteren Metaanalysen nicht nur Fluphenazin und Haloperidol, welche aktuell noch in der Therapie von

Patienten verwendet werden, sondern auch einige ältere Präparate, die heutzutage kaum mehr verwendet werden, wie beispielsweise Triflupromazin.

Uchida et al. kamen 2011 in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie eine reduzierte Dosierung ($\geq 50\%$ bis $< 100\%$ DDD [daily defined dose]) von Antipsychotika und eine Therapie mit Standarddosierungen (100% DDD) vergleichbare Effektivität zeigte, wohingegen diese beiden Dosierungen einer sehr niedrigen Dosierung ($\leq 50\%$ DDD) und einer Placebo-Therapie überlegen waren (Uchida et al., 2011). Diese Ergebnisse beruhen allerdings auch auf der Annahme, dass Dosis-Wirkungs-Beziehungen linear zusammenhängen. Leucht et al. überprüften 2021 Uchidas Ergebnisse und wandten das Verfahren der Dose-Response-Metaanalyse an. Hierbei ergab sich ein anderes Bild: Nach der Anwendung der aktuelleren Methodik fanden Leucht et al. heraus, dass Standarddosierungen (DDD) der Therapie mit reduzierter Dosierung durchaus in ihrer Effektivität überlegen waren (12 eingeschlossene Studien, OR 1,46 bei einem 95% KI von 1,04 bis 2,04, $p=.03$) (Leucht et al., 2021).

Højlund et al. veröffentlichten 2021 eine Metaanalyse in *Lancet Psychiatry* zur Antipsychotika Dosierung zur Rückfallprävention in der Erhaltungstherapie bei an Schizophrenie erkrankten Probanden, in welcher sie die Auswirkungen von Standarddosierungen mit reduzierten Dosierungen (low dose und very low dose) auf Rückfallraten und Studienabbrüchen untersuchten. Sie konnten hierzu 22 Studien mit 3282 Probanden einschließen. Ihre Analyse ergab, dass eine Dosisreduktion von Antipsychotika in der Erhaltungstherapie von an Schizophrenie erkrankten Probanden nicht empfohlen werden kann, da in ihrer Analyse reduzierte Dosierungen sowohl mit höheren Risiken für Rückfall als auch Studienabbrüchen einhergingen. Diese Ergebnisse stimmen weitestgehend mit unseren überein, auch unsere Analyse ergab, dass eine Reduktion der Antipsychotika Dosierung, welche in akuten Krankheitsphasen am effektivsten ist, mit gesteigerten Rückfall- und Studienabbruchraten einhergeht. Ihre Analyse erlaubte aber keine Darstellung von Dosis-Wirkungsbeziehungen in Form einer Kurve, sondern nur einen Vergleich niedrigerer und höherer Dosierungen.

Die Post-hoc-Subgruppenanalyse der vorliegenden Arbeit zu den geschlechtsbedingten Unterschieden im therapeutischen Ansprechen zeigte, dass in Studien mit höherem Männeranteil unter den Probanden tendenziell niedrigere Dosierungen genügten, um Rückfälle bestmöglich zu verhindern (Leucht et al., 2021). Diese Analyse beruhte auf dem Verfahren des Median-Split in Bezug auf den prozentualen Männeranteil in den Studien,

welches weniger methodisch fundiert ist als die Verfahren der anderen in dieser Arbeit vorgestellten Analysen. In der Primäranalyse dieser Metaanalyse betrug der mediane Männeranteil der eingeschlossenen Studien 67%. Es wurden daraufhin getrennte Analysen mit den Daten der Studien gemacht, deren medianer Männeranteil über beziehungsweise unter dem Mittelwert von 67% der Primäranalyse lagen und die beiden daraus resultierenden Graphen verglichen. Auch wenn die Konfidenzintervalle deutlich überlappeten, zeigte derjenige Graph der Daten mit höherem Männeranteil ein früheres Abflachen und eine höhere Effektivität in der Rückfallprävention. Deswegen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Frauen höhere Medikamentendosierungen benötigen könnten als Männer. In der Literatur findet man jedoch stark differierende Meinungen hierzu; der Einfluss von weiblichen Hormonen und die daraus resultierende Tendenz, verstärkte Nebenwirkungsphänomene zu entwickeln, wird als möglicher limitierender Faktor der antipsychotischen Medikation von Frauen diskutiert (Romanescu et al., 2022; Smith, 2010). Gleichzeitig zeigte eine große Analyse individueller Patientendaten, dass Frauen in der Akutphase besser ansprechen als Männer (Rabinowitz et al., 2014). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der antipsychotischen Medikationsdosierung sind bisher jedoch noch nicht ausreichend erforscht.

Es erfolgte zudem eine zweite Median-Split Analyse bezüglich des Alters der Probanden der Studien. Das mediane Alter der Probanden der Primäranalyse betrug 38,5 Jahre. Die mittleren Alterswerte der Median-Split Analysen betrugen 41,6 beziehungsweise 35,3 Jahre. Hier fand sich – trotz ebenfalls stark überlappender Konfidenzintervalle – ein tendenziell früheres Therapieansprechen der älteren Probanden, jedoch waren die Unterschiede der Gruppen nur geringfügig, was auch an den nahen Alterswerten der Gruppen liegen mag. Dennoch gibt es in der Literatur Hinweise, dass ältere Patienten weniger hohe Dosierungen zur Therapie benötigen, im Gegensatz zu jüngeren Patienten (Krause, Huhn, et al., 2018; Krause, Zhu, Huhn, Schneider-Thoma, Bighelli, Chaimani, et al., 2018).

Durch die Anwendung der Methode der Dose-Response-Metaanalyse war es möglich zu zeigen, dass sich die untersuchten Dosis-Wirkungs-Beziehungen der meisten untersuchten Outcomes nicht linear, sondern hyperbelartig verhielten. Rückfall und applizierte antipsychotische Dosis hingen gerade in niedrigen Dosisbereichen disproportional voneinander ab, während durch hohe Dosierungen nur noch wenig Zugewinn in der Rückfallprophylaxe erreicht werden konnte. Das bedeutet auch, dass für Patienten, die bereits eine niedrige Dosis erhalten und diese Dosis dann noch weiter reduziert wird, das zusätzliche

Rückfallrisiko disproportional größer wird im Vergleich dazu, wenn sie eine Reduktion um die gleiche Milligramm-Anzahl von einer höheren Dosis aus erfahren.

Vorherige Metaanalysen wandten Verfahren der linearen Regression an oder verglichen Mittelwerte von verschiedenen Dosisbereichen, wodurch der Eindruck eines linearen Zusammenhangs der Dosis-Wirkungs-Beziehungen erweckt wurde (Baldessarini & Davis, 1980; Bollini et al., 1994; Uchida et al., 2011). Unsere Ergebnisse sprechen jedoch gegen eine lineare Beziehung zwischen applizierter Dosis und entfalteter Wirkung. Außerdem hervorzuheben ist, dass sich in den Graphen unserer Analysen für Rückfall, Rehospitalisierung, Quantifizierung der schizophrenen Symptomatik und gesamte Studienabbrüche allesamt die gleiche Dosis als effektivste beziehungsweise günstigste hervortat. Bei circa 5mg/d Risperidon-Äquivalent flachten alle Kurven, bis auf diejenige der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche, ab. Diese Konsistenz unserer Ergebnisse wird durch den Graphen der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche allerdings nicht geschmälert, welcher als einziger linear verläuft, da ein vermehrtes Ausscheiden aufgrund von Nebenwirkungsereignissen bei steigender applizierter Dosierung intuitiv gut nachvollziehbar erscheint. Auch in verschiedenen Sensitivitätsanalysen zeigten sich unsere Analysen robust.

Die Berechnungen dieser Metaanalyse beruhen auf den Daten von 26 Studien, welche sich ihrerseits mit insgesamt elf verschiedenen antipsychotischen Wirkstoffen beschäftigen. Um die Daten aller eingeschlossenen Studien gepoolt verwenden zu können, mussten die Dosierungen der Antipsychotika in Äquivalenz-Dosierungen eines Antipsychotikums umgewandelt werden, um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Substanzen herzustellen. Zur Umwandlung der Dosierungen in Äquivalenz-Einheiten kamen mehrere empirische Methoden in dieser Arbeit zum Einsatz. Diese Vorgehensweise hätte umgangen werden können, wenn zu den einzelnen Wirkstoffen mehr Daten aus Studien verfügbar gewesen wären. Dies scheint jedoch auch zukünftig eher unwahrscheinlich. Die individuellen Dosis-Wirkungs-Analysen der einzelnen Wirkstoffe sind in dieser Metaanalyse aufgrund der geringen Datenmenge und der teils großen Konfidenzintervalle mit einigen Unsicherheiten behaftet, weswegen eine Vereinheitlichung der Dosierungen in Äquivalenz-Dosierungen zur gepoolten Analyse der Daten unumgänglich war. In einer Sensitivitätsanalyse testeten wir, welche Auswirkungen die Verwendung der Methode der internationalen konsensbasierten Äquivalenz-Dosis (Gardner et al., 2010) auf den Verlauf des Dose-Response-Graphen hatte. Hierbei zeigten sich Unterschiede im Verlauf des Graphen dieser Sensitivitätsanalyse verglichen mit dem Graphen der Primäranalyse insofern,

dass in der Sensitivitätsanalyse früher ein Plateau erreicht werden konnte. Wir halten jedoch empirische Methoden zur Äquivalenz-Bestimmung - vor allem die Methode der maximalen effektiven Dosis (Leucht, Crippa, et al., 2020) - wie in der Primäranalyse angewandt, für geeigneter. Per definitionem sind sie evidenzbasierter. Dennoch muss an dieser Stelle sicherlich eingeräumt werden, dass alle diese Methoden gewisse Limitationen aufweisen.

Aufgrund des Fehlens von klar definierten und operationalisierten Definitionen von Begriffen wie Rückfall, Stabilität und Remission wurde bei der Studiauswahl zu dieser Metaanalyse jede von den Autoren gewählte Definition dieser Begriffe akzeptiert. Das Fehlen einer einheitlichen und operationalisierten Rückfalldefinition kann die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien und dieser Arbeit einschränken. In dieser Metaanalyse erstellten wir, zusätzlich zur Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Antipsychotika und Rückfall, weitere Analysen zu Outcomes, bei welchen die Objektivierbarkeit nicht von einer Form von Definition abhängig waren. Hierzu zählen insbesondere die Outcomes der Auswirkung der Antipsychotika-Therapie auf Rehospitalisierung und Quantifizierung der schizophrenen Symptomatik der Probanden anhand von Skalenwerten. In diesen beiden Analysen sticht, genau wie in derjenigen zu Rückfall, die gleiche Dosis kontingent als effektivste Therapieoption hervor. Diese Kontingenz der Ergebnisse ist bemerkenswert, insbesondere vor dem Hintergrund des Fehlens einer einheitlichen operationalisierten Rückfalldefinition.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird diskutiert, ob zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie niedrigere Dosierungen nötig sind als in der Akuttherapie (Baldessarini & Davis, 1980; Bollini et al., 1994; Uchida et al., 2011). Es wurde nach den geeigneten Dosierungen antipsychotischer Medikation bei krankheitsstabilen oder remittierten Patienten mit Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis mit Hilfe der vorliegenden Dosis-Response-Metaanalyse gesucht.

Es konnten nur Studien in diese Metaanalyse eingeschlossen werden, welche randomisiert kontrolliert waren und eine Mindeststudienlaufzeit von 14 Wochen aufwiesen. Die Probanden der Studien mussten zudem zu mindestens 80% die Diagnose einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreises aufweisen. Alle Patienten mussten sich am

Anfang der Studien in einer stabilen Phase ihrer Erkrankung oder in Remission befinden. Studien an Akuterkrankten konnten in diesem Projekt nicht eingeschlossen werden. Die Probanden mussten außerdem eine Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation, Haloperidol, Fluphenazin oder ein Placebo in einem festen Dosierungsschema oder einem festen, zwischen den Gruppen nicht überlappenden Dosisbereich erhalten. Studien zu Kombinations- oder Augmentationstherapien konnten nicht eingeschlossen werden. Die gesuchten Studien mussten sich alle mit der Rückfallprophylaxe befassen, da das in dieser Meta-Analyse primär untersuchte Outcome Rückfall war. Zu den sekundären Outcomes zählten außerdem die Auswirkungen der antipsychotischen Dosierungen auf die schizophrene Symptomatik der Probanden, die Gesamtzahl der Studienabbrüche, die Anzahl der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche sowie die Rehospitalisierungsrate.

Dafür wurde das Studienregister der Cochrane Schizophrenie-Gruppe und andere Publikationen mit ähnlichem Forschungsschwerpunkt nach potenziell zum Forschungsvorhaben passenden Studien herangezogen. Diese Literatursuche im Cochrane Register lieferte 1306 Referenzen zu insgesamt 390 Studien. Nach ausführlichem Screening der gefundenen Literatur bezüglich unserer Ein- und Ausschlusskriterien konnten letztendlich 26 Studien mit 72 Untergruppen und 4749 Teilnehmern in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Diese Studien wurden alle zwischen 1979 und 2016 veröffentlicht. Im Durchschnitt betrug die Studiendauer der eingeschlossenen Studien 48 Wochen. 92,3% der Studien waren doppelt verblindet, nur zwei Studien hatten ein offenes Setting. Zu Studienbeginn waren alle Patienten laut Autoren der Studien nicht akut erkrankt, sondern befanden sich in einer stabilen Phase ihrer Erkrankung. In 6 Studien (23%) waren alle eingeschlossenen Probanden laut Autoren sogar in Remission. 14 Studien (54%) untersuchten klassische Antipsychotika, 15 Studien befassten sich mit Antipsychotika der zweiten Generation, in drei Studien (12%) wurden Präparate aus beiden Klassen verglichen. In diese Metaanalyse wurden fünf Studien zu Aripiprazol, sechs Studien zu Fluphenazin, acht Studien zu Haloperidol, eine Studie zu Lurasidon, drei Studien zu Olanzapin, eine Studie zu Paliperidon, zwei Studien zu Quetiapin, eine Studie zu Risperidon, eine Studie zu Ziprasidon und eine Studie zu Zotepin eingeschlossen.

Um das Verzerrungsrisiko der Studien zu bewerten, wurde das „*Risk of Bias 2 Tool*“ der Cochrane Gesellschaft (J. Higgins et al., 2016; Sterne et al., 2019) verwendet. 19,2% der Studien wurden mit einem niedrigen, 50% mit einem intermediären und 30,8% mit einem hohen Gesamtrisikostatus bewertet.

Statistisch wurde die von Crippa und Orsini 2018 weiterentwickelte Methode der Dosis-Response-Metaanalyse für komplexe Sachverhalte mit kontinuierlichen Outcomes durchgeführt (Crippa et al., 2019). Mit dieser Methode konnte zur Analyse von Dosis-Wirkungs-Effekten von Antipsychotika-Dosierungen auf die primären und sekundären Outcomes eine frequentistische Metaanalyse durchgeführt werden.

Um die Effektstärke zwischen den Dosierungen und den jeweiligen Outcomes mathematisch auszudrücken, wurden für die Outcomes Rückfall, Rehospitalisierung, gesamte Studienabbrüche und nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche Odds Ratios geschätzt. Zur Beurteilung der Effektstärke von dem Outcome der Quantifizierung der Symptomatik der Probanden unter der antipsychotischen Medikation wurden standardisierte Mittelwertunterschiede (Cohens d) berechnet.

Es wurden Dosis-Wirkungs-Kurven sowohl für alle Antipsychotika zusammen als auch für Wirkstoffe einzeln erstellt. Für die Analyse der gepoolten Werte aller Antipsychotika wurden die Dosierungen jedes Medikaments in orale Risperidonäquivalente umgerechnet. Bei der primären Berechnung der Dosis-Wirkungs-Kurven wurden sogenannte „Knotenpunkte“ an der jeweils 25., 50. und 75. Quantile gesetzt, außerdem wurde in den Dosis-Wirkungs-Kurven die Methode der kubischen Splines angewandt. Nach Erhalt der Dosis-Response-Kurven wurde mittels linearen Splines getestet, bis zu welchen Dosiswerten die Kurven noch eine signifikante Steigung aufwiesen ($P < .10$). Als Software für die Berechnungen dieser Metaanalyse wurden die Pakete `dosresmeta` und `meta` in R (Version R 4.0.3) verwendet (Balduzzi et al., 2019; A. Crippa & N. Orsini, 2016).

Die Ergebnisse der Dosis-Response-Graphen für die einzelnen Wirkstoffe sind aufgrund der geringen Datenmenge und den teils sehr großen Konfidenzintervallen und damit verbundenen Unsicherheiten teilweise nur eingeschränkt aussagekräftig. Gesonderte Analysen für Risperidon, Lurasidon und Zotepin waren überhaupt nicht möglich.

Die Dosis-Response-Analysen der gepoolten Daten lieferten aussagekräftigere Ergebnisse als diejenigen der Analysen der einzelnen Wirkstoffe. Darüber hinaus wurden zur besseren Verständlichkeit die Odds Ratios in relative Risiken und absolute Prozentwerte beziehungsweise die SMD in absolute PANSS-Werte umgerechnet.

Der Graph der Dosis-Response-Metaanalyse für Rückfall flachte bei etwa 5 mg/d Risperidon-Äquivalent ab. Die Odds Ratio für Rückfall lag bei 5 mg/d Risperidon-Äquivalent bei 0,20 (95% KI von 0,13 bis 0,31); das relative Risiko betrug 0,43 (95% KI von 0,31

bis 0,57); die relative Risikoreduktion war folglich 57%. In unserer Analyse erlitten geschätzt 28,9% der Patienten unter 5 mg/d Risperidon- Äquivalent einen Rückfall (95% KI von 21,1% bis 38,3%), während Patienten in den Placebo-Gruppen zu 67% rückfällig wurden. Die absolute Risikoreduktion betrug demnach 38,1%. Dosierungen über 5mg/d Risperidon-Äquivalent führten zwar noch zu einer weiteren geringen Reduktion der Rückfallrate, dies kann jedoch auch ein Verzerrungseffekt durch den Mangel an Daten zu hohen Dosierungen sein.

Der Graph der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Antipsychotika-Dosierungen und deren Auswirkung auf die schizophrene Symptomatik der Probanden erreichte bei 5mg/d Risperidon-Äquivalent ein Plateau. Folglich erzielten höhere Dosierungen keine weiteren Verbesserungen in der Symptomatik. Bei 5mg/d Risperidon-Äquivalent betrug der Wert der SMD -0,55. Die mittlere SMD unter Einbezug aller Dosierungen lag bei -0,36. Eine Therapie mittels 5mg/d Risperidon-Äquivalent führte im Schnitt zu einer Verschlechterung im PANSS um 0,6 Punkte, während sich Probanden, denen Placebo verabreicht wurde, um 9,7 Punkte im Vergleich zu ihrem Ausgangswert verschlechterten.

Auch in der Analyse zur Rehospitalisierung flachte der Graph der Dose-Response-Kurve bei 5mg/d Risperidon-Äquivalent ab. Die Odds Ratio betrug bei 5,0mg/d 0,43 (95% KI 0.3 - 0.64), das relative Risiko lag bei 0,48 (95% KI 0.34 - 0.68), die relative Risikoreduktion war folglich 52%. Während 18% der Probanden aus den Placebo-Gruppen im Verlauf der Studien hospitalisiert wurden, wurden Probanden unter einer Therapie von 5mg/d zu 8,7% hospitalisiert. Hieraus ergibt sich eine absolute Risikoreduktion von 9,3%.

Der Verlauf des Graphen der Dosis-Response-Metaanalyse zu den Studienabbrüchen aus irgendeinem Grund zeigte – wie auch die vorherigen Graphen – einen Abstieg bis zu einem Wert von 5mg/d Risperidon-Äquivalent. Die Odds Ratio für Studienabbrüche lag bei 5mg/d Risperidon-Äquivalent bei 0.36 (95% KI 0.28 - 0.47), das relative Risiko betrug 0.7 (95% KI 0.61 - 0.78), die relative Risikoreduktion war folglich 30%. Die mittlere relative Risikoreduktion aller Dosierungen lag bei 25%. 75% aller Probanden in Placebo-Gruppen brachen die Studien ab, wohingegen Probanden, welche eine Risperidon-Äquivalenz-Dosis von 5,0mg/d erhielten, nur noch zu 52,2% die Studien vorzeitig verließen. Die absolute Risikoreduktion beträgt hier 22,8%.

Im Gegensatz zu den vorherigen Analysen verlief der Graph der Dosis-Response-Analyse der nebenwirkungsbedingten Studienabbrüche monoton ansteigend, was die Interpreta-

tion zuließ, dass höhere Dosierungen generell mit mehr nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen vergesellschaftet waren. Unter Placebo brachen 4% aller Probanden die Studien aufgrund von Nebenwirkungen frühzeitig ab, unter 5mg/d brachen 5,5%, unter 10mg/d brachen 7,7% und unter 15mg/d Risperidon-Äquivalent brachen 10,7% frühzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Odds Ratio für nebenwirkungsbedingten Studienabbruch betrug 1,4 (95% KI 0,87 – 2,25), das relative Risiko lag bei 1,38 (95% KI 0,87 – 2,15), die relative Risikozunahme lag dementsprechend bei 38%. Im Schnitt nahm das relative Risiko für Studienabbruch um 17% zu (mittlere RR = 1,17).

Es wurden vier verschiedene Sensitivitätsanalysen zu dem in dieser Arbeit primär relevanten Outcome Rückfall durchgeführt, um einen möglichen Einfluss von Störfaktoren in der Primäranalyse aufzudecken. Die Sensitivitätsanalysen zu den Störfaktoren hohes Verzerrungsrisiko (high risk of bias), unterschiedliche Positionierungen von Knoten bei der Graphenerstellung (10., 50. und 90. Quantile; 2mg/d, 4mg/d und 8mg/d) und Einzel-dosis-Studien lieferten keine signifikanten Abweichungen im Vergleich zur Primäranalyse. Die Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Methoden zur Umrechnung von Antipsychotikadosierungen in Äquivalenzdosierungen zeigte, dass der Graph mit den Dosierungen, welche nach der internationalen konsensbasierten Methode (Gardner et al., 2010) ermittelt wurden, tatsächlich früher, nämlich bei 3mg/d Risperidon-Äquivalent, ein Plateau erreichte. Auch wenn empirische Methoden zur Umrechnung von Dosierungen in Äquivalenz-Dosen evidenzbasierter sind als die Konsensus-Methode, kann über die Wahl der Methoden an dieser Stelle sicherlich diskutiert werden.

In Subgruppenanalysen fanden sich Hinweise, dass zur Rückfallprophylaxe eine niedrigere Dosierung von Antipsychotika der ersten Generation (ca. 3mg/d Risperidon-Äquivalent) ausreichen könnten verglichen mit Antipsychotika der zweiten Generation (ca. 5mg/d Risperidon-Äquivalent). Zudem zeigten Depotpräparate überlegene Wirksamkeit zur Rückfallprophylaxe verglichen mit oral applizierten Antipsychotika. Es gab außerdem Anzeichen, dass in Studien mit einem höheren Männeranteil und mit Probanden höheren mittleren Alters tendenziell niedrigere Dosierungen zur Rückfallprävention ausreichten als in der Primäranalyse der Gesamtpopulation. Aus einer vergleichenden Subgruppenanalyse von den Daten von Probanden, die klinische Stabilität erreichten, und Probanden, welche sich in Remission befanden, kann geschlossen werden, dass schon 2,5mg/d Risperidon-Äquivalent bei Patienten in Remission ausreichen könnten, um die Chancen auf Krankheitsrückfall bestmöglich zu reduzieren.

Zur Quantifizierung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien wurde die Methode des Varianzverteilungskoeffizienten (VPC) nach Crippa et al. (Crippa et al., 2019) verwendet. In allen Analysen der primären und sekundären Outcomes wurden niedrige bis moderate VPC-Werte erreicht, demnach lagen wahrscheinlich eher zufallsbegründete anstatt systematischer Ursachen für die Variabilität der Studien vor.

Um einen Publikationsbias innerhalb der in dieser Metaanalyse inkludierten Studien aufzudecken, wurde ein Egger Test (Egger et al., 1997), welcher nicht signifikant war, sowie ein konturverstärkter Funnel Plot (Peters et al., 2008) erstellt, welcher eine gewisse Asymmetrie nachweisen konnte. Von daher ist es möglich, dass es unpublizierte Studien gibt.

Einschränkungen und Limitationen dieser Arbeit liegen unter anderem in dem Fehlen von einheitlichen Definitionen von Rückfall und Remission, weshalb alle Definitionen der Studienautoren akzeptiert werden mussten. Es konnten nur wenige Studien zur Rückfallprävention für einzelne Antipsychotika ausgemacht werden, weswegen die Analysen für die einzelnen Wirkstoffe teils sehr große Konfidenzintervalle und damit verbunden keine zufriedenstellende Aussagekraft zeigten. Daten zu einzelnen Antipsychotika und den sekundären Outcomes waren teilweise gar nicht vorhanden, weswegen keine Analysen erfolgen konnten. Um die Aussagekraft der Analyse zu steigern, wurden gepoolte Daten der eingeschlossenen Studien verwendet. Hierfür musste eine Umrechnung der Antipsychotika Dosierungen in Risperidonäquivalente erfolgen. Auch hierzu ist keine einheitliche Methode zur Umrechnung vorhanden, weswegen für die Primäranalyse auf evidenzbasierte Methoden, wie beispielsweise die Methode der maximal effektiven Dosis (Leucht, Crippa, et al., 2020) gesetzt wurde. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die konsensbasierte Methode (Gardner et al., 2010) zur Umrechnung erstellt und diese Analyse mit der Primäranalyse verglichen. Es fiel eine gewisse Abweichung im Verlauf des Graphen auf, was auf eine verringerte Robustheit der Methoden schließen lässt. Auch wenn die evidenzbasierte Methode womöglich die Dosisäquivalente zuverlässiger abbildet, liegt hierin gegebenenfalls eine Einschränkung der Ergebnisse. Zudem existierten zum Zeitpunkt der Literaturrecherche pro Wirkstoff teils nur wenige Studien, insbesondere bei neueren Präparaten war die Studienanzahl bezüglich ihrer Wirksamkeit in der Rezidivprophylaxe klein. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft in den Analysen zu den einzelnen Wirkstoffen wegen der teils geringen Daten reduziert, was sich nicht zuletzt in großen Konfidenzintervallen zeigt.

Als abschließende Schlussfolgerung dieser Arbeit ist an dieser Stelle festzuhalten, dass eine Dosisreduktion der antipsychotischen Medikation in einer stabilen Krankheitsperiode im Vergleich mit den Dosierungen, welche in der Akutphase Wirksamkeit zeigten, nur mit großer Vorsicht und unter engmaschigen Kontrollen der Symptomatik des Patienten empfohlen werden kann. Bei Patienten in Remission kann ein Versuch der Dosisreduktion dennoch erwogen werden, da sich Hinweise ergaben, dass remittierte Patienten in der Rezidivprophylaxe tatsächlich niedrigere Dosierungen von Antipsychotika benötigen. Dies sind keine allgemeingültigen Aussagen, sondern lediglich Behandlungsempfehlungen, da es bekanntermaßen viele Faktoren gibt, die das individuelle Therapieansprechen beeinflussen, nicht zuletzt komorbider Substanzkonsum (Krause et al., 2019) oder genetische Polymorphismen im Cytochrom-System und in Rezeptorprofilen (Liu et al., 2022; Soria-Chacartegui, Villalpos-García, Zubiaur, Abad-Santos, & Koller, 2021). Die gefundenen Ergebnisse können als Orientierung bei der Behandlung von durchschnittlichen Patienten angesehen werden, jedoch muss im klinischen Alltag die Dosis der verschriebenen Antipsychotika an die Bedürfnisse und gemäß der Tolerierbarkeit der Nebenwirkungen individuell angepasst werden.

6 Literaturverzeichnis

- Arato, M., O'Connor, R., & Meltzer, H. Y. (2002). A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol*, 17(5), 207-215. doi:10.1097/00004850-200209000-00001
- Baldessarini, R., & Davis, J. (1980). What is the best maintenance dose of neuroleptics in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 3, 115-122. doi:10.1016/0165-1781(80)90028-1.
- Balduzzi, S., Rucker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence-Based Mental Health*, 22(4), 153-160. doi:10.1136/ebmental-2019-300117
- Benkert, O., & Hippus, H. (2021). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (13. ed.): Springer-Verlag GmbH Deutschland.
- Bollini, P., Pampallona, S., Orza, M. J., Adams, M. E., & Chalmers, T. C. (1994). Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychological Medicine*, 24(2), 307-316. doi:10.1017/s003329170002729x
- Bora, E., Yalincetin, B., Akdede, B. B., & Alptekin, K. (2018). Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophrenia research*, 193, 3-10. doi:10.1016/j.schres.2017.06.021
- Buscemi, N., Hartling, L., Vandermeer, B., Tjosvold, L., & Klassen, T. P. (2006). Single data extraction generated more errors than double data extraction in systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(7), 697-703. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.11.010
- Carpenter, W. T., Jr., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Lann, H. D., Breier, A. F., & Summerfelt, A. T. (1999). Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus every 6 weeks. *American Journal of Psychiatry*, 156(3), 412-418. doi:10.1176/ajp.156.3.412
- Ceraso, A., Lin, J. J., Schneider-Thoma, J., Siafis, S., Tardy, M., Komossa, K., . . . Leucht, S. (2020). Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 8. Art. No.: CD008016). doi:10.1002/14651858.CD008016.pub3
- Chen, E. Y. H., Hui, C. L. M., Lam, M. M. L., Chiu, C. P. Y., Law, C. W., Chung, D. W. S., . . . Honer, W. G. (2010). Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 341, c4024. doi:10.1136/bmj.c4024

- Chouinard, G., & Jones, B. D. (1980). Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *American Journal of Psychiatry*, *137*(1), 16-21. doi:10.1176/ajp.137.1.16
- Cooper, S. J., Butler, A., Tweed, J., Welch, C., & Raniwalla, J. (2000). Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, *150*(3), 237-243. doi:10.1007/s002130000452
- Crippa, A., Discacciati, A., Bottai, M., Spiegelman, D., & Orsini, N. (2019). One-stage dose-response meta-analysis for aggregated data. *Statistical Methods in Medical Research*, *28*(5), 1579-1596. doi:10.1177/0962280218773122
- Crippa, A., & Orsini, N. (2016). Dose-response meta-analysis of differences in means. *BMC Med Res Methodol*, *16*, 91. doi:10.1186/s12874-016-0189-0
- Crippa, A., & Orsini, N. (2016). Multivariate Dose-Response Meta-Analysis: The dosresmeta R Package. *Journal of Statistical Software, Code Snippets*, *72*(1), 1 - 15. doi:10.18637/jss.v072.c01
- Davis, J. M. (1974). Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res*, *11*, 65-69. doi:10.1016/0022-3956(74)90071-5
- Dean, L. (2012). Schizophrenia. In V. M. Pratt, H. L. McLeod, W. S. Rubinstein, S. A. Scott, L. C. Dean, B. L. Kattman, & A. J. Malheiro (Eds.), *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
- Dellva, M. A., Tran, P., Tollefson, G. D., Wentley, A. L., & Beasley, C. M., Jr. (1997). Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services*, *48*(12), 1571-1577. doi:10.1176/ps.48.12.1571
- Dotti, A., Bersani, G., Rubino, I. A., & Eliseo, C. (1979). Studio in doppio cieco della flufenazina decanoato versus placebo nella terapia ambulatoriale di mantenimento di pazienti schizofrenici cronici. *Rivista di Psichiatria*, *5*, 374-383.
- Durrleman, S., & Simon, R. (1989). Flexible regression models with cubic splines. *Statistics in Medicine*, *8*(5), 551-561. doi:10.1002/sim.4780080504
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, *315*(7109), 629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
- Eklund, K., & Forsman, A. (1991). Minimal effective dose and relapse--double-blind trial: haloperidol decanoate vs. placebo. *Clin Neuropharmacol*, *14*, 7-15.

- Elbourne, D. R., Altman, D. G., Higgins, J. P., Curtin, F., Worthington, H. V., & Vail, A. (2002). Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*, *31*(1), 140-149. doi:10.1093/ije/31.1.140
- Emsley, R., Chiliza, B., & Asmal, L. (2013). The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *148*(1), 117-121. doi:10.1016/j.schres.2013.05.016
- Emsley, R., Nuamah, I., Hough, D., & Gopal, S. (2012). Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *138*(1), 29-34. doi:10.1016/j.schres.2012.02.030
- Emsley, R., Oosthuizen, P., Koen, L., Niehaus, D., & Martinez, L. (2013). Comparison of Treatment Response in Second-Episode Versus First-Episode Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *33*(1), 80-83. doi:10.1097/JCP.0b013e31827bfcc1
- Falkai, P., & Hasan, A. (2019). *Praxishandbuch Schizophrenie: Diagnostik – Therapie – Versorgungsstrukturen* (2. ed.): Elsevier Health Sciences.
- Fleischhacker, W. W., Sanchez, R., Perry, P. P., Jin, N., Peters-Strickland, T., Johnson, B. R., . . . Kane, J. M. (2014). Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *The British Journal of Psychiatry*, *205*(2), 135-144. doi:10.1192/bjp.bp.113.134213
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., De Micheli, A., Rutigliano, G., Bonoldi, I., Tognin, S., . . . McGuire, P. (2017). Diagnostic and Prognostic Significance of Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) in Individuals at Ultra High Risk. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(1), 48-56. doi:10.1093/schbul/sbw151
- Gaebel, W., Hasan, A., & Falkai, P. (2019). S3-Leitlinie Schizophrenie Langfassung, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN). Retrieved from https://www.dgppn.de/Resources/Persistent/88074695aeb16cfa00f4ac2d7174cd068d0658be/038-0091_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *American Journal of Psychiatry*, *167*(6), 686-693. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09060802
- Gilbert, P. L., Harris, M. J., McAdams, L. A., & Jeste, D. V. (1995). Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Archives of General Psychiatry*, *52*(3), 173-188. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950150005001
- Gleeson, J. F., Alvarez-Jimenez, M., Cotton, S. M., Parker, A. G., & Hetrick, S. (2010). A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of

- relapse prevention in first-episode psychosis. *Schizophrenia research*, 119(1-3), 79-88. doi:10.1016/j.schres.2010.02.1073
- Gupta, S. K. (2011). Intention-to-treat concept: A review. *Perspectives in Clinical Research*, 2(3), 109-112. doi:10.4103/2229-3485.83221
- Hany, M., Rehman, B., Azhar, Y., & Chapman, J. (2022). Schizophrenia. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.
- Harrell, F. E. (2015). *Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis* (2. ed.). New York: Springer International Publishing.
- Higgins, J., Sterne, J., Savovic, J., Page, M., Hróbjartsson, A., Boutron, I., . . . Eldridge, S. (2016). A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(Suppl 1), 29-31.
- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Retrieved from <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.1>
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, 327(7414), 557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
- Højlund, M., Kemp, A. F., Haddad, P. M., Neill, J. C., & Correll, C. U. (2021). Standard versus reduced dose of antipsychotics for relapse prevention in multi-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry*, 8(6), 471-486. doi:10.1016/s2215-0366(21)00078-x
- Hooley, J. M. (2007). Expressed emotion and relapse of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3, 329-352. doi:10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095236
- Hough, D., Lindenmayer, J. P., Gopal, S., Melkote, R., Lim, P., Herben, V., . . . Eerdeken, M. (2009). Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(6), 1022-1031. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.05.014
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-562. doi:10.1093/schbul/sbp006
- Huttunen, M. O., Tuhkanen, H., Haavisto, E., Nyholm, R., Pitkanen, M., Raitasuo, V., & Romanov, M. (1996). Low- and standard-dose depot haloperidol combined

with targeted oral neuroleptics. *Psychiatric Services*, 47(1), 83-85.
doi:10.1176/ps.47.1.83

- Joober, R., Schmitz, N., Annable, L., & Boksa, P. (2012). Publication bias: what are the challenges and can they be overcome? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 37(3), 149-152. doi:10.1503/jpn.120065
- Kane, J., Rifkin, A., Quitkin, F., Nayak, D., Saraf, K., Ramos-Lorenzi, J., . . . Sachar, E. J. (1979). Low Dose Fluphenazine Decanoate in Treatment of Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 1(3), 341-348. doi:10.1016/0165-1781(79)90016-7
- Kane, J. M., Davis, J. M., Schooler, N., Marder, S., Casey, D., Brauzer, B., . . . Conley, R. (2002). A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), 554-560. doi:10.1176/appi.ajp.159.4.554
- Kane, J. M., Detke, H. C., Naber, D., Sethuraman, G., Lin, D. Y., Bergstrom, R. F., & McDonnell, D. (2010). Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 167(2), 181-189. doi:10.1176/appi.ajp.2009.07081221
- Kane, J. M., Rifkin, A., Woerner, M., Reardon, G., Sarantakos, S., Schiebel, D., & Ramos-Lorenzi, J. (1983). Low-Dose Neuroleptic Treatment of Outpatient Schizophrenics: I. Preliminary Results for Relapse Rates. *Archives of General Psychiatry*, 40(8), 893-896. doi:10.1001/archpsyc.1983.01790070083010
- Kane, J. M., Sanchez, R., Perry, P. P., Jin, N., Johnson, B. R., Forbes, R. A., . . . Fleischhacker, W. W. (2012). Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(5), 617-624. doi:10.4088/JCP.11m07530
- Kapur, S., Zipursky, R. B., Jones, C., Remington, G., & Houle, S. (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. doi:10.1176/appi.ajp.157.4.514
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
- Khazaei, H. E., & Shakeri, J. (2005). Comparative efficacy of every 2 weeks versus every 6 weeks injections of fluphenazine decanoate. *Archives of Iranian Medicine*, 8(2), 109-114.

- Knippschild, S., Baulig, C., & Krummenauer, F. (2015). Heterogenität in Meta-Analysen – kein Vergleich von Äpfeln und Birnen erlaubt... *Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie*, 03(31), 224-229.
- Krause, M., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Gutsmedl, K., & Leucht, S. (2019). Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 29(1), 32-45. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105
- Krause, M., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Rothe, P., Smith, R. C., & Leucht, S. (2018). Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(12), 1360-1370. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.09.007
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Chaimani, A., & Leucht, S. (2018). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 659-674. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.03.008
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Nikolakopoulou, A., & Leucht, S. (2018). Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 268(7), 625-639. doi:10.1007/s00406-018-0869-3
- Lasarov, W., & Hoffmann, S. (2017). Median-Split. *WiSt - Wirtschaftswissenschaftliches Studium*, 46, 11-18. doi:10.15358/0340-1650-2017-4-11
- Leucht, S., Arbter, D., Engel, R. R., Kissling, W., & Davis, J. M. (2009). How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Molecular Psychiatry*, 14(4), 429-447. doi:10.1038/sj.mp.4002136
- Leucht, S., Bauer, S., Sifakis, S., Hamza, T., Wu, H., Schneider-Thoma, J., . . . Davis, J. M. (2021). Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(11), 1238-1248. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2130
- Leucht, S., Crippa, A., Sifakis, S., Patel, M. X., Orsini, N., & Davis, J. M. (2020). Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 177(4), 342-353. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010034

- Leucht, S., & Davis, J. M. (2017). Do antipsychotic drugs lose their efficacy for relapse prevention over time? *British Journal of Psychiatry*, *211*(3), 127-129. doi:10.1192/bjp.bp.117.201103
- Leucht, S., Förstl, H., Bäuml, J., Brönner, M., & Kraemer, S. (2018). *Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie* (2. ed.): Thieme.
- Leucht, S., Rothe, P., Davis, J. M., & Engel, R. R. (2013). Equipercentile linking of the BPRS and the PANSS. *European Neuropsychopharmacology*, *23*(8), 956-959. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.004
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., & Davis, J. M. (2016). Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophrenia Bulletin*, *42*, 90-94. doi:10.1093/schbul/sbv167
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Furukawa, T., Cipriani, A., . . . Davis, J. M. (2015). Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(6), 1397-1402. doi:10.1093/schbul/sbv037
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Woods, S. W., & Davis, J. M. (2014). Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(2), 314-326. doi:10.1093/schbul/sbu001
- Leucht, S., Samara, M., Rodolico, A., Bauer, I., Bäckers, L., & Bighelli, I. (2020). S204. Reduction of Antipsychotic Doses and Polypharmacy: Two Cochrane Reviews. *Schizophrenia Bulletin*, *46*, 116. doi:10.1093/schbul/sbaa031.270
- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., & Davis, J. M. (2012). Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(5), Cd008016. doi:10.1002/14651858.CD008016.pub2
- Liu, C., Xu, X., Liu, X., Zhang, T., Li, Y., & Yan, P. (2022). DRD3 Ser9Gly polymorphism and treatment response to antipsychotics in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Lett*, *786*, 136788. doi:10.1016/j.neulet.2022.136788
- Mallikaarjun, S., Kane, J. M., Bricmont, P., McQuade, R., Carson, W., Sanchez, R., . . . Fleischhacker, W. W. (2013). Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophrenia research*, *150*(1), 281-288. doi:10.1016/j.schres.2013.06.041
- Marder, S. R., Van Putten, T., Mintz, J., McKenzie, J., Lebell, M., Faltico, G., & May, P. R. (1984). Costs and benefits of two doses of fluphenazine. *Archives of General Psychiatry*, *41*(11), 1025-1029. doi:10.1001/archpsyc.1983.01790220015002

- McEvoy, J. P., Daniel, D. G., Carson, W. H., Jr., McQuade, R. D., & Marcus, R. N. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *41*(11), 895-905. doi:10.1016/j.jpsychires.2007.05.002
- McIntosh, A. M., Owens, D. C., Moorhead, W. J., Whalley, H. C., Stanfield, A. C., Hall, J., . . . Lawrie, S. M. (2011). Longitudinal volume reductions in people at high genetic risk of schizophrenia as they develop psychosis. *Biological Psychiatry*, *69*(10), 953-958. doi:10.1016/j.biopsych.2010.11.003
- Messer, M., & Schneider, G. (2019). *Statistik: Theorie und Praxis im Dialog* (1. ed.): Springer Berlin Heidelberg.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, *8*(5), 336-341. doi:10.1016/j.ijssu.2010.02.007
- Möller, H. J., Laux, G., & Kapfhammer, H. P. (2018). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie 1, Band 2: Allgemeine Psychiatrie 2, Band 3: Spezielle Psychiatrie 1, Band 4: Spezielle Psychiatrie 2* (5. ed.). Berlin: Springer-Verlag GmbH
- Moncrieff, J., Crellin, N. E., Long, M. A., Cooper, R. E., & Stockmann, T. (2019). Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Schizophrenia research*, *225*, 47-54. doi:10.1016/j.schres.2019.08.035
- Nishikawa, T., Tsuda, A., Tanaka, M., Hoaki, Y., Koga, I., & Uchida, Y. (1984). Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of haloperidol and propericiazine. *Psychopharmacology (Berl)*, *82*(3), 153-156. doi:10.1007/bf00427763
- Nishikawa, T., Tsuda, A., Tanaka, M., Koga, I., & Uchida, Y. (1982). Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics. *Psychopharmacology (Berl)*, *77*(4), 301-304. doi:10.1007/bf00432759
- Oosthuizen, P., Emsley, R., Jadri Turner, H., & Keyter, N. (2004). A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *7*(2), 125-131. doi:10.1017/s1461145704004262
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, *10*(3), 799-812. doi:10.2466/pr0.1962.10.3.799
- Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in

schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 205(2), 88-94. doi:10.1192/bjp.bp.113.127753

Peters, J. L., Sutton, A. J., Jones, D. R., Abrams, K. R., & Rushton, L. (2008). Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(10), 991-996. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.010

Pichery, C. (2014). Sensitivity Analysis. In P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of Toxicology* (3. ed., pp. 236-237). Oxford: Academic Press.

Pigott, T. A., Carson, W. H., Saha, A. R., Torbeyns, A. F., Stock, E. G., & Ingenito, G. G. (2003). Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(9), 1048-1056. doi:10.4088/jcp.v64n0910

Rabinowitz, J., Werbeloff, N., Caers, I., Mandel, F. S., Stauffer, V., Ménard, F., . . . Kapur, S. (2014). Determinants of antipsychotic response in schizophrenia: implications for practice and future clinical trials. *J Clin Psychiatry*, 75(4), e308-316. doi:10.4088/JCP.13m08853

Rohatgi, A. (2022, September 2022). WebPlotDigitizer. Version 4.6. Version 4.6. Retrieved from <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>

Romanescu, M., Buda, V., Lombrea, A., Andor, M., Ledeti, I., Suci, M., . . . Dehelean, L. (2022). Sex-Related Differences in Pharmacological Response to CNS Drugs: A Narrative Review. *Journal of Personalized Medicine*, 12(6), 907. doi:10.3390/jpm12060907

Rothe, P. H., Heres, S., & Leucht, S. (2018). Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: The minimum effective dose method. *Schizophrenia research*, 193, 23-28. doi:10.1016/j.schres.2017.07.033

Sampson, S., Mansour, M., Maayan, N., Soares-Weiser, K., & Adams, C. E. (2013). Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7), CD006196. doi:10.1002/14651858.CD006196.pub2

Schooler, N. R., Keith, S. J., Severe, J. B., Matthews, S. M., Bellack, A. S., Glick, I. D., . . . Woerner, M. G. (1997). Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Archives of General Psychiatry*, 54(5), 453-463. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830170079011

Shimomura, Y., Kikuchi, Y., Suzuki, T., Uchida, H., Mimura, M., & Takeuchi, H. (2020). Antipsychotic treatment in the maintenance phase of schizophrenia: An updated systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophrenia research*, 215, 8-16. doi:10.1016/j.schres.2019.09.013

- Shokraneh, F. (2020). PhD Thesis: Study-Based Registers of Randomised Controlled Trials: the Premise and Increasing Sophistication of Data Supply for Evidence Synthesis. *University of Nottingham*.
- Shokraneh, F., & Adams, C. E. (2017). Study-based registers of randomized controlled trials: Starting a systematic review with data extraction or meta-analysis. *Bioimpacts*, 7(4), 209-217. doi:10.15171/bi.2017.25
- Shokraneh, F., & Adams, C. E. (2019). Study-based registers reduce waste in systematic reviewing: discussion and case report. *Systematic Reviews*, 8(1), 129. doi:10.1186/s13643-019-1035-3
- Shokraneh, F., & Adams, C. E. (2020). Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Randomized Controlled Trials: Development and Content Analysis. *Schizophrenia Bulletin Open*, 1(1), sgaa061.
- Simpson, G. M., Mahmoud, R. A., Lasser, R. A., Kujawa, M., Bossie, C. A., Turkoz, I., . . . Gharabawi, G. M. (2006). A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(8), 1194-1203. doi:10.4088/jcp.v67n0804
- Smith, S. (2010). Gender differences in antipsychotic prescribing. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 472-484. doi:10.3109/09540261.2010.515965
- Soria-Chacartegui, P., Villapalos-García, G., Zubiaur, P., Abad-Santos, F., & Koller, D. (2021). Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone. *Front Pharmacol*, 12, 711940. doi:10.3389/fphar.2021.711940
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., . . . Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal*, 366, 14898. doi:10.1136/bmj.14898
- Takeuchi, H., Siu, C., Remington, G., Fervaha, G., Zipursky, R. B., Foussias, G., & Agid, O. (2019). Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Journal of Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1036-1042. doi:10.1038/s41386-018-0278-3
- Tandon, R., Cucchiaro, J., Phillips, D., Hernandez, D., Mao, Y., Pikalov, A., & Loebel, A. (2016). A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 30(1), 69-77. doi:10.1177/0269881115620460
- Tani, H., Takasu, S., Uchida, H., Suzuki, T., Mimura, M., & Takeuchi, H. (2020). Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-

analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neuropsychopharmacology*, 45(5), 887-901. doi:10.1038/s41386-019-0573-7

- Tong, Z., Li, F., Ogawa, Y., Watanabe, N., & Furukawa, T. A. (2018). Quality of randomized controlled trials of new generation antidepressants and antipsychotics identified in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI): a literature and telephone interview study. *BMC Med Res Methodol*, 18(1), 96. doi:10.1186/s12874-018-0554-2
- Uchida, H., Suzuki, T., Takeuchi, H., Arenovich, T., & Mamo, D. C. (2011). Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 788-799. doi:10.1093/schbul/sbp149
- Vargas, G., Strassnig, M., Sabbag, S., Gould, F., Durand, D., Stone, L., . . . Harvey, P. D. (2014). The course of vocational functioning in patients with schizophrenia: Re-examining social drift. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(1), e41-e46. doi:10.1016/j.scog.2014.01.001
- Velligan, D., Newcomer, J., Pultz, J., Csernansky, J., Hoff, A., Mahurin, R., & Miller, A. (2002). Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophrenia research*, 53, 239-248. doi:10.1016/S0920-9964(01)00268-7
- Weiß, C. (2019). *Basiswissen Medizinische Statistik* (7. ed.): Springer Berlin, Heidelberg.
- Whiting-O'Keefe, Q. E., Henke, C., & Simborg, D. W. (1984). Choosing the correct unit of analysis in Medical Care experiments. *Med Care*, 22(12), 1101-1114. doi:10.1097/00005650-198412000-00005
- Zohar, J., & Kasper, S. (2016). Neuroscience-based Nomenclature (NbN): A call for action. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(5), 318-320. doi:10.1080/15622975.2016.1193626
- Zohar, J., & Levy, D. M. (2022). Neuroscience-based nomenclature of psychotropics: progress report. *Eur Neuropsychopharmacol*, 57(36), 8. doi:10.1016/j.euroneuro.2022.01.00

7 Anhang

7.1 Prospero Protokoll

Das folgende PROSPERO Protokoll wurde unter folgender Nummer veröffentlicht: CRD42020182436. PROSPERO ist ein internationales Register zur prospektiven Ankündigung von Metaanalysen und kann (Stand 08/2022) unter dieser Internet-Adresse aufgerufen werden: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

Wie auch der Rest dieser Arbeit, bezieht sich auch das PROSPERO Protokoll auf folgende Publikation: Leucht S, Bauer S, Sifis S, et al. Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(11):1238–1248. Das PROSPERO Protokoll ist auch im online supplement der Publikation zu finden.

Dose response meta-analysis of antipsychotic drugs for relapse prevention in schizophrenia

Sofia Bauer, Tasnim Hamza, Spyridon Sifias, Hui Wu, MD, Johannes Schneider-Thoma, MD, Georgia Salanti, PhD, John M Davis, MD, Stefan Leucht, MD

Review question

Antipsychotic drugs are the mainstay of treatment of schizophrenia. The antipsychotic doses which are effective for the acute treatment of the disorder have been relatively well established (Leucht et al. *American Journal of Psychiatry* 2019;177:342-53). It is, however, unclear whether lower doses are sufficient for maintenance treatment (relapse prevention) than in the acute phase. To know this would be important due reduce the side-effects of antipsychotics to a minimum. We aim to fill this gap by dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Two separate publications are planned. One on efficacy with the primary outcome relapse (study defined) and one on the major side-effects of antipsychotics drugs, i.e. 1) at least one side-effect (primary outcome), 2) weight gain, 3) extrapyramidal side-effects, 4) prolactin increase, 5) QTc prolongation, 6) sedation.

Searches

1. Electronic databases: We will search the Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Trials. The search strategy is: (*Amisulpride Dosage* OR *Aripiprazole Dosage* OR *Asenapine Dosage* OR *Brexipiprazole Dosage* OR *Cariprazine Dosage* OR *Clozapine Dosage* OR *Haloperidol Decanoate Dosage* OR *Haloperidol Dosage* OR *Iloperidone Dosage* OR *Lumateperone Dosage* OR *Lurasidone Dosage* OR *Olanzapine Dosage* OR *Paliperidone Dosage* OR *Paliperidone Palmitate Dosage* OR *Quetiapine Dosage* OR *Risperidone Dosage* OR *Sertindole Dosage* OR *Ziprasidone Dosage* OR *Zotepine Dosage*) in Pairwise Comparison Field of Study Records. This register is compiled of regular searches in multiple electronic databases, clinicaltrials.gov, WHO register of clinical trials and more. Details on the register can be found in (Shokraneh and Adams *Systematic Reviews* 2019;8:129, Shokraneh and Adams *BioImpacts* : BI 2017;7:209-17, *Health Information and Libraries Journal* 2020, *Schizophrenia Bulletin Open* 2020).
2. Previous reviews: We will search the studies of a Cochrane review on the effects of antipsychotic drugs for maintenance treatment in general (Leucht et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Cd008016, Ceraso et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2020). Subgroup publications. For this review exhaustive searches had been undertaken.
3. Reference searching: Reference lists of newly included records will be hand-searched for potentially relevant studies.
4. We will contact authors or pharmaceutical companies for missing data of studies published from 1990 onward as long as e-mail addresses were available.

There will be no date/time, language, document type, and publication status limitations. All publications will be selected independently by at least two reviewers. In case of doubt, a third reviewer (SL and JST) will be involved. If this procedure does not lead to resolution of the issue, the study authors will be contacted.

Search strategy

Types of study to be included

- Randomized controlled trials (RCTs) with at least one fixed, antipsychotic dose versus a placebo (active or inactive, e.g. a benzodiazepine) or RCTs which compared at least two fixed doses of the same antipsychotic will be included.
- Both open and blinded trials.
- In case of crossover trials, only data from the first of cross-over phase will be used in order to avoid carry-over effects (Elbourne et al. *Int J Epidemiol* 2002;31:140-9)

- Cluster randomized trials will be excluded due to the unit-of-analysis-problems associated with this design (Whiting-O'Keefe et al. *Med Care* 1984;22:1101-14).
- Studies with a high risk of bias in terms of randomization according the Cochrane risk of bias tool will be excluded.
- There will be no language restriction. Studies from mainland China will be excluded (Tong et al. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:96). Studies conducted in China by international companies will be accepted.
- The minimum study duration will at least 14 weeks. The rationale of this cutoff is to exclude short-term trials which usually examine acutely ill patients with schizophrenia. The purpose of the cutoff therefore is to reduce clinical and methodological heterogeneity. It corresponds to the category for short-term trials of the Cochrane Schizophrenia Group (<https://schizophrenia.cochrane.org>). There will be no a priori defined maximum duration, although we expect that few studies will last longer than 1 year and that the longest trial duration will be 3 years (Ceraso et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2020).
- We will include both, studies which randomize participants in their maintenance phase, and so-called continuation studies, as long as all acute phase responders could be followed up. Continuation are studies in which patients are randomized in the acute phase, and the responders in the acute phase are then followed up and examined for relapse prevention. Designs that allow that participants switch from one randomised group to the other will be excluded. This kind of trials is, for example, often used in cost effectiveness studies, but it is not appropriate to compare the effects of different doses of one drug.
- Studies on the acute treatment of schizophrenia will be excluded.

Condition or domain being studied

Schizophrenia and schizophrenia-related disorder

Participants/population

- Participants with a diagnosis of schizophrenia or schizophrenia-related disorders, e.g. schizophreniform or schizoaffective disorders. We will accept both clinical diagnosis and diagnosis based on operationalized diagnostic criteria. Studies including participants with a diagnosis other than schizophrenia-related disorders will be accepted when the at least 80% of the participants had diagnoses with schizophrenia-related disorders.
- Participants must be in the stable phase of their illness, we will exclude studies in acutely ill patients. Any definition of "stability" will be accepted, because no uniform definition is available.
- Studies in children and adolescents, in elderly patients, in participants with predominant negative symptoms and in participants with a first-episode of schizophrenia will be analyzed separately, because there is evidence that such patients need lower doses, at least in the acute phase (Oosthuizen et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:125-31, Krause et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:659-74, Krause et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018;268:625-39, Krause et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:1360-70). It is planned to analyze these populations in separate publications. Studies in treatment resistant patients and in patients with concomitant substance abuse will be analyzed together with the studies on general adults with schizophrenia, but they will be excluded in a sensitivity analysis (Krause et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:32-45).
- There will be no other restriction in terms of setting, gender, nationality and ethnicity.

Intervention(s), exposure(s)

- Any of the following antipsychotic drugs will be eligible: amisulpride, aripiprazole (oral, depot formulations of maintena and lauroxil), asenapine (oral and transdermal), brexpiprazole, cariprazine, clozapine, haloperidol (oral and depot), fluphenazine, iloperidone, lumateperone, lurasidone, olanzapine (oral and depot), quetiapine, paliperidone (oral and depot), risperidone (oral, depot formulations of consta and RBP-7000), sertindole, ziprasidone, zotepine. This selection comprises all so-called second-generation antipsychotic drugs available in Europe and/or the US. Haloperidol will also be examined, because it was the gold standard in many countries before these more recent drugs had been developed. As the depot formulation of fluphenazine was the best investigated drug for dose-response before the advent of the second-generation antipsychotics, we included this other standard first-generation antipsychotic, as well.
- There will be no restriction in terms of route of administration (except for short-acting injections and intranasal forms that are used for acute agitation). Antipsychotic compounds given via different route of

- administration will be considered as separate compounds. For example, oral aripiprazole, aripiprazole maintena and aripiprazole lauroxil will be considered as three separate antipsychotic interventions. In a similar vein for oral asenapine/transdermal asenapine, oral paliperidone/paliperidone depot once monthly, risperidone/risperidone consta/risperidone RBP-7000, olanzapine/olanzapine depot.
- Fixed-dose schedules, and studies in which patients are randomised to different, narrow, non-overlapping, fixed dose range, for example olanzapine 5mg/day +/- 2.5 mg/day versus olanzapine 10mg/day +/- 2.5mg/day. Flexible-dosing schedules will not be eligible.

Comparator(s)/control

Placebo, active or non-active.

Context

We will include studies in outpatient and in inpatient settings as long as the patients are stable at baseline. We will not generally exclude inpatient studies, because there might be studies which have been conducted in long-term wards for stable patients. The detailed in- and exclusion criteria are listed above.

Main outcome(s)

We plan two separate publications, one with a focus on efficacy, the other one on different side-effects. We wrote one protocol, because the overall methodology and the searches will be the same. The following are the outcomes for the efficacy focused review.

The number of participants relapsed (study defined)

We will accept any definition of relapse. Different definitions have been used in the literature and that there is no consensus as to which is the most appropriate one. We will, however, prefer relapse criteria which are operationalized by rating scales rather than other criteria that we will extract following this hierarchy a) 'patient relapsed by the judgment of the clinician/rater', b) need for additional antipsychotic medication c) dropout due to inefficacy d) re-hospitalisation and e) and other.

The primary outcome relapse will be extracted at 6 months, 9 months, 12 months and longer than 12 months. We will statistically analyze the outcome closest to 12 months. All other outcomes will be measured at study endpoint.

* Measures of effect

Relapse will be analysed with odds ratios. Also see section 'strategy for data synthesis'.

Additional outcome(s)

The following secondary outcomes will be analysed in the review.

1. Mean change from baseline to endpoint of overall symptoms of schizophrenia as measured by the Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al. Schizophr Bull 1987;13:261-76), the Brief Psychiatric Rating Scale (Overall and Gorham Psychological Reports 1962;10:799-812) or any other published scale to measure the symptoms of schizophrenia.
2. Premature study discontinuation due to any reason. This outcome is actually a measure of effectiveness, because it comprises dropouts due to side-effects, inefficacy and others.
3. Rehospitalisation for psychiatric reasons
4. Premature study discontinuation due to side-effects

* Measures of effect

Rating scales of schizophrenia symptoms will be analysed with the standardized mean difference, because we expect that different scales have been used in the studies. All other outcomes are dichotomous for which odds ratios will be used as measures of effect. Also see section 'strategy for data synthesis'.

Data extraction (selection and coding)

1. Selection of trials: At least two reviewers will independently inspect the titles and abstracts of non-duplicated references identified through the search and will exclude those not pertinent. Discrepancies between the two reviewers will be resolved by discussion. If doubts still remain, the full text will be obtained and eligibility will be assessed. Full texts of included references will be obtained and independently assessed by two reviewers for eligibility. Again, disagreements will be resolved by discussion and, if needed, a third author will be involved (SL or JST). When required, further information will be requested from study authors.

2. Data extraction: Two authors will independently extract data from all selected trials in a Microsoft Access database. When disagreement arises, we will resolve it by discussion and, if needed, involving a third senior author (SL or JST). Where this is not sufficient, we will contact the study authors.

- When authors of original studies used imputation methods to handle missing data, we will prefer them to completers' data. For the outcome relapse we will prefer data based on survival analysis rather than the absolute number of participants relapsed. In terms of continuous data mixed-models of repeated measurement (MMRM), multiple imputation will be preferred over last-observation carried forward (LOCF), if available.
- For dichotomous outcomes, if only completer analyses are presented, we will assume that participants lost to follow-up did not have the outcome. We think that another assumption would overestimate the risk.
- For continuous outcomes, we will prefer change scores to follow-up data, but we will also accept the latter when the former are not available.
- Missing SDs will be calculated from 1) standard error (SE), 2) other measures of variability (95% confidence intervals, ranges etc), 3) test statistics 4) imputed from the SDs of the other studies using a validated method (Furukawa et al. J Clin Epidemiol 2006;59:7-10) according to the Cochrane Handbook (Higgins and Green 2011;4).

Risk of bias (quality) assessment

Two independent review authors will assess the risk of bias in the selected studies using the 'Cochrane Collaboration risk of bias' tool version 2 (Sterne et al. *Bmj* 2019;366:l4898). When disagreement arises we will resolve it by discussion and, if needed, involving a third senior author.

Strategy for data synthesis

- In the efficacy publication we will – in addition to analyzing each antipsychotic separately - pool all studies after converting the doses to risperidone equivalents based on the following criteria: Dose equivalence based on 95% Effective Doses (Leucht et al. *American Journal of Psychiatry* 2019;177:342-53), if not available Minimum Effective Dose method (Leucht et al. *Schizophr Bull* 2014;40:314-26, Rothe et al. *Schizophr Res* 2018;193:23-8), if not available Mean Dose method (Leucht et al. *Schizophr Bull* 2015;41:1397-402, Davis J *Psychiatr Res* 1974;11:65-9), if not available Daily Defined Dose method (Leucht et al. *Schizophr Bull* 2016;42 Suppl 1:S90-4) if not available based on the International Consensus of Antipsychotic Doses (David M. Gardner et al. *American Journal of Psychiatry* 2010;167:686-93). In a secondary analysis we will convert doses based on the expert opinions according to the International Consensus of Antipsychotic Doses (David M. Gardner et al. *American Journal of Psychiatry* 2010;167:686-93) supplemented by similar judgements by the reviewer team for drugs that were not reported in the consensus statement.
- The effect sizes for dichotomous outcomes will be the odds ratio (OR). The effect sizes for continuous rating scales for efficacy we will use the standardized mean difference (SMD as Hedges' g), because we expect that various scales have been used in the studies to measure the same concepts. All effect sizes will be accompanied by their 95% confidence intervals.
- We will conduct a one-stage dose response meta-analysis in a frequentist framework using restricted-cubic splines with the R package 'dosresmeta' developed by Crippa et al (Crippa et al. *Stat Methods Med Res* 2019;28:1579-96, Crippa and Orsini *Journal of Statistical Software* 2016;72). We will use knot points at the 25th, 50th and 75th percentile.

- We will produce absolute dose-response curves: we will synthesize the effects in the placebo arms and we will transform the relative dose-response curves estimated in previous steps to absolute curves.
- For drugs with enough data we will use the Wald statistic to explore whether there is evidence of an overall dose-response relationship and we will report the p-values.
- We will use the dose-response curves to estimate the 95% effective dose (ED95) and 50% effective dose (ED50) as is customary in dose-response analysis (1, 4). The ED50 is the mean dose that produces 50% of the maximum relapse prevention compared with placebo, and the ED95 is the mean dose that produces 95% of the maximum reduction. The ED50 and the ED95 will be calculated for each drug separately and for all drugs pooled.
- Small study effects and the possibility of publication bias will be assessed with funnel plots and Egger's test, when there are at least 10 studies available.

Analysis of subgroups or subsets

Predefined sensitivity analyses of the primary outcomes will be:

- In the primary analysis, we will synthesize studies that compared at least two doses of a compound with placebo. In a sensitivity analysis we will exclude studies that compared only a *single* dose of an antipsychotic with placebo, because such studies were not designed to address dose-response and could therefore produce methodological heterogeneity.
- Immediate (IR) and extended release (XR) formulations will be analyzed separately (i.e. for quetiapine).
- We will exclude open RCTs for subjective outcomes.
- We will examine the subgroup of patients in remitted (added post-hoc).

References

1. Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2019;177:342-53.
2. Shokraneh F, Adams CE. Study-based registers reduce waste in systematic reviewing: discussion and case report. *Systematic Reviews*. 2019;8:129.
3. Shokraneh F, Adams CE. Study-based registers of randomized controlled trials: Starting a systematic review with data extraction or meta-analysis. *BioImpacts* : BI. 2017;7:209-17.
4. Shokraneh F, Adams CE. Classification of all pharmacological interventions tested in trials relevant to people with schizophrenia: A study-based analysis. *Health Information and Libraries Journal*. 2020.
5. Shokraneh F, Adams CE. Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Randomized Controlled Trials: Development and Content Analysis. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2020.
6. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;Cd008016.
7. Ceraso A, Lin J, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020.
8. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*. 2002;31:140-9.
9. Whiting-O'Keefe QE, Henke C, Simborg DW. Choosing the correct unit of analysis in Medical Care experiments. *Med Care*. 1984;22:1101-14.
10. Tong Z, Li F, Ogawa Y, Watanabe N, Furukawa TA. Quality of randomized controlled trials of new generation antidepressants and antipsychotics identified in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI): a literature and telephone interview study. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:96.
11. Oosthuizen P, Emsley R, Jadri Turner H, Keyter N. A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7:125-31.
12. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, Leucht S. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:659-74.
13. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268:625-39.

14. Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Rothe P, Smith RC, Leucht S. Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28:1360-70.
15. Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Gutmiedl K, Leucht S. Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29:32-45.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261-76.
17. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports.* 1962;10:799-812.
18. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11-9.
19. Chouinard G, Margolese HC. Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). *Schizophr Res.* 2005;76:247-65.
20. Barnes TRE. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry.* 1989;154:672-6.
21. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:486-7.
22. Furukawa TA, Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, Watanabe N. Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:7-10.
23. Higgins JPT, Green S: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, John Wiley & Sons; 2011.
24. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernan MA, Hopewell S, Hrobjartsson A, Junqueira DR, Juni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
25. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull.* 2014;40:314-26.
26. Rothe PH, Heres S, Leucht S. Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: The minimum effective dose method. *Schizophr Res.* 2018;193:23-8.
27. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, Geddes J, Davis JM. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull.* 2015;41:1397-402.
28. Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res.* 1974;11:65-9.
29. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016;42 Suppl 1:S90-4.
30. David M. Gardner, Pharm.D., M.Sc., Andrea L. Murphy, Pharm.D., Heather O'Donnell, B.Sc. Pharm., Franca Centorrino, M.D., and Ross J. Baldessarini, M.D. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *American Journal of Psychiatry.* 2010;167:686-93.
31. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Backers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;394:939-51.
32. Crippa A, Discacciati A, Bottai M, Spiegelman D, Orsini N. One-stage dose-response meta-analysis for aggregated data. *Stat Methods Med Res.* 2019;28:1579-96.
33. Crippa A, Orsini N. Multivariate Dose-Response Meta-Analysis: The dosresmeta R Package. *Journal of Statistical Software.* 2016;72.

Changes to the original protocol published in Prospero

- This version refers to the efficacy focussed review, additional ones on specific side-effects planned.
- We added a subgroup analysis of patients in remission at baseline. The single first-episode study was analysed together with the studies in chronic patients, but excluded in a sensitivity analysis. Similarly, due to a relative scarcity of data we pooled oral and depot formulations, but we also analysed both separately (data not shown). 95% and 50% effective doses were not calculated.
- The outcome rehospitalisation for psychiatric reasons was analysed separately in addition to its analysis as an indicator for relapse.
- We post-hoc analysed the primary outcome with a newly developed Bayesian model in addition to the replanned primary frequentist model. Both yielded similar results (see Online Data Supplement_SA4 individual drugs_and_additional sensitivity analysis).

7.2 Suchstrategie

1 Database

Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Trials

2 Date of search

9th March 2020

3 Search Strategy

Strategy: (*Amisulpride Dosage* OR *Aripiprazole Dosage* OR *Asenapine Dosage* OR *Brexiprazole Dosage* OR *Cariprazine Dosage* OR *Clozapine Dosage* OR *Fluphenazine Dosage* OR *Haloperidol Decanoate Dosage* OR *Haloperidol Dosage* OR *Iloperidone Dosage* OR *Lumateperone Dosage* OR *Lurasidone Dosage* OR *Olanzapine Dosage* OR *Paliperidone Dosage* OR *Paliperidone Palmitate Dosage* OR *Quetiapine Dosage* OR *Risperidone Dosage* OR *Sertindole Dosage* OR *Ziprasidone Dosage* OR *Zotepine Dosage*) in Pairwise Comparison Field of Study Records

4 Search Results

There were 1306 references from 390 studies.

5 References to database details

1. Shokraneh, Farhad; Adams, Clive E. Classification of all pharmacological interventions tested in trials relevant to people with schizophrenia: A study-based analysis. *Health Information and Libraries Journal* 2020; Accepted
2. Shokraneh, Farhad; Adams, Clive E. Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Randomized Controlled Trials: Development and Content Analysis. *Schizophrenia Bulletin Open* 2020; Under Review.
3. Shokraneh, Farhad; Adams, Clive E. Study-based registers reduce waste in systematic reviewing: discussion and case report. *Systematic Reviews* 2019; 8: 129. DOI 10.1186/s13643-019-1035-3
4. Shokraneh, Farhad; Adams, Clive E. Study-based registers of randomized controlled trials: Starting a systematic review with data extraction or meta-analysis. *BioImpacts* 2017; 7(4): 209-217. DOI 10.15171/bi.2017.25

8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei Prof. Dr. Dr. Stefan Leucht bedanken, der mir während dieser Promotion stets mit offenem Ohr und helfender Hand zur Seite stand. Er hat mich mit viel Geduld und Verständnis durch den gesamten Prozess meiner Dissertation begleitet und auch darüber hinaus unterstützt. Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können und denke gerne an die gemeinsame Zusammenarbeit zurück, die aufgrund der Corona Pandemie leider hauptsächlich online stattgefunden hat. Ich hoffe sehr, dass dieses Projekt nur eines unter vielen gemeinsamen bleiben wird.

Ich möchte mich auch besonders bei meinem Mentor Herrn PD Dr. med. Wolfgang Strube bedanken, der mich stets mit guten Ratschlägen und motivierenden Worten unterstützt hat. Auch diese Zusammenarbeit war durchwegs angenehm und ich habe vieles gelernt.

Außerdem möchte ich den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Prof. Leucht danken. Insbesondere Dr. Johannes Schneider-Thoma und Dr. Spyridon Sifis möchte ich herzlich danken. Beide sind mir nicht nur fachlich unterstützend beiseite gestanden, sondern haben mich auch bei vielen technischen Schwierigkeiten im Homeoffice unterstützt. Die großartige Arbeit von Spyridon Sifis und sein mathematisches und statistisches Können haben einen gewichtigen Beitrag für das Gelingen dieser Dissertation geleistet. Auch den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe möchte ich meinen Dank aussprechen.

Ein herzlicher Dank gebührt auch meinen Eltern und meinem Ehemann, die nie aufgehört haben, an mich und mein Können zu glauben, die mir immer unterstützend zur Seite standen und ohne die ich niemals so weit gekommen wäre. Ich hoffe sehr meiner kleinen Familie zukünftig das gleiche Maß an Unterstützung zurückzugeben, wie sie es mir jederzeit kompromisslos entgegengebracht haben.