



Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Johann Förstl)

**Lebensqualität bei der Behandlung mit Antipsychotika: Systematischer Review mit
Metaanalyse**

Susanne Marie Hartmann

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

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

2. Prof. Dr. Antonius Schneider

Die Dissertation wurde am 05.08.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 01.01.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Veröffentlichung zu dieser Arbeit.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Schizophrenie.....	1
1.2 Evidenz-basierte Medizin.....	3
1.3 Systematischer Review, Metaanalyse und die Cochrane Collaboration	4
1.4 Pharmakologische Behandlung der Schizophrenie mit Antipsychotika	5
1.4.1 Antipsychotika der ersten Generation.....	6
1.4.2 Antipsychotika der zweiten Generation	6
1.5 Lebensqualität	7
2 Problemstellung	10
3 Material und Methodik.....	11
3.1 Einschlusskriterien	11
3.2 Suchstrategie und Studienselektion.....	12
3.3 Verbesserung der Lebensqualität als Outcome-Parameter.....	13
3.4 Datenextraktion	13
3.5 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien	14
3.6 Statistische Analyse.....	14
3.6.1 Datentyp	14
3.6.2 Graphische Darstellung der Ergebnisse	15
3.6.3 Heterogenität	16
3.6.4 Sensitivitätsanalysen	16
3.6.5 Subgruppenanalysen	17
3.6.6 Publikationsbias	18
3.6.7 Software	18
4 Ergebnisse.....	19
4.1 Literatursuche und Charakteristika der inkludierten Studien.....	19

4.2	Verwendete Skalen zur Erfassung der Lebensqualität	62
4.2.1	Child Health Questionnaire (CHQ).....	62
4.2.2	Client Satisfaction Questionnaire (CSQ)	62
4.2.3	Drug Attitude Inventory (DAI)	63
4.2.4	EuroQol five Dimensions Questionnaire (EQ-5D)	63
4.2.5	Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale (QLS).....	64
4.2.6	Lehman's The Quality of Life Interview (QoLI)	65
4.2.7	Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA)	65
4.2.8	Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ)	66
4.2.9	(Pediatric) Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ((P)Q-LES-Q).....	66
4.2.10	Quality of Life in General Short Form 36 Health Survey (SF-36) ...	67
4.2.11	Quality of Well-being Scale (QWB).....	67
4.2.12	Subjective Well-being under Neuroleptics (SWN).....	68
4.2.13	The Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS).....	68
4.2.14	Vitality Plus Scale (VPS).....	69
4.2.15	WHOQOL-Bref.....	69
4.2.16	Übersicht über die verwendeten Skalen	70
4.3	Outcome: Verbesserung der Lebensqualität unter Psychopharmakatherapie ...	73
4.3.1	Vergleich von Antipsychotika mit Placebo.....	73
4.3.2	Vergleich von FGA mit SGA.....	78
4.3.3	Vergleich einzelner Antipsychotika miteinander	83
4.4	Publikationsbias	98
4.4.1	Vergleich von Antipsychotika mit Placebo.....	98
4.4.2	Vergleich von FGA mit SGA.....	99
4.4.3	Vergleich einzelner Antipsychotika miteinander	100
4.5	Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien	103
5	Diskussion.....	105
6	Zusammenfassung.....	118
7	Tabellenverzeichnis	VII
8	Abbildungsverzeichnis.....	VIII
9	Literaturverzeichnis	XI

10	Suchbegriffe	XXVI
11	Danksagung.....	XXXVIII

Abkürzungsverzeichnis

CI / KI	Confidence interval / Konfidenzintervall
CHQ	Child Health Questionnaire
CSQ	Client Satisfaction Questionnaire
DAI	Drug Attitude Inventory
df	Degrees of freedom / Freiheitsgrade
DSM(-R/-TR)	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (-Revision / -Text Revision)
EbM	Evidence-based Medicine
ECNP	European College of Neuropsychopharmacology
EPMS	Extrapyramidale Störungen
EQ-5D	EuroQol five Dimensions Questionnaire
EQ-5D-3L	EuroQol five Dimensions Questionnaire-three Levels
EQ-5D-5L	EuroQol five Dimensions Questionnaire-five Levels
EQ-VAS	EuroQol Visual Analogue Scale
et al.	Et alii, et aliae, et alia, „und andere“
FDA	Food and Drug Administration
FGA	First Generation Antipsychotic
het.	Heterogenität
ICD	International Classification of Diseases
ITT	Intention-to-Treat
k.A.	Keine Angabe
LOCF	Last Observation Carried Forward
MANSA	Manchester Short Assessment of Quality of Life
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
MSQ	Medication Satisfaction Questionnaire
mg	Milligramm

N	Anzahl der Studien
n	Anzahl an Studienteilnehmern
NbN	Neuroscience based Nomenclature
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PQ-LES-Q	Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
PRO	Patient-Reported Outcome
PSP	Personal and Social Performance Scale
Q-LES-Q(-SF)	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (-Short Form)
QLS	Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale
QoL	Quality of Life
QoLI	Lehman's the Quality of Life Interview
QWB(-SA)	Quality of Well-being Scale(-Self Administered)
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
SD	Standard deviation / Standardabweichung
SF-36	Quality of Life in General Short Form 36 Health Survey
SGA	Second Generation Antipsychotic
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SQLS(-R4)	The Schizophrenia Quality of Life Scale (-Revision four)
SWN(-K)	Subjective Well-being under Neuroleptics (-Short Form)
VPS	Vitality Plus Scale
WHO	World Health Organization
WHOQOL-Bref	World Health Organizaion Quality of Life-Kurzform

Veröffentlichung zu dieser Arbeit

Teilergebnisse wurden bereits in der Publikation „*Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors*“ in „*The American Journal of Psychiatry*“ veröffentlicht (Leucht et al., 2017).

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

Die erste Annäherung an das psychiatrische Krankheitsbild der Schizophrenie lieferte der deutsche Psychiater Emil Kraepelin (1856-1926), der Ende des 19. Jahrhunderts das Konzept der „*Dementia praecox*“ prägte. Der Begriff bedeutet wörtlich vorzeitige Demenz und beschreibt den zunehmenden psychischen Verfall der Erkrankten, der oftmals bereits in der Adoleszenz oder dem frühen Erwachsenenalter beginnen kann und an den psychischen Zustand einer Demenz erinnert. Eine von Kraepelins grundsätzlichen Überlegungen war es, dass psychische Erkrankungen biologisch begründete „natürliche Krankheitseinheiten“ (Kraepelin, 1897) seien, also von Natur aus gegeben (Maatz et al., 2015).

Eugen Bleuler (1857-1939), ein Schweizer Psychiater, knüpfte Anfang des 20. Jahrhunderts an die Theorie seines Vorgängers Emil Kraepelin an, ergänzte sie und entwickelte diese weiter. Der Idee Kraepelins der „natürlichen Krankheitseinheiten“ (Kraepelin, 1897) stellte Eugen Bleuler seine These einer bio-psychosozialen Entstehung psychischer Erkrankungen gegenüber. Schließlich löste Bleuler die in seinen Augen zu eng gefasste Hypothese Kraepelins ab und arbeitete den Begriff der Schizophrenie aus (Bleuler, 1908; Kuhn, 2004; Maatz & Hoff, 2014; Maatz et al., 2015).

Der Begriff der Schizophrenie leitet sich von den griechischen Vokabeln *σχίζειν* (s'chizein) für „abspalten“ und *φρήν* (phrēn) für „Seele“ ab, weswegen die Rückübersetzung oftmals fälschlicherweise zu einer Verwechslung mit einer „gespaltenen Persönlichkeit“ (dissoziative Identitätsstörung) in der Bevölkerung führt (Birr, 2005). Schizophrenie ist jedoch vielmehr durch eine gestörte Selbstwahrnehmung gekennzeichnet. Sie beinhaltet sowohl Positivsymptome wie Wahnideen, Halluzinationen und formale Denkstörungen, als auch Negativsymptome wie Aufmerksamkeitsstörungen, Affektverflachung, Apathie und Freudlosigkeit (Maatz & Hoff, 2014; Maatz et al., 2015). Je nach Unterform der Schizophrenie können die Symptome stark variieren (Heering et al., 2016). Nach ICD-10 lassen sich folgende Subtypen der Schizophrenie und Psychosen des schizophrenen Formenkreises unterscheiden (vergleiche **Tabelle 1**):

Tabelle 1: Unterformen der Schizophrenie / Psychosen des schizophrenen Formenkreises; F00-99 codieren im ICD-10 psychische und Verhaltensstörungen; F20.- codiert Schizophrenie, die weiteren Nachkommastellen stehen für die verschiedenen Unterformen; F23.- codiert akute vorübergehende psychotische Störungen; F25.- codiert schizoaffective Störungen (Krollner et al., ICD-Code, 2017).

Unterform der Schizophrenie / Psychose des schizophrenen Formenkreises	Erläuterung der Unterform
Paranoide Schizophrenie (F20.0)	Meist verbreitete Unterform, positive Symptome dominieren das Krankheitsbild.
Hebephrene Schizophrenie (F20.1)	Im Vordergrund stehen Affektstörungen.
Katatone Schizophrenie (F20.2)	Diese Unterform wird von psychomotorischen Störungen dominiert.
Undifferenzierte Schizophrenie (F20.3)	Negativ- und Positivsymptome sind hierbei meist weniger ausgeprägt, keinem anderen einzelnen Subtyp zuordenbar.
Postschizophrene Depression (F20.4)	Auf eine schizophrene Erkrankung folgende depressive Episode, einzelne typisch schizophrene Symptome sind noch vorhanden, jedoch nicht die klinische Symptomatik dominierend.
Schizophrenes Residuum (F20.5)	Im Vordergrund stehen bei diesem chronischen Stadium die persistierenden Negativsymptome.
Schizophrenia simplex (F20.6)	Klinisches Erscheinungsbild geprägt durch einen chronisch progredienten Verlauf, dominierende Negativsymptomatik und kognitive Verarmung.
Schizophreniforme psychotische Störung (F23.2)	Psychotische Störung, bei der Merkmale einer Schizophrenie bestehen, diese sich jedoch relativ stabil verhalten und nur für weniger als einen Monat anhalten.
Schizoaffective Störungen (F25.-)	Episodische Störungen, die sowohl affektive als auch schizophrene Symptome aufweisen, jedoch weder die Kriterien der Schizophrenie noch die Kriterien einer depressiven / manischen Episode erfüllen.

Nach DSM-V werden keine Untergruppen mehr definiert, da eine eindeutige Zuordnung zu einem der Subtypen nahezu unmöglich ist. Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt ca. 1% (Saha et al., 2005; Tandon et al., 2008). Obwohl sich in vielen epidemiologischen Studien keine geschlechterspezifischen Inzidenzunterschiede finden lassen (Perala et al., 2007), kamen dennoch einige Untersuchungen zu dem Ergebnis einer höheren Inzidenz für Männer als für Frauen (Ratio: 1,4:1) (McGrath et al., 2008; McGrath et al., 2004). Männer erleiden darüber hinaus oftmals einen früheren Krankheitsbeginn und einen schwereren Krankheitsverlauf als weibliche Patientinnen (McGrath et al., 2008; McGrath et al., 2004; Tandon et al., 2008). Prognostisch lässt sich der Krankheitsverlauf schizophrener Patienten schwer voraussagen. Dauer und Intensität der Erkrankung können äußerst individuell verlaufen. Annähernd konnte jedoch festgestellt werden, dass

bei einem Drittel der Erkrankten von einer einmaligen Episode mit völliger Gesundung ausgegangen werden kann, ein Drittel Rückfälle mit häufigen Rehospitalisierungen erleidet und es bei einem weiteren Drittel zu einer Chronifizierung kommt (DeSisto et al., 1995; Harding et al., 1987; Strauss et al., 1985). Da die genaue Pathogenese der Schizophrenie noch weitgehend unbekannt ist, stellt die adäquate Behandlung der Betroffenen auch angesichts der soeben beschriebenen unterschiedlichen Symptomatik nach wie vor eine große Schwierigkeit dar. Deswegen müssen allgemein gültige Empfehlungen ausgearbeitet werden, die ihren Ursprung in klinischen Studien und medizinischen Veröffentlichungen haben.

1.2 Evidenz-basierte Medizin

Der Begriff „*Evidence-based Medicine*“ (im Folgenden: EbM) wurde Anfang der 1990er Jahre von David Sackett, einem kanadischen Mediziner, und seiner damaligen Arbeitsgruppe an der McMaster University in Kanada geprägt. Unter EbM ist eine patientenbezogene medizinische Therapie zu verstehen, die auf der Basis empirisch erwiesener Effektivität gegründet ist. Sie ergibt sich aus dem aktuellen Stand der Wissenschaft auf dem Fundament klinischer Studien und medizinischer Veröffentlichungen (Sackett et al., 2007). Um eine Einschätzung über die Validität der jeweiligen medizinischen Annahme treffen zu können, wurden verschiedene Klassifikationssysteme angefertigt, die den behandelnden Arzt in der Therapie seines Patienten unterstützen sollen. Das höchste Evidenzlevel lässt sich hierbei durch systematische Übersichtsarbeiten randomisiert-kontrollierter Studien erreichen.

Des Weiteren sollte unbedingt auf die Individualität jedes einzelnen Patienten eingegangen und auf die daraus resultierende geeignete Therapie geachtet werden. Es lassen sich nach S. E. Straus und D. L. Sackett Leitlinien aufstellen, die beurteilen sollen, ob die Behandlung für den jeweiligen Patienten als passend angesehen werden kann und die Studienergebnisse auf diesen angewendet werden können (Straus & Sackett, 1999):

Der eigene Patient darf sich nicht zu stark von den Patienten der Studie unterscheiden und die Behandlung muss in der aktuellen Therapiesituation durchführbar sein. Außerdem sollte sich der behandelnde Mediziner immer fragen, welche Nutzen und welche Schäden der Patient aus der Therapie ziehen könnte (Straus & Sackett, 1999).

Um also eine individuell angepasste Evidenz-basierte Therapie des Patienten zu ermöglichen, muss der behandelnde Arzt immer auf dem neusten Stand der Forschung sein. Gerade für den klinisch tätigen Mediziner gewinnen deshalb systematische Übersichtsarbeiten (in Verbindung mit Metaanalysen) zunehmend an Bedeutung, da das Aufspüren der relevanten Literatur in den

unzähligen medizinischen Fachzeitschriften und die darauffolgende Interpretation für einen Mediziner im klinischen Alltag zeitlich nahezu unmöglich ist.

1.3 Systematischer Review, Metaanalyse und die Cochrane Collaboration

Bei einem systematischen Review / einer systematischen Übersichtsarbeit handelt es sich um eine schriftliche Zusammenfassung von Studien, die zu einer bestimmten Fragestellung zur Verfügung stehen, im Sinne einer Sekundärerhebung. Diese herausgefilterten Studien werden systematisch aufbereitet und fakultativ mithilfe statistischer Methoden quantitativ zusammengefasst. Letzteres bezeichnet man als Metaanalyse (Cook et al., 1997; Graf et al., Cochrane Deutschland, 2019; Lühmann et al., Evidenzbasierte Medizin-Netzwerk, 2017).

Der Begriff Metaanalyse wurde 1976 von Gene V. Glass, einem im Jahre 1940 geborenen Psychologen, geprägt. Metaanalysen bieten die Möglichkeit, ein Resümee verschiedener Untersuchungen zu einem wissenschaftlichen Forschungsbereich zu ziehen. Sie verfolgen das Ziel, die Größe eines statistischen Effekts zu schätzen. Das Fundament bildet dabei die Homogenität der Studien (Glass, 1976).

Zeitgleich existieren allerdings auch viele Kritikpunkte an der klassischen Metaanalyse: Sei es das sogenannte Apfel-Birnen-Problem, das die Unvergleichbarkeit verschiedener Studien untereinander beschreibt, oder das sogenannte Garbage-In-Garbage-Out-Problem, welches besagt, dass sich die methodische Qualität der in die Metaanalyse eingehenden Studien oftmals zu stark unterscheidet und den Qualitätskriterien nicht gerecht wird, oder auch der sogenannte Publikationsbias, der kritisiert, dass häufig bevorzugt Studien veröffentlicht werden, deren Ergebnisse signifikant waren. Dennoch überwiegen die positiven Effekte dieser statistischen Berechnungen und sind für den klinischen Alltag unabdingbar.

Eine der bekanntesten und größten Organisationen, die das Ziel einer Evidenz-basierten Medizin verfolgen, ist die sogenannte Cochrane Collaboration. Zu diesem Zweck verfasst die Collaboration systematische Reviews, versucht diese stets auf dem neusten Stand zu halten und veröffentlicht sie (Cochrane Schizophrenia Group Team, 2019). Auch die Untersuchung der Krankheitsbilder aus dem schizophrenen Formenkreis stellt für die Cochrane Collaboration nach wie vor ein zentrales Forschungsgebiet dar, an dem die Reviewgruppe „*Cochrane Schizophrenia Group*“ mit über 800 Reviewern weltweit engagiert arbeitet (Cochrane Schizophrenia Group Team, 2019; Higgins & Green, 2011).

1.4 Pharmakologische Behandlung der Schizophrenie mit Antipsychotika

Die Komplexität der Erkrankung stellt Therapeuten weiterhin vor das Problem der adäquaten Behandlung ihrer Patienten. Die bevorzugte Pharmakotherapie der Schizophrenie stellen heutzutage - sowohl in der Akuttherapie als auch in der Rezidivprophylaxe - Antipsychotika (auch Neuroleptika genannt) dar, deren Wirksamkeit inzwischen durch zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien belegt worden ist (Falkai et al., 2005; Falkai et al., 2006; Kishimoto et al., 2013; Lehman et al., 2004; Leucht, Arbter, et al., 2009; Leucht et al., 2012). Die Auswahlmöglichkeit an verschiedenen Antipsychotika ist groß. Deswegen wird die Behandlung stark auf den jeweiligen Patienten und das Nebenwirkungsprofil der Pharmaka abgestimmt. Ausgehend von der (nicht unumstrittenen) Dopaminhypothese, die besagt, dass eine Verknüpfung zwischen dem Neurotransmitter Dopamin und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises existiert, stimmen alle Antipsychotika in ihrer antagonistischen Wirkung auf postsynaptische Dopamin-D2-Rezeptoren überein. Hierdurch wird eine Hemmung der mesolimbischen Projektionsbahnen erreicht, wodurch sehr wahrscheinlich der antipsychotische Effekt zustande kommt. Die antipsychotische Potenz korreliert dabei mit der Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren (Seeman et al., 1976). Gemessen an dem Antipsychotikum Chlorpromazin, das als Orientierung für die Stärke der Wirkung eines Neuroleptikums gilt, zeigen Wirkstoffe mit einer niedrigen neuroleptischen Potenz eher eine sedierende Wirkung, während Substanzen mit einer eher hohen Potenz vielmehr eine antipsychotische Wirkung entfalten (Miyamoto et al., 2005).

Leider führt die antidopaminerge Wirkung auch zu zahlreichen Nebenwirkungen. Der hemmende Effekt auf den Botenstoff Dopamin, der gleichzeitig im nigrostriatalen System erzielt wird, führt zu extrapyramidalen Störungen (EPMS) wie Akathisie, Dyskinesien und einem parkinsonoidem Bewegungsmuster. Weitere unerwünschte Wirkungen sind zum Beispiel Folgen der Wechselwirkung der Antipsychotika mit dem Dopaminhaushalt im tubero-infundibulären System. Durch die hierdurch hervorgerufene Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Blut kann es zu verschiedenen neuroendokrinen Funktionsstörungen kommen. Außerdem werden von den Patienten auch Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Herzrhythmusstörungen, Schlafstörungen sowie Depressionen gefürchtet (Benkert & Hippus, 2015; Miyamoto et al., 2005).

Bei den Antipsychotika werden in der Literatur oftmals zwei verschiedene Gruppen unterschieden: Die sogenannten Typika - Antipsychotika der ersten Generation - und die sogenannten Atypika - Antipsychotika der zweiten Generation. Die Einteilung erfolgte über das Rezeptorbindungsprofil. Antipsychotika der ersten Generation sollen vorwiegend über den bereits beschriebenen Weg der Dopamin-D2-Rezeptorblockade wirken, während Antipsychotika der zweiten

Generation über serotonerge und dopaminerge, aber auch histaminerge, muskarinische und noradrenerge Rezeptoren wirken sollen (Benkert & Hippus, 2015; Lieberman et al., 2005). Allerdings zeigten einige Studien, dass die meisten Antipsychotika der zweiten Generation sowohl hinsichtlich der Verbesserung der Positivsymptomatik als auch der Negativsymptomatik denen der ersten Generation nicht signifikant überlegen sind. Auch in Bezug auf die Auslösung von EPMS ließ sich bei dem Großteil der Antipsychotika der zweiten Generation keine Überlegenheit gegenüber der ersten Generation feststellen (Leucht, Corves, et al., 2009). Außerdem zeigte sich beispielsweise unter Einnahme von Risperidon, also einem Antipsychotikum der zweiten Generation, ein höherer Prolaktinanstieg als unter der Therapie mit Haloperidol, einem hochpotenten Antipsychotikum der ersten Generation. Unter Leitung des „*European College of Neuropsychopharmacology*“ (ECNP) wurde aufgrund dieser uneindeutigen Klassifikation eine mögliche neue Nomenklatur formuliert, die durch den Wirkmechanismus der Antipsychotika anstatt durch die Indikation geprägt ist: Die sogenannte „*Neuroscience based Nomenclature*“ (NbN) (Zohar et al., 2014). Auch wenn die Einteilung in erste und zweite Generation also aktuell umstritten ist (Benkert & Hippus, 2015; Leucht, Corves, et al., 2009), so folgt diese Arbeit dennoch der historischen Einteilung, da sie immer noch allgegenwärtig in der derzeitigen Literatur zu finden ist.

1.4.1 Antipsychotika der ersten Generation

Mit typischen Antipsychotika lassen sich insbesondere die Positivsymptome der Schizophrenie wie beispielsweise Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Denkstörungen et cetera bekämpfen. Leider zeichnen sich die Substanzen auch durch ein breites Spektrum an Nebenwirkungen aus. Neben zahlreichen anderen unerwünschten Wirkungen spielen besonders die extrapyramidalen Bewegungsstörungen eine große Rolle. Zu den wichtigsten EPMS zählen parkinsonähnliche Beschwerden und Dyskinesien. Einige Studien zeigen, dass diese motorischen Störungen große Auswirkungen auf das subjektive Wohlbefinden der betroffenen Patienten (Browne et al., 1996; Packer et al., 1997; Ritsner et al., 2002) und somit auch oftmals auf die Adhärenz haben können.

1.4.2 Antipsychotika der zweiten Generation

Die Einführung der Antipsychotika der zweiten Generation begann in den 1990er Jahren. Clozapin gilt als erstes Antipsychotikum der zweiten Generation, da bei bestehender antipsychotischer Wirksamkeit keine erwähnenswerten extrapyramidal-motorischen Störungen auffielen. Dieses Antipsychotikum der zweiten Generation wird vor allem bei Therapieresistenz eingesetzt

und von den Leitlinien erst nach zwei erfolglosen Behandlungsversuchen mit anderen Antipsychotika empfohlen. Zu seinen Nebenwirkungen zählt die lebensgefährliche Agranulozytose.

Daraufhin wurde angenommen, dass sich Antipsychotika der zweiten Generation im Allgemeinen durch folgende Charakteristika auszeichnen: Unter ihrer Therapie soll ein niedrigeres Risiko bestehen, extrapyramidale Bewegungsstörungen zu erleiden, als unter der Behandlung mit Antipsychotika der ersten Generation. Des Weiteren soll die niedrigere Affinität zu Dopaminrezeptoren bei gleichzeitig höherer Affinität zu Serotoninrezeptoren eine größere Wirkung auf Negativsymptome wie Affektverflachung, Antriebsmangel, reduzierte Psychomotorik in Mimik und Gestik oder Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen haben (Kinon & Lieberman, 1996). Allerdings gelten diese Eigenschaften inzwischen als äußerst umstritten: In Bezug auf die Auslösung von EPMS ließ sich bei dem Großteil der Antipsychotika der zweiten Generation keine Überlegenheit gegenüber der ersten Generation feststellen. Auch hinsichtlich der Negativsymptomatik ließ sich kein eindeutiger Vorteil der Antipsychotika der zweiten Generation detektieren. Viele Antipsychotika der zweiten Generation zeigen mehr metabolische Nebenwirkungen sowie eine starke Sedierung (Leucht et al., 2013), mit Ausnahme der partiellen Dopaminagonisten Aripiprazol, Cariprazin und Brexpiprazol, die wiederum eher wenig metabolische Nebenwirkungen verursachen. Dennoch hofften durch diese vermeintlichen Verbesserungen viele Psychiater mit Einführung der Antipsychotika der zweiten Generation auf eine effizientere Behandlung der Patienten als auch auf eine verbesserte Zufriedenheit und damit höhere Lebensqualität (Burns & Bale, 2001; Kilian et al., 2004; Naber & Karow, 2001; Naber, Moritz, et al., 2001).

1.5 Lebensqualität

Über die letzten Jahre fand ein großer Umbruch innerhalb der Therapie psychiatrischer Patienten statt: Neben der Symptomreduktion, die eher einer kurzfristigen Betrachtung der Behandlungseffektivität entspricht, trat die sich vielmehr langfristig entwickelnde Lebensqualität (Englisch: „*quality of life*“; im Folgenden oftmals als QoL abgekürzt) in den Vordergrund der Therapie (San et al., 2007; Schaub & Juckel, 2011). Außerdem sollte der Patient in seiner medizinischen Therapie von nun an nicht länger die passive Rolle spielen, sondern aktiv an seiner Behandlung beteiligt werden. Seine Ansichten, Erfahrungen und vor allem seine Zufriedenheit wurden zunehmend wichtiger und sollten in einen „*shared-decision-making*“-Prozess einfließen. Auch die noch oftmals mangelnde Klarheit über Ätiologie und Pathologie vieler psychiatrischer Krankheitsbilder führte dazu, dass Ärzte sich ohnehin - sowohl bei der Diagnose als auch in der Therapie - auf das verlassen mussten, was der Patient berichtet. Die Schizophrenie bildete hierin keine Ausnahme (Awad & Voruganti, 2013). Um die subjektiven Wahrnehmungen und Gedanken als ein Outcome

greifbarer machen zu können, wurden die sogenannten PROs (*patient-reported outcomes*) definiert. Darunter versteht man laut *Food and Drug Administration* (FDA) alle unmittelbaren Berichte eines Patienten über seinen Gesundheitszustand und die damit verbundene Therapie (U.S. Food and Drug Administration Guidance for Industry, 2006). Zu den wichtigsten PROs gehören subjektive Toleranz, Zufriedenheit, Medikamentenbevorzugung, sozialer Funktionsstatus und die Lebensqualität (Awad & Voruganti, 2013). Leider gehen Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises oftmals mit kognitiven Einschränkungen einher (Awad & Voruganti, 2013). Einige Forscher hatten Bedenken, ob schizophrene Patienten aufgrund dieser Denkstörungen überhaupt adäquate Aussagen über ihren Gefühlszustand und ihre Zufriedenheit treffen könnten (Awad & Voruganti, 2000; Voruganti et al., 1998; Wehmeier et al., 2007). Andere Studien zeigten, dass es durchaus eine Korrelation der subjektiv angegebenen Reaktion der Patienten auf die Pharmakotherapie und den messbaren neurobiologischen Änderungen im Dopaminhaushalt der nigrostriatalen Region des Gehirns gibt: Negative subjektive Erfahrungen scheinen mit einer hohen Besetzung der D(2)-Rezeptoren zu korrelieren (de Haan et al., 2000; Voruganti & Awad, 2006). Bereits über die letzten drei Jahrzehnte tauchte die QoL als neues Ideal für die moderne Medizin auf (Bullinger, 2003). Eine verbesserte Lebensqualität gilt sowohl für den Arzt als auch für den Patienten als anzustrebendes Ziel der medizinischen Behandlung, um dem Erkrankten ein erfüllteres und zufriedeneres Leben zu ermöglichen (Eack & Newhill, 2007), da schizophrene Patienten häufig große Verzweiflung und Machtlosigkeit erleben, eine verringerte Produktivität aufweisen und dadurch eine geringere Lebensqualität verspüren (Sartorius, 1997). Der Begriff der QoL ist jedoch sehr schwer zu definieren, Versuche der Operationalisierung des Begriffs unterscheiden sich stark (Hunt, 1997) und die Determinanten der QoL für schizophrene Patienten sind nicht klar erforscht (Awad & Voruganti, 2013; Eack & Newhill, 2007). Laut eines Reviews von Awad et al. (2012) sollte sich der Definition über die Annahme eines biopsychosozialen Konstrukts angenähert werden (Awad & Voruganti, 2012). Eine wörtlichere Definition lieferte Lehman et al.. In seinen Augen setzte sich der Begriff aus dem Wohlbefinden und der Zufriedenheit des Patienten mit seinen Lebensumständen zusammen, sowie seinem Gesundheitszustand und seinen Möglichkeiten, auf verschiedene Ressourcen zuzugreifen (Eack & Newhill, 2007; Lehman et al., 1997). Ein weiteres Diskussionsthema stellte folgende Debatte dar: Einige Forscher waren der Meinung, QoL sei etwas Subjektives, das nur der Patient selbst berichten kann (Awad, Voruganti, et al., 1997; Diener, 1984; Gill & Feinstein, 1994), während andere es für nötig hielten, objektive Indikatoren zu definieren (Atkinson et al., 1997; Eack & Newhill, 2007; Jenkins, 1992). Für die subjektiven Indikatoren spricht, dass die individuelle Perspektive der Patienten wertgeschätzt wird (Corring, 2002), für die objektiven Indikatoren, dass die Messungen unabhängig von Stimmungslage oder kognitiven Defiziten sind (Atkinson et al., 1997; Katschnig, 1997; Eack & Newhill, 2007).

Außerdem wurde darüber gestritten, wie breit das Konzept der QoL gefasst werden soll: Einige Untersucher waren der Ansicht, dass QoL eine globale Erfassung aller Lebenserfahrungen eines Patienten umfassen sollte (Gurin et al., 1960), andere wiederum legten mehr Wert auf Krankheits- und Gesundheitsaspekte (Bergner et al., 1981), weitere konzentrierten sich auf das soziale und materielle Wohlbefinden des Patienten (Baker & Intagliata, 1982; Eack & Newhill, 2007). Jede dieser Definitionen zeigt Validität, aber die großen Unterschiede in den verschiedenen Definitionen brachten Forscher dazu, den Nutzen und die Deutlichkeit des Konzepts zu hinterfragen (Priebe et al., 1998). Aus all diesen unterschiedlichen Konzepten konnte laut Eack et al. in der Veröffentlichung „*Psychiatric Symptoms and Quality of Life in Schizophrenia: A Meta-Analysis*“ (Eack & Newhill, 2007) gefolgert werden, dass die Konzeption sehr breit ist, es aber in der Tat spezifische Parameter gibt: Darunter falle **das generelle Wohlbefinden**, also die Zufriedenheit einer Person mit ihrem Leben als Ganzes. Weiterhin formulierte die Forschungsgruppe einerseits **die objektive QoL**, das sichtbare soziale und materielle Wohlbefinden, andererseits **die subjektive QoL**, also die Zufriedenheit mit dem sozialen und materiellen Wohlbefinden des Patienten. Abschließend gäbe es **die gesundheitsbezogene QoL**, die den Gesundheitszustand und den funktionellen Status des Patienten beschreibe (Eack & Newhill, 2007).

Trotz dieser zahlreichen Annäherungen wäre eine genauere Untersuchung der Lebensqualität wünschenswert, zumal sie auch pharmakoökonomische Vorteile mit sich bringen kann: Da es in der Therapie der Schizophrenie nach wie vor das große Problem der Non-Adhärenz gibt (Garavan et al., 1998; Marder, 1998) und dadurch ein Rückfall wahrscheinlicher wird (Fenton et al., 1997), gilt es als Ziel eine möglichst gute „*medication-adherence*“ zu erreichen. Der Patient, der eine gute subjektive Toleranz gegenüber seinem Medikament erlebt, neigt normalerweise dazu zufriedener zu sein (Fenton et al., 1997; Garavan et al., 1998), eine gute Adhärenz vorzuweisen (Naber, 1995) und zeigt eine starke Medikamentenpräferenz. Dies kann auch in der Entwicklung weiterer Antipsychotika von großem Nutzen sein (Awad & Voruganti, 2013).

2 Problemstellung

Aufgrund der starken Evidenz für die Auswirkungen von psychiatrischen Symptomen auf die subjektive QoL (Gaite et al., 2002; Hansson et al., 2002) waren sich die meisten Forscher einig, dass die Reduktion psychopathologischer Symptome die effektivste Methode sei, um die subjektive QoL des Patienten zu verbessern (Hansson et al., 1999). Leider war für lange Zeit die Medikation mit Antipsychotika, die für eine zielführende Reduktion der Symptome nötig ist, mit schweren Nebenwirkungen behaftet. Einige Studien zeigten, dass gerade die extrapyramidalen Bewegungsstörungen eine signifikant negative Konsequenz auf die subjektive QoL haben (Browne et al., 1996; Packer et al., 1997; Ritsner et al., 2002; Robinson et al., 1999), während andere Studien keinen Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und subjektiver QoL finden konnten (Gerlach & Larsen, 1999; Larsen & Gerlach, 1996). Mit der Einführung der atypischen Antipsychotika war die Hoffnung groß, dass die Behandlung der Schizophrenie - auch in Hinsicht auf die subjektive QoL - effektiver würde, da die Neuroleptika der zweiten Generation ein niedrigeres Risiko aufweisen sollen, EPMS zu induzieren, und die Fähigkeit besitzen sollen, Negativsymptome besser zu bekämpfen (Burns & Bale, 2001; Glazer, 2000; Naber & Karow, 2001; Naber, Moritz, et al., 2001). Doch nur in manchen der Studien, die daraufhin gemacht wurden, um die Auswirkungen antipsychotischer Medikation auf subjektive QoL zu detektieren, zeigte sich eine Überlegenheit der Antipsychotika der zweiten Generation gegenüber der Antipsychotika der ersten Generation in Bezug auf die subjektive QoL (Awad & Voruganti, 1999; Bobes et al., 1998; Colonna et al., 2000; Cook et al., 2002; Franz et al., 1997; Revicki et al., 1999; Voruganti et al., 2002; L. Voruganti et al., 2000). Eine ähnliche Anzahl von Studien konnte diese Überlegenheit nicht nachweisen (Awad, Lapierre et al., 1997; Hamilton et al., 1999; Hamilton et al., 1998; Kilian et al., 2004; Ritsner et al., 2002).

Ziel dieser Untersuchung ist es nun, mithilfe eines systematischen Reviews mit Metaanalyse eine methodische Annäherung an das Thema zu schaffen, um die Beziehung zwischen Antipsychotika und QoL bei schizophrener Erkrankung zu verstehen.

3 Material und Methodik

3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle randomisiert-kontrollierten klinischen Studien (im Folgenden oftmals als RCT abgekürzt), die als primäres oder sekundäres Outcome die Lebensqualität bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis untersuchten. Falls aus der Studie nicht klar hervorging, ob eine Randomisierung stattgefunden hatte, diese jedoch als doppelblind beschrieben wurde, so wurde eine Randomisierung angenommen und die Studie inkludiert. Sowohl doppelt-, einfach- als auch nicht-verblindete Studien wurden eingeschlossen. Studien, bei denen eine Matching-Technik verwendet wurde, wurden ausgeschlossen. Darunter versteht man, dass zwei Gruppen, die ähnliche Merkmale aufweisen, zu unterschiedlichen Themen befragt werden und daraufhin angenommen wird, dass Beobachtungen einer Gruppe auf die andere Gruppe zutreffen. Außerdem wurden Quasi- und Cluster-randomisierte Studien ausgeschlossen. Unter Quasi-Randomisierung ist ein nicht wirklich zufälliges Verfahren, zum Beispiel eine Randomisierung anhand des Geburtstages, zu verstehen. Cluster-Randomisierung beschreibt ein Verfahren, bei dem Gruppen / Cluster anstatt von Individuen per Zufall zugeordnet werden (Lühmann et al., Evidenzbasierte Medizin-Netzwerk, 2017).

Mindestens 80% der Teilnehmer mussten - unabhängig vom Diagnoseschlüssel (ICD, DSM, klinische Diagnose) - die Diagnose Schizophrenie oder eine der Schizophrenie verwandte Erkrankung, wie beispielsweise eine schizophreiforme Störung oder eine schizoaffektive Psychose aufweisen (Definitionen, siehe unter **Tabelle 1**). Stabile Patienten wurden ausgeschlossen. Die Ursache hierfür liegt darin, dass das Ziel unter Therapie vor allem eine Verbesserung der QoL ist, weniger eine Aufrechterhaltung dieser.

Es gab keine Einschränkungen bezüglich des klinischen Settings oder des Alters der Patienten. Die Intervention musste für den Einschluss der jeweiligen Studie aus dem Vergleich mindestens eines Antipsychotikaarms gegen Placebo oder aus dem Vergleich von Antipsychotikum gegen Antipsychotikum bestehen. Eingeschlossen wurden sowohl Antipsychotika der ersten als auch der zweiten Generation. Zum Zeitpunkt der Analyse wurden folgende Antipsychotika zur zweiten Generation gezählt: Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Brexpiprazol, Cariprazin, Clozapin, Iloperidon, Lurasidon, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin. Die unter **Tabelle 2** als „FGA“ / „SGA“ abgekürzten „*first generation antipsychotics*“ / „*second generation antipsychotics*“ beschreiben einen Medikamentenarm in Studien, bei denen mehrere Medikamente der ersten oder zweiten Generation zusammengeworfen wurden, so dass

nicht mehr nachvollziehbar war, welche Outcomes zu welchem Medikament gehören. Bei den im Folgenden als „ANY“ beschriebenen Medikamentenarmen handelt es sich um Gruppen, bei denen mehrere Antipsychotika (zum Beispiel einer Klasse) zusammengeworfen wurden, so dass auch hierbei nicht mehr nachvollziehbar war, welche Outcomes zu welchem Medikament gehören. Um sogenannte *Carry-Over*-Effekte zu vermeiden, wurden bei *Cross-Over*-Studien nur Ergebnisse bis zum ersten Wechsel der Medikation verwendet. Bezüglich der Dauer der Therapie gab es keine Einschränkungen. Sowohl fixe als auch flexible Dosierungen - hierbei wurden die Dosierungen individuell durch den Therapeuten titriert - wurden akzeptiert. Die fixen Dosierungen mussten innerhalb des durch Gardner et al. (2010) definierten Dosierungsbereich liegen (Gardner et al., 2010). Ausnahmen bildeten Kinder und Jugendliche, ältere Patienten sowie Patienten mit vorwiegender Negativsymptomatik, bei denen der Dosierungsbereich unterschritten werden durfte, genauso wie therapieresistente Patienten, bei denen eine Überschreitung akzeptiert wurde. Im Falle einer Studie mit mehreren Behandlungsarmen mit unterschiedlichen Dosierungen wurden diese Arme unter Verwendung adäquater Formeln sammelnd zusammengefasst (Higgins & Green, 2011).

3.2 Suchstrategie und Studienselektion

Die Literatursuche umfasste die folgenden Datenbanken: „Biosis“, „Clinicaltrials.gov“, „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL), „Embase“, „Medline“, „PsycINFO“, „Pubmed“ und „WHO International Trial Registry“. Zusätzlich wurden die Datenbanken „www.clinicaltrials.gov“ als auch die der „Food and Drug Administration“ (FDA) nach weiteren Daten, die möglicherweise nicht in der Originalpublikation auftauchten, durchforstet. Die Ergebnisse der Suche wurden von zwei unabhängigen Reviewern auf folgende Kriterien gescreent:

- Randomisiert-kontrollierte Studie
- Therapie mit einem Antipsychotikum im Vergleich zu einem anderen Antipsychotikum oder Placebo
- > 80% der Teilnehmer leiden an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis

Es gab keine Einschränkungen bezüglich der Sprache. Allerdings wurden Studien vom chinesischen Festland ausgeschlossen, da diese Studien häufig methodische Probleme aufweisen (Tong et al., 2018). (Die jeweiligen Suchbegriffe können unter dem Gliederungspunkt **10 Suchbegriffe** begutachtet werden.)

3.3 Verbesserung der Lebensqualität als Outcome-Parameter

Die Studien, die alle genannten Einschlusskriterien erfüllten, wurden auf den relevanten Outcome der Lebensqualität hin gescreent. Die inkludierten Studien messen die Lebensqualität anhand von verschiedenen Skalen, dabei wurden allerdings nur Summenscores, - aus mehreren Items bestehend, die anschließend addiert werden - nicht aber einzelne Subscores - Scores, die Teil eines größeren Gesamtscores sind - miteingeschlossen.

3.4 Datenextraktion

Im Rahmen eines großen Projekts wurde zur Fehlervermeidung die Datenextraktion jedes RCTs von jeweils zwei Reviewern unabhängig voneinander nach einem standardisierten Prozess durchgeführt und in eine „*Microsoft-Access*“-Datenbank eingegeben. Falls Unklarheiten auftauchten, wurde ein dritter Reviewer mit einbezogen und das Problem diskutiert. Wenn weiterhin Uneinigkeiten bestanden, wurde noch ein weiteres Mitglied in die Diskussion einbezogen oder gegebenenfalls die Autoren der Originalpublikation kontaktiert, um die Anforderungen an einen qualitativ hochwertigen Review zu erfüllen.

Je nach Verfügbarkeit wurden möglichst die auf einer echten „*intention-to-treat*“(ITT)-Analyse beruhenden Ergebnisse verwendet. Zweite Wahl bildete die sogenannte modifizierte ITT. Modifikation dieser Analyseart können beispielsweise sein, dass nur Patienten, die mindestens einmal die Studienintervention erhalten haben, in die Analyse aufgenommen werden. Falls keine ITT vorhanden war, wurden Ergebnisse aus einer „*Completer analysis*“-Analyse verwendet - ein Analyseverfahren, das im Gegensatz zur ITT-Analyse nur Patienten mit einbezieht, die bis zum Ende der Studie teilgenommen haben. Bezüglich der statistischen Methoden der Datenanalysen wurden Daten von „*Mixed Models for Repeated Measurements*“(MMRM)-Analysen Daten von „*Last Observation Carried Forward*“(LOCF)-Analysen vorgezogen.

Falls unterschiedliche Datensätze vorlagen, wurden die Daten nach der folgenden Rangliste verwendet: An erster Stelle standen Daten, die unmittelbar von der Pharmafirma selbst stammten. Daran schlossen sich Daten an, die aus der FDA-Datenbank extrahiert wurden. Daten aus der Originalpublikation standen an dritter und Daten von „*www.clinicaltrials.gov*“ an vierter Stelle.

Schließlich wurden die Daten noch einmal selbstständig aufbereitet, analysiert und daraufhin die statistischen Berechnungen durchgeführt.

3.5 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde von jeweils zwei Reviewern unabhängig voneinander mit dem „*Risk of bias tool*“ der Cochrane Collaboration, welches in ihrem Handbuch zur Verfügung steht, bewertet (Higgins & Green, 2011).

Hierbei wurde benotet, wie die Prozedur der Randomisierung und des „*Allocation Concealments*“ durchgeführt wurde. Studien mit einem hohen Risiko in den Bias-Items „Randomisierung“ und „*Allocation Concealment*“ wurden von vornherein ausgeschlossen. Oftmals allerdings wurden die Verfahren nicht (detailliert) beschrieben. Diese werteten wir als „unklar“.

Außerdem wurde analysiert, ob und wie eine Einzel- oder Doppelverblindung (Verblindung von Patient und Personal sowie Verblindung der Rater) stattfand und ob diese aufrecht erhalten werden konnte.

Des Weiteren wurde untersucht, ob unvollständige Ergebnisdaten oder eine selektive Berichterstattung vorliegen oder andere Bias auszumachen sind. Andere Bias wären beispielsweise vorhanden, wenn eine Studie frühzeitig abgebrochen wurde, wenn Hinweise bestehen, dass die Autoren Ergebnisse fälschen, eine signifikante Imbalance der Baselinewerte (zum Beispiel in der „*Positive and Negative Syndrome scale*“ (PANSS), die die Symptomschwere schizophrener Patienten misst) vorhanden ist oder andere klare methodische Probleme vorliegen.

Jedem dieser einzelnen Items wurde dazu eine Note zugeteilt, je nachdem ob ein hohes, unklares oder niedriges Risiko für einen systematischen Fehler vorliegt. Ein hohes Biasrisiko ergab sich bei inadäquater oder inkorrektur Methode der Biasvermeidung. Ein niedriges Biasrisiko erreichten Studien, die eine adäquate Methode zur Vermeidung von Bias anwendeten. Als unklar wurden Studien bewertet, die nicht genügend Daten lieferten, um das Biasrisiko bewerten zu können (Higgins & Green, 2011). Zur Analyse wurden primär die Daten der Originalpublikationen genutzt. Falls sich unzureichende Informationen fanden, wurden die Autoren oder Firmen kontaktiert und um weiterführende Informationen gebeten.

3.6 Statistische Analyse

3.6.1 Datentyp

Die hier vorliegenden Daten wurden als kontinuierliche Daten behandelt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Skalen der jeweiligen Studien zu erreichen, wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen mit einem 95%-KI gebildet. Hierzu wird der Mittelwert der

Kontrollgruppe vom Mittelwert der Interventionsgruppe abgezogen und schließlich durch die gepoolte Standardabweichung geteilt (Higgins & Green, 2008).

Falls keine Standardabweichung angegeben war, wurde diese mithilfe des KI, des p-Wertes oder mithilfe des Standardfehlers berechnet. Wenn auch diese Werte nicht auszumachen waren, wurde die Standardabweichung aus dem Mittelwert der Standardabweichung der übrigen Studien berechnet. Miteinbezogen wurden Mittelwertsänderungen in Bezug zum Anfang der Studie als auch reine Mittelwerte nach Studienabschluss. Falls beides vorhanden war, so wurden Mittelwertsänderungen bevorzugt.

Aufgrund möglicher Heterogenität zwischen den inkludierten Studien, die beispielsweise durch die Verwendung vieler unterschiedlicher Skalen auftreten kann, wurde mithilfe des Random-Effects-Modells gemäß der Simonian et al. (1986) eine gepoolte Effektstärke berechnet (DerSimonian & Laird, 1986), welches im Gegensatz zum Fixed-Effects-Modell die Variabilität der Studien mitberücksichtigt.

3.6.2 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Die graphische Darstellung erfolgte mittels Forest-Plots. Hierunter versteht man die Auftragung aller einzelnen Ergebnisse der inkludierten Studien eines systematischen Reviews und des Ergebnisses der kombinierten Analyse (Lühmann et al., Evidenzbasierte Medizin-Netzwerk, 2017; Graf et al., Cochrane Deutschland, 2019). Forest-Plots können eine visuelle Begutachtung der Heterogenität ermöglichen.

Bei den hier dargestellten Vergleichen entspricht bei den Vergleichen zwischen Placebo und Antipsychotika ein Wert auf der linken Seite einer Überlegenheit der Antipsychotika, ein Wert auf der rechten Seite einer Überlegenheit von Placebo. Bei dem Vergleich zwischen Antipsychotika der ersten und der zweiten Generation, entspricht ein Wert auf der linken Seite einer Überlegenheit der SGA, ein Wert auf der rechten Seite einer Überlegenheit der FGA. Bei den Einzelvergleichen der Antipsychotika wiederum zeigt ein Wert auf der linken Seite eine Überlegenheit der Vergleichsmedikamente an, ein Wert auf der rechten Seite hingegen eine Überlegenheit des Antipsychotikums.

Die horizontale Linie einer jeden Studie gibt das 95%-KI an. Das darauf befindliche schwarze Kästchen spiegelt durch seine Größe die Fallzahl des Vergleiches der Studie wider. Ein größeres Kästchen zeigt also im Gegensatz zu einem kleineren Kästchen im Allgemeinen eine Studie an, die mehr Studienteilnehmer hatte, und ein schmaleres KI. Diese größere statistische Aussagekraft fließt am Ende auch mit einem größeren Anteil in das gepoolte Ergebnis mit ein.

3.6.3 Heterogenität

Heterogenität kann durch hohe klinische oder methodische Unterschiede zwischen den einzelnen Studien entstehen. Sie zeigt auf, dass sich die Therapieeffekte der inkludierten Studien unterscheiden und kann Hinweise über die Sinnhaftigkeit einer metaanalytischen Betrachtung liefern. Diese Arbeit wurde mithilfe der visuellen Inspektion des bereits erläuterten Forest-Plots sowie durch die Anwendung des Chi²-Tests und die Bestimmung des I²-Wertes auf Heterogenität untersucht. Der Chi²-Test gibt an, ob die Heterogenität zufällig oder nicht zufällig besteht und ob sie statistisch signifikant ist ($p < 0,05$). Der I²-Wert quantifiziert mithilfe eines Prozentranges die Heterogenität.

In Fällen, in denen ein beträchtliches Maß an Heterogenität anzunehmen war, wie sie in der Regel bei einem Prozentrang von über 50 Prozent definiert wurde (Higgins et al., 2003), wurde nach möglichen Fehlerquellen gesucht und diese gegebenenfalls beseitigt, um eine niedrigere Heterogenität zu erreichen.

3.6.4 Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen erfolgten jeweils für die Vergleiche Placebo versus Antipsychotikum und FGA versus SGA, da aufgrund der geringen Datenlage der Einzelvergleiche der Antipsychotika Sensitivitätsanalysen nicht sinnvoll waren. Eine Sensitivitätsanalyse erfolgte, indem anstelle eines Random-Effects-Modells ein Fixed-Effects-Modell zur Berechnung der gepoolten Effektstärke angewandt wurde.

Außerdem wurden die Vergleiche auf Veränderungen unter Ausschluss von Studien, die kürzer als drei Wochen waren, untersucht. Grund hierfür war, dass die QoL oftmals als langfristige Veränderung gesehen wird beziehungsweise über einen längeren Zeitraum begutachtet werden muss, um adäquate Aussagen darüber treffen zu können. So werden beispielsweise auch bei den Lebensqualitätsskalen „*Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale*“ (QLS) oder „*Quality of Life in General Short Form 36 Health Survey*“ (SF-36), im Folgenden unter 4.3.5 und 4.3.10 erläutert, Fragen in Bezug auf die letzten vier Wochen gestellt (Heinrichs et al., 1984; Ware & Sherbourne, 1992).

Unter Berücksichtigung, dass Studien unter drei Wochen nur eine eingeschränkte Aussagekraft bezüglich der Veränderung der Lebensqualität haben dürften, wurden zu diesem Vergleich die entsprechenden Studien ausgeschlossen.

Außerdem wurde untersucht, ob und wie sich die Zugehörigkeit zu einem offenen oder doppelverblindeten Studiendesign auswirkt. Nur die Studien, die ein adäquates Verfahren zu

Doppelverblindung aufwiesen, wurden in die Sensitivitätsanalysen des doppelverblindeten Studiendesigns eingeschlossen, nicht aber diejenigen Studien, die sich zwar als doppelblind beschrieben waren, aber keine weitere Erläuterung dazu lieferten (vergleiche **Tabelle 2**).

Zu einem weiteren Vergleich wurden die Skalen, die nicht explizit die Lebensqualität messen, ausgeschlossen (vergleiche Beschreibung der Skalen unter **4.2 Verwendete Skalen zur Erfassung der Lebensqualität**): Der „*Client Satisfaction Questionnaire*“ (CSQ) sowie der „*Medication Satisfaction Questionnaire*“ (MSQ) messen eher die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie als die QoL (Attkinsson et al., 2008 & 2012; ISCDD, 2017). Die „*Drug Attitude Inventory*“ (DAI) wurde ursprünglich dazu verwendet die Adhärenz zu messen (Hogan et al., 1983; Lambert & Naber, 2004). Der „*Subjective Well-being under Neuroleptics*“ (SWN) wiederum misst eher das subjektive Wohlbefinden des Patienten unter neuroleptischer Therapie anstelle der QoL (Naber, Moritz, et al., 2001). Die „*Vitality Plus Scale*“ (VPS) soll die potentielle Verbesserung des Wohlbefindens in Verbindung mit körperlicher Ertüchtigung messen (Myers et al., 1999).

3.6.5 Subgruppenanalysen

Bei einer Subgruppenanalyse wird die Wirkung einer Intervention auf eine bestimmte vorher festgelegte Untergruppe geprüft. Hierzu wird diese einzeln untersucht und eine gepoolte Effektstärke berechnet. Im Anschluss können diese Effektstärken mit der Primäranalyse verglichen und potentielle Einflüsse der Zugehörigkeit zu einer Subgruppe detektiert werden (Higgins & Green, 2008). In dieser Analyse wurden folgende Subgruppen untersucht:

- behandlungsresistente Patienten
- Kinder und Jugendliche (Alter unter 18 Jahren)
- Senioren (wie in den Originalstudien definiert)
- Patienten mit der ersten schizophrenen Episode
- Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik (wie in den Originalstudien definiert)
- Patienten mit Substanzmissbrauch

Da erkrankte Kinder eine spezielle Patientengruppe darstellen - eine derartig frühe Erkrankung ist ungewöhnlich, weil sie noch in der Entwicklung befindlich sind (Lambert, 2001; Remschmidt et al., 1994; Tolbert, 1996), das Krankheitsbild in dieser Patientengruppe damit weniger erforscht und korreliert mit einem wohl besonders schweren Krankheitsverlauf (Clemmensen et al., 2012; Eggers & Bunk, 1997) - wurden die Analysen nocheinmal separat mit ausschließlich erwachsenen Patienten dargestellt, um zu sehen, ob und wie sich die Ergebnisse darunter verändern. Die Subgruppenanalysen wurden für die Vergleiche zwischen Placebo versus Antipsychotikum und FGA

versus SGA gemacht, da Subgruppenanalysen bei den Einzelvergleichen der Antipsychotika aufgrund der geringen Datenlage nicht sinnvoll waren.

3.6.6 Publikationsbias

Zur visuellen Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines Publikationsbias wurden Funnel-Plots gewählt. Ein Publikationsbias tritt auf, wenn nur diejenigen Daten veröffentlicht werden, die eine Überlegenheit der untersuchten Intervention beziehungsweise die nicht den erwünschten Effekt zeigen (Higgins & Green, 2008). Der Funnel-Plot erhält seinen Namen durch sein trichterförmiges Aussehen („*funnel*“ bedeutet auf Deutsch „Trichter“). Es handelt sich dabei um ein Streudiagramm (also die graphische Darstellung von Wertepaaren zweier statistischer Eigenschaften), in dem die logarithmierte Effektstärke gegen den Standardfehler aufgetragen wird (Lühmann et al., Evidenzbasierte Medizin-Netzwerk, 2017; Graf et al., Cochrane Deutschland, 2019). Mögliche Asymmetrien können ein Hinweis auf einen Publikationsbias sein. Eine Einschätzung des Publikationsbias ist erst ab zehn Vergleichen möglich.

3.6.7 Software

Zur statistischen Auswertung wurden die Software „*RStudio*“-Version 1.1.383 und die „*R*“-Version 3.4.2 mit den Paketen „*readxl*“, „*netmeta*“, „*tidyverse*“, „*rJava*“ und „*xlsx*“ verwendet. Die Datenextraktion geschah mithilfe einer in „*Microsoft Access*“-Version 2013 erstellten Datenbank. Das Prisma Diagramm wurde mithilfe von „*Microsoft Visio 365*“ erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Literatursuche und Charakteristika der inkludierten Studien

Mit der bereits erläuterten Suchstrategie konnten bis zum 30. Juni 2018 1640 relevante Publikationen identifiziert werden, deren Studienteilnehmer an einer Schizophrenie oder an einer der Schizophrenie verwandten Störung litten. Von diesen stellten 61 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 19614 Patienten Daten zur Lebensqualität zur Verfügung, die somit in diese Arbeit eingeschlossen werden konnten und schließlich in diese Metaanalyse miteinfließen. Das Vorgehen zur systematischen Literaturrecherche kann aus **Abbildung 1** herausgelesen werden. Die Zeitspanne der Veröffentlichungen dieser Studien erstreckt sich von 1997 bis 2017; die Studiendauer betrug zwischen zwei bis 104 Wochen.

Das Kriterium der Verblindung verteilte sich wie folgt auf die inkludierten Studien: 26 (42,6%) wiesen eine Doppelverblindung auf, drei (5,0%) eine einfache Verblindung und 19 (31,1%) waren nicht verblindet. Bei den übrigen Studien verblieb das Verfahren der Verblindung unklar.

51 (83,6%) Studien verwendeten als Diagnoseklassifikationssystem DSM-IV. 13 (21,3%) davon benutzten die DSM-IV-TR(Textrevisison)-Version, eine überarbeitete Version des DSM-IV. Fünf (8,2%) der inkludierten Studien enthielten das Diagnoseklassifikationssystem DSM-III-R(Revision). Zwei (3,3%) der eingeschlossenen Studien verwendeten ICD-10. Bei drei (5,0%) der Studien wurde kein Diagnoseklassifikationssystem verwendet, sondern eine klinische Diagnose gestellt.

In 22 (36,1%) der Studien befanden sich die Patienten in rein stationärer Behandlung, 27 (44,3%) der Studien schlossen sowohl Patienten in stationärer als auch in ambulanter Therapie mit ein, sechs (9,8%) wiesen Patienten in ausschließlich ambulanten klinischem Setting auf. Sechs Studien (9,8%) lieferten keine Information darüber, in welchem Setting sich die Patienten befanden. Weitere Details können aus der folgenden **Tabelle 2** herausgelesen werden.

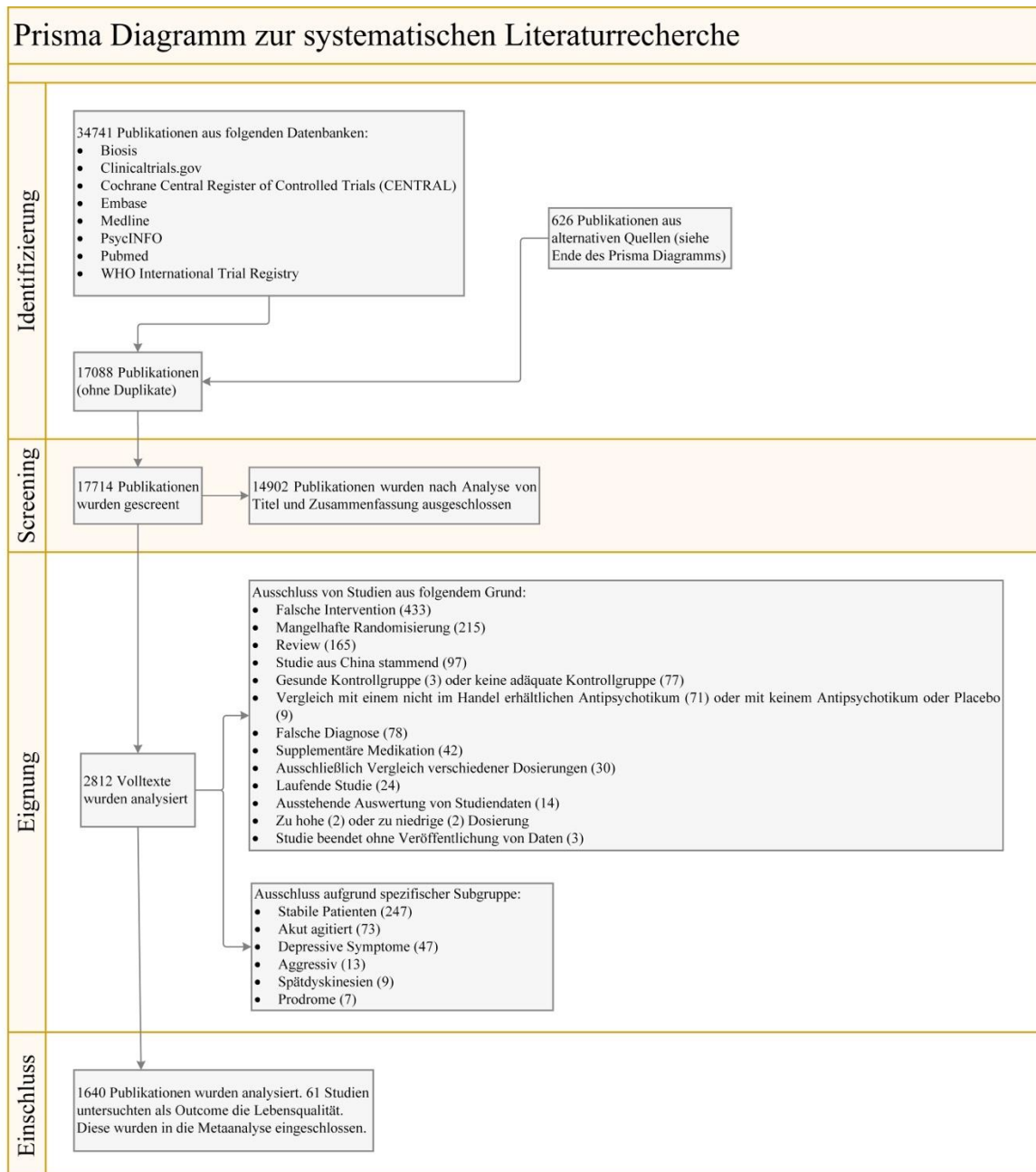


Abbildung 1: Prisma Diagramm zur systematischen Literaturrecherche (Stovold et al., 2014); (zusätzlich wurden die folgenden Quellen nach weiteren einzuschließenden Studien durchsucht: Adams et al., 2013; Adams et al., 2014; Asenjo et al., 2010; Chakrabarti et al., 2007; Fenton et al., 2007; Hartung et al., 2015; Lacey & Jayaram, 2015; Leucht & Hartung, 2002; Leucht & Hartung, 2005; Marques et al., 2004; Matar & Almerie, 2007; Mothi & Sampson, 2013; Shen et al., 2012; Soares et al., 1999; Wahlbeck et al., 1999; Wang & Sampson, 2014)

Tabelle 2: Charakteristika der inkludierten Studien (Die Anzahl der gesamten Studienteilnehmer kann sich in einigen Fällen von den Zahlen der Frauen und Männer unterscheiden, da teilweise bei der Angabe der Geschlechterverteilung nicht alle randomisierten, sondern nur die analysierten Teilnehmer miteinbezogen wurden.)

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
Adrianzen et al., 2008	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SF-36</p> <p>Studiendauer (Wochen): 36</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer: n=71</p> <p>Diagnose: „<i>esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme</i>“ (Adrianzen et al., 2008)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=43 • Frauen n=28 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=k.A. • Durchschnittliches Alter (Jahre): 31,84 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=k.A. • Durchschnittliches Alter (Jahre): 28,9 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
AstraZeneca 5077IL/0031, 2005	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: einfach</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 10</p>	<p>Studienteilnehmer: n=260</p> <p>Diagnose: „<i>treatment-resistant schizophrenia</i>“ (AstraZeneca 5077IL/0031, 2005)</p>	<p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 571,2 • n=130 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 41 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	Setting: k.A.	Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=206 • Frauen n=54 Subgruppe: behandlungsresistente Patienten	Chlorpromazin: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 1040,4 • n=130 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Avasthi et al., 2001	Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren Verblindung: keine Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS Studiendauer (Wochen): 12 Setting: ambulant und stationär	Studienteilnehmer n=27 Diagnose: „schizophrenia“ (Avasthi et al., 2001) Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=k.A. • Frauen n=k.A. 	Haloperidol: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 12,5 • n=10 • Durchschnittliches Alter (Jahre): k.A. • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. Olanzapin: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 12,5 • n=17 • Durchschnittliches Alter (Jahre): k.A. • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Breier et al., 2005	Zuordnung: randomisiert Verblindung: Beschreibung als „double-blind“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu	Studienteilnehmer n=548	Olanzapin: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 15,27 • n=277

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 28</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Diagnose: „schizophrenia“ (Breier et al., 2005)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=352 • Frauen n=196 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,1 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 16,2 <p>Ziprasidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 115,96 • n=271 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 15,4
Carriere et al., 2000	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 16</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=199</p> <p>Diagnose: „paranoid schizophrenia or schizophreniform disorders“ (Carriere et al., 2000)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=136 • Frauen n=63 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 700 • n=94 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 31,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 7,22 <p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 17,5 • n=105 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 30 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 6,69

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
Citrome, 2013	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „<i>double-blind</i>“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SQLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=298</p> <p>Diagnose: „<i>schizophrenia</i>“ (Citrome, 2013)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=228 • Frauen n=70 	<p>Cariprazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 5,2 • n=151 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,3 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=147 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,7 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11
Colonna et al., 2000	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 52</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=489</p> <p>Diagnose: „<i>subchronic or chronic schizophrenia with acute exacerbation</i>“ (Colonna et al., 2000)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=327 • Frauen n=161 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 605 • n=370 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,07 <p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 14,6 • n=119

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 39,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 13
Conley et al., 2005	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „double-blind“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 12</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=38</p> <p>Diagnose: „<i>treatment-resistant population of people with schizophrenia</i>“ (Conley et al., 2005)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=30 • Frauen n=8 <p>Subgruppe: behandlungsresistente Patienten</p>	<p>Fluphenazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 13,2 • n=13 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 44,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 463,6 • n=12 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 43,7 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 4,31 • n=13 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 46,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
Coppola et al., 2011	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SF-36</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=135</p> <p>Diagnose: „schizophrenia [...] acute exacerbation“ (Coppola et al., 2011)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=93 • Frauen n=41 	<p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 6 • n=70 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 15,3 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=65 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,5 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,9
Davidson et al., 2007	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SQLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=376</p> <p>Diagnose: „acute episode of schizophrenia“ (Davidson et al., 2007)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=258 • Frauen n=111 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 10 • n=128 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,5 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,9 <p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 9 • n=125

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11 Placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=123 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,8
de Boer et al., 2011	Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren Verblindung: keine Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN Studiendauer (Wochen): 6 Setting: ambulant und stationär	Studienteilnehmer n=44 Diagnose: „schizophrenia [...] or related psychotic disorders“ (de Boer et al., 2011) Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=36 • Frauen n=8 	Aripiprazol: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 12,6 • n=23 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 29,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. Risperidon: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 3,2 • n=21 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 29 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
de Haan et al., 2003	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „double-blind“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=24</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“ (de Haan et al., 2003)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=23 • Frauen n=1 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 2,5 • n=12 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 21 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 1,21 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 7,5 • n=12 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 21 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 1,41
de Oliveira et al., 2009	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SF-36</p> <p>Studiendauer (Wochen): 8</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n=99</p> <p>Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder“ (de Oliveira et al., 2009)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=54 • Frauen n=45 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 19,4 • n=66 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 34,5 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12 <p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 10,1 • n=33

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 34,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,5
Durgam et al., 2015	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „double-blind“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SQLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=617</p> <p>Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“ (Durgam et al., 2015)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=390 • Frauen n=227 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 10 • n=152 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 39,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,4 <p>Cariprazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 4,51 • n=312 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,25 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,05 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=153 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,2

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,5
Findling et al., 2008	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: (P)Q-LES-Q</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=302</p> <p>Diagnose: „<i>Subjects 13 to 17 years old with a [...] diagnosis of schizophrenia [...]</i>“ (Findling et al., 2008)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=171 Frauen n=131 <p>Subgruppe: Kinder und Jugendliche</p>	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 18,99 n=202 Durchschnittliches Alter (Jahre): 15,5 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 1,35 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 n=100 Durchschnittliches Alter (Jahre): 15,4 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 1,5
Findling et al., 2015	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: (P)Q-LES-Q</p> <p>Studiendauer (Wochen): 8</p> <p>Setting: k.A.</p>	<p>Studienteilnehmer n=306</p> <p>Diagnose: „<i>Subjects ages 12-17 years with a current [...] diagnosis of schizophrenia [...]</i>“ (Findling et al., 2015)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=191 	<p>Asenapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 7,6 n=204 Durchschnittliches Alter (Jahre): 15,3 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Placebo:</p>

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
		<ul style="list-style-type: none"> • Frauen n=115 Subgruppe: Kinder und Jugendliche	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=102 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 15,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Goldman et al., 2017	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR Skala zur Erfassung der Lebensqualität: (P)Q-LES-Q Studiendauer (Wochen): 6 Setting: stationär	Studienteilnehmer n=327 Diagnose: „Adolescents with Schizophrenia [...] aged 13-17 years“ (Goldman et al., 2017) Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=118 • Frauen n=208 Subgruppe: Kinder und Jugendliche	Lurasidon: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 59,81 • n=214 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 15,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. Placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=113 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 15,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Grootens et al., 2011	Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen	Studienteilnehmer n=74 Diagnose: „schizophrenia, schizoaffective disorder, or	Olanzapin: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 14 • n=35

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Verblindung: Beschreibung als „<i>double-blind</i>“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 8</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p><i>schizophreniform disorder</i>“ (Grootens et al., 2011)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=61 • Frauen n=13 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 23,1 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Ziprasidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 104 • n=39 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 24,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Gureje et al., 2003	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 30</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=65</p> <p>Diagnose: „<i>schizophrenia, schizoaffective disorder, or schizophreniform disorder</i>“ (Gureje et al., 2003)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=38 • Frauen n=27 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 17,2 • n=32 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 35,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 6,6 • n=33 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 34,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
Jerrell, 2002	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: CSQ</p> <p>Studiendauer (Wochen): 52</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=108</p> <p>Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder“ (Jerrell, 2002)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=68 • Frauen n=40 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 14,61 • n=30 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 34,1 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 5,67 • n=36 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,56 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Jones et al., 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: einfach</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 52</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=227</p> <p>Diagnose: „schizophrenia, schizoaffective disorder, or delusional disorder“ (Jones et al., 2006)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=154 • Frauen n=73 	<p>FGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=118 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,5 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 13,3 <p>SGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=109

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,9 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 14,4
Kahn et al., 2008	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: MANSA</p> <p>Studiendauer (Wochen): 52</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=498</p> <p>Diagnose: „<i>first-episode [...] schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder</i>“ (Kahn et al., 2008)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=298 • Frauen n=200 <p>Subgruppe: Patienten mit der ersten schizophrenen Episode</p>	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 450,8 • n=104 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 25,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 3 • n=103 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 25,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 12,6 • n=105 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 26,3

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 498,6 • n=104 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 26,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Ziprasidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 107,2 • n=82 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 26,7 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Kane et al., 2007	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „double-blind“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SF-36</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p>	<p>Studienteilnehmer n=300</p> <p>Diagnose: „Treatment-Resistent Schizophrenia“ (Kane et al., 2007)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=208 • Frauen n=92 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 28,8 • n=154 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 42,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Perphenazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 39,1

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	Setting: k.A.	Subgruppe: behandlungsresistente Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • n=146 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 41,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Kennedy et al., 2003	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „double-blind“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=117</p> <p>Diagnose: „schizophrenia or related psychotic disorder [...] at least 60 years of age“ (Kennedy et al., 2003)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=45 • Frauen n=72 <p>Subgruppe: Senioren</p>	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 9,4 • n=34 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 65,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 11,9 • n=83 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 66 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Kerwin et al., 2007	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p>	<p>Studienteilnehmer n=555</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“ (Kerwin et al., 2007)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p>	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 18,7 • n=284 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,1

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 26</p> <p>Setting: ambulant</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Männer n=332 • Frauen n=223 	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 9,8 <p>ANY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=271 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 9,6
Kinon et al., 2004	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: klinische Diagnose</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: DAI</p> <p>Studiendauer (Wochen): 3</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=100</p> <p>Diagnose: „schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder“ (Kinon et al., 2004)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=71 • Frauen n=29 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 15,7 • n=48 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 39,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 18,8 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 17,1 • n=52 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 39,03 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 17,94
Kinon et al., 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p>	<p>Studienteilnehmer n=346</p>	<p>Olanzapin:</p>

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 26</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Diagnose: „Schizophrenia or Schizoaffective Disorder With Prominent Negative Symptoms“ (Kinon et al., 2006)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=228 • Frauen n=118 <p>Subgruppe: Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 15,6 • n=171 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 41,67 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 17,57 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 455,8 • n=175 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,45 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 17,78
Kongsakon et al., 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 24</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n=276</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“ (Kongsakon et al., 2006)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=156 • Frauen n=120 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 8,7 • n=132 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 31,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 10,2 • n=144 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,7

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Kostakoglu et al., 2001	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: VPS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=30</p> <p>Diagnose: „acute schizophrenia“ (Kostakoglu et al., 2001)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=17 Frauen n=13 	<p>Chlorpromazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 388 n=10 Durchschnittliches Alter (Jahre): 35,6 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 9,4 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 12,5 n=20 Durchschnittliches Alter (Jahre): 30 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 10,1
Kryzhanovskaya et al., 2009	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: CHQ</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=107</p> <p>Diagnose: „13 to 17 years with schizophrenia“ (Kryzhanovskaya et al., 2009)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=75 Frauen n=32 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 11,1 n=72 Durchschnittliches Alter (Jahre): 16,1 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 3,6 <p>Placebo:</p>

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
		Subgruppe: Kinder und Jugendliche	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=35 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 16,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 2,9
Laborde et al., 2000	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 26</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=125</p> <p>Diagnose: „<i>chronic or subchronic schizophrenia</i>“ (Laborde et al., 2000)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=k.A. • Frauen n=k.A. 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 15 • n=66 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 34,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Zotepin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 225 • n=59 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 33,5 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Laties et al., 2015	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p>	<p>Studienteilnehmer n=1098</p> <p>Diagnose: „<i>schizophrenia or schizoaffective disorder</i>“ (Laties et al., 2015)</p>	<p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 386,3 • n=596

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Q-LES-Q</p> <p>Studiendauer (Wochen): 104</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=646 • Frauen n=452 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 3,2 • n=502 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Lecrubier et al., 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 26</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=174</p> <p>Diagnose: „schizophrenia residual, disorganized, or catatonic [...] primary negative symptoms“ (Lecrubier et al., 2006)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=124 • Frauen n=50 <p>Subgruppe: Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik</p>	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 150 • n=70 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,33 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 20 • n=70 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,08

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			Placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=34 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 15,42
Lewis et al., 2006	Zuordnung: randomisiert Verblindung: einfach Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS Studiendauer (Wochen): 52 Setting: ambulant und stationär	Studienteilnehmer n=136 Diagnose: „ <i>Resistant Schizophrenia [...] and related disorders [...] poor clinical response</i> “ (Lewis et al., 2006) Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=93 • Frauen n=43 Subgruppe: behandlungsresistente Patienten	Clozapin: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 333 • n=67 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 13 SGA: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=69 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,9 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 13,6
Lieberman et al., 2003	Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen	Studienteilnehmer n=263 Diagnose: „ <i>first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder,</i>	Haloperidol: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 4,4 • n=132

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Verblindung: Beschreibung als „double-blind“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SF-36</p> <p>Studiendauer (Wochen): 12</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p><i>and schizoaffective disorder</i>“</p> <p>(Lieberman et al., 2003)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=215 • Frauen n=48 <p>Subgruppe: Patienten mit der ersten schizophrenen Episode</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 24 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 1,2 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 9,1 • n=131 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 23,5 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 1,2
Lieberman et al., 2005	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 78</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=1460</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“</p> <p>(Lieberman et al., 2005)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=1080 • Frauen n=380 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 20,1 • n=336 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Perphenazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 20,8 • n=261 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 543,4 • n=337 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,9 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 3,9 • n=341 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Ziprasidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 112,8 • n=185 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,1 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Loebel et al., 2013	Zuordnung: randomisiert	Studienteilnehmer n=488	Lurasidon:

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: QWB</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“ (Loebel et al., 2013)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=332 • Frauen n=154 	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 119,35 • n=246 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,04 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,45 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=122 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,3 <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 600 • n=120 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,4
Loebel et al., 2015	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p>	<p>Studienteilnehmer n=311</p> <p>Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“ (Loebel et al., 2015)</p>	<p>Lurasidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 97,37 • n=199

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: EQ-5D</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=197 • Frauen n=113 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,5 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 14,1 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=112 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,7 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 14,2
Loza et al., 1999	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=41</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“ (Loza et al., 1999)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=6 • Frauen n=33 	<p>Chlorpromazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 465 • n=14 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,1 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 12,5 • n=27 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,1

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
Loza et al., 2003	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: ICD-10</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 4,3</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=32</p> <p>Diagnose: „<i>first-episode paranoid schizophrenia</i>“ (Loza et al., 2003)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=32 • Frauen n=0 	<p>ANY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=16 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 24 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>SGA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=16 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 24 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Loza et al., 2006	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „<i>double-blind</i>“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: klinische Diagnose</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SQLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 8</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=79</p> <p>Diagnose: „<i>schizophrenia</i>“ (Loza et al., 2006)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=k.A. • Frauen n=k.A. 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 12,5 • n=39 • Durchschnittliches Alter (Jahre): k.A. • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 5 • n=40

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): k.A. • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Maat et al., 2014	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: WHOQOL-Bref</p> <p>Studiendauer (Wochen): 8</p> <p>Setting: k.A.</p>	<p>Studienteilnehmer n=80</p> <p>Diagnose: „schizophrenia“ (Maat et al., 2014)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=65 • Frauen n=15 	<p>Aripiprazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 17 • n=38 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 26,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 3,55 • n=42 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 24,82 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Machielsen et al., 2014	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN</p> <p>Studiendauer (Wochen): 4</p>	<p>Studienteilnehmer n=36</p> <p>Diagnose: „schizophrenia, schizophreniform or schizoaffective disorder [...] substance use disorder“</p>	<p>Clozapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 302,6 • n=16 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 22,58

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	Setting: ambulant und stationär	(Machielsen et al., 2014) Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=36 • Frauen n=0 Subgruppe: Patienten mit Substanzmissbrauch	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. Risperidon: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 3,8 • n=20 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 22,23 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Mahmoud et al., 2004	Zuordnung: randomisiert Verblindung: keine Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SF-36 Studiendauer (Wochen): 52 Setting: ambulant und stationär	Studienteilnehmer n=675 Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder and having a symptomatic relapse“ (Mahmoud et al., 2004) Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=467 • Frauen n=208 	ANY: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=326 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 16 Risperidon: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. • n=349 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 39 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 17
Marder et al., 2007	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt	Studienteilnehmer n=444	Olanzapin:

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SQLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“ (Marder et al., 2007)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=322 • Frauen n=115 	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 10 • n=110 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,5 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 15,95 <p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 9 • n=224 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 41,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 16,4 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=110 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 42,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 16
Mizrahi et al., 2007	Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen	<p>Studienteilnehmer n=7</p> <p>Diagnose: „schizophrenia, schizoaffective disorder, or schizophreniform“</p>	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 15 • n=4

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Verblindung: Beschreibung als „<i>double-blind</i>“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN</p> <p>Studiendauer (Wochen): 2,14</p> <p>Setting: k.A.</p>	<p><i>disorder</i>“ (Mizrahi et al., 2007)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=k.A. • Frauen n=k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 27 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 4 • n=3 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 27 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Mortimer et al., 2004	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 26</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=377</p> <p>Diagnose: „<i>diagnosis of schizophrenia (paranoid, disorganized or undifferentiated type) or of schizophreniform disorder</i>“ (Mortimer et al., 2004)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=245 • Frauen n=132 	<p>Amisulprid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 504 • n=189 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 9,56 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 13 • n=188 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 37,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 8,12

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
Naber et al., 2005	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN</p> <p>Studiendauer (Wochen): 26</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=114</p> <p>Diagnose: „schizophrenia [...] documented history that they had either failed to respond to at least one antipsychotic other than Clozapine and Olanzapin or had experienced intolerable side effects during these prior antipsychotic treatments“ (Naber et al., 2005)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=69 • Frauen n=45 <p>Subgruppe: behandlungsresistente Patienten</p>	<p>Clozapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 209 • n=57 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 35,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 8,4 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 16,2 • n=57 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,9 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 5,9
Naber et al., 2013	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: EQ-5D</p> <p>Studiendauer (Wochen): 52</p> <p>Setting: ambulant</p>	<p>Studienteilnehmer n=798</p> <p>Diagnose: „schizophrenia [...] Schizoaffective disorder [...] Schizophreniform disorder“ (Naber et al., 2013)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=449 	<p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 566,5 • n=395 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 39,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,4 <p>Risperidon:</p>

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
		<ul style="list-style-type: none"> • Frauen n=322 	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 3,9 • n=403 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 40,4 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 11,3
Potkin et al., 2006	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: MSQ</p> <p>Studiendauer (Wochen): 2</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=382</p> <p>Diagnose: „acute exacerbation of [...] schizophrenia [...] or schizoaffective disorder“ (Potkin et al., 2006)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=251 • Frauen n=131 	<p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=73 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,1 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Quetiapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 523,8 • n=156 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 34,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 4,32 • n=153 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 34,7

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Ritchie et al., 2003	<p>Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: klinische Diagnose</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: WHOQOL-Bref</p> <p>Studiendauer (Wochen): 24</p> <p>Setting: k.A.</p>	<p>Studienteilnehmer n=66</p> <p>Diagnose: „schizophrenia [...] over 60 years of age“ (Ritchie et al., 2003)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=19 Frauen n=47 <p>Subgruppe: Senioren</p>	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 12,4 n=34 Durchschnittliches Alter (Jahre): 69,5 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 1,97 n=32 Durchschnittliches Alter (Jahre): 69,4 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.
Rosenheck et al., 1997	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 52</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=423</p> <p>Diagnose: „patients with schizophrenia refractory to treatment“ (Rosenheck et al., 1997)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=413 Frauen n=10 	<p>Clozapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 552 n=205 Durchschnittliches Alter (Jahre): 43,2 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 21 <p>Haloperidol:</p>

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
		Subgruppe: behandlungsresistente Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 28 • n=218 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 43,9 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 21,5
Rosenheck et al., 2003	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS Studiendauer (Wochen): 6 Setting: ambulant und stationär	Studienteilnehmer n=309 Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder“ (Rosenheck et al., 2003) Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=298 • Frauen n=11 	Haloperidol: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 14,3 • n=150 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 46,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 21,8 Olanzapin: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 15,8 • n=159 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 46,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 23,1
Schimmelmann et al., 2005	Zuordnung: unklares Randomisierungsverfahren Verblindung: keine Diagnoseklassifikationssystem: ICD-10	Studienteilnehmer n=63 Diagnose: „schizophrenia and schizophreniform disorder“	Amisulprid: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 400 • n=15

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN</p> <p>Studiendauer (Wochen): k.A.</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>(Schimmelmann et al., 2005)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=k.A. • Frauen n=k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 7,2 <p>Clozapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 100 • n=5 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 7,2 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 15 • n=14 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 7,2 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 4 • n=11 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,6

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 7,2 Zotepin: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 275 • n=18 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 32,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 7,2
Schmidt et al., 2012	Zuordnung: randomisiert Verblindung: doppelt Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN Studiendauer (Wochen): 12 Setting: stationär	Studienteilnehmer n=194 Diagnose: „acute exacerbation of schizophrenia“ (Schmidt et al., 2012) Geschlechterverteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=108 • Frauen n=84 	Olanzapin: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 15 • n=93 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,6 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 10,7 Placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=101 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 10,9
Schoemaker et al., 2010	Zuordnung: randomisiert	Studienteilnehmer n=1225	Asenapin:

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
	<p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN</p> <p>Studiendauer (Wochen): 52</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Diagnose: „schizophrenia or schizoaffective disorder“ (Schoemaker et al., 2010)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=657 • Frauen n=562 	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 13,6 • n=913 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,8 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 10,7 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 13,6 • n=312 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,2 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 10,7
Tollefson et al., 1997	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „double-blind“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-III-R</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=1996</p> <p>Diagnose: „schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder“ (Tollefson et al., 1997)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=1296 • Frauen n=700 	<p>Haloperidol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 11,8 • n=660 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,3 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 14,9 <p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 13,2 • n=1336 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 38,7

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 14,21
Tran et al., 1997	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: Beschreibung als „<i>double-blind</i>“, jedoch keine weiteren Angaben hierzu</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Heinrichs Carpenter QLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 28</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=339</p> <p>Diagnose: „<i>schizophrenia, schizophreniform disorder, and schizoaffective disorder</i>“ (Tran et al., 1997)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=185 Frauen n=103 	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 17,2 n=172 Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,21 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,51 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 7,2 n=167 Durchschnittliches Alter (Jahre): 36,21 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 12,51
Tunis et al., 2006	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: keine</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: Lehman's QoLI</p> <p>Studiendauer (Wochen): 52</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=664</p> <p>Diagnose: „<i>schizophrenia, schizoaffective disorder, or schizophreniform disorder</i>“ (Tunis et al., 2006)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=420 	<p>ANY:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): k.A. n=214 Durchschnittliches Alter (Jahre): 43,6 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 17,6 <p>Olanzapin:</p>

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
		<ul style="list-style-type: none"> • Frauen n=244 	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 13,49 • n=229 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 42,7 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 15,8 <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 4,95 • n=221 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 42,1 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 16,5
Tzimos et al., 2008	<p>Zuordnung: randomisiert</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SQLS</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=114</p> <p>Diagnose: „acute episode of schizophrenia [...] aged 65 years and older“ (Tzimos et al., 2008)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer n=31 • Frauen n=83 <p>Subgruppe: Senioren</p>	<p>Paliperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 8,4 • n=76 • Durchschnittliches Alter (Jahre): 70 • Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 36 <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Dosis (mg/Tag): 0 • n=38

Studie	Methodik	Studienteilnehmer	Intervention
			<ul style="list-style-type: none"> Durchschnittliches Alter (Jahre): 69 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): 31
van Nimwegen et al., 2008	<p>Zuordnung: Randomisierung wegen Doppelverblindung angenommen</p> <p>Verblindung: doppelt</p> <p>Diagnoseklassifikationssystem: DSM-IV-TR</p> <p>Skala zur Erfassung der Lebensqualität: SWN</p> <p>Studiendauer (Wochen): 6</p> <p>Setting: ambulant und stationär</p>	<p>Studienteilnehmer n=138</p> <p>Diagnose: „schizophrenia, schizoaffective disorder, or schizophreniform disorder [...] craving for cannabis“ (van Nimwegen et al., 2008)</p> <p>Geschlechterverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männer n=k.A. Frauen n=k.A. <p>Subgruppe: Patienten mit Substanzmissbrauch</p>	<p>Olanzapin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 10,95 n=66 Durchschnittliches Alter (Jahre): 24,4 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A. <p>Risperidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mittlere Dosis (mg/Tag): 3 n=72 Durchschnittliches Alter (Jahre): 25,1 Mittlere Erkrankungsdauer (Jahre): k.A.

Abkürzungen: CHQ = Child Health Questionnaire; CSQ = Client Satisfaction Questionnaire; DAI = Drug Attitude Inventory; DSM (-R / -TR) = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (-Revision / -TextRevision); EQ-5D = EuroQol five Dimensions Questionnaire; ICD = International Classification of Diseases; k.A. = keine Angabe; MANSA = Manchester Short Assessment of Quality of Life; MSQ = Medication Satisfaction Questionnaire; mg = Milligramm; N = Anzahl der Studien; n = Anzahl an Studienteilnehmern; (P)Q-LES-Q = (Pediatric) Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; QLS = Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale; QoLI = Lehman's The Quality of Life Interview; QWB = Quality of Well-being Scale; SGA = second generation antipsychotics; SF-36 = Quality of Life in general Short Form 36 Health Survey; SQLS = The Schizophrenia Quality of Life Scale; SWN = Subjective Well-being under Neuroleptics; VPS = Vitality Plus Scale; WHOQOL-Bref = World Health Organization Quality of Life - Kurzform

4.2 Verwendete Skalen zur Erfassung der Lebensqualität

Die folgenden Unterpunkte erläutern die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität, die sich in den von uns untersuchten und mit eingeschlossenen Studien finden ließen. Die am häufigsten verwendete Skala war mit 39,3% die „*Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale*“. Daran schlossen sich die „*Subjective Well-being under Neuroleptics*“-Skala mit 14,8%, der „*Quality of life general Short Form 36 Health Survey*“ mit 9,8% und „*The Schizophrenia Quality of Life Scale*“ mit ebenfalls 9,8% an. „*(Pediatric) Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*“ wurde in 6,6% der Studien verwendet. Die „*EuroQoL Visual analogue scale*“ und der „*WHOQOL-Bref*“ wurden in jeweils 3,3% der Studien genutzt. Acht weitere Skalen bildeten mengenmäßig das Schlusslicht und machten jeweils unter 2% der Anteile aus (vergleiche hierzu **Tabelle 5** unter **4.3.17**).

4.2.1 Child Health Questionnaire (CHQ)

Der „*Child Health Questionnaire*“ (CHQ) ist ein an Kinder und Jugendliche im Alter von fünf bis 18 Jahre gerichteter generischer Fragebogen, der sich aus 14 physischen und psychosozialen Komponenten zusammensetzt und die Lebensqualität messen soll. Es sind verschiedene Versionen verfügbar: Eine Version wird von den Kindern und Jugendlichen selbst beantwortet. Sie enthält 87 Items und ist für die Altersgruppe ab einschließlich zehn Jahren gedacht. In den anderen zwei Versionen des Fragebogens berichten die Eltern über die Situation ihrer Kinder. Hierbei gibt es einen Fragebogen mit 28 und einen mit 50 Fragen. Einige der Fragen beziehen sich auf die letzten vier Wochen, einige ziehen einen Vergleich mit vor einem Jahr heran und einige fragen schließlich nach dem generellen Befinden (HealthActCHQ, 2019). Die erzielten Punkte können individuell im Sinne sogenannter „*CHQ-Profil-Scores*“ analysiert werden oder zu einem „*CHQ-Summenscore*“ kombiniert werden, der die physischen und psychosozialen Komponenten verbindet. Insgesamt kann damit ein Score gebildet werden, der von null bis 100 reicht, wobei höhere Werte einem besseren Ergebnis entsprechen (Landgraf et al., American Thoracic Society, 2019; CHQ: Child Health Questionnaire, 2016).

4.2.2 Client Satisfaction Questionnaire (CSQ)

Mithilfe des generischen Fragebogens „*Client Satisfaction Questionnaire*“ (CSQ) wird die Zufriedenheit des Patienten mit der Therapie gemessen. Die am öftesten verwendete Unterform des CSQ ist der CSQ-8, der aus acht verschiedenen Items besteht (Attkinsson et al., 2008 & 2012). Jede der Fragen, die verschiedene Zufriedenheitsaspekte mit der Behandlung abfragt, wird von dem Patienten mit einem Punktwert von eins bis vier bewertet und anschließend zu einem

Gesamtergebnis verrechnet, das zwischen acht und 32 Punkten liegt, wobei höhere Werte mit einer höheren Zufriedenheit des Patienten korrelieren (Larsen et al., 1979).

4.2.3 Drug Attitude Inventory (DAI)

Die „*Drug Attitude Inventory*“ (DAI) ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument, um subjektive Antworten auf eine antipsychotische Therapie zu quantifizieren (Hogan et al., 1983) und gilt darin als Goldstandard. Sie ist das meist verwendete Instrument in klinischen Studien, um antipsychotische Wirkungen zu messen. Im Laufe der Zeit wurden ähnliche Messinstrumente entwickelt, geformt nach der DAI, wie beispielsweise der im weiteren Verlauf definierte „*Subjective Well-being under Neuroleptics*“ (SWN) (Awad & Voruganti, 2013; Naber, 1995).

Die DAI wird danach bemessen, was der Patient selbstständig berichtet, und setzt sich aus den folgenden Subscores zusammen: Dem Gesamtzustand, dem subjektiv positiv und negativ Empfundenen, der Gesundheit im Verhältnis zur Krankheit, der Professionalität, aus Kontrollproblemen, Prävention, schädlichen Effekten und der Dysphorie des Patienten. Hierzu wurden 30 Items als Aussagen formuliert, bei denen der Patient entscheiden muss, ob sie für ihn zutreffen oder nicht. Ursprünglich designt, um die Adhärenz zu messen, liegt der Fokus heutzutage auf den subjektiven Effekten der neuroleptischen Therapie und auf den Werten und der Einstellung gegenüber Krankheit und Gesundheit in der Schizophrenie. Die Skala setzt sich aus 15 richtigen und 15 falschen Aussagen zusammen, die der Patient im besten Falle als solche erkennt. Inkorrekte Antworten werden mit einem Minus benotet, korrekte mit einem Plus. Der schließlich daraus berechnete Score liegt entweder im positiven Bereich, das heißt ein gutes Ergebnis für den Patienten, oder im negativen Bereich, was ein schlechtes Ergebnis für den Patienten bedeutet (Hogan et al., 1983; Lambert & Naber, 2004).

4.2.4 EuroQol five Dimensions Questionnaire (EQ-5D)

Der „*EuroQol five Dimensions Questionnaire*“ (EQ-5D) ist ein standardisiertes generisches Instrument zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Whitehead & Ali, 2010). Er besteht aus zwei Teilen:

Der erste Teil beschreibt den Gesundheitszustand, der zweite evaluiert ihn (Whynes & Group, 2008). Der Beschreibungsteil „EQ-5D-3L“ verwendet zur Darstellung des Gesundheitszustandes drei Levels. In Selbstbearbeitung ratet der Patient: „*Ich habe keine Probleme*“, „*ich habe einige oder moderate Probleme*“ oder „*ich habe starke Probleme*“. Diese Darstellung erwies sich jedoch teilweise als limitiert, beispielsweise, falls kleinere Änderungen der Gesundheit erfasst werden sollen. Dadurch wurde die Beschreibung von einem Modell abgelöst, das den

Gesundheitszustand in fünf Levels misst („EQ-5D-5L“): „*Ich habe keine Probleme*“, „*ich habe leichte Probleme*“, „*ich habe moderate Probleme*“, „*ich habe starke Probleme*“, „*ich habe extreme Probleme*“. Diese Levels werden dann auf folgende fünf Dimensionen angewandt: Mobilität, Selbstachtsamkeit, alltägliche Aktivitäten, Schmerz / Unwohlsein und Angst / Depression (Whynes & Group, 2008). Niedrigere Werte entsprechen dabei besseren Ergebnissen (Rabin & de Charro, 2001; Taha et al., 2012).

Der Evaluierungsteil besteht aus der „*EuroQol Visual Analogue Scale*“ (EQ-VAS). Auf dieser 20 Centimeter langen vertikalen Skala mit Endpunkten von null bis 100 soll der Patient seinen Gesundheitszustand am Tag der Umfrage bewerten. Null ist dabei „*der schlechtestmögliche vorstellbare Gesundheitszustand*“, während 100 „*der bestmögliche vorstellbare Gesundheitszustand*“ bedeutet. In der Version EQ-5D-3L muss der Patient von der auf dem Fragebogen befindlichen Box einen Strich dorthin auf der Skala ziehen, wo er seinen Gesundheitszustand einordnen würde. In der Version EQ-5D-5L hingegen markiert der Erkrankte auf der Skala direkt den gewünschten Wert, liest diesen ab und schreibt ihn anschließend in die erwähnte Box (Szende et al., 2014; EuroQol Group, 2009). Mehrere Studien konnten die Validität des EQ-5D bestätigen (Ellis et al., 2005; Prieto et al., 2004; Schrag et al., 2000).

4.2.5 Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale (QLS)

Die „*Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale*“ (QLS) setzt sich aus vier größeren Subscales zusammen. Dazu gehören die interpersonellen Beziehungen des Patienten (Beziehung zu Familie und Freunden, soziale Kontakte, sexuelle Beziehungen), die mitwirkende Rolle (Größe und Angemessenheit der funktionellen Rolle und die Zufriedenheit damit), das intrapsychologische Fundament (psychologisches Wohlbefinden) und alltägliche Ziele und Aktivitäten. Das Rating der Items findet durch einen Experten statt. Drei der Subscales werden mit Noten von null bis sechs bewertet, die vierte mit Werten von null bis vier, wobei null das schlechteste Ergebnis darstellt, während der Wert sechs beziehungsweise vier die maximal erreichbare Punktzahl angibt. Die Skala enthält insgesamt 21 Items mit sowohl subjektivem, wie das Fühlen einer Sinnhaftigkeit des Lebens, als auch objektivem Hintergrund, wie beispielsweise die Anzahl sozialer Kontakte, und basiert auf der Voraussetzung, dass negative Symptome einen großen Effekt auf die Einschätzung der subjektiven QoL des schizophrenen Patienten haben. Daher findet sich zum Teil eine große Überlappung vieler Items dieser Skala mit Konstrukten für Negativsymptomatik (Heinrichs et al., 1984; Lambert & Naber, 2004).

4.2.6 Lehman's The Quality of Life Interview (QoLI)

Das „*Lehman's The Quality of Life Interview*“ (QoLI) wird angewendet, um die QoL bei Patienten mit chronischen psychischen Erkrankungen zu messen. Das Interview beinhaltet Fragen zu demographischen Charakteristika und zur generellen Lebenszufriedenheit. Des Weiteren enthält es Fragen, die zwischen neun verschiedenen Domänen aufgeteilt werden; diese lauten: Lebenssituation, Familienbeziehungen, soziale Beziehungen, Freizeit, Arbeit, finanzielle Situation, Sicherheit, Gesundheit, Religion. In jeder dieser einzelnen neun Domänen wird nach objektiven Lebensbedingungen oder dem Funktionslevel und schließlich nach der Zufriedenheit gefragt. Je nach Fragenart kann mit „ja“ / „nein“, offener Antwort oder einem fünf- oder siebenstufigen Bewertungssystem, wobei höhere Werte einem besseren Ergebnis entsprechen, geantwortet werden. Die minimal erreichbare Zahl „1“ stellt in diesem Bewertungssystem hingegen ein schlechtes Ergebnis dar (Andrews & Withey, 1976; Campbell et al., 1976; Lehman, 1988).

Mögliche kognitive Einschränkungen der psychisch kranken Patienten wurden mitberücksichtigt und in die Ausformulierung der Items mit einbezogen: Die Fragen sind tunlichst kurz und einfach formuliert, um eine gute Verständlichkeit zu erzielen. Außerdem beziehen sich die Fragen vor allem auf die Gegenwart, da Patienten Probleme damit haben könnten, sich zu erinnern. Ein Interview wurde einem Fragebogen vorgezogen, da es für einige Erkrankte schwierig sein könnte, diesen selbstständig auszufüllen und diese das Gespräch von Mensch zu Mensch sehr schätzten (Lehman, 1988).

4.2.7 Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA)

Das generische Messinstrument „*Manchester Short Assessment of Quality of Life*“ (MANSA) besteht aus drei Teilen und wurde als Fragebogen konzipiert:

Den ersten Teil bilden persönliche Komponenten, die bei jedem Individuum in den meisten Fällen unverändert bleiben. Beispiele hierfür wären der Geburtstag oder auch das Geschlecht des Patienten.

Im zweiten Teil spielen persönliche Komponenten eine Rolle, die sich über die Zeit verändern können und neu evaluiert werden müssen, falls eine Änderung eingetreten ist wie beispielsweise das monatliche Einkommen oder die Lebenssituation.

Der dritte Teil enthält 16 Fragen an den Patienten:

Vier dieser Fragen gelten als objektiv und müssen mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Hierzu zählen beispielsweise die Existenz eines engen Freundes oder die Anzahl von Kontakten mit Freunden pro Woche.

Zwölf der Fragen sind subjektiv, wie zum Beispiel die Zufriedenheit mit dem eigenen Leben als Ganzem, mit dem Beruf und der finanziellen Situation, aber auch die Anzahl und Qualität der Freundschaften, die Beziehung zur Familie und physische und mentale Gesundheit. Fragen, die die Zufriedenheit abfragen, werden mit einem siebenstufigen Bewertungssystem evaluiert, wobei höhere Werte ein besseres Ergebnis bedeuten (Priebe et al., 1999).

4.2.8 Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ)

Der „*Medication Satisfaction Questionnaire*“ (MSQ) ist ein vom Patienten gerateter Fragebogen, der die Zufriedenheit schizophrener Patienten während der antipsychotischen Behandlung erfasst. Er kann aus einem einzelnen Item bestehen oder aber auch aus drei Items (ISCDD, 2017). Diese können mithilfe einer siebenstufigen Skala, die von „*extrem unzufrieden*“ bis „*extrem zufrieden*“ reicht, beantwortet werden, wobei höhere Werte eine höhere Zufriedenheit anzeigen. Die Handhabung dieses Fragebogens ist durch seine Kürze sehr einfach, auch für Patienten, die möglicherweise eine kognitive Einschränkung haben, und zeigt Reliabilität und Validität (Kalali, 1999; Vernon et al., 2010).

4.2.9 (Pediatric) Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ((P)Q-LES-Q)

Wenngleich nur wenige Skalen für die Messung der QoL für Erwachsene existieren, gibt es eine noch dürftigere Auswahl an Messinstrumenten für die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen (Endicott et al., 2006). Der „*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*“ (Q-LES-Q) ist ein vom Patienten selbst berichtetes generisches Messinstrument mit 93 Items (Endicott et al., 1993). Das pädiatrische Gegenstück bildet der sogenannte „*Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*“ (PQ-LES-Q) mit 15 Items. Auf einer fünfstufigen Skala werden die Fragen des Fragebogens mit „*sehr schlecht*“ bis „*sehr gut*“ bewertet (Endicott et al., 2006). Eine Kurzversion des Q-LES-Q steht ebenfalls zur Verfügung: Die sogenannte „*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire - Short Form*“ (Q-LES-Q-SF). Allen Unterformen des „Q-LES-Q“ ist jedoch gemein, dass sie die Zufriedenheit des Patienten in verschiedenen Lebenslagen abfragen. Kurzformen gelten oftmals als besser geeignet für den klinischen Alltag. Die „Q-LES-Q-SF“ besteht aus insgesamt 16 Items. Die letzten zwei Items werden nicht in eine Gesamtpunktzahl mit einberechnet, sondern stehen für sich allein. Diese zwei Items fragen die Zufriedenheit mit der Medikation und die generelle Zufriedenheit innerhalb der letzten Woche ab. Die ersten 14 Items gehen hingegen in die Berechnung einer Gesamtpunktzahl ein. Diese fragen unter anderem nach der Zufriedenheit mit der Arbeit, mit sozialen Beziehungen oder auch mit dem wirtschaftlichen Status. Da die Bewertung der Fragen auch mit der oben

beschriebenen fünfstufigen Skala erfolgt, reichen die erreichbaren Punktzahlen von minimalen 14 bis maximalen 70 Punkten, wobei höhere Werte ein besseres Ergebnis bedeuten. Die erreichte Punktzahl wird schließlich in Prozent umgerechnet, indem sie durch die maximale Gesamtpunktzahl geteilt wird (Endicott et al., 1993).

4.2.10 Quality of Life in General Short Form 36 Health Survey (SF-36)

Die „*Quality of Life in general Short Form 36 Health Survey*“ (SF-36) ist eine vom Patienten geratete, generische Gesundheitsumfrage zur Evaluation der Funktionsfähigkeit und des Wohlbefindens unter chronischer Erkrankung. Zu den Subscales zählen die physische Funktionsfähigkeit, Funktionseinschränkungen als Folge von physischen Problemen, körperlicher Schmerz, generelle Vorstellung von Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, Funktionseinschränkungen aufgrund von emotionalen Problemen und die mentale Gesundheit. Hierzu wurden 36 Fragen formuliert. Die Fragen sind so formuliert, dass diese mithilfe von entweder dichotomen „ja“ / „nein“-Antworten oder mittels einer vorgegebenen drei- bis sechsstufigen Antwortenauswahl beantwortet werden können. Aus diesen Items werden schließlich mithilfe von Rekodierungstabellen zwei Summenscores für physische und mentale Gesundheit gebildet (Lambert & Naber, 2004; Ware & Sherbourne, 1992). Die erreichbare Punktzahl reicht von null bis 100, wobei höhere Werte einer besseren Gesundheit entsprechen (Rich, Rand Corporation, 2019; Schreckenberger & Uyargil, Heartbeat Medical, 2019).

4.2.11 Quality of Well-being Scale (QWB)

Die „*Quality of Well-being Scale*“ (QWB) ist designt, um Symptome und Funktionsfähigkeit über die letzten paar Tage zu messen, um Rückschlüsse auf den Zufriedenheitsstatus des Patienten ziehen zu können (Stevens et al., 2008). Evaluiert werden vier Bereiche: Physische und soziale Aktivitäten, die Mobilität und Symptom-/Problem-Komplexe. Die Skala besteht aus 71 Items. Hierzu wurden Fragen formuliert, die dichotom mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können. Außerdem fragt die generische Skala mithilfe eines vierstufigen Bewertungssystems die Symptome der letzten drei Tage (der aktuelle Tag ausgeschlossen) ab. Dazu gibt der Patient an, ob er die jeweiligen Symptome vor drei, zwei, einem oder an gar keinem Tag hatte. Die eigene Gesundheit kann von dem Patienten überdies noch mithilfe eines fünfstufigen und eines zehnstufigen Bewertungssystems angegeben werden. Zum Schluss erfolgen noch Fragen zum Geschlecht, zum Alter, zur Ethnizität, sowie zum Schul- und Ausbildungsgrad (Seiber et al., 2008). Der Score reicht hierbei von null (=Tod) bis eins (=asymptomatische optimale Funktionsfähigkeit) (Anderson et al., 1989). Während die QWB als Interview durchgeführt wird, wurde

inzwischen auch die „QWB-SA“ (SA = *self administered*) - als vom Patienten selbstständig zu bearbeitender Fragebogen - entwickelt (Fryback et al., 2007; Fryback et al., 1997).

4.2.12 Subjective Well-being under Neuroleptics (SWN)

Der „*Subjective Well-being under Neuroleptics*“ (SWN) wurde erstellt, um subjektives Wohlbefinden unter neuroleptischer Therapie zu messen, und wird vom Patienten selbst geratet. Die Unterscheidung des Patienten zwischen Komponenten, die durch die Therapie ausgelöst wurden, von Komponenten, die durch die Krankheit selbst ausgelöst wurden, wird nicht berücksichtigt. Den SWN gibt es in zwei Versionen: den SWN mit 38 Items und den SWN-K (Kurzform) mit 20 Items. Er ist als eine sechsstufige Likert-Typ-Skala zum Selbstrating des Patienten erstellt und bezieht sich auf das subjektive Wohlbefinden der letzten sieben Tage. Zu den Subscales zählen emotionale Regulation, Selbstkontrolle, mentale Funktion, soziale Integration und physische Funktionsfähigkeit (Lambert & Naber, 2004; Naber, 1995; Naber, Moritz, et al., 2001).

Das Rating erfolgt folgendermaßen: Bei Fragen, die mit einem „Plus“ gekennzeichnet sind, bedeutet eine Bewertung mit der Ziffer „6“ die bestmögliche Antwort. Eine Benotung mit „1“ hingegen bedeutet, der Patient findet es überhaupt nicht einfach, das Gefragte zu tun; er würde in diesem Fall die minimale Bewertung wählen.

Andere Fragen sind im Gegensatz dazu mit einem „Minus“ gekennzeichnet. Hierbei wird das Rating umgedreht. Antwortet der Patient auf die Frage, ob er sich schwach und unkontrolliert fühle mit „*sehr*“, entspricht dies dem niedrigsten Punktwert von „1“, während die Antwort „*überhaupt nicht*“ dem bestmöglichen Wert von „6“ entspräche. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass höhere Werte mit einer besseren Gesundheit korrelieren (Naber, Moritz, et al., 2001).

4.2.13 The Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS)

Die „*Schizophrenia Quality of Life Scale*“ (SQLS) ist ein Messinstrument zur Messung der QoL bei schizophrenen Patienten. Die 30 Items werden vom Patienten selbst beantwortet und nach einem Likert-Format in drei Skalen eingeteilt: Zu der psychosozialen Komponente gehören 15 Items. Darunter fallen emotionale Probleme, zum Beispiel das Empfinden von Einsamkeit, Depression und / oder Hoffnungslosigkeit, aber auch Schwierigkeiten mit sozialen Situationen und Sorgen um die Zukunft. Bei der zweiten Skala mit sieben Items handelt es sich um das Thema Motivation und Energie. Hierunter fallen verschiedene Probleme der Motivation und Aktivität, zum Beispiel eine verminderte Antriebskraft, Dinge auszuführen. Einige der Items fragen ab, ob der Patient an positiven Aspekten des Lebens teilnimmt; falls vorhanden, werden diese Items

dann so umgerechnet, dass sie sich positiv auf die schlussendliche Kalkulation des individuellen Ergebnisses des Patienten auswirken. Die letzte Komponente mit acht Items bilden Symptome und Nebenwirkungen. Dies bezieht sich auf Probleme, die durch antipsychotische Medikamente ausgelöst werden können, wie beispielsweise Schlafprobleme, verschwommene Sicht, Schwindel, Muskelzuckungen oder ein trockener Mund (Wilkinson et al., 2000). Insgesamt wird schließlich ein Score gebildet, der von null bis 100 reicht, wobei höhere Werte ein schlechteres Ergebnis darstellen (Wilkinson et al., 2000). Bei der in einer der eingeschlossenen Studien vorhandenen Version dieser Skala handelt es sich um die vierte Überarbeitung, daher die Ergänzung „Revision 4“ (SQLS-R4).

4.2.14 Vitality Plus Scale (VPS)

Körperliches Training soll laut Myers et al. (1999) viele Vorteile mit sich bringen: Eine Verbesserung des Schlafes und der Laune, ein höheres Energielevel und ein gesteigertes Wohlbefinden (Myers et al., 1999). Auch andere Studien bestätigen: Die körperliche Ertüchtigung hat nicht nur positive physische Auswirkungen, sondern unterstützt auch das Wohlbefinden und die Lebensqualität (King et al., 1997; Rejeski et al., 1996; Stewart et al., 1994; Stewart et al., 1993). Das generische Messinstrument „*The Vitality Plus Scale*“ (VPS) soll die potentiellen gesundheitlichen Verbesserungen in Verbindung mit körperlicher Ertüchtigung messen (Myers et al., 1999). Sie besteht aus zehn Items mit einem fünfstufigen Bewertungssystem. Die Range reicht dabei von zehn bis 50, wobei höhere Werte ein besseres Ergebnis bedeuten. Zum Teil können einige Überschneidungen mit Subscales der bereits erwähnten SF-36 entdeckt werden (Myers et al., 1999). Der Patient wird dazu aufgefordert, die entsprechende Zahl des fünfstufigen Bewertungssystems einzukreisen, wobei höhere Werte mit einem besseren Allgemeinbefinden korrelieren.

4.2.15 WHOQOL-Bref

Der generische „*WHOQOL-Bref*“-Fragebogen ist eine verkürzte Form des ursprünglich von der WHO-*Quality of Life*-Gruppe erstellten „*WHOQOL-100*“. Der Vorteil des WHOQOL-Brefs ist, dass er trotz seiner interkulturellen Vergleichbarkeit, die er dank der Anlehnung an den WHOQOL-100 beibehalten hat, es durch seine Kürze schafft, eine leichtere praktische Anwendung im klinischen Alltag zu ermöglichen. Der WHOQOL-Bref setzt sich aus verschiedenen Domänen zusammen: Die physische und psychische Gesundheit, soziale Kontakte und Fragen zur Umwelt des Patienten. Zu diesen Themen wurden 26 Fragen erstellt, die teils offen, teils geschlossen formuliert wurden. Für die geschlossenen Fragen können Punktwerte von eins bis fünf vergeben werden. Dabei korrelieren höhere Werte mit einer höheren Lebenszufriedenheit. Im

Idealfall sollte der Fragebogen selbstständig vom Patienten bearbeitet werden. Falls dies jedoch nicht möglich ist, kann der Fragebogen mithilfe eines Interviewers ausgefüllt werden (Orley, 1996).

4.2.16 Übersicht über die verwendeten Skalen

Tabelle 3: Übersicht über die Spezifität, die Bewertungsart und den Fragestil der verschiedenen Skalen

Patienten	Spezifität	Bewertungsart	Fragestil	Skalen	
Erwachsene	krankheitsübergreifend (generisch)	Selbstbewertung	Fragebogen	CSQ; EQ-5D; MANSA; Q-LES-Q; QWB-SA; SF-36; VPS; WHOQOL-Bref	
			Interview	QWB; WHOQOL-Bref (falls selbstständige Durchführung eines Fragebogens nicht möglich, dann Interview)	
		Fremdbewertung	Fragebogen	/	
			Interview	/	
	krankheitsspezifisch	Selbstbewertung	Fragebogen	DAI; MSQ; SQLS; SWN	
			Interview	Lehman's QoLI	
		Fremdbewertung	Fragebogen	/	
			Interview	Heinrichs Carpenter QLS	
	Kinder und Jugendliche	krankheitsübergreifend (generisch)	Selbstbewertung	Fragebogen	CHQ (87 Items); PQ-LES-Q
				Interview	/
Fremdbewertung			Fragebogen	CHQ (28 Items / 50 Items - durch Eltern bewertet)	
			Interview	/	
krankheitsspezifisch		Selbstbewertung	Fragebogen	/	
			Interview	/	
		Fremdbewertung	Fragebogen	/	
			Interview	/	

(Andrews & Withey, 1976; Attkinsson et al., 2008 & 2012; Campbell et al., 1976; CHQ: Child Health Questionnaire, 2016; Larsen et al., 1979; Endicott et al., 1993; EuroQol Group, 2009; Fryback et al., 2007; Fryback et al., 1997; HealthActCHQ, 2019; Heinrichs et al., 1984; Hogan et al., 1983; ISCDD, 2017; Kalali, 1999; Lambert & Naber, 2004; Landgraf et al., American Thoracic Society, 2019; Lehman, 1988; Myers et al., 1999; Naber, 1995; Naber, Moritz, et al., 2001; Orley, 1996; Priebe et al., 1999; Rabin & de Charro, 2001; Rich, Rand Corporation, 2019; Schreckenberger & Uyargil, Heartbeat Medical, 2019; Seiber et al., 2008; Szende et al., 2014; Vernon et al., 2010; Ware & Sherbourne, 1992; Whyne & Group, 2008; Wilkinson et al., 2000); *entsprechende Abkürzungen*, siehe unter der darauffolgenden **Tabelle 5**.

Tabelle 4: Übersicht über die Items / Kategorien und das Scoring der verschiedenen Skalen

Skala	Items / Kategorien	Scoring
CHQ	14 Kategorien Von Eltern geratet: 50 oder 28 Items Selbst-geratet: 87 Items	Vier- bis sechsstufiges Bewertungssystem → Berechnung eines Scores von 0-100 (höhere Werte = besser)
CSQ	8 Items (häufigste Unterform)	Jeweils 1-4 Punkte (höhere Werte = besser)
DAI	30 Items	Berechneter Score im positiven Bereich = gut Berechneter Score im negativen Bereich = schlecht
EQ-5D-5L	Beschreibungsteil: 5 Dimensionen Evaluierungsteil: Skala von 1-100	Beschreibungsteil: jeweils Punkte von 1-5 (niedrigere Werte = besser) Evaluierungsteil: höhere Werte = besser
Heinrichs Carpenter QLS	4 Subscales mit 21 Items	Jeweils 1-4 / 1-6 Punkte (höhere Werte = besser)
Lehman's QoLI	9 Kategorien	Ja / nein-Antwort, offene Antwort oder jeweils 1-5 / 1-7 Punkte (höhere Werte = besser)
MANSA	3 Teile: Unveränderliche persönliche Kom- ponenten, veränderliche persönliche Kompo- nenten, 16 objektive und subjektive Fragen	Unveränderliche / veränderliche persönliche Komponenten: offene Fragestellung; 16 Fragen: 4 objektive Fragen; Beantwortung mit ja / nein 12 subjektive Fragen; Beantwortung mit 1-7 Punkten (höhere Werte = besser)
MSQ	1 beziehungsweise 3 Items	Jeweils 1-7 Punkte (höhere Werte = besser)
(P)Q-LES- Q	Q-LES-Q: 93 Items PQ-LES-Q: 15 Items Q-LES-Q-SF: 16 Items	Jeweils 1-5 Punkte (höhere Werte = besser)
SF-36	Zwei Summenscores mit insgesamt 36 Fragen	Ja / nein-Antwort oder 0-2- bis 0-5-stufige Punktzahl (höhere Werte = besser)
QWB	4 Kategorien mit 71 Items	Ja / nein-Antwort oder vierstufiges Bewertungs- system für Symptome der letzten Tage / fünf- bis zehnstufiges Bewertungssystem für Symp- tome der Gesundheit → Berechnung eines Scores von 0-1 (höhere Werte = besser)
SWN	SWN: 38 Items SWN-K: 20 Items	Jeweils 1-6 Punkte (höhere Werte = besser)
SQLS	30 Items	Jeweils 0-4 Punkte → Berechnung eines Scores von 0-100 (höhere Werte = schlechter)
VPS	10 Items	Jeweils 1-5 Punkte (höhere Werte = besser)
WHOQOL- Bref	26 Fragen	Offene Antwort oder jeweils 1-5 Punkte (höhere Werte = besser)

(Andrews & Withey, 1976; Attkinsson et al., 2008 & 2012; Campbell et al., 1976; CHQ: Child Health Questionnaire, 2016; Larsen et al., 1979; Endicott et al., 1993; EuroQol Group, 2009; Fryback et al., 2007; Fryback et al., 1997; HealthActCHQ, 2019; Heinrichs et al., 1984; Hogan et al., 1983; ISCDD, 2017; Kalali, 1999; Lambert & Naber, 2004;

Landgraf et al., American Thoracic Society, 2019; Lehman, 1988; Myers et al., 1999; Naber, 1995; Naber, Moritz, et al., 2001; Orley, 1996; Priebe et al., 1999; Rabin & de Charro, 2001; Rich, Rand Corporation, 2019; Schreckenberger & Uyargil, Heartbeat Medical, 2019; Seiber et al., 2008; Szende et al., 2014; Vernon et al., 2010; Ware & Sherbourne, 1992; Whyne & Group, 2008; Wilkinson et al., 2000); *entsprechende Abkürzungen*, siehe unter der darauffolgenden **Tabelle 5**.

Tabelle 5: Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der verwendeten Skalen zur Erfassung der Lebensqualität in den inkludierten Studien

Skala zur Erfassung der Lebensqualität	Häufigkeitsverteilung in den Studien - absolut (und relativ) angegeben
Heinrichs Carpenter QLS	24 (39,3%)
SWN	9 (14,8%)
SF-36	6 (9,8%)
SQLS	6 (9,8%)
(P)Q-LES-Q	4 (6,6%)
EQ-5D	2 (3,3%)
WHOQOL-Bref	2 (3,3%)
CHQ	1 (1,6%)
CSQ	1 (1,6%)
DAI	1 (1,6%)
Lehman's QoLI	1 (1,6%)
MANSA	1 (1,6%)
MSQ	1 (1,6%)
QWB	1 (1,6%)
VPS	1 (1,6%)

Abkürzungen: **CHQ** = Child Health Questionnaire; **CSQ** = Client Satisfaction Questionnaire; **DAI** = Drug Attitude Inventory; **EQ-5D** = EuroQol five Dimensions Questionnaire; **MANSA** = Manchester Short Assessment of Quality of Life; **MSQ** = Medication Satisfaction Questionnaire; **(P)Q-LES-Q** = (Pediatric) Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; **QLS** = Heinrichs Carpenter Quality of Life Scale; **QoLI** = Lehman's The Quality of Life Interview; **QWB** = Quality of Well-being Scale; **SF-36** = Quality of Life in General Short Form 36 Health Survey; **SWN** = Subjective Well-being under Neuroleptics; **SQLS** = The Schizophrenia Quality of Life Scale; **VPS** = Vitality Plus Scale; **WHOQOL-Bref** = World Health Organization Quality of Life - Kurzform

4.3 Outcome: Verbesserung der Lebensqualität unter Psychopharmakatherapie

Im Folgenden werden für die einzelnen Vergleiche nur die Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen dargestellt, für die auch Daten vorliegen.

4.3.1 Vergleich von Antipsychotika mit Placebo

Zu diesem Vergleich erfüllten 14 Studien die Einschlusskriterien. Hierbei wurde die Lebensqualität anhand der folgenden Skalen gemessen: Den Großteil bildete die SQLS (N=5), darauf folgte der PQ-LES-Q (N=3), der SF-36 (N=1) und die Heinrichs Carpenter QLS (N=1). Des Weiteren wurden der EQ-5D (N=1), der MSQ (N=1), die QWB (N=1) und der SWN (N=1) verwendet.

Bezüglich der Verbesserung des Lebensqualitätsniveaus ließ sich eine klare, statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Antipsychotika in der Experimentalgruppe gegenüber der Behandlung mit Placebo in der Kontrollgruppe im Gesamtvergleich feststellen (N=14; n=3955; SMD=-0,29; $p<0,01$; 95% CI=[-0,36; -0,22]; df=17 ($p=0,56$); $I^2=0\%$).

In den Einzelvergleichen ließ sich für Cariprazin (N=2; n=746; SMD=-0,31; $p<0,01$; df=1 ($p=0,27$); $I^2=17\%$), Paliperidon (N=4; n=777; SMD=-0,18; $p=0,01$; df=3 ($p=0,99$); $I^2=0$), Lurasidon (N=3; n=968; SMD=-0,39; $p<0,01$; df=2 ($p=0,16$); $I^2=45\%$), Quetiapin (N=2; n=463; SMD=-0,26; $p=0,01$; df=1 ($p=0,27$); $I^2=17\%$) und Risperidon (N=1; n=223; SMD=-0,52; $p<0,01$) eine statistisch signifikante Überlegenheit feststellen (vergleiche **Abbildung 2**). In den übrigen Einzelvergleichen zeigte sich ein Trend zur Überlegenheit der antipsychotischen Therapie im Vergleich zu Placebo, der allerdings nicht statistisch signifikant war.

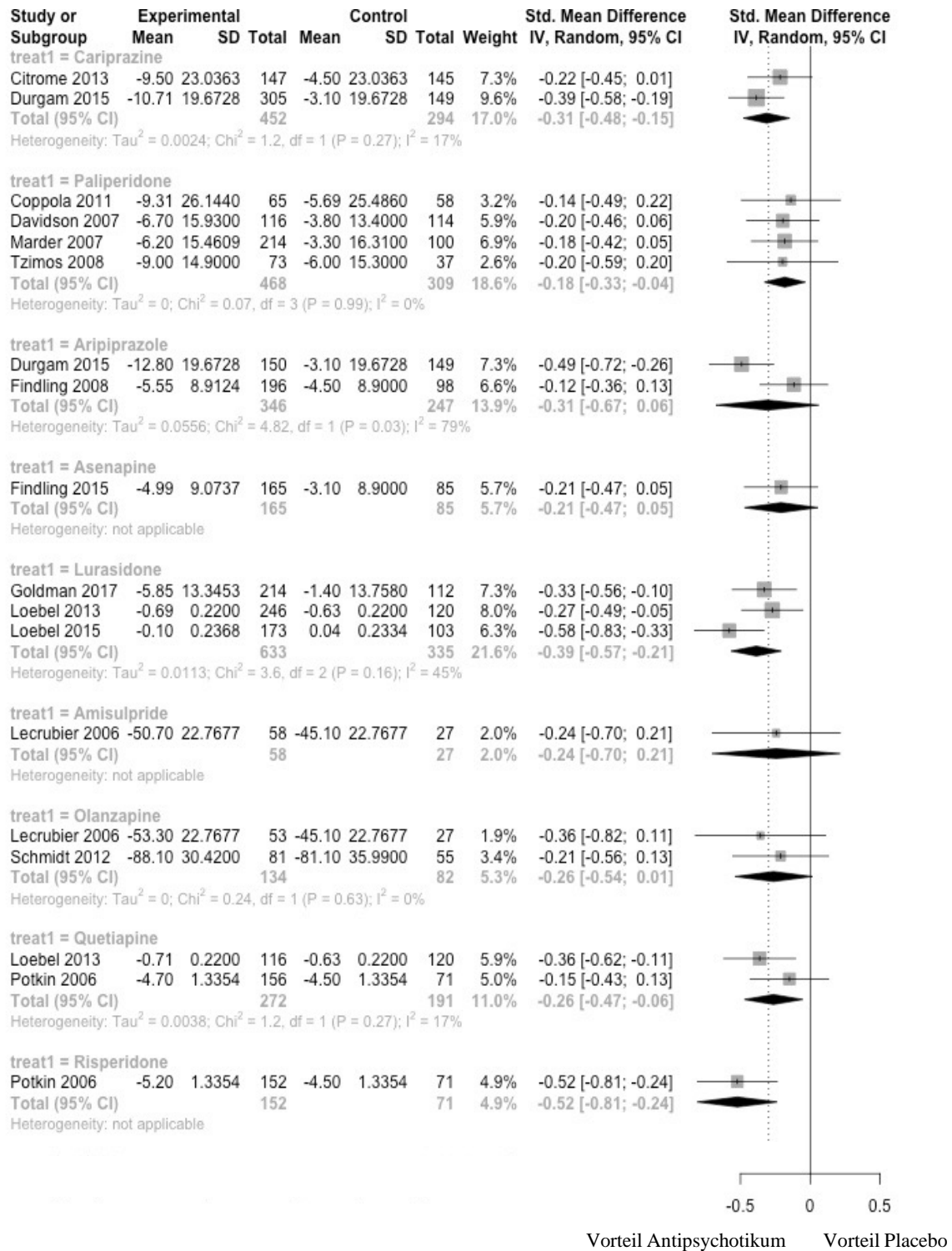


Abbildung 2: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Placebo und Gesamtvergleich (Antipsychotika entsprechen der Experimentalgruppe, Placebo der Kontrollgruppe)

4.3.1.1 Subgruppenanalysen

Tabelle 6: Subgruppenanalysen des Vergleichs von Antipsychotika mit Placebo

Subgruppe	Vergleich versus Placebo	N	n	SMD	95% CI	p-Wert (SMD)	I ²	p-Wert (het.)
Kinder und Jugendliche	Alle Medikamente	3	870	-0,22	[-0,36; -0,08]	p<0,01	0%	p=0,46
	Aripiprazol	1	294	-0,12	[-0,36; 0,13]	p=0,34	/	/
	Asenapin	1	250	-0,21	[-0,47; 0,05]	p=0,12	/	/
	Lurasidon	1	326	-0,33	[-0,56; -0,10]	p<0,01	/	/
Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik	Alle Medikamente	1	139	-0,30	[-0,71; 0,12]	p=0,16	0%	p=0,79
	Amisulprid		85	-0,24	[-0,70; 0,21]	p=0,30	/	/
	Olanzapin		80	-0,36	[-0,82; 0,11]	p=0,13	/	/
Senioren	Paliperidon	1	110	-0,20	[-0,59; 0,2]	p=0,33	/	/
Erwachsene Patienten	Alle Medikamente	11	308 5	-0,31	[-0,39; -0,23]	p<0,01	0%	p=0,54
	Cariprazin	2	746	-0,31	[-0,48; -0,15]	p<0,01	17%	p=0,27
	Paliperidon	4	777	-0,18	[-0,33; -0,04]	p=0,01	0%	p=0,99
	Aripiprazol	1	299	-0,49	[-0,72; -0,26]	p<0,01	/	/
	Amisulprid	1	85	-0,24	[-0,70; 0,21]	p=0,30	/	/
	Olanzapin	2	216	-0,26	[-0,54; 0,01]	p=0,06	0%	p=0,63
	Lurasidon	2	642	-0,42	[-0,72; -0,12]	p<0,01	70%	p=0,07
	Quetiapin	2	463	-0,26	[-0,47; -0,06]	p=0,01	17%	p=0,27
	Risperidon	1	223	-0,52	[-0,81; -0,24]	p<0,01	/	/

In der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Antipsychotika gegenüber der mit Placebo (SMD=-0,22). Für die Subgruppen

der Senioren sowie der Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik zeigte sich hingegen keine statistisch signifikante Dominanz. Der Vergleich erwachsener Patienten wies eine statistisch signifikante Überlegenheit der Antipsychotika gegenüber Placebo mit einer Effektstärke von -0,31 auf (vergleiche **Tabelle 6**).

4.3.1.2 Sensitivitätsanalysen

Tabelle 7: Sensitivitätsanalysen des Vergleichs von Antipsychotika mit Placebo

Sensitivitäts-analyse	Vergleich versus Placebo	N	n	SMD	95% CI	p-Wert (SMD)	I ²	p-Wert (het.)
Fixed-Effects-Modell	Alle Medikamente	14	3955	-0,29	[-0,36; -0,22]	p<0,01	0%	p=0,38
	Cariprazin	2	746	-0,31	[-0,46; -0,16]	p<0,01	17%	p=0,27
	Paliperidon	4	777	-0,18	[-0,33; -0,04]	p=0,01	0%	p=0,99
	Aripiprazol	2	593	-0,31	[-0,48; -0,15]	p<0,01	79%	p=0,03
	Asenapin	1	250	-0,21	[-0,47; 0,05]	p=0,12	/	/
	Lurasidon	3	968	-0,38	[-0,51; -0,25]	p<0,01	45%	p=0,16
	Amisulprid	1	85	-0,24	[-0,70; 0,21]	p=0,30	/	/
	Olanzapin	2	216	-0,26	[-0,54; 0,01]	p=0,06	0%	p=0,63
	Quetiapin	2	463	-0,27	[-0,45; -0,08]	p<0,01	17%	p=0,27
	Risperidon	1	223	-0,52	[-0,81; -0,24]	p<0,01	/	/
Unter Ausschluss von Studien unter drei Wochen	Alle Medikamente	13	3575	-0,28	[-0,35; -0,21]	p<0,01	0%	p=0,59
	Cariprazin	2	746	-0,31	[-0,48; -0,15]	p<0,01	17%	p=0,27
	Paliperidon	4	777	-0,18	[-0,33; -0,04]	p=0,01	0%	p=0,99
	Aripiprazol	2	593	-0,31	[-0,67; 0,06]	p=0,10	79%	p=0,03
	Asenapin	1	250	-0,21	[-0,47; 0,05]	p=0,12	/	/
	Lurasidon	3	968	-0,39	[-0,57; -0,21]	p<0,01	45%	p=0,16

Sensitivitätsanalyse	Vergleich versus Placebo	N	n	SMD	95% CI	p-Wert (SMD)	I ²	p-Wert (het.)
	Amisulprid	1	85	-0,24	[-0,70; 0,21]	p=0,30	/	/
	Olanzapin	2	216	-0,26	[-0,54; 0,01]	p=0,06	0%	p=0,63
	Quetiapin	1	236	-0,36	[-0,62; -0,11]	p<0,01	/	/
Unter Ausschluss von Skalen, die nicht explizit die QoL messen	Alle Medikamente	12	3439	-0,29	[-0,36; -0,21]	p<0,01	0%	p=0,53
	Cariprazin	2	746	-0,31	[-0,48; -0,15]	p<0,01	17%	p=0,27
	Paliperidon	4	777	-0,18	[-0,33; -0,04]	p=0,01	0%	p=0,99
	Aripiprazol	2	593	-0,31	[-0,67; 0,06]	p=0,10	79%	p=0,03
	Asenapin	1	250	-0,21	[-0,47; 0,05]	p=0,12	/	/
	Lurasidon	3	968	-0,39	[-0,57; -0,21]	p<0,01	45%	p=0,16
	Amisulprid	1	85	-0,24	[-0,70; 0,21]	p=0,30	/	/
	Olanzapin	1	80	-0,36	[-0,82; 0,11]	p=0,13	/	/
	Quetiapin	1	236	-0,36	[-0,62; -0,11]	p<0,01	/	/

Für alle Vergleiche der Sensitivitätsanalyse zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Antipsychotika gegenüber Placebo (vergleiche **Tabelle 7**). Zu diesem Vergleich fanden sich keine offenen Studien.

4.3.1.3 Heterogenität

Bei dem Vergleich aller Antipsychotika mit Placebo ließ sich kein substantielles Maß an Heterogenität feststellen. In den Einzelvergleichen ließ sich nur für den Vergleich von Aripiprazol ($I^2=79\%$) ein bedeutsames Maß an Heterogenität feststellen. Diese Heterogenität kommt möglicherweise dadurch zustande, dass es sich bei Findling et al., 2008 um eine Kinderstudie handelt. Die Gesamtvergleiche der Subgruppenanalysen sowie der Sensitivitätsanalysen wiesen kein substantielles Maß an Heterogenität auf.

4.3.2 Vergleich von FGA mit SGA

Es erfüllten 19 Studien alle geforderten Einschlusskriterien. 13 der inkludierten Studien maßen die Lebensqualität mithilfe der Heinrichs Carpenter QLS (N=13). Zwei Studien nutzten den SF-36 zur Messung der Lebensqualität (N=2). Des Weiteren wurden die Skalen DAI (N=1), MANSA (N=1), SWN (N=1) und VPS (N=1) verwendet.

Bei dem Vergleich aller Antipsychotika der ersten Generation mit denen der zweiten Generation ließ sich eine statistisch signifikante Überlegenheit derer der zweiten Generation gegenüber denen der ersten Generation feststellen (N=19; n=4257; SMD=-0,15; $p<0,01$; 95% CI=[-0,22; -0,07]; df=25 ($p=0,28$); $I^2=13\%$).

Bei den Einzelvergleichen der Antipsychotika beider Generationen ließ sich nur für Amisulprid (N=3; n=884; SMD=-0,20; $p=0,04$; df=2 ($p=0,18$); $I^2=42\%$) und für Clozapin (N=1; n=311; SMD=-0,24; $p=0,04$) eine signifikante Überlegenheit der Antipsychotika der zweiten gegenüber der Antipsychotika der ersten Generation finden (vergleiche **Abbildung 3**).

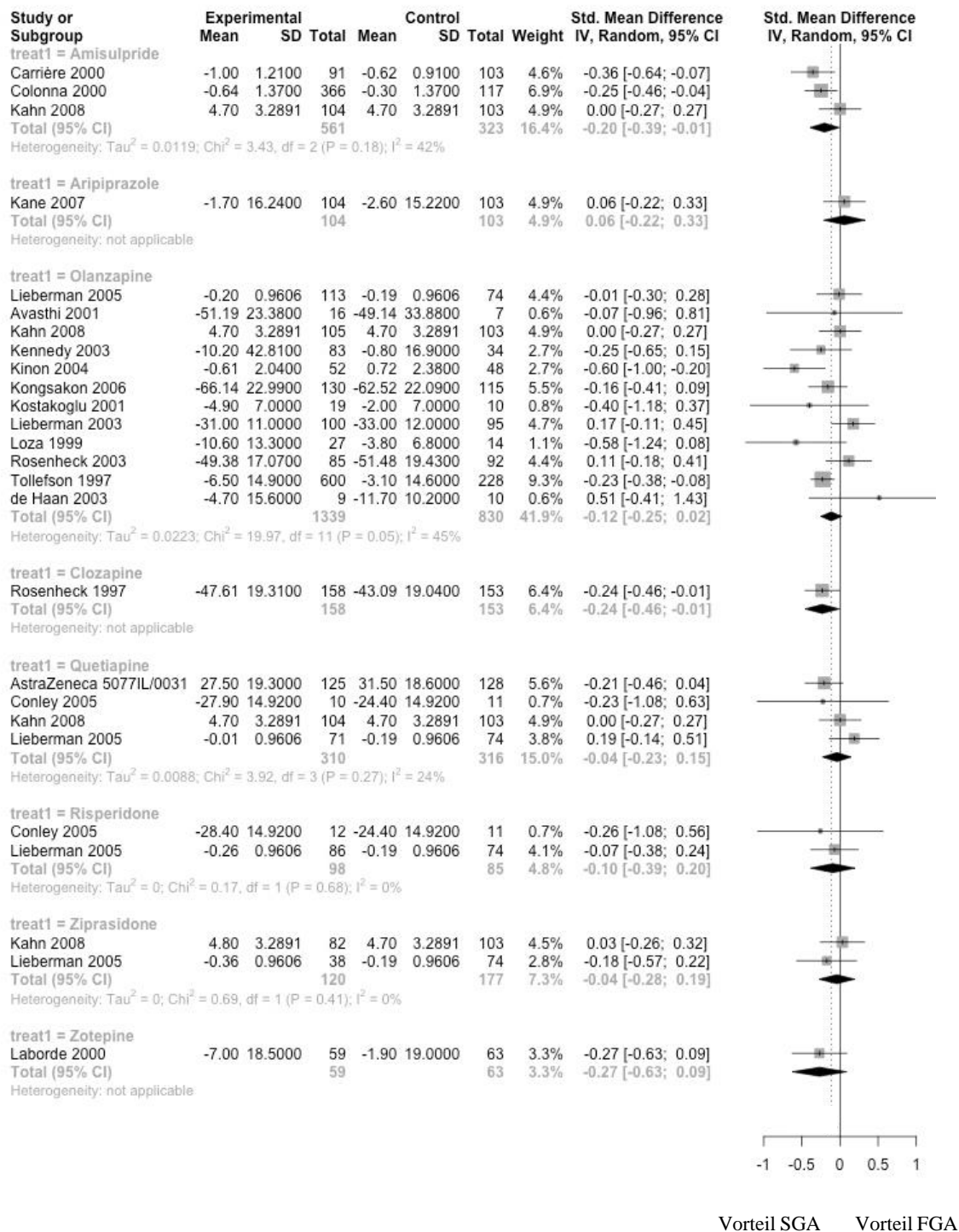


Abbildung 3: Vergleich einzelner Antipsychotika der ersten Generation mit denen der zweiten Generation und Gesamtvergleich (*Second Generation Antipsychotics* (SGA) entsprechen der Experimentalgruppe, *First Generation Antipsychotics* (FGA) der Kontrollgruppe)

4.3.2.1 Subgruppenanalysen

Tabelle 8: Subgruppenanalysen des Vergleichs von Antipsychotika der ersten mit Antipsychotika der zweiten Generation

Subgruppe	Vergleich versus FGA	N	n	SMD	95% CI	p-Wert (SMD)	I ²	p-Wert (het.)
Behandlungsresistente Patienten	Alle Medikamente	4	805	-0,15	[-0,29; -0,01]	p=0,03	0%	p=0,55
	Aripiprazol	1	207	0,06	[-0,22; 0,33]	p=0,68	/	/
	Clozapin	1	311	-0,24	[-0,46; -0,01]	p=0,04	/	/
	Quetiapin	2	274	-0,21	[-0,45; 0,03]	p=-0,21	0%	p=0,97
	Risperidon	1	23	-0,26	[-1,08; 0,56]	p=-0,26	/	/
Patienten mit der ersten schizophrenen Episode	Alle Medikamente	2	694	0,07	[-0,10; 0,24]	p=0,41	0%	p=0,93
	Amisulprid	1	207	0,00	[-0,27; 0,27]	p=1,00	/	/
	Olanzapin	2	403	0,08	[-0,11; 0,28]	p=0,40	0%	p=0,39
	Quetiapin	1	207	0,00	[-0,27; 0,27]	p=1,00	/	/
	Ziprasidon	1	185	0,03	[-0,26; 0,32]	p=0,84	/	/
Senioren	Olanzapin	1	117	-0,25	[-0,65; 0,15]	p=0,22	/	/

Die Subgruppen der Patienten mit der ersten schizophrenen Episode sowie die Senioren zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Der Subgruppenvergleich der behandlungsresistenten Patienten zeigte im Gesamtvergleich eine statistisch signifikante Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA mit einer Effektstärke von -0,15 (p=0,03). Bei Betrachtung der Einzelvergleiche zeigte sich nur für den Vergleich mit Clozapin ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Clozapins mit einer Effektstärke von -0,24 (p=0,04) (vergleiche **Tabelle 8**).

4.3.2.2 Sensitivitätsanalysen

Tabelle 9: Sensitivitätsanalysen des Vergleichs von Antipsychotika der ersten mit Antipsychotika der zweiten Generation

Sensitivitätsanalyse	Vergleich versus FGA	N	n	SMD	95% CI	p-Wert (SMD)	I ²	p-Wert (het.)
Fixed-Effects-Modell	Alle Medikamente	19	4257	-0,15	[-0,22; -0,09]	p<0,01	14%	p=0,27
	Amisulprid	3	884	-0,21	[-0,35; -0,06]	p<0,01	42%	p=0,18
	Aripiprazol	1	207	0,06	[-0,22; 0,33]	p=0,68	/	/
	Olanzapin	12	2169	-0,12	[-0,21; -0,04]	p<0,01	45%	p=0,05
	Clozapin	1	311	-0,24	[-0,46; -0,01]	p=0,04	/	/
	Quetiapin	4	626	-0,05	[-0,21; 0,11]	p=0,54	24%	p=0,27
	Risperidon	2	183	-0,10	[-0,39; 0,20]	p=0,52	0%	p=0,68
	Ziprasidon	2	297	-0,04	[-0,28; 0,19]	p=0,72	0%	p=0,41
	Zotepin	1	122	-0,27	[-0,63; 0,09]	p=0,14	/	/
Unter Ausschluss offener Studien	Alle Medikamente	15	3182	-0,14	[-0,24; -0,05]	p<0,01	29%	p=0,13
	Amisulprid	1	194	-0,36	[-0,64; -0,07]	p=0,01	/	/
	Aripiprazol	1	207	0,06	[-0,22; 0,33]	p=0,68	/	/
	Olanzapin	8	1868	-0,10	[-0,27; 0,07]	p=0,23	58%	p=0,02
	Clozapin	1	311	-0,24	[-0,46; -0,01]	p=0,04	/	/
	Zotepin	1	122	-0,27	[-0,63; 0,09]	p=0,14	/	/
	Quetiapin	3	419	-0,05	[-0,36; 0,25]	p=0,73	46%	p=0,15
	Risperidon	2	183	-0,10	[-0,39; 0,20]	p=0,52	0%	p=0,68
	Ziprasidon	1	112	-0,18	[-0,57; 0,22]	p=0,38	/	/

Sensitivitätsanalyse	Vergleich versus FGA	N	n	SMD	95% CI	p-Wert (SMD)	I ²	p-Wert (het.)
Unter Ausschluss von Skalen, die nicht explizit die QoL messen	Alle Medikamente	17	4109	-0,14	[-0,21; -0,08]	p<0,01	0%	p=0,48
	Amisulprid	3	884	-0,20	[-0,39; -0,01]	p=0,04	42%	p=0,18
	Aripiprazol	1	207	0,06	[-0,22; 0,33]	p=0,68	/	/
	Olanzapin	9	2021	-0,08	[-0,21; 0,04]	p=0,20	34%	p=0,15
	Clozapin	1	311	-0,24	[-0,46; -0,01]	p=0,04	/	/
	Quetiapin	4	626	-0,04	[-0,23; 0,15]	p=0,66	24%	p=0,27
	Risperidon	2	183	-0,10	[-0,39; 0,20]	p=0,52	0%	p=0,41
	Ziprasidon	2	297	-0,04	[-0,28; 0,19]	p=0,72	0%	p=0,41
Zotepin	1	122	-0,27	[-0,63; 0,09]	p=0,14	/	/	

Unter Anwendung des Fixed-Effects-Modells anstelle des Random-Effects-Modells zeigte sich im Gesamtvergleich ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit der Antipsychotika der zweiten Generation gegenüber der ersten Generation. Unter Ausschluss offener Studien erwiesen sich im Gesamtvergleich die SGA gegenüber den FGA als statistisch signifikant überlegen mit einer Effektstärke von -0,14. Unter Ausschluss von Skalen, die nicht explizit die QoL messen, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis (SMD=-0,14) (vergleiche **Tabelle 9**).

4.3.2.3 Heterogenität

Der Gesamtvergleich aller Antipsychotika der ersten Generation mit denen der zweiten Generation sowie die Einzelvergleiche lieferten kein substantielles Maß an Heterogenität.

Auch für die Subgruppenvergleiche sowie für die Vergleiche der Sensitivitätsanalysen zeigten kein substantielles Maß an Heterogenität.

4.3.3 Vergleich einzelner Antipsychotika miteinander

Im Folgenden werden die Vergleiche doppelt aufgeführt. Die Vergleiche der beiden Antipsychotika miteinander finden sich also unter beiden Unterpunkten. Das heißt, dass sich beispielsweise der Vergleich von Olanzapin versus Amisulprid sowohl bei der Analyse von Amisulprid als auch bei der Analyse von Olanzapin finden lässt. Aufgrund der geringen Datenlage waren Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen hierbei nicht sinnvoll.

4.3.3.1 Amisulprid

Fünf der Studien erfüllten die nötigen Einschlusskriterien. Diese bedienten sich folgender Skalen zur Lebensqualitätsmessung: Drei der eingeschlossenen Studien benutzten Heinrichs Carpenter QLS (N=3), jeweils eine MANSA (N=1) und SWN (N=1).

Bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität ließ sich im Gesamtvergleich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Amisulprid gegenüber anderen Antipsychotika feststellen (N=5; n=1346; SMD=0,15; p=0,01; 95% CI=[0,03; 0,28]; df=10 (p=0,71); I²=0%).

In den Einzelvergleichen ließ sich nur für den Vergleich von Amisulprid mit Haloperidol eine statistisch signifikante Überlegenheit von Amisulprid gegenüber Haloperidol finden (N=3; n=884; SMD=0,20; p=0,04, df=2 (p=0,18); I²=42%; vergleiche **Abbildung 4**).

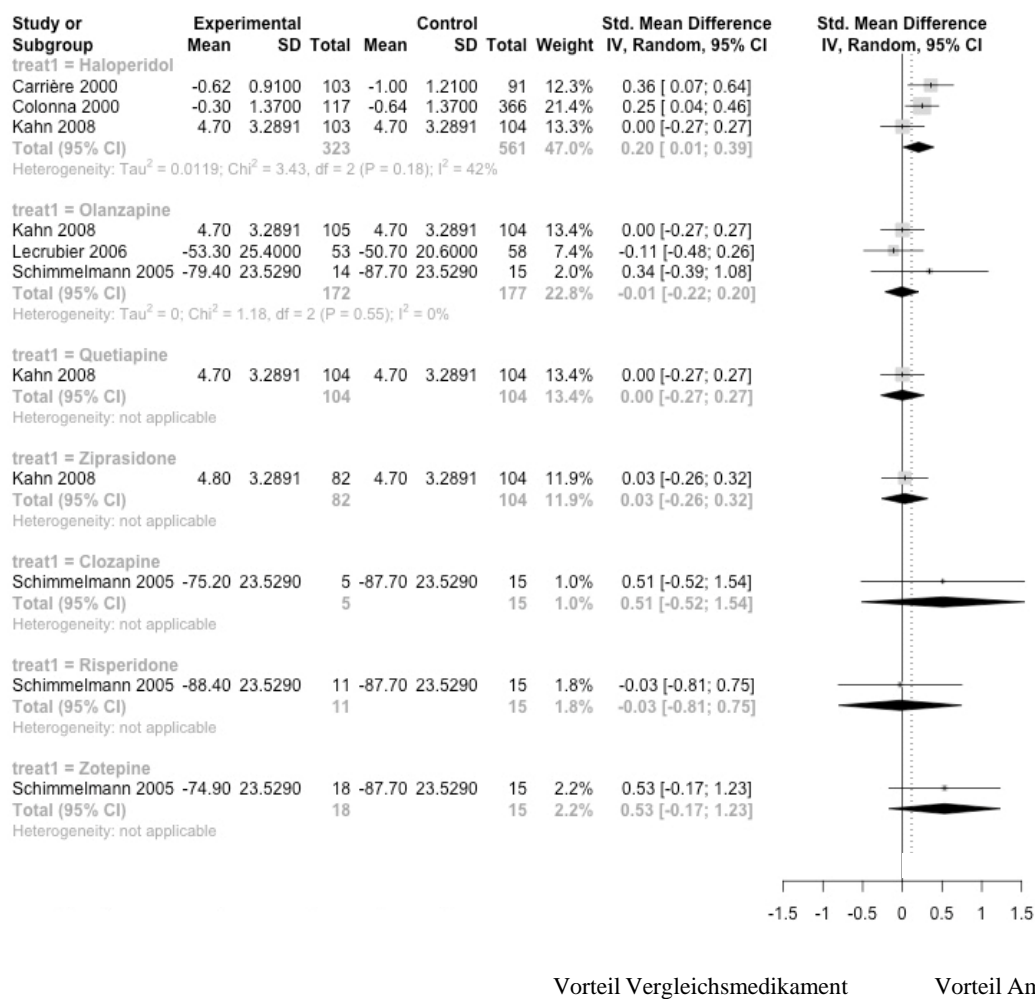


Abbildung 4: Vergleich von Amisulprid mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Amisulprid)

Heterogenität

Es zeigte sich weder in dem Gesamtvergleich noch in den Einzelvergleichen ein substantielles Maß an Heterogenität.

4.3.3.2 Aripiprazol

Zu diesem Vergleich erfüllten drei der Studien die gewünschten Einschlusskriterien. Gemessen wurde die Lebensqualität anhand folgender Skalen: Jeweils eine der Studien maß mithilfe des SQLS (N=1), des SF-36 (N=1) und des WHOQOL-Bref (N=1).

Der Gesamtvergleich von Aripiprazol gegen andere Antipsychotika ergab keine statistisch signifikante Überlegenheit (N=3; n=695; SMD=0,04; p=0,60; 95% CI=[-0,11; 0,20]; df=2 (p=0,56); I²=0%, vergleiche **Abbildung 5**).

Auch für die Einzelvergleiche ließ sich keine statistisch signifikante Unter- oder Überlegenheit eines der Medikamente gegenüber Aripiprazol feststellen.

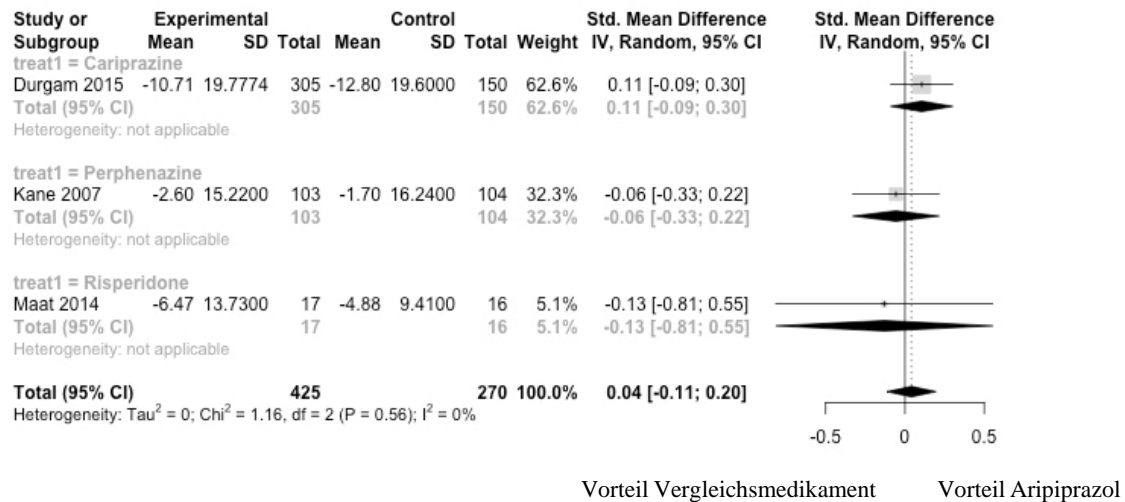


Abbildung 5: Vergleich von Aripiprazol mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Aripiprazol)

Heterogenität

Keiner der Vergleiche zeigte ein substantielles Maß an Heterogenität.

4.3.3.3 Asenapin

Zu diesem Vergleich erfüllte eine Studie die geforderten Einschlusskriterien. Diese benutzte den SWN (N=1) zur Messung der Lebensqualität.

Für den Gesamtvergleich von Asenapin gegen Olanzapin ließ sich keine statistisch signifikante Überlegenheit feststellen (N=1; n=1166; SMD=-0,04; p=0,58; 95% CI=[-0,17; 0,09]; vergleiche

Abbildung 6). Bei der eingeschlossenen Studie handelte es sich um erwachsene Patienten.

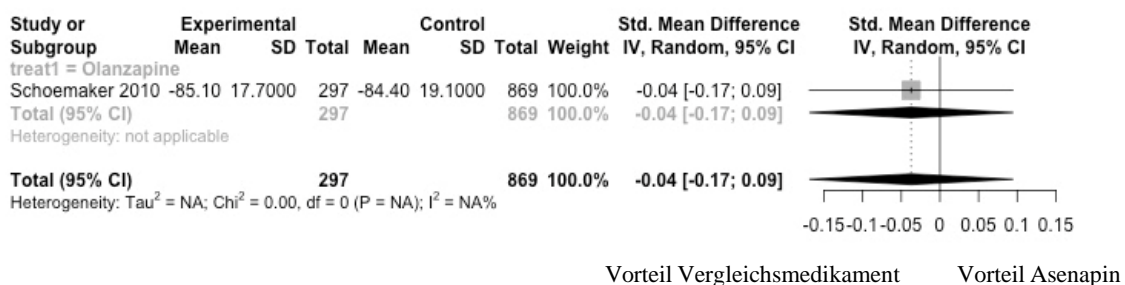


Abbildung 6: Vergleich von Asenapin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Asenapin)

4.3.3.4 Cariprazin

Eine Studie erfüllte alle Kriterien zur Inklusion. Zur Messung der Lebensqualität wurde von ihr der SQLS benutzt (N=1).

Im Vergleich von Cariprazin mit Aripiprazol ließ sich keine statistisch signifikante Überlegenheit feststellen (N=1; n=455; SMD=-0,11; p=0,29; 95% CI=[-0,3; 0,09]; vergleiche **Abbildung 7**).

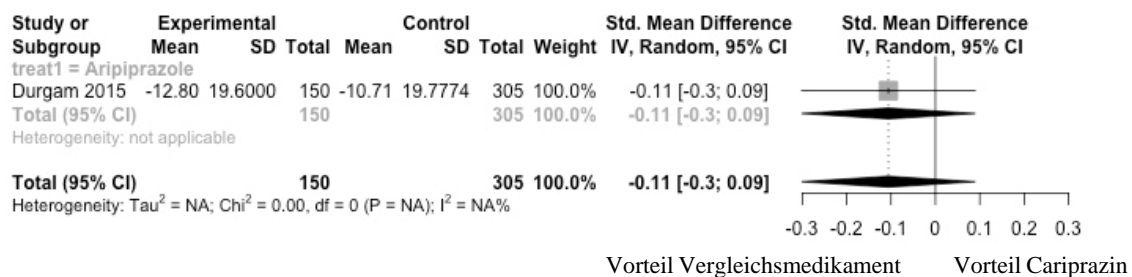


Abbildung 7: Vergleich von Cariprazin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Cariprazin)

4.3.3.5 Chlorpromazin

Drei Studien erfüllten alle Einschlusskriterien. Diese verwendeten einerseits die Heinrichs Carpenter QLS (N=2), andererseits die VPS (N=1) zur Messung der Lebensqualität.

Bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität ließ sich im Vergleich zwischen Chlorpromazin und den Vergleichsmedikamenten eine signifikante Überlegenheit der Vergleichsmedikamente gegenüber Chlorpromazin feststellen (N=3; n=323; SMD=-0,27; p=0,02; df=2 (p=0,56); I²=0%).

Hinsichtlich der Einzelvergleiche zeigte nur Olanzapin eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Chlorpromazin (N=2; n=70; SMD=-0,50; p=0,05; 95% CI=[-0,49; -0,05]; df=1 (p=0,74); I²=0%, vergleiche **Abbildung 8**).

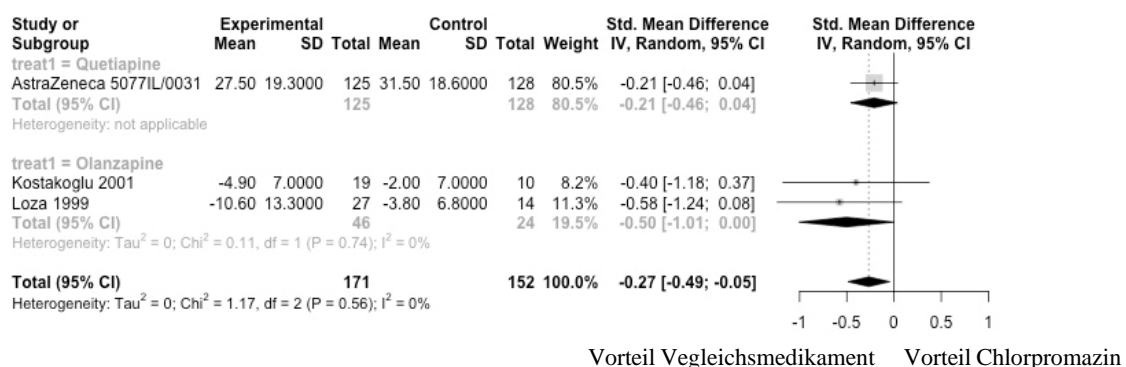


Abbildung 8: Vergleich von Chlorpromazin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Chlorpromazin)

Heterogenität

Es ließ sich für keinen der Vergleiche ein substantielles Maß an Heterogenität finden.

4.3.3.6 Clozapin

Vier Studien erfüllten zu diesem Vergleich alle geforderten Einschlusskriterien. Drei dieser Studien benutzten zur Messung der Lebensqualität SWN (N=3) und eine Heinrichs Carpenter QLS (N=1).

Bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität ließ sich weder im Gesamtvergleich (N=4; n=508; SMD=-0,02; p=0,86; 95% CI=[-0,29; 0,24]; df=6 (p=0,30); I²=17%) noch in den Einzelvergleichen von Clozapin mit Amisulprid, Risperidon, Olanzapin und Zotepin ein signifikantes Ergebnis feststellen. Allerdings zeigte sich im Vergleich von Clozapin zu Haloperidol eine signifikante Überlegenheit bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität von Clozapin (N=1; n=311; SMD=-0,24; p=0,04; vergleiche hierzu **Abbildung 9**).

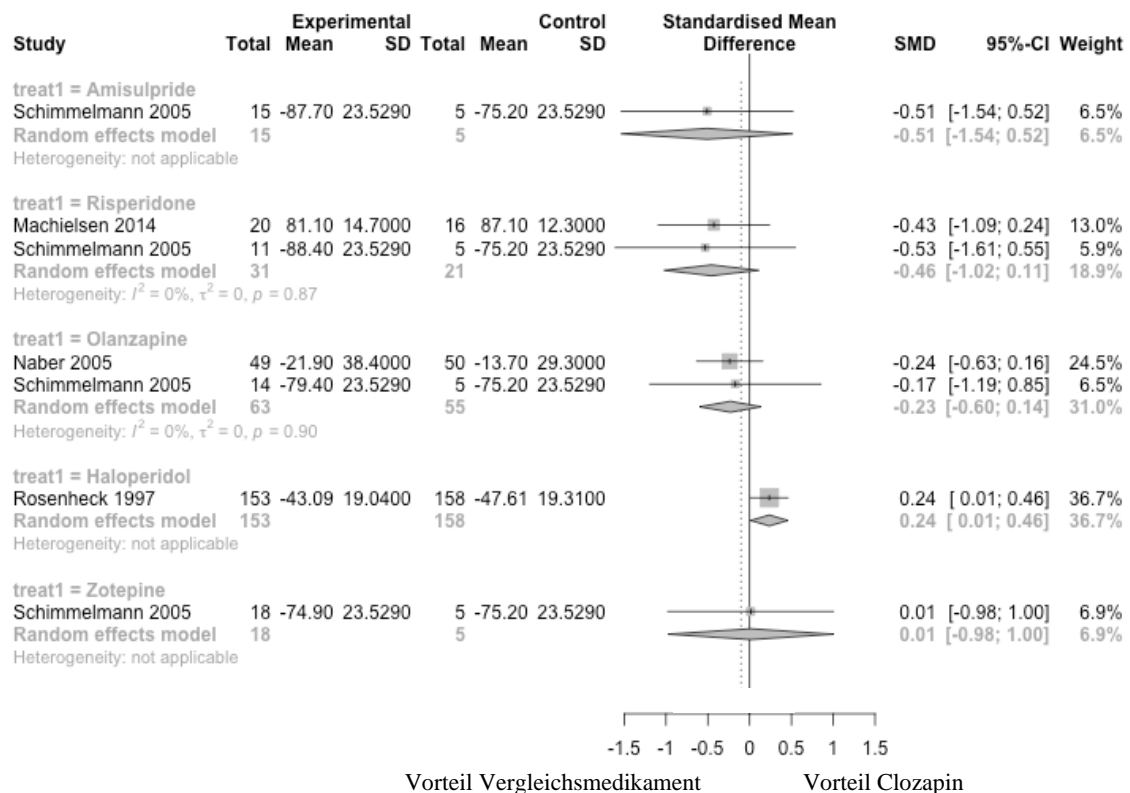


Abbildung 9: Vergleich von Clozapin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Clozapin)

Heterogenität

Für diesen Vergleich ließ sich weder im Gesamtvergleich noch in den Einzelvergleichen der Antipsychotika mit Clozapin ein substantielles Maß an Heterogenität finden.

4.3.3.7 Fluphenazin

Eine Studie erfüllte zu diesem Vergleich die gewünschten Einschlusskriterien. Diese nutzte zur Messung der Lebensqualität die Heinrichs Carpenter QLS (N=1).

Für den Gesamtvergleich ließ sich keine signifikante Überlegenheit feststellen (N=1; n=32; SMD=-0,24; p=0,53; 95% CI=[-0,99; 0,51]; df=1 (p=0,96); I²=0%; vergleiche **Abbildung 10**).

Auch in den Einzelvergleichen ließ sich keine signifikante Überlegenheit feststellen.

Die einzige Studie dieses Vergleiches untersuchte behandlungsresistente Patienten.

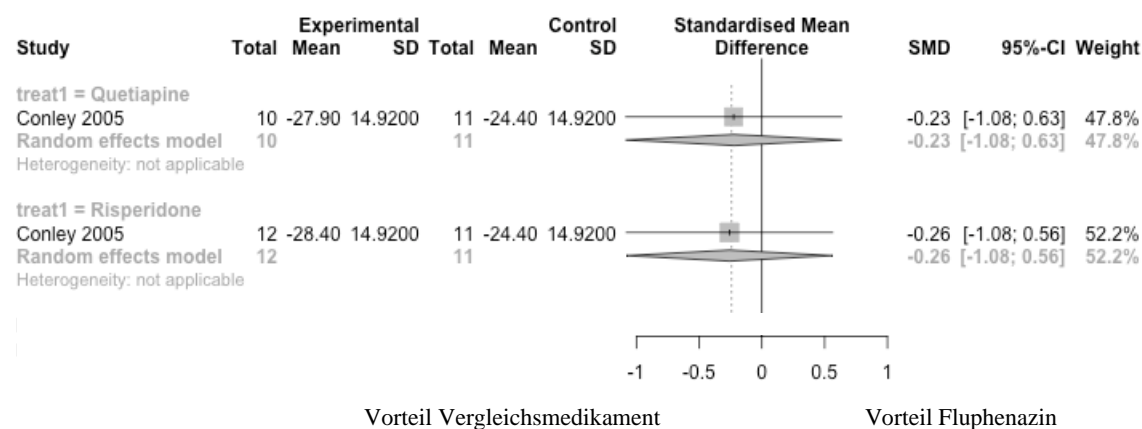


Abbildung 10: Vergleich von Fluphenazin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Fluphenazin)

4.3.3.8 Haloperidol

13 Studien erfüllten für diesen Vergleich die Inklusionskriterien. Zur Messung der Lebensqualität wurden von zwölf Studien die Heinrichs Carpenter QLS (N=9), von jeweils einer der MANSA (N=1), der SWN (N=1), der DAI (N=1) und die SF-36 (N=1) verwendet.

Der Gesamtvergleich zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis (N=13; n=3309; SMD=-0,15; p<0,01; 95% CI=[-0,25; -0,05]; df=15 (p=0,11); I²=32%) zu Ungunsten Haloperidols.

In den Einzelvergleichen zeigte sich für den Vergleich von Amisulprid mit Haloperidol (N=3; n=884; SMD=-0,20; p=0,04; df=2 (p=0,18); I²=42%) und für den Vergleich von Clozapin mit Haloperidol (N=1; n=311; SMD=-0,24; p=0,04; **Abbildung 11**) jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten der Vergleichsmedikamente.

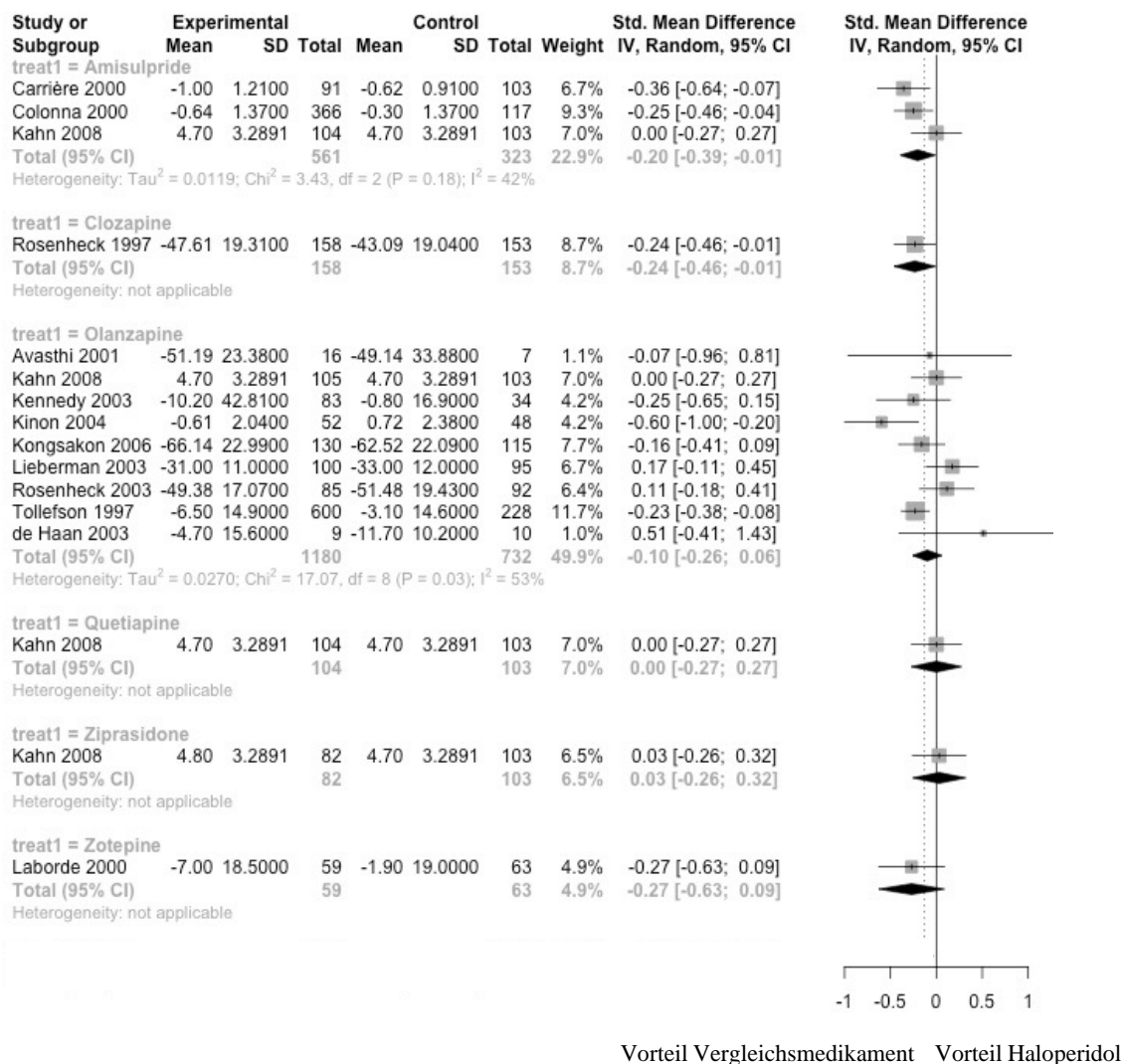


Abbildung 11: Vergleich von Haloperidol mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Haloperidol)

Heterogenität

Im Einzelvergleich zwischen Haloperidol und Olanzapin zeigte sich ein substantielles Maß an Heterogenität ($I^2=53\%$). Weder im Gesamtvergleich noch in den übrigen Einzelvergleichen ließ sich ein substantielles Maß an Heterogenität nachweisen.

4.3.3.9 Lurasidon

Eine Studie erfüllte die geforderten Kriterien zur Inklusion. Diese nutzte zur Messung der Lebensqualität die QWB (N=1).

Der Gesamtvergleich von Lurasidon mit Antipsychotika zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten Lurasidons (N=1; n=362; SMD=-0,09; p=0,42; 95% CI=[-0,31; 0,13];

vergleiche **Abbildung 12**). Die Studie zu diesem Vergleich enthielt ausschließlich erwachsene Patienten.

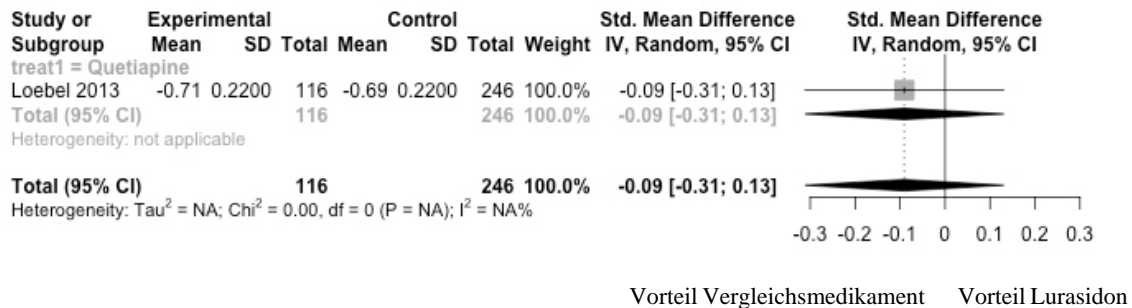


Abbildung 12: Vergleich von Lurasidon mit Quetiapin im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Lurasidon)

4.3.3.10 Olanzapin

23 Studien erfüllten zu diesem Vergleich alle geforderten Einschlusskriterien. Diese maßen die Lebensqualität mithilfe folgender Skalen: Die Mehrzahl der Studien nutzten die Heinrichs Carpenter QLS (N=13) und den SWN (N=5). Jeweils eine der übrigen Studien gebrauchte MANSA (N=1), DAI (N=1), SF-36 (N=1), CSQ (N=1) und VPS (N=1).

Im Gesamtvergleich zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Olanzapin gegenüber den Antipsychotika (N=23; n=5273; SMD=0,09; p<0,01; 95% CI=[0,03; 0,16]; df=31 (p=0,34); I²=8%).

In den Einzelvergleichen allerdings zeigte sich nur für den Vergleich von Olanzapin mit Chlorpromazin (N=2; n=70; SMD=0,50; p=0,05; df=1 (p=0,74); I²=0%, vergleiche **Abbildung 13**) eine signifikante Überlegenheit Olanzapins.

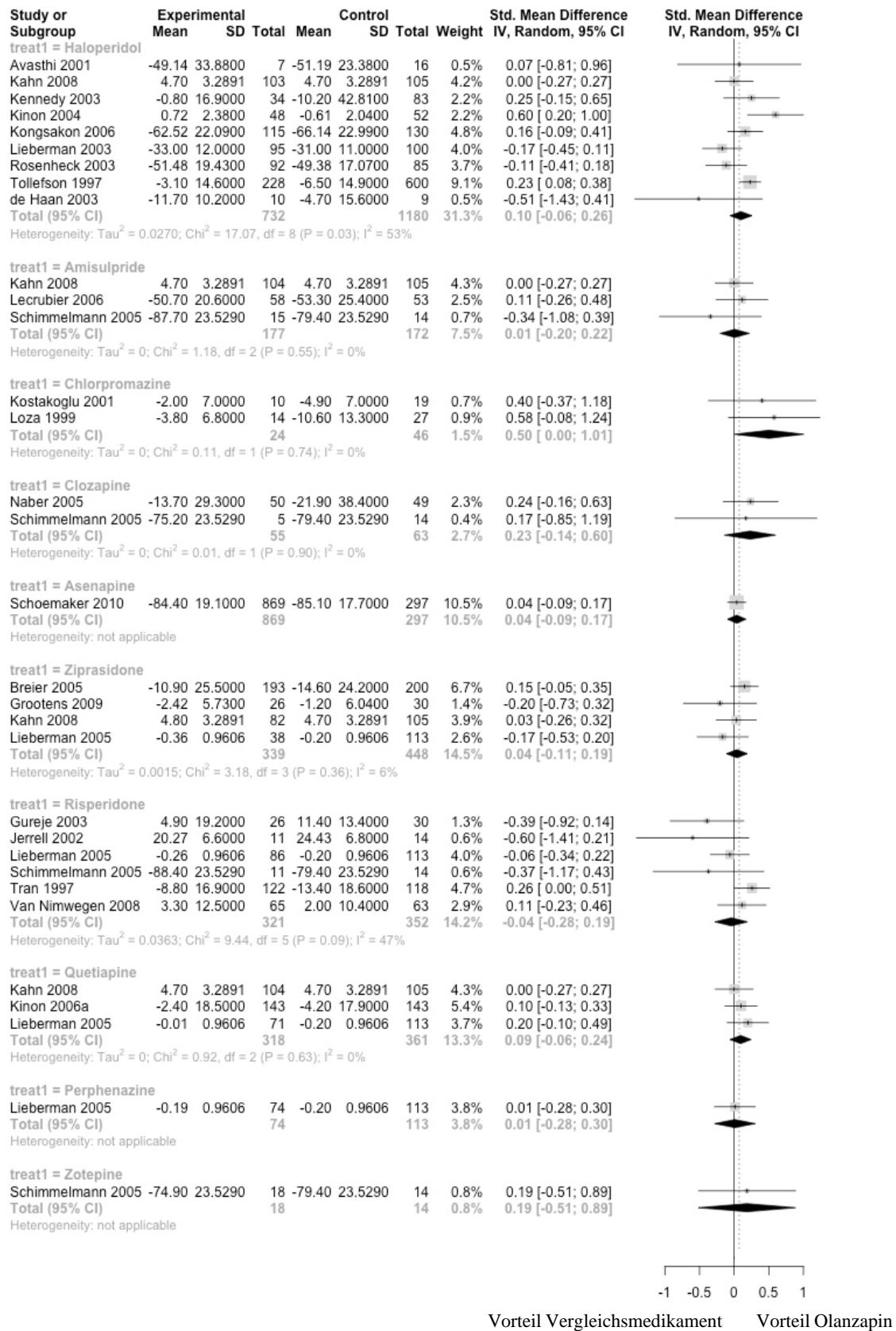


Abbildung 13: Vergleich von Olanzapin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Olanzapin)

Heterogenität

Im Gesamtvergleich ließ sich kein substantielles Maß an Heterogenität nachweisen.

Bei den Einzelvergleichen konnte nur bei dem Vergleich mit Haloperidol ein substantielles Maß an Heterogenität gefunden werden ($I^2=53\%$).

4.3.3.11 Perphenazin

Zwei Studien erfüllten alle Inklusionskriterien. Eine der Studien benutzte zur Messung der Lebensqualität die Heinrichs Carpenter QLS (N=1), die andere die SF-36 (N=1).

Im Gesamtvergleich zeigte sich keine statistisch signifikante Überlegenheit (N=2; n=587; SMD=0,02; p=0,83; 95% CI=[-0,17; 0,21]; df=4 (p=0,89); $I^2=0\%$, vergleiche **Abbildung 14**). Auch für die Einzelvergleiche zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

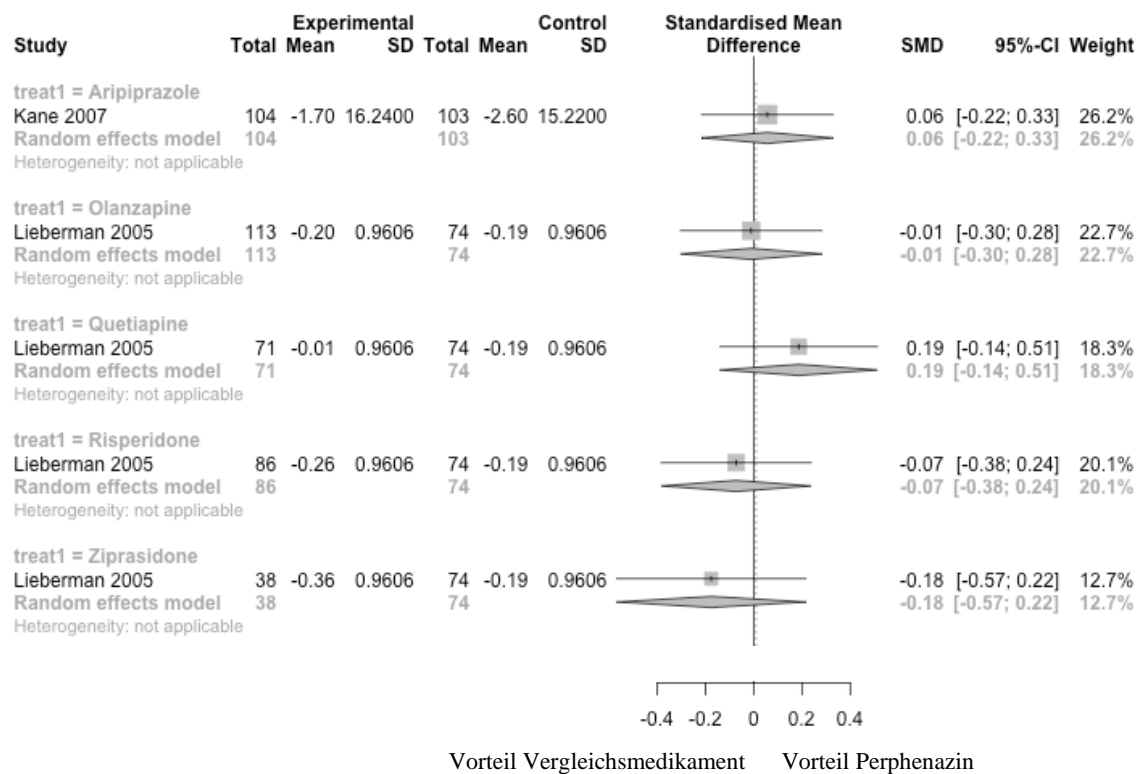


Abbildung 14: Vergleich von Perphenazin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Perphenazin)

Heterogenität

Es ließ sich kein substantielles Maß an Heterogenität im Gesamtvergleich feststellen.

4.3.3.12 Quetiapin

Hierzu erfüllten neun Studien die Einschlusskriterien. Hiervon benutzte die Mehrzahl der Studien die Heinrichs Carpenter QLS zur Messung der Lebensqualität (N=4), jeweils eine Studie benutzte MANSa (N=1), QWB (N=1), MSQ (N=1), Q-LES-Q (N=1) und EQ-5D (N=1).

Im Gesamtvergleich zeigte sich keine statistisch signifikante Überlegenheit (N=9, n=3756; SMD=-0,02; p=0,67; 95% CI=[-0,12; 0,08]; df=15 (p=0,08); I²=35%).

In den Einzelvergleichen zeigte sich für keinen Vergleich ein statistisch signifikantes Ergebnis (vergleiche **Abbildung 15**).

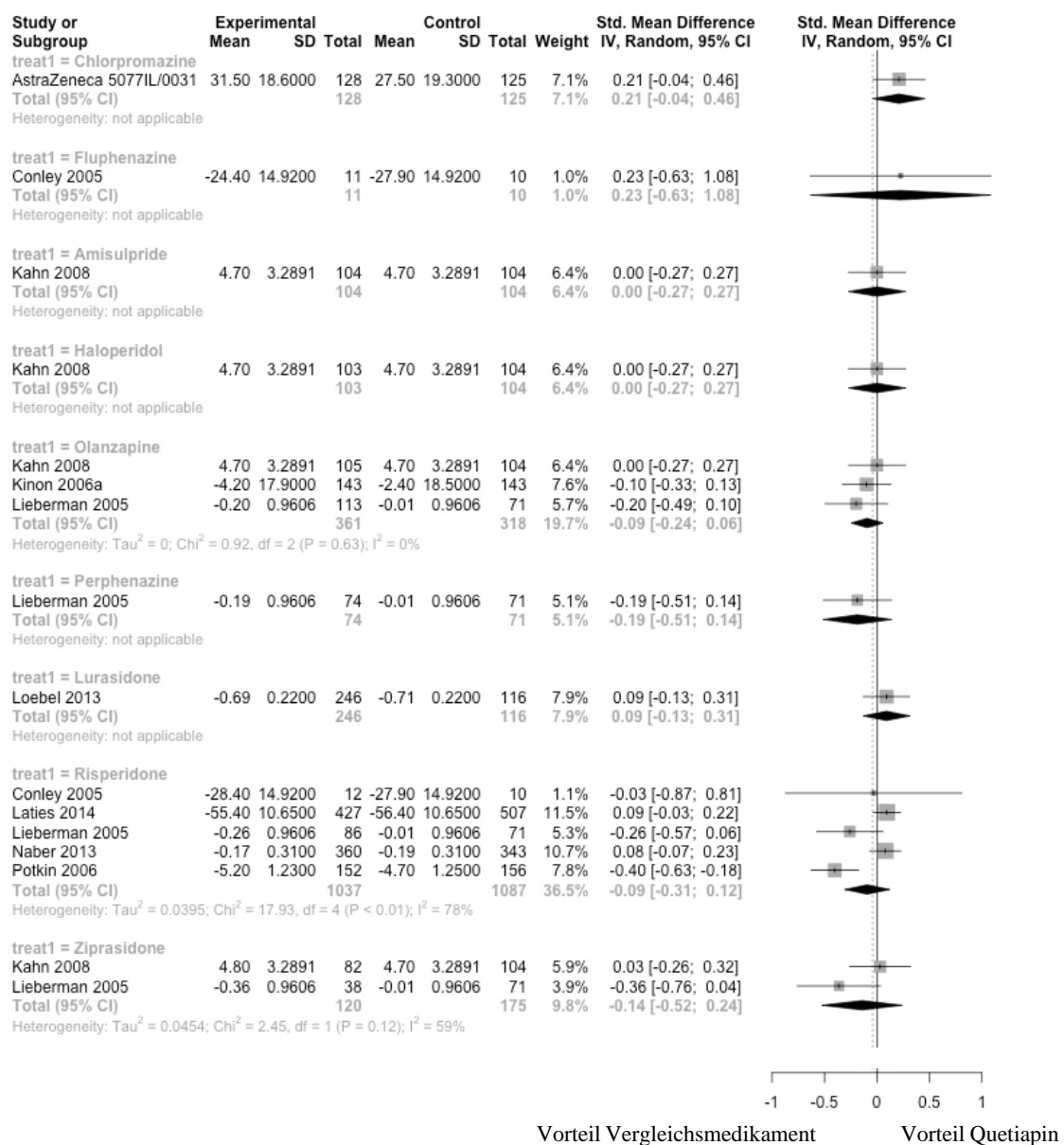


Abbildung 15: Vergleich von Quetiapin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Quetiapin)

Heterogenität

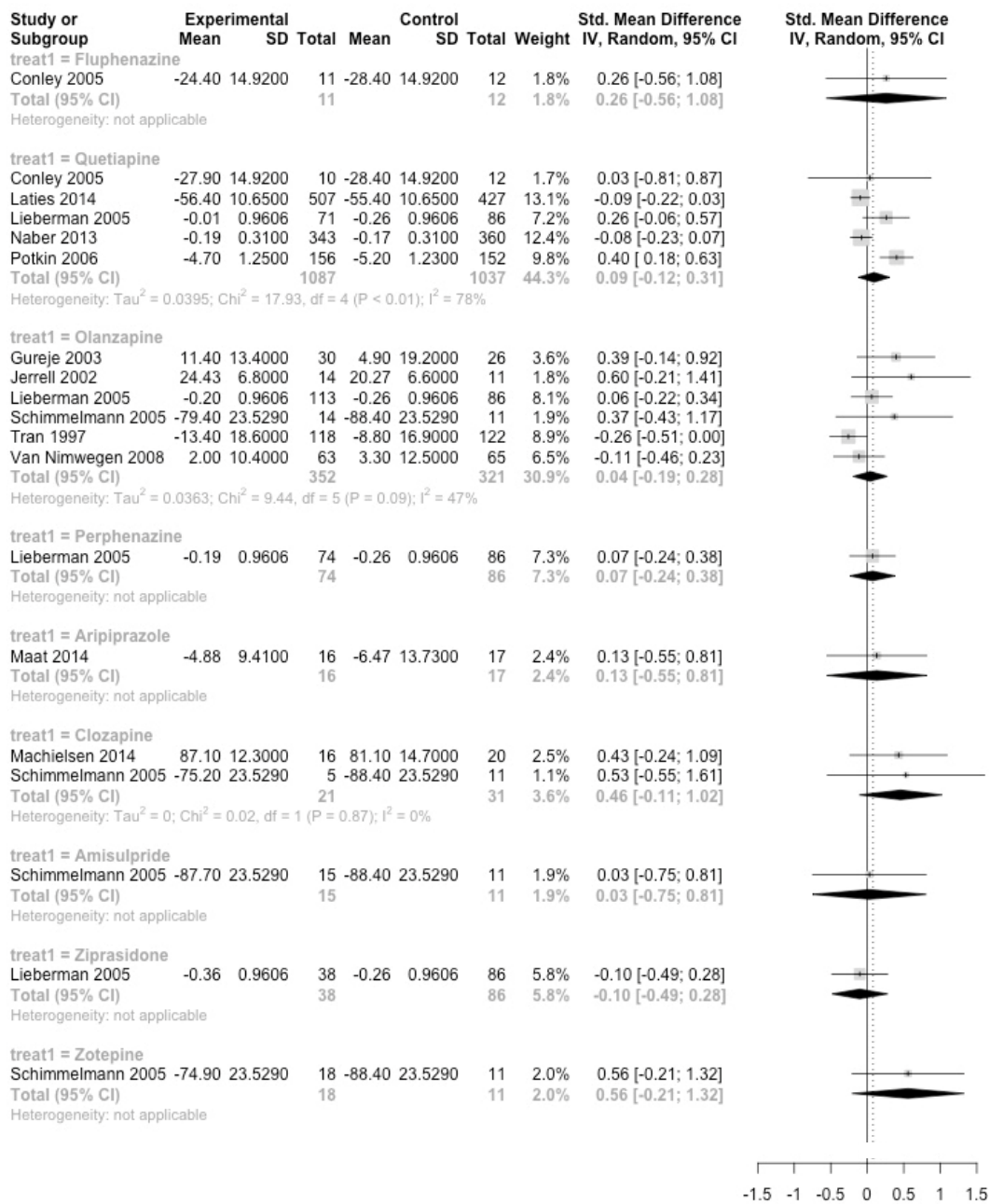
Im Gesamtvergleich ließ sich ein substantielles Maß an Heterogenität feststellen ($I^2=52\%$).

Bei den Einzelvergleichen ließ sich nur für die Vergleiche von Quetiapin und Ziprasidon ($I^2=78\%$) ein hohes Maß an Heterogenität finden.

4.3.3.13 Risperidon

Zu diesem Vergleich erfüllten elf Studien alle geforderten Einschlusskriterien. Die Mehrzahl der Studien verwendete die Heinrichs Carpenter QLS (N=4), anschließend den SWN (N=3) und die EQ-5D (N=1). Jeweils eine der Studien nutzte CSQ (N=1), Q-LES-Q (N=1) und WHOQOL-Bref (N=1).

Im Gesamtvergleich zeigte sich keine statistisch signifikante Überlegenheit (N=11; n=2936; SMD=0,06; p=0,37; 95% CI=[-0,07; 0,18]; df=18 (p=0,06); $I^2=36\%$; vergleiche **Abbildung 16**). Auch die Einzelvergleiche zeigten kein statistisch signifikantes Ergebnis.



Vorteil Vergleichsmedikament Vorteil Risperidon

Abbildung 16: Vergleich von Risperidon mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Risperidon)

Heterogenität

Im Gesamtvergleich von Risperidon mit Antipsychotika zeigte sich kein substantielles Maß an Heterogenität. Nur für den Einzelvergleich von Quetiapin mit Risperidon zeigte sich ein substantielles Maß an Heterogenität (I²=78%).

4.3.3.14 Ziprasidon

Vier Studien erfüllten alle geforderten Einschlusskriterien. Drei davon nutzten zur Messung der Lebensqualität Heinrichs Carpenter QLS (N=3), eine MANSA (N=1).

Der Gesamtvergleich zeigte keine statistisch signifikante Überlegenheit (N=4; n=1325; SMD=-0,03; p=0,62; 95% CI=[-0,17; 0,10]; df=9 (p=0,90); I²=0%, vergleiche **Abbildung 17**).

Auch in den Einzelvergleichen zeigte sich keine signifikante Überlegenheit von Ziprasidon einem anderen Antipsychotikum gegenüber.

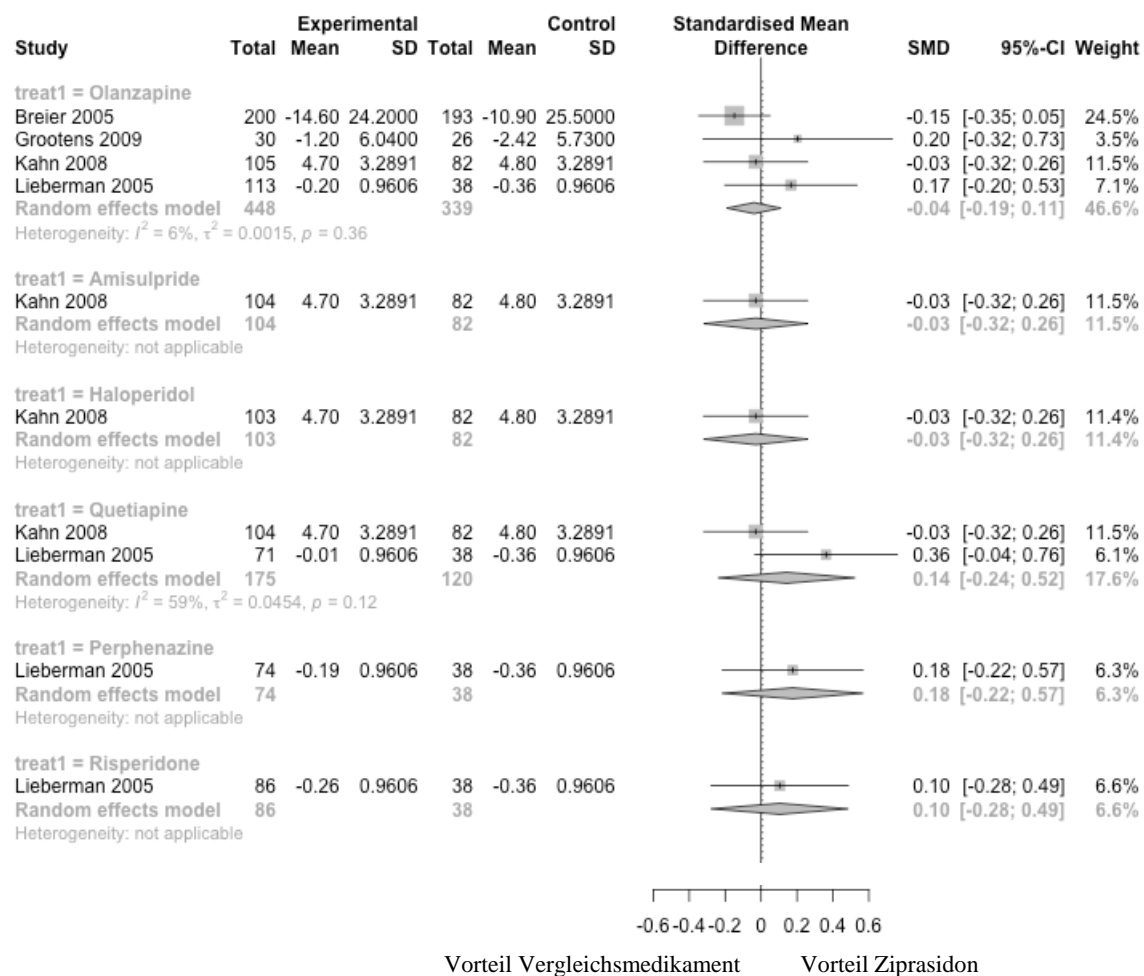


Abbildung 17: Vergleich von Ziprasidon mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Ziprasidon)

Heterogenität

Für den Gesamtvergleich ließ sich kein substantielles Maß an Heterogenität feststellen (I²=0%).

Bei den Einzelvergleichen zeigte sich nur für den Vergleich von Ziprasidon mit Quetiapin ein hohes Maß an Heterogenität (I²=59%).

4.3.3.15 Zotepin

Zwei Studien erfüllten zu diesem Vergleich alle geforderten Einschlusskriterien. Eine benutzte Heinrichs Carpenter QLS (N=1) und eine SWN (N=1) zur Messung der Lebensqualität.

Im Gesamtvergleich zeigte sich keine statistisch signifikante Überlegenheit (N=2; n=183; SMD=0,11; p=0,49; 95% CI=[-0,20; 0,41]; df=4 (p=0,49); I²=0%; vergleiche **Abbildung 18**).

In den Einzelvergleichen zeigten sich in keinem der Vergleiche statistisch signifikante Gruppenunterschiede.

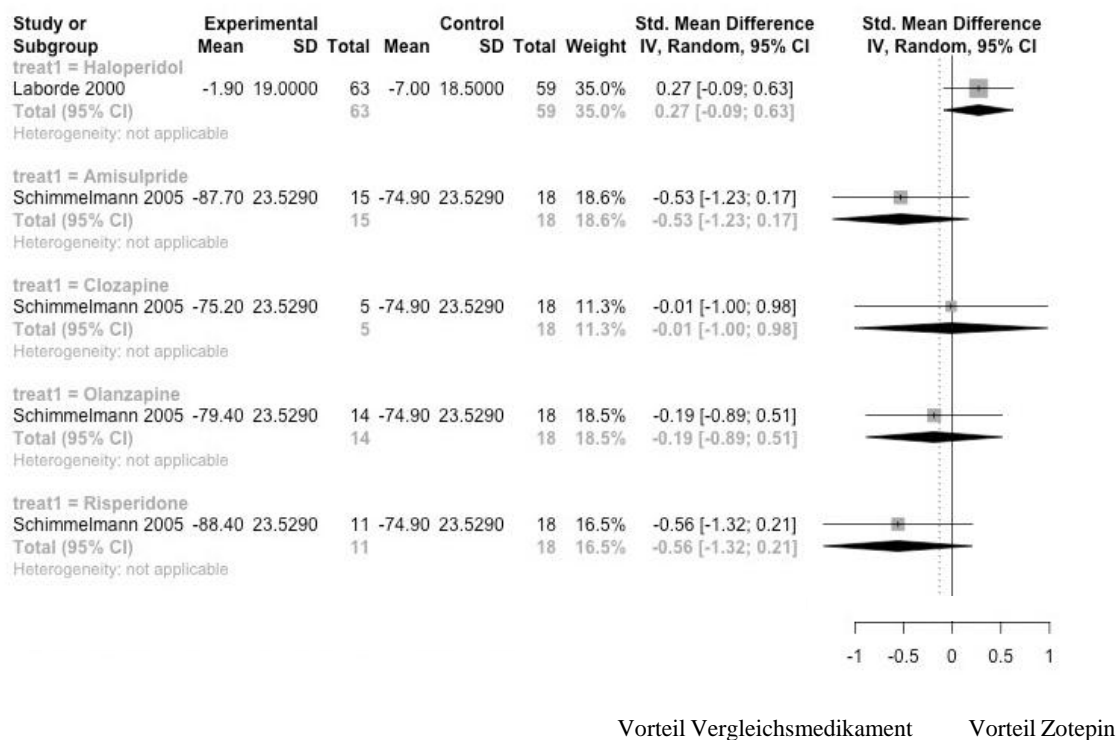


Abbildung 18: Vergleich von Zotepin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Zotepin)

Heterogenität

Für den Gesamtvergleich ließ sich kein substantielles Maß an Heterogenität finden.

4.4 Publikationsbias

Wie in der Methodik beschrieben, kann eine sinnvolle Einschätzung des Publikationsbias mithilfe eines Funnel-Plots erst ab einer Mindestzahl von zehn Studien erfolgen. Dewegen werden im Weiteren nur Vergleiche dargestellt, für die mindestens zehn Studien vorliegen.

4.4.1 Vergleich von Antipsychotika mit Placebo

Für den Vergleich von Placebo mit allen Antipsychotika zeigte sich anhand des Funnel-Plots eine asymmetrische Verteilung der Studien (siehe **Abbildung 19**). Im unteren Bereich des umgedrehten Trichters, also der Teil, der auf der y-Achse näher an der x-Achse liegt, zeigen sich in der Regel kleinere Studien mit einer stärkeren Streuung der Effekte. Vor allem in diesem Abschnitt der Graphik ließ sich eine asymmetrische Verteilung feststellen, die die Form einer trichterförmigen Verteilung beeinträchtigt. Allerdings zeigt sich in diesem Fall, dass vor allem linksseitig unten Studien fehlen, die deutlich größere Effekte für Antipsychotikum im Vergleich zu Placebo zeigen. Das ist eher untypisch. Normalerweise werden Studien nicht publiziert, in denen das Medikament schlechter als Placebo abschneidet. Wahrscheinlich dürfte hierbei also nicht ein Publikationsbias Grund für die Asymmetrie sein.

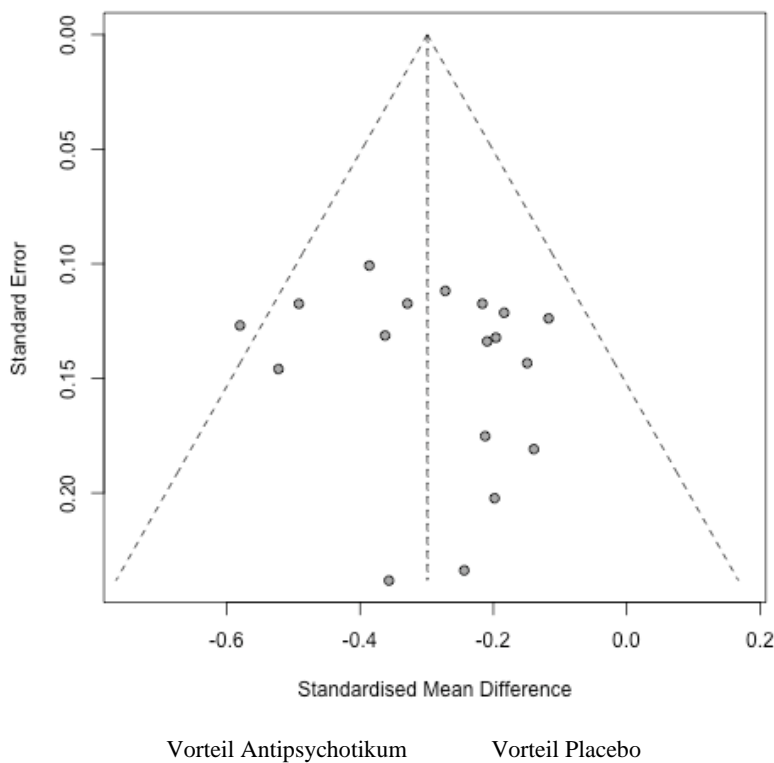


Abbildung 19: Funnel-Plot für den Vergleich von Antipsychotikum mit Placebo (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)

4.4.2 Vergleich von FGA mit SGA

Für den Vergleich von typischen mit atypischen Antipsychotika zeigte sich bei Betrachtung des Funnel-Plots eine weitgehend symmetrische Darstellung der Studien, jedoch fand sich im unteren Bereich der Abbildung eine asymmetrische Verteilung vor allem im linken unteren Bereich (siehe **Abbildung 20**). Jedoch fehlen auch hier die Studien, die einen größeren Effekt der SGA gegenüber den FGA zeigen würden. Daher dürfte auch hier ein Publikationsbias kein Grund für die Asymmetrie sein.

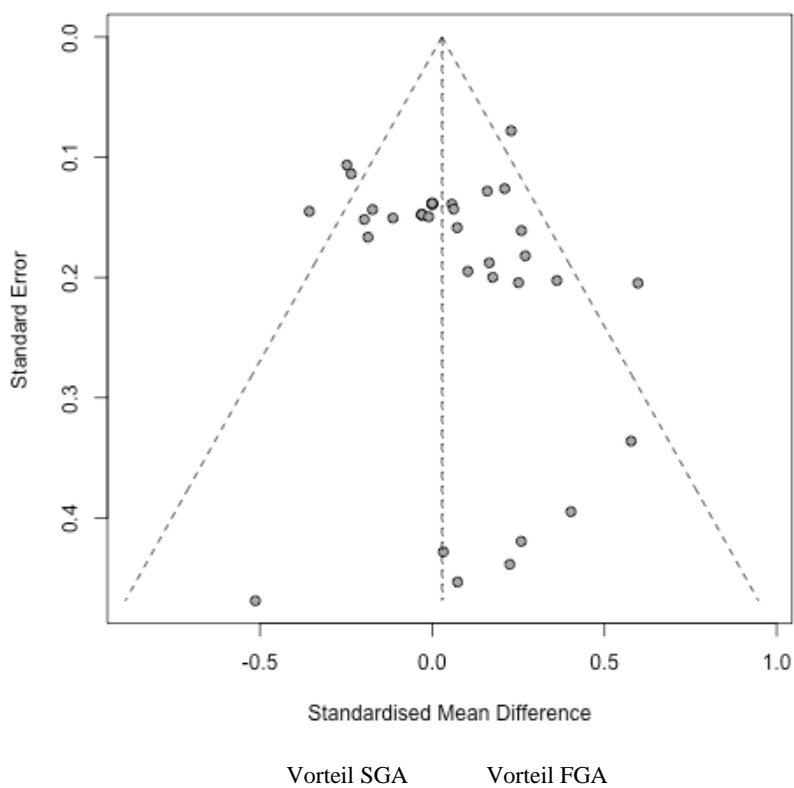


Abbildung 20: Funnel-Plot für den Vergleich von typischen und atypischen Antipsychotika (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)

4.4.3 Vergleich einzelner Antipsychotika miteinander

Drei der Einzelvergleiche von Antipsychotika lieferten zur Untersuchung eines Publikationsbias eine ausreichende Zahl von Studien:

4.4.3.1 Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika

Für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika zeigte sich bei Betrachtung des Funnel-Plots eine weitgehende symmetrische Verteilung der Gesamtheit der Studien (siehe **Abbildung 21**). Im unteren Bereich des Trichters ließ sich jedoch eine recht einseitige Verteilung der Studien feststellen. Dies könnte möglicherweise auf nicht veröffentlichte kleinere Studien, die in der Regel eine größere Streubreite als die größeren Studien aufweisen und die in diesem Fall eine stärkere Unterlegenheit Haloperidols anzeigen würden, hinweisen. Dies ist allerdings eher unwahrscheinlich, da Haloperidol meist als Vergleichssubstanz benutzt wird und in diesem Fall gewünscht ist, dass Haloperidol schlechter abschneidet.

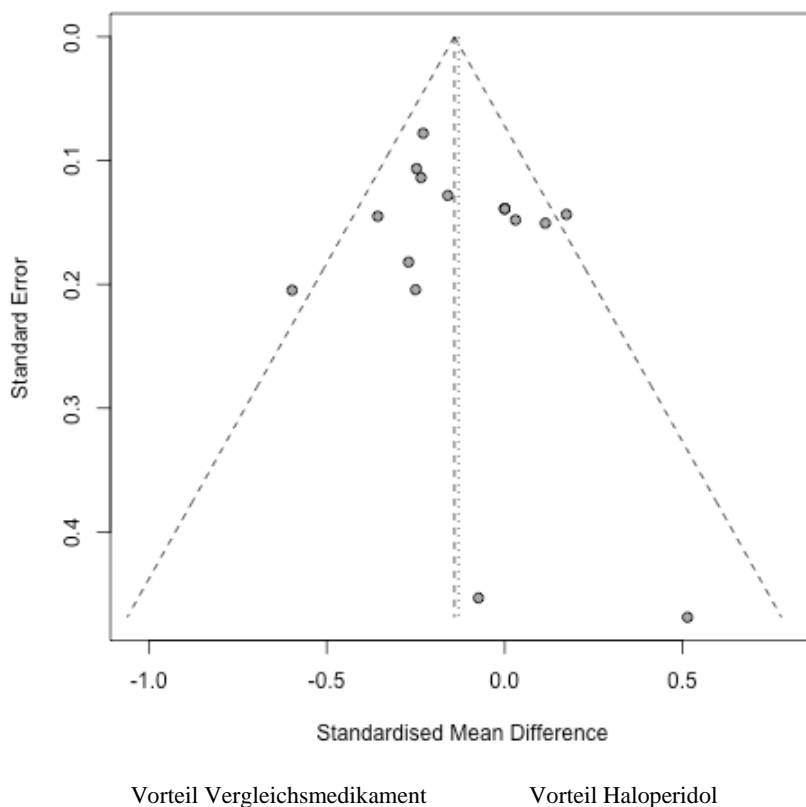


Abbildung 21: Funnel-Plot für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)

4.4.3.2 Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika

Für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika und Placebo zeigte sich eine weitgehend symmetrische Verteilung der Studien (siehe **Abbildung 22**). Daher besteht kein Verdacht auf einen möglichen Publikationsbias.

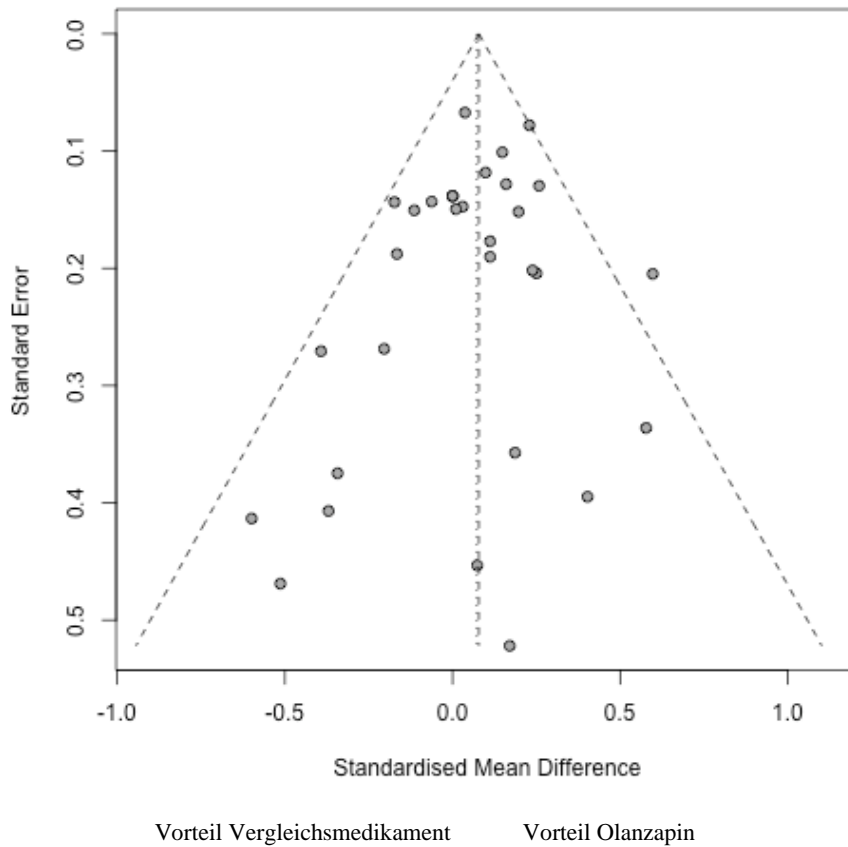


Abbildung 22: Funnel-Plot für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)

4.4.3.3 Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika

Für den Vergleich von Risperidon zeigte sich bei Betrachtung des Funnel-Plots eine asymmetrische Verteilung der Studien (siehe **Abbildung 23**). Im Bereich der Studien, die auf der y-Achse weiter entfernt von der x-Achse liegen, - in der Regel größere Studien mit einer geringeren Streuung - ließ sich eine noch weitgehend symmetrische Verteilung erkennen. Bei den kleineren Studien ist jedoch eine sehr einseitige Distribution der Studien zu sehen, die auf fehlende Veröffentlichungen hindeutet. Linksseitig unten fehlen Studien, die einen kleineren Effekt Risperidons anzeigen würden.

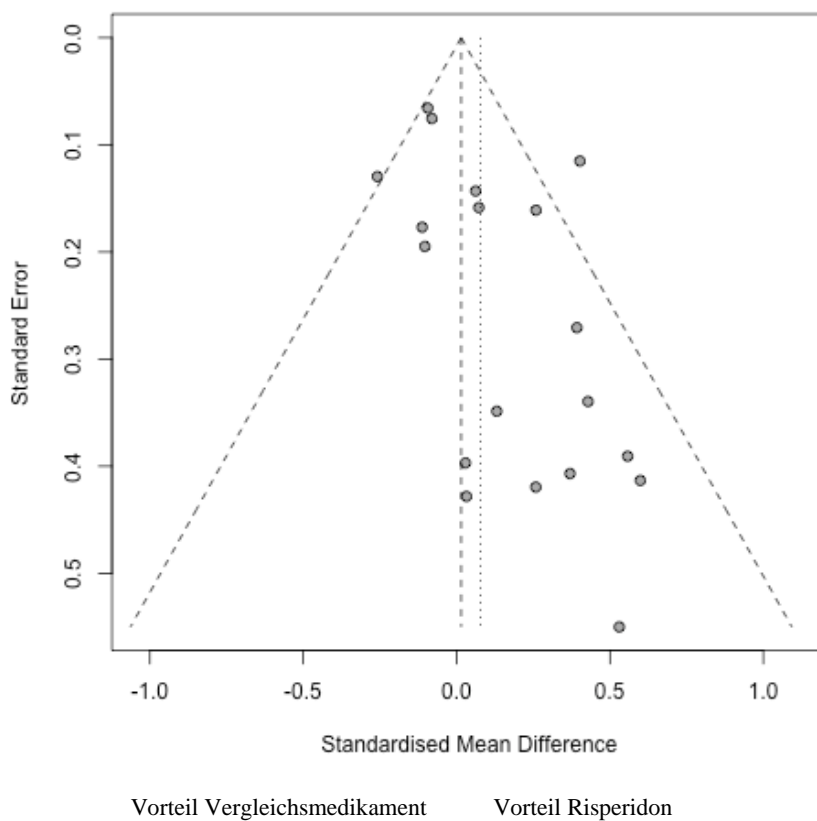


Abbildung 23: Funnel-Plot für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)

4.5 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Aus den für uns zugänglichen Quellen konnte man Folgendes schließen:

Das Randomisierungsverfahren der inkludierten Studien kann bei 48 (78,7%) als adäquat bezeichnet werden, also mit einem geringen Risiko für einen Bias. Bei 13 (21,3%) waren nicht genügend Informationen verfügbar, um das Risiko für das Auftreten eines sogenannten Selektionsbias einschätzen zu können. 34 (55,7%) der Studien beschrieben außerdem ein geeignetes Verfahren zur Verdeckung der Zuordnung („*Allocation Concealment*“) und zeigten ein niedriges Risiko für einen Bias. Bei 27 (44,3%) der Studien blieb das Verfahren unklar. Studien mit hohem Bias für Randomisierung oder *Allocation Concealment* wurden, wie in der Methodik bereits erläutert, ausgeschlossen.

Zum Vorgehen beim Verblinden lässt sich sagen, dass 28 (45,9%) der Studien ein angemessenes Verfahren zur Verblindung von Behandelten und Behandelnden aufwiesen, 13 (21,3%) der Studien zeigten ein unklares Verblindungsverfahren von Personal und Patient; 20 (32,8%) wiesen keine Verblindung von Patient und / oder Personal auf. 28 (45,9 %) der Studien wiesen ein adäquates Verfahren hinsichtlich der Verblindung des Raters auf, 16 (26,2%) der Studien beschrieben ein unklares Verfahren; bei 17 (27,7%) gab es keine Verblindung der Rater. 26 (42,6%) der Studien gaben ein adäquates Verfahren der Doppelverblindung an. Bei 13 (21,3%) der Studien lässt sich keine Aussage treffen, da die Studie lediglich als „doppelblind“ bezeichnet wurde, jedoch keine weiteren Erläuterungen stattfanden.

43 (70,5%) der Studien wiesen ein niedriges Biasrisiko hinsichtlich eines Attrition Bias auf. Elf (18,0%) Studien zeigten ein unklares Risiko. Sieben (11,5%) Studien wiesen ein hohes Risiko für einen Attrition Bias auf. Diese wurden mit einem hohen Biasrisiko benotet.

40 (65,6%) der Studien wiesen ein niedriges Risiko für einen „*reporting bias*“ auf. Vier (6,6%) der Studien zeigten ein unklares Risiko für eine selektive Berichterstattung. Hinweise auf eine selektive Berichterstattung („*selective reporting*“; „*reporting bias*“) wiesen 17 (27,9%) der Studien auf. Hier wurde das Risiko als hoch eingeschätzt.

52 (85,2%) zeigten ein niedriges Risiko hinsichtlich weiterer Bias. Zwei (3,3%) der Studien ergaben ein unklares Risiko für weitere Bias. Bei sieben (11,5%) Studien lag die Vermutung nahe, dass auch für andere Bias ein Risiko besteht („*other bias*“).

Die folgenden Abbildungen geben Aufschluss darüber, wie die Studien mithilfe des „*Risk of Bias Tools*“ nach Higgins et al. (Higgins & Altman, 2011) bewertet wurden (vergleiche **Abbildung 24**):

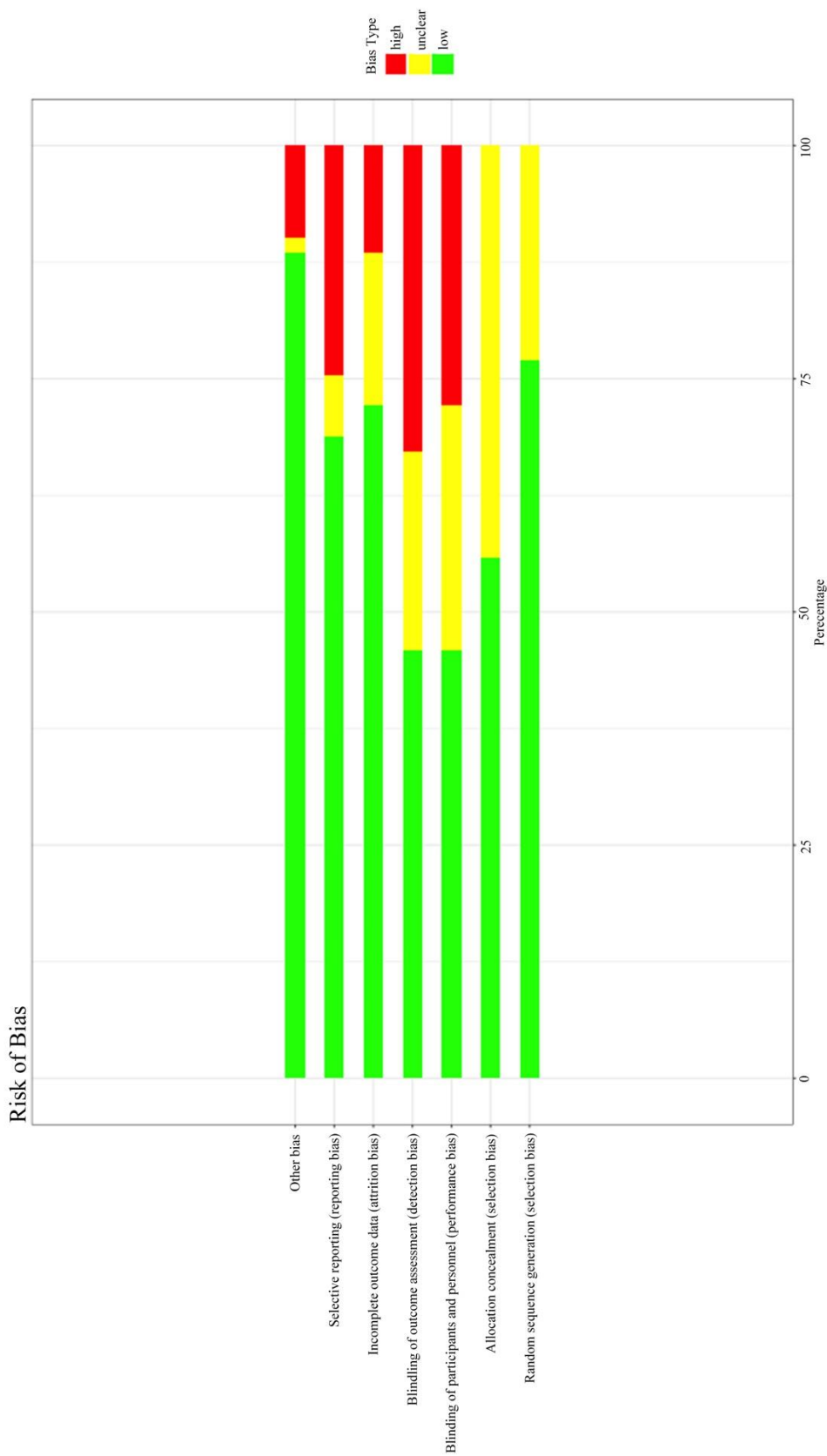


Abbildung 24: Bewertung der eingeschlossenen Studien mithilfe des "Risk of Bias Tools" nach Higgins et al. (Higgins & Altmann, 2011); **Grüner Balken:** Niedriges Biasrisiko; **Gelber Balken:** Unklares Biasrisiko; **Roter Balken:** Hohes Biasrisiko; dargestellt in Prozent aller eingeschlossenen Studien

5 Diskussion

Diese Arbeit dient dazu herauszufinden, wie stark sich die Lebensqualität schizophrener Patienten oder an einer der Schizophrenie verwandten Störung Erkrankter unter der Behandlung mit Antipsychotika verbessert. Mithilfe einer systematischen Literaturrecherche konnten insgesamt 61 Studien mit 19614 Patienten inkludiert werden. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden mittels metaanalytischer Berechnungen so miteinander verglichen, dass mithilfe standardisierter Mittelwertunterschiede eine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob und welche Antipsychotika gegenüber Placebo oder anderen Antipsychotika einen Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität bieten. Anhand der Cohen-Klassifikation wurde daraufhin abgeschätzt, ob es sich bei der Effektstärke um einen kleinen Effekt ((-)0,2 bis (-)0,5), einen mittleren Effekt ((-)0,5 bis (-)0,8) oder um einen großen Effekt (ab (-)0,8) handelt (Cohen, 1988). Als Hauptergebnis lässt sich zusammenfassen, dass die Therapie mit Antipsychotika der Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität überlegen war. Auch der Vergleich zwischen Antipsychotika der ersten Generation mit Antipsychotika der zweiten Generation zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einer Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA. Für die Vergleiche der einzelnen Antipsychotika zeigten sich nur in manchen Fällen signifikante Ergebnisse.

Vergleich der Therapie mit Antipsychotika mit der Therapie mit Placebo

Es herrscht eine kontroverse Debatte darüber, ob Antipsychotika in der Lage sind, auch andere Symptome der Schizophrenie außer der Positivsymptomatik beeinflussen zu können (Leucht et al., 2012). Deswegen war es besonders interessant zu untersuchen, ob die Antipsychotikatherapie eine Überlegenheit hinsichtlich der Lebensqualität gegenüber der Behandlung mit Placebo zeigt.

Die Antipsychotika zusammengefasst zu einem Gesamtvergleich gegen Placebo wiesen eine gepoolte Effektstärke von -0,29 auf und verbesserten damit die QoL in statistisch signifikantem Maß. Quantifiziert man diese Effektstärke jedoch mithilfe der Cohen-Klassifikation, gleicht eine Effektstärke von -0,29 einem kleinen Effekt (Cohen, 1988). Möglicherweise konnten Verbesserungen der QoL aufgrund der großen Heterogenität der Skalen (wie weiter unten beschrieben) nur unzureichend wiedergegeben werden und der Effekt fiel daher recht klein aus. Denkbar wäre allerdings auch eine geringere Verbesserung der QoL aufgrund durch antipsychotische Therapie ausgelöster Nebenwirkungen. Bei Betrachtung der Einzelvergleiche zwischen Antipsychotika und Placebo zeigte sich nur für Cariprazin, Paliperidon, Lurasidon, Quetiapin und Risperidon eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo. Aripiprazol, Asenapin, Amisulprid und Olanzapin hingegen wiesen keine statistisch signifikante Überlegenheit auf. Die größte Effektstärke zeigte Risperidon (SMD=-0,52), was nach der Cohen-Klassifikation einem mittleren Effekt

entspricht, während die anderen statistisch signifikant überlegenen Antipsychotika eher kleine Effekte nach Cohen zeigten (Cohen, 1988). Risperidon soll nach Komossa et al. (2011) etwas mehr EPMS auszulösen als einige der anderen SGA (Komossa et al., 2011). Dies widerspricht der Vermutung, dass die Antipsychotika, die weniger EPMS erzeugen, besser bezüglich der QoL abschneiden. Olanzapin beispielsweise zeigte in diesem Vergleich keine statistisch signifikante Überlegenheit, obwohl es wenig EPMS induziert. Zwischen dem Auftreten von EPMS und einem schlechteren subjektiven Wohlbefinden der Patienten wurde teilweise jedoch durchaus eine Korrelation gefunden (Browne et al., 1996; Packer et al., 1997; Ritsner et al., 2002). Ein anderer Erklärungsansatz, warum Olanzapin schlechter abgeschnitten haben könnte, wäre, dass es auch stärkere Nebenwirkungen als viele der anderen SGA aufweist. Vor allem metabolische Nebenwirkungen treten unter seiner Therapie häufig auf (Komossa, Rummel-Kluge, Hunger, Schmid, Schwarz, Duggan et al., 2010). Fraglich ist, inwiefern Nebenwirkungen oder im Besonderen metabolische Nebenwirkungen, wie starke Gewichtszunahme, die QoL beeinflussen (wie im Folgenden bei der Diskussion der Skalen noch ausführlicher besprochen). Olanzapin soll nach Komossa et al. (2010) außerdem eine etwas bessere Effektivität als andere SGA aufweisen (Komossa, Rummel-Kluge, Hunger, Schmid, Schwarz, Duggan et al., 2010). Auch Risperidon, das in diesem Vergleich die größte Effektstärke zeigte, ließ laut Komossa et al. (2011) nach Clozapin und Olanzapin eine bessere Effektivität hinsichtlich der Symptombekämpfung als bei vielen anderen SGA erkennen (Komossa et al., 2011). Umstritten ist also, ob doch die Effektivität ein ausschlaggebender Punkt bezüglich der QoL ist. Limitierend muss außerdem erwähnt werden, dass die Effektstärken von Asenapin, Amisulprid und Risperidon nur aus jeweils einer Studie berechnet werden konnten (Findling et al., 2015; Lecrubier et al., 2006; Potkin et al., 2006) mit jeweils 250, 85 und 223 Studienteilnehmern; für den Vergleich von Cariprazin, Aripiprazol und Quetiapin mit Placebo konnten nur jeweils zwei Studien (Citrome, 2013; Durgam et al., 2015), (Durgam et al., 2015; Findling et al., 2008), (Loebel et al., 2013; Potkin et al., 2006) mit jeweils 746, 593 und 463 Studienteilnehmern zur Berechnung herangezogen werden. Diese niedrige Anzahl an Studien schränkt selbstverständlich die Aussagekraft ein.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass erkrankte Kinder eine spezielle Patientengruppe darstellen, wurde außerdem ein Vergleich zwischen der Therapie mit Placebo und der Behandlung mit Antipsychotika unter ausschließlicher Betrachtung erwachsener Patienten vorgenommen. Eine derart frühe Erkrankung tritt nämlich sehr selten auf (Lambert, 2001; Remschmidt et al., 1994; Tolbert, 1996), das Krankheitsbild in dieser Patientengruppe ist damit schlechter erforscht, da sie sich noch in der Entwicklung befinden, und soll mit einem ausgesprochen schweren Krankheitsverlauf korrelieren (Clemmensen et al., 2012; Eggers & Bunk, 1997). Auch hierbei zeigte sich, dass die Therapie mit Antipsychotika gegenüber der Therapie mit Placebo die QoL in

statistisch signifikantem Maß steigert ($SMD=-0,31$). Dies entsprach weiterhin einem kleinen Effekt. Betrachtet man die Subgruppenvergleiche, zeigte sich umgekehrt, dass vor allem Kinder und Jugendliche im Gegensatz zu den übrigen Subgruppen (Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik und Senioren) von der medikamentösen Therapie mit Antipsychotika signifikant ($SMD=-0,22$) profitierten. Möglicherweise war die Effektstärke deswegen nicht größer, da die entsprechenden Skalen Verbesserungen hinsichtlich der QoL bei Kindern und Jugendlichen nicht adäquat abbildeten. Zwar wurden die in diesen Studien verwendeten Messinstrumente, *CHQ* und *PQ-LES-Q*, speziell für diese Patientengruppe erstellt, diese waren allerdings generisch und nicht krankheitsspezifisch für die Schizophrenie gemacht. Außerdem reichte die Studienlänge der Studien, bei denen Kinder und Jugendliche untersucht wurden, von sechs bis acht Wochen. Möglicherweise ist dies, gerade auch in dieser speziellen Subgruppe, kein ausreichender Zeitraum, um bereits große Veränderungen zu detektieren. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen noch nicht ausreichend erforscht und somit auch deren Nebenwirkungen in dieser Patientengruppe weithin unbekannt sind. Ein großer Teil der Antipsychotika für Kinder und Jugendliche wird aufgrund fehlender Datenlage „*off-label*“ verschrieben. Hier wäre es in jedem Fall sinnvoll, der Beziehung zwischen Antipsychotika und der Verträglichkeit und Effektivität sowie im besten Fall auch der QoL bei Kindern und Jugendlichen nachzugehen, um weitere Aussagen treffen zu können. Die Subgruppe der Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik, in der Regel chronisch Kranke, zeigte womöglich deswegen kein statistisch signifikantes Ergebnis, weil Antipsychotika hier weniger wirksam sind als bei akut Erkrankten. Außerdem schaffen es Antipsychotika bisher mitunter am erfolgreichsten, Positivsymptome zu verbessern. Für diesen Vergleich fanden sich keine Studien, die ein offenes Studiendesign hatten. Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass bei einem subjektiven Outcome wie der QoL ein offenes Studiendesign mit Placebokontrolle wenig sinnvoll wäre. Außerdem wurde für einen weiteren Vergleich berücksichtigt, dass Studien mit einer Dauer von unter drei Wochen möglicherweise nur einen relativ geringen Aussagewert über die Entwicklung der QoL treffen können. So messen unter anderem die bewährten Skalen *Heinrichs QLS* und *SF-36* die QoL der letzten vier Wochen (Heinrichs et al., 1984; Ware & Sherbourne, 1992). Unter Ausschluss dieser Studien ließ sich für den Gesamtvergleich weiterhin eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Antipsychotika gegenüber der mit Placebo feststellen ($SMD=-0,29$). Möglicherweise lässt also doch eine kurzfristigere Betrachtung eine Verbesserung der QoL zu.

Vergleich der Therapie mit FGA mit der Therapie mit SGA

Die Einteilung von Antipsychotika in erste und zweite Generation gilt inzwischen als umstritten (Leucht, Corves et al., 2009). In der Literatur wird dennoch meistens nicht davon abgewichen.

Umso interessanter ist es also, das Ausmaß der Veränderung auf die QoL unter den jeweiligen Therapien zu untersuchen. In dieser Arbeit wurden somit die Therapie mit FGA mit der Behandlung mit SGA verglichen.

Es zeigte sich in diesem Vergleich eine statistisch signifikante Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA bezüglich der Verbesserung der QoL unter der jeweiligen Therapie. Diese Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA fand sich bereits in einer Reihe von Studien (Awad & Voruganti, 1999; Bobes et al., 1998; Colonna et al., 2000; Cook et al., 2002; Franz et al., 1997; Revicki et al., 1999; Voruganti et al., 2002; Voruganti et al., 2000). Der statistische Effekt ist nach der Cohen-Klassifikation nur ein sehr kleiner ($SMD=-0,15$) (Cohen, 1988). Bei genauerer Betrachtung der Einzelvergleiche zeigte sich nur für Amisulprid ($SMD=-0,20$) und Clozapin ($SMD=-0,24$) ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, für die übrigen Antipsychotika, die in den Vergleich miteingeschlossen werden konnten, ließ sich keine statistische Signifikanz feststellen. Amisulprid scheint zwar nach Komossa et al. (2010) weniger effektiv hinsichtlich der Symptombekämpfung der Schizophrenie als einige andere SGA zu sein, dafür zeigt es weniger metabolische Nebenwirkungen als zum Beispiel Olanzapin oder Risperidon (Komossa, Rummel-Kluge, Hunger, Schmid, Schwarz, Silveira da Mota Neto, et al., 2010). Clozapin wiederum gilt als effektives Antipsychotikum und induziert sehr wenig bis keine EPMS, allerdings kann unter seiner Therapie die lebensgefährliche Agranulozytose auftreten (Asenjo Lobos et al., 2010). Wie an den SMD-Werten zu erkennen, wiesen beide Vergleiche nach der Cohen-Klassifikation nur einen kleinen Effekt auf (Cohen, 1988). Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass der Effekt von Clozapin mithilfe nur einer Studie (Rosenheck et al., 1997) mit 311 Studienteilnehmern berechnet werden konnte. Hierbei ist anzumerken, dass die Studie Rosenheck et al., 1997 behandlungsresistente Patienten umfasste. In dieser schwerer zu behandelnden Population war Clozapin bezüglich der QoL wirksamer als Haloperidol. Das Ergebnis von Amisulprid beruhte auf immerhin drei Studien (Carriere et al., 2000; Colonna et al., 2000; Kahn et al., 2008) mit 884 Studienteilnehmern. Auffallend war für diesen Vergleich, dass die Mehrheit der vergleichenden Antipsychotika der ersten Generation - nämlich zu circa 65,5% - aus dem Butyrophenon Haloperidol, einem stark antipsychotisch wirkendem, jedoch bekannterweise auch zahlreiche Bewegungsstörungen induzierendem Antipsychotikum, bestand.

Bei Betrachtung der Subgruppen zeigte sich weder für Patienten mit der ersten schizophrenen Episode noch für Senioren ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Subgruppe der behandlungsresistenten Patienten wies allerdings eine statistisch signifikante Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA auf. Unter Betrachtung der Einzelvergleiche dieses Subgruppenvergleiches zeigte sich allerdings nur eine statistisch signifikante Überlegenheit Clozapins gegenüber den FGA.

Aripiprazol, Quetiapin und Risperidon hingegen wiesen keine statistisch signifikante Überlegenheit auf. Clozapin wird vor allem bei Therapieresistenz eingesetzt. Unter Ausschluss von Studien mit einem offenen Design zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA, allerdings nur mit einem sehr kleinen Effekt nach Cohen (1988) von $SMD=-0,14$ (Cohen, 1988). Dies ist insofern bemerkenswert, würde man doch denken, bei einer subjektiven Fragestellung wie der nach der Lebensqualität, spielt eine Doppelverblindung eine besonders wichtige Rolle. Der nur kleine Effekt könnte möglicherweise daran liegen, dass zu diesem Vergleich teilweise Studien mit vielen Teilnehmern (wie beispielsweise Colonna et al., 2000 und Kahn et al., 2008) ausgeschlossen wurden. Allerdings zeigte beispielsweise die Studie Kahn et al., 2008 ohnehin keinen großen Effekt zugunsten der SGA gegenüber den FGA (vergleiche hierzu den Forest-Plot SGA versus FGA). Weiterhin wurden unter Ausschluss offener Studien zum Teil Studien exkludiert, die einen langen Beobachtungszeitraum hatten (beispielsweise Colonna et al., 2000 und Kahn et al., 2008), von denen man sich aufgrund der langfristigeren Betrachtung eher eine stärkere Entwicklung der Lebensqualität erhoffen würde. Allerdings zeigten gerade die Kurzzeitstudien (Kostakoglu et al., 2001 und Loza et al., 1999), die zu dem Vergleich unter Ausschluss offener Studien exkludiert wurden, einen größeren Effekt zugunsten der SGA. Außerdem verwendeten die meisten der wegen offenem Studiendesign ausgeschlossenen Studien die *Heinrichs Carpenter QLS* (Avasthi et al., 2001; Colonna et al., 2000; Loza et al., 1999), deren Beantwortung über ein fremdbewertetes Interview erfolgt. Für diese Studien zeigten sich teilweise mittelgroße Effekte zugunsten der SGA (zum Beispiel Loza et al., 1999 ($SMD=-0,58$)). Möglicherweise kam es durch Verwendung dieses Messinstruments zu der nötigen Objektivierung der QoL und die Lebensqualität ist doch kein so subjektives Outcome und wird nicht so stark durch die Art der Verblindung beeinflusst, wie vorerst vermutet.

Vergleich der Therapie einzelner Antipsychotika mit anderen Antipsychotika

Für die Vergleiche einzelner Antipsychotika mit anderen Antipsychotika ließ sich nur in wenigen Fällen eine statistische Signifikanz feststellen. Amisulprid ($SMD=0,15$) und Olanzapin ($SMD=0,09$) zeigten einen signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich der Verbesserung der QoL. Die Qualitäten dieser Antipsychotika sind sehr unterschiedlich. Eine generelle Tendenz bezüglich der Korrelation zwischen QoL und EPMS oder anderen Nebenwirkungen beziehungsweise der Effektivität lässt sich nicht eindeutig erkennen. Allerdings fiel auf, dass sich Haloperidol als statistisch signifikant unterlegen gegenüber der Therapie mit anderen Antipsychotika erwies ($SMD=-0,15$). Haloperidol gilt zwar als sehr effektives Antipsychotikum der ersten Generation, allerdings auch als zahlreiche Bewegungssörungen induzierend. Auch Chlorpromazin war der Therapie mit den Vergleichsmedikamenten signifikant unterlegen. Bei Betrachtung der

Einzelvergleiche zeigte allerdings nur Olanzapin eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Chlorpromazin, nicht aber Quetiapin, was möglicherweise doch für einen Zusammenhang zwischen der Effektivität der Symptombekämpfung und der Verbesserung der QoL spricht. Die Effektstärke des Gesamtvergleichs war $SMD=-0,27$. Dieser Vergleich zeigte damit noch die größte Effektstärke. Der Vergleich von Chlorpromazin beruhte auf drei Studien (AstraZeneca et al., 5077IL/0031; Kostakoglu et al., 2001; Loza et al., 1999) mit 323 Studienteilnehmern. In allen übrigen Fällen war der statistische Effekt laut der Cohen-Klassifikation gering (Cohen, 1988).

Generell fand sich bei einigen der Vergleiche eine hohe Heterogenität. Dies liegt vermutlich unter anderem an der Verwendung der uneinheitlichen Skalen zur Messung der QoL. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre die Zugehörigkeit zu Subgruppen, wie beispielsweise zu der der Kinder.

Diskussion über die zur Messung der Lebensqualität verwendeten Skalen

Es stellt ein allgemeines Problem psychiatrischer Erkrankungen dar, dass bisher bei diesen in der Regel keine harten Outcomes wie bei vielen somatischen Krankheiten definiert und gemessen werden können. Dieser Erschwernis versuchte man sich anzunähern, indem man Skalen erstellte, die Veränderungen in der Krankheitsschwere des Patienten messen sollten, wie zum Beispiel die „*Positive and Negative Syndrome scale*“ (PANSS) (Leucht et al., 2008). Im Laufe der Zeit wurde ein immer größeres Augenmerk auf die Alltagssituation und das Befinden des Patienten gelegt. Die eher kurzfristige Betrachtung der Symptomverbesserung zur Beurteilung der Therapieeffizienz wich der Bewertung der sich längerfristig entwickelnden Lebensqualität (San et al., 2007; Schaub & Juckel, 2011), worauf die Erstellung von Skalen zur Einschätzung über das Funktionsniveau oder auch der hier bearbeiteten QoL folgte. Sowohl die Psychopathologie als auch das Befinden des Patienten sind jedoch sehr schwer fassbare Begriffe, weswegen es schwierig war, beispielsweise für die QoL - wie unter **1.5 Lebensqualität** beschrieben - eine einheitliche Definition zu finden. Oftmals ließ sich zudem eine Vermischung von Psychopathologie und QoL in den Skalen feststellen. Diese Uneinigkeit in der Definition übertrug sich auch auf die Erstellung der Skalen zur Messung der QoL, wodurch ein Vergleich dieser miteinander teilweise fast unmöglich erscheint. Anhaltende Diskussionen darüber, ob die QoL subjektiv (Awad, Voruganti, & Heslegrave, 1997; Corring, 2002; Diener, 1984; Gill & Feinstein, 1994) oder objektiv (Atkinson et al., 1997; Eack & Newhill, 2007; Jenkins, 1992, Katschnig, 1997) oder wie umfassend sie erfasst werden sollte, - ob in globaler Hinsicht (Gurin et al., 1960), Gesundheits- und Krankheitsaspekte betreffend (Bergner et al., 1981) oder sich auf das materielle und soziale Wohlbefinden beziehend (Baker & Intagliata, 1982; Eack & Newhill, 2007) - zeigen, dass an einer einheitlicheren Messung der QoL gearbeitet werden sollte. Erschwerend kam hinzu, dass sich die Skalen zwar in einigen Items beziehungsweise Kategorien überschneiden, die Gewichtung derselben und

die Berechnung des jeweiligen Gesamtscores jedoch stark divergierte. Diese Uneinigkeit könnte auch die teilweise hohe Heterogenität von über 70% erklären. Um einen zusammenfassenden Überblick über die verschiedenen Skalen zur Messung der QoL zu schaffen, sollen diese im Folgenden kurz diskutiert werden:

Subjektive Messungen, wie des Wohlbefindens oder der Zufriedenheit, fanden sich beispielsweise in den Skalen *Heinrichs Carpenter QLS*, *MANSA*, *MSQ(P)Q-LES-Q*, *SF-36*, *QWB* und *SWN*. Objektive Messungen, wie der Anzahl sozialer Kontakte oder des Ausbildungsgrades, zeigten sich zum Beispiel bei *Heinrichs Carpenter QLS*, *QoLI*, *MANSA* und *QWB*. Beide Aspekte bieten sicherlich Vorteile: Bei subjektiven Messungen gibt der Patient bereits eine Bewertung seines Zustandes ab. Dies ist hinsichtlich der QoL äußerst relevant, da nicht die Lebenssituation als solche, sondern die Bewertung dieser das Maß an QoL darstellt. Objektive Messungen hingegen zeigen dem Experten, welche Ressourcen der Patient aufweist. Fraglich ist jedoch, wie relevant einige dieser Items wirklich sind. Inwiefern beispielsweise die Anzahl sozialer Kontakte (Familie, Freunde, Partnerschaft) einen Hinweis auf die QoL gibt. Möglicherweise spielt hierbei auch die Zugehörigkeit zu einer eher introvertierten beziehungsweise extrovertierten Persönlichkeit eine Rolle. Zudem sollte unbedingt auf die Qualität der sozialen Kontakte eingegangen werden. Sicherlich ist es von Vorteil für den Patienten, in ein eng gestricktes Umfeld mit Beruf, sozialen Kontakten und stabilem materiellem Hintergrund eingebunden zu sein, das ihn bei Verschlechterung seiner Erkrankung auffängt, weswegen es sinnvoll sein dürfte, dies dementsprechend abzufragen. Es dürfte außerdem vorteilhaft sein, sowohl subjektive als auch objektive Messungen in eine Skala einzubauen, wie es beispielsweise bei der hier am häufigsten verwendeten *Heinrichs Carpenter QLS* oder auch bei *MANSA* oder *QWB* der Fall war, da hierdurch ein umfassendes Gesamtbild erstellt wird.

Zu einer großen Heterogenität der Skalen führte auch, dass die Fragen teilweise durch einen Rater, teilweise aber auch selbst beantwortet wurden (siehe **Tabelle 3**). Beide Formen bieten sicherlich Vorteile: Bei einer Selbstbeantwortung gibt der Patient unmittelbar an, was er gerade fühlt. Bei der Bearbeitung durch einen Experten, wie es beispielsweise bei der *Heinrichs Carpenter QLS* der Fall ist, wird diese Antwort bereits medizinisch evaluiert und dementsprechend eingetragen. Es sollte jedoch differenziert betrachtet werden, ob das Rating durch einen Experten wirklich einen Vorteil bietet, indem es eine fundierte Objektivität liefert oder eben das subjektive Befinden des Patienten unzureichend widerspiegelt. Außerdem könnte nach Birchwood et al. (1990) die Befragung durch einen anderen zu einer potentiellen Verzerrung der Ergebnisse durch den Eindruck einer sozialen Erwartungshaltung führen (Birchwood et al., 1990). Wirft man allerdings einen Blick auf die Beschreibungen einiger Skalen unter **4.2 Verwendete Skalen zur Erfassung**

der Lebensqualität, wie beispielsweise des *SWN* oder *MANSA*, so fällt auf, dass das Verständnis der Skalen nicht ganz einfach ist. Es könnte also durchaus sein, dass für einen an einer Episode der Schizophrenie Erkrankten das adäquate selbstständige Ausfüllen einiger Skalen eine kognitive Herausforderung darstellt (Awad & Voruganti, 2013). In diesem Fall könnte es also besser sein, die Unterstützung eines Experten bei der Beantwortung in Anspruch zu nehmen. Der *WHOQOL-Bref* beispielsweise gibt ausdrücklich an, eigentlich vom Patienten selbstständig bearbeitet zu werden, ist dies jedoch nicht möglich, kann das Rating auch durch einen Interviewer geschehen (Orley, 1996). Dies führt zu einer höheren Flexibilität in der Anwendung der Skala und erfasst somit ein größeres Patientenkollektiv. Die *QWB*, die klassisch als Interview durchgeführt wird, bietet inzwischen auch die *QWB-SA*, als vom Patienten selbstständig zu bearbeitender Fragebogen (Anderson et al., 1989; Fryback et al., 2007; Fryback et al., 1997; Stevens et al., 2008; Seiber et al., 2008). Der *CHQ*, ein für Kinder und Jugendliche angefertigtes Messinstrument, weist ebenfalls ein breites Anwendungsspektrum auf, indem es in zwei Formen zur Verfügung steht: Einerseits kann der Fragebogen von den Patienten selbst beantwortet werden, andererseits gibt es aber auch Versionen, die durch die Eltern beantwortet werden können (*CHQ: Child Health Questionnaire*, 2016). *Lehman's QoLI* wiederum ging ausdrücklich auf mögliche kognitive Einschränkungen der Erkrankten bei der Ausformulierung ein, indem die Fragen kurz und einfach für eine gute Verständlichkeit formuliert wurden (Andrews & Withey, 1976; Campbell et al., 1976; Lehman, 1988).

Teilweise fand in einigen Skalen eine Vermischung der Messung der QoL und des „sozialen Funktionsniveaus“ statt. So formuliert der *SWN* beispielsweise als eines seiner Items die Funktionsfähigkeit. Auch die *SF-36* zählt zu seinen Subscales unter anderem die Messung der sozialen Funktionsfähigkeit. Einige der Items des *QWB* legen ebenso die Vermutung nahe, dass hierbei keine klare Trennung zwischen der Messung der QoL und des sozialen Funktionsniveaus stattfindet. Beispielsweise die Erfassung der sozialen Aktivitäten kann auch bei Messinstrumenten der sozialen Funktionsfähigkeit, wie der „*Personal and Social Performance Scale*“ (*PSP*) wiedergefunden werden (Morosini et al., 2000). Umstritten ist hierbei, diese beiden Begriffe strikt voneinander zu trennen, wie es bei einigen der eingeschlossenen Studien der Fall war (beispielsweise bei: Colonna et al., 2000; Coppola et al., 2011) oder aber eine einheitliche Messung vorzunehmen, wie es mithilfe der oben beschriebenen Messinstrumente gemacht wurde (Lambert & Naber, 2004; Ware & Sherbourne, 1992).

Wie in **Tabelle 3** zu sehen, wurden leider nur wenige Skalen explizit als Messinstrumente für psychiatrische Erkrankungen oder gar die Schizophrenie erstellt. Dies könnte dieses spezielle Krankheitsbild möglicherweise ungenügend abbilden. Einige der inkludierten Studien

verwendeten allerdings krankheitsspezifische Skalen: Das *QoLI* wird angewendet, um die QoL bei Patienten mit chronischen psychischen Erkrankungen zu messen. *Heinrichs QLS* und der *MSQ* bieten den Vorteil, dass sie speziell für an einer Schizophrenie erkrankte Patienten angefertigt wurden. Die *DAI*, der *SQLS* und der *SWN* wurden erstellt, um antipsychotische Wirkungen zu messen. Bei der *SQLS* wird nach Nebenwirkungen unter antipsychotischer Therapie gefragt (Wilkinson et al., 2000). Fraglich ist aber, inwiefern Nebenwirkungen mit der QoL korrelieren. Einige Studien, die versuchten diesem Zusammenhang nachzugehen, zeigten eine Korrelation zwischen Nebenwirkungen und der QoL (Browne et al., 1996; Packer et al., 1997; Ritsner et al., 2002), während andere Studien diese nicht nachweisen konnten (Gerlach & Larsen, 1999; Larsen & Gerlach, 1996). Möglicherweise wäre es also sinnvoller, direkt nach der QoL unter antipsychotischer Therapie anstatt nach Nebenwirkungen der Behandlung zu fragen. Außerdem findet oftmals keine klare Unterscheidung zwischen Symptomen, die durch die Therapie ausgelöst wurden, und Symptomen, die durch die Krankheit selbst ausgelöst wurden, statt. Auch wenn dies teilweise sehr schwierig zu differenzieren sein kann, würde es dennoch helfen, die Effektivität der Medikation zu evaluieren.

Einige Skalen, wie beispielsweise die *Heinrichs Carpenter QLS*, legen besonderen Wert darauf, die Abfrage der Negativsymptomatik in ihren Kategorien abzudecken, unter der Annahme, dass Negativsymptome mit einer schlechteren QoL korrelieren (Heinrichs et al., 1984; Lambert & Naber, 2004). Ursprünglich wurde den Antipsychotika der zweiten Generation nachgesagt, dass sie einen größeren Einfluss auf die Negativsymptomatik haben sollen, als die Antipsychotika der ersten Generation (Burns & Bale, 2001; Glazer, 2000; Naber & Karow, 2001; Naber, Moritz, et al., 2001), auch wenn dieser Zusammenhang teilweise nicht nachgewiesen werden konnte (Leucht et al., 2013). Es ist also fraglich, ob eine Beziehung zwischen dem besseren Abschneiden der SGA in dieser Arbeit und dem Einfluss auf Negativsymptomatik besteht. Weitere Studien, die die Korrelation zwischen der Therapie mit Antipsychotika und Negativsymptomen untersuchen, wären von besonderem Interesse. Limitierend lässt sich allerdings bei dieser großen Gewichtung der Negativsymptomatik sagen, dass vermutlich eine Vermischung psychopathologischer Symptome mit psychosozialen Symptomen stattfindet, die möglicherweise klarer voneinander getrennt werden sollten (Heinrichs et al., 1984; Lambert & Naber, 2004).

Auffallend war zudem, dass die zeitlichen Rahmen der Skalen sehr unterschiedlich waren, was einer guten Vergleichbarkeit zusätzlich im Wege steht. Der *SWN* beispielsweise fragt nur das Wohlbefinden der letzten Woche ab. Möglicherweise sollte hierbei eine langfristig zurückblickende Betrachtung erfolgen, da diese kurze Zeitspanne eventuell ein verfälschtes oder unzureichendes Bild wiedergeben könnte (Whynes & Group, 2008). Die QoL wird oftmals als eine

sich auf längere Zeit entwickelnde Einheit betrachtet. Auch der *EQ-5D* bezieht sich bei der Befragung des Gesundheitszustandes nur auf denselben Tag. Bei *Lehman's QoLI* beziehen sich die Fragen vor allem auf die Gegenwart, für den Fall, dass die Patienten Probleme mit ihrer Erinnerung haben sollten. Dieser Aspekt kommt vielleicht kognitiven Defiziten entgegen, bildet aber möglicherweise ein zu kurzfristiges Bild der Lebensqualität ab und zeigt eher den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten (Andrews & Withey, 1976; Campbell et al., 1976; Lehman, 1988). Die *QWB* misst nur den Zufriedenheitszustand der letzten drei Tage. Der aktuelle Tag ist dabei ausgeschlossen. Die bewährten Skalen *Heinrichs QLS* und *SF-36* messen die QoL der letzten vier Wochen und setzen damit auf einen längeren Beobachtungszeitraum (Heinrichs et al., 1984; Ware & Sherbourne, 1992).

Grundsätzlich ließ sich zudem feststellen, dass einige Skalen, beispielsweise der *SWN*, der *WHOQOL-Bref* und die *SF-36* eine zusätzliche Kurzform erstellten (Lambert & Naber, 2004; Naber, 1995; Naber, Moritz, et al., 2001). Dadurch fällt eine Anwendung im klinischen Alltag, der oftmals nicht viel Zeit bietet, leichter. Außerdem dürfte es gerade für kognitiv eingeschränkte Patienten angenehmer sein, wenn diese Maßnahme weniger Zeit in Anspruch nimmt (Awad & Voruganti, 2013). Zudem bieten Übersetzungen der entsprechenden Skalen einen Vorteil für den klinischen Alltag, wie dies beispielsweise bei der *SF-36* oder dem *WHOQOL-Bref* der Fall ist, die es in zahlreichen Übersetzungen gibt. Lobenswert ist neben seinen Übersetzungen auch, dass der *WHOQOL-Bref* großen Wert auf die interkulturelle Vergleichbarkeit legt. Dies ist insofern sehr interessant, da in verschiedenen Kulturen die Bedeutung von QoL teilweise unterschiedlich definiert wird. Beispielsweise die Rolle der Religion findet in den Kulturen eine individuelle Gewichtung (Orley, 1996).

Neben der unterschiedlichen Berechnung der Gesamtscores und der divergierenden Anzahlen der untersuchten Kategorien sowie der gemessenen Items (vergleiche hierzu **Tabelle 4**) weichen auch deren Formulierung und Gewichtung stark voneinander ab. Bei dem *MSQ* zum Beispiel muss einschränkend gesagt werden, dass - obwohl ein breites Antwortspektrum zur Verfügung steht - der *MSQ* nur aus einem beziehungsweise drei Items besteht (ISCDD, 2017). Dadurch könnte es in den Augen derjenigen Wissenschaftler zu einer unzureichend umfassenden Einschätzung der QoL kommen, die der Meinung sind, es bedarf zur Messung der QoL einer globalen Erfassung aller Lebenserfahrungen eines Patienten (Gurin et al., 1960). Außerdem kommt es hierdurch wiederum zu einer schlechteren Vergleichbarkeit der verschiedenen Skalen (Kalali, 1999; Vernon et al., 2010). Der *EQ-5D* beispielsweise bringt eine visuelle Komponente mit sich, die zwar für den Patienten sehr anschaulich sein mag, die Vergleichbarkeit mit anderen Messinstrumenten aber ebenfalls stark einschränkt. Prinzipiell gibt es bei der visuellen Analogskala sowie auch bei

Fragetypen mit mehreren Antwortmöglichkeiten das Problem, dass in der Regel keine extremen Werte gewählt werden. Außerdem findet sich oftmals eine Tendenz zur Mitte. Dies kann die Beantwortung verfälschen, indem der Patient unwissentlich beeinflusst wird, und ein inadäquates Bild der Lebensqualität des Patienten liefern. Zudem zeigte sich im Besonderen bei der Messung der QoL, dass Patienten, die mit einer höheren QoL starten, weniger Raum für eine Verbesserung haben. Dies wird als sogenannter „*ceiling effect*“ bezeichnet (Jongen et al., 2010). Generell lässt sich jedoch anmerken, dass Skalen mit einer höheren Anzahl an Antwortmöglichkeiten dem Patienten auch eine breitere Antwortmöglichkeit bieten, die seinen Zustand in der Regel differenzierter widerspiegelt.

Manche der inkludierten Studien nutzten Messinstrumente, bei denen sich darüber streiten lässt, ob sie für die hiesige Fragestellung geeignet sind: Die *DAI* stellt eine Ausnahme unter den hier aufgeführten Messinstrumenten dar, da sie ursprünglich dazu designt worden war, die Adhärenz der Patienten zu messen. Heutzutage liegt der Fokus aber auf den subjektiven Effekten der antipsychotischen Therapie und sie gilt darin als verlässliches und validiertes Messinstrument. Viele Skalen, wie beispielsweise der *SWN* wurden nach ihrem Vorbild erstellt (Awad & Voruganti, 2013; Hogan et al., 1983; Lambert & Naber, 2004; Naber, 1995). Allerdings stellt sich die Frage, ob ein Messinstrument, das ursprünglich dazu entwickelt wurde, die Adhärenz der Patienten zu messen, für die Einschätzung der QoL überhaupt relevant ist, zeigte sich doch teilweise, dass keine uneingeschränkte kausale Korrelation zwischen der QoL und der Adhärenz bei schizophrenen Patienten existiert (Puschner et al., 2006). Laut Naber (1995) weist jedoch der Patient, der eine Zufriedenheit mit seiner Medikation empfindet, eine stärkere Adhärenz auf (Naber, 1995). Problematisch ist auch die Nutzung der *VPS*. Die *VPS* dient dazu, die derzeitige Zufriedenheit unter den Nutzen körperlichen Trainings zu messen. Diese Skala ist also nur bedingt anwendbar auf die Messung der QoL unter antipsychotischer Therapie, da unklar ist, ob die Lebensqualität unter medikamentöser Therapie oder unter körperlicher Ertüchtigung besser wurde. Dennoch kann beides miteinander zusammenhängen, denn erst durch eine Steigerung der QoL unter Antipsychotika fühlen sich viele Patienten bewegungsfreudiger. Dies wiederum unterstützt das Wohlbefinden und die QoL (King et al., 1997; Rejeski et al., 1996; Stewart et al., 1994; Stewart et al., 1993). Die *VPS* zeigt darüber hinaus einige Überschneidungen mit der *SF-36*. Weiterhin umstritten war der *CSQ* sowie der *MSQ*, da sie eher die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie als die QoL messen (Attkinsson et al., 2008 & 2012; ISCDD, 2017), sowie der *SWN*, der vielmehr das subjektive Wohlbefinden des Patienten unter neuroleptischer Therapie anstelle der QoL misst (Naber, Moritz, et al., 2001). Daher wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der entsprechenden Skalen gemacht. Der Vergleich zwischen Placebo und Antipsychotika erwies sich hierunter als statistisch signifikant zu Gunsten der Antipsychotika

(SMD=-0,29). Auch die SGA erwiesen sich unter Ausschluss der genannten Skalen als den FGA statistisch signifikant überlegen (SMD=-0,14).

Grundsätzlich fiel auf, dass nur sehr wenige der Studien überhaupt die Lebensqualität maßen. Von 1640 analysierten Publikationen untersuchten nur 61 als Outcome die Lebensqualität. Allerdings zeigte sich auch, dass vor allem ältere Studien vordergründigen Wert auf die Verbesserung der Psychopathologie legten. Zudem ließ sich feststellen, dass die heutzutage verwendete Skalen zur Messung der Lebensqualität oftmals psychopathologische und psychosoziale Faktoren vermischen. Leider fehlt bislang weitgehend die Evidenz zur Validität und Reliabilität der Skalen hinsichtlich der Schizophrenie. Jedoch zeigte sich, dass vor allem in den letzten Jahren ein Zuwachs der Wichtigkeit der Messung der Lebensqualität zu verzeichnen war - gerade auch in der psychiatrischen Medizin. Dies könnte daran liegen, dass die Bedürfnisse des Patienten in der medizinischen Versorgung mehr in den Vordergrund rücken. So werden einige der hier beschriebenen Skalen bereits reichlich genutzt: Zahlreiche Studien sowohl aus der somatischen Medizin als auch aus der psychiatrischen Medizin konnten beispielsweise die Validität der *EQ-5D* belegen (Ellis et al., 2005; Prieto et al., 2004; Schrag et al., 2000). Die *SF-36* zählt laut eines systematischen Reviews im Jahr 2009 sogar zu den am meisten genutzten *Patient-Reported-Outcome-Instrumenten* (PRO) innerhalb klinischer Studien (Scoggins & Patrick, 2009). Seine Validität wurde in zahlreichen Studien bestätigt (Fryback et al., 1997; Watson et al., 1996; Ware et al., 1998).

Weitere methodische Limitierungen

Des Weiteren lässt sich zu der vorliegenden Arbeit sagen, dass sowohl in der methodischen Qualität, als auch in der Anzahl der Studienteilnehmer und in der Diagnoseklassifikation starke Unterschiede zwischen den Studien vorlagen: Das Randomisierungsverfahren blieb in 13 (21,3%) der Studien aufgrund mangelnder Informationen unklar. Auch das Verfahren zur Verdeckung der Zuordnung blieb bei 34 (55,7%) der Studien unklar. Bezüglich des Verfahrens der Verblindung ließ sich nur bei 28 (45,9%) der Studien ein angemessenes Verfahren bezüglich der Verblindung von Patient und Personal finden. 28 (45,9%) der Studien zeigten eine adäquate Verblindung der Rater. 20 (32,8%) der Studien wiesen darüber hinaus keine Verblindung von Behandeltem und Behandelndem auf, 17 (27,7%) keine Verblindung der Rater. Hinweise auf eine selektive Berichterstattung ergaben sich in 17 (27,7%) der Studien. Vier (6,6%) zeigten ein unklares Risiko.

Auch bei Betrachtung des klinischen Settings zeigte sich keine Einheitlichkeit: Die Studien beinhalteten sowohl ambulant behandelte als auch stationär therapierte Patienten. Hieraus könnten sich Einflüsse auf die Lebensqualität ergeben, wie beispielsweise das Maß an Eingebundenheit in ein soziales Umfeld oder die Möglichkeit einer Tätigkeit nachzugehen, die ambulant und stationär stark von einander abweichen kann (Eack & Newhill, 2007; Kasckow et al., 2001). Gerade

bei Skalen, die die Lebensqualität des letzten Tages oder der letzten paar Tage messen, könnte dies große Unterschiede der Beurteilung der Lebensqualität zwischen stationärem und ambulan-tem Setting hervorrufen.

Die differierende Studiendauer zwischen den Studien könnte ebenso eine große Auswirkung auf die Beurteilung der Lebensqualität haben. Bei 35 der Studien handelte es sich um Kurzzeitstudien, also um Studien, die kürzer / gleich 13 Wochen waren. Die übrigen 25 Studien wiesen eine Studiendauer von über 13 Wochen auf. Eine weitere Studie lieferte keine Angabe über die Studiendauer. Die Einschätzung der Lebensqualität beziehungsweise die Beeinflussung dieser wird oftmals als eher langwieriger Prozess definiert. Der hier bestehende Unterschied der Studien in der Studiendauer zwischen zwei bis 104 Wochen könnte also einen immensen Einfluss auf die Beurteilung der Lebensqualität haben.

6 Zusammenfassung

Stand jahrelang die Reduktion psychopathologischer Symptome des Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung im Mittelpunkt, so wird sie allmählich von der Förderung der Lebensqualität des Patienten begleitet (San et al., 2007; Schaub & Juckel, 2011). Während der Gewinn an Lebensqualität in allen Bereichen der Medizin an Bedeutung gewinnt, ist er im Besonderen auch in der Psychiatrie von großem Wert, zum Beispiel in der Behandlung der Schizophrenie, einer das Leben und den Alltag stark vereinnahmenden Erkrankung (Sartorius, 1997). Da Antipsychotika immer noch als Goldstandard zur Behandlung der Krankheiten des schizophrenen Formenkreises gelten, soll die vorliegende Arbeit die Veränderung der QoL unter Therapie mit Antipsychotika bei an Schizophrenie oder einer der Schizophrenie verwandten Erkrankung messen. Zu diesem Zweck wurden die Therapien mit Antipsychotika und mit Placebo, mit Antipsychotika der ersten und der zweiten Generation als auch die Behandlungen mit einzelnen Antipsychotika miteinander verglichen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche betrieben. Alle RCTs wurden miteingeschlossen, die als primären oder sekundären Outcomeparameter die QoL mithilfe diverser Skalen maßen und bei denen mindestens ein Interventionsarm aus einem Antipsychotikum der ersten oder zweiten Generation bestand und mit Placebo oder einem anderen Antipsychotikum verglichen wurde. Insgesamt konnten hierbei 61 Studien mit 19614 Studienteilnehmern detektiert werden. Die Daten und die Qualität der Studien wurden unabhängig voneinander von jeweils zwei Reviewern extrahiert, bewertet und anschließend zur Vermeidung von Fehlern miteinander verglichen und gegebenenfalls verbessert. Bei einigen dieser Studien ließ sich leider nur eine limitierte methodische Qualität feststellen. Am häufigsten wurde zur Messung der QoL mit 39,3% die *Heinrichs Carpenter QLS* verwendet. 14,8% der Studien maßen mithilfe des *SWN*, jeweils 9,8% mit der *SF-36* sowie mit der *SQLS*. Der *(P)Q-LES-Q* in 6,6%, der *EQ-5D* in 3,3% und der *WHOQOL-Bref* auch in 3,3% verwendet. Jeweils 1,6% teilten sich der *CHQ*, der *CSQ*, der *DAI*, *Lehman's QoLI*, der *MANSA*, der *MSQ*, die *QWB* und der *VPS*. Zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Skalen zur Messung der QoL wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mithilfe von Forest-Plots. Aufgrund der weit gefassten Einschlusskriterien mit einer daraus folgenden großen Streubreite der Werte der Studien wurde das Random-Effects-Modell nach der Simonian et al. (1986) ausgewählt, welches verschiedene Behandlungseffekte zwischen den Studien, die um einen mittleren Behandlungseffekt variieren, erwartet (DerSimonian & Laird, 1986). Des Weiteren wurde geprüft, ob eine statistisch signifikante Heterogenität bei den einzelnen Vergleichen vorliegt. Hierzu wurden die erstellten Forest-Plots gründlich inspiziert, der Chi²-Test angewendet und der I²-Wert bestimmt. Falls eine erneute Untersuchung der extrahierten Daten

auf ihre Richtigkeit zu keiner Auflösung der Heterogenität führte, ließen außerdem Analysen der Subgruppen Aussagen über die Herkunft der Heterogenität zu. Hierzu wurde untersucht, welche Subgruppen vorliegen und die Ergebnisse dieser schließlich mit denen der ursprünglichen Daten verglichen. Insgesamt ließen sich folgende Subgruppen definieren (Higgins et al., 2008): Behandlungsresistente Patienten, Kinder und Jugendliche, Senioren, Patienten mit der ersten schizophrenen Episode, Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik, Patienten mit Substanzmissbrauch und erwachsene Patienten. Außerdem wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen untersucht, wie sich der Effekt unter Verwendung eines Fixed-Effects-Modells verändert und wie sich die Zugehörigkeit zu einem offenen beziehungsweise doppelverblindeten Studiendesign auf den Effekt auswirkt. Zu weiteren Sensitivitätsanalysen wurden Studien unter drei Wochen und Studien, die Skalen verwendeten, die nicht explizit die QoL messen (*CSQ*, *DAI*, *MSQ*, *SWN*, *VPS*) ausgeschlossen. Zur Untersuchung, ob ein sogenannter Publikationsbias vorliegt, diente die Anwendung des sogenannten Funnel-Plots. Dabei wird eine trichterförmige Graphik erstellt, die optisch anzeigt, ob die Verteilung der Studien annähernd symmetrisch ist. Asymmetrien hingegen können auf einen vorherrschenden Publikationsbias hinweisen.

Im Gesamtvergleich der Antipsychotika gegen Placebo ließ sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Antipsychotika gegenüber Placebo hinsichtlich der Verbesserung der QoL feststellen. Die Effektstärke betrug $-0,29$ und zeigte damit nach Cohen einen eher kleinen Effekt (Cohen, 1988). In den Einzelvergleichen der Antipsychotika gegen Placebo ließ sich nur bei manchen der Vergleiche eine signifikante Überlegenheit des Antipsychotikums gegenüber Placebo feststellen. Der größte Effekt zeigte hierbei Risperidon ($SMD=-0,52$), was einem mittleren Effekt entspricht. Der Gesamtvergleich von Antipsychotika mit Placebo unter ausschließlicher Betrachtung erwachsener Patienten wies ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit der Antipsychotika gegenüber Placebo auf ($SMD=-0,31$). Die Subgruppenanalyse der Kinder und Jugendlichen zeigte, dass diese statistisch signifikant von einer Therapie mit Antipsychotika gegenüber Placebo profitieren ($SMD=-0,22$). Für die übrigen Subgruppen (Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik, Senioren) zeigte sich - möglicherweise aufgrund von Chronizität - keine statistisch signifikante Dominanz. Ein offenes Studiendesign fand sich für diesen Vergleich nicht, wahrscheinlich auch deshalb, da eine Verblindung gerade bei einem so subjektiven Outcome wie der Lebensqualität eine besonders große Rolle spielt. Auch die Vergleiche unter Ausschluss von Studien unter drei Wochen und von Skalen, die nicht explizit die QoL messen, erwiesen sich als statistisch signifikant mit einer Überlegenheit der Antipsychotika ($SMD=-0,29$). Für die Gesamtvergleiche unter Einschluss aller Studien sowie für die Gesamtvergleiche der Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen fand sich kein substantielles Maß an Heterogenität. In den entsprechenden Einzelvergleichen ließ sich hingegen teilweise ein beträchtliches Maß an Heterogenität

feststellen. Die Betrachtung des Funnel-Plots zeigte eine teilweise asymmetrische Verteilung, jedoch vermutlich nicht aufgrund eines Publikationsbias, da Studien fehlten, die einen noch größeren Effekt der Antipsychotika gegenüber Placebo gezeigt hätten.

Im Gesamtvergleich der Antipsychotika der ersten mit denen der zweiten Generation zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA. Die Effektstärke betrug $-0,15$, was nur einem sehr kleinen Effekt entspricht. Bei Betrachtung der Einzelvergleiche zeigte sich nur für Amisulprid und Clozapin eine statistisch signifikante Überlegenheit. Die Effekte waren allesamt klein nach der Cohen-Klassifikation (Cohen, 1988), wobei Clozapin mit $-0,24$ den größten Effekt zeigte. In den Subgruppenanalysen (Patienten mit der ersten schizophrenen Episode, Senioren) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis. Nur die Subgruppe der behandlungsresistenten Patienten zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA (SMD= $-0,15$), wobei sich bei Betrachtung der Einzelvergleiche nur Clozapin als statistisch signifikant überlegen erwies, welches klassischerweise bei Therapieresistenz eingesetzt wird. Unter Ausschluss offener Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten der SGA, allerdings mit einem sehr kleinen Effekt (SMD= $-0,14$). Auch unter Ausschluss der entsprechenden Skalen, die potentiell unzureichend die QoL messen, zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der SGA (SMD= $-0,14$). Weder der Gesamtvergleich unter Einschluss aller Studien noch die Gesamtvergleiche der Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen wiesen ein substantielles Maß an Heterogenität auf. Die Einzelvergleiche zeigten allerdings teilweise ein beträchtliches Maß an Heterogenität. Die Betrachtung des Funnel-Plots zeigte eine teilweise asymmetrische Verteilung. Allerdings fehlten hierbei Studien, die einen noch größeren Effekt für die SGA gezeigt hätten. In den Einzelvergleichen der verschiedenen Antipsychotika mit anderen Antipsychotika zeigte sich nur in wenigen Fällen (Amisulprid und Olanzapin) eine statistisch signifikante Überlegenheit. Haloperidol und Chlorpromazin hingegen zeigten eine statistisch signifikante Unterlegenheit. In allen Fällen war der Effekt nach der Cohen-Klassifikation (1988) jedoch gering. In den Gesamtvergleichen konnte kein substantielles Maß an Heterogenität detektiert werden. In den Einzelvergleichen ließ sich allerdings teilweise ein beträchtliches Maß an Heterogenität finden. Die zum Teil hohe Heterogenität der Einzelvergleiche in dieser Arbeit könnten an der Heterogenität der verwendeten Skalen liegen. Aufgrund der geringen Datenlage der Einzelvergleiche machten Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen bei diesen Vergleichen keinen Sinn. Die Einzelvergleiche von Haloperidol, Olanzapin und Risperidon lieferten eine ausreichende Anzahl an Studien für die Erstellung eines Funnel-Plots. Während Haloperidol und Olanzapin eine weitgehend symmetrische Verteilung der Studien zeigten, ließ sich bei Betrachtung des Funnel-Plots im Einzelvergleich mit Risperidon ein möglicher Publikationsbias vermuten.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Behandlung mit Antipsychotika der Gabe von Placebo überlegen ist, jedoch muss einschränkend ergänzt werden, dass - wie sich in den Einzelvergleichen zeigte - nicht jedes Antipsychotikum hinsichtlich der Verbesserung der QoL einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bietet. Die Effektstärken waren im Falle einer statistischen Signifikanz eher klein. Ähnlich verhält es sich mit dem Vergleich der SGA mit den FGA. Auch hier zeigte sich insgesamt eine Überlegenheit der SGA, jedoch nicht in allen Einzelvergleichen und auch ansonsten mit kleinem Effekt. Limitierend lässt sich außerdem sagen, dass neben einer uneinheitlichen Definition des Begriffs „Lebensqualität“ auch die Skalen zur Messung derselben sehr unterschiedlich sind: Die Anzahl der untersuchten Kategorien und der gemessenen Items überschneiden sich zwar in manchen Skalen, divergieren aber von Skala zu Skala in Gewichtung und Formulierung. Eine einheitliche Definition sowie eine eindeutige Formulierung von Skalen explizit zur Messung der QoL wären wünschenswert. Umstritten ist auch, ob es einen Vorteil bietet, die QoL und das ebenfalls an Bedeutung gewinnende „soziale Funktionsniveau“ strikt voneinander zu trennen, wie es in einigen der inkludierten Studien praktiziert wurde (beispielsweise bei: Colonna et al., 2000; Coppola et al., 2011; Findling et al., 2008), oder aber eine einheitliche Messung derselben vorzunehmen, wie es in anderen Studien stattfand, die Messinstrumente verwendeten, die eine Vermischung der Messung von QoL und sozialem Funktionsniveau aufwiesen (Burns & Patrick, 2007). Problematisch ist zudem, dass einige Skalen nicht ausdrücklich für das Krankheitsbild der Schizophrenie erschaffen wurden, wodurch es möglicherweise unzureichend abgedeckt wird. Jede der verwendeten Skalen durchlebte jedoch eine lange Entwicklungsphase und wurde von Sachkundigen mit dem Ziel modifiziert, die QoL des Patienten angemessen bewerten zu können. Es bedarf sicherlich weiterer Arbeit, um das Verfahren zu perfektionieren, aber die ersten wichtigen Schritte hin zu einer größeren Gewichtung des Wohlbefindens des Patienten wurden gemacht. Leider fanden sich nur in 61 der Studien Messungen zur QoL der Erkrankten. Innerhalb nahezu aller medizinischen Fachgebiete kommt die Messung der QoL zur Dokumentation der Therapieeffektivität sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich noch zu kurz (Schneeweiss et al., 2001). So bleibt zu hoffen, dass die QoL der Patienten weiter in den Fokus rückt und in naher Zukunft an größerer Bedeutung gewinnt - nicht zuletzt in der Therapie schizophrener Patienten, die ohnehin häufig große Verzweiflung und Machtlosigkeit und eine damit verbundene verminderte Lebensqualität verspüren (Sartorius, 1997).

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterformen der Schizophrenie / Psychosen des schizophrenen Formenkreises; F00-99 codieren im ICD-10 psychische und Verhaltensstörungen; F20.- codiert Schizophrenie, die weiteren Nachkomma-stellen stehen für die verschiedenen Unterformen; F23.- codiert akute vorübergehende psychotische Störungen; F25.- codiert schizoaffektive Störungen (Krollner et al., ICD-Code, 2017).....	2
Tabelle 2: Charakteristika der inkludierten Studien (Die Anzahl der gesamten Studienteilnehmer kann sich in einigen Fällen von den Zahlen der Frauen und Männer unterscheiden, da teilweise bei der Angabe der Geschlechterverteilung nicht alle randomisierten, sondern nur die analysierten Teilnehmer miteinbezogen wurden.).....	21
Tabelle 3: Übersicht über die Spezifität, die Bewertungsart und den Fragestil der verschiedenen Skalen	70
Tabelle 4: Übersicht über die Items / Kategorien und das Scoring der verschiedenen Skalen ...	71
Tabelle 5: Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der verwendeten Skalen zur Erfassung der Lebensqualität in den inkludierten Studien	72
Tabelle 6: Subgruppenanalysen des Vergleichs von Antipsychotika mit Placebo.....	75
Tabelle 7: Sensitivitätsanalysen des Vergleichs von Antipsychotika mit Placebo.....	76
Tabelle 8: Subgruppenanalysen des Vergleichs von Antipsychotika der ersten mit Antipsychotika der zweiten Generation	80
Tabelle 9: Sensitivitätsanalysen des Vergleichs von Antipsychotika der ersten mit Antipsychotika der zweiten Generation	81

8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Prisma Diagramm zur systematischen Literaturrecherche (Stovold et al., 2014); (zusätzlich wurden die folgenden Quellen nach weiteren einzuschließenden Studien durchsucht: Adams et al., 2013; Adams et al., 2014; Asenjo et al., 2010; Chakrabarti et al., 2007; Fenton et al., 2007; Hartung et al., 2015; Lacey & Jayaram, 2015; Leucht & Hartung, 2002, 2005; Marques et al., 2004; Matar & Almerie, 2007; Mothi & Sampson, 2013; Shen et al., 2012; Soares et al., 1999; Wahlbeck et al., 1999; Wang & Sampson, 2014) 20
- Abbildung 2: Vergleich einzelner Antipsychotika mit Placebo und Gesamtvergleich (Antipsychotika entsprechen der Experimentalgruppe, Placebo der Kontrollgruppe) 74
- Abbildung 3: Vergleich einzelner Antipsychotika der ersten Generation mit denen der zweiten Generation und Gesamtvergleich (SGA entsprechen der Experimentalgruppe, FGA der Kontrollgruppe) 79
- Abbildung 4: Vergleich von Amisulprid mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Amisulprid)..... 84
- Abbildung 5: Vergleich von Aripiprazol mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Aripiprazol) 85
- Abbildung 6: Vergleich von Asenapin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Asenapin)..... 85
- Abbildung 7: Vergleich von Cariprazin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Cariprazin) 86
- Abbildung 8: Vergleich von Chlorpromazin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Chlorpromazin) 86

Abbildung 9: Vergleich von Clozapin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Clozapin)	87
Abbildung 10: Vergleich von Fluphenazin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Fluphenazin)	88
Abbildung 11: Vergleich von Haloperidol mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Haloperidol)	89
Abbildung 12: Vergleich von Lurasidon mit Quetiapin im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Lurasidon).....	90
Abbildung 13: Vergleich von Olanzapin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Olanzapin)	91
Abbildung 14: Vergleich von Perphenazin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Perphenazin)	92
Abbildung 15: Vergleich von Quetiapin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Quetiapin).....	93
Abbildung 16: Vergleich von Risperidon mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Risperidon).....	95
Abbildung 17: Vergleich von Ziprasidon mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Ziprasidon).....	96
Abbildung 18: Vergleich von Zotepin mit Antipsychotika im Einzel- und Gesamtvergleich (Die Experimentalgruppe entspricht dem Vergleichsmedikament, die Kontrollgruppe entspricht Zotepin)	97

Abbildung 19: Funnel-Plot für den Vergleich von Antipsychotikum mit Placebo (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)	98
Abbildung 20: Funnel-Plot für den Vergleich von typischen und atypischen Antipsychotika (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)	99
Abbildung 21: Funnel-Plot für den Vergleich von Haloperidol mit den anderen Antipsychotika (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)	100
Abbildung 22: Funnel-Plot für den Vergleich von Olanzapin mit den anderen Antipsychotika (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)	101
Abbildung 23: Funnel-Plot für den Vergleich von Risperidon mit den anderen Antipsychotika (Die standardisierte Mean Difference ist gegen den Standardfehler aufgetragen)	102
Abbildung 24: Bewertung der eingeschlossenen Studien mithilfe des " <i>Risk of Bias Tools</i> " nach Higgins et al. (Higgins & Altmann, 2011); Grüner Balken: Niedriges Biasrisiko; Gelber Balken: Unklares Biasrisiko; Roter Balken: Hohes Biasrisiko; dargestellt in Prozent aller eingeschlossenen Studien	104

9 Literaturverzeichnis

- Adams, C. E., Awad, G. A., Rathbone, J., Thornley, B., & Soares-Weiser, K. (2014). Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD000284. doi:10.1002/14651858.CD000284.pub3
- Adams, C. E., Bergman, H., Irving, C. B., & Lawrie, S. (2013). Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(11), CD003082. doi:10.1002/14651858.CD003082.pub3
- Adrianzen, C., Sanchez, M., Cordova, J., & Castillo, I. (2008). Olanzapine versus Haloperidol: efectividad en la funcionalidad y estado de salud en una muestra de pacientes venezolanos con esquizofrenia. *VERTEX Rev. Arg. De Psiquiat*, Vol. XIX: 254-260.
- Anderson, J. P., Kaplan, R. M., Berry, C. C., Bush, J. W., & Rumbaut, R. G. (1989). Interday reliability of function assessment for a health status measure. The Quality of Well-Being scale. *Med Care*, 27(11), 1076-1083.
- Andrews, F. M., & Withey, S. B. (1976). Social indicators of well-being: American's perceptions of life quality. *New York: Plenum Press*. doi:10.1007/978-1-4684-2253-5.
- Asenjo, C., Komossa, K., Leucht, S., & Hunger, H. (2010). Clozapine vs. other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Asenjo Lobos, C., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., & Leucht, S. (2010). Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(11), CD006633. doi:10.1002/14651858.CD006633.pub2
- AstraZeneca (2005). A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Comparison of Quetiapine (SEROQUEL) and Chlorpromazine in the Treatment of Subjects with Treatment-Resistant Schizophrenia. Synopsis. *Study code: 5077IL/0031*.
- Attkisson, C. C. (2008, 2012). The Client Satisfaction Questionnaire (CSQ). Retrieved 24/02/2017, from <http://www.csqscales.com>.
- Atkinson, M., Zibin, S., & Chuang, H. (1997). Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. *Am J Psychiatry*, 154(1), 99-105. doi:10.1176/ajp.154.1.99
- Avasthi, A., Kulhara, P., & Kakkar, N. (2001). Olanzapine in the treatment of schizophrenia : an open label comparative clinical trial from north India. *Indian J Psychiatry*, 43(3), 257-263.
- Awad, A. G., Lapierre, Y. D., Angus, C., & Rylander, A. (1997). Quality of life and response of negative symptoms in schizophrenia to haloperidol and the atypical antipsychotic remoxipride. The Canadian Remoxipride Group. *J Psychiatry Neurosci*, 22(4), 244-248.
- Awad, A. G., & Voruganti, L. N. (1999). Quality of life and new antipsychotics in schizophrenia. Are patients better off? *Int J Soc Psychiatry*, 45(4), 268-275.
- Awad, A. G., & Voruganti, L. N. (2000). Intervention research in psychosis: issues related to the assessment of quality of life. *Schizophr Bull*, 26(3), 557-564.
- Awad, A. G., & Voruganti, L. N. (2012). Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *Pharmacoeconomics*, 30(3), 183-195. doi:10.2165/11594470-000000000-00000
- Awad, A. G., & Voruganti, L. N. (2013). The impact of newer atypical antipsychotics on patient-reported outcomes in schizophrenia. *CNS Drugs*, 27(8), 625-636. doi:10.1007/s40263-013-0070-1
- Awad, A. G., Voruganti, L. N., & Heslegrave, R. J. (1997). A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. *Qual Life Res*, 6(1), 21-26.

- Baker, F., & Intagliata, J. (1982). Quality of life in the evaluation of community support systems. *Eval Program Plann*, 5(1), 69-79.
- Benkert, O., & Hippus, H. (2015). Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 10. Auflage, 2015, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Bergner, M., Bobbitt, R. A., Carter, W. B., & Gilson, B. S. (1981). The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care*, 19(8), 787-805.
- Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., Wetton, S., & Copestake, S. (1990). The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*, 157, 853-859.
- Birr, Filine (2005). Qualitative Passantenbefragung zu Aspekten der Stigmatisierung Schizophrener im Rahmen einer Antistigmakampagne. (Dissertation). Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Bleuler, E. (1908). Die Prognose der Dementia Praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, 31:436-480.
- Bobes, J., Gutierrez, M., Gibert, J., Gonzalez, M., Herraiz, L., & Fernandez, A. (1998). Quality of life in schizophrenia: Long-term follow-up in 362 chronic Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone maintenance treatment. *Eur Psychiatry*, 13(3), 158-163. doi:10.1016/S0924-9338(98)80141-7
- Breier, A., Berg, P. H., Thakore, J. H., Naber, D., Gattaz, W. F., Cavazzoni, P., Walker, D. J., Roychowdhury, S. M., Kane, J. M. (2005). Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162(10), 1879-1887. doi:10.1176/appi.ajp.162.10.1879
- Browne, S., Roe, M., Lane, A., Gervin, M., Morris, M., Kinsella, A., Larkin, C., Callaghan, E. O. (1996). Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand*, 94(2), 118-124.
- Bullinger, M. (2003). Measuring health related quality of life. An international perspective. *Adv Exp Med Biol*, 528, 113-122. doi: 10.1007/0-306-48382-3_23
- Burns, T., & Bale, R. (2001). Clinical advantages of amisulpride in the treatment of acute schizophrenia. *J Int Med Res*, 29(6), 451-466.
- Burns, T., & Patrick, D. (2007). Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand*, 116(6), 403-418. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01108.x
- Campbell, A., Converse, P. E., & Rodgers, W. L. (1976). The quality of American life: Perceptions, evaluations, and satisfactions. *New York: Russell Sage Foundation*.
- Carriere, P., Bonhomme, D., & Lemperiere, T. (2000). Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry*, 15(5), 321-329.
- Chakrabarti, A., Bagnall, A., Chue, P., Fenton, M., Palaniswamy, V., Wong, W., & Xia, J. (2007). Loxapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD001943. doi:10.1002/14651858.CD001943.pub2
- CHQ: Child Health Questionnaire (2016). *HealthActCHQ Inc.*, Boston. Retrieved 24/02/2017, from https://www.healthactchq.com/surveys/pdf/overviews/CHQ_Overview.pdf.
- Citrome, L. (2013). Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. *Adv Ther*, 30(2), 114-126. doi:10.1007/s12325-013-0006-7
- Clemmensen, L., Vernal, D. L., & Steinhausen, H. C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12, 150. doi: 10.1186/1471-244X-12-150
- Cochrane Schizophrenia Group Team (2019). Cochrane Schizophrenia, Institute of Mental Health Building, The University of Nottingham, Innovation Park, Triumph Road, Nottingham, NG7 2TU UK. Retrieved 23/06/2019, from <https://schizophrenia.cochrane.org/welcome-cochrane-schizophrenia-group-website>.
- Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences. *Lawrence Erlbaum Associates*.

- Colonna, L., Saleem, P., Dondey-Nouvel, L., & Rein, W. (2000). Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*, 15(1), 13-22.
- Conley, R. R., Kelly, D. L., Nelson, M. W., Richardson, C. M., Feldman, S., Benham, R., Steiner, P., Yu, Y., Khan, I., McMullen, R., Gale, E., Mackowick, M., Love, R. C. (2005). Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*, 28(4), 163-168.
- Cook, D. J., Mulrow, C. D., & Haynes, R. B. (1997). Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*, 126(5), 376-380.
- Cook, P. E., Goldberg, J. O., & Van Lieshout, R. J. (2002). Benefits of switching from typical to atypical antipsychotic medications: a longitudinal study in a community-based setting. *Can J Psychiatry*, 47(9), 870-874.
- Coppola, D., Melkote, R., Lannie, C., Singh, J., Nuamah, I., Gopal, S., Hough, D., Palumbo, J. (2011). Efficacy and Safety of Paliperidone Extended Release 1.5 mg/day-A Double-blind, Placebo- and Active-Controlled, Study in the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 44(2), 54-72.
- Corring, D. J. (2002). Quality of life: perspectives of people with mental illnesses and family members. *Psychiatr Rehabil J*, 25(4), 350-358.
- Davidson, M., Emsley, R., Kramer, M., Ford, L., Pan, G., Lim, P., & Eerdekens, M. (2007). Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res*, 93(1-3), 117-130. doi:10.1016/j.schres.2007.03.003
- de Boer, M. K., Wiersma, D., Bous, J., Sytema, S., van der Moolen, A. E., Wilffert, B., Hamamura, T., Knegeting, H. (2011). A randomized open-label comparison of the impact of aripiprazole versus risperidone on sexual functioning (RAS study). *J Clin Psychopharmacol*, 31(4), 523-525. doi:10.1097/JCP.0b013e318222bb29
- de Haan, L., Lavalaye, J., Linszen, D., Dingemans, P. M., & Booij, J. (2000). Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am J Psychiatry*, 157(6), 1019-1020. doi:10.1176/appi.ajp.157.6.1019
- de Haan, L., van Bruggen, M., Lavalaye, J., Booij, J., Dingemans, P. M., & Linszen, D. (2003). Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry*, 160(2), 303-309. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.303
- de Oliveira, I. R., Elkis, H., Gattaz, W. F., Chaves, A., de Sena, E. P., de Matos, E. S. F. G., Campos, J. A., Bueno, J. R., E Silva, J. A., Louza, M. R., de Abreu, P. B. (2009). Aripiprazole for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an open-label, randomized, study versus haloperidol. *CNS Spectr*, 14(2), 93-102.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7(3), 177-188.
- DeSisto, M. J., Harding, C. M., McCormick, R. V., Ashikaga, T., & Brooks, G. W. (1995). The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. I. Matched comparison of cross-sectional outcome. *Br J Psychiatry*, 167(3), 331-338.
- Diener, E. (1984). Subjective well-being. *Psychol Bull*, 95(3), 542-575.
- Durgam, S., Cutler, A. J., Lu, K., Migliore, R., Ruth, A., Laszlovszky, I., Nemeth, G., Meltzer, H. Y. (2015). Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 76(12), e1574-1582. doi:10.4088/JCP.15m09997
- Eack, S. M., & Newhill, C. E. (2007). Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*, 33(5), 1225-1237. doi:10.1093/schbul/sbl071
- Eggers, C., & Bunk, D. (1997). The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophr Bull*, 23(1), 105-117.

- Ellis, J. J., Eagle, K. A., Kline-Rodgers, E. M., & Erickson, S. R. (2005). Validation of the EQ-5D in patients with a history of acute coronary syndrome. *Curr Med Res Opin*, 21(8), 1209-1216. doi: 10.1185/030079905X56349
- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W., & Blumenthal, R. (1993). Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull*, 29(2), 321-326.
- Endicott, J., Nee, J., Yang, R., & Wohlberg, C. (2006). Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q): reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(4), 401-407. doi:10.1097/01.chi.0000198590.38325.81
- EuroQol Group (2009). EuroQOL-5 Dimensions score. Retrieved 14/09/2016, from http://www.scielo.br/img/revistas/rbci/v21n1/en_a05fig01.jpg.
- Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Møller, H. J., & Schizophrenia, W. T. F. o. T. G. f. (2005). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 6(3), 132-191.
- Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Møller, H. J., & Schizophrenia, W. T. F. o. T. G. f. (2006). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 7(1), 5-40.
- Fenton, M., Rathbone, J., Reilly, J., & Sultana, A. (2007). Thioridazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD001944. doi:10.1002/14651858.CD001944.pub2
- Fenton, W. S., Blyler, C. R., & Heinssen, R. K. (1997). Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull*, 23(4), 637-651.
- Findling, R. L., Landbloom, R. P., Mackle, M., Pallozzi, W., Braat, S., Hundt, C., Wamboldt, M. Z., Mathews, M. (2015). Safety and Efficacy from an 8 Week Double-Blind Trial and a 26 Week Open-Label Extension of Asenapine in Adolescents with Schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 25(5), 384-396. doi:10.1089/cap.2015.0027
- Findling, R. L., Robb, A., Nyilas, M., Forbes, R. A., Jin, N., Ivanova, S., Marcus, R., McQuade, R. D., Iwamoto, T., Carson, W. H. (2008). A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 165(11), 1432-1441. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07061035
- Franz, M., Lis, S., Pluddemann, K., & Gallhofer, B. (1997). Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*, 170, 422-425.
- Fryback, D. G., Dunham, N. C., Palta, M., Hanmer, J., Buechner, J., Cherepanov, D., Herrington, S. A., Hays, R. D., Kaplan, R. M., Ganiats, T. G., Feeny, D., Kind, P. (2007). US norms for six generic health-related quality-of-life indexes from the National Health Measurement study. *Med Care*, 45(12), 1162-1170. doi:10.1097/MLR.0b013e31814848f1
- Fryback, D. G., Lawrence, W. F., Martin, P. A., Klein, R., & Klein, B. E. (1997). Predicting Quality of Well-being scores from the SF-36: results from the Beaver Dam Health Outcomes Study. *Med Decis Making*, 17(1), 1-9.
- Gaite, L., Vazquez-Barquero, J. L., Borra, C., Ballesteros, J., Schene, A., Welcher, B., Thornicroft, G., Becker, T., Ruggeri, M., Herran, A., Group, E. S. (2002). Quality of life in patients with schizophrenia in five European countries: the EPSILON study. *Acta Psychiatr Scand*, 105(4), 283-292.
- Garavan, J., Browne, S., Gervin, M., Lane, A., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (1998). Compliance with neuroleptic medication in outpatients with schizophrenia; relationship to subjective response to neuroleptics; attitudes to medication and insight. *Compr Psychiatry*, 39(4), 215-219.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*, 167(6), 686-693. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09060802

- Gerlach, J., & Larsen, E. B. (1999). Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 395, 113-117.
- Gill, T. M., & Feinstein, A. R. (1994). A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA*, 272(8), 619-626.
- Glass, G. V. (1976). Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*, Vol. 5, No. 10, 3-8.
- Glazer, W. M. (2000). Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 4, 21-26.
- Goldman, R., Loebel, A., Cucchiaro, J., Deng, L., & Findling, R. L. (2017). Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(6), 516-525. doi:10.1089/cap.2016.0189
- Graf, M., Meerpohl, J., Puhl, A. (2019). Cochrane Deutschland, Freiburg. Retrieved 23/06/2019, from <http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar>.
- Grootens, K. P., van Veelen, N. M., Peuskens, J., Sabbe, B. G., Thys, E., Buitelaar, J. K., Verkes, R. J., Kahn, R. S. (2011). Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. *Schizophr Bull*, 37(2), 352-361. doi:10.1093/schbul/sbp037
- Gureje, O., Miles, W., Keks, N., Grainger, D., Lambert, T., McGrath, J., Tran, P., Catts, S., Fraser, A., Hustig, H., Andersen, S., Crawford, A. M. (2003). Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr Res*, 61(2-3), 303-314.
- Gurin, G., Verhoff, J., & Feld, S. (1960). Americans View Their Mental Health. New York, NY: Russell Sage Foundation.
- Hamilton, S. H., Revicki, D. A., Edgell, E. T., Genduso, L. A., & Tollefson, G. (1999). Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics*, 15(5), 469-480.
- Hamilton, S. H., Revicki, D. A., Genduso, L. A., & Beasley, C. M., Jr. (1998). Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology*, 18(1), 41-49. doi:10.1016/S0893-133X(97)00111-5
- Hansson, L., Middelboe, T., Merinder, L., Bjarnason, O., Bengtsson-Tops, A., Nilsson, L., Sandlund, M., Sourander, A., Sorgaard, K. W., Vinding, H. (1999). Predictors of subjective quality of life in schizophrenic patients living in the community. A Nordic multicentre study. *Int J Soc Psychiatry*, 45(4), 247-258.
- Hansson, L., Middelboe, T., Sorgaard, K. W., Bengtsson-Tops, A., Bjarnason, O., Merinder, L., Nilsson, L., Sandlund, M., Korkeila, J., Vinding, H. R. (2002). Living situation, subjective quality of life and social network among individuals with schizophrenia living in community settings. *Acta Psychiatr Scand*, 106(5), 343-350.
- Harding, C. M., Zubin, J., & Strauss, J. S. (1987). Chronicity in schizophrenia: fact, partial fact, or artifact? *Hosp Community Psychiatry*, 38(5), 477-486.
- Hartung, B., Sampson, S., & Leucht, S. (2015). Perphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD003443. doi:10.1002/14651858.CD003443.pub3
- HealthActCHQ (2019). Surveys: CHQ: Child Health Questionnaire. 800 Boylston Street, Boston MA 02199. Retrieved 13/02/2019, from <https://healthactchq.com>.
- Heering, H. D., Goedhart, S., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Kahn, R. S., Meijer, C. J., Myin-Germeys, I., van Os, J., Wiersma, D. (2016). Disturbed Experience of Self: Psychometric Analysis of the Self-Experience Lifetime Frequency Scale (SELF). *Psychopathology*. doi:10.1159/000441952
- Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., & Carpenter, W. T., Jr. (1984). The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*, 10(3), 388-398.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557

- Higgins, J. P. T., & Green, S. (2008). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley Online Library.
- Higgins, J. P., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Juni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., Sterne, J. A., Cochrane Bias Methods, G., Cochrane Statistical Methods, G. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *343*, d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
- Higgins, J. P. T., Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration. Retrieved 01/11/2017, from <http://www.handbook.cochrane.org>.
- Hogan, T. P., Awad, A. G., & Eastwood, R. (1983). A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med*, *13*(1), 177-183. Retrieved 14/11/2017, from https://www.mirecc.va.gov/visn22/hogan_drug_attitude_inventory.pdf.
- Hunt, S. M. (1997). The problem of quality of life. *Qual Life Res*, *6*(3), 205-212.
- ISCDD: International Society for CNS Drug Development (2017). *Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ)*.
- Jenkins, C. D. (1992). Assessment of outcomes of health intervention. *Soc Sci Med*, *35*(4), 367-375.
- Jerrell, J. M. (2002). Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications. *Schizophr Bull*, *28*(4), 589-605.
- Jones, P. B., Barnes, T. R., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K. P., Murray, R. M., Markwick, A., Lewis, S. W. (2006). Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*, *63*(10), 1079-1087. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1079
- Jongen, P.J., Lehnick, D., Sanders, E., Seelldrayers, P., Frederikson, S., Andersson, M., Speck, J., FOCUS study group, F.s.(2010). Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate: a prospective, observational, international, multi-centre study. *Health Qual Life Outcomes*, *8*, 113. doi:10.1186/1477-7525-8-133
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J. K., Galderisi, S., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J. J., Hranov, L. G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rössler, A., Grobbee, D. E., group, E. s. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, *371*(9618), 1085-1097. doi:10.1016/S0140-6736(08)60486-9
- Kalali, A. (1999). Patient satisfaction with, and acceptability of, atypical antipsychotics. *Curr Med Res Opin*, *15*(2), 135-137. doi:10.1185/03007999909113374
- Kane, J. M., Meltzer, H. Y., Carson, W. H., Jr., McQuade, R. D., Marcus, R. N., Sanchez, R., & Aripiprazole Study, G. (2007). Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry*, *68*(2), 213-223.
- Kasckow, J. W., Twamley, E., Mulchahey, J. J., Carroll, B., Sabai, M., Strakowski, S. M., Patterson, T., Jeste, D. V. (2001). Health-related quality of well-being in chronically hospitalized patients with schizophrenia: comparison with matched outpatients. *Psychiatry Res*, *103*(1), 69-78.
- Katschnig, H. (1997). How useful is the concept of quality of life in psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*, *10*: 337-345.
- Kennedy, J. S., Jeste, D., Kaiser, C. J., Golshan, S., Maguire, G. A., Tollefson, G., Sanger, T., Bymaster, F. P., Kinon, B. J., Dossenbach, M., Gilmore, J. A., Breier, A. (2003). Olanzapine vs haloperidol in geriatric schizophrenia: analysis of data from a double-blind controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, *18*(11), 1013-1020. doi:10.1002/gps.1007

- Kerwin, R., Millet, B., Herman, E., Banki, C. M., Lublin, H., Pans, M., Hanssens, L., L'Italien, G., McQuade, R. D., Beuzen, J. N. (2007). A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*, 22(7), 433-443. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.03.002
- Kilian, R., Dietrich, S., Toumi, M., & Angermeyer, M. C. (2004). Quality of life in persons with schizophrenia in out-patient treatment with first- or second-generation antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand*, 110(2), 108-118. doi:10.1111/j.1600-0047.2004.00332.x
- King, A. C., Oman, R. F., Brassington, G. S., Bliwise, D. L., & Haskell, W. L. (1997). Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. A randomized controlled trial. *JAMA*, 277(1), 32-37.
- Kinon, B. J., Ahl, J., Rotelli, M. D., & McMullen, E. (2004). Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med*, 22(3), 181-186.
- Kinon, B. J., & Lieberman, J. A. (1996). Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 124(1-2), 2-34.
- Kinon, B. J., Noordsy, D. L., Liu-Seifert, H., Gulliver, A. H., Ascher-Svanum, H., & Kollack-Walker, S. (2006). Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol*, 26(5), 453-461. doi:10.1097/01.jcp.0000236658.16286.25
- Kishimoto, T., Agarwal, V., Kishi, T., Leucht, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*, 18(1), 53-66. doi:10.1038/mp.2011.143
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., Duggan, L., Kissling, W., Leucht, S. (2010). Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD006654. doi:10.1002/14651858.CD006654.pub2
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., Silveira da Mota Neto, J. I., Kissling, W., Leucht, S. (2010). Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD006624. doi:10.1002/14651858.CD006624.pub2
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schwarz, S., Schmid, F., Hunger, H., Kissling, W., & Leucht, S. (2011). Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD006626. doi:10.1002/14651858.CD006626.pub2
- Kongsakon, R., Trinidad-Onate, P., Chaudhry, H. R., Raza, S. B., Leynes, C. R., Khan, I. U., Ismail, H. C., Chan, B., Ignacio, J. C., Rodriguez, S. C., Lowry, A. J., Brnabic, A. J., Buenaventura, R. (2006). Asian outpatients with schizophrenia: a double-blind randomized comparison of quality of life and clinical outcomes for patients treated with olanzapine or haloperidol. *J Med Assoc Thai*, 89(8), 1157-1170.
- Kostakoglu, E., Alptekin, K., Binnur Kivircik, B., Dossenbach, M., Tunca, Z. & Gögüs, A. (2001). Olanzapine vs. Chlorpromazine – 6 weeks treatment of acute schizophrenia. Hacettepe University, Ankara; Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey; Eli Lilly Regional Operations GmbH, Vienna, Austria.
- Kraepelin, E. (1897). Ziele und Wege der klinischen Psychiatrie. *Allg. Zschr. Psychiatrie*, 53:840-848.
- Krollner, B., Krollner, D. (2017). ICD-Code, Hamburg. Retrieved 01/11/2017, from <http://www.icd-code.de/icd/code/F20.-.html> / <http://www.icd-code.de/icd/code/F23.2.html> / <http://www.icd-code.de/suche/icd/code/F25.-.html?sp=Sschizoaffektiv>.
- Kryzhanovskaja, L., Schulz, S., C., McDougale, C., Frazier, J., Dittmann, R., Robertson-Plouch, C., Bauer, T., Xu, W., Wang, W., Carlson, J., & Tohen, M. (2009). Olanzapine Versus

- Placebo in Adolescents With Schizophrenia: A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 48:1, 60-70.
- Kuhn, R. (2004). Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. *Hist Psychiatry*, 15(59 Pt 3), 361-366. doi:10.1177/0957154X04044603
- Laborde, C. (2000). Multicentre, Double Blind, Parallel-Group Comparative Study of Zotepine versus Haloperidol, Evaluating Costs, Quality of Life and Efficacy in Patients with Chronic or Subchronic Schizophrenia. *Laboratories Knoll France*, Clinical Report ZT4002, Pompidou.
- Lacey, M., & Jayaram, M. B. (2015). Zuclopenthixol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(12), CD010598. doi:10.1002/14651858.CD010598.pub2
- Landgraf, J. M. (2019). Child Health Questionnaire – Parent Form 50. *American Thoracic Society, Quality of Life Resource*. Retrieved 13/02/2019, from <https://qol.thoracic.org>.
- Lambert, L. T. (2001). Identification and management of schizophrenia in childhood. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*, 14(2), 73-80.
- Lambert, M., & Naber, D. (2004). Current issues in schizophrenia: overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life. *CNS Drugs*, 18 Suppl 2, 5-17; discussion 41-13.
- Larsen, D. L., Attkisson, C. C., Hargreaves, W. A., & Nguyen, T. D. (1979). Assessment of client/patient satisfaction: development of a general scale. *Eval Program Plann*, 2(3), 197-207.
- Larsen, E. B., & Gerlach, J. (1996). Subjective experience of treatment, side-effects, mental state and quality of life in chronic schizophrenic out-patients treated with depot neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand*, 93(5), 381-388.
- Laties, A. M., Flach, A. J., Baldycheva, I., Rak, I., Earley, W., & Pathak, S. (2015). Cataractogenic potential of quetiapine versus risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, open-label, ophthalmologist-masked, flexible-dose, non-inferiority trial. *J Psychopharmacol*, 29(1), 69-79. doi:10.1177/0269881114553253
- Lecrubier, Y., Quintin, P., Bouhassira, M., Perrin, E., & Lancrenon, S. (2006). The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*, 114(5), 319-327. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00887.x
- Lehman, A. F. (1988). A Quality of Life Interview for the Chronically Mentally Ill. *Evaluation and Program Planning*, Vol. 11, 51-62.
- Lehman, A. F. (1997). Instruments for measuring quality of life in mental illnesses. In: Katschnig, H., Freeman, H., Sartorius, N., eds. *Quality of Life in Mental Disorders*. New York, NY: Wiley, 79-94.
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Kreyenbuhl, J., American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice, G. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, 161(2 Suppl), 1-56.
- 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. *Mol Psychiatry*, 14(4), 429-447. doi:10.1038/sj.mp.4002136
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373(9657), 31-41. doi:10.1016/S0140-6736(08)61764-X
- Leucht, S., & Hartung, B. (2002). Perazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD002832. doi:10.1002/14651858.CD002832
- Leucht, S., & Hartung, B. (2005). Benperidol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003083. doi:10.1002/14651858.CD003083.pub2
- Leucht, S., Heres, S., Hamann, J., & Kane, J. M. (2008). Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophr Bull*, 34(2), 275-285. doi:10.1093/schbul/sbm159

- Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Helfer, B., Samara, M., Rabaioli, M., Bächer, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., Salanti, G., Davis, J. M. (2017). Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*, 174(10), 927-942. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16121358
- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379(9831), 2063-2071. doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-6
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382(9896), 951-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3
- Lewis, S. W., Barnes, T. R., Davies, L., Murray, R. M., Dunn, G., Hayhurst, K. P., Markwick, A., Lloyd, H., Jones, P. B. (2006). Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*, 32(4), 715-723. doi:10.1093/schbul/sbj067
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K., Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, I. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353(12), 1209-1223. doi:10.1056/NEJMoa051688
- Lieberman, J. A., Tollefson, G., Tohen, M., Green, A. I., Gur, R. E., Kahn, R., McEvoy, J., Perkins, D., Sharma, T., Zipursky, R., Wei, H., Hamer, R. M., Group, H. S. (2003). Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry*, 160(8), 1396-1404. doi:10.1176/appi.ajp.160.8.1396
- Loebel, A., Citrome, L., Correll, C. U., Xu, J., Cucchiaro, J., & Kane, J. M. (2015). Treatment of early non-response in patients with schizophrenia: assessing the efficacy of antipsychotic dose escalation. *BMC Psychiatry*, 15, 271. doi:10.1186/s12888-015-0629-0
- Loebel, A., Cucchiaro, J., Sarma, K., Xu, L., Hsu, C., Kalali, A. H., Pikalov, A., Potkin, S. G. (2013). Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res*, 145(1-3), 101-109. doi:10.1016/j.schres.2013.01.009
- Loza, N., El-Dosoky, A., M., Okasha, T., A., Khalil, A., H., Hasan, N., M., Dossenbach, M., Kratky, P., & Okasha, A. (1999). Olanzapine compared to chlorpromazine in acute schizophrenia. *12th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology*, London, U.K., September 21-25. *European Neuropsychopharmacology* 9 (Suppl. 5), 291.
- Loza, B., Kurchaska-Pietura, K., & Debowska, G. (2003). Atypical versus typical antipsychotic treatment prognosis in first-episode paranoid schizophrenia based on wscst and dichotic listening scores. *European Neuropsychopharmacology (Abstracts of the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology; 2001 Oct 13-17; Istanbul, Turkey)*; Vol. 11, Issue 3, Page 285.
- Loza, B., Czernikiewicz, A., Roszkowska, A., & Szulc, A. (2006). Atypical Antipsychotics: The Prosocial Capacity. Double-Blind, Randomized, Prospective Study of Olanzapine and Risperidone Treatment of Schizophrenia: Cognitive, Awareness and Quality of Life Report. *Oxford Journals; Posters*, Wednesday 12 July 2006, Page 271.
- Lühmann, D. (2017). EbM Netzwerk, Berlin. Retrieved 05/11/2017, from <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/grundbegriffe/glossar> / <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf>; AG Glossar des DNEbM.
- Maat, A., Cahn, W., Gijsman, H. J., Hovens, J. E., Kahn, R. S., & Aleman, A. (2014). Open, randomized trial of the effects of aripiprazole versus risperidone on social cognition in

- schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(4), 575-584. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.12.009
- Maatz, A., & Hoff, P. (2014). The birth of schizophrenia or a very modern Bleuler: a close reading of Eugen Bleuler's 'Die Prognose der Dementia praecox' and a re-consideration of his contribution to psychiatry. *Hist Psychiatry*, 25(4), 431-440. doi:10.1177/0957154X14546606
- Maatz, A., Hoff, P., & Angst, J. (2015). Eugen Bleuler's schizophrenia--a modern perspective. *Dialogues Clin Neurosci*, 17(1), 43-49.
- Machielsen, M. W., Veltman, D. J., van den Brink, W., & de Haan, L. (2014). The effect of clozapine and risperidone on attentional bias in patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: An fMRI study. *J Psychopharmacol*, 28(7), 633-642. doi:10.1177/0269881114527357
- Mahmoud, R. A., Engelhart, L. M., Janagap, C. C., Oster, G., & Ollendorf, D. (2004). Risperidone versus Conventional Antipsychotics for Schizophrenia and Schizoaffective Disorder : Symptoms, Quality of Life and Resource Use under Customary Clinical Care. *Clin Drug Investig*, 24(5), 275-286.
- Marder, S. R. (1998). Facilitating compliance with antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 3, 21-25.
- Marder, S. R., Kramer, M., Ford, L., Eerdeken, E., Lim, P., Eerdeken, M., & Lowy, A. (2007). Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 62(12), 1363-1370. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.017
- Marques, L. O., Lima, M. S., & Soares, B. G. (2004). Trifluoperazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD003545. doi:10.1002/14651858.CD003545.pub2
- Matar, H. E., & Almerie, M. Q. (2007). Oral fluphenazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD006352. doi:10.1002/14651858.CD006352
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*, 2, 13. doi:10.1186/1741-7015-2-13
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., & Lieberman, J. A. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 10(1), 79-104. doi:10.1038/sj.mp.4001556
- Mizrahi, R., Rusjan, P., Agid, O., Graff, A., Mamo, D. C., Zipursky, R. B., & Kapur, S. (2007). Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(4), 630-637. doi:10.1176/ajp.2007.164.4.630
- Morosini, P., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., & Piolo, R. (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM – IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101(4): 323-329.
- Mortimer, A., Martin, S., Loo, H., Peuskens, J., & Group, S. S. (2004). A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 19(2), 63-69.
- Mothi, M., & Sampson, S. (2013). Pimozide for schizophrenia or related psychoses. *Cochrane Database Syst Rev*(11), CD001949. doi:10.1002/14651858.CD001949.pub3
- Myers, A. M., Malott, O. W., Gray, E., Tudor-Locke, C., Ecclestone, N. A., Cousins, S. O., & Petrella, R. (1999). Measuring accumulated health-related benefits of exercise participation for older adults: the Vitality Plus Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 54(9), M456-466.

- Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 Suppl 3, 133-138.
- Naber, D., & Karow, A. (2001). Good tolerability equals good results: the patient's perspective. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11 Suppl 4, S391-396.
- Naber, D., Moritz, S., Lambert, M., Pajonk, F. G., Holzbach, R., Mass, R., & Andresen, B. (2001). Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res*, 50(1-2), 79-88.
- Naber, D., Peuskens, J., Schwarzmann, N., Goltz, M., Kruger, H., Lambert, M., & Haro, J. M. (2013). Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER). *Eur Neuropsychopharmacol*, 23(10), 1257-1269. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.07.006
- Naber, D., Riedel, M., Klimke, A., Vorbach, E. U., Lambert, M., Kuhn, K. U., Bender, S., Bandelow, B., Lemmer, W., Moritz, S., Dittmann, R. W. (2005). Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 111(2), 106-115. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00486.x
- Orley, J. (1996). WHOQOL-BREF Introduction, Administration, Scoring and Generic Version of the Assessment, Field Trial Version. *Programme on Mental Health, World Health Organization Geneva*.
- Packer, S., Husted, J., Cohen, S., & Tomlinson, G. (1997). Psychopathology and quality of life in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 22(4), 231-234.
- Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppa, T., Harkanen, T., Koskinen, S., Lonnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 19-28. doi:10.1001/archpsyc.64.1.19
- Potkin, S. G., Gharabawi, G. M., Greenspan, A. J., Mahmoud, R., Kosik-Gonzalez, C., Rupnow, M. F., Bossie, C. A., Davidson, M., Burtea, V., Zhu, Y., Trivedi, J. K. (2006). A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. *Schizophr Res*, 85(1-3), 254-265. doi:10.1016/j.schres.2006.03.027
- Priebe, S., Huxley, P., Knight, S., & Evans, S. (1999). Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *Int J Soc Psychiatry*, 45(1), 7-12.
- Priebe, S., Kaiser, W., Huxley, P. J., Roder-Wanner, U. U., & Rudolf, H. (1998). Do different subjective evaluation criteria reflect distinct constructs? *J Nerv Ment Dis*, 186(7), 385-392.
- Prieto, L., Sacristan, J. A., Hormaechea, J. A., Casado, A., Badia, X., & Gomez, J. C. (2004). Psychometric validation of a generic health-related quality of life measure (EQ-5D) in a sample of schizophrenic patients. *Curr Med Res Opin*, 20(6), 827-835. doi:10.1185/030079904125003674
- Puschner, B., Born, A., Giessler, A., Helm, H., Leese, M., Bindman, J. P., Gray, R. J., Schene, A., Kikkert, M., Burti, L., Marrella, G., Becker, T. (2006). Adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia: results of a European multicenter study. *J Nerv Ment Dis*, 194(10), 746-752. doi: 10.1097.01.nmd.0000243082.75008.e7
- Rabin, R., & de Charro, F. (2001). EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 33(5), 337-343.
- Rejeski, W. J., Brawley, L. R., & Shumaker, S. A. (1996). Physical activity and health-related quality of life. *Exerc Sport Sci Rev*, 24, 71-108.
- Remschmidt, H. E., Schulz, E., Martin, M., Warnke, A., & Trott, G. E. (1994). Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull*, 20(4), 727-745.

- Revicki, D. A., Genduso, L. A., Hamilton, S. H., Ganoczy, D., & Beasley, C. M., Jr. (1999). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Life Res*, 8(5), 417-426.
- Rich, M., D. (2019). RAND Corporation. 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions. 1776 Main Street, Santa Monica, California 90401-3208. Retrieved 13/02/2019, from https://rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html.
- Ritchie, C. W., Chiu, E., Harrigan, S., Hall, K., Hassett, A., Macfarlane, S., Mastwyk, M., O'Connor, D. W., Opie, J., Ames, D. (2003). The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 18(5), 432-440. doi:10.1002/gps.862
- Ritsner, M., Ponizovsky, A., Endicott, J., Nechamkin, Y., Rauchverger, B., Silver, H., & Modai, I. (2002). The impact of side-effects of antipsychotic agents on life satisfaction of schizophrenia patients: a naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(1), 31-38.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M., Mayerhoff, D., Bilder, R., Goldman, R., Lieberman, J. A. (1999). Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 156(4), 544-549. doi:10.1176/ajp.156.4.544
- Rosenheck, R., Cramer, J., Xu, W., Thomas, J., Henderson, W., Frisman, L., Fye, C., Charney, D. (1997). A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med*, 337(12), 809-815. doi:10.1056/NEJM199709183371202
- Rosenheck, R., Perlick, D., Bingham, S., Liu-Mares, W., Collins, J., Warren, S., Leslie, D., Allan, E., Campbell, E. C., Caroff, S., Corwin, J., Davis, L., Douyon, R., Dunn, L., Evans, D., Frecska, E., Grabowski, J., Graeber, D., Herz, L., Kwon, K., Lawson, W., Mena, F., Sheikh, J., Smelson, D., Smith-Gamble, V., Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of, O. (2003). Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290(20), 2693-2702. doi:10.1001/jama.290.20.2693
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (2007). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res*, 455, 3-5.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2(5), e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
- San, L., Ciudad, A., Alvarez, E., Bobes, J., & Gilaberte, I. (2007). Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. *Eur Psychiatry*, 22(8), 490-498. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.06.005
- Sartorius, N. (1997). Fighting schizophrenia and its stigma. A new World Psychiatric Association educational programme. *Br J Psychiatry*, 170, 297.
- Schaub, D., & Juckel, G. (2011). [PSP Scale: German version of the Personal and Social Performance Scale: valid instrument for the assessment of psychosocial functioning in the treatment of schizophrenia]. *Nervenarzt*, 82(9), 1178-1184. doi:10.1007/s00115-010-3204-4
- Schimmelmann, B. G., Moritz, S., Karow, A., Schafer, I., Bussopulos, A., Golks, D., Krausz, M., Naber, D., Lambert, M. (2005). Correlates of subjective well-being in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 9(2), 94-98. doi:10.1080/13651500510018266
- Schmidt, M. E., Kent, J. M., Daly, E., Janssens, L., Van Osselaer, N., Husken, G., Anghelescu, I. G., Van Nueten, L. (2012). A double-blind, randomized, placebo-controlled study with

- JNJ-37822681, a novel, highly selective, fast dissociating D(2) receptor antagonist in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22(10), 721-733. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.02.007
- Schneeweiss, S., Sangha, O., Manstetten, A., & Entwicklungsgruppe, Q. M. K. (2001). Patient-centered evaluation of the health status in a longitudinal quality management system in the hospital. *Gesundheitswesen*, 63(4), 205-211. doi: 10.1055/s-2001-12908
- Schoemaker, J., Naber, D., Vrijland, P., Panagides, J., & Emsley, R. (2010). Long-term assessment of Asenapine vs. Olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry*, 43(4), 138-146. doi:10.1055/s-0030-1248313
- Schrag, A., Selai, C., Jahansahi, M., & Quinn, N. P. (2000). The EQ-5D—a generic quality of life measure—is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(1), 67-73.
- Schreckenberger, Y., & Uyargil, Y. (2019). Heartbeat Medical: EQ-5D-5L. HRTBT Medical Solutions GmbH. Retrieved 13/02/2019, from <https://heart-beat-med.de>.
- Scoggins, J. F., Patrick, D. L. (2009). The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemp Clinical Trials* 2009; 30:289-92.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261(5562), 717-719.
- Seiber, W. J., Groessler, E. J., David, K. M., Ganiats, T. G., & Kaplan, R. M. (2008). Quality of Well Being Self-Administered (QWB-SA) Scale, User's Manual. *Health Services Research Center*, University of California, San Diego.
- Shen, X., Xia, J., & Adams, C. E. (2012). Flupenthixol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD009777. doi:10.1002/14651858.CD009777.pub2
- Soares, B.G., Fenton, M., & Chue, P. (1999). Sulpiride for Schizophrenia. *The Cochrane Library*. doi:10.1002/14651858.CD001162.
- Stevens, S. L., Caputo, J. L., Fuller, D. K., & Morgan, D. W. (2008). Physical activity and quality of life in adults with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 31(4), 373-378.
- Stewart, A. L., Hays, R. D., Wells, K. B., Rogers, W. H., Spritzer, K. L., & Greenfield, S. (1994). Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. *J Clin Epidemiol*, 47(7), 719-730.
- Stewart, A. L., King, A. C., & Haskell, W. L. (1993). Endurance exercise and health-related quality of life in 50-65 year-old adults. *Gerontologist*, 33(6), 782-789.
- Stovold, E., Beecher, D., Foxlee, R., & Noel-Storr, A. (2014). Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram. *Syst Rev*, 3, 54. doi:10.1186/2046-4053-3-54
- Straus, S. E., & Sackett, D. L. (1999). Applying evidence to the individual patient. *Ann Oncol*, 10(1), 29-32.
- Strauss, J. S., Hafez, H., Lieberman, P., & Harding, C. M. (1985). The course of psychiatric disorder, III: Longitudinal principles. *Am J Psychiatry*, 142(3), 289-296. doi:10.1176/ajp.142.3.289
- Szende, A., Janssen, B., & Cabases, J. (2014). Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. *Springer Verlag*, Dordrecht.
- Taha, N. A., Ibrahim, M. I., Rahman, A. F., Shafie, A. A., & Rahman, A. H. (2012). Validation of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 among Chronic Schizophrenia Patients in Malaysia. *Value Health Reg Issues*, 1(1), 82-86. doi: 10.1016/j.vhri.2012.03.006
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102(1-3), 1-18. doi:10.1016/j.schres.2008.04.011
- Tolbert, H. A. (1996). Psychoses in children and adolescents: a review. *J Clin Psychiatry*, 57 Suppl 3, 4-8; discussion 46-47.

- Tollefson, G. D., Beasley, C. M., Jr., Tran, P. V., Street, J. S., Krueger, J. A., Tamura, R. N., Graffeo, K. A., Thieme, M. E. (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*, 154(4), 457-465. doi:10.1176/ajp.154.4.457
- 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
- Tran, P. V., Hamilton, S. H., Kuntz, A. J., Potvin, J. H., Andersen, S. W., Beasley, C., Jr., & Tollefson, G. D. (1997). Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 17(5), 407-418.
- Tunis, S. L., Faries, D. E., Nyhuis, A. W., Kinon, B. J., Ascher-Svanum, H., & Aquila, R. (2006). Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value Health*, 9(2), 77-89. doi:10.1111/j.1524-4733.2006.00083.x
- Tzimos, A., Samokhvalov, V., Kramer, M., Ford, L., Gassmann-Mayer, C., Lim, P., & Eerdeken, M. (2008). Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(1), 31-43. doi:10.1097/JGP.0b013e31815a3e7a
- U.S. Food and Drug Administration Guidance for Industry (2006). Patient-Reported Outcome Measures; use in medical product development to support labelling claims, *FDA*.
- van Nimwegen, L. J., de Haan, L., van Beveren, N. J., van der Helm, M., van den Brink, W., & Linszen, D. (2008). Effect of olanzapine and risperidone on subjective well-being and craving for cannabis in patients with schizophrenia or related disorders: a double-blind randomized controlled trial. *Can J Psychiatry*, 53(6), 400-405. doi:10.1177/070674370805300610
- Vernon, M. K., Revicki, D. A., Awad, A. G., Dirani, R., Panish, J., Canuso, C. M., Grinspan, A., Mannix, S., Kalali, A. H. (2010). Psychometric evaluation of the Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) to assess satisfaction with antipsychotic medication among schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 118(1-3), 271-278. doi:10.1016/j.schres.2010.01.021
- Voruganti, L., Cortese, L., Oweyemi, L., Kotteda, V., Cernovsky, Z., Zirul, S., & Awad, A. (2002). Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res*, 57(2-3), 201-208.
- Voruganti, L., Cortese, L., Oyewumi, L., Cernovsky, Z., Zirul, S., & Awad, A. (2000). Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res*, 43(2-3), 135-145.
- Voruganti, L., Heslegrave, R., Awad, A. G., & Seeman, M. V. (1998). Quality of life measurement in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability. *Psychol Med*, 28(1), 165-172.
- Voruganti, L. N., & Awad, A. G. (2006). Subjective and behavioural consequences of striatal dopamine depletion in schizophrenia--findings from an in vivo SPECT study. *Schizophr Res*, 88(1-3), 179-186. doi:10.1016/j.schres.2006.07.012
- Wahlbeck, K., Cheine, M., & Essali, M. (1999). Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 4.
- Wang, J., & Sampson, S. (2014). Sulpiride versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD007811. doi:10.1002/14651858.CD007811.pub2
- Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30(6), 473-483.

- Ware, J. E., Jr., Kosinski, M., Gandek, B., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bech, P., Brazier, J., Bullinger, M., Kaasa, S., Lepke, A., Prieto, L., Sullivan, M. (1998). The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol*, *51*(11), 1159-1165.
- Watson, E. K., Firman, D. W., Baade, P. D., & Ring, I. (1996). Telephone administration of the SF-36 health survey: validation studies and population norms for adults in Queensland. *Aust N Z J Public Health*, *20*(4), 359-363.
- Wehmeier, P. M., Kluge, M., Schacht, A., Helsberg, K., & Schreiber, W. (2007). Correlation of physician and patient rated quality of life during antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*, *91*(1-3), 178-186. doi:10.1016/j.schres.2006.12.017
- Whitehead, S. J., & Ali, S. (2010). Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*, *96*, 5-21. doi:10.1093/bmb/ldq033
- Whynes, D. K., & Group, T. (2008). Correspondence between EQ-5D health state classifications and EQ VAS scores. *Health Qual Life Outcomes*, *6*, 94. doi:10.1186/1477-7525-6-94
- Wilkinson, G., Hesdon, B., Wild, D., Cookson, R., Farina, C., Sharma, V., Fitzpatrick, R., Jenkinson, C. (2000). Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *Br J Psychiatry*, *177*, 42-46.
- Zohar, J., Nutt, D. J., Kupfer, D. J., Moller, H. J., Yamawaki, S., Spedding, M., & Stahl, S. M. (2014). A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol*, *24*(7), 1005-1014. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.08.004

10 Suchbegriffe

Im Folgenden sind die Suchalgorithmen der jeweiligen Datenbanken aufgereiht:

Biosis:

12 2,058 #11 AND #10 AND #9

Indexes=BCI Timespan=All years

11 66,377 TOPIC: (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zucloperthixol)

Indexes=BCI Timespan=All years

10 139,701 TOPIC: (schizo* or hebephrenic* OR oligophreni* OR psychotic* OR psychosis OR psychoses)

Indexes=BCI Timespan=All years

9 335,679 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #2 OR #1

Indexes=BCI Timespan=All years

8 35,879 TS=crossover* OR TI=crossover*

Indexes=BCI Timespan=All years

7 399 TS=(randomi* Near/1 assign*) or TI=(randomi* Near/1 assign*)

Indexes=BCI Timespan=All years

6 63 TS=(randomi* Near/1 allocate*) or TI=(randomi* Near/1 allocate*)

Indexes=BCI Timespan=All years

5 112,231 #4 AND #3

Indexes=BCI Timespan=All years

4 203,935 TS=(mask* OR blind*) OR TI=(mask* OR blind*)

Indexes=BCI Timespan=All years

3 2,029,720 TS=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*) OR TI=(singl* OR Doubl* OR Tripl* OR Trebl*)

Indexes=BCI Timespan=All years

2 273,193 TI=(randomi*) OR TS=(randomi*)

Indexes=BCI Timespan=All years

1 139,610 TS=(Randomized clinical trial*) OR TI=(Randomized clinical trial*)

Indexes=BCI Timespan=All years

Clinicaltrials.gov:

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

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

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

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

Thiothixene and Psychosis and randomised = 0

Trifluoperazine and Psychosis and randomised = 0

Ziprasidone and Psychosis and randomised = 2

Zotepine and Psychosis and randomised = 0

Zuclopenthixol and Psychosis and randomised = 0

Total = 177

Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL):

#1 MeSH descriptor: [Benperidol] this term only

#2 MeSH descriptor: [Chlorpromazine] this term only

#3 MeSH descriptor: [Clopenthixol] this term only

#4 MeSH descriptor: [Clozapine] this term only

#5 MeSH descriptor: [Flupenthixol] this term only

#6 MeSH descriptor: [Fluphenazine] this term only

#7 MeSH descriptor: [Fluspirilene] this term only

#8 MeSH descriptor: [Haloperidol] this term only

#9 MeSH descriptor: [Methotrimeprazine] this term only

#10 MeSH descriptor: [Loxapine] this term only

#11 MeSH descriptor: [Molindone] this term only

#12 MeSH descriptor: [Penfluridol] this term only

#13 MeSH descriptor: [Perazine] this term only

#14 MeSH descriptor: [Perphenazine] this term only

#15 MeSH descriptor: [Pimozide] this term only

#16 MeSH descriptor: [Risperidone] this term only

#17 MeSH descriptor: [Sulpiride] this term only

#18 MeSH descriptor: [Thioridazine] this term only

#19 MeSH descriptor: [Thiothixene] this term only

#20 MeSH descriptor: [Trifluoperazine] this term only

#21 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #22 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees
- #24 MeSH descriptor: [Paranoid Disorders] explode all trees
- #25 (schizo* or hebephrenic* or oligophreni* or psychotic* or psychosis or psychoses):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #26 #23 or #24 or #25
- #27 #22 and #26 in Trials = 5403

Embase (Ovid SP):

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

- 17 crossover.mp. (72899)
- 18 exp randomized-controlled-trial/ (387971)
- 19 exp crossover-procedure/ (44662)
- 20 exp randomization/ (68369)
- 21 or/13-20 (1575996)
- 22 3 and 12 and 21 (12477)

Medline (Ovid SP):

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

- 21 (crossover or cross-over).mp. (75106)
- 22 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (194708)
- 23 randomi\$.mp. (662230)
- 24 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$ or assort\$ or reciev\$)).mp. (188450)
- 25 or/13-24 (1227013)
- 26 3 and 12 and 25 (6235)

PsycINFO:

- 1 Aripiprazole/ or Chlorpromazine/ or Clozapine/ or Fluphenazine/ or Haloperidol/ or Loxapine/ or Molindone/ or Olanzapine/ or Quetiapine/ or Perphenazine/ or Pimozide/ or Risperidone/ or Sulpiride/ or Thioridazine/ or Thiothixene/ or Trifluoperazine/ (17820)
- 2 (Amisulpride or Aripiprazole or Asenapine or Benperidol or Cariprazine or Chlorpromazine or Clopenthixol or Clozapine or Flupenthixol or Fluphenazine or Fluspirilene or Haloperidol or Iloperidone or Levomepromazine or Loxapine or Lurasidone or Molindone or Olanzapine or Paliperidone or Quetiapine or Penfluridol or Perazine or Perphenazine or Pimozide or Risperidone or Sertindole or Sulpiride or Thioridazine or Thiothixene or Trifluoperazine or Ziprasidone or Zotepine or Zuclopenthixol).tw. (28484)
- 3 or/1-2 (28598)
- 4 exp schizophrenia/ (76809)
- 5 exp Schizoaffective Disorder/ (2704)
- 6 exp schizophreniform disorder/ (331)
- 7 schizo\$.mp. (115958)
- 8 exp psychosis/ (97832)
- 9 hebephreni\$.mp. (533)
- 10 oligophreni\$.mp. (520)
- 11 psychotic\$.mp. (39815)
- 12 psychosis.mp. (44883)
- 13 psychoses.mp. (14696)
- 14 or/4-13 (160580)
- 15 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. (21413)
- 16 (random\$ adj5 (assign\$ or allocat\$)).mp. (33690)
- 17 randomi\$.mp. (57472)
- 18 crossover.mp. (5787)
- 19 or/15-18 (95516)
- 20 3 and 14 and 19 (2640)

Pubmed:

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

WHO ICTRP:

Amisulpride and schizo* and random* = 8

Aripiprazole and schizo* and random* = 67

Asenapine and schizo* and random* = 20

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

Asenapine and psycho* and random* = 5
Benperidol and psycho* and random* = 0
Cariprazine and psycho* and random* = 0
Chlorpromazine and psycho* and random* = 0
Clopenthixol and psycho* and random* = 0
Clozapine and psycho* and random* = 10
Flupenthixol and psycho* and random* = 1
Fluphenazine and psycho* and random* = 1
Fluspirilene and psycho* and random* = 0
Haloperidol and psycho* and random* = 12
Iloperidone and psycho* and random* = 0
Levomepromazine and psycho* and random* = 1
Loxapine and psycho* and random* = 0
Lurasidone and psycho* and random* = 5
Molindone and psycho* and random* = 0
Olanzapine and psycho* and random* = 20
Paliperidone and psycho* and random* = 8
Quetiapine and psycho* and random* = 22
Penfluridol and psycho* and random* = 0
Perazine and psycho* and random* = 0
Perphenazine and psycho* and random* = 2
Pimozide and psycho* and random* = 1
Risperidone and psycho* and random* = 20
Sertindole and psycho* and random* = 1
Sulpiride and psycho* and random* = 0
Thioridazine and psycho* and random* = 0
Thiothixene and psycho* and random* = 0
Trifluoperazine and psycho* and random* = 1
Ziprasidone and psycho* and random* = 8
Zotepine and psycho* and random* = 0
Zuclopenthixol and psycho* and random* = 2
Total = 734

11 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan Leucht für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanken. Seine vielen Schulungen und Erklärungen mit ständiger Erreichbarkeit und fortwährender Geduld haben viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Auch Herrn Dr. med. Maximilian Huhn möchte ich für die kompetente Einarbeitung und die geduldige Unterstützung mit steter Erreichbarkeit über den gesamten Zeitraum dieser Arbeit danken. Er war für die Suchstrategie zur Studienselektion und neben den anderen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe für die Datenextraktion zuständig.

Außerdem möchte ich den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danken, Dr. med. Philipp Rothe, Dr. med. Johannes Schneider-Thoma, Dr. med. Matteo Rabaioli, Thomas Arndt, Lio Bäckers und Natalie Peter, mit denen zusammen ich an der Datenextraktion gearbeitet haben.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie danken, die mir mein Studium und meine Promotion ermöglicht hat, für ihre Geduld und die anhaltende Unterstützung.