



Technische Universität München  
TUM School of Medicine and Health

# **Netzwerk-Metaanalyse zu metabolischen Nebenwirkungen von Antipsychotika in der mittel- bis langfristigen Therapie der Schizophrenie**

**Angelika Burschinski**

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer  
**Doktorin der Medizin (Dr. med.)**  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan M. Leucht
2. apl. Prof. Dr. Johannes Hamann

Die Dissertation wurde am 02.05.2023 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.09.2023 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	7
1.1 Epidemiologie und Definition der Schizophrenie.....	7
1.2 Therapie der Schizophrenie .....	8
1.3 Metabolisches Syndrom und Schizophrenie .....	9
1.4 Bedeutung metabolischer Nebenwirkungen von Antipsychotika und aktueller Kenntnisstand.....	10
1.5 Motivation für die Netzwerk-Metaanalyse – zusammenfassende Fragestellung .....	11
2 Methoden .....	13
2.1 Literatursuche .....	14
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sowie Beschreibung der Studienselktion .....	14
2.3 Ergebnisparameter und Beschreibung der Datenextraktion .....	16
2.4 Datensynthese.....	17
2.4.1 Grundlagen zur Datensynthese.....	17
2.4.2 Details zu paarweisen Metaanalysen.....	18
2.4.3 Details zu Netzwerk-Metaanalysen.....	18
2.4.4 Beurteilung der Transitivitätsannahme .....	19
2.4.5 Überprüfung der Netzwerk-Metaanalyse auf Inkonsistenz.....	19
2.4.6 Abschätzung der Heterogenität in den Studienergebnissen .....	20
2.4.7 Sensitivitätsanalysen .....	20
2.4.8 Netzwerk-Metaregressionen .....	21
2.4.9 Prüfen des Effekts kleiner Studien (potentiell assoziiert mit Publikationsbias) .....	22
2.4.10 Software .....	23
2.5 Bewertung des Risk of Bias .....	23
2.6 Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse .....	24

3	Ergebnisse.....	25
3.1	Studiencharakteristika .....	25
3.2	Überprüfen der Transitivitätsannahme .....	26
3.3	Primärer Ergebnisparameter Gewichtszunahme.....	33
3.4	Sekundäre Ergebnisparameter.....	56
3.4.1	"Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" .....	56
3.4.2	Nüchtern glukose .....	71
3.4.3	Gesamtcholesterin .....	81
3.4.4	LDL-Cholesterin .....	94
3.4.5	HDL-Cholesterin .....	103
3.4.6	Triglyceride.....	113
3.5	Zusammenfassende Übersicht der metabolischen Nebenwirkungen der Antipsychotika.....	124
4	Diskussion .....	126
5	Zusammenfassung.....	134
	Tabellenverzeichnis.....	138
	Abbildungsverzeichnis.....	141
	Literaturverzeichnis.....	144
	Danksagung .....	155
	Anhang .....	156
A)	Details der Literatursuche .....	156
B)	Charakteristika und Referenzen der Einzelstudien mit verwendbaren Daten .....	158
C)	Charakteristika und Referenzen der Einzelstudien ohne verwendbare Daten.....	176

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen der Antipsychotika, die in Tabellen und Abbildungen verwendet werden

AMI	Amisulprid
ARI	Aripiprazol
ASE	Asenapin
BRE	Brexpiprazol
CAR	Cariprazin
CLO	Clozapin
CPZ	Chlorpromazin
FLP	Fluspirilen
FLU	Fluphenazin
FPX	Flupentixol
HAL	Haloperidol
ILO	lloperidon
LUR	Lurasidon
OLA	Olanzapin
PAL	Paliperidon
PER	Perphenazin
PIM	Pimozid
PLB	Placebo
QUE	Quetiapin
RIS	Risperidon
SER	Sertindol
THIOR	Thioridazin
TIOT	Tiotixen
TRI	Trifluoperazin
ZIP	Ziprasidon
ZOT	Zotepin



## Weitere Abkürzungen

bzw.	beziehungsweise
95%-CI	95%-Confidence Interval, 95%-Konfidenzintervall
95%-Crl	95%-Credibility Interval, 95%-Glaubwürdigkeitsintervall
CINeMA	Confidence in Network Meta-Analysis, Vertrauen in die Netzwerk-Metaanalyse
d.h.	das heißt
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, in den USA dominierendes psychiatrisches Klassifikationssystem „Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen“
HDL-Cholesterin	High Density Lipoprotein, Lipoprotein hoher Dichte
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
i.m.	Intramuskulär
IQR	Interquartile Range, Interquartilbereich
kg	Kilogramm
LAI	Long-acting Injectable, langwirksames intramuskuläres Präparat
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein, Lipoprotein niedriger Dichte
LOCF	Last-observation-carried-forward, Methode, die bei Studienabbruchern die zuletzt erhobenen Ergebnisparameter zur Analyse verwendet
MD	Mean Difference, Mittelwertdifferenz
MMRM	Mixed-models of Repeated-measures, Methode, die fehlende Daten von Studienabbruchern mithilfe vollständiger Datensätze versucht zu extrapolieren
NA	Not Available, nicht verfügbar
OR	Odds Ratios, Chancenverhältnis
QTc	Corrected QT Interval, frequenzkorrigierte QT-Zeit
RR	Relative Risk, relatives Risiko
SMD	Standardized Mean Difference, standardisierte Mittelwertdifferenz

SUCRA	Surface Under The Cumulative Ranking Curve, Fläche unter der kumulativen Rangkurve
U.S.(A.)	United States (of America), Vereinigte Staaten (von Amerika)
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Definition der Schizophrenie

Schizophrenie ist eine schwerwiegende, meist lebenslange Erkrankung mit einem typischen Erkrankungsbeginn im frühen Erwachsenenalter, die wiederholte Krankenhausaufenthalte notwendig macht und zu einer Verschlechterung des psychosozialen Funktionsniveaus führt (Musket et al. 2020; Couture et al. 2006). Somit geht die Erkrankung mit gravierenden Folgen für die Betroffenen und deren Angehörigen einher. Nach der Global-Burden-of-Disease-Study, die den Zeitraum von 1990 bis 2019 untersucht, liegt Schizophrenie weltweit auf Platz 20 über alle Altersklassen hinweg und sogar auf Platz 9 in der Gruppe der 25- bis 49-Jährigen hinsichtlich der Jahre, die mit krankheitsbedingter Behinderung gelebt werden (YLD = Years lived with disability) (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators 2022). Die Betroffenen leiden zusätzlich unter der Stigmatisierung, die sie durch die Gesellschaft erfahren (Hoftman 2016). Außerdem können Betroffene häufig nicht einer geregelten Beschäftigung nachgehen (Evensen et al. 2016), was sich negativ auf den sozioökonomischen Status auswirkt und mit enormen Kosten für die Gesellschaft einhergeht.

Die Diagnose einer Schizophrenie wird klinisch bei Vorliegen eines typischen psychopathologischen Symptomprofils (Syndroms) und nach Ausschluss von Differentialdiagnosen wie z.B. Intoxikationen oder anderen organischen Ursachen gestellt, wobei die Symptome für mindestens einen Monat bestehen müssen. Im ICD-11 wird die Schizophrenie folgendermaßen beschrieben (ICD-11 in Deutsch - Entwurfssfassung 2022): „Schizophrenie ist durch Störungen in mehreren mentalen Modalitäten gekennzeichnet, einschließlich des Denkens (z. B. Wahnvorstellungen, Desorganisation in der Form des Denkens), der Wahrnehmung (z. B. Halluzinationen), der Selbsterfahrung (z. B. die Erfahrung, dass die eigenen Gefühle, Impulse, Gedanken oder das Verhalten unter der Kontrolle einer externen Kraft stehen), der Kognition (z. B., Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, des verbalen Gedächtnisses und der sozialen Kognition), des Willens (z. B. Motivationsverlust), des Affekts (z. B. abgestumpfter Gefühlsausdruck) und des Verhaltens (z. B. Verhalten, das bizarr oder zwecklos erscheint, unvorhersehbare oder unangemessene emotionale Reaktionen, die die Organisation des Verhaltens stören).“

Die genaue Pathogenese der Schizophrenie ist bisher unbekannt. Es wird ein Zusammenspiel aus multifaktoriellen, polygenetischen und öko-epidemiologischen Pathomechanismen angenommen (Kirkbride und Jones 2011).

## 1.2 Therapie der Schizophrenie

Tritt eine akute psychotische Episode auf, welche sich durch oben beschriebene Symptome äußern kann, sind Antipsychotika in der Akutbehandlung wirksamer als Placebo (Huhn et al. 2019) und ermöglichen ein rascheres Abklingen der Symptomatik, was insbesondere in schweren Fällen mit Eigen- und/oder Fremdgefährdung Gefahren abwenden kann. Neben der Behandlung von akuten Episoden ist die Prophylaxe von Rezidiven essentiell, da jedes Rezidiv gravierende psychosoziale Folgen wie z.B. den Verlust der Arbeitsstelle oder den Bruch mit Bezugspersonen nach sich ziehen kann und damit die Lebenssituation deutlich verschlechtern kann. Zusätzlich wirkt sich jedes Rezidiv prognostisch ungünstig auf den weiteren Krankheitsverlauf aus und das Therapieansprechen kann mit jedem Rezidiv abnehmen (Emsley et al. 2013; Lin et al. 2021). Neben psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen, die den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen können (Bighelli et al. 2021), ist die medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika ein fester Bestandteil der Behandlung der Schizophrenie und wird in Leitlinien als kontinuierliche Erhaltungstherapie empfohlen (DGPPN (Ed.) (2019); National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2014). Es ist nachgewiesen, dass Antipsychotika Rezidive verhindern können. In einer Übersichtsarbeit mit 75 randomisiert placebokontrollierten Studien erlitten im Zeitraum von sieben bis zwölf Monaten unter Placebo 61% der Studienteilnehmer einen Rückfall, wobei der Anteil bei 24% in der Gruppe der Studienteilnehmer mit medikamentöser Behandlung lag, was einem relativem Risiko von 0,38 entspricht (Ceraso et al. 2020). Wie lange eine Rezidivprophylaxe durchgeführt werden soll, ist dagegen umstritten, da unter einer längerfristigen Antipsychotikabehandlung Veränderungen der Neurorezeptoren diskutiert werden, welche auch nach Absetzen der Antipsychotika fortbestehen und zu einer klinischen Verschlechterung im Sinne einer Rebound-Symptomatik führen könnten (Moncrieff 2006). Außerdem sind folgende häufige Nebenwirkungen von Antipsychotika bekannt: extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, QTc-Verlängerung, Sedierung, Prolaktinerhöhung und metabolische Nebenwirkungen (Huhn et al. 2019). Diese Nebenwirkungen wirken sich negativ auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Betroffenen aus und reduzieren die Medikamentenadhärenz (Perkins 2002). Da es kaum klare Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Antipsychotika gibt, sollte bei der Präparatauswahl das Nebenwirkungsprofil der Antipsychotika sowie die individuellen Bedürfnisse und Risikofaktoren der Betroffenen beachtet werden (Huhn et al. 2019; Schneider-Thoma et al. 2022). Hierbei ist besonderes Augenmerk auf metabolische Nebenwirkungen zu legen, da sie mit schwerwiegenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall assoziiert sind (Kaur 2014; Mottillo et al. 2010; Correll et al. 2017) und dadurch zu der um durchschnittlich 14,5 Jahren reduzierten Lebenserwartung von Schizophreniebetroffenen beitragen (Hjorthøj et al. 2017).

### 1.3 Metabolisches Syndrom und Schizophrenie

Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie und Insulinresistenz werden im metabolischen Syndrom zusammengefasst (Catapano et al. 2016; Rabar et al. 2014; Goff et al. 2014; Standards of Medical Care in Diabetes-2017 2017; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft et al. 2013; Hert et al. 2011a). Hierbei existieren unterschiedliche Definitionen des metabolischen Syndroms (Saklayen 2018), die sich v.a. in den genauen Diagnosekriterien unterscheiden, jedoch die gleichen Risikofaktoren beinhalten. Insgesamt liegt das metabolische Syndrom bei Personen mit Schizophrenie häufiger vor als in der Allgemeinbevölkerung. Z.B. lag in einer Metaanalyse (93 Studien und 29596 Teilnehmer) die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Personen mit Schizophrenie bei 33,4%, fast doppelt so hoch gegenüber einer im Alter und Geschlecht vergleichbaren Kontrollgruppe (Relatives Risiko 1,87, Konfidenzintervall 1,53 – 2,29) und eine Behandlung mit Antipsychotika schien mit einer höheren Rate des metabolischen Syndroms assoziiert zu sein (Vancampfort et al. 2015). Auch andere Studien stellten einen Zusammenhang von antipsychotischer Behandlung mit metabolischen Nebenwirkungen fest (Pillinger et al. 2020; Bak et al. 2014). Jedoch scheinen weitere Faktoren ebenfalls eine Rolle zu spielen, da bereits eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms von 13,2% bei Antipsychotikanaiven Personen in der ersten psychotischen Episode festgestellt wurde, was im Vergleich zu einer nach Geschlecht und Alter angepassten Kontrollgruppe deutlich erhöht ist (Odds Ratio 2,52) (Garrido-Torres et al. 2021). Eine andere Studie fand eine erhöhte Rate des metabolischen Syndroms in medikamentennaiven oder medikamentenfreien Personen mit Schizophrenie und auch ihren Angehörigen (Enez Darcin et al. 2015). Eine teilweise überlappende Pathophysiologie zwischen metabolischem Syndrom und Schizophrenie (Prestwood et al. 2021) sowie eine genetische Prädisposition für beide Erkrankungen (Hackinger et al. 2018) würde dies erklären. Das erhöhte Vorkommen des metabolischen Syndroms bei Personen mit Schizophrenie könnte zum Teil auch durch eine ungesündere Lebensweise bedingt sein wie z.B. Rauchen, schlechtere Ernährung, fehlende körperliche Aktivität oder Substanzmissbrauch (Hartz et al. 2014; Dipasquale et al. 2013; Stubbs et al. 2016; Heald et al. 2017) sowie durch einen krankheitsbedingt erschwerten Zugang zur Gesundheitsversorgung (Hert et al. 2011b). Im Weiteren werden die durch Antipsychotikatherapie ausgelösten metabolischen Nebenwirkungen weiter beleuchtet.

## 1.4 Bedeutung metabolischer Nebenwirkungen von Antipsychotika und aktueller Kenntnisstand

Metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika können sich in Gewichtszunahme und/oder Verschlechterungen der Lipid- und Glukoseparameter äußern (Hert et al. 2011c). Auch wenn bis heute nicht vollständig geklärt ist, wie metabolische Risikofaktoren interagieren und sich gegenseitig bedingen, sind ihre negativen Auswirkungen auf die Gesundheit durch die Erhöhung des Gesamtrisikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie die Erhöhung von Morbidität und Mortalität erwiesen (Kaur 2014; Mottillo et al. 2010; Correll et al. 2017).

Insbesondere für die Gewichtszunahme ist bekannt, dass sie die Lebensqualität Betroffener vermindert (Allison et al. 2003) und die Therapieadhärenz verschlechtert (Perkins 2002; Weiden et al. 2004), was wiederum die Gefahr für psychotische Rückfälle erhöht und mit schlechteren Behandlungsergebnissen einhergehen kann.

Obwohl in Leitlinien klar empfohlen wird, metabolische Parameter insbesondere zu Beginn einer antipsychotischen Behandlung regelmäßig zu überwachen und auch detaillierte Kontroll-Schemata mit Zeitpunkten empfohlen werden (kürzere Intervalle zu Beginn einer antipsychotischen Medikation und anschließend jährliche Kontrollen) (DGPPN (Ed.) (2019); National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2014), werden diese Maßnahmen teilweise immer noch unvollständig in der klinischen Routine umgesetzt (Morrato et al. 2016; Mitchell et al. 2012). Es ist jedoch entscheidend, metabolische Nebenwirkungen früh zu erkennen, um Gegenmaßnahmen wie Lebensstilinterventionen und/oder pharmakologische Maßnahmen wie z.B. den Beginn einer Therapie mit Metformin (Silva et al. 2016; DGPPN (Ed.) (2019)) oder eine Umstellung der antipsychotischen Medikation erwägen zu können und mögliche schwere Folgeerkrankungen für Betroffene abzuwenden.

Pillinger et al. untersuchte mittels Netzwerk-Metaanalyse kurzfristige metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika in der Behandlung der Schizophrenie mit einer medianen Behandlungsdauer von sechs Wochen in den eingeschlossenen Studien (Pillinger et al. 2020). Die Arbeit untersuchte Gewichtszunahme, LDL-/HDL- und Gesamt-Cholesterin sowie die Nüchtern glukose. Die gewählte statistische Methode der Netzwerk-Metaanalyse erlaubt Rückschlüsse, wie sich die Antipsychotika untereinander und gegenüber Placebo unterscheiden. Nicht beantwortet ist hierbei aber die klinisch wichtige Frage, ob sich die beobachteten Unterschiede zwischen Antipsychotika unter einer längeren Behandlungsdauer vergrößern, angleichen oder sogar völlig verändern. Denn wie oben beschrieben müssen Schizophreniebetreffende diese Medikamente oft über lange Zeiträume hinweg einnehmen.

Andere Übersichtsarbeiten fokussierten sich ebenfalls auf kürzere Behandlungszeiträume und behandelten nur eine Auswahl von Antipsychotika (Spertus et al. 2018; Rummel-Kluge et al. 2010; Hert

et al. 2012), oder verglichen einzelne Präparate gegen ältere Antipsychotika als Medikamentengruppe (Zhang et al. 2013). Andere wiederum verglichen orale Präparate mit langwirksamen i.m. Präparaten (Misawa et al. 2016) oder schlossen nur Kinder und Jugendliche ein (Pagsberg et al. 2017; Kumar et al. 2013; Almandil et al. 2013; Cohen et al. 2012; Pringsheim et al. 2011). Zhang et al. (Zhang et al. 2017) analysierte mittels Netzwerk-Metaanalyse 12 Antipsychotika für nur einen relevanten Outcome, die Nüchtern glukose. Barton et al. untersuchte kurzfristige metabolische Veränderungen in einer Population, die nicht nur Personen mit Schizophrenie umfasste (Barton et al. 2020). Bak et al. verglich Antipsychotika gegenüber Placebo mittels paarweiser Metaanalysen und untersuchte hierbei verschiedene Therapiedauern, jedoch erlauben paarweise Metaanalysen keine Vergleiche zwischen Medikamenten, zusätzlich ist die Arbeit veraltet und befasst sich nicht spezifisch mit der Erkrankung der Schizophrenie (Bak et al. 2014).

## 1.5 Motivation für die Netzwerk-Metaanalyse – zusammenfassende Fragestellung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass metabolische Nebenwirkungen und ihre weitreichenden Folgen von außerordentlicher Relevanz sind sowohl für Schizophreniebetreffende und deren Familien als auch für die behandelnden Ärzte. Da eine antipsychotische Medikation, die zur Prävention von Rezidiven eingesetzt wird, eine langfristige Therapie über Monate oder Jahre darstellt, sollten metabolische Nebenwirkungen auch für einen längeren Behandlungszeitraum umfassend untersucht werden. Da bisherige Übersichtsarbeiten v.a. kurzfristige metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika und/oder andere Patientengruppen untersuchten, war unser Ziel Antipsychotika bezüglich ihrer metabolischen Nebenwirkungen in der mittel- bis langfristigen Behandlung der Schizophrenie mittels Netzwerk-Metaanalyse zu vergleichen. Dabei zeichnet sich eine Metaanalyse durch eine Zusammenfassung der Studienergebnisse möglichst aller relevanten Studien aus, die die entsprechende Fragestellung untersucht haben, indem die Ergebnisse der einzelnen Primärstudien gemeinsam statistisch ausgewertet werden. Bei einer Netzwerk-Metaanalyse werden alle theoretisch möglichen Vergleiche zwischen den Interventionen untersucht und es können sogar Aussagen zu Vergleichen ohne direkte Evidenz, d.h. für die keine Studien vorliegen, getroffen werden, auch wenn diese Aussagen generell unsicherer sind. Somit liefern sie basierend auf der bestehenden Datenlage einen Effektschätzer mit Glaubwürdigkeitsintervall, der den tatsächlichen Effekt nach bestehender Kenntnislage widerspiegelt. Dies kann besonders hilfreich sein, wenn Primärstudien widersprüchliche Ergebnisse liefern. Außerdem kann durch die Größe des Glaubwürdigkeitsintervalls abgeschätzt werden, wie gut die Datenlage ist und wie sicher oder unsicher der Effektschätzer ist. Somit können zudem Forschungslücken identifiziert

werden. Da nur randomisiert-kontrollierte Studien Rückschluss auf kausale Zusammenhänge geben können, wurde dieses hochwertige Studiendesign zur Analyse gewählt.

Im Folgenden wird zunächst die genaue Methodik der Arbeit einschließlich Literatursuche, Studienselektion, Datenextraktion und statistischer Auswertung beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse dargestellt und im Diskussionsteil die Stärken und Limitationen der Arbeit beleuchtet. Außerdem wird die Bedeutung der Arbeit unter Einbettung in den Forschungskontext erläutert.



## 2 Methoden

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projektes (Förderkennzeichen: FKZ 01KG1904). Das Protokoll wurde in PROSPERO, einer Datenbank für systematische Übersichtsarbeiten unter der Nummer CRD42020175414 registriert ([https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=175414](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=175414)) und in BMC Systematic Reviews veröffentlicht (Schneider-Thoma et al. 2021). Die Ergebnisse wurden in Auszügen bereits in der Zeitschrift World Psychiatry veröffentlicht (Burschinski et al. 2023). In der hier vorliegenden Arbeit werden darüber hinausgehend weiterführende Aspekte dargestellt, insbesondere wird der Zusammenhang von Schizophrenie und metabolischem Syndrom genauer beschrieben, eine detaillierte Erläuterung der Methoden gegeben und es wird eine weiterführende Analyse ausschließlich zu Studienteilnehmern mit geringer Antipsychotika-Vorexposition präsentiert und deren Bedeutung diskutiert. Durch Überschneidungen insbesondere der Methoden kann es zu ähnlichem Wortlaut wie in den Veröffentlichungen kommen. Außerdem wird unter Verwendung des in oben genanntem Projekt generierten Datensets eine weitere noch unveröffentlichte Promotionsschrift von Frau Kristina Schestag erstellt, die die Auswirkungen von Antipsychotika auf Glukosewerte tiefergehend untersucht.

Die Verfasserin der hier vorliegenden Arbeit war vom 01.03.2020 bis 21.09.2022 in Vollzeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin der Sektion für Evidenzbasierte Medizin unter Leitung von Prof. Stefan Leucht tätig und war federführend in dem gesamten Projekt involviert. D.h. alle notwendigen Arbeitsschritte wurden von ihr unter Anleitung und Supervision durch Dr. Johannes Schneider-Thoma und Prof. Stefan Leucht durchgeführt oder begleitet. Um einen hohen wissenschaftlichen Standard zu gewährleisten, führte sie die Studienelektion, Datenextraktion und Bewertung der Studien mittels Cochrane Risk of bias tool 2 (Sterne et al. 2019) parallel mit einem zweiten Reviewer durch, wobei Herr Dongfang Wang in der Studienelektion und Frau Kristina Schestag in der Datenextraktion und der Bewertung der Studien jeweils als zweite Reviewer fungierten. Eine solche unabhängige Überprüfung der Daten ist bei qualitativ hochwertigen Metaanalysen im Rahmen der Qualitätssicherung zwingend erforderlich. Die erste Literatursuche war durch den Bibliothekar Farhad Shokraneh im Cochrane Schizophrenia Group Studienregister und die Update-Literatursuche durch Prof. Stefan Leucht auf Pubmed durchgeführt worden. Außerdem fragte die Verfasserin der hier vorliegenden Arbeit zusätzliche Daten bei Pharmafirmen und Studienautoren an und bereitete den Datensatz zur statistischen Auswertung inclusive Überprüfen auffälliger Werte vor. Ebenfalls führte sie die statistische Auswertung von Studiencharakteristika sowie die Berechnung paarweiser Metaanalysen selbstständig durch. Die Berechnungen mittels Netzwerk-Metaanalysen und Netzwerk-Metaregressionen wurden durch den Kooperationspartner an der Universität Bern, Frau Virginia Chiochia und Prof. Georgia Salanti,

durchgeführt, da es sich hierbei um aufwendige und hochkomplexe statistische Methoden handelt. Die Verfasserin der Arbeit beurteilte anschließend das Vertrauen der erhaltenen Ergebnisse für den primären Parameter mittels CIneMA (Nikolakopoulou et al. 2020) und erstellte den Entwurf der Publikationsschrift, welche in World Psychiatry veröffentlicht wurde (Burschinski et al. 2023).

## 2.1 Literatursuche

Für das Projekt wurde eine umfassende Literatursuche durchgeführt, mit dem Ziel möglichst alle relevanten Studien zu identifizieren. Hierzu wurde am 27.04.2020 im Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group nach allen randomisiert-kontrollierten Studien zu den eingeschlossenen Antipsychotika (siehe Anhang A) Details der Literatursuche) gesucht. Das Studienregister wird durch monatliche Recherchen in mehreren elektronischen Datenbanken wie MEDLINE, Embase, Allied and Complementary Medicine (AMED), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO und PubMed gepflegt. Zusätzlich werden Konferenzberichte und Plattformen, auf denen klinische Studien registriert werden, für das Register durchsucht (Shokraneh und Adams 2017; Shokraneh und Adams 2019; Shokraneh und Adams 2020a, 2020b).

Am 14.06.2021 erfolgte eine Update-Suche auf Pubmed, um einen aktuellen Stand der Literatur zu gewährleisten. Außerdem wurde überprüft, ob alle Studien, die in systematischen Übersichtsarbeiten zu verwandten Themen eingeschlossen worden sind (Misawa et al. 2016; Bak et al. 2014; Zhang et al. 2013; Spertus et al. 2018; Barton et al. 2020; Rummel-Kluge et al. 2010; Pagsberg et al. 2017; Hert et al. 2012; Zhang et al. 2017), in der Literatursuche identifiziert wurden.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sowie Beschreibung der Studienselektion

Randomisiert-kontrollierte Studien, die verschiedene Antipsychotika miteinander oder gegenüber Placebo über einen Zeitraum von mehr als 13 Wochen verglichen haben, wurden eingeschlossen, wenn bei mindestens 80% der Studienteilnehmer die Diagnose einer Schizophrenie oder einer verwandten Erkrankung wie z.B. einer schizophreniformen oder schizoaffektiven Erkrankung vorlag. Hierbei wurden alle Diagnosekriterien akzeptiert unabhängig ob standardisiert (z.B. ICD-10 oder DSM-5) oder nicht (z.B. klinische Diagnose bei älteren Studien). Die Studienteilnehmer selbst mussten keine weiteren Kriterien bezüglich Alter, Geschlecht, Ethnie oder Krankheitsstadium erfüllen. Auch wurden alle Studien unabhängig der Verblindung und des Studiensettings (stationär/ambulant) eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Studien, die auf dem Festland China durchgeführt worden sind, da bei diesen wiederholt Zweifel hinsichtlich der Studienqualität geäußert worden sind (Tong et al. 2018; Woodhead 2016; Parry 2017). Studien, die auf dem Festland China von internationalen pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt wurden, wurden eingeschlossen, da anzunehmen ist, dass diese Firmen die methodischen, ethischen und rechtlichen Anforderungen solcher Studien einhalten. Zusätzlich wurden Studien ausgeschlossen, die keine geeignete Randomisierungsmethode verwendeten, da diese Ergebnisse verzerren könnten. Dies ist auch der Fall bei Verlängerungsphasen von Studien, die nur Teilnehmer in die Verlängerung einschließen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt der doppelblinden Studienphase ein Ansprechen gezeigt haben. Dieses Studiendesign erlaubt keine Aussage mehr über alle ursprünglich randomisierten Studienteilnehmer und hebt die zufällige Aufteilung in die Vergleichsgruppen teilweise auf.

Als Interventionen eingeschlossen wurden alle neueren in Europa und den U.S.A. zugelassenen Antipsychotika sowie eine Auswahl von älteren wichtigen Antipsychotika, die alle in Monotherapie untersucht wurden. Die Auswahl der älteren Antipsychotika orientierte sich hierbei an einer Umfrage unter internationalen Schizophrenieexperten (Leucht und Davis 2022). Somit wurden Studien eingeschlossen, die folgende Antipsychotika miteinander oder gegenüber Placebo verglichen haben: Amisulprid, Aripiprazol, Asenapin, Benperidol, Brexpiprazol, Cariprazin, Chlorpromazin, Clopenthixol, Clozapin, Flupentixol, Fluphenazin, Fluspirilen, Haloperidol, Iloperidon, Levomepromazin, Loxapin, Lumateperon, Lurasidon, Molindon, Olanzapin, Paliperidon, Penfluridol, Perazin, Perphenazin, Pimozid, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Sulpirid, Thioridazin, Tiotixen, Trifluoperazin, Ziprasidon, Zotepine und Zuclopenthixol.

Dabei wurden unterschiedliche Applikationsformen (oral vs. langwirksame i.m. Präparate) als unterschiedliche Interventionen im Netzwerk angesehen, da sie sich aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Eigenschaften und unterschiedlicher Medikamentencompliance unterscheiden könnten (Misawa et al. 2016; Correll et al. 2011). Wenn nicht als langwirksames i.m. Präparat bezeichnet, handelt es sich im Folgenden um die orale Darreichungsform. Alle Studienarme mit üblichen Dosierungen wurden eingeschlossen. Als Kriterium hierfür diente der Ziel- bis Maximalbereich nach der Internationalen Konsensusstudie zu antipsychotischen Dosierungen (Gardner et al. 2010). Niedrigere Dosierungen wurden nur in Ausnahmefällen akzeptiert, wenn es in der Behandlung üblich ist, wie z.B. bei Personen mit erster psychotischer Episode oder primärer Negativsymptomatik.

Alle in der Literatursuche identifizierten Referenzen wurden zunächst anhand Titel und Abstrakt auf die gerade beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. In einem zweiten Schritt wurden die Volltexte der Referenzen, die über eine Studie berichteten, auf ihre Eignung überprüft.

Die Studienselektion erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Reviewer (Dongfang Wang und der Verfasserin der vorliegenden Arbeit). Unterschiedliche Einträge wurden gemeinsam diskutiert, kam es hierbei zu keiner Einigung, wurde ein dritter Reviewer (Dr. Johannes Schneider-Thoma oder Prof. Stefan Leucht) involviert, um einen Konsens zu finden.

### 2.3 Ergebnisparameter und Beschreibung der Datenextraktion

Als primärer Ergebnisparameter wurde die Gewichtszunahme in Kilogramm (kg) als kontinuierlicher Parameter gewählt. Zusätzlich wurden weitere sekundäre Endpunkte untersucht: die Gewichtszunahme als dichotomer Parameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" und weitere Glukose- und Lipidparameter in mg/dl als kontinuierliche Parameter nämlich die Nüchternglukose, Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und Triglyceride. Alle Ergebnisparameter wurden am jeweiligen Studienendpunkt untersucht. Des Weiteren wurden Details zur medikamentösen Therapie erhoben. Hierzu zählen die Applikationsform, die Dosierung der Antipsychotika sowie Informationen zum Pharnasponsoring. Auch wurden Charakteristika zu den Studienteilnehmern wie Ausgangsgewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Lebenszeit-Exposition mit Antipsychotika (falls nicht vorhanden, Krankheitsdauer als Annäherungswert verwendet) extrahiert. Das Gleiche galt für allgemeine Studiencharakteristika wie Studiendauer, Art der Verblindung und verwendete Diagnosekriterien.

Daten zu weiteren metabolischen Parametern wie Body mass index (BMI), Taillenumfang, glykosyliertes Hämoglobin HbA1c, Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) und Insulin wurden gemäß unserem auf Prospero veröffentlichtem Studienprotokoll extrahiert, jedoch war die Datenlage für diese Parameter so gering, dass sie in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt wurden. Für den Parameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" wurden Daten, die standardisiert erhoben worden sind (meist Gewichtszunahme  $\geq 7\%$  gegenüber Ausgangswert) anderen Definitionen (z.B. Gewichtszunahme als Nebenwirkung berichtet) bevorzugt. Als Studienteilnehmer mit geringer Antipsychotika-Vorexposition wurden alle Studien angesehen, die Kinder oder Personen mit erster psychotischer Episode einschlossen.

Von den Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden systematisch die Studiencharakteristika und berichteten metabolischen Parameter in Microsoft-Access Formulare erfasst. Alle vorhandenen Referenzen wurden nach Daten gesichtet, gab es abweichende Angaben zu Daten zwischen den Referenzen wurden die Daten nach folgender Hierarchie bezüglich der Datenquelle ausgewählt: Falls vorhanden wurden Daten, die direkt von Pharmafirmen oder Autoren stammten, verwendet, gefolgt von Daten, die von Behörden wie der U.S.-amerikanischen Arzneimittelbehörde Food and Drug

Administration zur Verfügung gestellt wurden, gefolgt von Daten aus Originalpublikationen oder auf Studienregisterseiten veröffentlichten Daten. Um möglichst den Effekt auf alle randomisierten Studienteilnehmer abzubilden, verwendeten wir, wenn vorhanden Daten, die nach dem „intention-to-treat“-Prinzip erhoben worden sind im Gegensatz zu „per protocol“-Analysen. Bei Letzteren werden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, bei denen keine Abweichungen zum Studienprotokoll auftraten und Follow-up Untersuchungen wie vorgesehen, erfolgten.

Fehlten Daten von Studien, die in den letzten 20 Jahren veröffentlicht worden sind, wurden Autoren und Pharmafirmen kontaktiert, um das Datenset möglichst zu vervollständigen.

Die Datenextraktion erfolgte ebenfalls wie die Studienselektion unabhängig voneinander durch zwei Reviewer (Kristina Schestag und der Verfasserin der Arbeit). Unterschiedliche Einträge wurden gemeinsam diskutiert, kam es hierbei zu keiner Einigung, wurde ein dritter Reviewer (Dr. Johannes Schneider-Thoma oder Prof. Stefan Leucht) involviert, um einen Konsens zu finden.

## 2.4 Datensynthese

### 2.4.1 Grundlagen zur Datensynthese

Kontinuierliche Parameter können verschiedene Werte auf einer Skala annehmen und Unterschiede zwischen Interventionen werden mithilfe von Mittelwertdifferenzen (mean difference, MD) beschrieben. Alle Ergebnisparameter waren kontinuierliche Parameter bis auf den dichotomen Parameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme", der lediglich zwei Ausprägungen annehmen kann: Studienteilnehmer mit oder ohne Gewichtszunahme: Letzterer wurde als Odds Ratio (Chancenverhältnis, OR) dargestellt, da die OR bessere mathematische Eigenschaften als das relative Risiko (RR) besitzt (Bakbergenuly et al. 2019; Doi et al. 2022). Beim Odds Ratio werden die Chancen miteinander verglichen, unter Intervention A oder B eine Gewichtszunahme zu erleiden. Eine OR von 1 bedeutet, dass unter beiden Interventionen ein gleiches Chancenverhältnis vorliegt. Ein Wert  $<1$  bedeutet, dass die Chance unter Intervention A Gewicht zuzunehmen kleiner ist und ein Wert  $>1$  bedeutet, dass die Chance unter Intervention A größer ist.

Metaanalysen können im „Random-Effects“- oder „Fixed-Effects“-Modell berechnet werden, wobei meist das „Random-Effects“-Modell das geeignetere statistische Modell darstellt, da dieses eine Heterogenität (siehe 2.4.6) zwischen den Primärstudien z.B. in Studienteilnehmer, Design und Durchführung annimmt (welche auch geringgradig unterschiedliche Erwartungswerte für die Ergebnisparameter bedingen können) und in der Regel die Realität der Primärstudien besser widerspiegelt (Borenstein et al. 2009). Zusätzlich können Metaanalysen mathematisch mit frequentistischen oder bayesianischen Methoden durchgeführt werden (Dias und Caldwell 2019). Bei der bayesianischen Methode handelt es sich um das

statistisch aufwendigere Vorgehen, welches jedoch unter anderem die Berechnung von Netzwerk-Metaregressionen ermöglicht, welche mit der frequentistischen Methode nicht durchgeführt werden können.

#### 2.4.2 Details zu paarweisen Metaanalysen

Die paarweisen Metaanalysen vergleichen jeweils zwei Interventionen miteinander und wurden im frequentistischen „Random-Effects“-Modell durchgeführt. Die erhaltenen Effektschätzer in MDs und ORs werden mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-CI) angegeben. Die Forest plots der einzelnen Antipsychotikavergleiche sind im Ergebnisteil in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

#### 2.4.3 Details zu Netzwerk-Metaanalysen

Die Netzwerk-Metaanalysen vergleichen alle eingeschlossenen Interventionen miteinander und wurden im bayesianischen „Random-Effects“-Modell durchgeführt, wobei die Effektschätzer in MDs und ORs mit 95%-Glaubwürdigkeitsintervallen (95%-CrI) angegeben werden. Als Referenzintervention dient in der vorliegenden Arbeit Placebo.

Der Netzwerk-Graph zeigt, wie die einzelnen Interventionen im Netzwerk miteinander in Verbindung stehen. Interventionen, die mit Linien verbunden sind, wurden direkt in Studien miteinander verglichen, wobei die Dicke der Verbindungslinie die Anzahl der Studien und die Größe des Kreises die Teilnehmeranzahl widerspiegelt.

In den sogenannten Forest plots werden die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse graphisch dargestellt wie z.B. für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme in Abbildung 2 zu sehen: Als Punkt auf der x-Achse wird der Effektschätzer aufgetragen und die umgebende horizontale Linie gibt das 95%-Glaubwürdigkeitsintervall wider. Schneidet das 95%-Glaubwürdigkeitsintervall nicht die y-Achse, unterscheidet sich die Intervention statistisch signifikant von der Referenzintervention auf dem 5%-Signifikanzniveau. Jedoch wird von einer binären Interpretation basierend auf signifikant oder nicht in der aktuellen statistischen Literatur abgeraten (Amrhein et al. 2019) und daher auch in der vorliegenden Arbeit nicht angewendet. Stattdessen wurden zur Interpretation die Effektschätzer zusammen mit ihren Konfidenz-/Glaubwürdigkeitsintervallen bezüglich der damit zum Ausdruck gebrachten Wahrscheinlichkeit für klinisch bedeutsame Unterschiede beurteilt. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge angeordnet. Dabei handelt es sich bei SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) um eine statistische Methode, die für jede Intervention einen SUCRA-Wert berechnet, der zwischen 0 und 100% liegt und die Wahrscheinlichkeit widerspiegelt, dass es sich in Bezug auf den jeweiligen Endpunkt um die schlechteste bzw. beste Intervention handelt.

Während Forest plots die Effektschätzer aller Interventionen im Vergleich zu der Referenzintervention wiedergeben, können im linken unteren Dreieck der League tables oder zu Deutsch Ranglistentabellen die Effektschätzer zwischen allen möglichen Vergleichen abgelesen werden. Im rechten oberen Dreieck sind zusätzlich die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen aufgeführt (im Unterschied zu den paarweisen Metaanalysen aber unter Einbezug eines Heterogenitätsschätzers common-tau basierend auf der Netzwerk-Metaanalyse, siehe 2.4.6). Somit kann z.B. auch die vorhandene direkte Evidenz aus paarweisen Metaanalysen mit dem Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse, der sich aus direkter und indirekter Evidenz zusammensetzt, verglichen werden. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt.

#### 2.4.4 Beurteilung der Transitivitätsannahme

Ein Netzwerk ist transitiv, wenn theoretisch jeder Teilnehmer zu jeder Intervention hätte randomisiert werden können. Ist dies der Fall sollten mögliche Effektmodifikatoren wie z.B. Alter, Geschlecht, Körpergewicht zu Studienbeginn, Medikamentendosis und Studiendauer durch die Randomisierung gleichmäßig über die verschiedenen Medikamentenvergleiche verteilt sein. Dies wurde durch visuelle Inspektion von Boxplots zu Deutsch Kastendiagrammen überprüft. Hierzu wurde der Median, sowie das untere und obere Quartil der verschiedenen potentiellen Effektmodifikatoren (exakt: der Mittelwert des untersuchten potentiellen Effektmodifikators einer spezifischen Studie für diesen Vergleich) pro Medikamentenvergleich in einem Diagramm aufgetragen, wobei die Begrenzungen des Kastens die Quartile darstellen und ein horizontaler Strich innerhalb des Kastens den Median markiert. Zusätzlich ist der Maximal- und Minimalwert angegeben.

#### 2.4.5 Überprüfung der Netzwerk-Metaanalyse auf Inkonsistenz

Ein Netzwerk ist konsistent, wenn die Evidenz aus direkter und indirekter Evidenz übereinstimmt. Um dies zu überprüfen wurden lokale und globale statistische Tests durchgeführt. Der SIDE-Test (Separating Indirect from Direct Evidence) überprüft jeden Medikamentenvergleich im Netzwerk auf Diskrepanzen zwischen direkter und indirekter Evidenz (Dias et al. 2010) und als Ergebnis erhält man wie viel Prozent aller untersuchbaren Vergleiche inkonsistent sind. Der Design-by-Treatment Interaction Test überprüft das gesamte Netzwerk (Higgins et al. 2012) und man erhält einen p-Wert, mithilfe dessen man abschätzen kann, ob eine statistisch signifikante Inkonsistenz des Netzwerks vorliegt. Schließlich wurden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse der beiden Tests in eine Gesamtbeurteilung hinsichtlich Konsistenz zusammengefasst. Hierbei wurde als geringer Hinweis auf Inkonsistenz gewertet, wenn entweder >10%

aller Vergleiche im SIDE-Test inkonsistent waren oder im Design-by-Treatment Interaction Test ein p-Wert kleiner 0,1 vorlag.

#### 2.4.6 Abschätzung der Heterogenität in den Studienergebnissen

Heterogenität beschreibt, wie sehr die relativen Behandlungseffekte der einzelnen Primärstudien innerhalb eines Medikamentenvergleichs über eine zufällige Abweichung der Ergebnisse hinaus variieren, dadurch dass sich die Studien z.B. in Effektmodifikatoren wie Studien-, Behandlungs- oder Studienteilnehmercharakteristika unterscheiden. Durch visuelle Inspektion von Forest plots paarweiser Metaanalysen wurde sich hiervon ein erster Eindruck verschafft. Dabei ist neben Richtung und Größe des Effekts auch entscheidend wie sehr die Konfidenzintervalle überlappen. Zusätzlich wurde die Inter-Studien-Varianz  $\tau^2$  und die  $I^2$ -Statistik zur Beurteilung der Heterogenität herangezogen. Der  $I^2$ -Wert nimmt Werte zwischen 0 und 100% an, wobei ein höherer Wert für das Vorliegen größerer Heterogenität spricht. Im Cochrane Handbook wird vorgeschlagen, Werte zwischen 30% und 60% als moderate Heterogenität und Werte zwischen 50% und 90% als substantielle Heterogenität zu werten (Higgins et al. 2019).

In Netzwerk-Metaanalysen wurde für alle Vergleiche eine gemeinsame Heterogenitätsvarianz (common  $\tau^2$ ) angenommen. Diese könnte im Vergleich zur Größe des Effektschätzers bewertet werden. Um jedoch eine standardisierte Auswertung zu ermöglichen, erfolgte der Vergleich mit empirischen Verteilungen. Hierbei liefert die Publikation von Rhodes et al. (Rhodes et al. 2016) eine empirische Verteilung für kontinuierliche Parameter und Turner et al. (Turner et al. 2012) eine empirische Verteilung für dichotome Parameter. Da Rhodes et al. nur Vergleichswerte in standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) und nicht für kontinuierliche Parameter berichtet, wurden zum Zweck der Vergleichbarkeit Effektschätzer in SMD mithilfe der frequentistischen Methode berechnet. Für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme wurde die Heterogenität auch durch den Vergleich zwischen Vorhersage- und Glaubwürdigkeitsintervall abgeschätzt, da das Vorhersageintervall (prediction interval) anders als das Glaubwürdigkeitsintervall (credibility interval) auch die Heterogenität abbildet.

#### 2.4.7 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu beurteilen. Sensitivitätsanalysen überprüfen die Auswirkung von getroffenen Entscheidungen zur Durchführung der Übersichtsarbeit wie z.B. bestimmte Annahmen oder die Auswahl von Einschlusskriterien. Hierzu wurden die Analysen wiederholt, aber alternative Grenzwerte oder Einschlusskriterien gewählt und überprüft, ob sich die Ergebnisse und eventuell die Gesamtaussage ändern (Higgins et al. 2019).



Folgende Sensitivitätsanalysen wurden, wie bereits im Protokollstadium festgelegt, durchgeführt, um ihren Einfluss auf den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme zu untersuchen:

- Analyse ausschließlich doppelblinder Studien, d.h. Ausschluss von Studien, die offen oder einfach verblindet durchgeführt wurden
- Analyse ausschließlich der Daten von Studienteilnehmern ohne vorzeitigen Studienabbruch, d.h. für welche Ergebnisse am geplanten Ende der Studie vorlagen (“observed cases“)
- Ausschluss von Studien, die keine operationalisierten Schizophrenie-Diagnosekriterien verwendeten
- Ausschluss von Studien mit hohem Verzerrungsrisiko in der Risk-of-Bias Bewertung
- Ausschluss von Studien, die Studienteilnehmer mit geringer antipsychotischer Vorexposition untersuchten
- Ausschluss von Studien, die vor Randomisierung eine Stabilisierungsphase aller Studienteilnehmer auf das zu untersuchende Antipsychotikum beinhalten (“enriched design“)

Außerdem wurden zwei weitere Sensitivitätsanalysen (post-hoc) während der Erstellung ergänzt:

- Ausschluss von Studienarmen am unteren und oberen Dosisbereich nach der International Consensus Study on Antipsychotic Dosing (Gardner et al. 2010)
- Gemeinsame Auswertung unterschiedlicher Darreichungsformen eines Wirkstoffs (oral und langwirksame i.m. Präparate).

#### 2.4.8 Netzwerk-Metaregressionen

Metaregressionen untersuchen, wie der Ergebnisparameter, in der vorliegenden Arbeit für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme erfolgt, mit potentiellen kontinuierlichen Effektmodifikatoren in Beziehung steht. Ob z.B. ältere Studienteilnehmer oder eine längere Studiendauer mit einem größeren Unterschied zwischen zwei Interventionen in der Gewichtszunahme einhergehen. In Metaregressionen werden im Gegensatz zu einfachen Regressionen die Studiengröße sowie die verbleibende Heterogenität mitberücksichtigt. Der berechnete Regressions-Koeffizient beschreibt, wie sich der Ergebnisparameter verändert, wenn der Effektmodifikator um eine Einheit zunimmt (Higgins et al. 2019). In der vorliegenden Arbeit wurden weiterentwickelte Netzwerk-Metaregressionen verwendet, die in eigens dafür im R-Software-Paket „rjags“ (Plummer 2003) programmierten Routinen berechnet wurden.

Folgende Studiencharakteristika wurden bereits im Protokollstadium als mögliche Effektmodifikatoren festgelegt, um ihren Einfluss auf den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme durch Netzwerk-Metaregressionen zu untersuchen:

- Alter der Teilnehmer zu Studienbeginn
- Geschlechterverteilung
- Ethnie
- Lebenszeit-Exposition mit Antipsychotika in Jahren
- Pharmasponsoring
- Studiendauer
- Gewicht der Teilnehmer zu Studienbeginn.

#### 2.4.9 Prüfen des Effekts kleiner Studien (potentiell assoziiert mit Publikationsbias)

Werden nicht alle geeigneten Studien identifiziert und in die Übersichtsarbeit eingeschlossen, können Ergebnisse verzerrt sein. Daher sollte stets eine möglichst umfangreiche Literatursuche stattfinden, um z.B. auch kleinere Studien, die keine signifikanten Ergebnisse hervorbrachten, identifizieren und einschließen zu können. Jedoch werden kleine Studien, die keinen Unterschied zwischen Interventionen feststellen konnten, auch seltener veröffentlicht als solche, die große Effektstärken beobachteten aufgrund vermeintlich "uninteressanter" Ergebnisse. Somit besteht die Gefahr, dass in der Analyse systematisch Studien fehlen, die geringere Effektstärken beobachteten und im schlimmsten Fall verschiebt sich hierdurch der Gesamteffektschätzer.

Um den Publikationsbias möglichst zu minimieren, erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine umfangreiche Literatursuche im Register der Cochrane Schizophrenia Group, die neben zahlreichen Datenbanken sowohl Einträge in Studienregistern als auch Konferenzberichte abdeckt. Außerdem wurde der Effekt kleiner Studien für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme in einem vergleichsadjustierten Trichterdiagramm ("comparison-adjusted funnel plot") (Chaimani und Salanti 2012) und einem konturverstärkten Trichterdiagramm ("contour-enhanced funnel plot") aller Antipsychotika gegenüber Placebo (Peters et al. 2008) untersucht.

Allgemein werden in einem Trichterdiagramm alle eingeschlossenen Studien nach der Größe des Effektschätzers auf der x-Achse und dem Standardfehler als Maß für die Studiengröße auf der y-Achse aufgetragen. Liegt keine relevante Heterogenität zwischen den Studien vor, bilden größere Studien den wahren Effektschätzer genauer ab als kleinere Studien und die typische Trichterform entsteht. Findet sich eine Asymmetrie im Trichterdiagramm, kann das ein Hinweis auf fehlende Studien sein, die entweder überhaupt nicht veröffentlicht wurden (publication bias) oder den Parameter von Interesse nicht

berichten (selective non-reporting). Aber auch Faktoren wie tatsächliche Heterogenität oder Unterschiede in der Studienqualität können zu Asymmetrien im Trichterdiagramm führen.

Als methodische Besonderheiten werden im vergleichsadjustierten Trichterdiagramm (“comparison-adjusted funnel plot”) alle Studien einer Netzwerk-Metaanalyse in einem Diagramm verglichen, indem jeweils der Effekt des neueren Medikamentes gegen das ältere Medikament verglichen wird; im konturverstärkten Trichterdiagramm (“contour-enhanced funnel plot”) werden hingegen alle Studien eines einzelnen Medikamentenvergleichs untersucht und mittels farblicher Hervorhebung von Konfidenzintervallen die Interpretation unterstützt.

Außerdem wurde mithilfe des Egger-Tests das Trichterdiagramm auf Asymmetrie geprüft. Hier bedeutet ein p-Wert unter 0,05, dass eine statistisch signifikante Asymmetrie vorliegt.

#### 2.4.10 Software

Alle Analysen wurden in R (Version 4.0.5 (2021-03-31)) durchgeführt (R Core Team 2022). Die bayesianischen Netzwerk-Metaanalysen wurden mithilfe des Software-Pakets „BUGSnet“ (Béliveau et al. 2019) und die Netzwerk-Metaregressionen mit selbstprogrammierten Routinen im Software-Paket „rjags“ (Plummer 2003) gerechnet. Für die frequentistischen Netzwerk-Metaanalysen und paarweisen Metaanalysen wurden die Software-Pakete „netmeta“ und „meta“ (Rücker et al.; Schwarzer) verwendet.

### 2.5 Bewertung des Risk of Bias

Bei der Bewertung des Risk of Bias wurde das Risiko abgeschätzt, ob das Ergebnis einer Studie verzerrt ist (d.h. von dem im methodischen Idealfall erwarteten Ergebnis abweicht). Mithilfe des Cochrane Risk of Bias tools 2 (Sterne et al. 2019) wurde daher für jeden Ergebnisparameter das Risk of Bias bewertet, indem mithilfe von Signalfragen und vorgegebenen Algorithmen systematische Bewertungen in fünf Domänen vergeben wurden. Die erste Domäne beurteilt den Randomisierungsprozess der Studie, die zweite Domäne Abweichungen von geplanten Interventionen, die dritte Domäne fehlende Ergebnisdaten, die vierte Domäne die Erhebung des untersuchten Parameters und die fünfte Domäne die Auswahl der berichteten Ergebnisse. Jede einzelne Domäne erhielt eine Bewertung von niedrigem Risiko (low risk), mittlerem Risiko (some concerns) oder hohem Risiko (high risk). Anschließend wurden die in den fünf Domänen erhobenen Bewertungen, nach einem festgelegten Algorithmus zu einem Gesamturteil pro Studie ebenfalls aufgeteilt in niedriges Risiko (low risk), mittleres Risiko (some concerns) und hohes Risiko (high risk) zusammengefasst. Details hierzu sind im Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023) zu finden.

## 2.6 Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse

Für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme wurde das Vertrauen in die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse mit der Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA) Methode (Nikolakopoulou et al. 2020) bewertet. Mithilfe der offiziellen Internetanwendung, welche unter <https://cinema.ispm.unibe.ch/> zu finden ist, fand eine systematische Bewertung in sechs Domänen statt. Die erste Domäne beurteilt das Verzerrungsrisiko der Primärstudien, hier wurde das mit dem Cochrane Risk of Bias tools 2 (Sterne et al. 2019) erhobene Gesamturteil verwendet. Die zweite Domäne deckt das Verzerrungsrisiko durch die Berichterstattung (reporting bias) ab. Hier wird sowohl das Verzerrungsrisiko durch fehlende Studien, die entweder überhaupt nicht veröffentlicht wurden (publication bias) als auch das selektive Nicht-Berichten einzelner Parameter von Interesse (selective non-reporting) betrachtet. Hinweise für einen Publikationsbias ließen sich durch die oben beschriebene Beurteilung des Effekts kleiner Studien erhalten. Die Bewertung des selektiven Nicht-Berichtens erfolgte mit nachfolgender Regel: Da die Gewichtszunahme eine wichtige Nebenwirkung antipsychotischer Medikation ist, wurde grundsätzlich von jeder Studie erwartet, dass die Gewichtszunahme als kontinuierlicher Parameter berichtet wurde. Jeder Medikamentenvergleich, bei dem für mehr als 20% der Studienteilnehmer keine Daten zu kontinuierlichem Gewicht berichtet wurden, erhielt in Bezug auf selektives Nicht-Berichten eine Bewertung hohes Risiko (high risk). Wohingegen, wenn zu mehr als 80% der Studienteilnehmer Daten vorlagen, der Medikamentenvergleich bezüglich selektiven Nicht-Berichtens als gering gefährdet (low risk) bewertet wurde. Da die Beurteilung von Medikamentenvergleichen, die lediglich auf indirekter Evidenz beruhen, unsicher ist, wurde hier das Urteil mittleres Risiko gewählt (some concerns). Die dritte Domäne bewertet, wie gut sich durch die in den eingeschlossenen Studien untersuchten Teilnehmer, Interventionen, Ergebnisparameter und Studiensettings die Forschungsfrage beantworten lässt. Die Beurteilungen aus den Domänen vier bis sechs (Ungenauigkeit, Heterogenität und Inkohärenz) wurden mithilfe eines klinisch wichtigen Unterschieds zwischen Interventionen berechnet. Hierbei wurde für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ein Unterschied außerhalb des Intervalls von -2 kg bis +2 kg als klinisch relevant festgelegt.

Das CINeMA-Konzept liefert ein Gesamturteil der Vertrauenswürdigkeit in die Effektschätzer pro Medikamentenvergleich, welches in vier Kategorien eingeteilt wird: 1. hoch, 2. mäßig, 3. gering, 4. sehr gering. Um aus den zuvor beschriebenen Domänen ein solches Gesamturteil zu erhalten, wurde ein festgelegter Algorithmus verwendet, welcher im Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023) genauer beschrieben wird.

### 3 Ergebnisse

Zunächst wird ein Überblick über die Kenndaten der eingeschlossenen Studien gegeben. Anschließend wird die Prüfung der Transitivitätsannahme dargestellt und schließlich werden die Ergebnisse des primären Ergebnisparameters Gewichtszunahme berichtet, gefolgt von den weiteren sekundären metabolischen Parametern: "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme", Nüchternblutglukose, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyceride. Dabei ist zu beachten, dass die Ergebnisse bis auf die paarweisen Metaanalysen des primären Ergebnisparameters Gewichtszunahme, die sich auf Studienteilnehmer mit geringer Antipsychotika-Vorexposition beschränken, in der Zeitschrift *World Psychiatry* bereits veröffentlicht sind (Burschinski et al. 2023).

#### 3.1 Studiencharakteristika

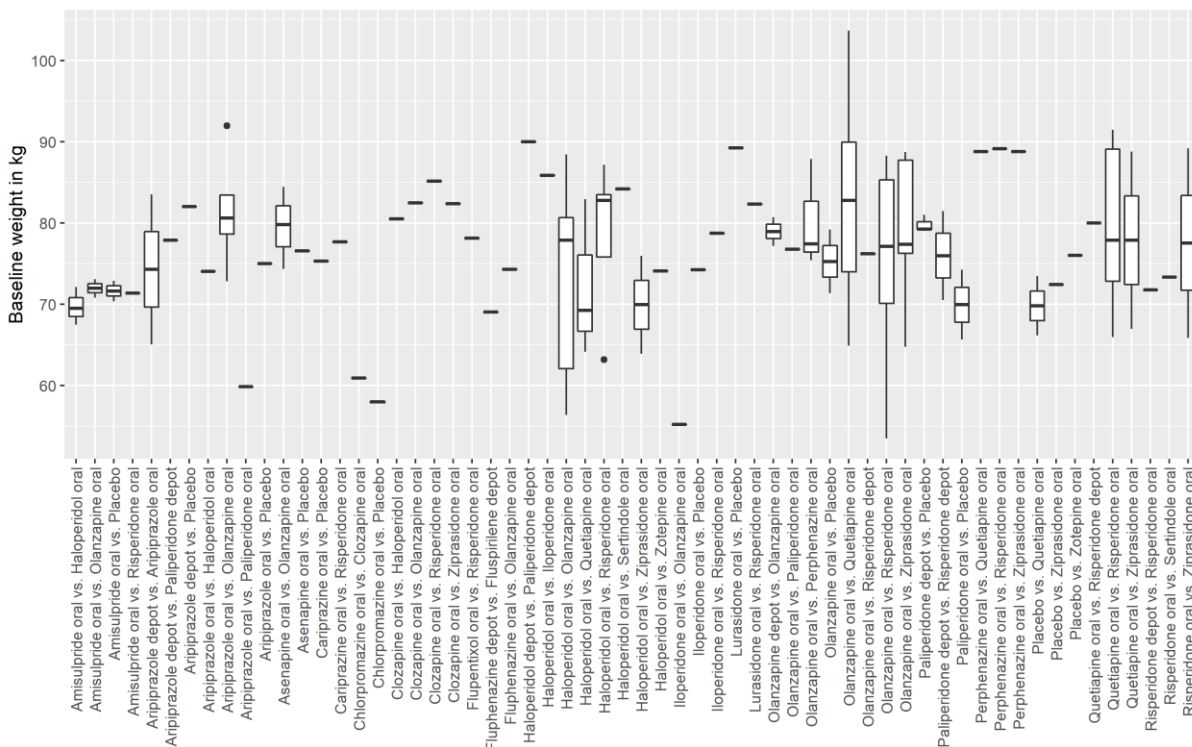
12690 Referenzen wurden in der Literatursuche identifiziert. Davon wurden 10189 Referenzen auf Grundlage des Titels und/oder Abstrakts ausgeschlossen. 2501 Volltextdokumente wurden auf die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Schließlich konnten 2039 Referenzen zu 349 Studien eingeschlossen werden, wovon 137 Studien mindestens einen Ergebnisparameter von Interesse berichteten. Somit wurden in den Analysen Daten zu insgesamt 35007 Studienteilnehmern mit einem medianen Alter von 38,9 Jahren eingeschlossen. 37% der Studienteilnehmer waren weiblich. Im Median dauerten die Studien 45 Wochen (Interquartilbereich 26-52). 70% der Studien waren doppelblind. Es wurden 31 verschiedene Antipsychotika bzw. Antipsychotikadarreichungsformen (orales oder langwirksames i.m. Präparat) untersucht. Die Studien sind über den Zeitraum von 1967 bis 2020 veröffentlicht worden. 212 Studien berichteten weder den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme noch einen der anderen untersuchten Glukose- oder Lipidwerte. Diese Studien lieferten somit keine in der Analyse verwendeten Daten, wurden aber in der Bewertung des Vertrauens in die Studienergebnisse des primären Ergebnisparameters Gewichtszunahme mittels CINeMA miteinbezogen.

Alle Studien sind nach dem Erstautor und dem Veröffentlichungsjahr der Hauptpublikation benannt. Veröffentlichte ein Autor mehrere Publikationen zu unterschiedlichen Studien innerhalb eines Jahres, wurden die Studiennamen zusätzlich mit Buchstaben (a, b) gekennzeichnet. Eine Auflistung und Details zu den Studien mit und ohne verwendbaren Daten findet sich in Tabelle 41 bzw. Tabelle 42 im Anhang.

### 3.2 Überprüfen der Transitivitätsannahme

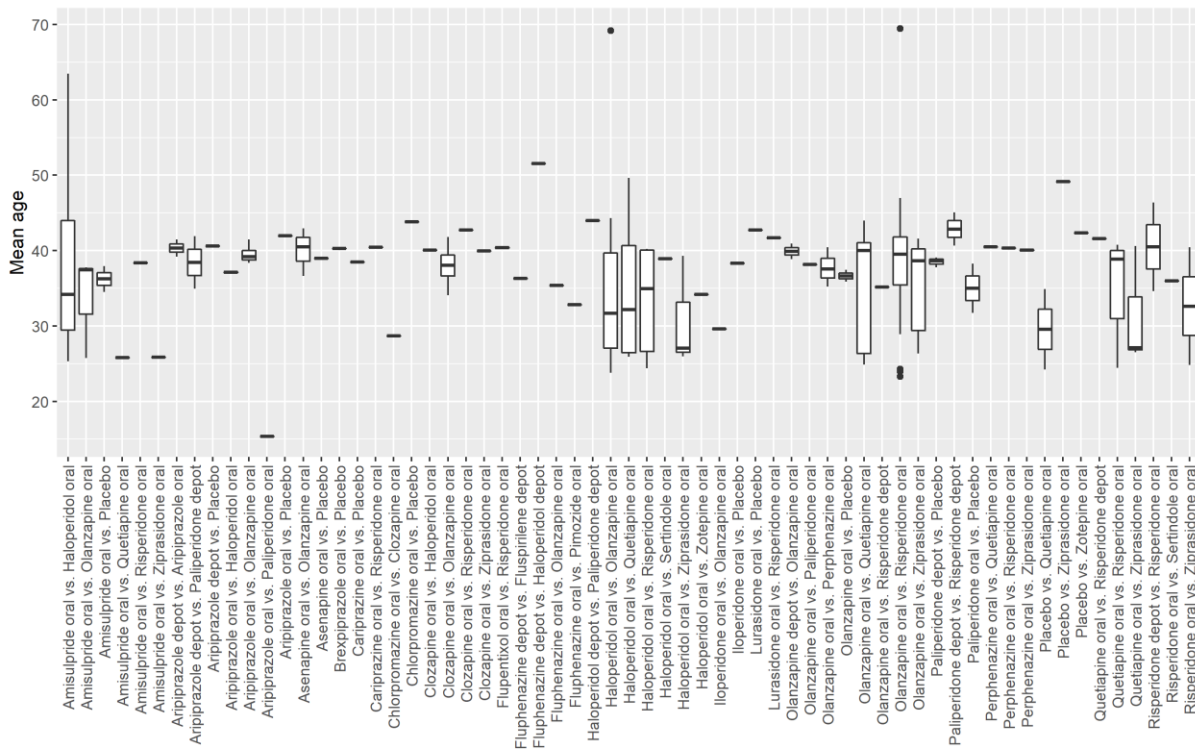
Im Folgenden finden sich die Kastendiagramme, in denen die Verteilung möglicher Effektmodifikatoren über die verschiedenen Medikamentenvergleiche visualisiert wird. Hierbei ließ sich kein eindeutiger Verstoß gegen die Transitivitätsannahme feststellen, die Verteilung der Studien- oder Studienteilnehmercharakteristika über die verschiedenen Medikamentenvergleiche wurde als ausreichend gleichmäßig eingeschätzt. Lediglich bei Medikamentenvergleichen, bei denen wenig Daten zu Verfügung standen, fanden sich Ausreißer.

Tabelle 1: Boxplot zu Körpergewicht der Studienteilnehmer bei Studienbeginn (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



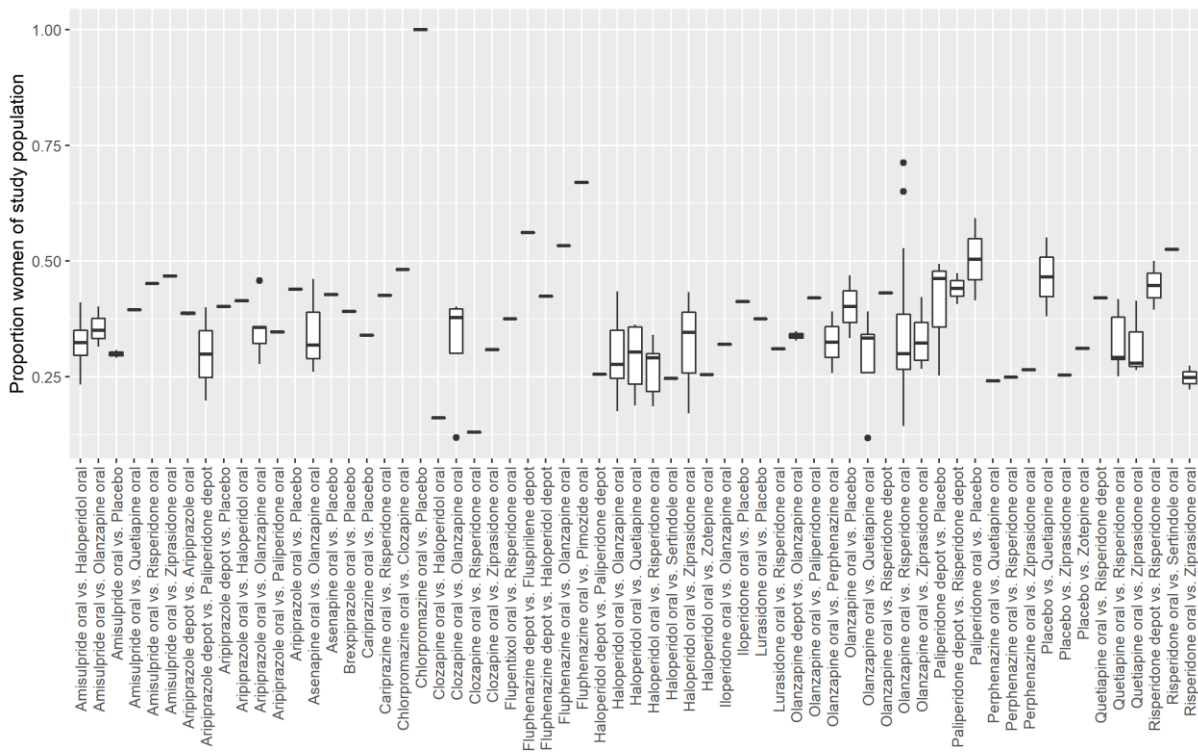
Bei den Medikamentenvergleichen lag das durchschnittliche Körpergewicht der Studienteilnehmer zu Studienbeginn bei ca. 80 kg und lag meist zwischen 70 und 90 kg. Vier Medikamentenvergleiche mit jeweils nur einer Studie wiesen ein niedrigeres Ausgangsgewicht auf, was jedoch auf besondere Studienpopulationen (Frauen untersucht im Jahr 1970, asiatische oder jüngere Studienteilnehmer) zurückzuführen ist.

Tabelle 2: Boxplot zu Alter der Studienteilnehmer (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Bei den meisten Medikamentenvergleichen lag das mittlere Durchschnittsalter der Studienteilnehmer bei ca. 40 Jahren.

Tabelle 3: Boxplot zu Frauenanteil der Studienpopulation (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Die Frauenanteil lag bei den meisten Medikamentenvergleichen zwischen 0,25 und 0,5, wobei lediglich wenige Ausreißer zu verzeichnen sind.



Tabelle 4: Boxplot zu Anteil der Studienteilnehmer mit weißer Hautfarbe (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

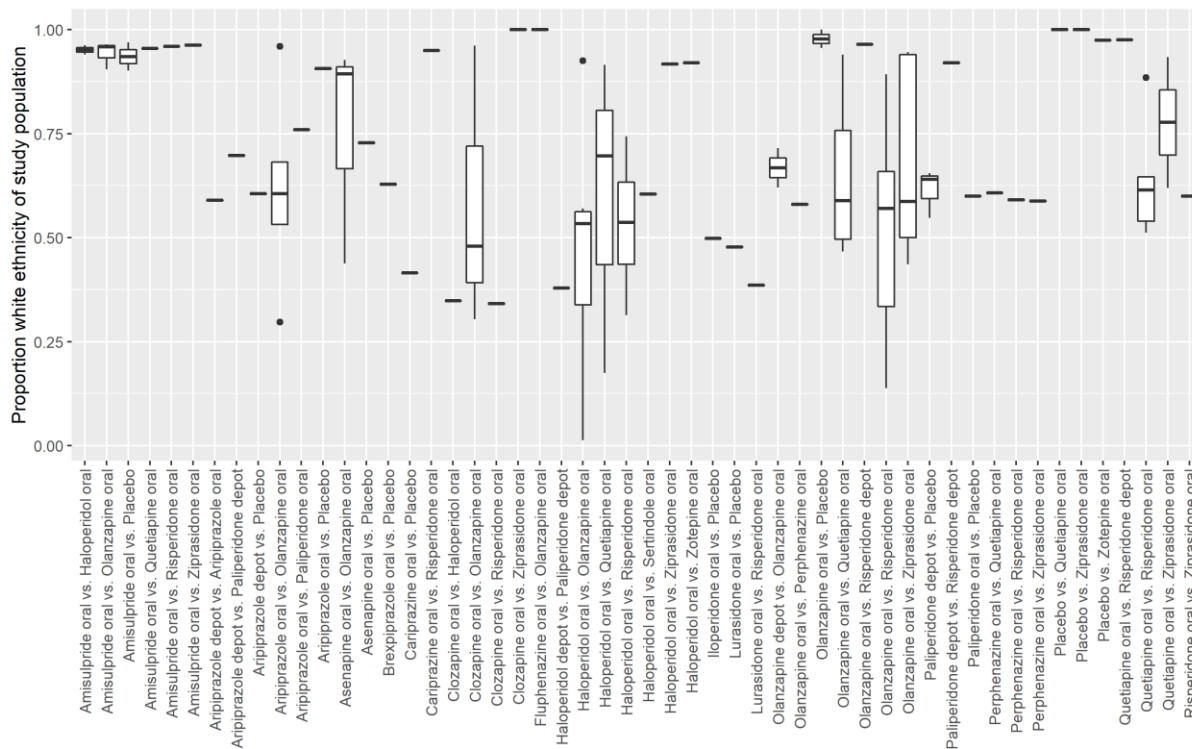
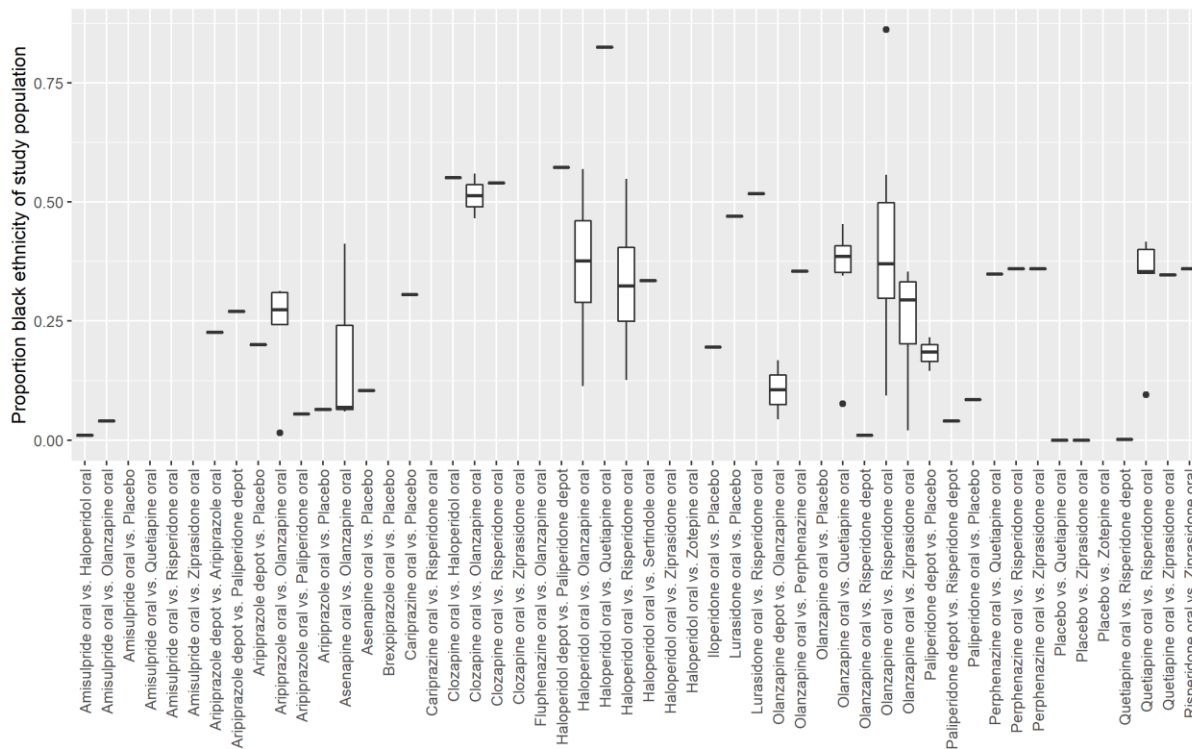
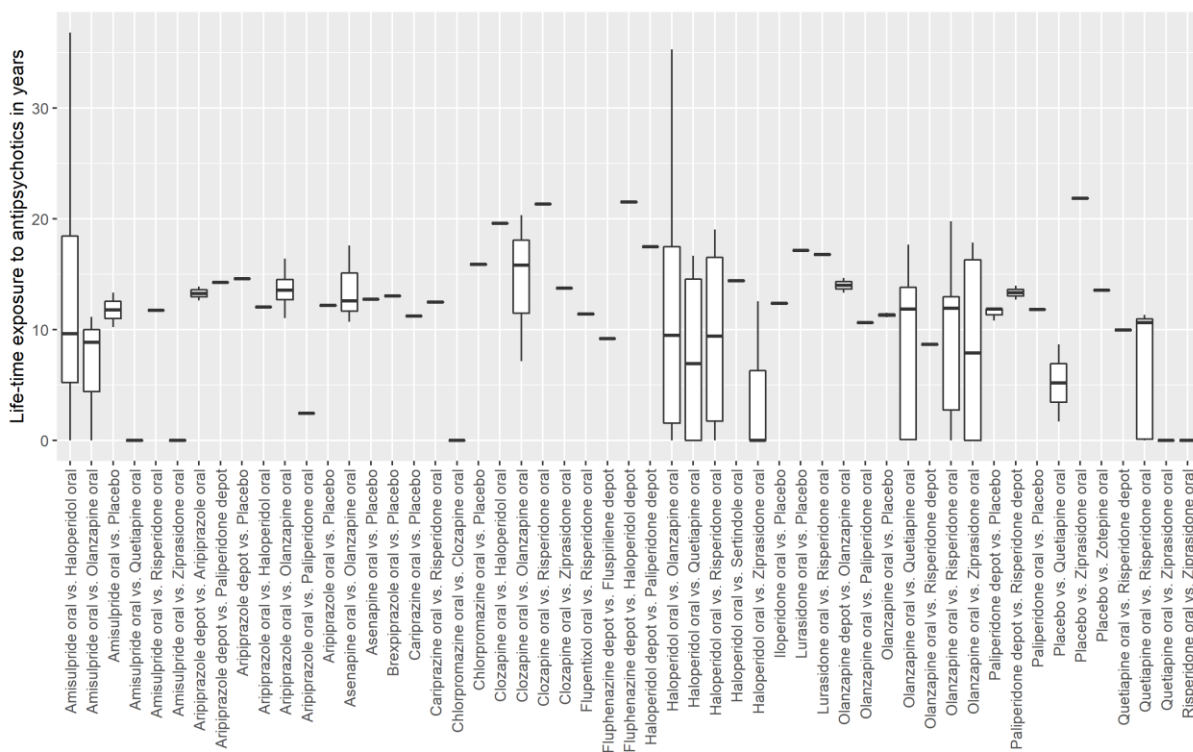


Tabelle 5: Boxplot zu Anteil der People of Color (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



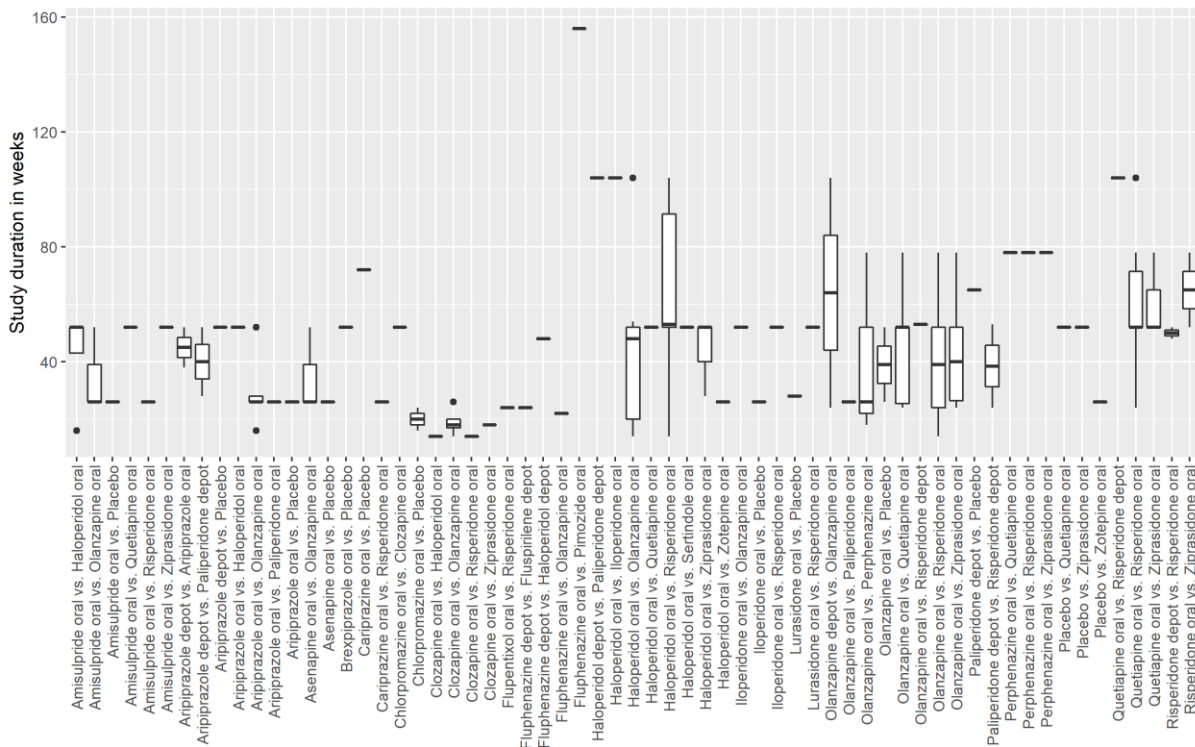
Da in der Literatur teilweise ein Einfluss der Ethnie auf die Neigung, metabolische Nebenwirkungen zu entwickeln, beschrieben wird, wurde die Verteilung des Anteils der Studienteilnehmer mit weißer Hautfarbe und People of Color in Boxplots dargestellt, da zu diesen, wenn auch sehr lückenhaft, noch die meiste Information in den Primärstudien gegeben ist. Da es hier teils zu einer breiten Streuung der Verteilung kam, wurde der Einfluss der Ethnie in Netzwerk-Metaregressionen weiter untersucht.

Tabelle 6: Boxplot zu Lebenszeit-Exposition mit Antipsychotika (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



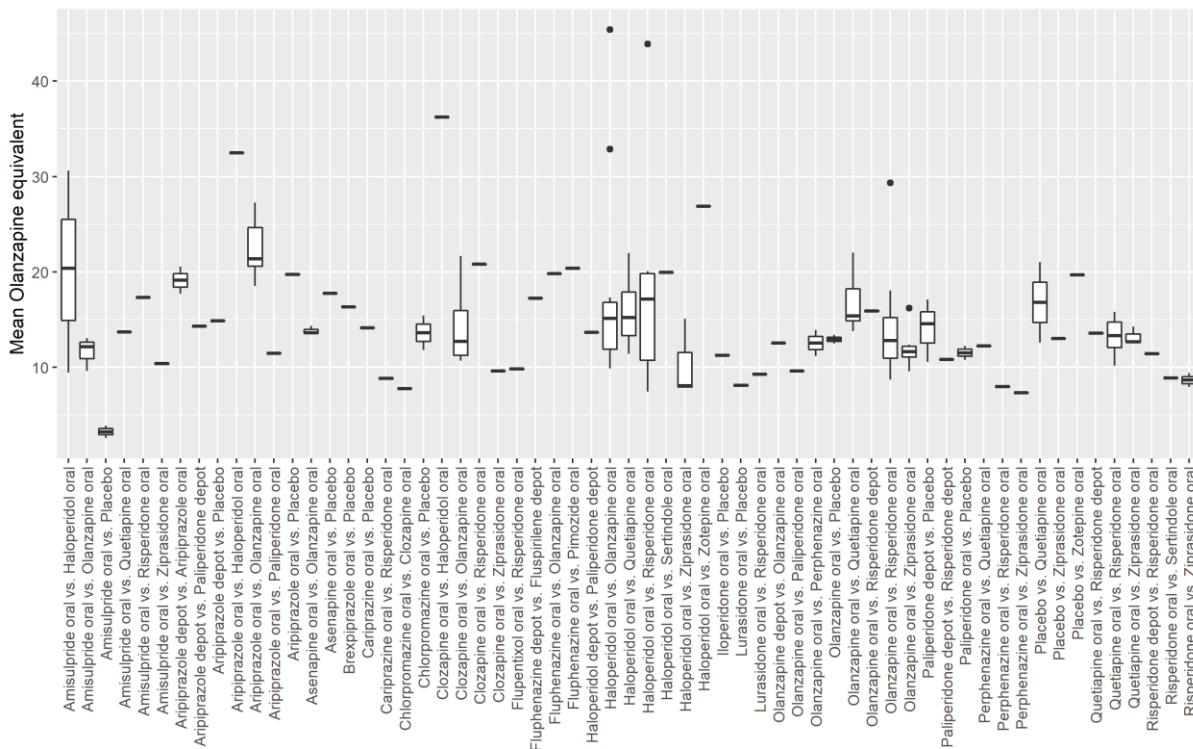
Bei den meisten Medikamentenvergleichen lag die durchschnittliche Antipsychotika-Vorexposition zwischen 10 und 15 Jahren.

Tabelle 7: Boxplot zur Studiendauer (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Die mediane Studiendauer der meisten Medikamentenvergleiche lag zwischen einem halben und einem ganzen Jahr.

Tabelle 8: Boxplot zu Antipsychotikadosis in Olanzapin-Äquivalenten (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

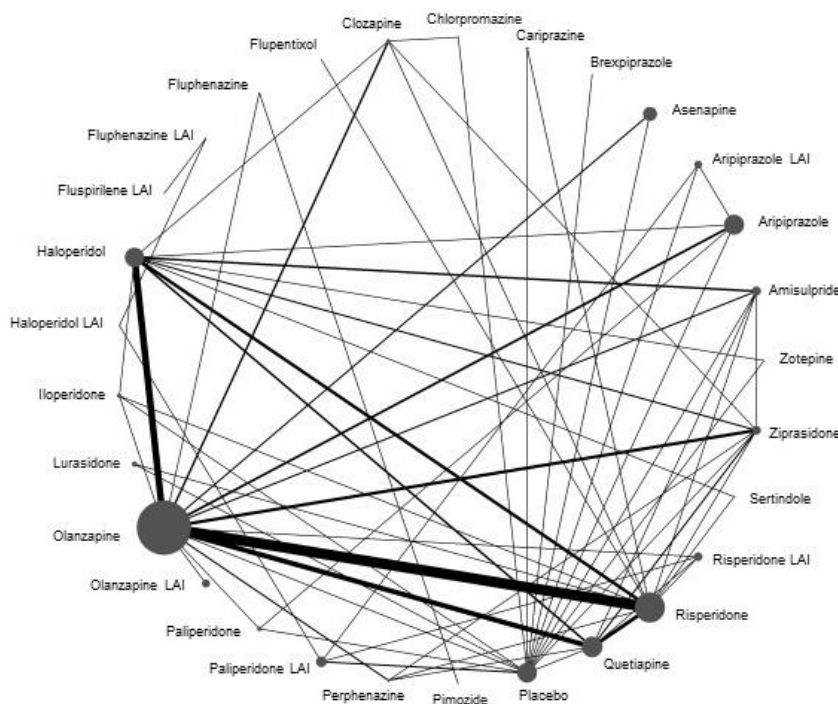


Die tägliche Antipsychotikatagesdosis lag für die meisten Medikamentenvergleiche zwischen 10 und 20 mg Olanzapin-Äquivalenten, wobei 30 mg/d einem maximalem Dosisbereich nach der International Consensus Study on Antipsychotic Dosing (Gardner et al. 2010) entspricht. Die Ausreißer nach oben sind der Umrechnung in Olanzapin-Äquivalenten geschuldet, da die in den Primärstudien verwendeten Dosierungen innerhalb der empfohlenen Dosisbereiche nach der International Consensus Study on Antipsychotic Dosing (Gardner et al. 2010) liegen.

### 3.3 Primärer Ergebnisparameter Gewichtszunahme

Für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme liegen Daten zu 110 Studien vor, die insgesamt über 28 Antipsychotika oder Antipsychotikadarreichungsformen und 29215 Teilnehmer berichten. Der Netzwerk-Graph in Abbildung 1 zeigt den Aufbau des Netzwerks und unter anderem welche Medikamente direkt durch Studien miteinander verglichen wurden (dargestellt durch Verbindungslinien der Antipsychotika). Neben Placebo, welches als Vergleichsintervention dient, wurden Haloperidol, Risperidon und Olanzapin mit vielen anderen Antipsychotika direkt in Studien verglichen. Für die Antipsychotika Olanzapin und Risperidon lagen zahlenmäßig die meisten Daten für Studienteilnehmer vor (dargestellt durch die Größe der Kreise).

Abbildung 1: Netzwerk-Graph des primären Ergebnisparameters Gewichtszunahme (Burschinski et al. 2023)



Wie die einzelnen Antipsychotika sich bezüglich der Gewichtszunahme in kg gegenüber Placebo unterscheiden, zeigt der nachfolgende Forest plot (Abbildung 2). Folgendermaßen ist er aufgebaut: Die y-Achse stellt die Referenzintervention Placebo dar. Die Antipsychotika sind nach ihrer durchschnittlichen Gewichtszunahme im Vergleich zu Placebo nach der SUCRA-Reihenfolge angeordnet, wobei sich am unteren Ende die Antipsychotika mit der ausgeprägtesten Gewichtszunahme befinden. Chlorpromazin zeigt mit durchschnittlich 5,13 kg die ausgeprägteste Gewichtszunahme verglichen mit Placebo, wobei

das 95%-Glaubwürdigkeitsintervall breit ist und von 1,98 kg bis 8,30 kg reicht und somit mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist, wo der tatsächliche Effektschätzer liegt. Das 95%-Glaubwürdigkeitsintervall schneidet aber nicht die y-Achse, sodass ein Gewichtsverlust im Vergleich zu Placebo unwahrscheinlich ist. Chlorpromazin wird gefolgt von Clozapin, Olanzapin in beiden Darreichungsformen, Zotepin, Pimozid und Sertindol, welche eine durchschnittliche Gewichtszunahme von mehr als 2 kg aufweisen. Die direkte Evidenz für Pimozid beruht auf nur 8 Studienteilnehmer, somit ist der Effektschätzer mit sehr großer Unsicherheit behaftet, was sich in dem riesigen 95%-Glaubwürdigkeitsintervall widerspiegelt und als nicht interpretierbar gewertet werden sollte. Für Risperidon in beiden Darreichungsformen, Brexpiprazol, Paliperidon in beiden Darreichungsformen, Quetiapin und Amisulprid liegt die durchschnittliche Gewichtszunahme verglichen mit Placebo zwischen 1 und 2 kg. Die restlichen Antipsychotika zeigen eine durchschnittliche Gewichtszunahme ähnlich wie Placebo, da die 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle die y-Achse einschließen, was einer Gewichtszunahme in Höhe der Placebointervention entspricht. Dabei zeigen Iloperidon, Asenapin, Cariprazin, Perphenazin, Aripiprazol in beiden Darreichungsformen, Flupentixol und Lurasidon eine geringe durchschnittliche Gewichtszunahme von bis zu 1 kg und langwirksames Fluspirilen i.m., Haloperidol in beiden Darreichungsformen, Fluphenazin in beiden Darreichungsformen und Ziprasidon eine geringe Gewichtsabnahme im Vergleich zu Placebo. Die Effektschätzer aller Antipsychotika mit geringer Gewichtsabnahme sind nur eingeschränkt interpretierbar, da ihre 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle breit sind und auch eine geringe Gewichtszunahme möglich ist, da sie die y-Achse schneiden.

Unterschiede zwischen Antipsychotika können grob aus dem Forest plot abgelesen werden. Hierbei gilt die Faustregel: Überschneiden sich die Glaubwürdigkeitsintervalle von zwei Antipsychotika, besteht Unsicherheit, ob ihre durchschnittliche Gewichtszunahme tatsächlich unterschiedlich ist. Die genauen Effektstärken zwischen Antipsychotika werden im League table (Tabelle 9) präsentiert. Hier finden sich in der unteren linken Hälfte die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse mit farbkodierter CINeMA-Bewertung und in der oberen rechten Hälfte die Effektschätzer aus direkter Evidenz. In Abbildung 3 sind die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse dargestellt, welche Informationen zu den Primärstudien enthalten.

Die Tests auf Inkonsistenz lieferten keinen Hinweis auf einen Widerspruch zwischen direkter und indirekter Evidenz (Tabelle 10). Die Heterogenität kann im Vergleich zu empirischen Verteilungen (Tabelle 11) als gering bis moderat gewertet werden. Diese Einschätzung bleibt auch bestehen, wenn die Glaubwürdigkeits- und Vorhersageintervalle verglichen werden (Tabelle 12).

Die Netzwerk-Metaregressionen identifizierten nur für Pharmasponsoring einen moderierenden Effekt. Der durchschnittliche Gewichtsunterschied eines Antipsychotikums im Vergleich zu Placebo war in nicht-

gesponserten Studienarmen im Durchschnitt um 0,45 kg niedriger als in gesponserten Studienarmen, wobei das 95%-Glaubwürdigkeitsintervall von 0,01 bis 0,89 kg reichte (Tabelle 13). In den Sensitivitätsanalysen bestätigte sich die Robustheit der Ergebnisse. Auffällige Ergebnisse lieferte hier die Sensitivitätsanalyse, bei der alle Studien mit "enriched design" ausgeschlossen wurden, da hier fast alle Antipsychotika mehr Gewichtszunahme als in der Hauptanalyse zeigten. Über alle Antipsychotika gemittelt war die Gewichtszunahme um +0,63 kg höher. Wurden nur "observed cases" ausgewertet, wurde insgesamt ein größerer Unterschied zwischen den Antipsychotika beobachtet, die Spanne der MDs im Vergleich zu Placebo reichte hierbei von -10,63 kg für langwirksames Fluspirilen i.m. bis 6,42 kg für Chlorpromazin. Lediglich 11% der eingeschlossenen Studien untersuchten Teilnehmer mit einer geringen Antipsychotika-Vorexposition, im vorliegenden Fall handelte es sich um Studien durchgeführt in Kindern oder Personen mit erster psychotischer Episode. Um den Effekt der Antipsychotika-Vorexposition abzuschätzen, werden im Folgenden die Ergebnisse der paarweisen Metaanalyse der Hauptanalyse (Abbildung 3), die alle Studienteilnehmer unabhängig der Antipsychotika-Vorexposition eingeschlossen hat mit den Ergebnissen der paarweisen Metaanalyse (Abbildung 7), die sich auf Studienteilnehmer mit geringer Antipsychotika-Vorexposition beschränkt, beschreibend verglichen. Nicht für alle Medikamentenvergleiche liegen Daten vor, die nur Teilnehmer mit geringer Antipsychotika-Vorexposition untersuchten und lediglich ein Vergleich gegen Placebo (Placebo vs. Quetiapin). Insgesamt lässt sich bei den Studienteilnehmern mit geringer Antipsychotika-Vorexposition ein Trend für größere Unterschiede zwischen den Antipsychotika feststellen, was sich lediglich nicht für die Vergleiche Haloperidol vs. Quetiapin und Haloperidol vs. Risperidon zeigt. Insgesamt ist eine Interpretation aufgrund der geringen Datenlage aber nur sehr eingeschränkt möglich.

Im vergleichsadjustierten Trichterdiagramm ("comparison-adjusted funnel plot") (Abbildung 4) und konturverstärkten Trichterdiagramm ("contour-enhanced funnel plot") (Abbildung 5) zeigte sich weitestgehend eine symmetrische Verteilung der Studien, was sich auch im Egger Test (Tabelle 14) bestätigte. Somit fand sich kein Hinweis auf einen Effekt kleiner Studien, was auf einen Publikationsbias hinweisen könnte.

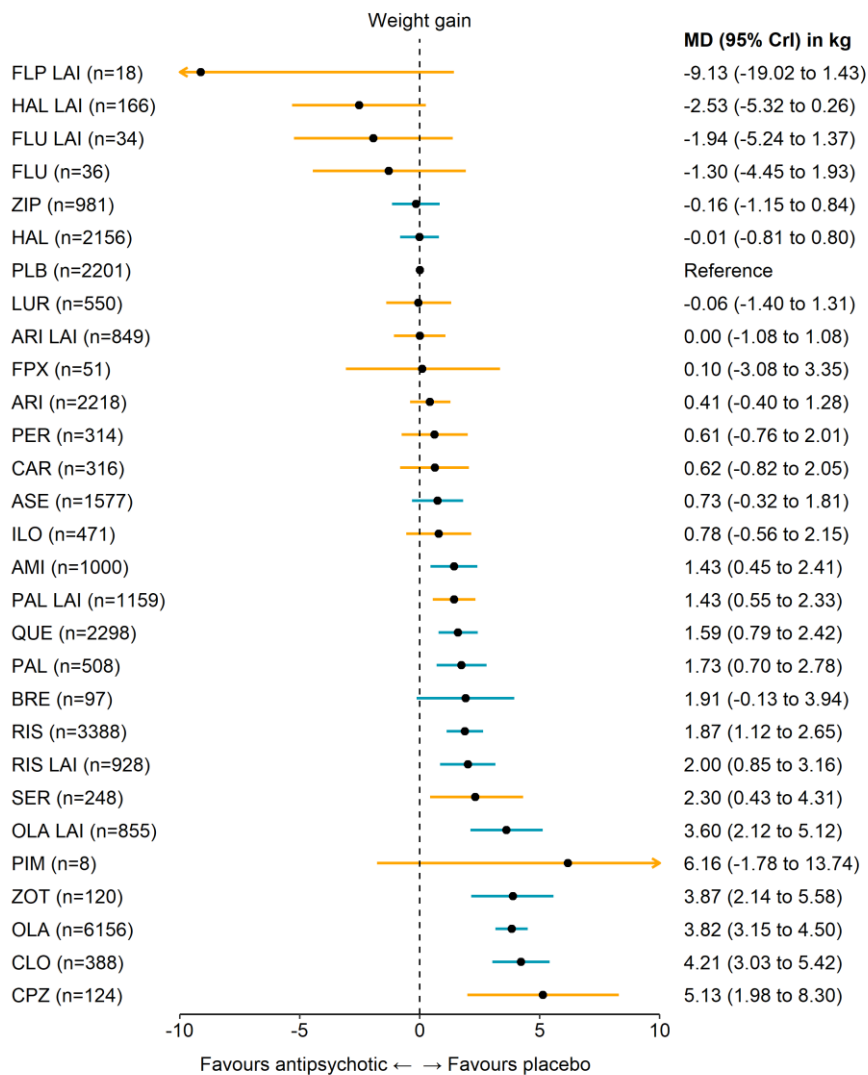
Wird für Studien mit mehreren Studienarmen und somit mehreren Antipsychotikavergleichen das schlechteste Gesamturteil verwendet, zeigte sich in der Gesamtbeurteilung des Risk of Bias ein mittleres Risiko für 72% der Studien und ein hohes Risiko für 28% der Studien. Die detaillierte Bewertung für jede Studie, wobei bei Studien mit mehreren Studienarmen jeder Medikamentenvergleich einzeln aufgeführt ist, findet sich in Tabelle 15 und eine Übersicht in Abbildung 6.

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos geht in die Bewertung des Vertrauens nach der Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA) Methode ein. Hier zeigte sich als Gesamturteil für die 406

Antipsychotikavergleiche insgesamt, dass 123 eine mäßige Vertrauenswürdigkeit in die Studienergebnisse lieferten, 276 eine niedrige und 7 eine sehr geringe Vertrauenswürdigkeit in die Studienergebnisse. Diese Gesamtbeurteilung ist im Forest plot (Abbildung 2) und im League table (Tabelle 9) farbkodiert dargestellt, wobei Blau für mäßiges Vertrauen, Orange für geringes Vertrauen und Rot für sehr geringes Vertrauen steht.



Abbildung 2: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (*abgewandelt aus Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

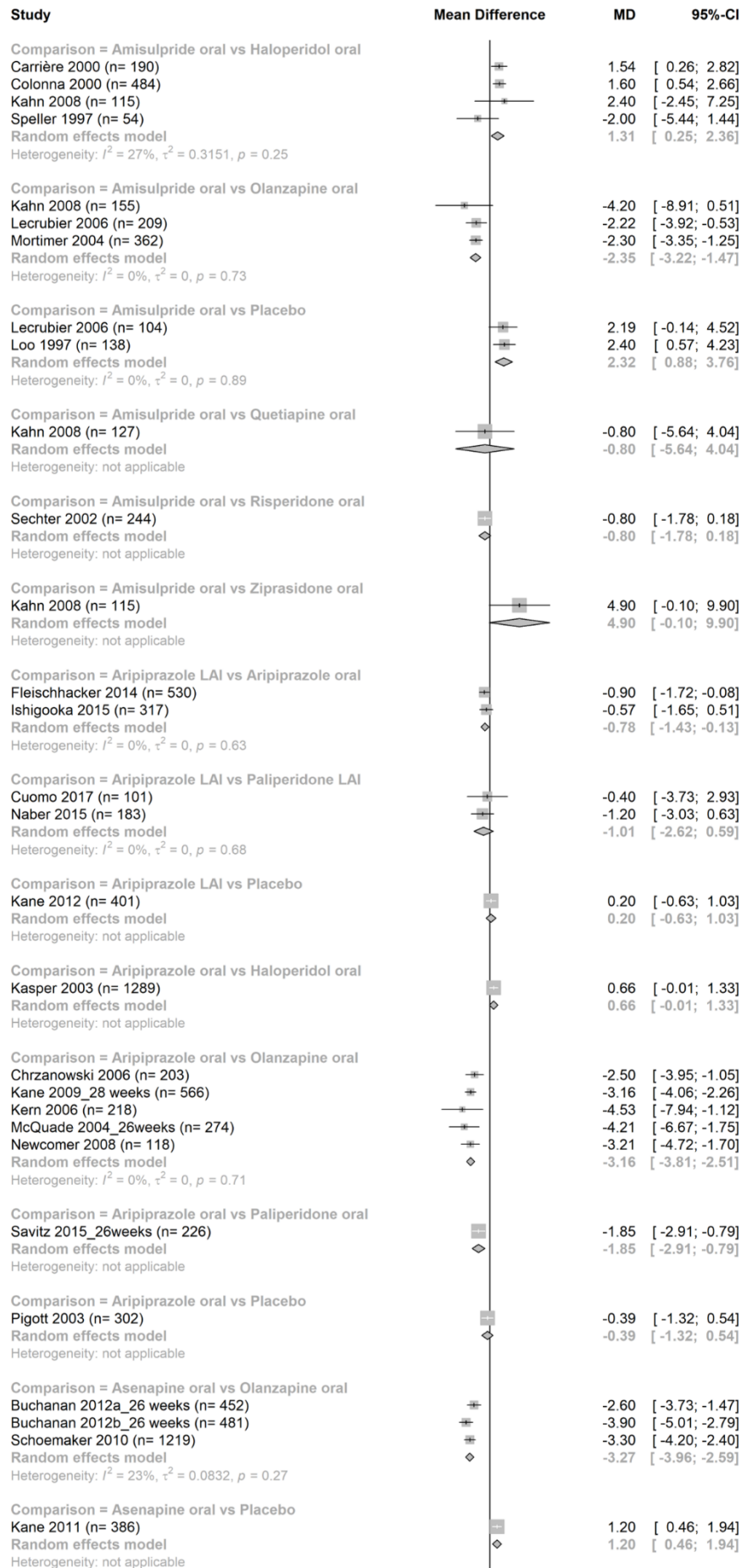


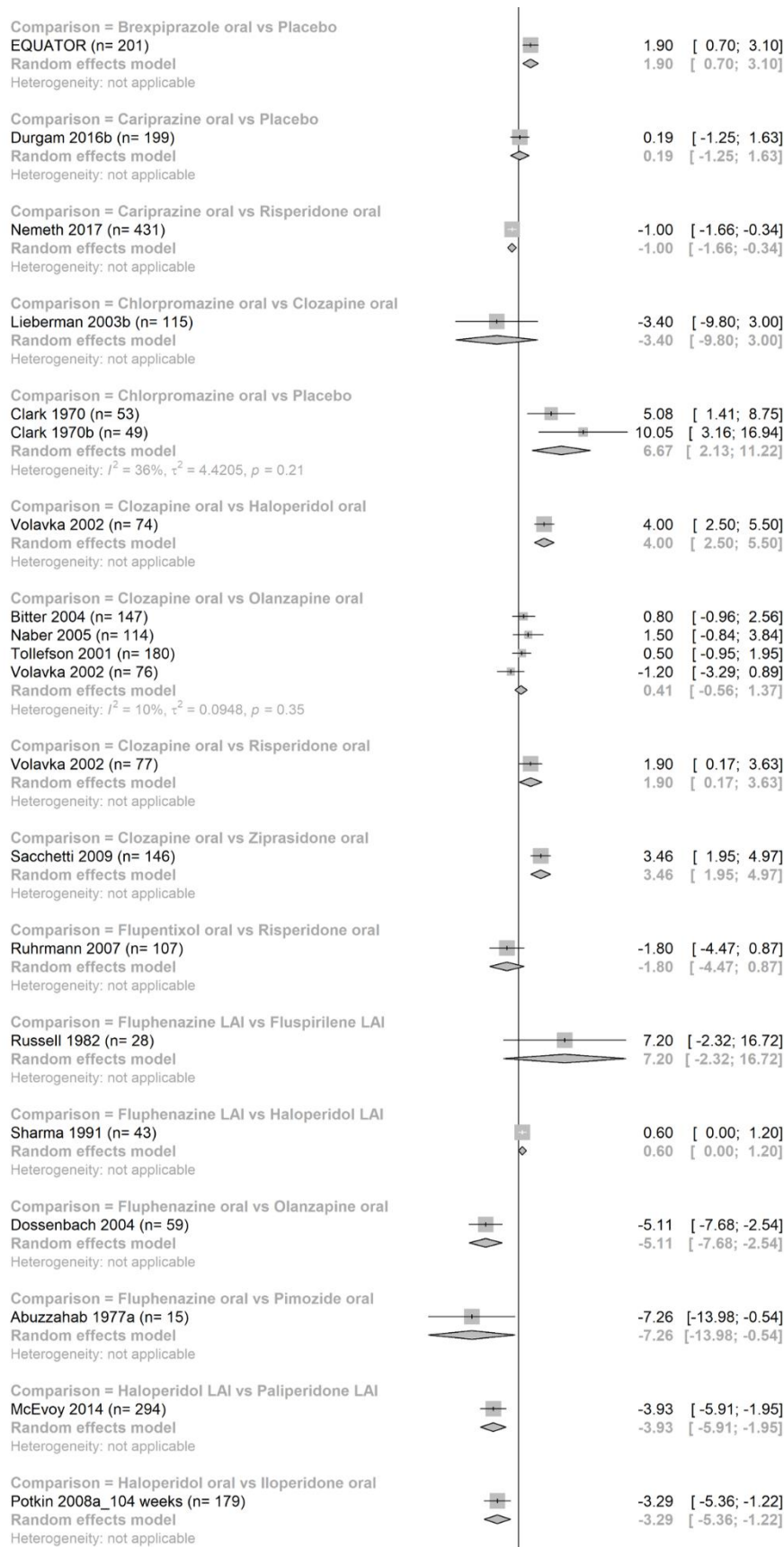
Die mittels Netzwerk-Metaanalyse berechneten Effektschätzer der Antipsychotika gegenüber Placebo werden als Mittelwertdifferenz (MD) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben. Die Teilnehmerzahl pro Medikamentenvergleich wird als n angegeben. Das Vertrauen in die Effektschätzer wurde mithilfe der CINeMA-Methode bewertet und mittels der Linienfarben dargestellt, wobei Blau für moderates Vertrauen und Orange für geringes Vertrauen steht. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt.

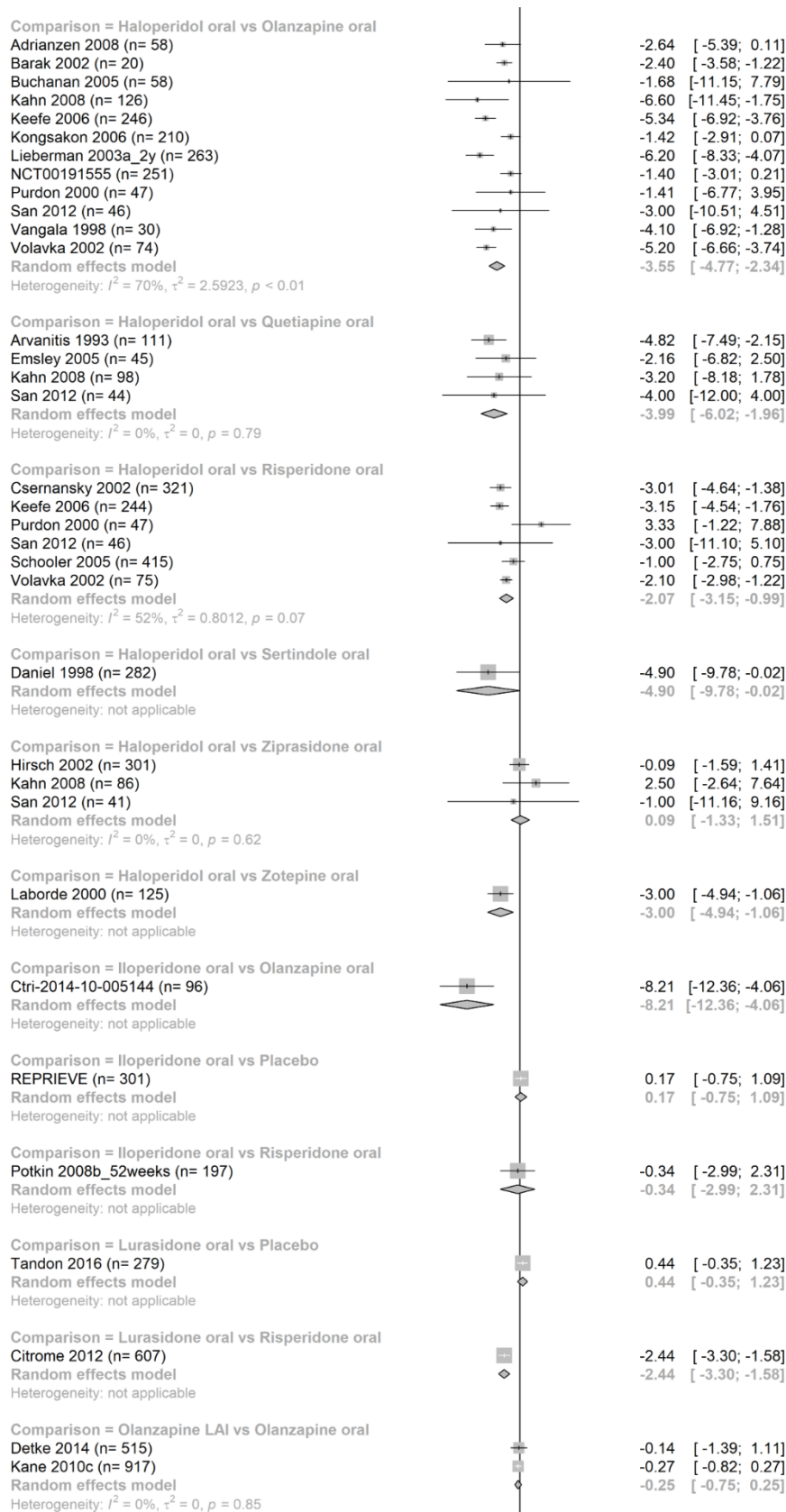


*Die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse werden in der linken unteren Hälfte und die Effektschätzer der paarweisen Metaanalysen in der rechten oberen Hälfte dargestellt. Jede Zelle enthält die Mittelwertdifferenz und das entsprechende 95%-Glaubwürdigkeitsintervall eines Vergleichs (Behandlung in der Spalte gegen Behandlung in der Zeile für die Netzwerk-Metaanalyse; Behandlung in der Zeile gegen Behandlung in der Spalte für die paarweise Metaanalyse). Fettgedruckt sind die 95%-Glaubwürdigkeitsintervall, die 0 ausschließen. Das Vertrauen in die Effektschätzer wurde mithilfe der CINeMA-Methode bewertet und mittels der Hintergrundfarben der Zellen wiedergegeben, wobei Blau für mäßiges Vertrauen, Orange für geringes Vertrauen und Rot für sehr geringes Vertrauen steht. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt.*

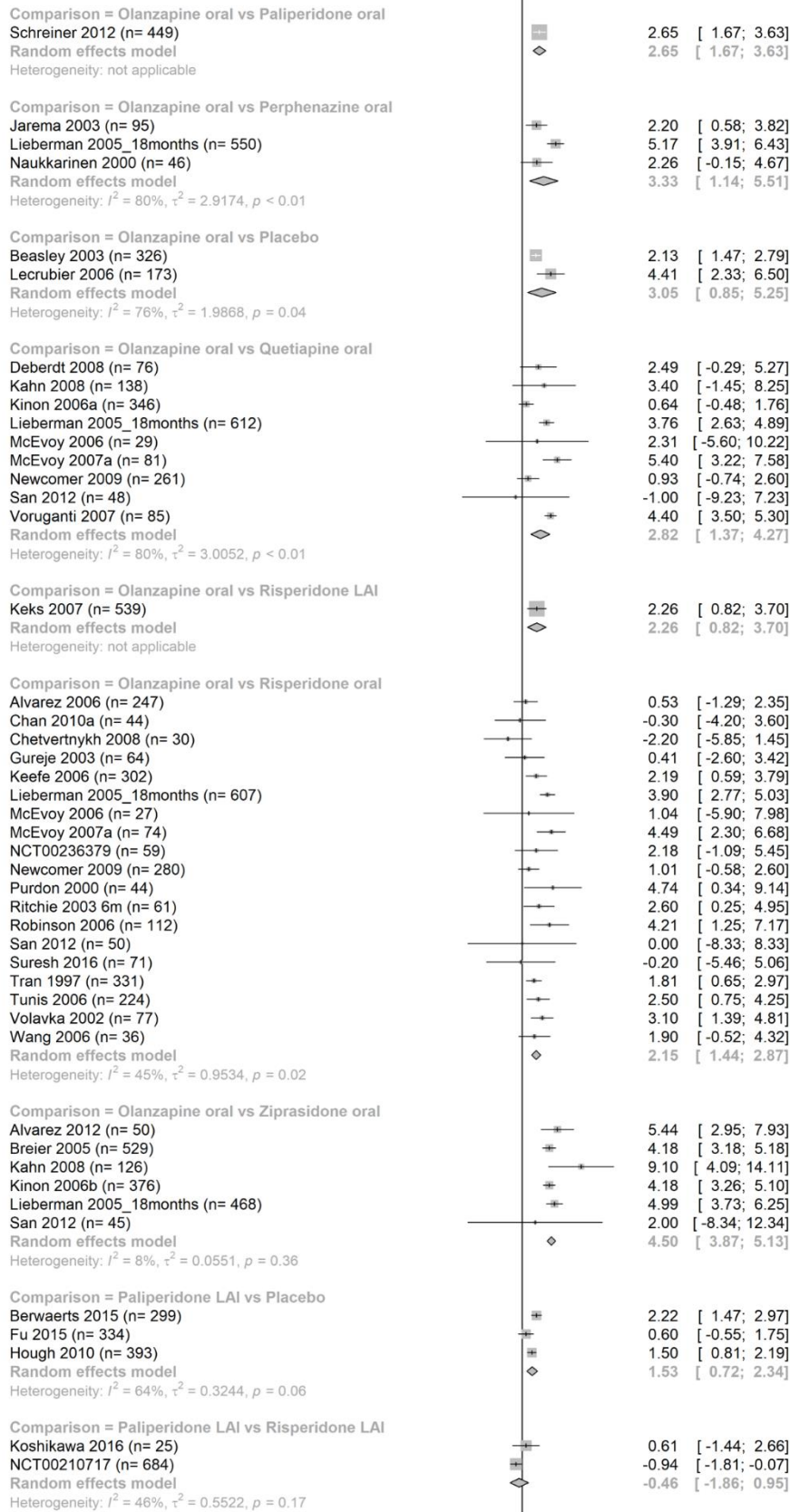
Abbildung 3: Forest plot paarweiser Vergleiche für den Hauptergebnisparameter Gewichtszunahme (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

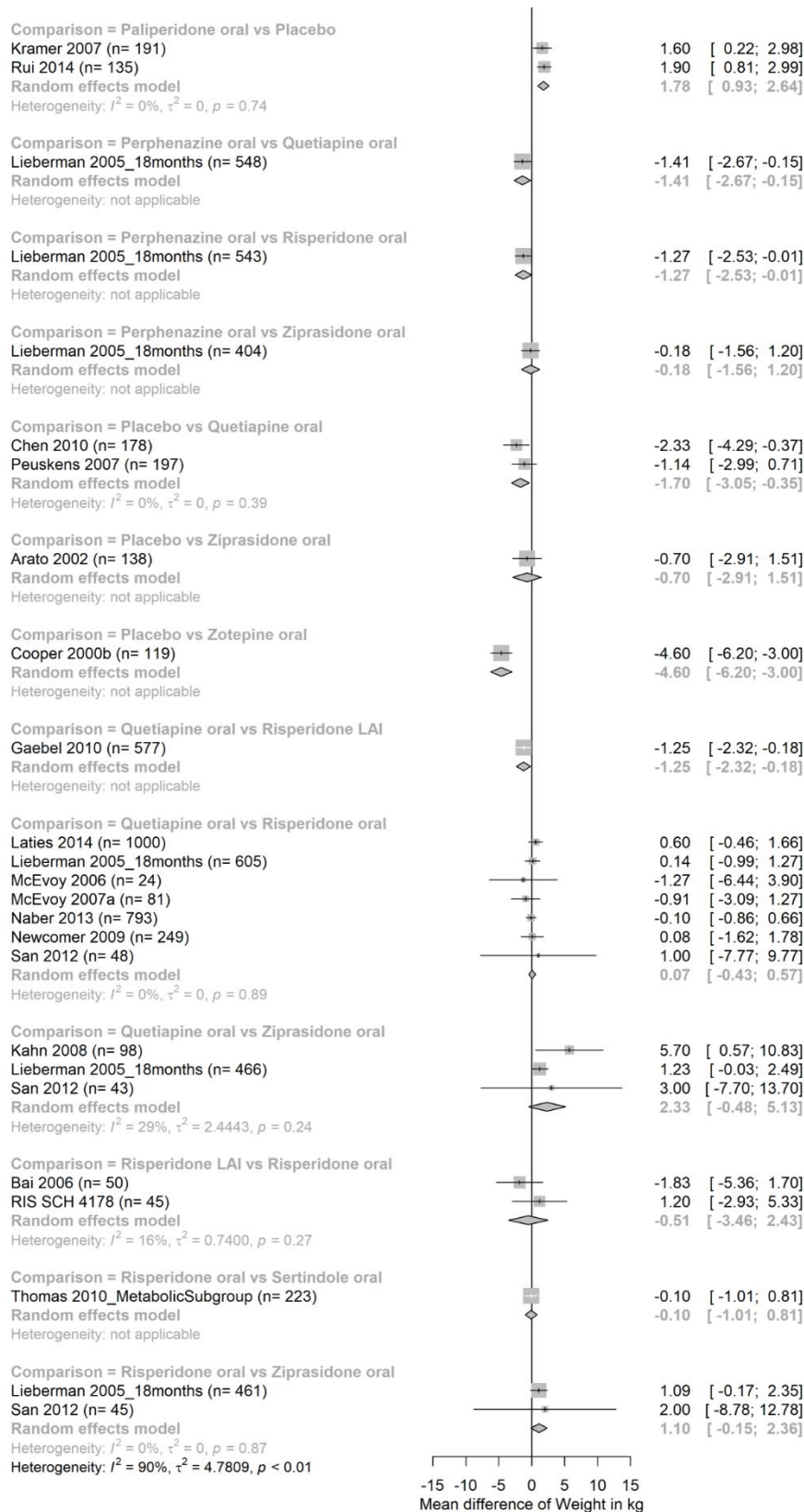












Paarweise Metaanalysen, geordnet nach dem untersuchten Medikamentenvergleich in alphabetischer Reihenfolge. Bei der paarweisen Metaanalyse wird für alle Studien eines



Medikamentenvergleichs eine Effektgröße hier Mittelwertdifferenz (MD) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.

Tabelle 10: Inkonsistenzbeurteilung für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnisparameter	Studienanzahl (Vergleiche) [Interventionen]	Inkonsistente Vergleiche von abtrennbaren Vergleichen (%) (SIDE-Test $p < 0.10$ )	p-Wert des Design-by-treatment Tests	Gesamtbeurteilung der Inkonsistenz
Gewichtszunahme	110 (57) [29]	5 von 57 (8,8%)	0,471	Kein Hinweis auf Inkonsistenz

Tabelle 11: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnis	Common- $\tau$ geschätzt in NMA (Bayesianische Methode)	Als Vergleich verwendete Ergebnisart	Empirische Vorhersageverteilung von $\tau$	Lage von Common- $\tau$ in Bezug auf die Quartile der empirischen Vorhersageverteilung	Gesamtbeurteilung der Heterogenität
Kontinuierlich	Durchschnittswert	From Rhodes et al. (Rhodes et al. 2015)	Median (IQR)		
Gewichtszunahme (MD [kg])	0,82	Kein Vergleichsparameter verfügbar			
Gewichtszunahme (SMD)	0,15	Biologischer Marker	0,16 (IQR 0,06; 0,44)	Zwischen 25% und 50% Quartile	gering bis moderat

Tabelle 12: Heterogenitätsbeurteilung - Vergleich Glaubwürdigkeits- mit Vorhersageintervall für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Medikament	Mittelwertdifferenz	Untere Grenze des Glaubwürdigkeitsintervalls	Obere Grenze des Glaubwürdigkeitsintervalls	Untere Grenze des Vorhersageintervalls	Obere Grenze des Vorhersageintervalls	Beurteilung CINeMA folgend
Fluspirilen LAI	-9,13	-19,02	1,43	-19,503	1,565	Unbedenklich
Haloperidol LAI	-2,53	-5,32	0,26	-5,679	0,624	Unbedenklich
Fluphenazin LAI	-1,94	-5,24	1,37	-5,478	1,67	Unbedenklich
Fluphenazin oral	-1,3	-4,45	1,93	-4,831	2,229	Etwas bedenklich
Ziprasidone oral	-0,16	-1,15	0,84	-2,074	1,742	Etwas bedenklich
Haloperidol oral	-0,01	-0,81	0,8	-1,811	1,843	Unbedenklich
Placebo	0					
Lurasidone oral	-0,06	-1,4	1,31	-2,135	2,08	Höchst bedenklich
Aripiprazol LAI	0	-1,08	1,08	-1,958	2,003	Etwas bedenklich
Flupentixol oral	0,1	-3,08	3,35	-3,515	3,674	Unbedenklich
Aripiprazol oral	0,41	-0,4	1,28	-1,429	2,278	Etwas bedenklich
Perphenazin oral	0,61	-0,76	2,01	-1,498	2,748	Unbedenklich
Cariprazin oral	0,62	-0,82	2,05	-1,568	2,813	Unbedenklich
Asenapin oral	0,73	-0,32	1,81	-1,228	2,683	Etwas bedenklich
lloperidon oral	0,78	-0,56	2,15	-1,357	2,923	Unbedenklich
Amisulprid oral	1,43	0,45	2,41	-0,461	3,348	Etwas bedenklich
Paliperidon LAI	1,43	0,55	2,33	-0,432	3,294	Etwas bedenklich
Quetiapin oral	1,59	0,79	2,42	-0,191	3,439	Etwas bedenklich
Paliperidon oral	1,73	0,7	2,78	-0,206	3,684	Etwas bedenklich
Brexpiprazol oral	1,91	-0,13	3,94	-0,735	4,492	Unbedenklich
Risperidon oral	1,87	1,12	2,65	0,1	3,728	Unbedenklich
Risperidon LAI	2	0,85	3,16	-0,006	4,007	Etwas bedenklich
Sertindol oral	2,3	0,43	4,31	-0,151	4,877	Etwas bedenklich
Olanzapin LAI	3,6	2,12	5,12	1,422	5,815	Etwas bedenklich
Pimozid oral	6,16	-1,78	13,74	-2,001	13,705	Etwas bedenklich
Zotepin oral	3,87	2,14	5,58	1,492	6,293	Etwas bedenklich
Olanzapin oral	3,82	3,15	4,5	2,084	5,618	Unbedenklich
Clozapin oral	4,21	3,03	5,42	2,195	6,289	Unbedenklich
Chlorpromazin oral	5,13	1,98	8,3	1,53	8,559	Unbedenklich

Tabelle 13: Ergebnisse der Netzwerk-Metaregressionen für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (*abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

Analyse	Moderator	B	Glaubwürdigkeitsintervall (CrI) von B	Common- $\tau$ (MD)	Glaubwürdigkeitsintervall (CrI) von common- $\tau$
NMA	-	-	-	0,82	
NMR	Alter der Teilnehmer zu Studienbeginn (Jahre)	0,02	-0,10; 0,14	0,81	0,58; 1,08
NMR	Geschlechterverteilung (Frauenanteil)	-2,05	-7,13; 3,22	0,78	0,54; 1,05
NMR	Ethnie (Prozentualer Anteil People of Color)	0,03	-0,02; 0,08	0,51	0,14; 0,86
NMR	Ethnie (Prozentualer Anteil weiße Hautfarbe)	-0,02	-0,05; 0,01	0,61	0,33; 0,92
NMR	Lebenszeit-Exposition mit Antipsychotika (Jahre)	0,06	-0,11; 0,23	0,78	0,53; 1,09
NMR	Gesponserte Studienarme (ja/nein)	0,45	0,01; 0,89	0,65	0,17; 0,99
NMR	Studiendauer (Wochen)	-0,03	-0,07; 0,02	0,84	0,59; 1,12
NMR	Gewicht der Teilnehmer zu Studienbeginn (kg)	-0,04	-0,14; 0,06	0,78	0,52; 1,07

Abbildung 4: Vergleichsadjustiertes Trichterdiagramm ("comparison-adjusted funnel plot") für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (*aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

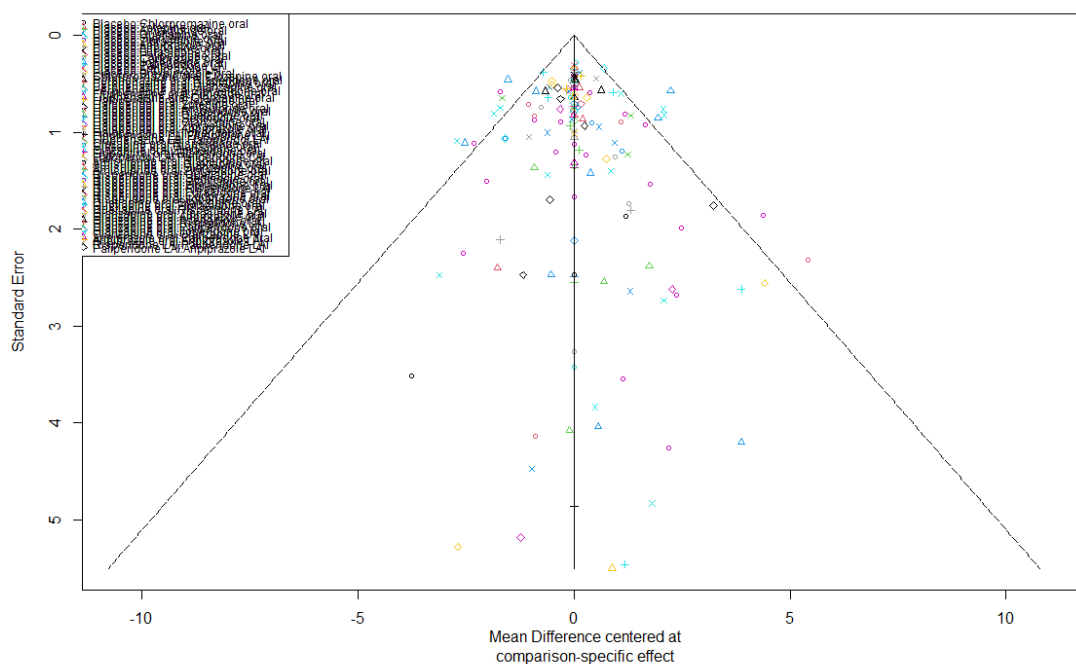


Abbildung 5: Konturverstärktes Trichterdiagramm (“contour-enhanced funnel plot”) - Antipsychotika versus Placebo für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

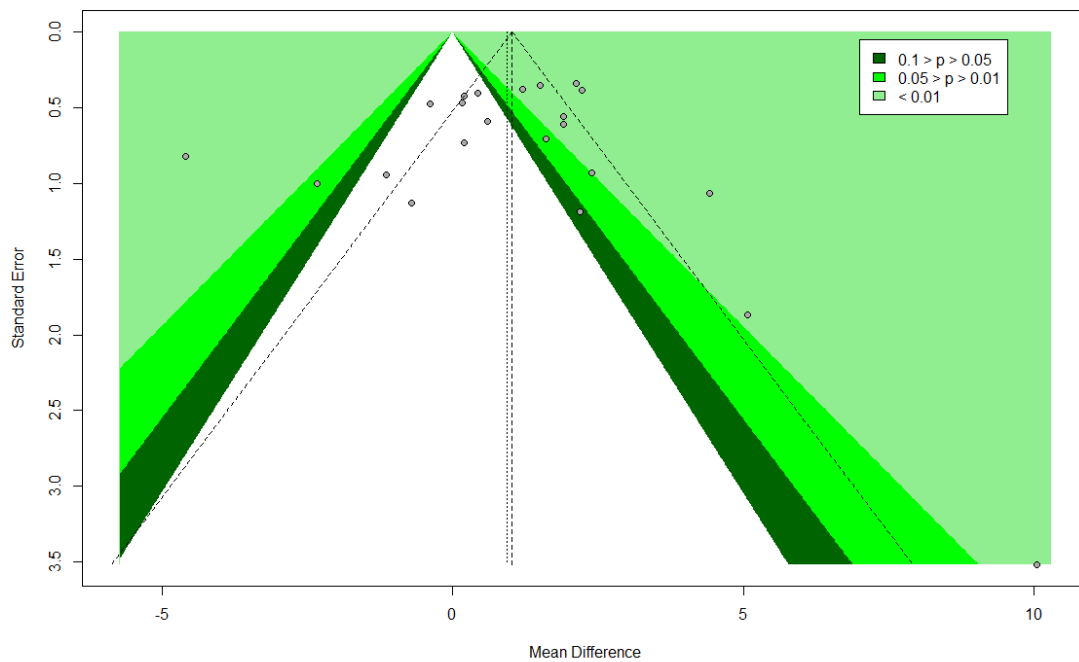


Tabelle 14: Egger Test für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Linear regression test of funnel plot asymmetry			
Test result: $t = -0.31$ , $df = 20$ , <b>p-value = 0.7588</b>			
Sample estimates:			
bias	se.bias	intercept	se.intercept
<b>-0.4085</b>	1.3125	1.2278	0.2
Details:			
- multiplicative residual heterogeneity variance ( $\tau^2 = 6.8836$ )			
- predictor: standard error			
- weight: inverse variance			
- reference: Egger et al. (1997), BMJ			

Abbildung 6: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

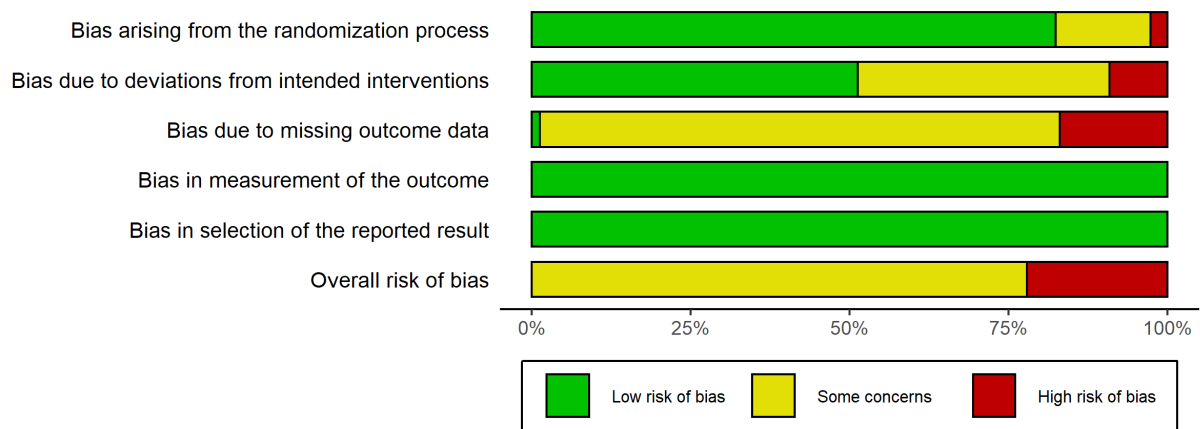


Tabelle 15: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Studie	Vergleich	Randomisierungsprozess	Abweichungen von geplanten Interventionen	Fehlende Ergebnisdaten	Erhebung der untersuchten Parameter	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Gesamtbeurteilung
Abuzzahab 1977a	Fluphenazine oral vs Pimozide oral	Unclear	High	High	Low	Low	High
Adrianzen 2008	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Unclear	High	Unclear	Low	Low	High
Alvarez 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Alvarez 2012	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Arato 2002	Placebo vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Arvanitis 1993	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Bai 2006	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Barak 2002	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Beasley 2003	Olanzapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Berwaerts 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Bitter 2004	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Breier 2005	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Buchanan 2005	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Buchanan 2012a_26 weeks	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Buchanan 2012b_26 weeks	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Carrière 2000	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Chan 2010a	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	High	High	Low	Low	High
Chen 2010	Placebo vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

Chetvernykh 2008	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	High	High	Low	Low	High
Chrzanowski 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Citrome 2012	Lurasidone oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Clark 1970	Chlorpromazine oral vs Placebo	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Clark 1970b	Chlorpromazine oral vs Placebo	Unclear	High	High	Low	Low	High
Colonna 2000	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Cooper 2000b	Placebo vs Zotepine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Csernansky 2002	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Ctri-2014-10-005144	lloperidone oral vs Olanzapine oral	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Cuomo 2017	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Daniel 1998	Haloperidol oral vs Sertindole oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Deberdt 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Detke 2014	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Dossenbach 2004	Fluphenazine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Durgam 2016b	Cariprazine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Emsley 2005	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
EQUATOR	Brexpiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Fleischhacker 2014	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Fu 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Gaebel 2010	Quetiapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Gureje 2003	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Hirsch 2002	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Hough 2010	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Ishigooka 2015	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Jarema 2003	Olanzapine oral vs Perphenazine oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2009_28 weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2010c	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2011	Asenapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kane 2012	Aripiprazole depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kasper 2003	Aripiprazole oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keks 2007	Olanzapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kern 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

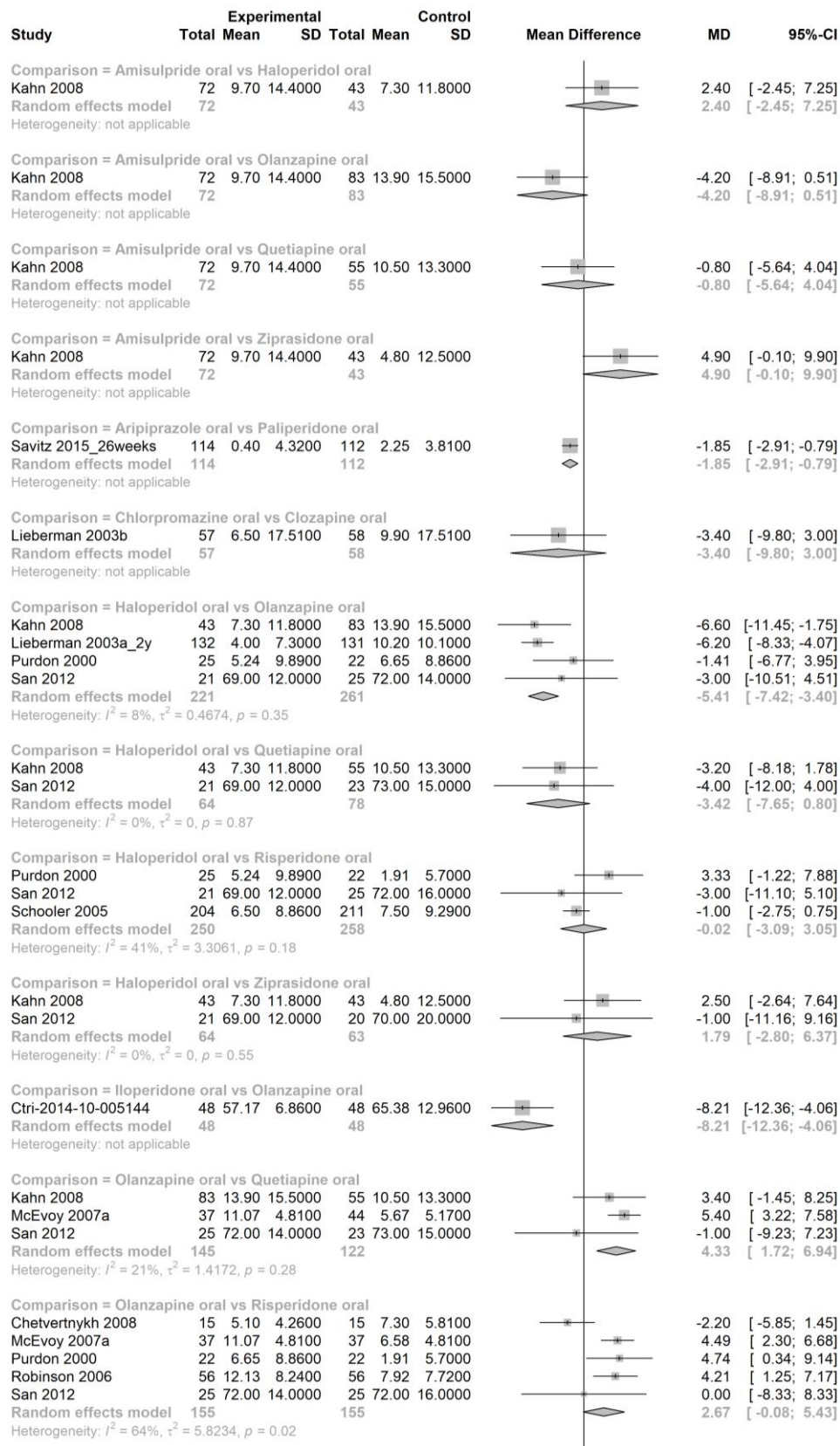
Kinon 2006a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006b	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kongsakon 2006	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Koshikawa 2016	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kramer 2007	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Laborde 2000	Haloperidol oral vs Zolpidem oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Laties 2014	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Lecrubier 2006	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lecrubier 2006	Amisulpride oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Lecrubier 2006	Olanzapine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2003a_2y	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2003b	Chlorpromazine oral vs Clozapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Perphenazine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Loo 1997	Amisulpride oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2014	Haloperidol depot vs Paliperidone depot	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McQuade 2004_26weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Mortimer 2004	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Naber 2005	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Naber 2013	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Naber 2015	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Naukkarinen 2000	Olanzapine oral vs Perphenazine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00191555	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00210717	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00236379	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Nemeth 2017	Cariprazine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2008	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	High	High	Low	Low	High

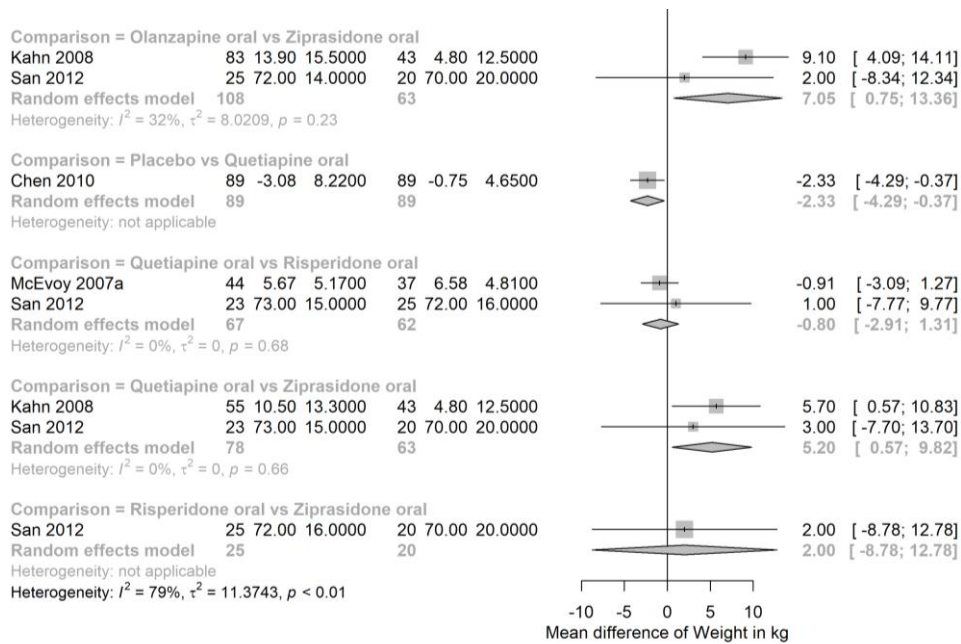
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Newcomer 2009	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Peuskens 2007	Placebo vs Quetiapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Pigott 2003	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Potkin 2008a_104 weeks	Haloperidol oral vs Iloperidone oral	High	Low	High	Low	Low	High
Potkin 2008b_52weeks	Iloperidone oral vs Risperidone oral	High	Low	High	Low	Low	High
Purdon 2000	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Purdon 2000	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Purdon 2000	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
REPRIEVE	Iloperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
RIS SCH 4178	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Ritchie 2003 6m	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Robinson 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Unclear	High	Low	Low	High
Ruhrmann 2007	Flupentixol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Rui 2014	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Russell 1982	Fluphenazine depot vs Fluspirilene depot	Unclear	High	High	Low	Low	High
Sacchetti 2009	Clozapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
San 2012	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
San 2012	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Savitz 2015_26weeks	Aripiprazole oral vs Paliperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schoemaker 2010	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schooler 2005	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schreiner 2012	Olanzapine oral vs Paliperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Sechter 2002	Amisulpride oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Sharma 1991	Fluphenazine depot vs Haloperidol depot	Unclear	High	Unclear	Low	Low	High
Speller 1997	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Suresh 2016	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	High	Low	Low	High
Tandon 2016	Lurasidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Thomas 2010_MetabolicSubgroup	Risperidone oral vs Sertindole oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Tollefson 2001	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Tran 1997	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Tunis 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	High	Low	Low	High
Vangala 1998	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Volavka 2002	Clozapine oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear



Volavka 2002	Clozapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Voruganti 2007	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	High	High	Low	Low	High
Wang 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear

Abbildung 7: Forest plot paarweiser Vergleiche für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme von Studienteilnehmern mit geringer Antipsychotika-Vorexposition





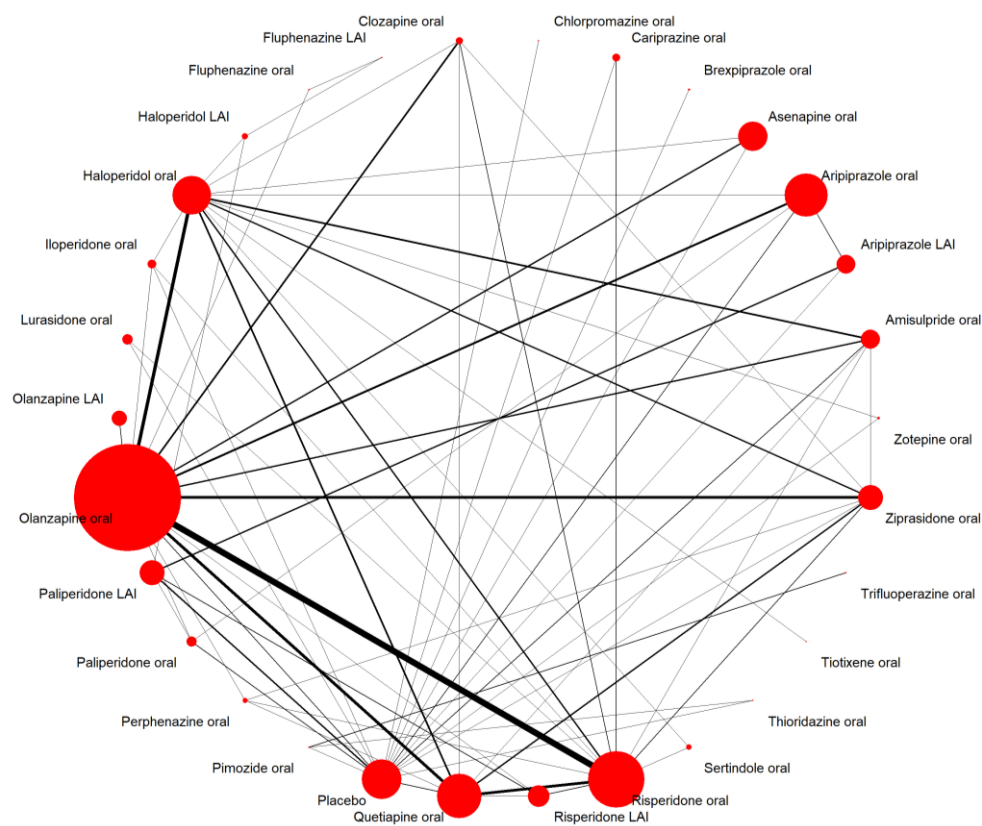
*Paarweise Metaanalysen, geordnet nach dem untersuchten Medikamentenvergleich in alphabetischer Reihenfolge. Bei der paarweisen Metaanalyse wird für alle Studien eines Medikamentenvergleichs eine Effektgröße hier Mittelwertdifferenz (MD) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.*

### 3.4 Sekundäre Ergebnisparameter

#### 3.4.1 "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme"

Für den sekundären Ergebnisparameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" liegen Daten zu 106 Studien vor, die insgesamt über 29 Antipsychotika oder Antipsychotikadarreichungsformen und 31519 Teilnehmer berichten. Für die Antipsychotika Olanzapin und Risperidon war die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer am größten.

Abbildung 8: Netzwerk-Graph zu "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Der sekundäre Ergebnisparameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" bildet wie der primäre Ergebnisparameter die Gewichtszunahme ab, jedoch nicht wie dieser als kontinuierlicher Parameter, sondern als dichotomer Parameter, das bedeutet, er kann lediglich zwei Ausprägungen annehmen: Gewichtszunahme ja oder nein. Für alle neueren Antipsychotika gibt es Daten zur Gewichtszunahme sowohl als kontinuierlicher als auch dichotomer Parameter. Dies ist nicht der Fall für ältere Antipsychotika: Während es für Flupentixol und langwirksames

Fluspirilen i.m. nur Daten für die kontinuierliche Gewichtszunahme gibt, werden Thioridazin, Trifluoperazin und Tiotixen nur als dichotome Parameter berichtet.

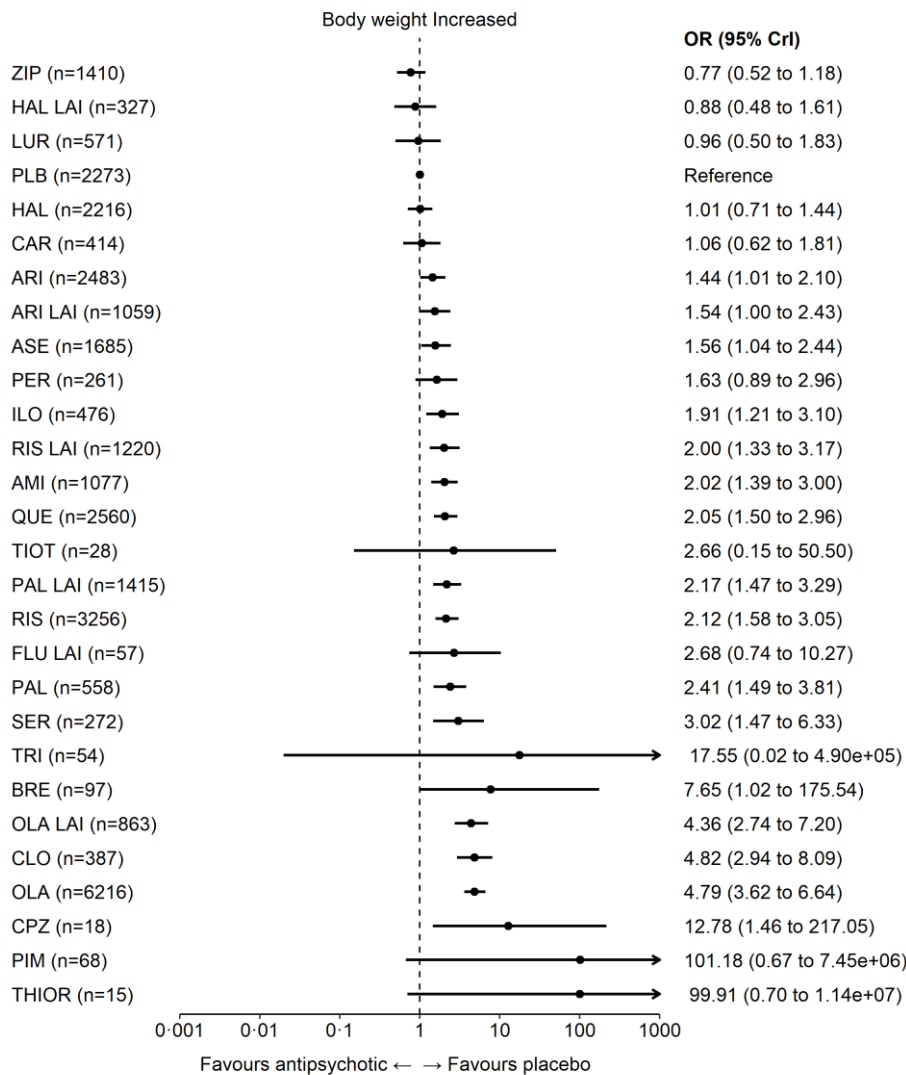
Die Effektschätzer sind für Fluphenazin mit einer Odds Ratio von 0,00 (95%-CrI 0,00 bis 0,07) und für Zotepin mit einer Odds Ratio von 2493,60 (95%-CrI 26,34 bis 616036,25) extrem und dadurch bedingt, dass keine korrekte Modellierung möglich ist, da in allen Studien zu diesen Antipsychotika bei mindestens einem Interventionsarm keine Ereignisse auftraten. Werden diese beiden Antipsychotika nicht berücksichtigt, reicht die Odds Ratio von 0,77 (95%-CrI 0,52 bis 1,18) für Ziprasidon, was einem geringeren oder ähnlichen Risiko der Gewichtszunahme als Placebo entspricht, bis 99,91 für Thioridazin, was einem deutlich erhöhten Risiko für eine Gewichtszunahme unter Thioridazin entspräche. Hierbei ist aber zu beachten, dass für Thioridazin mit 15 eingeschlossenen Studienteilnehmern nur sehr wenig direkte Evidenz vorlag und daher aufgrund der großen Unsicherheit des Effektschätzers die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Aufgrund geringer Studienteilnehmerzahl sind auch die Effektschätzer von Tiotixen, Trifluoperazin, Chlorpromazin und Pimozid nicht oder nur eingeschränkt interpretierbar.

Insgesamt ist die Risikostratifizierung der Antipsychotika bezüglich Gewichtszunahme für den primären Ergebnisparameter kontinuierliche Gewichtszunahme und dem sekundären Ergebnisparameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" sehr ähnlich und spricht für die Robustheit der Daten. Ziprasidon, Haloperidol in beiden Darreichungsformen, Lurasidon und Cariprazin sind vergleichbar mit Placebo und die restlichen Antipsychotika zeigen wie in Abbildung 9 und Tabelle 16 zu sehen ein erhöhtes Risiko bezüglich Gewichtszunahme gegenüber Placebo. In Abbildung 10 sind die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dargestellt.

Bei 11,3% inkonsistenter Vergleiche im SIDE-Test wurde ein geringer Hinweis auf das Vorliegen von Inkonsistenz gesehen (Tabelle 17). Die Heterogenität wird im Vergleich zu empirischen Verteilungen als gering gewertet (Tabelle 18).

Wird für Studien mit mehreren Studienarmen und somit mehreren Antipsychotikavergleichen das schlechteste Gesamturteil verwendet, zeigte sich in der Gesamtbeurteilung des Risk of Bias ein mittleres Risiko für 74% der Studien und ein hohes Risiko für 26% der Studien. Die detaillierte Bewertung für jede Studie, wobei bei Studien mit mehreren Studienarmen jeder Medikamentenvergleich einzeln aufgeführt ist, findet sich in Tabelle 19 und eine Übersicht in Abbildung 11.

Abbildung 9: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



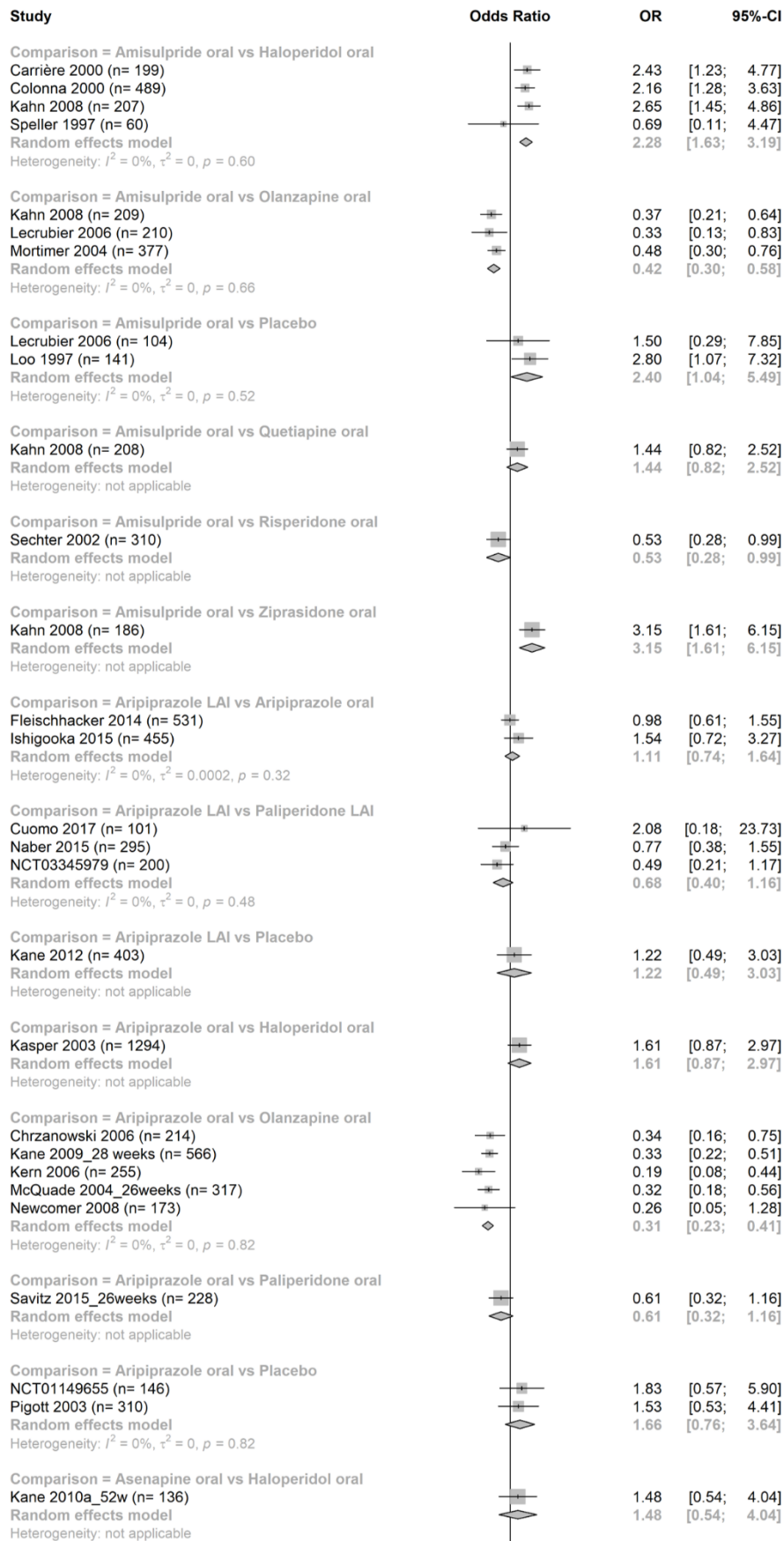
Die mittels Netzwerk-Metaanalyse berechneten Effektschätzer der Antipsychotika gegenüber Placebo werden als Odds Ratio (OR) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt. Die Teilnehmerzahl pro Medikamentenvergleich wird als n angegeben. Um die Ergebnisse besser präsentieren zu können, wurde Fluphenazin und Zotepin nicht dargestellt.

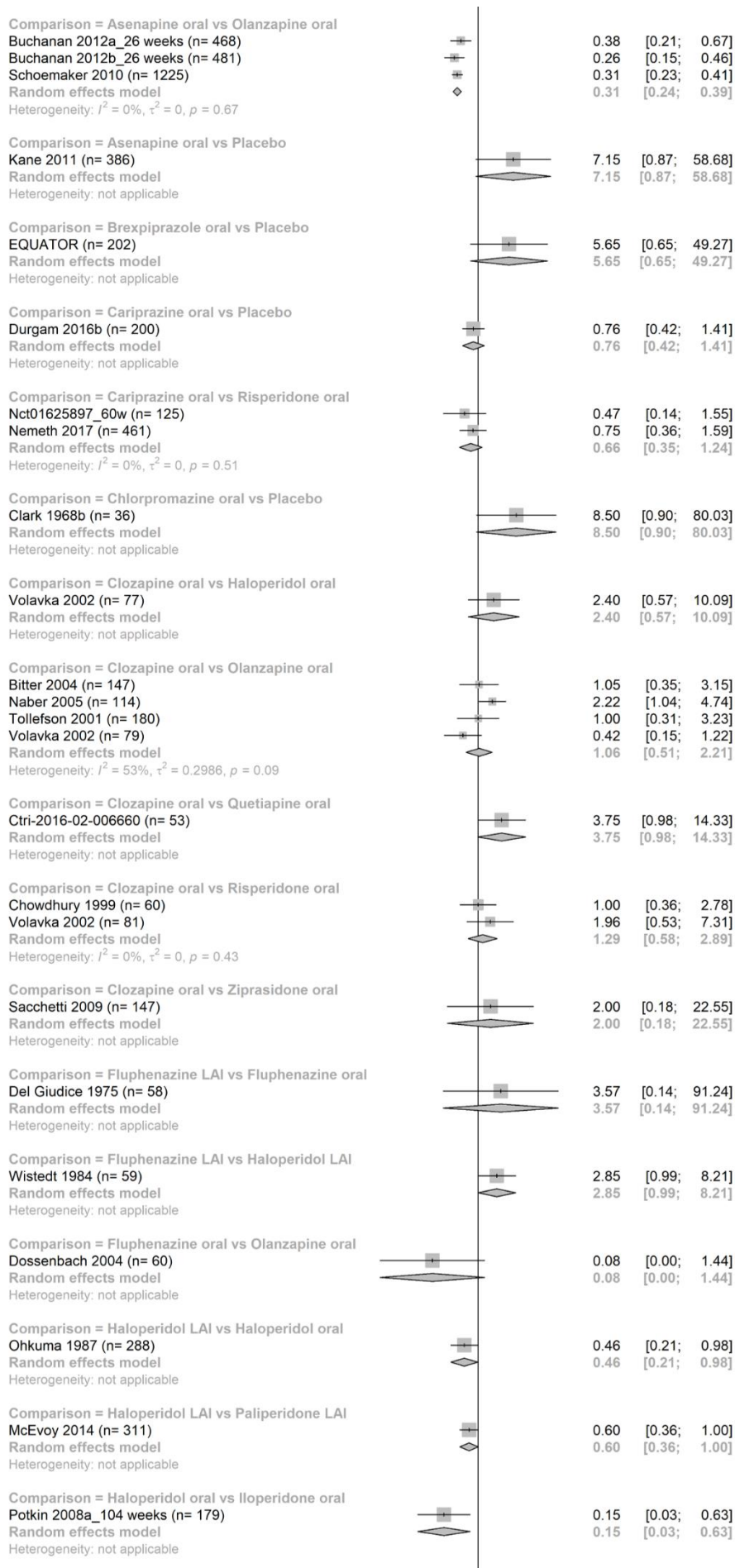


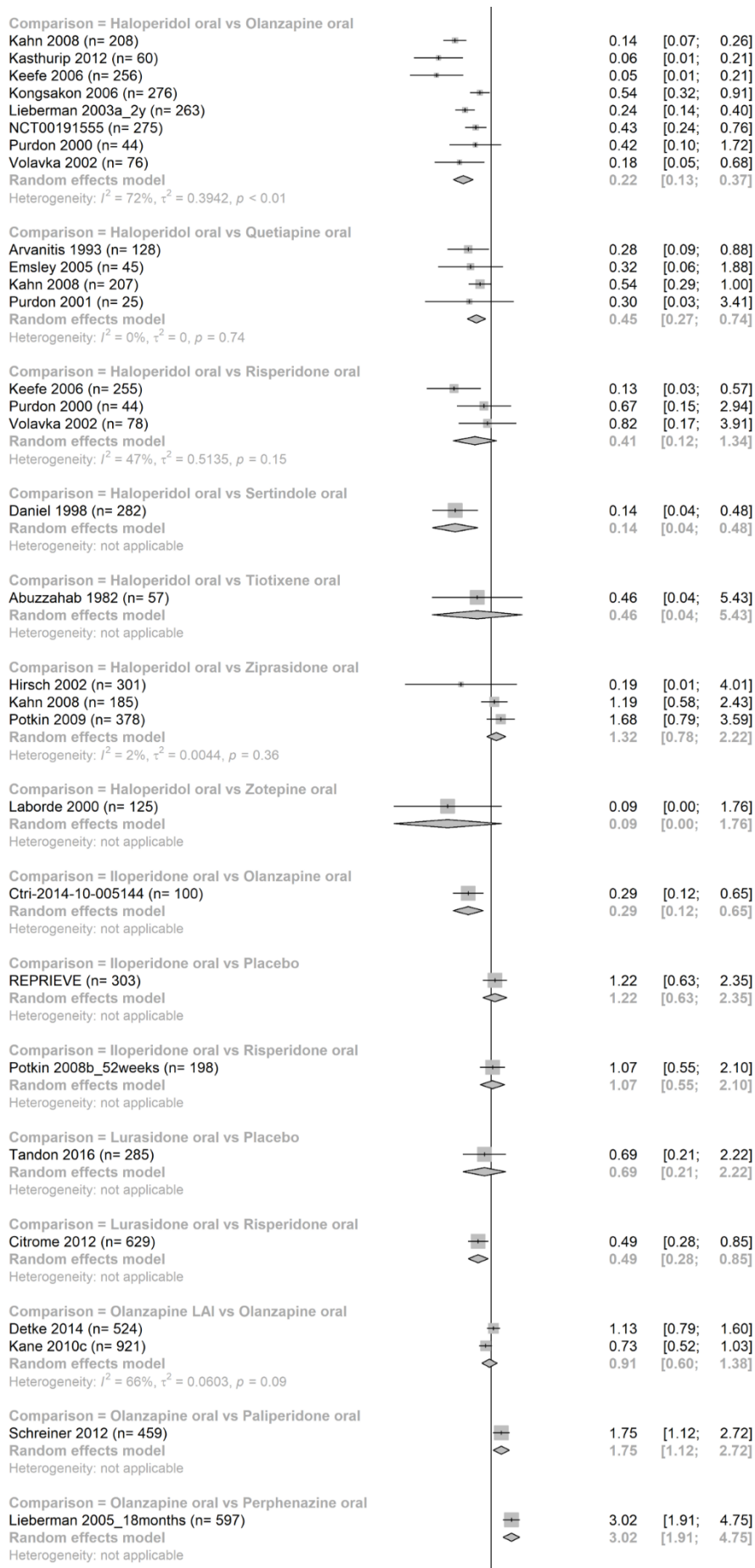
*Die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse werden in der linken unteren Hälfte und die Effektschätzer der paarweisen Metaanalysen in der rechten oberen Hälfte dargestellt. Jede Zelle enthält die Odds Ratio und das entsprechende 95%-Glaubwürdigkeitsintervall eines Vergleichs (Behandlung in der Spalte gegen Behandlung in der Zeile für die Netzwerk-Metaanalyse; Behandlung in der Zeile gegen Behandlung in der Spalte für die paarweise Metaanalyse). Fettgedruckt sind die 95%-Glaubwürdigkeitsintervall, die 1 ausschließen. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt.*

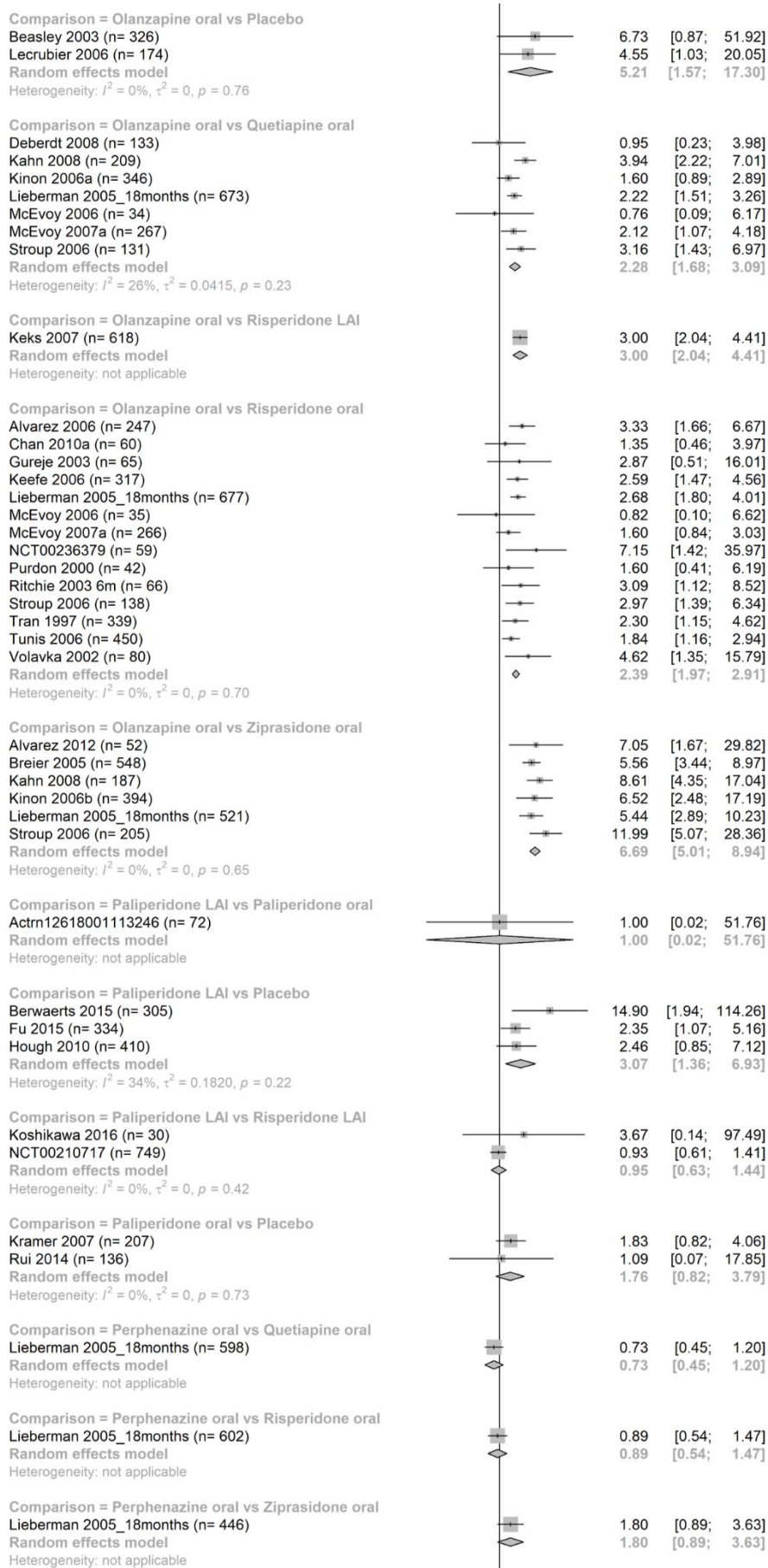


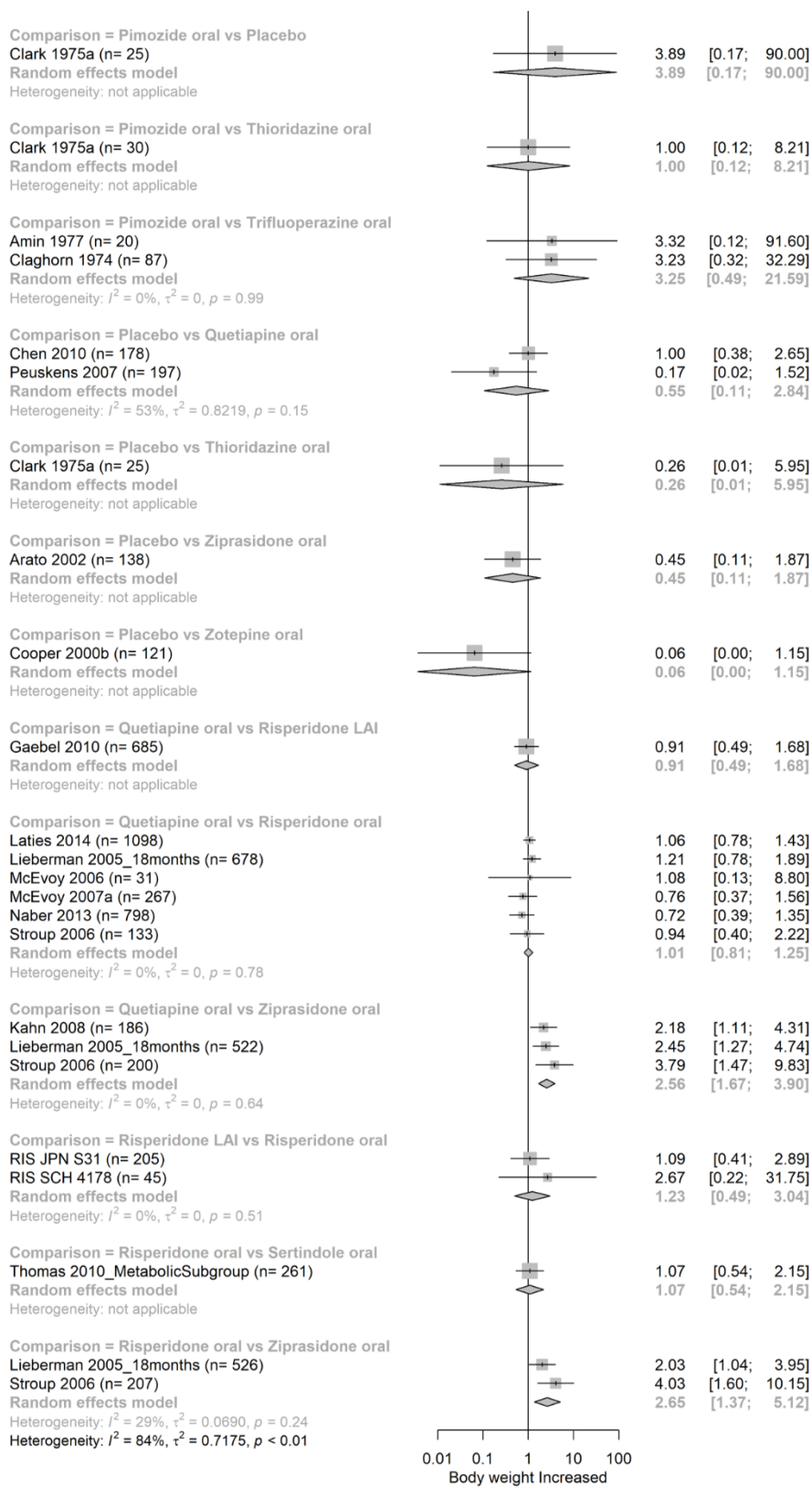
Abbildung 10: Forest plot paarweiser Vergleiche für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))











Paarweise Metaanalysen, geordnet nach dem untersuchten Medikamentenvergleich in alphabetischer Reihenfolge. Bei der paarweisen Metaanalyse wird für alle Studien eines



Medikamentenvergleichs eine Effektgröße hier Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.

Tabelle 17: Inkonsistenzbeurteilung für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnisparameter	Studienanzahl (Vergleiche) [Interventionen]	Inkonsistente Vergleiche von abtrennbaren Vergleichen (%) (SIDE-Test $p < 0.10$ )	p-Wert des Design-by-treatment Tests	Gesamtbeurteilung der Inkonsistenz
Dichotome Gewichtszunahme	106 (62) [30]	7 von 62 (11,3%)	0,189	Geringer Hinweis auf Inkonsistenz

Tabelle 18: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnis	Common- $\tau$ geschätzt in NMA (Bayesianische Methode)	Als Vergleich verwendete Ergebnisart	Empirische Vorhersageverteilung von $\tau$	Lage von Common- $\tau$ in Bezug auf die Quartile der empirischen Vorhersageverteilung	Gesamtbeurteilung der Heterogenität
Dichotom	Durchschnittswert	Von Turner et al. (Turner et al. 2015)	Median (IQR)		
Gewichtszunahme (OR)	0,175	Nebenwirkungsparameter	0,35 (IQR 0,21; 0,60)	Unter der 25% Quartile	gering

Abbildung 11: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

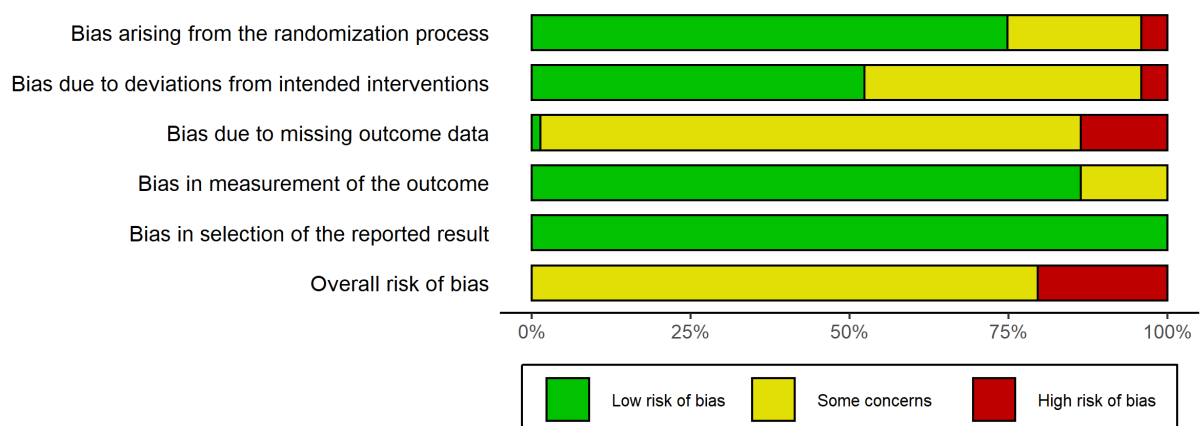


Tabelle 19: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Studie	Vergleich	Randomisierungsprozess	Abweichungen von geplanten Interventionen	Fehlende Ergebnisdaten	Erhebung der untersuchten Parameter	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Gesamtbewertung
Abuzzahab 1982	Haloperidol oral vs Tiotixene oral	Unclear	High	Unclear	Low	Low	High
Actrn12618001113246	Paliperidone depot vs Paliperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Alvarez 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Alvarez 2012	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Amin 1977	Pimozide oral vs Trifluoperazine oral	Unclear	High	Unclear	Low	Low	High
Arato 2002	Placebo vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Arvanitis 1993	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Beasley 2003	Olanzapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Unclear	Low	High
Berwaerts 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Bitter 2004	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Breier 2005	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Buchanan 2012a_26 weeks	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Buchanan 2012b_26 weeks	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Carrière 2000	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Chan 2010a	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Unclear	High	Low	Low	High
Chen 2010	Placebo vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Chowdhury 1999	Clozapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	High
Chrzanowski 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Citrome 2012	Lurasidone oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Claghorn 1974	Pimozide oral vs Trifluoperazine oral	Unclear	Unclear	High	Low	Low	High
Clark 1968b	Chlorpromazine oral vs Placebo	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	High
Clark 1975a	Pimozide oral vs Placebo	Unclear	Unclear	High	Unclear	Low	High
Clark 1975a	Pimozide oral vs Thioridazine oral	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Clark 1975a	Placebo vs Thioridazine oral	Unclear	Unclear	High	Unclear	Low	High
Colonna 2000	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Cooper 2000b	Placebo vs Zotepine oral	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Ctri-2014-10-005144	Iloperidone oral vs Olanzapine oral	High	Unclear	Low	Unclear	Low	High
Ctri-2016-02-006660	Clozapine oral vs Quetiapine oral	High	High	Unclear	Unclear	Low	High
Cuomo 2017	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Daniel 1998	Haloperidol oral vs Sertindole oral	Low	High	High	Low	Low	High
Deberdt 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Del Giudice 1975	Fluphenazine depot vs Fluphenazine oral	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Detke 2014	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Dossenbach 2004	Fluphenazine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Durgam 2016b	Cariprazine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

Emsley 2005	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
EQUATOR	Brexpiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Fleischhacker 2014	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Fu 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Gaebel 2010	Quetiapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Gureje 2003	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Hirsch 2002	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Hough 2010	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Ishigooka 2015	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2009_28 weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2010a_52w	Asenapine oral vs Haloperidol oral	High	Unclear	Unclear	Low	Low	High
Kane 2010c	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2011	Asenapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kane 2012	Aripiprazole depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kasper 2003	Aripiprazole oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kasthurip 2012	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Unclear	Unclear	High	Unclear	Low	High
Keefe 2006	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keks 2007	Olanzapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kern 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006b	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kongsakon 2006	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Koshikawa 2016	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Unclear	High	Unclear	Low	Low	High
Kramer 2007	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Laborde 2000	Haloperidol oral vs Zotepine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Laties 2014	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Lecrubier 2006	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Lecrubier 2006	Amisulpride oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Lecrubier 2006	Olanzapine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Lieberman 2003a_2y	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Perphenazine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear



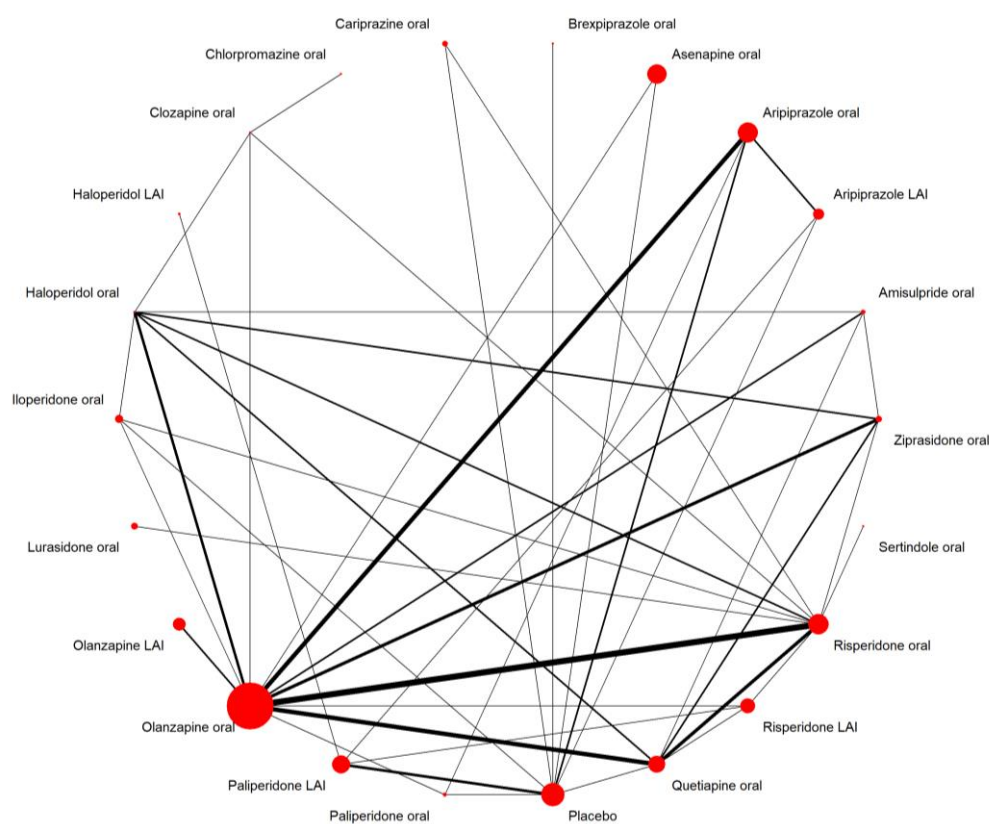
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Loo 1997	Amisulpride oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2014	Haloperidol depot vs Paliperidone depot	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McQuade 2004_26weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Mortimer 2004	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Naber 2005	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Naber 2013	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Naber 2015	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00191555	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00210717	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00236379	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT01149655	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Nct01625897_60w	Cariprazine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
NCT03345979	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Nemeth 2017	Cariprazine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2008	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Ohkuma 1987	Haloperidol depot vs Haloperidol oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Peuskens 2007	Placebo vs Quetiapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Pigott 2003	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Potkin 2008a_104 weeks	Haloperidol oral vs Iloperidone oral	High	Unclear	High	Low	Low	High
Potkin 2008b_52weeks	Iloperidone oral vs Risperidone oral	High	Unclear	High	Low	Low	High
Potkin 2009	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Purdon 2000	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Purdon 2000	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	High	Low	Low	High
Purdon 2000	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Purdon 2001	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
REPRIEVE	Iloperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
RIS JPN S31	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	High	Unclear	Low	High
RIS SCH 4178	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Ritchie 2003 6m	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear

Rui 2014	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear
Sacchetti 2009	Clozapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Savitz 2015_26weeks	Aripiprazole oral vs Paliperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schoemaker 2010	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schreiner 2012	Olanzapine oral vs Paliperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Sechter 2002	Amisulpride oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Speller 1997	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Tandon 2016	Lurasidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Thomas 2010_MetabolicSubgroup	Risperidone oral vs Sertindole oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Tollefson 2001	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Tran 1997	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Tunis 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Volavka 2002	Clozapine oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Wistedt 1984	Fluphenazine depot vs Haloperidol depot	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

### 3.4.2 Nüchtern glukose

Für den sekundären Ergebnisparameter Nüchtern glukose liegen Daten zu 50 Studien vor, die insgesamt über 21 Antipsychotika oder Antipsychotikadarreichungsformen und 17992 Teilnehmer berichten. Für die Antipsychotika Olanzapin, gefolgt von Risperidon, Aripiprazol, Asenapin und langwirksames Paliperidon i.m. war die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer am größten.

Abbildung 12: Netzwerk-Graph zu Nüchtern glukose (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Für den sekundären Ergebnisparameter Nüchtern glukose liegen insgesamt weniger Daten als für den kontinuierlichen und dichotomen Gewichtsparameter vor. Von den neueren Antipsychotika fehlen Daten zu Zotepin und von den älteren Antipsychotika sind lediglich spärliche Daten für Haloperidol in beiden Darreichungsformen und Chlorpromazin vorhanden.

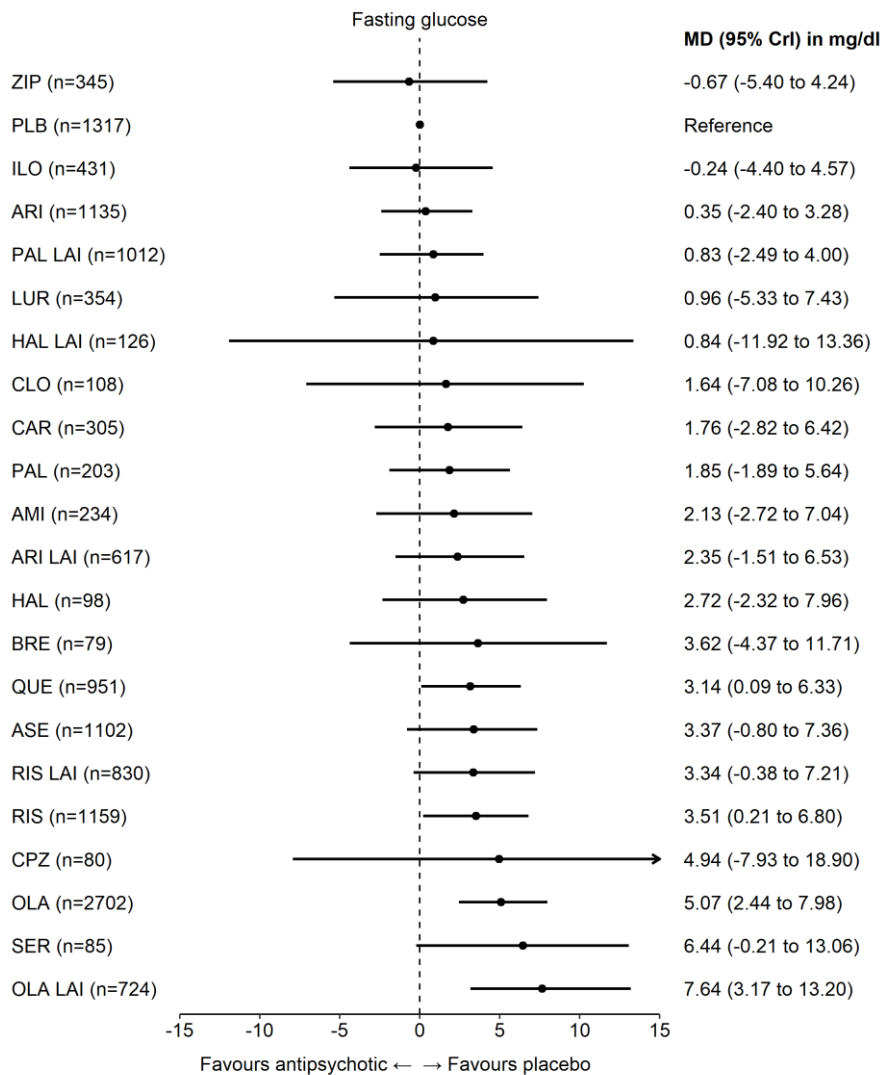
Die 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle fast aller Antipsychotika schließen 0 ein, sodass sie mit einem vergleichbaren Risiko für eine Erhöhung der Nüchtern glukose wie Placebo einhergehen könnten. Knapp war dies nicht der Fall für Quetiapin MD 3,14 mg/dl (95%-CrI 0,09 bis 6,33), Risperidon MD

3,51 mg/dl (95%-CrI 0,21 bis 6,80) und deutlicher für Olanzapin MD 5,07 mg/dl (95%-CrI 2,44 bis 7,98) und langwirksames Olanzapin i.m. MD 7,64 mg/dl (95%-CrI 3,17 bis 13,20), siehe auch Abbildung 13 und Tabelle 20.

Bei 12,8% inkonsistenter Vergleiche im SIDE-Test wurde ein geringer Hinweis auf das Vorliegen von Inkonsistenz gesehen (Tabelle 21). Die Heterogenität wird im Vergleich zu empirischen Verteilungen als gering bis moderat gewertet (Tabelle 22).

Wird für Studien mit mehreren Studienarmen und somit mehreren Antipsychotikavergleichen das schlechteste Gesamturteil verwendet, zeigte sich in der Gesamtbeurteilung des Risk of Bias ein mittleres Risiko für 68% der Studien und ein hohes Risiko für 32% der Studien. Die detaillierte Bewertung für jede Studie, wobei bei Studien mit mehreren Studienarmen jeder Medikamentenvergleich einzeln aufgeführt ist, findet sich in Tabelle 23 und eine Übersicht in Abbildung 15.

Abbildung 13: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für Nüchternblutglukose (Burschinski et al. 2023)



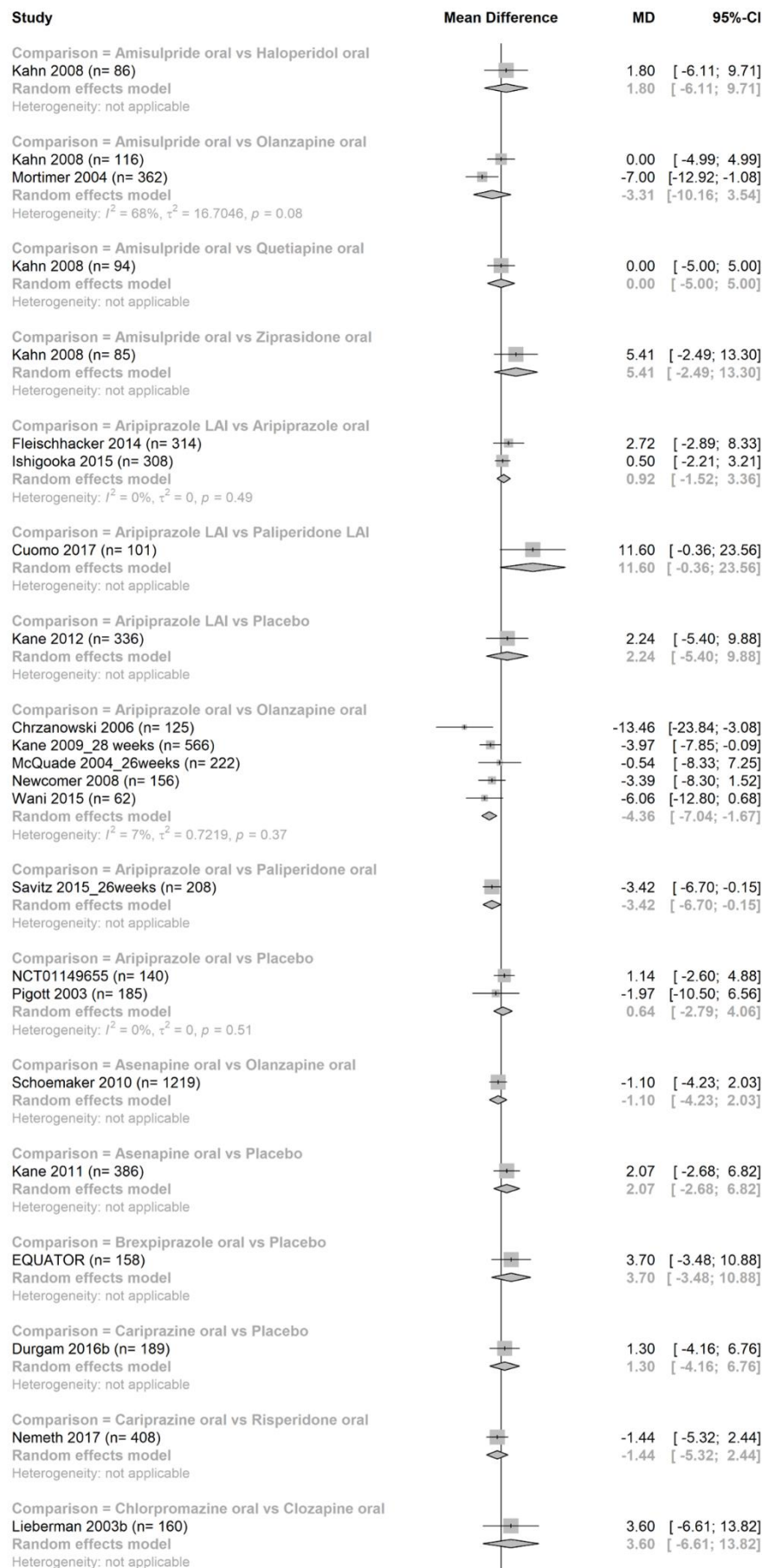
Die mittels Netzwerk-Metaanalyse berechneten Effektschätzer der Antipsychotika gegenüber Placebo werden als Mittelwertdifferenz (MD) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt. Die Teilnehmerzahl pro Medikamentenvergleich wird als n angegeben.

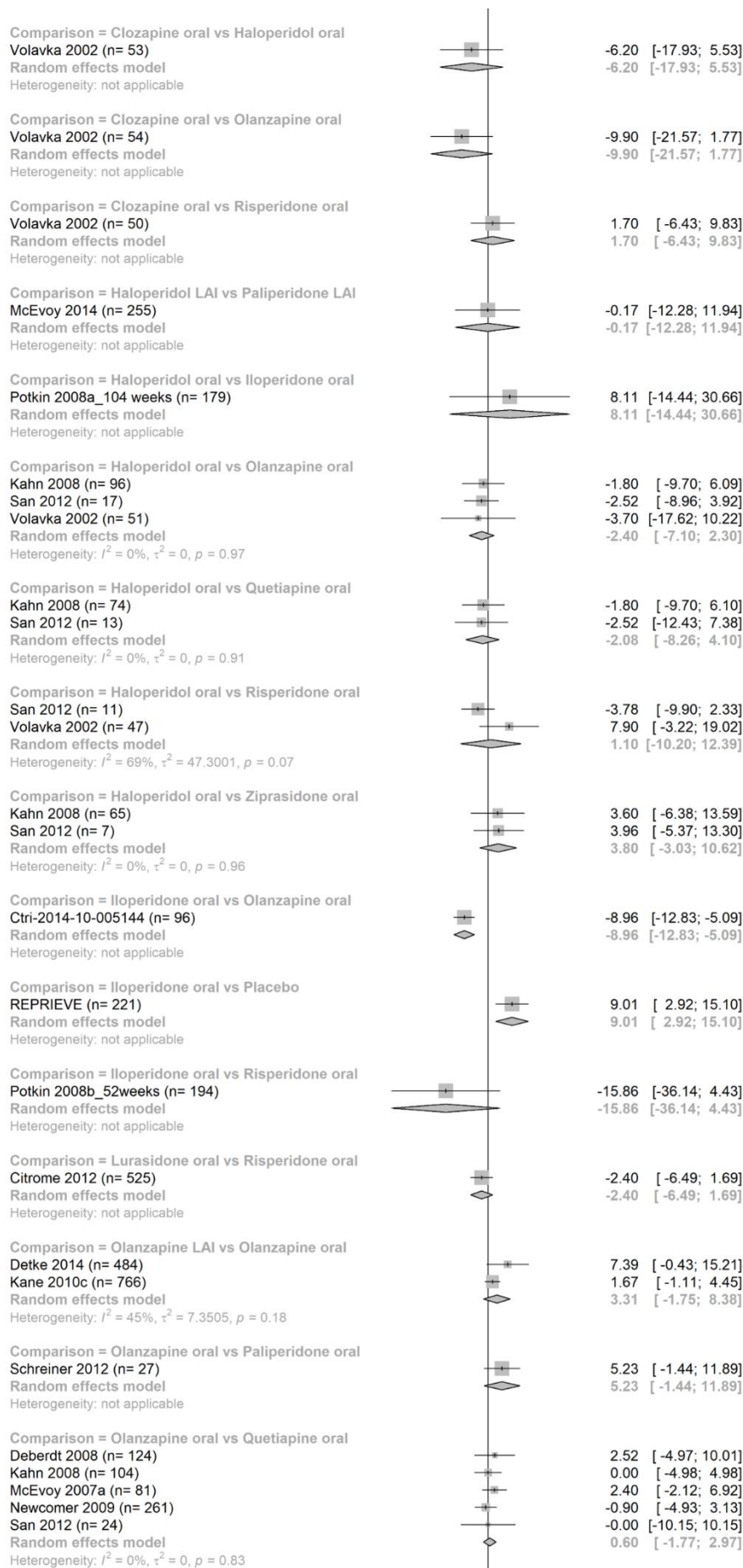
Tabelle 20: League table zu Nüchternglukose (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

ZIP	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-5.41 (-14.04 to 3.23)	NA	-3.79 (-11.05 to 3.46)	NA	-5.75 (-12.88 to 1.39)	NA	NA	-7.75 (-17.76 to 2.26)	NA	-5.10 (-9.20 to -1.01)	NA	NA		
-0.67 (-5.40 to 4.24)	<b>PLB</b>	<b>-9.01 (-16.03 to -1.98)</b>	-0.41 (-4.88 to 4.07)	0.06 (-3.47 to 3.59)	NA	NA	NA	NA	NA	-1.30 (-7.78 to 5.18)	-0.36 (-5.96 to 5.24)	NA	-2.24 (-10.64 to 6.16)	-3.70 (-11.69 to 4.29)	-2.70 (-9.35 to 3.95)	-2.07 (-7.97 to 3.83)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-0.47 (-6.33 to 5.11)	0.24 (-4.57 to 4.40)	<b>ILO</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-8.11 (-30.93 to 14.71)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-15.86 (-36.44 to 4.73)	NA	-8.96 (-14.18 to -3.74)	NA	
-0.98 (-5.71 to 3.72)	-0.35 (-3.28 to 2.40)	-0.64 (-5.07 to 4.34)	<b>ARI</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-3.42 (-8.22 to 1.37)	NA	-1.19 (-4.86 to 2.49)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-4.48 (-7.58 to -1.37)	NA	
-1.49 (-6.73 to 4.07)	-0.83 (-4.00 to 2.49)	-1.02 (-5.87 to 4.55)	-0.47 (-4.14 to 3.62)	<b>PAL LAI</b>	NA	0.17 (-12.43 to 12.77)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-11.60 (-24.06 to 0.86)	NA	NA	NA	0.36 (-4.49 to 5.21)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-1.57 (-8.75 to 5.37)	-0.96 (-7.43 to 5.33)	-1.23 (-8.21 to 6.29)	-0.64 (-7.03 to 5.74)	-0.09 (-7.28 to 6.45)	<b>LUR</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-2.40 (-7.79 to 2.99)	NA	NA	NA	NA	
-1.49 (-14.73 to 11.91)	-0.84 (-13.36 to 11.92)	-0.99 (-13.88 to 12.53)	-0.50 (-13.00 to 12.46)	0.03 (-12.25 to 12.14)	0.01 (-13.48 to 14.27)	<b>HAL LAI</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-2.28 (-11.16 to 6.95)	-1.64 (-10.26 to 7.08)	-1.72 (-10.77 to 7.68)	-1.32 (-9.88 to 7.77)	-0.67 (-9.90 to 9.28)	-0.65 (-10.42 to 9.51)	-0.37 (-16.32 to 14.28)	<b>CLO</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.70 (-7.15 to 10.55)	-3.60 (-14.41 to 7.20)	-9.90 (-22.08 to 2.28)	NA	
-2.45 (-8.29 to 3.65)	-1.76 (-6.42 to 2.82)	-2.06 (-7.69 to 4.31)	-1.42 (-6.24 to 3.53)	-0.89 (-6.48 to 4.23)	-0.77 (-7.60 to 6.25)	-0.97 (-14.57 to 12.15)	-0.00 (-10.43 to 8.90)	<b>CAR</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-1.44 (-6.67 to 3.79)	NA	NA	NA
-2.54 (-8.04 to 3.06)	-1.85 (-5.64 to 1.89)	-2.17 (-7.33 to 3.59)	-1.53 (-5.07 to 2.11)	-1.05 (-5.94 to 3.54)	-0.89 (-7.80 to 6.17)	-1.01 (-14.36 to 11.69)	-0.29 (-9.50 to 8.74)	-0.10 (-5.71 to 5.54)	<b>PAL</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-5.23 (-12.75 to 2.30)	NA
-2.89 (-8.27 to 2.69)	-2.13 (-7.04 to 2.72)	-2.38 (-7.91 to 3.72)	-1.79 (-6.61 to 3.21)	-1.24 (-6.85 to 4.02)	-1.17 (-8.46 to 6.02)	-1.25 (-14.76 to 12.05)	-0.57 (-9.63 to 8.78)	-0.34 (-6.52 to 5.59)	-0.30 (-5.88 to 5.39)	<b>AMI</b>	NA	1.80 (-6.85 to 10.45)	NA	0.00 (-6.10 to 6.10)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-3.08 (-7.64 to 1.48)	NA
-3.04 (-8.69 to 2.55)	-2.35 (-6.53 to 1.51)	-2.57 (-7.88 to 3.11)	-1.99 (-5.54 to 1.27)	-1.42 (-6.63 to 2.87)	-1.37 (-8.56 to 5.63)	-1.43 (-14.89 to 11.36)	-0.71 (-10.18 to 8.38)	-0.50 (-6.49 to 5.08)	-0.44 (-5.42 to 4.21)	-0.18 (-6.26 to 5.47)	<b>ARI LAI</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-3.44 (-9.05 to 2.16)	-2.72 (-7.96 to 2.32)	-3.02 (-8.80 to 3.18)	-2.44 (-7.63 to 2.70)	-1.84 (-8.03 to 3.48)	-1.81 (-8.93 to 5.29)	-1.87 (-15.74 to 11.53)	-1.05 (-10.15 to 7.68)	-0.95 (-7.21 to 4.86)	-0.89 (-6.83 to 4.97)	-0.57 (-6.59 to 5.01)	-0.37 (-6.29 to 5.62)	<b>HAL</b>	NA	2.09 (-8.77 to 4.58)	NA	NA	NA	NA	NA	-0.65 (-6.69 to 5.38)	NA	-2.42 (-7.62 to 2.79)	NA	NA
-4.16 (-13.58 to 4.95)	-3.62 (-11.71 to 4.37)	-3.74 (-12.79 to 5.36)	-3.23 (-11.75 to 5.09)	-2.90 (-11.65 to 5.61)	-2.53 (-12.74 to 7.30)	-2.81 (-18.08 to 11.66)	-2.21 (-13.73 to 9.51)	-1.80 (-11.13 to 7.23)	-1.66 (-10.75 to 7.01)	-1.54 (-10.82 to 7.86)	-1.28 (-10.15 to 7.62)	-0.79 (-10.30 to 8.54)	<b>BRE</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-3.82 (-8.29 to 0.67)	<b>-3.14 (-6.33 to -0.09)</b>	-3.37 (-7.85 to 1.51)	-2.80 (-6.13 to 0.48)	-2.24 (-6.11 to 1.38)	-2.21 (-8.32 to 3.96)	-2.22 (-15.21 to 10.31)	-1.44 (-10.45 to 6.83)	-1.34 (-6.18 to 3.35)	-1.28 (-5.63 to 3.01)	-1.05 (-5.57 to 3.52)	-0.75 (-5.12 to 3.71)	-0.44 (-5.00 to 4.39)	0.46 (-8.01 to 9.03)	<b>QUE</b>	NA	-3.06 (-8.85 to 2.72)	-0.27 (-3.40 to 2.86)	NA	NA	-0.68 (-3.62 to 2.26)	NA	NA	NA	
-4.04 (-9.38 to 1.71)	-3.37 (-7.36 to 0.80)	-3.57 (-8.70 to 2.33)	-3.03 (-7.19 to 1.45)	-2.51 (-7.56 to 2.25)	-2.42 (-9.31 to 4.71)	-2.40 (-15.64 to 10.52)	-1.90 (-11.13 to 7.41)	-1.57 (-7.31 to 4.29)	-1.48 (-6.49 to 3.72)	-1.32 (-6.67 to 4.62)	-1.12 (-6.04 to 4.59)	-0.70 (-6.14 to 5.55)	0.28 (-8.41 to 9.28)	-0.27 (-4.41 to 4.35)	<b>ASE</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-1.10 (-5.80 to 3.60)	NA	NA
-4.02 (-9.13 to 1.18)	-3.34 (-7.21 to 0.38)	-3.54 (-8.54 to 1.90)	-2.99 (-6.90 to 1.00)	-2.49 (-6.62 to 1.08)	-2.43 (-9.04 to 4.50)	-2.44 (-15.41 to 10.12)	-1.86 (-11.49 to 7.02)	-1.54 (-7.08 to 3.86)	-1.44 (-6.43 to 3.35)	-1.26 (-6.50 to 4.11)	-1.09 (-5.77 to 3.98)	-0.68 (-6.04 to 5.10)	0.30 (-8.49 to 9.14)	-0.22 (-3.71 to 3.39)	-0.02 (-5.06 to 4.86)	<b>RIS LAI</b>	12.28 (-8.98 to 33.54)	NA	NA	-1.44 (-6.45 to 3.57)	NA	NA	NA	
-4.21 (-8.61 to 0.40)	<b>-3.51 (-6.80 to -0.21)</b>	-3.72 (-8.10 to 1.26)	-3.13 (-6.47 to 0.20)	-2.62 (-7.00 to 1.35)	-2.58 (-7.94 to 3.05)	-2.62 (-15.63 to 10.01)	-1.84 (-10.42 to 6.21)	-1.74 (-6.08 to 2.56)	-1.63 (-5.99 to 2.71)	-1.34 (-6.05 to 3.46)	-1.18 (-5.54 to 3.50)	-0.77 (-5.18 to 3.99)	0.09 (-8.32 to 8.68)	-0.37 (-3.00 to 2.38)	-0.08 (-4.77 to 4.25)	-0.13 (-4.08 to 3.75)	<b>RIS</b>	NA	NA	-1.09 (-3.97 to 1.79)	-2.88 (-8.57 to 2.80)	NA	NA	
-5.61 (-19.40 to 7.65)	-4.94 (-18.90 to 7.93)	-5.25 (-18.88 to 8.41)	-4.67 (-18.20 to 8.43)	-4.09 (-18.36 to 8.78)	-4.03 (-18.48 to 10.01)	-4.04 (-23.51 to 14.04)	-3.47 (-14.14 to 7.08)	-3.28 (-17.24 to 10.36)	-3.12 (-17.26 to 10.30)	-2.70 (-16.95 to 10.45)	-2.69 (-16.44 to 10.84)	-2.23 (-15.79 to 11.04)	-1.48 (-17.14 to 13.81)	-1.82 (-15.35 to 11.08)	-1.48 (-15.72 to 11.64)	-1.53 (-15.51 to 11.51)	-1.44 (-14.88 to 11.38)	<b>CPZ</b>	NA	NA	NA	NA	NA	
-5.75 (-9.76 to -1.63)	<b>-5.07 (-7.98 to -2.44)</b>	<b>-5.27 (-9.23 to -0.96)</b>	<b>-4.70 (-7.23 to -2.16)</b>	<b>-4.17 (-8.22 to -0.75)</b>	-4.14 (-10.13 to 1.95)	-4.20 (-17.11 to 8.30)	-3.45 (-11.99 to 4.65)	-3.29 (-7.98 to 1.33)	-3.19 (-7.10 to 0.59)	-2.97 (-7.17 to 1.29)	-2.71 (-6.60 to 1.15)	-2.34 (-6.66 to 2.30)	-1.48 (-9.77 to 6.93)	-1.91 (-4.37 to 0.48)	-1.65 (-5.76 to 1.94)	-1.70 (-5.20 to 1.61)	-1.57 (-4.17 to 0.90)	-0.12 (-13.02 to 13.26)	<b>OLA</b>	NA	NA	-2.90 (-6.86 to 1.07)	NA	
-7.17 (-14.32 to 0.31)	-6.44 (-13.06 to 0.21)	-6.60 (-13.97 to 1.00)	-6.04 (-12.86 to 0.70)	-5.65 (-12.91 to 1.28)	-5.54 (-13.29 to 1.28)	-5.70 (-19.59 to 8.15)	-4.90 (-15.38 to 5.15)	-4.65 (-11.81 to 2.50)	-4.56 (-11.75 to 2.75)	-4.33 (-11.76 to 3.31)	-4.21 (-11.16 to 3.53)	-3.70 (-10.94 to 3.78)	-2.76 (-13.10 to 7.66)	-3.27 (-9.58 to 3.11)	-3.16 (-10.31 to 4.25)	-3.17 (-10.03 to 3.88)	-2.92 (-8.77 to 2.88)	-1.47 (-15.40 to 13.21)	-1.39 (-7.55 to 5.05)	<b>SER</b>	NA	NA		
-8.34 (-14.34 to -2.84)	-7.64 (-13.20 to 3.17)	-7.91 (-14.08 to 2.39)	-7.35 (-12.58 to 2.85)	-6.88 (-13.19 to 1.80)	-6.72 (-14.50 to 0.23)	-6.94 (-20.98 to 6.30)	-6.19 (-15.62 to 2.75)	-5.95 (-12.68 to 0.05)	-5.87 (-11.92 to 0.48)	-5.57 (-11.97 to 0.11)	-5.37 (-11.25 to 0.08)	-4.92 (-11.24 to 0.89)	-4.22 (-13.74 to 4.87)	<b>-4.53 (-9.70 to -0.21)</b>	-4.36 (-10.62 to 0.78)	-4.39 (-10.10 to 0.59)	-4.18 (-9.55 to 0.24)	-2.65 (-16.70 to 11.02)	-2.65 (-7.18 to 1.06)	-1.27 (-9.30 to 5.91)	<b>OLA LAI</b>	NA	NA	

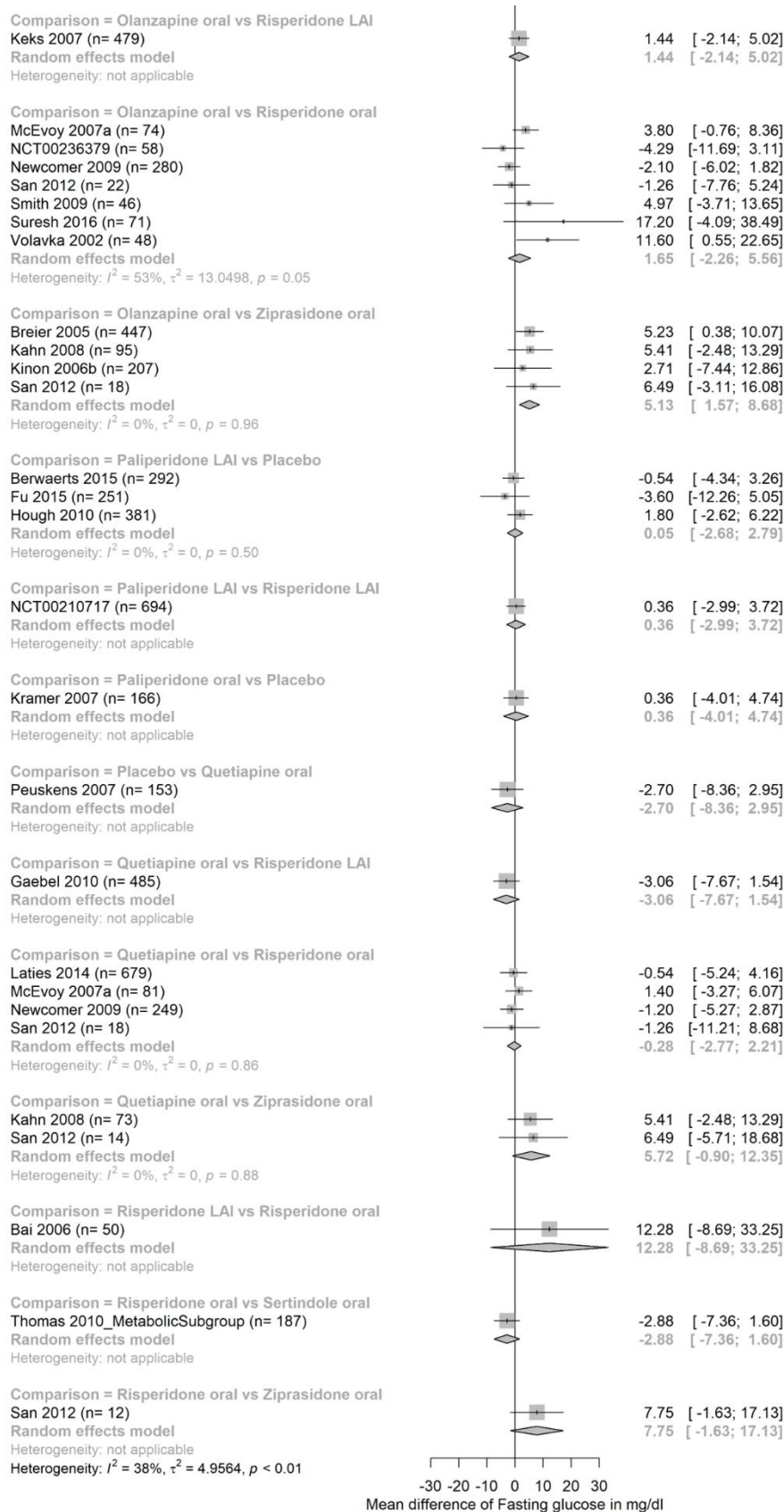
Die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse werden in der linken unteren Hälfte und die Effektschätzer der paarweisen Metaanalysen in der rechten oberen Hälfte dargestellt. Jede Zelle enthält die Mittelwertdifferenz und das entsprechende 95%-Glaubwürdigkeitsintervall eines Vergleichs (Behandlung in der Spalte gegen Behandlung in der Zeile für die Netzwerk-Metaanalyse; Behandlung in der Zeile gegen Behandlung in der Spalte für die paarweise Metaanalyse). Fettgedruckt sind die 95%-Glaubwürdigkeitsintervall, die 0 ausschließen. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt.

Abbildung 14: Forest plot paarweiser Vergleiche für Nüchternblutglukose (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))









Paarweise Metaanalysen, geordnet nach dem untersuchten Medikamentenvergleich in alphabetischer Reihenfolge. Bei der paarweisen Metaanalyse wird für alle Studien eines Medikamentenvergleichs eine Effektgröße hier Mittelwertdifferenz (MD) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.

Tabelle 21: Inkonsistenzbeurteilung für Nüchtern glukose (*abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

Ergebnisparameter	Studienanzahl (Vergleiche) [Interventionen]	Inkonsistente Vergleiche von abtrennbaren Vergleichen (%) (SIDE-Test $p < 0.10$ )	p-Wert des Design-by-treatment Tests	Gesamtbeurteilung der Inkonsistenz
Nüchtern glukose	50 (39) [22]	5 von 39 (12,8%)	0,263	Geringer Hinweis auf Inkonsistenz

Tabelle 22: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für Nüchtern glukose (*abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

Ergebnis	Common- $\tau$ geschätzt in NMA (Bayesianische Methode)	Als Vergleich verwendete Ergebnisart	Empirische Vorhersageverteilung von $\tau$	Lage von Common- $\tau$ in Bezug auf die Quartile der empirischen Vorhersageverteilung	Gesamtbeurteilung der Heterogenität
Kontinuierlich	Durchschnittswert	From Rhodes et al. (Rhodes et al. 2015)	Median (IQR)		
Nüchtern glukose (MD [mg/dl])	1,629	Kein Vergleichsparameter verfügbar			
Nüchtern glukose (SMD)	0,092	Biologischer Marker	0,16 (IQR 0,06; 0,44)	Zwischen 25% und 50% Quartile	gering bis moderat

Abbildung 15: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für Nüchtern glukose (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) (*aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

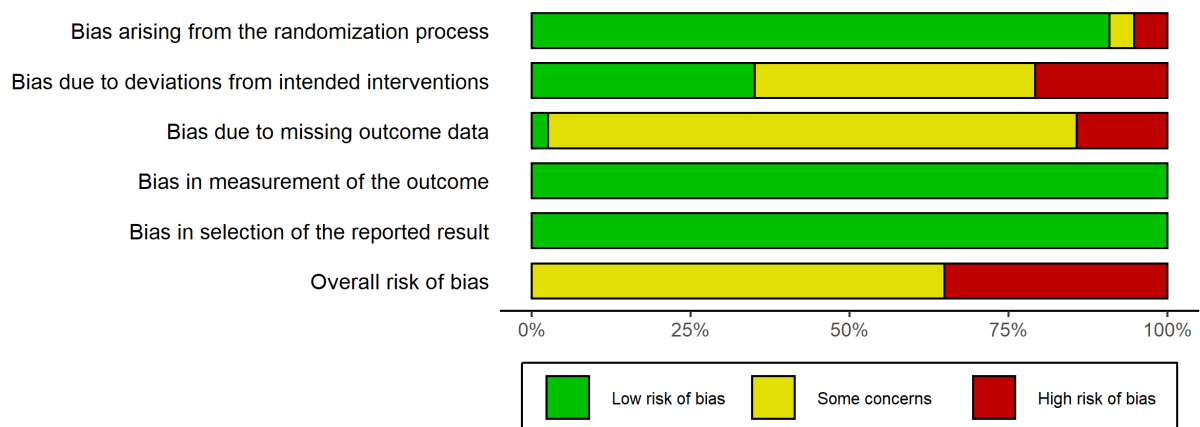


Tabelle 23: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für Nüchternblutglukose (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

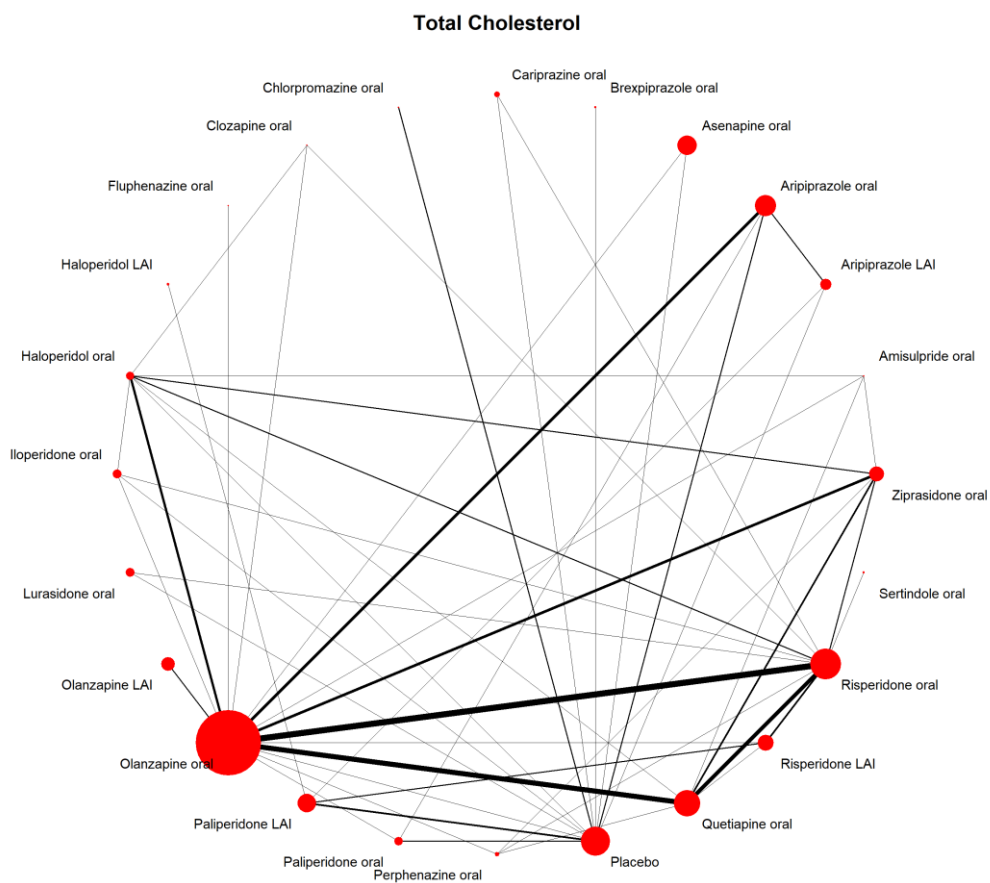
Studie	Vergleich	Randomisierungsprozess	Abweichungen von geplanten Interventionen	Fehlende Ergebnisdaten	Erhebung der untersuchten Parameter	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Gesamtbeurteilung
Bai 2006	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Berwaerts 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Breier 2005	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Chrzanowski 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Citrome 2012	Lurasidone oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Ctri-2014-10-005144	Iloperidone oral vs Olanzapine oral	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Cuomo 2017	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Deberdt 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Detke 2014	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Durgam 2016b	Cariprazine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
EQUATOR	Brexipiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Fleischhacker 2014	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Fu 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Gaebel 2010	Quetiapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Hough 2010	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Ishigooka 2015	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2009_28 weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2010c	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2011	Asenapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kane 2012	Aripiprazole depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Keks 2007	Olanzapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006b	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kramer 2007	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Laties 2014	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2003b	Chlorpromazine oral vs Clozapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear

McEvoy 2014	Haloperidol depot vs Paliperidone depot	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McQuade 2004_26weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Mortimer 2004	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00210717	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00236379	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
NCT01149655	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Nemeth 2017	Cariprazine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2008	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	High	High	Low	Low	High
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Newcomer 2009	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Peuskens 2007	Placebo vs Quetiapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Pigott 2003	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Potkin 2008a_104 weeks	Haloperidol oral vs Iloperidone oral	High	Low	High	Low	Low	High
Potkin 2008b_52weeks	Iloperidone oral vs Risperidone oral	High	Low	High	Low	Low	High
REPRIEVE	Iloperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
San 2012	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	High	High	Low	Low	High
San 2012	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
San 2012	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
San 2012	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
San 2012	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
San 2012	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
San 2012	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
San 2012	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
San 2012	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
San 2012	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Savitz 2015_26weeks	Aripiprazole oral vs Paliperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schoemaker 2010	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schreiner 2012	Olanzapine oral vs Paliperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Smith 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Suresh 2016	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	High	Low	Low	High
Thomas 2010_MetabolicSubgroup	Risperidone oral vs Sertindole oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Wani 2015	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

### 3.4.3 Gesamtcholesterin

Für den sekundären Ergebnisparameter Gesamtcholesterin liegen Daten zu 63 Studien vor, die insgesamt über 23 Antipsychotika oder Antipsychotikadarreichungsformen und 18012 Teilnehmer berichten. Für die Antipsychotika Olanzapin und Risperidon war die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer am größten.

Abbildung 16: Netzwerk-Graph zu Gesamtcholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Für den sekundären Ergebnisparameter Gesamtcholesterin liegen ähnlich viele Daten wie für Nüchternblutglukose vor. Von den neueren Antipsychotika fehlen ebenfalls Daten zu Zotepin und von den älteren Antipsychotika sind Daten für Haloperidol in beiden Darreichungsformen und in geringerem Maße für Chlorpromazin, Fluphenazin und Perphenazin vorhanden.

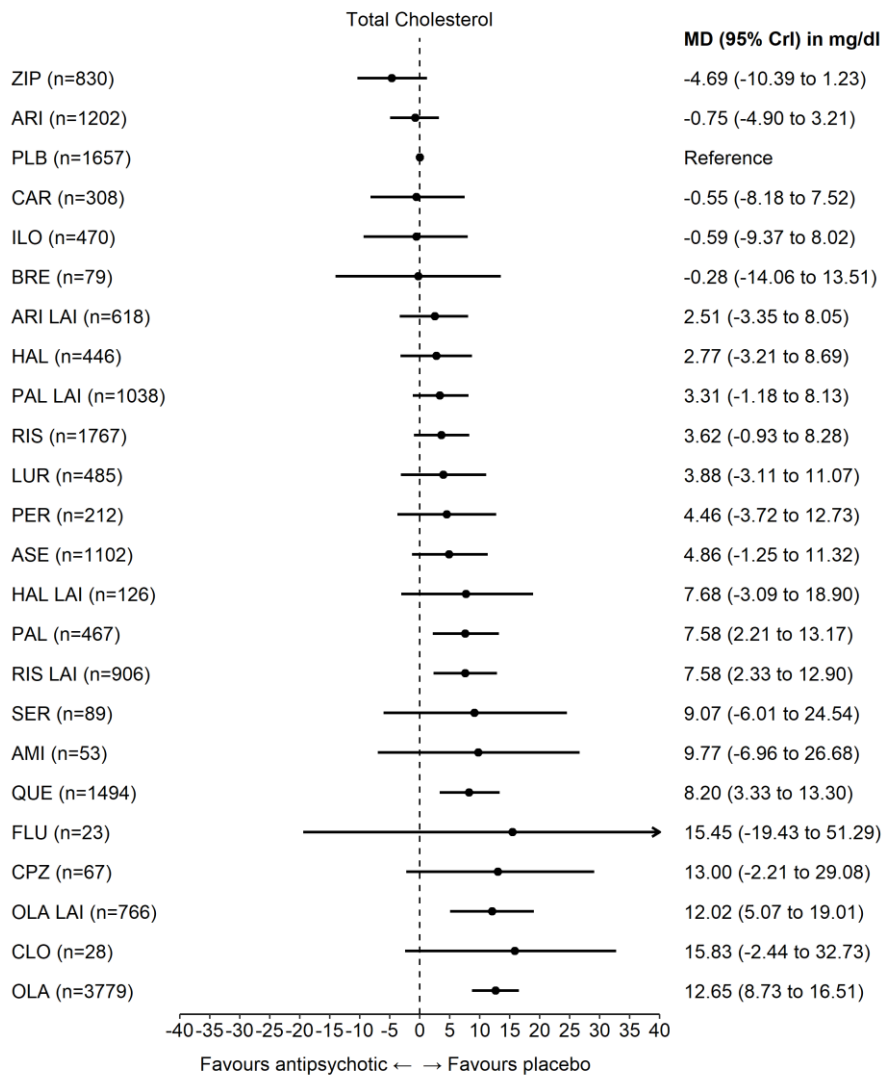
Die 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle vieler Antipsychotika schließen 0 ein, sodass sie mit einem vergleichbaren Risiko für eine Erhöhung des Gesamtcholesterins wie Placebo einhergehen könnten. Dies war nicht der Fall für Paliperidon MD 7,58 mg/dl (CrI 2,21 bis 13,17), langwirksames Risperidon i.m. MD 7,58 mg/dl (CrI 2,33 bis 12,90), Quetiapin MD 8,20 mg/dl (CrI 3,33 bis 13,30),

langwirksames Olanzapin i.m. MD 12,02 mg/dl (CrI 5,07 bis 19,01) und Olanzapin MD 12,65 mg/dl (CrI 8,73 bis 16,51), siehe auch Abbildung 17 und Tabelle 24.

Die Tests auf Inkonsistenz lieferten keinen Hinweis auf einen Widerspruch zwischen direkter und indirekter Evidenz (Tabelle 25). Die Heterogenität wird im Vergleich zu empirischen Verteilungen als gering bis moderat gewertet (Tabelle 26).

Wird für Studien mit mehreren Studienarmen und somit mehreren Antipsychotikavergleichen das schlechteste Gesamturteil verwendet, zeigte sich in der Gesamtbeurteilung des Risk of Bias ein mittleres Risiko für 70% der Studien und ein hohes Risiko für 30% der Studien. Die detaillierte Bewertung für jede Studie, wobei bei Studien mit mehreren Studienarmen jeder Medikamentenvergleich einzeln aufgeführt ist, findet sich in Tabelle 27 und eine Übersicht in Abbildung 19.

Abbildung 17: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für Gesamtcholesterin (Burschinski et al. 2023)



Die mittels Netzwerk-Metaanalyse berechneten Effektschätzer der Antipsychotika gegenüber Placebo werden als Mittelwertdifferenz (MD) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt. Die Teilnehmerzahl pro Medikamentenvergleich wird als n angegeben.

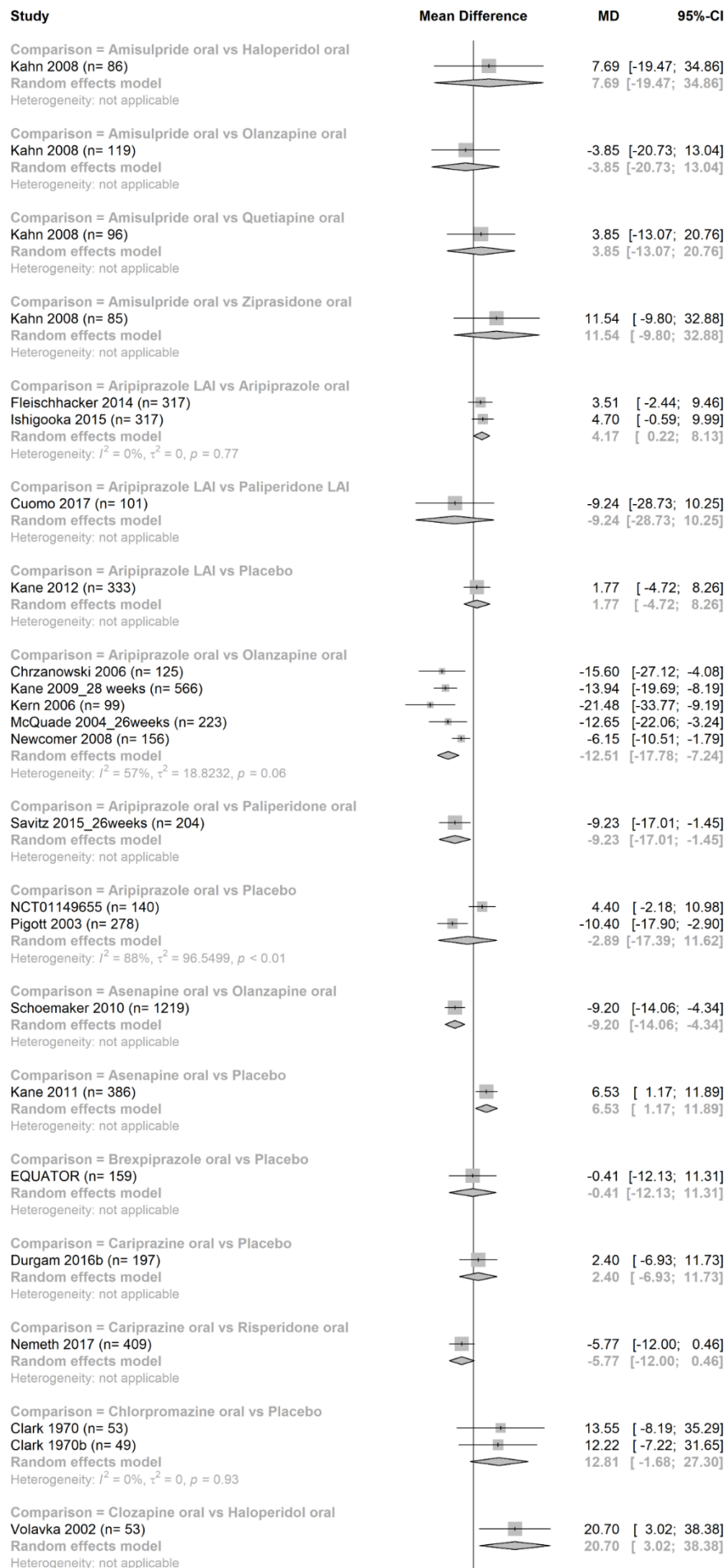
Tabelle 24: League table zu Gesamtcholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

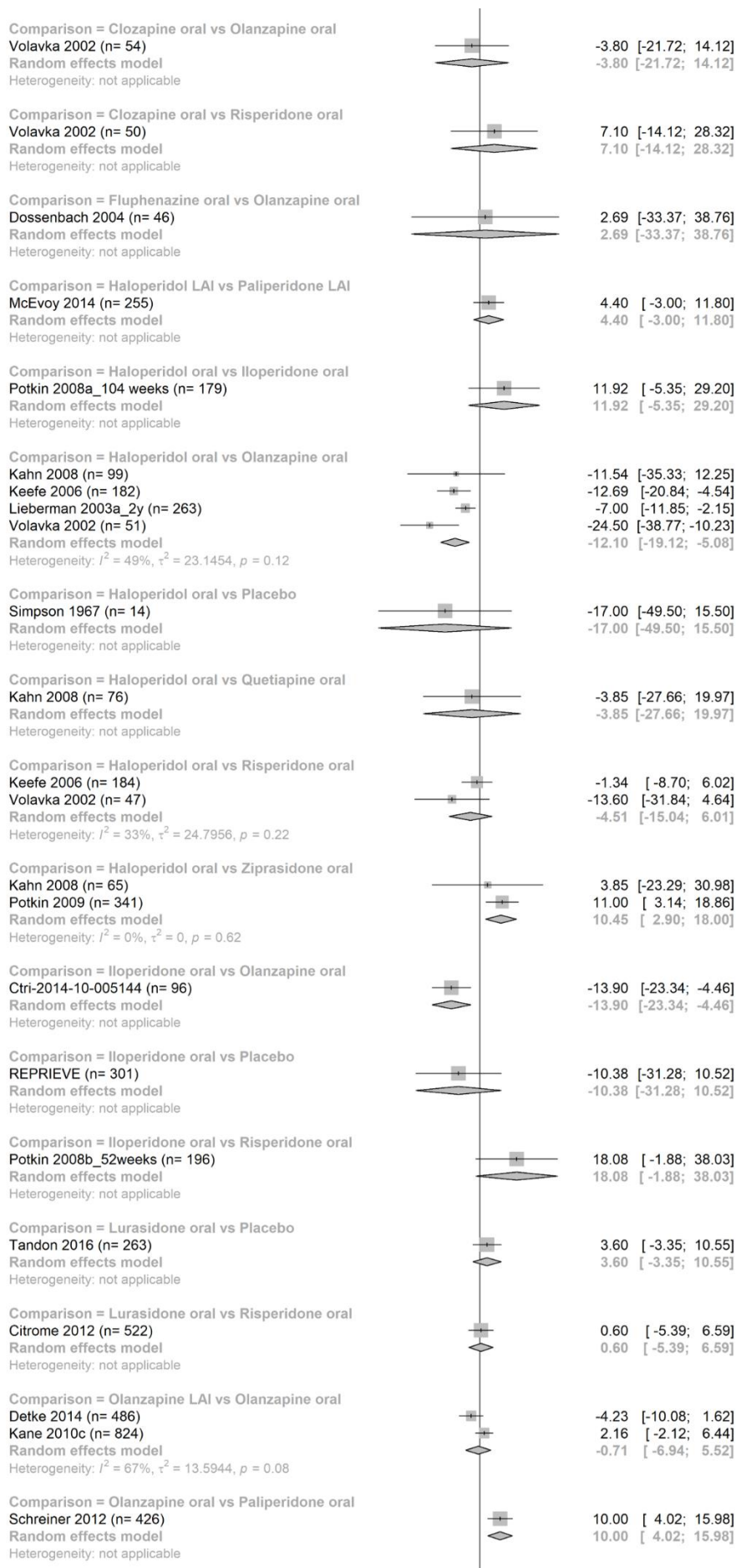
ZIP	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-10.15 (-19.78 to -0.51)	NA	-8.56 (-17.36 to 0.25)	NA	-9.70 (-22.65 to 3.25)	NA	NA	NA	NA	NA	-11.54 (-33.87 to 10.80)	-14.40 (-22.31 to -6.49)	NA	NA	NA	NA	NA	-17.43 (-22.52 to -12.33)
-3.93 (-9.65 to 2.02)	ARI	-2.49 (-9.30 to 4.33)	NA	NA	NA	-4.13 (-10.26 to 1.99)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-12.12 (-16.71 to -7.53)
-4.69 (-10.39 to 1.23)	-0.75 (-4.90 to 3.21)	PLB	-2.40 (-13.83 to 9.03)	10.38 (-11.53 to 32.30)	0.41 (-13.86 to 13.86)	-1.77 (-11.03 to 7.49)	17.00 (-16.17 to 50.17)	-2.35 (-7.79 to 3.09)	NA	-3.60 (-13.19 to 5.99)	NA	-6.53 (-13.19 to 1.97)	NA	-11.16 (-18.99 to -3.32)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-12.82 (-28.05 to 2.41)	NA	NA	-15.00 (-24.67 to -5.33)	
-4.12 (-13.05 to 4.42)	-0.24 (-8.80 to 7.78)	0.55 (-7.52 to 8.18)	CAR	NA	NA	NA	NA	NA	-5.77 (-14.84 to 3.30)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-4.01 (-13.21 to 5.21)	-0.12 (-8.93 to 8.73)	0.59 (-8.02 to 9.37)	0.15 (-10.63 to 11.32)	ILO	NA	NA	-11.92 (-30.42 to 6.57)	NA	18.08 (-2.94 to 39.10)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-13.90 (-25.42 to -2.38)
-4.34 (-19.40 to 10.58)	-0.42 (-15.07 to 13.84)	0.28 (-13.51 to 14.06)	-0.16 (-15.74 to 15.74)	-0.34 (-15.73 to 15.93)	BRE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-7.16 (-14.57 to 0.41)	-3.25 (-8.34 to 1.94)	-2.51 (-8.05 to 3.35)	-2.99 (-12.14 to 6.64)	-3.16 (-13.10 to 6.77)	-2.83 (-17.47 to 12.52)	ARI LAI	NA	NA	-9.24 (-29.82 to 11.34)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-7.47 (-13.07 to -1.88)	-3.52 (-9.47 to 2.45)	-2.77 (-8.69 to 3.21)	-3.34 (-11.84 to 5.82)	-3.40 (-12.36 to 5.68)	-3.11 (-18.04 to 12.27)	-0.25 (-7.86 to 7.26)	HAL	NA	-3.87 (-12.67 to 4.94)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-7.69 (-12.65 to 20.26)	-3.85 (-28.56 to 20.86)	NA	NA	NA	NA	-20.70 (-39.58 to -1.82)	-11.38 (-17.18 to -5.57)
-8.02 (-15.07 to -1.19)	-4.06 (-10.19 to 1.38)	-3.31 (-8.13 to 1.81)	-3.84 (-12.59 to 5.02)	-3.96 (-13.92 to 5.30)	-3.71 (-18.10 to 10.59)	-0.83 (-8.10 to 6.15)	-0.57 (-7.88 to 6.75)	PAL LAI	NA	NA	NA	NA	NA	-4.40 (-14.32 to 5.52)	NA	-3.15 (-10.93 to 4.64)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-8.31 (-13.57 to -3.18)	-4.33 (-9.39 to 0.31)	-3.62 (-8.28 to 0.93)	-4.11 (-11.42 to 3.23)	-4.27 (-12.97 to 4.07)	-3.93 (-18.48 to 10.61)	-1.15 (-8.01 to 5.46)	-0.85 (-6.34 to 4.29)	0.25 (-5.98 to 5.39)	RIS	-0.60 (-9.51 to 8.31)	-2.60 (-11.42 to 6.22)	NA	NA	NA	NA	-4.00 (-10.42 to 2.43)	-5.38 (-20.05 to 9.28)	NA	-6.02 (-10.61 to -1.42)	NA	NA	NA	NA	-7.10 (-29.32 to 15.12)	-9.60 (-13.91 to -5.29)
-8.58 (-16.82 to -0.18)	-4.58 (-12.59 to 2.81)	-3.88 (-11.07 to 3.11)	-4.38 (-13.92 to 5.53)	-4.49 (-15.34 to 5.99)	-4.11 (-19.72 to 11.41)	-1.33 (-10.33 to 7.18)	-1.12 (-9.59 to 7.11)	-0.52 (-8.51 to 7.72)	-0.28 (-7.03 to 6.75)	LUR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-9.17 (-17.60 to -0.76)	-5.23 (-13.67 to 2.97)	-4.46 (-15.22 to 3.72)	-5.02 (-16.11 to 5.49)	-5.14 (-16.11 to 5.80)	-4.82 (-21.15 to 11.52)	-2.01 (-11.59 to 7.39)	-1.67 (-10.49 to 6.90)	-1.12 (-10.19 to 8.07)	-0.86 (-8.41 to 6.88)	-0.57 (-10.54 to 9.43)	PER	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-4.80 (-13.79 to 4.19)	-9.20 (-18.19 to -0.21)
-9.61 (-17.16 to -2.00)	-5.66 (-12.75 to 1.03)	-4.86 (-11.32 to 1.25)	-5.48 (-14.75 to 4.39)	-5.60 (-15.70 to 4.38)	-5.29 (-20.37 to 10.07)	-2.43 (-10.76 to 5.75)	-2.17 (-10.63 to 5.57)	-1.58 (-8.99 to 6.07)	-1.33 (-8.09 to 5.72)	-1.08 (-10.11 to 8.12)	-0.47 (-10.14 to 9.36)	ASE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-9.20 (-17.40 to -1.00)
-12.40 (-24.63 to -0.43)	-8.43 (-20.26 to 2.72)	-7.68 (-18.90 to 3.09)	-8.18 (-21.46 to 5.06)	-8.27 (-22.75 to 5.22)	-8.08 (-25.49 to 9.17)	-5.21 (-17.63 to 6.63)	-4.95 (-17.48 to 7.02)	-4.36 (-14.44 to 5.49)	-4.10 (-15.59 to 7.29)	-3.86 (-16.75 to 8.92)	-3.26 (-16.92 to 10.15)	-2.79 (-15.52 to 9.58)	HAL LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-12.28 (-19.47 to -5.27)	-8.36 (-14.32 to -2.83)	-7.58 (-13.17 to -2.21)	-8.17 (-17.14 to 1.21)	-8.25 (-17.90 to 1.31)	-7.98 (-22.71 to 7.04)	-5.09 (-12.66 to 2.13)	-4.84 (-12.20 to 2.53)	-4.28 (-11.14 to 2.78)	-4.02 (-10.25 to 2.33)	-3.78 (-12.34 to 4.84)	-2.69 (-12.49 to 6.15)	0.07 (-12.01 to 12.32)	PAL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-10.00 (-18.90 to -1.10)
-12.29 (-18.39 to -5.94)	-8.35 (-13.99 to -2.94)	-7.58 (-12.90 to -2.33)	-8.12 (-16.23 to 0.53)	-8.22 (-17.46 to 0.77)	-7.88 (-22.58 to 7.05)	-5.10 (-12.27 to 1.84)	-4.84 (-11.25 to 1.51)	-4.26 (-9.74 to 1.54)	-4.03 (-8.30 to 0.76)	-3.71 (-11.54 to 4.25)	-3.12 (-11.55 to 5.44)	-2.89 (-10.11 to 4.89)	0.11 (-11.07 to 11.71)	-0.01 (-6.83 to 7.04)	RIS LAI	NA	NA	NA	1.54 (-8.32 to 11.40)	NA	NA	NA	NA	NA	-5.96 (-14.79 to 2.87)
-13.73 (-29.26 to 1.31)	-9.77 (-25.26 to 5.03)	-9.07 (-24.54 to 6.01)	-9.64 (-25.82 to 6.59)	-9.68 (-26.64 to 6.51)	-9.36 (-30.00 to 10.36)	-6.51 (-22.88 to 9.08)	-6.26 (-22.11 to 8.73)	-5.76 (-21.47 to 9.63)	-5.41 (-20.15 to 8.75)	-5.22 (-21.18 to 10.51)	-4.62 (-22.22 to 11.61)	-4.13 (-20.22 to 11.54)	-1.38 (-20.07 to 17.44)	-1.43 (-17.43 to 14.04)	-1.48 (-16.92 to 13.45)	SER	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-14.62 (-31.23 to 2.73)	-10.53 (-27.57 to 6.29)	-9.77 (-26.68 to 6.96)	-10.35 (-28.19 to 8.41)	-10.41 (-28.82 to 7.96)	-10.07 (-32.28 to 12.21)	-7.21 (-24.87 to 10.02)	-7.09 (-24.03 to 10.02)	-6.42 (-23.74 to 11.13)	-6.23 (-22.76 to 10.82)	-5.87 (-23.65 to 12.18)	-5.34 (-23.24 to 13.01)	-4.88 (-22.51 to 12.87)	-1.92 (-22.17 to 17.95)	-2.11 (-19.56 to 15.32)	-2.26 (-19.32 to 15.12)	0.52 (-22.85 to 21.54)	AMI	3.85 (-14.31 to 22.00)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-3.85 (-21.97 to 14.28)
-12.89 (-18.26 to -7.61)	-8.93 (-14.33 to -3.94)	-8.20 (-13.30 to -3.33)	-8.71 (-16.68 to -0.60)	-8.86 (-17.64 to -0.23)	-8.54 (-23.40 to 6.22)	-5.69 (-12.86 to 1.02)	-5.42 (-11.27 to 0.08)	-4.87 (-10.97 to 1.36)	-4.59 (-8.25 to -0.76)	-4.31 (-12.01 to 3.08)	-3.75 (-11.38 to 3.93)	-3.21 (-10.46 to 3.66)	-0.51 (-12.18 to 11.53)	-0.55 (-7.12 to 5.92)	-0.58 (-5.76 to 4.43)	0.87 (-13.83 to 15.99)	1.61 (-15.16 to 17.95)	QUE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-4.96 (-9.16 to -0.77)
-20.04 (-55.87 to 15.38)	-16.15 (-52.09 to 18.48)	-15.45 (-51.29 to 19.43)	-15.94 (-52.52 to 19.47)	-16.19 (-53.40 to 19.70)	-16.26 (-53.97 to 22.20)	-12.59 (-49.14 to 21.82)	-12.59 (-48.66 to 22.42)	-12.15 (-48.13 to 23.29)	-11.70 (-47.28 to 22.92)	-11.61 (-47.99 to 24.00)	-11.06 (-46.93 to 24.65)	-10.59 (-46.56 to 24.41)	-8.04 (-45.13 to 29.25)	-7.78 (-43.94 to 27.10)	-7.73 (-43.78 to 26.85)	-6.46 (-45.66 to 32.08)	-5.86 (-45.15 to 31.82)	-7.20 (-42.79 to 27.89)	FLU	NA	NA	NA	NA	NA	2.69 (-33.97 to 39.36)
-17.51 (-34.57 to -1.61)	-13.73 (-30.27 to 2.03)	-13.00 (-29.08 to 2.21)	-13.39 (-31.32 to 3.75)	-13.67 (-31.90 to 3.88)	-13.46 (-33.89 to 6.75)	-10.60 (-27.62 to 5.50)	-10.19 (-27.12 to 6.18)	-9.68 (-26.28 to 6.28)	-9.27 (-25.14 to 6.52)	-9.14 (-26.54 to 7.58)	-8.39 (-26.63 to 8.73)	-8.07 (-25.24 to 8.26)	-5.35 (-24.42 to 13.65)	-5.36 (-22.31 to 10.83)	-5.34 (-22.16 to 10.50)	-3.98 (-25.83 to 18.20)	-3.28 (-26.86 to 19.77)	-4.69 (-21.52 to 11.27)	2.69 (-35.87 to 42.42)	CPZ	NA	NA	NA	NA	
-16.72 (-23.99 to -9.25)	-12.74 (-19.88 to -5.91)	-12.02 (-19.01 to -2.48)	-12.53 (-22.18 to -2.48)	-12.66 (-22.64 to -2.68)	-12.32 (-27.82 to 3.12)	-9.48 (-17.97 to 1.31)	-8.70 (-16.80 to -0.53)	-8.40 (-15.52 to 0.58)	-8.20 (-17.46 to 1.03)	-7.55 (-17.11 to 2.10)	-7.11 (-15.52 to 1.57)	-4.26 (-16.96 to 8.44)	-4.44 (-12.37 to 3.81)	-4.42 (-11.88 to 3.02)	-3.02 (-18.61 to 13.19)	-2.19 (-18.18 to 15.34)	-3.83 (-20.02 to 15.34)	-3.32 (-10.65 to 39.46)	0.95 (-15.67 to 18.30)	OLA LAI	NA	NA	-0.67 (-6.54 to 5.20)		
-20.39 (-37.45 to -2.05)	-16.58 (-33.39 to 1.70)	-15.83 (-32.73 to 2.44)	-16.35 (-34.82 to 3.27)	-16.35 (-34.82 to 3.27)	-15.99 (-38.53 to 6.96)	-13.29 (-30.92 to 5.55)	-13.15 (-29.43 to 4.95)	-12.59 (-29.57 to 6.13)	-12.28 (-28.63 to 5.82)	-11.99 (-28.85 to 7.18)	-11.29 (-29.24 to 7.94)	-10.92 (-28.26 to 7.92)	-8.03 (-28.11 to 13.51)	-8.23 (-25.48 to 10.58)	-8.32 (-25.03 to 10.35)	-6.57 (-28.76 to 16.19)	-6.39 (-28.18 to 19.09)	-7.68 (-24.18 to 10.67)	1.11 (-39.88 to 39.08)	-2.63 (-25.72 to 22.10)	-3.84 (-21.35 to 15.17)	CLO	-3.80 (-22.90 to 15.30)		
-17.33 (-21.86 to -12.83)	-13.38 (-17.30 to 9.65)	-12.65 (-16.51 to 8.73)	-13.18 (-20.73 to 5.32)	-13.28 (-21.48 to 5.28)	-12.97 (-27.30 to 1.50)	-10.18 (-16.24 to 4.27)	-9.88 (-14.75 to -5.21)	-9.30 (-14.57 to -3.83)	-9.04 (-12.24 to -5.61)	-8.74 (-15.97 to -1.68)	-8.20 (-15.66 to 0.70)	-7.71 (-13.92 to -1.54)	-4.94 (-16.14 to 6.52)	-5.02 (-10.55 to 0.56)	-5.04 (-9.69 to -0.52)	-3.59 (-18.18 to 11.47)	-2.77 (-19.51 to 15.51)	-4.45 (-7.94 to -0.83)	2.71 (-32.00 to 38.42)	0.22 (-15.22 to 16.63)	-0.61 (-6.55 to 5.16)	3.25 (-14.86 to 19.52)	OLA		

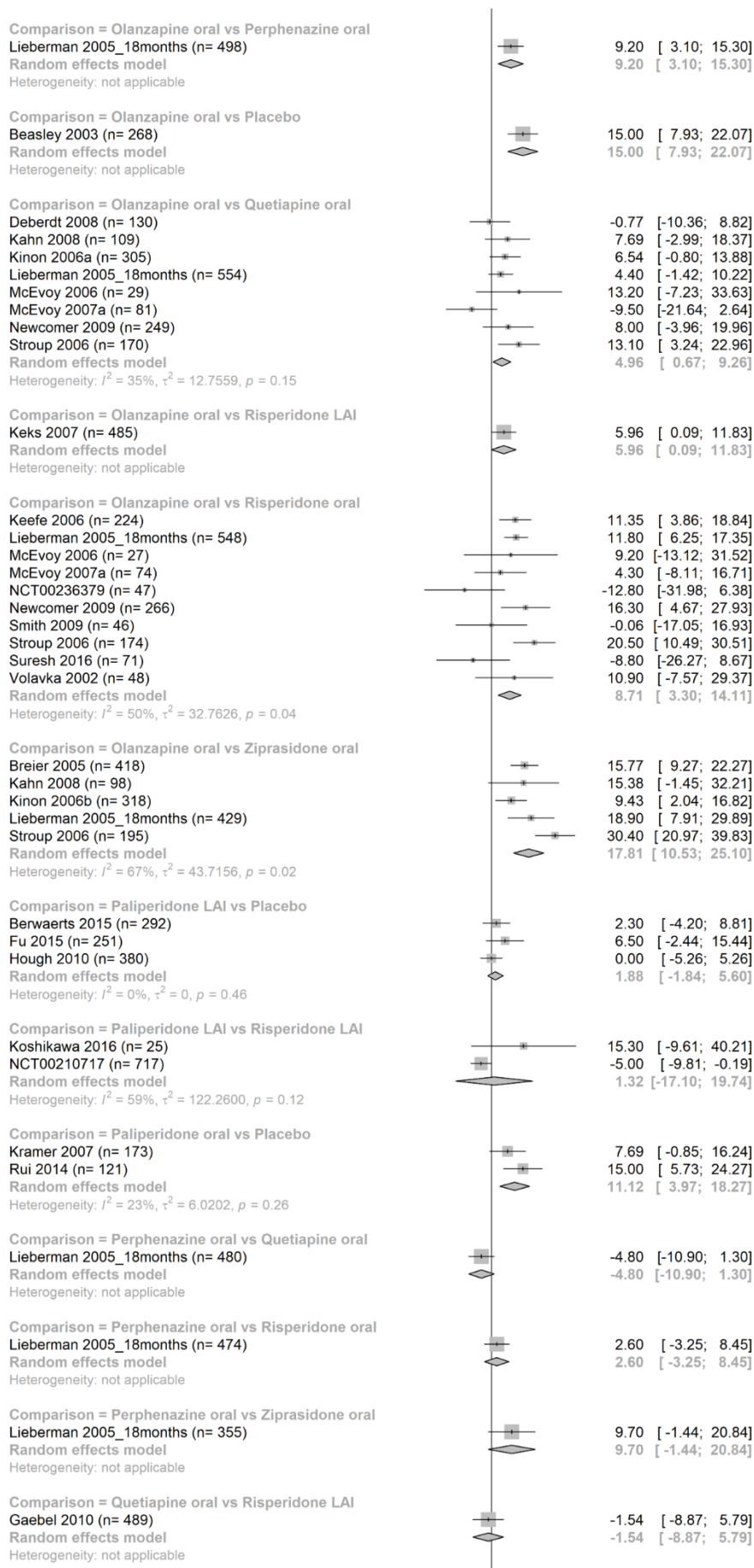


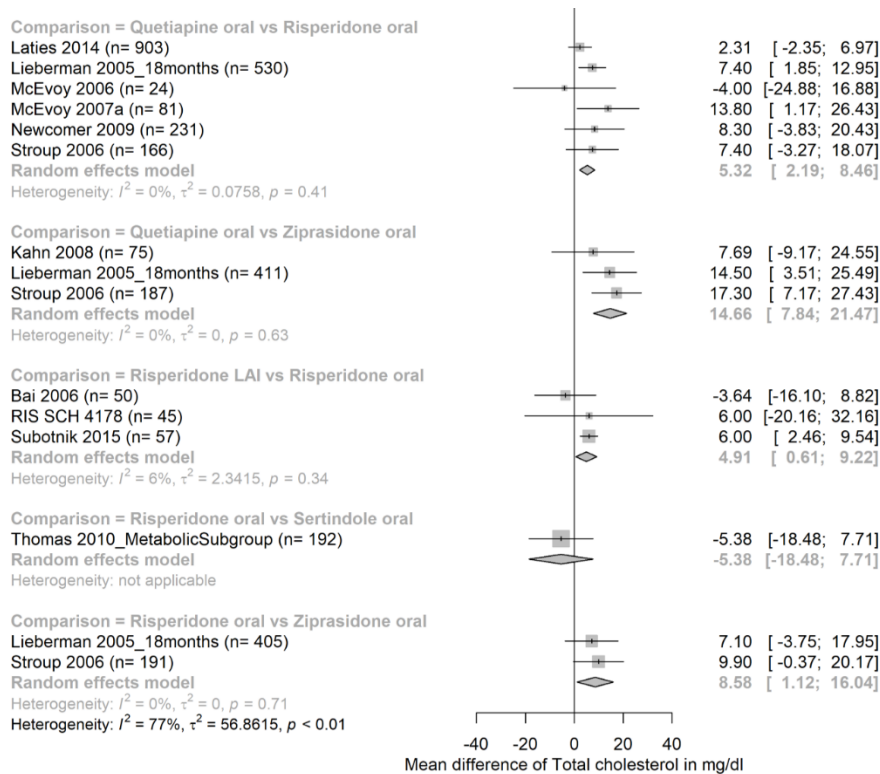
*Die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse werden in der linken unteren Hälfte und die Effektschätzer der paarweisen Metaanalysen in der rechten oberen Hälfte dargestellt. Jede Zelle enthält die Mittelwertdifferenz und das entsprechende 95%-Glaubwürdigkeitsintervall eines Vergleichs (Behandlung in der Spalte gegen Behandlung in der Zeile für die Netzwerk-Metaanalyse; Behandlung in der Zeile gegen Behandlung in der Spalte für die paarweise Metaanalyse). Fettgedruckt sind die 95%-Glaubwürdigkeitsintervall, die 0 ausschließen. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt.*

Abbildung 18: Forest plot paarweiser Vergleiche für Gesamtcholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))









Paarweise Metaanalysen, geordnet nach dem untersuchten Medikamentenvergleich in alphabetischer Reihenfolge. Bei der paarweisen Metaanalyse wird für alle Studien eines Medikamentenvergleichs eine Effektgröße hier Mittelwertdifferenz (MD) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.

Tabelle 25: Inkonsistenzbeurteilung für Gesamtcholesterin (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnisparameter	Studienanzahl (Vergleiche) [Interventionen]	Inkonsistente Vergleiche von abtrennbaren Vergleichen (%) (SIDE-Test $p < 0.10$ )	p-Wert des Design-by-treatment Tests	Gesamtbeurteilung der Inkonsistenz
Gesamtcholesterin	63 (46) [24]	2 von 46 (4,3%)	0,453	Kein Hinweis auf Inkonsistenz

Tabelle 26: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für Gesamtcholesterin (*abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

Ergebnis	Common- $\tau$ geschätzt in NMA (Bayesianisches Setting)	Als Vergleich verwendete Ergebnisart	Empirische Vorhersageverteilung von $\tau$	Lage von Common- $\tau$ in Bezug auf die Quartile der empirischen Vorhersageverteilung	Gesamtbeurteilung der Heterogenität
Kontinuierlich	Durchschnittswert	From Rhodes et al. (Rhodes et al. 2015)	Median (IQR)		
Gesamtcholesterin (MD [mg/dl])	3,138	Kein Vergleichsparameter verfügbar			
Gesamtcholesterin (SMD)	0,094	Biologischer Marker	0,16 (IQR 0,06; 0,44)	Zwischen 25% und 50% Quartile	gering bis moderat

Abbildung 19: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für Gesamtcholesterin (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) (*aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

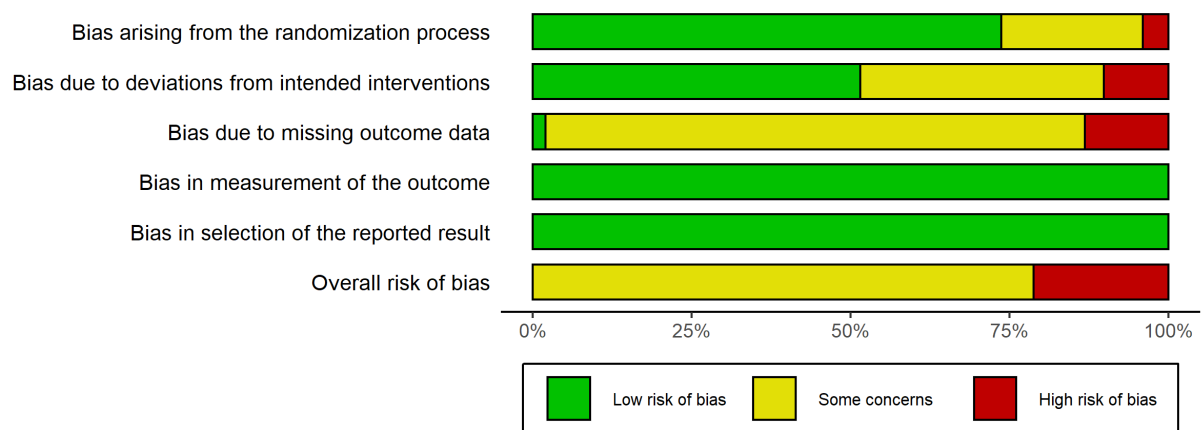


Tabelle 27: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für Gesamtcholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Studie	Vergleich	Randomisierungsprozess	Abweichungen von geplanten Interventionen	Fehlende Ergebnisdaten	Erhebung der untersuchten Parameter	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Gesamtbeurteilung
Bai 2006	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Beasley 2003	Olanzapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Berwaerts 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Breier 2005	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Chrzanowski 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Citrome 2012	Lurasidone oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Clark 1970	Chlorpromazine oral vs Placebo	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Clark 1970b	Chlorpromazine oral vs Placebo	Unclear	High	High	Low	Low	High
Ctri-2014-10-005144	lloperidone oral vs Olanzapine oral	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Cuomo 2017	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Deberdt 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Detke 2014	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Dossenbach 2004	Fluphenazine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Durgam 2016b	Cariprazine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
EQUATOR	Brexpiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Fleischhacker 2014	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Fu 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Gaebel 2010	Quetiapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Hough 2010	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Ishigooka 2015	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2009_28 weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2010c	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2011	Asenapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kane 2012	Aripiprazole depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Keefe 2006	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keks 2007	Olanzapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear



Kern 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Kinon 2006a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006b	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Koshikawa 2016	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kramer 2007	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Laties 2014	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2003a_2y	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Perphenazine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2014	Haloperidol depot vs Paliperidone depot	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McQuade 2004_26weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00210717	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00236379	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
NCT01149655	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Nemeth 2017	Cariprazine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2008	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	High	High	Low	Low	High
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Newcomer 2009	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Pigott 2003	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Potkin 2008a_104 weeks	Haloperidol oral vs Iloperidone oral	High	Low	High	Low	Low	High
Potkin 2008b_52weeks	Iloperidone oral vs Risperidone oral	High	Low	High	Low	Low	High
Potkin 2009	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
REPRIEVE	Iloperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
RIS SCH 4178	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Rui 2014	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Savitz 2015_26weeks	Aripiprazole oral vs Paliperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schoemaker 2010	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schreiner 2012	Olanzapine oral vs Paliperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

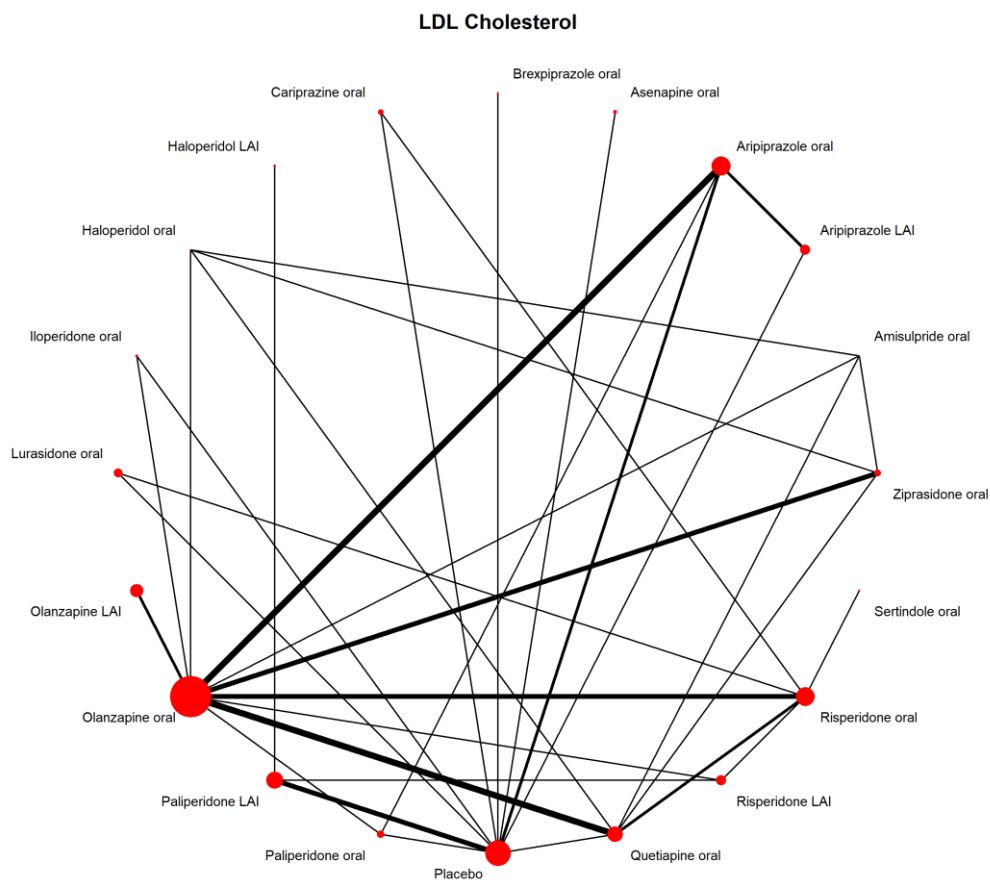


Simpson 1967	Haloperidol oral vs Placebo	Unclear	High	High	Low	Low	High
Smith 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Subotnik 2015	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	High	High	Low	Low	High
Suresh 2016	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	High	Low	Low	High
Tandon 2016	Lurasidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Thomas 2010_MetabolicSubgroup	Risperidone oral vs Sertindole oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Haloperidol oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Clozapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Volavka 2002	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear

### 3.4.4 LDL-Cholesterin

Für den sekundären Ergebnisparameter LDL-Cholesterin liegen Daten zu 40 Studien vor, die insgesamt über 19 Antipsychotika oder Antipsychotikadarreichungsformen und 11954 Teilnehmer berichten. Für das Antipsychotikum Olanzapin war die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer am größten.

Abbildung 20: Netzwerk-Graph zu LDL-Cholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Für den sekundären Ergebnisparameter LDL-Cholesterin liegen weniger Daten als für die bisher beschriebenen sekundären Ergebnisparameter vor. Von den neueren Antipsychotika fehlen Daten zu Clozapin und Zotepin. Von den älteren Antipsychotika sind spärliche Daten für Haloperidol in beiden Darreichungsformen vorhanden.

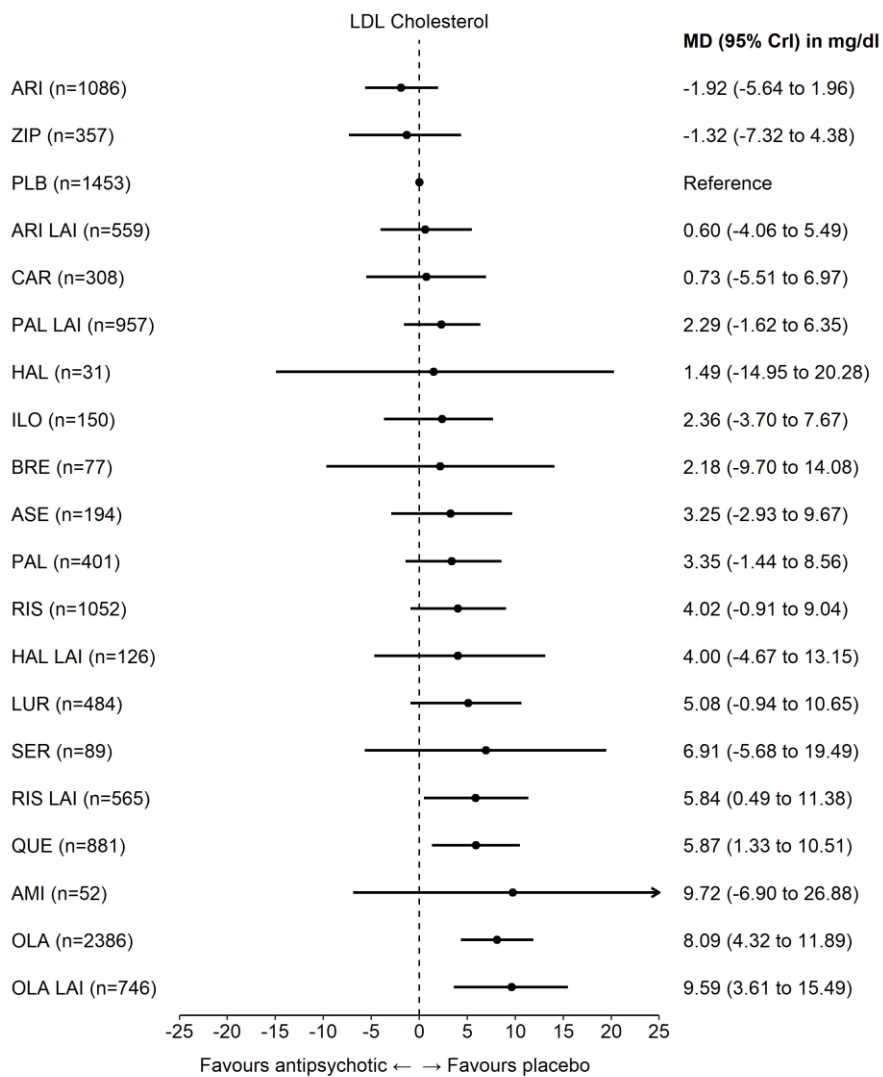
Die 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle vieler Antipsychotika schließen 0 ein, sodass sie mit einem vergleichbaren Risiko für eine Erhöhung des LDL-Cholesterins wie Placebo einhergehen könnten.

Knapp war dies nicht der Fall für langwirksames Risperidon i.m. MD 5,84 mg/dl (CrI 0,49 bis 11,38), Quetiapin MD 5,87 mg/dl (CrI 1,33 bis 10,51) und deutlicher für Olanzapin MD 8,09 mg/dl (CrI 4,32 bis 11,89) und langwirksames Olanzapin i.m. MD 9,59 mg/dl (CrI 3,61 bis 15,49), siehe auch Abbildung 21 und Tabelle 28.

Die Tests auf Inkonsistenz lieferten keinen Hinweis auf einen Widerspruch zwischen direkter und indirekter Evidenz (Tabelle 29). Die Heterogenität wird im Vergleich zu empirischen Verteilungen als niedrig gewertet (Tabelle 30).

Wird für Studien mit mehreren Studienarmen und somit mehreren Antipsychotikavergleichen das schlechteste Gesamturteil verwendet, zeigte sich in der Gesamtbeurteilung des Risk of Bias ein mittleres Risiko für 73% der Studien und ein hohes Risiko für 28% der Studien. Die detaillierte Bewertung für jede Studie, wobei bei Studien mit mehreren Studienarmen jeder Medikamentenvergleich einzeln aufgeführt ist, findet sich in Tabelle 31 und eine Übersicht in Abbildung 23.

Abbildung 21: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für LDL-Cholesterin (*Burschinski et al. 2023*)



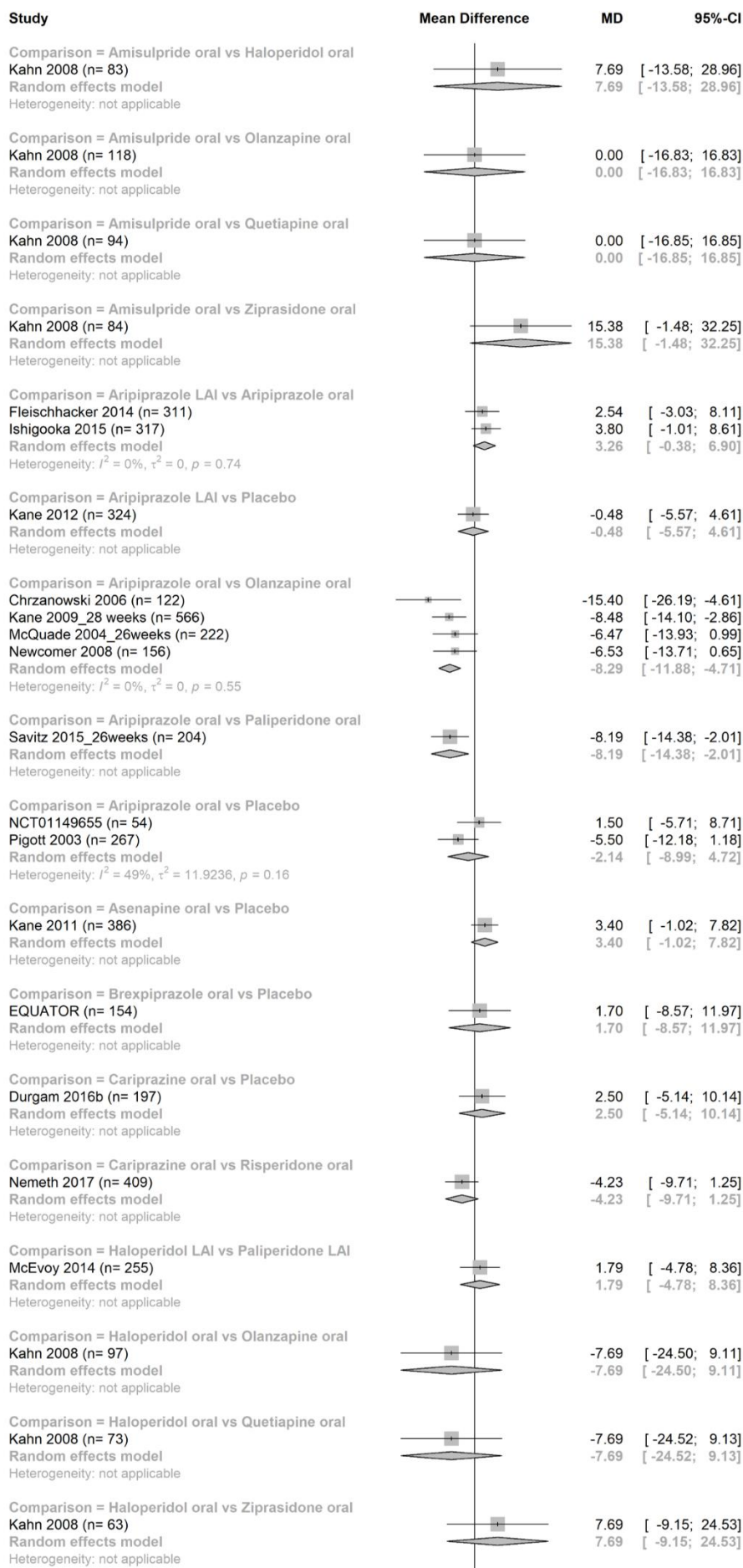
Die mittels Netzwerk-Metaanalyse berechneten Effektschätzer der Antipsychotika gegenüber Placebo werden als Mittelwertdifferenz (MD) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt. Die Teilnehmerzahl pro Medikamentenvergleich wird als n angegeben.

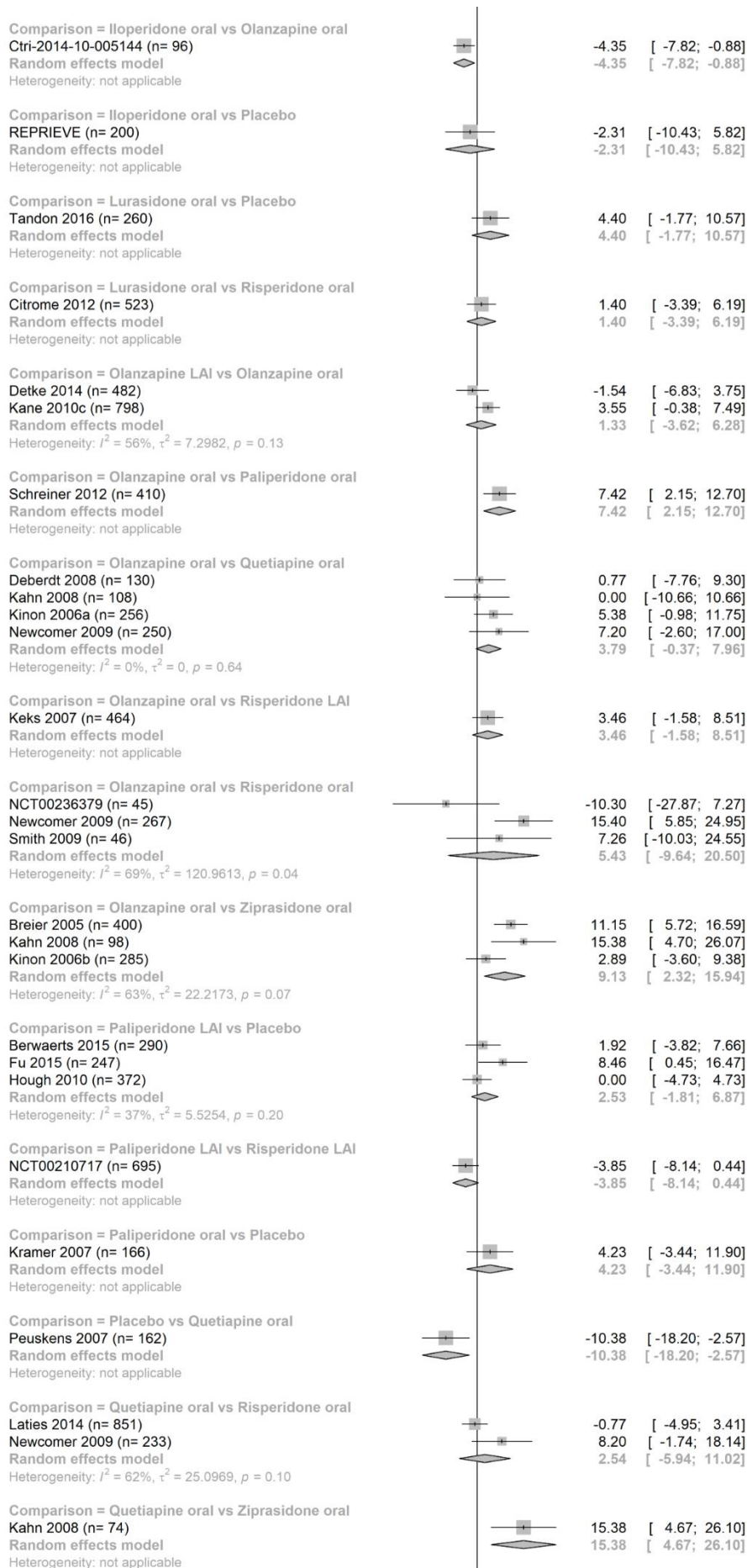
Tabelle 28: League table zu LDL-Cholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

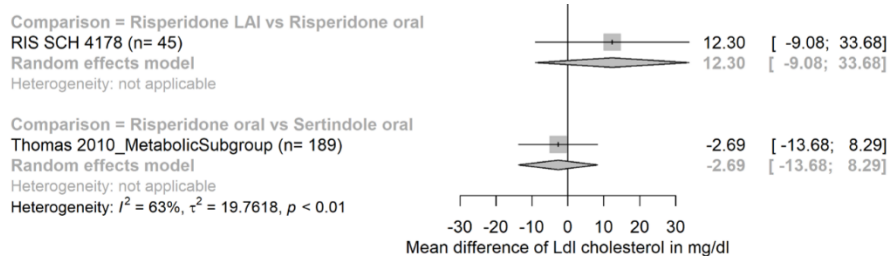
	ARI	NA	-2.20 (-7.92 to 3.53)	-3.23 (-7.93 to 1.47)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-8.19 (-15.65 to -0.73)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-8.41 (-12.63 to -4.18)	NA							
-0.60 (-6.10 to 5.26)	ZIP	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-15.38 (-26.89 to -3.88)	-15.38 (-32.76 to 1.99)	-8.82 (-13.50 to -4.14)	NA				
-1.92 (-5.64 to 1.96)	-1.32 (-7.32 to 4.38)	PLB	0.48 (-6.11 to 7.07)	-2.50 (-11.21 to 6.21)	-2.48 (-6.66 to 1.70)	NA	2.31 (-6.83 to 11.44)	-1.70 (-12.78 to 9.38)	-3.40 (-9.48 to 2.68)	-4.23 (-12.96 to 4.50)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
-2.50 (-6.76 to 1.58)	-1.91 (-8.89 to 4.73)	-0.60 (-5.49 to 4.06)	ARI LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
-2.67 (-9.29 to 4.26)	-2.09 (-9.84 to 5.91)	-0.73 (-6.97 to 5.51)	-0.14 (-7.62 to 7.42)	CAR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
-4.19 (-9.31 to 0.93)	-3.56 (-10.45 to 2.95)	-2.29 (-6.35 to 1.62)	-1.65 (-7.68 to 4.23)	-1.51 (-8.88 to 5.51)	PAL LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
-3.28 (-21.72 to 12.99)	-2.89 (-21.22 to 14.95)	-1.49 (-20.28 to 14.95)	-0.80 (-19.46 to 15.97)	-0.70 (-19.73 to 16.77)	0.73 (-17.87 to 17.38)	HAL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
4.26 (-9.78 to 1.96)	-3.66 (-10.27 to 3.27)	-2.36 (-7.67 to 3.70)	-1.71 (-8.22 to 5.40)	-1.60 (-9.24 to 6.50)	-0.14 (-6.19 to 7.01)	-0.69 (-17.90 to 17.08)	ILO	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
-4.05 (-16.99 to 8.20)	-3.46 (-16.28 to 9.71)	-2.18 (-14.08 to 9.70)	-1.50 (-14.64 to 11.09)	-1.43 (-15.15 to 11.95)	0.15 (-12.52 to 12.67)	-0.50 (-21.62 to 21.14)	0.16 (-12.27 to 13.07)	BRE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
-5.29 (-12.50 to 2.13)	-4.71 (-13.35 to 3.82)	-3.25 (-9.67 to 3.82)	-2.75 (-10.59 to 5.32)	-2.70 (-11.47 to 6.40)	-1.12 (-8.26 to 6.55)	-1.99 (-19.13 to 18.13)	-0.98 (-9.79 to 7.20)	ASE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
-5.36 (-10.08 to -0.57)	-4.74 (-11.47 to 1.74)	-3.35 (-8.56 to 1.44)	-2.87 (-8.93 to 3.31)	-2.70 (-10.54 to 4.87)	-1.15 (-7.18 to 4.89)	-2.05 (-10.54 to 16.95)	-1.04 (-8.12 to 5.12)	-1.37 (-14.21 to 12.12)	-0.10 (-8.35 to 7.82)	PAL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-5.90 (-11.04 to -0.46)	-5.35 (-11.68 to 1.11)	-4.02 (-9.04 to 0.91)	-3.35 (-9.55 to 3.08)	-3.31 (-8.95 to 2.75)	-1.82 (-7.66 to 4.56)	-2.43 (-19.24 to 16.28)	-1.68 (-8.25 to 4.81)	-1.84 (-19.24 to 10.35)	-0.63 (-8.79 to 7.50)	-0.65 (-6.84 to 5.93)	RIS	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-5.99 (-15.75 to 3.39)	-5.52 (-15.96 to 5.06)	-4.00 (-13.15 to 4.67)	-3.47 (-14.11 to 6.46)	-3.26 (-14.13 to 7.27)	-1.81 (-9.70 to 6.02)	-2.61 (-20.61 to 16.92)	-1.79 (-12.43 to 8.29)	-2.02 (-16.88 to 12.19)	-0.77 (-11.92 to 9.98)	-0.72 (-10.47 to 9.17)	-0.05 (-10.34 to 9.49)	HAL LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-6.96 (-13.11 to -0.31)	-6.39 (-13.86 to 1.29)	-5.08 (-10.65 to 0.94)	-4.47 (-11.33 to 3.05)	-4.30 (-11.52 to 3.37)	-2.82 (-9.38 to 4.39)	-3.55 (-20.51 to 15.89)	-2.71 (-10.50 to 4.80)	-2.85 (-16.01 to 9.69)	-1.74 (-10.07 to 7.13)	-1.69 (-8.74 to 5.99)	-0.97 (-6.55 to 4.29)	-0.96 (-11.10 to 9.77)	LUR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-8.72 (-21.59 to 4.02)	-8.28 (-21.80 to 5.03)	-6.91 (-19.49 to 5.68)	-6.27 (-19.45 to 7.08)	-6.00 (-19.41 to 6.99)	-4.64 (-17.55 to 8.64)	-5.59 (-26.57 to 17.24)	-4.63 (-17.91 to 8.63)	-4.64 (-21.71 to 11.57)	-3.53 (-17.50 to 10.48)	-3.44 (-16.74 to 9.76)	-2.80 (-15.05 to 8.61)	-2.74 (-18.05 to 12.81)	-1.83 (-14.88 to 10.94)	SER	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-7.75 (-13.81 to -2.01)	-7.14 (-14.45 to 0.43)	-5.84 (-11.38 to 0.49)	-5.18 (-12.12 to 1.38)	-5.13 (-13.14 to 2.57)	-3.58 (-8.69 to 1.57)	-4.27 (-21.45 to 14.28)	-3.40 (-11.01 to 2.94)	-3.77 (-16.83 to 9.37)	-2.51 (-11.00 to 5.57)	-2.49 (-9.18 to 4.10)	-1.80 (-8.54 to 4.41)	-1.80 (-11.14 to 7.54)	-0.76 (-8.72 to 6.34)	0.96 (-12.69 to 14.15)	RIS LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-7.77 (-12.41 to -3.02)	-7.19 (-12.97 to 1.61)	-5.87 (-10.51 to 1.33)	-5.27 (-11.08 to 0.71)	-5.13 (-11.74 to 1.44)	-3.66 (-9.11 to 2.16)	-4.28 (-20.69 to 13.93)	-3.48 (-10.04 to 2.27)	-3.70 (-16.31 to 8.42)	-2.48 (-10.42 to 5.12)	-2.48 (-8.16 to 3.31)	-1.87 (-6.47 to 2.48)	-1.78 (-11.41 to 8.14)	-0.82 (-7.39 to 5.34)	0.99 (-11.68 to 13.42)	-0.07 (-6.06 to 6.22)	QUE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
-11.65 (-28.82 to 5.21)	-11.17 (-28.00 to 5.71)	-9.72 (-26.88 to 6.90)	-9.02 (-26.67 to 8.23)	-9.24 (-27.16 to 9.42)	-7.52 (-25.06 to 9.68)	-7.57 (-30.92 to 12.78)	-7.58 (-24.73 to 10.00)	-7.57 (-29.46 to 15.12)	-6.38 (-24.49 to 11.50)	-6.41 (-23.45 to 10.73)	-5.88 (-22.94 to 12.11)	-5.64 (-25.38 to 13.56)	-4.81 (-22.52 to 18.23)	-3.02 (-23.35 to 18.23)	-4.00 (-21.47 to 13.21)	-4.03 (-20.83 to 12.75)	AMI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-10.00 (-13.46 to -6.59)	-9.38 (-14.20 to -4.86)	-8.09 (-11.89 to -4.32)	-7.46 (-12.53 to -2.44)	-7.37 (-13.90 to -0.87)	-5.89 (-10.56 to -1.22)	-6.57 (-22.66 to 11.14)	-5.73 (-11.09 to -0.37)	-5.89 (-18.35 to 6.23)	-4.77 (-12.18 to 2.61)	-4.72 (-9.24 to 0.04)	-4.08 (-8.91 to 0.42)	-4.00 (-13.27 to 5.35)	-3.03 (-9.39 to 2.95)	-1.23 (-13.74 to 11.38)	-2.30 (-7.34 to 3.14)	-2.26 (-6.04 to 1.64)	OLA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
-11.47 (-17.14 to -5.61)	-10.95 (-17.38 to -4.41)	-9.59 (-15.49 to -3.61)	-8.89 (-15.84 to -2.01)	-8.80 (-16.85 to -0.87)	-7.36 (-13.67 to -1.05)	-7.93 (-24.88 to 9.62)	-7.27 (-14.10 to -0.75)	-7.38 (-20.68 to 4.98)	-6.22 (-14.99 to 2.55)	-6.16 (-12.50 to 0.57)	-5.56 (-12.15 to 0.82)	-5.47 (-12.26 to 1.52)	-4.54 (-12.26 to 2.92)	-2.82 (-15.83 to 10.14)	-3.77 (-10.51 to 3.41)	-3.79 (-9.45 to 2.41)	0.37 (-16.78 to 17.20)	OLA LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		

Die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse werden in der linken unteren Hälfte und die Effektschätzer der paarweisen Metaanalysen in der rechten oberen Hälfte dargestellt. Jede Zelle enthält die Mittelwertdifferenz und das entsprechende 95%-Glaubwürdigkeitsintervall eines Vergleichs (Behandlung in der Spalte gegen Behandlung in der Zeile für die Netzwerk-Metaanalyse; Behandlung in der Zeile gegen Behandlung in der Spalte für die paarweise Metaanalyse). Fettgedruckt sind die 95%-Glaubwürdigkeitsintervall, die 0 ausschließen. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt.

Abbildung 22: Forest plot paarweiser Vergleiche für LDL-Cholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))







Paarweise Metaanalysen, geordnet nach dem untersuchten Medikamentenvergleich in alphabetischer Reihenfolge. Bei der paarweisen Metaanalyse wird für alle Studien eines Medikamentenvergleichs eine Effektgröße hier Mittelwertdifferenz (MD) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.

Tabelle 29: Inkonsistenzbeurteilung für LDL-Cholesterin (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnisparameter	Studienanzahl (Vergleiche) [Interventionen]	Inkonsistente Vergleiche von abtrennbaren Vergleichen (%) (SIDE-Test $p < 0.10$ )	p-Wert des Design-by-treatment Tests	Gesamtbeurteilung der Inkonsistenz
LDL-Cholesterin	40 (29) [20]	0 von 29 (0%)	0,443	Kein Hinweis auf Inkonsistenz

Tabelle 30: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für LDL-Cholesterin (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnis	Common- $\tau$ geschätzt in NMA (Bayesianisches Setting)	Als Vergleich verwendete Ergebnisart	Empirische Vorhersageverteilung von $\tau$	Lage von Common- $\tau$ in Bezug auf die Quartile der empirischen Vorhersageverteilung	Gesamtbeurteilung der Heterogenität
Kontinuierlich	Durchschnittswert	From Rhodes et al. (Rhodes et al. 2015)	Median (IQR)		
LDL-Cholesterin (MD [mg/dl])	1,947	Kein Vergleichsparameter verfügbar			
LDL-Cholesterin (SMD)	0,055	Biologischer Marker	0,16 (IQR 0,06; 0,44)	Zwischen 25% und 50% Quartile	niedrig



Abbildung 23: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für LDL-Cholesterin (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

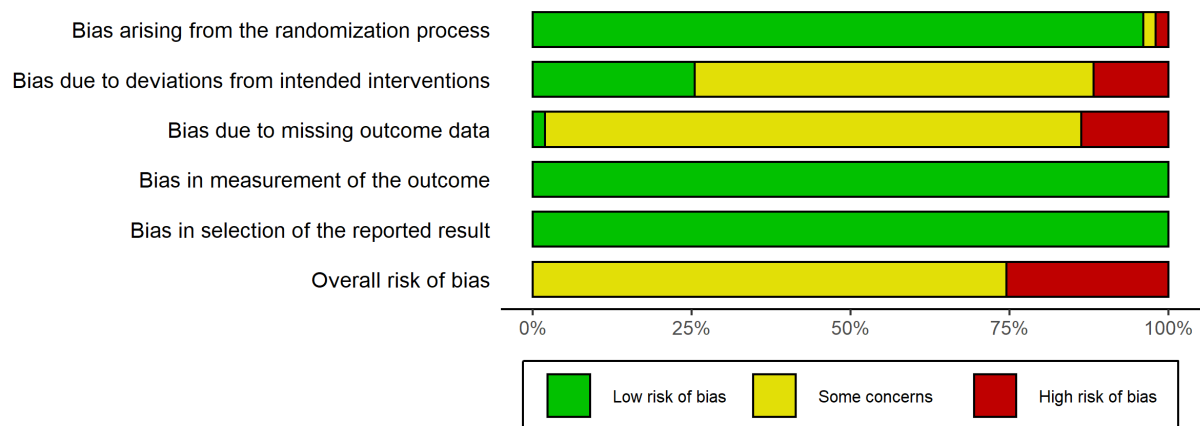


Tabelle 31: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für LDL-Cholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

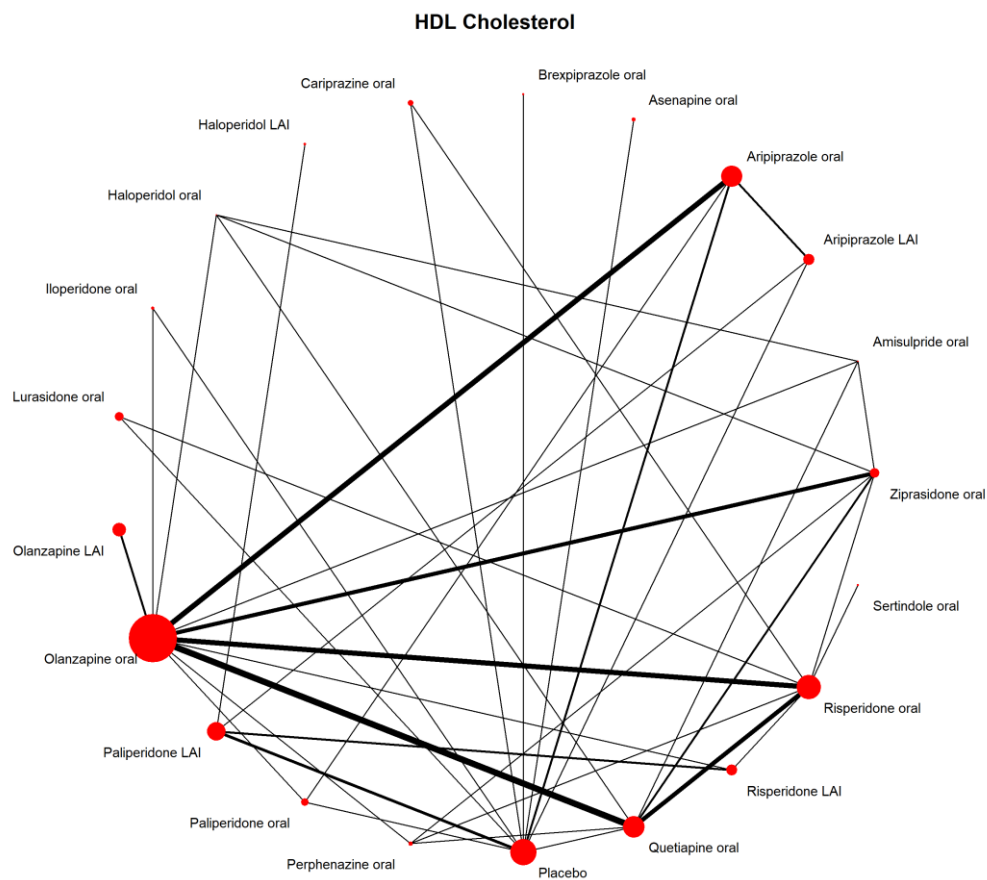
Studie	Vergleich	Randomisierungsprozess	Abweichungen von geplanten Interventionen	Fehlende Ergebnisdaten	Erhebung der untersuchten Parameter	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Gesamtbeurteilung
Berwaerts 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Breier 2005	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Chrzanowski 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Citrome 2012	Lurasidone oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Ctri-2014-10-005144	Iloperidone oral vs Olanzapine oral	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Deberdt 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Detke 2014	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Durgam 2016b	Cariprazine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
EQUATOR	Brexpiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Fleischhacker 2014	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Fu 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Hough 2010	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Ishigooka 2015	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

Kahn 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2009_28 weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2010c	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2011	Asenapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kane 2012	Aripiprazole depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Keks 2007	Olanzapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006b	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kramer 2007	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Laties 2014	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2014	Haloperidol depot vs Paliperidone depot	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McQuade 2004_26weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00210717	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00236379	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
NCT01149655	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Nemeth 2017	Cariprazine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2008	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	High	High	Low	Low	High
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Newcomer 2009	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Peuskens 2007	Placebo vs Quetiapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Pigott 2003	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
REPRIEVE	lloperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
RIS SCH 4178	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Savitz 2015_26weeks	Aripiprazole oral vs Paliperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schreiner 2012	Olanzapine oral vs Paliperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Smith 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Tandon 2016	Lurasidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Thomas 2010_MetabolicSubgroup	Risperidone oral vs Sertindole oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

### 3.4.5 HDL-Cholesterin

Für den sekundären Ergebnisparameter HDL-Cholesterin liegen Daten zu 45 Studien vor, die insgesamt über 20 Antipsychotika oder Antipsychotikadarreichungsformen und 13736 Teilnehmer berichten. Für die Antipsychotika Olanzapin, Risperidon und Quetiapin war die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer am größten.

Abbildung 24: Netzwerk-Graph zu HDL-Cholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Für den sekundären Ergebnisparameter HDL-Cholesterin liegen etwas mehr Daten als für LDL-Cholesterin aber weniger Daten als für die anderen beschriebenen sekundären Ergebnisparameter vor. Von den neueren Antipsychotika fehlen Daten zu Clozapin und Zotepin. Von den älteren Antipsychotika sind spärliche Daten für Haloperidol in beiden Darreichungsformen und Perphenazin vorhanden.

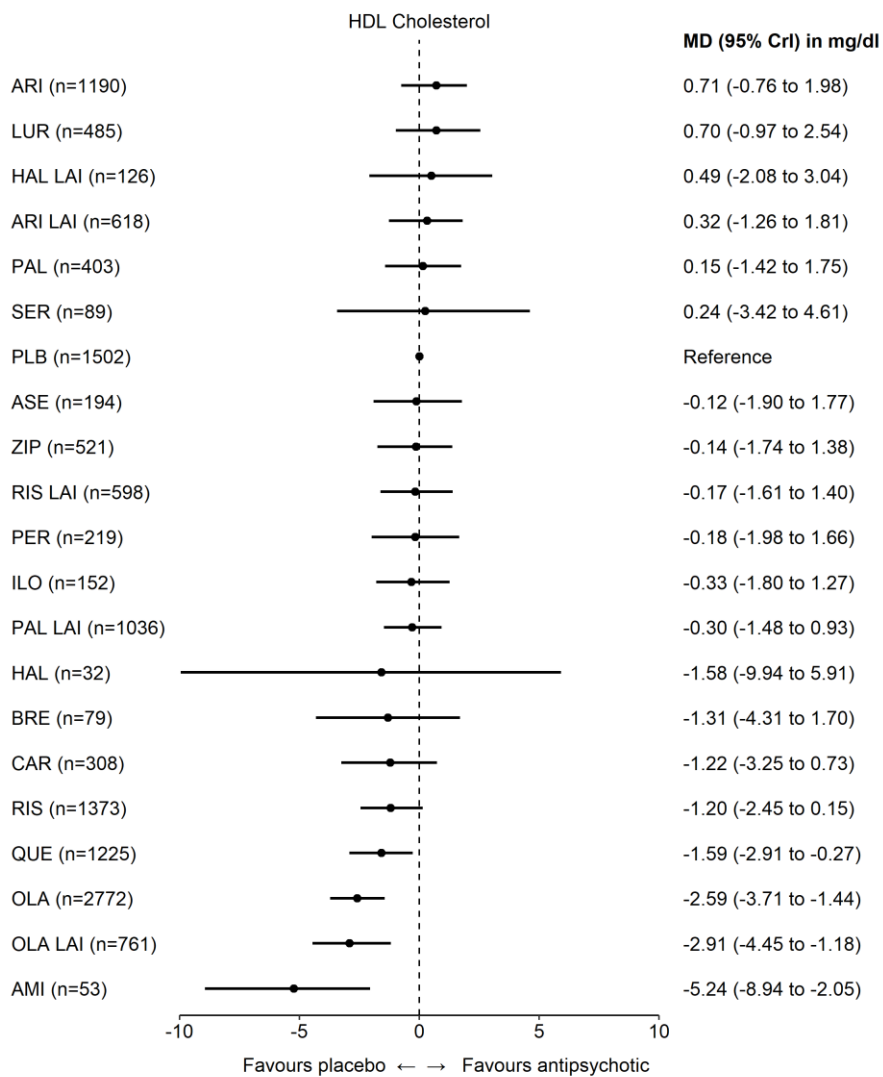
Da bei HDL-Cholesterin eine Reduktion nachteilig ist, wurde der Forest plot so angeordnet, dass eine größere HDL-Abnahme und somit nachteilige Antipsychotika unten zu finden sind.

Die 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle vieler Antipsychotika schließen 0 ein, sodass sie mit einem vergleichbaren Risiko für einer Reduktion des HDL-Cholesterins wie Placebo einhergehen könnten. Knapp war dies nicht der Fall für Quetiapin MD -1,59 mg/dl (CrI -2,91 bis -0,27) und deutlicher für Olanzapin MD -2,59 mg/dl (CrI -3,71 bis -1,44), langwirksames Olanzapin i.m. MD -2,91 mg/dl (CrI -4,45 bis -1,18), und Amisulprid MD -5,24 mg/dl (CrI -8,94 bis -2,05), siehe auch Abbildung 25 und Tabelle 32. Dabei ist aber zu beachten, dass die Daten für Amisulprid lediglich auf einer Studie beruhen und daher nur eingeschränkt beurteilbar sind.

Die Tests auf Inkonsistenz lieferten keinen Hinweis auf einen Widerspruch zwischen direkter und indirekter Evidenz (Tabelle 33). Die Heterogenität wird im Vergleich zu empirischen Verteilungen als gering gewertet (Tabelle 34).

Wird für Studien mit mehreren Studienarmen und somit mehreren Antipsychotikavergleichen das schlechteste Gesamturteil verwendet, zeigte sich in der Gesamtbeurteilung des Risk of Bias ein mittleres Risiko für 73% der Studien und ein hohes Risiko für 27% der Studien. Die detaillierte Bewertung für jede Studie, wobei bei Studien mit mehreren Studienarmen jeder Medikamentenvergleich einzeln aufgeführt ist, findet sich in Tabelle 35 und eine Übersicht in Abbildung 27.

Abbildung 25: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für HDL-Cholesterin (Burschinski et al. 2023)



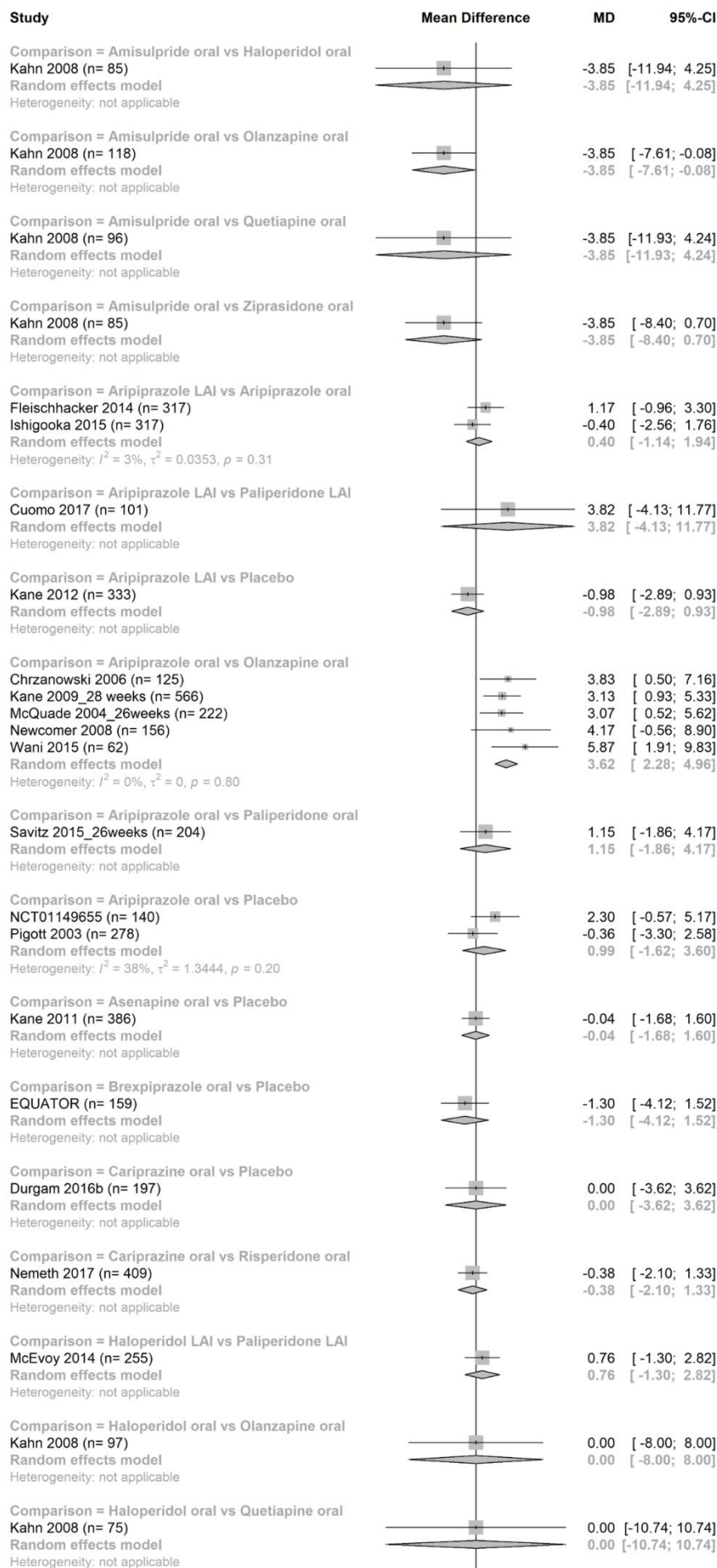
Die mittels Netzwerk-Metaanalyse berechneten Effektschätzer der Antipsychotika gegenüber Placebo werden als Mittelwertdifferenz (MD) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt. Die Teilnehmerzahl pro Medikamentenvergleich wird als n angegeben.

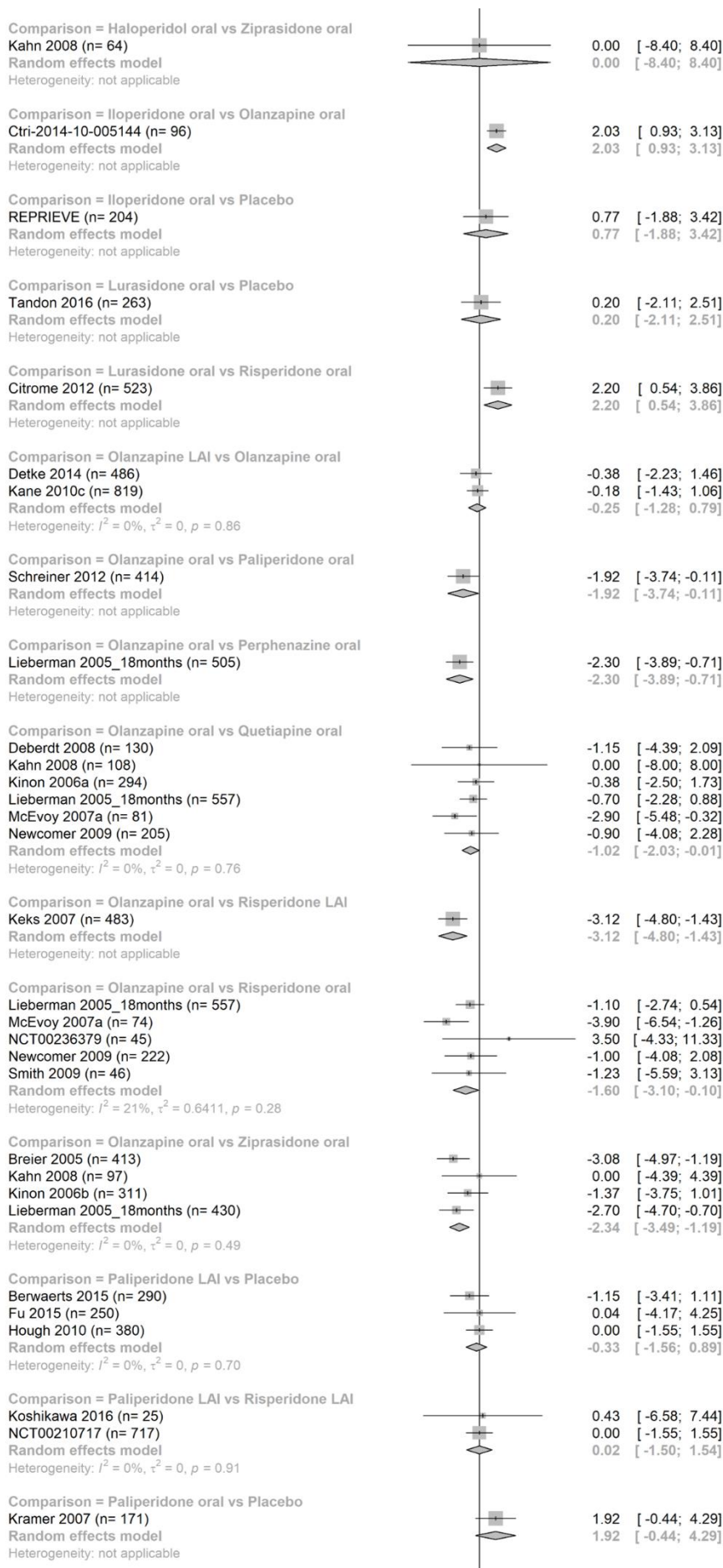
Tabelle 32: League table zu HDL-Cholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

AMI	NA	-3.85 (-7.61 to -0.08)	-3.85 (-11.93 to 4.24)	NA	NA	NA	NA	-3.85 (-11.94 to 4.25)	NA	NA	NA	NA	NA	-3.85 (-8.40 to 0.70)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-2.33 (-6.32 to 0.96)	OLA LAI	-0.25 (-1.28 to 0.79)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-2.58 (-6.32 to 0.38)	-0.30 (-1.45 to 0.91)	OLA	-1.02 (-2.09 to 0.05)	-1.57 (-2.77 to -0.37)	NA	NA	NA	-0.00 (-8.00 to 8.00)	NA	-2.03 (-3.13 to -0.93)	-2.30 (-3.89 to -0.71)	-3.12 (-4.80 to -1.43)	-2.94 (-3.49 to -1.19)	NA	NA	NA	-1.92 (-3.74 to -0.11)	NA	NA	-3.62 (-4.96 to -2.28)	
-3.71 (-7.36 to -0.44)	-1.28 (-2.74 to 0.24)	-1.00 (-1.92 to -0.05)	QUE	-0.26 (-1.21 to 0.69)	NA	NA	NA	-0.00 (-10.74 to 10.74)	NA	NA	-1.60 (-3.22 to 0.02)	NA	-1.89 (-3.87 to 0.09)	NA	-1.92 (-4.87 to 1.03)	NA	NA	NA	NA	NA	
-4.01 (-7.81 to -0.82)	-1.67 (-3.22 to -0.11)	-1.39 (-2.38 to -0.33)	-0.37 (-1.39 to 0.59)	RIS	0.38 (-1.33 to 2.10)	NA	NA	NA	NA	NA	-1.20 (-2.88 to 0.48)	3.20 (-3.54 to 9.94)	-1.60 (-3.68 to 0.48)	NA	NA	-1.54 (-5.43 to 2.36)	NA	NA	NA	-2.20 (-3.86 to -0.54)	
-4.02 (-8.40 to -0.39)	-1.62 (-3.88 to 0.62)	-1.32 (-3.30 to 0.62)	-0.31 (-2.31 to 1.52)	0.06 (-1.66 to 1.74)	CAR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.00 (-3.62 to 3.62)	NA	NA	NA	NA	NA	
-3.86 (-9.21 to 0.40)	-1.58 (-4.87 to 1.90)	-1.25 (-4.43 to 1.98)	-0.29 (-3.54 to 2.95)	0.09 (-3.10 to 3.34)	0.01 (-3.60 to 3.73)	BRE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-1.30 (-4.12 to 1.52)	NA	NA	NA	NA	NA	
-3.79 (-11.12 to 4.24)	-1.32 (-8.69 to 7.18)	-1.04 (-8.37 to 7.37)	0.01 (-7.38 to 8.42)	0.34 (-7.03 to 8.88)	0.32 (-7.20 to 9.13)	0.26 (-7.94 to 9.20)	HAL	NA	NA	NA	NA	NA	0.00 (-8.40 to 8.40)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-4.93 (-8.79 to -1.54)	-2.57 (-4.40 to -0.68)	-2.29 (-3.73 to -0.75)	-1.26 (-3.01 to 0.32)	-0.87 (-2.60 to 0.69)	-0.93 (-3.31 to 1.27)	-0.97 (-4.21 to 2.15)	-1.09 (-9.79 to 6.34)	PAL LAI	NA	NA	0.02 (-1.50 to 1.54)	NA	NA	NA	NA	-0.33 (-1.56 to 0.89)	NA	NA	-3.82 (-11.77 to 4.13)	-0.76 (-2.82 to 1.30)	NA
-4.96 (-8.98 to -1.55)	-2.56 (-4.29 to -0.89)	-2.26 (-3.60 to -1.06)	-1.25 (-2.86 to 0.21)	-0.88 (-2.49 to 0.63)	-0.96 (-3.18 to 1.35)	-0.97 (-4.34 to 2.38)	-1.23 (-9.70 to 6.21)	-0.01 (-1.84 to 1.77)	ILO	NA	NA	NA	NA	NA	0.77 (-1.88 to 3.42)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-5.11 (-9.08 to -1.68)	-2.71 (-4.94 to -0.68)	-2.41 (-4.17 to -0.86)	-1.42 (-2.96 to 0.13)	-1.03 (-2.68 to 0.59)	-1.11 (-3.45 to 1.26)	-1.08 (-4.75 to 2.32)	-1.44 (-9.82 to 6.06)	-0.13 (-2.30 to 1.96)	-0.16 (-2.07 to 1.88)	PER	NA	-0.40 (-2.44 to 1.64)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-5.04 (-8.98 to -1.75)	-2.75 (-4.53 to -0.89)	-2.43 (-3.91 to -1.02)	-1.45 (-3.25 to 0.20)	-1.06 (-2.77 to 0.56)	-1.12 (-3.53 to 1.21)	-1.12 (-4.54 to 2.16)	-1.24 (-9.97 to 6.10)	-0.17 (-1.53 to 1.26)	-0.17 (-2.03 to 1.77)	-0.04 (-2.18 to 2.17)	RIS LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-5.11 (-8.80 to -1.82)	-2.75 (-4.30 to -1.01)	-2.46 (-3.59 to -1.20)	-1.44 (-2.77 to -0.03)	-1.07 (-2.49 to 0.42)	-1.09 (-3.27 to 1.14)	-1.19 (-4.64 to 2.29)	-1.40 (-9.86 to 5.98)	-0.14 (-2.03 to 1.68)	-0.18 (-1.85 to 1.66)	-0.02 (-1.82 to 1.78)	-0.00 (-1.75 to 1.84)	ZIP	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-5.11 (-9.47 to -1.43)	-2.80 (-5.25 to -0.25)	-2.47 (-4.70 to -0.35)	-1.47 (-3.81 to 0.74)	-1.09 (-3.35 to 1.11)	-1.13 (-3.92 to 1.50)	-1.20 (-4.76 to 2.29)	-1.52 (-10.26 to 6.27)	-0.20 (-2.41 to 2.03)	-0.19 (-2.61 to 2.19)	-0.07 (-2.71 to 2.52)	-0.04 (-2.43 to 2.33)	0.00 (-2.52 to 2.27)	ASE	-0.04 (-1.68 to 1.60)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-5.24 (-8.94 to -2.05)	-2.91 (-4.45 to -1.18)	-2.59 (-3.71 to -1.44)	-1.59 (-2.91 to -0.27)	-1.20 (-2.45 to 0.15)	-1.22 (-3.25 to 0.73)	-1.31 (-4.31 to 1.70)	-1.58 (-9.94 to 5.91)	-0.30 (-1.48 to 0.93)	-0.33 (-1.80 to 1.27)	-0.18 (-1.98 to 1.66)	-0.17 (-1.61 to 1.40)	-0.14 (-1.74 to 1.38)	-0.12 (-1.90 to 1.77)	PIB	NA	-1.92 (-4.29 to 0.44)	0.98 (-0.93 to 2.89)	NA	-0.20 (-2.51 to 2.11)	-1.00 (-3.06 to 1.05)	
-5.54 (-11.66 to -0.76)	-3.08 (-7.56 to 0.83)	-2.80 (-7.20 to 0.91)	-1.82 (-6.20 to 1.89)	-1.45 (-5.59 to 2.16)	-1.58 (-5.80 to 2.56)	-1.51 (-6.82 to 3.10)	-1.76 (-11.61 to 6.61)	-0.61 (-5.06 to 3.23)	-0.56 (-5.02 to 3.44)	-0.36 (-4.92 to 3.45)	-0.40 (-4.83 to 3.53)	-0.39 (-4.85 to 3.47)	-0.42 (-5.09 to 3.81)	-0.24 (-4.61 to 3.42)	SER	NA	NA	NA	NA	NA	
-5.35 (-9.43 to -1.97)	-3.05 (-4.90 to -1.16)	-2.73 (-4.19 to -1.29)	-1.73 (-3.41 to -0.11)	-1.33 (-3.12 to 0.34)	-1.42 (-3.77 to 0.92)	-1.46 (-4.84 to 1.80)	-1.65 (-10.07 to 5.65)	-0.44 (-2.36 to 1.34)	-0.46 (-2.30 to 1.42)	-0.34 (-2.47 to 1.82)	-0.30 (-2.24 to 1.55)	-0.25 (-2.20 to 1.49)	-0.32 (-2.63 to 2.21)	-0.15 (-1.75 to 1.42)	0.06 (-3.63 to 4.61)	PAL	NA	NA	NA	-1.15 (-4.17 to 1.86)	
-5.56 (-9.71 to -2.22)	-3.18 (-5.14 to -1.17)	-2.90 (-4.43 to -1.38)	-1.88 (-3.66 to -0.17)	-1.51 (-3.31 to 0.21)	-1.56 (-3.91 to 0.71)	-1.59 (-5.17 to 1.75)	-1.90 (-10.27 to 5.62)	-0.66 (-2.41 to 1.21)	-0.65 (-2.54 to 1.30)	-0.44 (-2.71 to 1.69)	-0.44 (-2.42 to 1.46)	-0.44 (-2.50 to 1.26)	-0.42 (-2.74 to 1.94)	-0.32 (-1.81 to 1.26)	-0.05 (-4.08 to 4.42)	-0.13 (-2.23 to 1.69)	ARI LAI	NA	NA	0.40 (-1.12 to 1.91)	
-5.84 (-10.23 to -1.54)	-3.40 (-6.31 to -0.39)	-3.12 (-5.81 to -0.31)	-2.06 (-5.00 to 0.75)	-1.70 (-4.58 to 1.10)	-1.74 (-5.09 to 1.40)	-1.85 (-5.59 to 2.19)	-2.03 (-10.90 to 5.91)	-0.85 (-2.97 to 1.52)	-0.79 (-3.76 to 2.19)	-0.70 (-3.76 to 2.48)	-0.66 (-3.19 to 2.01)	-0.67 (-3.54 to 2.28)	-0.58 (-3.74 to 2.52)	-0.49 (-3.04 to 2.08)	-0.19 (-4.66 to 4.80)	-0.36 (-3.26 to 2.57)	-0.15 (-3.08 to 2.72)	HAL LAI	NA	NA	
-5.93 (-9.98 to -2.39)	-3.57 (-5.63 to -1.50)	-3.30 (-5.09 to -1.61)	-2.29 (-4.22 to -0.58)	-1.90 (-3.54 to -0.41)	-1.95 (-4.28 to 0.25)	-2.00 (-5.54 to 1.39)	-2.25 (-10.90 to 5.31)	-1.00 (-3.03 to 0.97)	-1.04 (-3.05 to 1.08)	-0.88 (-3.10 to 1.45)	-0.85 (-2.96 to 1.18)	-0.85 (-2.95 to 1.14)	-0.81 (-3.38 to 1.78)	-0.70 (-2.54 to 0.97)	-0.47 (-4.50 to 3.94)	-0.57 (-2.76 to 1.57)	-0.38 (-2.69 to 1.75)	-0.17 (-3.21 to 2.75)	LUR	NA	
-5.89 (-9.88 to -2.73)	-3.55 (-5.13 to -1.86)	-3.25 (-4.38 to -2.24)	-2.30 (-3.65 to -0.84)	-1.90 (-3.31 to -0.49)	-1.94 (-4.04 to 0.22)	-2.00 (-5.22 to 1.26)	-2.28 (-10.68 to 5.24)	-1.02 (-2.53 to 0.76)	-1.03 (-2.58 to 0.68)	-0.87 (-2.73 to 1.08)	-0.87 (-2.54 to 0.96)	-0.81 (-2.52 to 0.71)	-0.82 (-3.01 to 1.57)	-0.71 (-1.98 to 0.76)	-0.44 (-4.33 to 3.88)	-0.52 (-2.24 to 1.05)	-0.38 (-1.69 to 1.01)	-0.21 (-3.02 to 2.62)	0.02 (-1.85 to 2.01)	ARI	

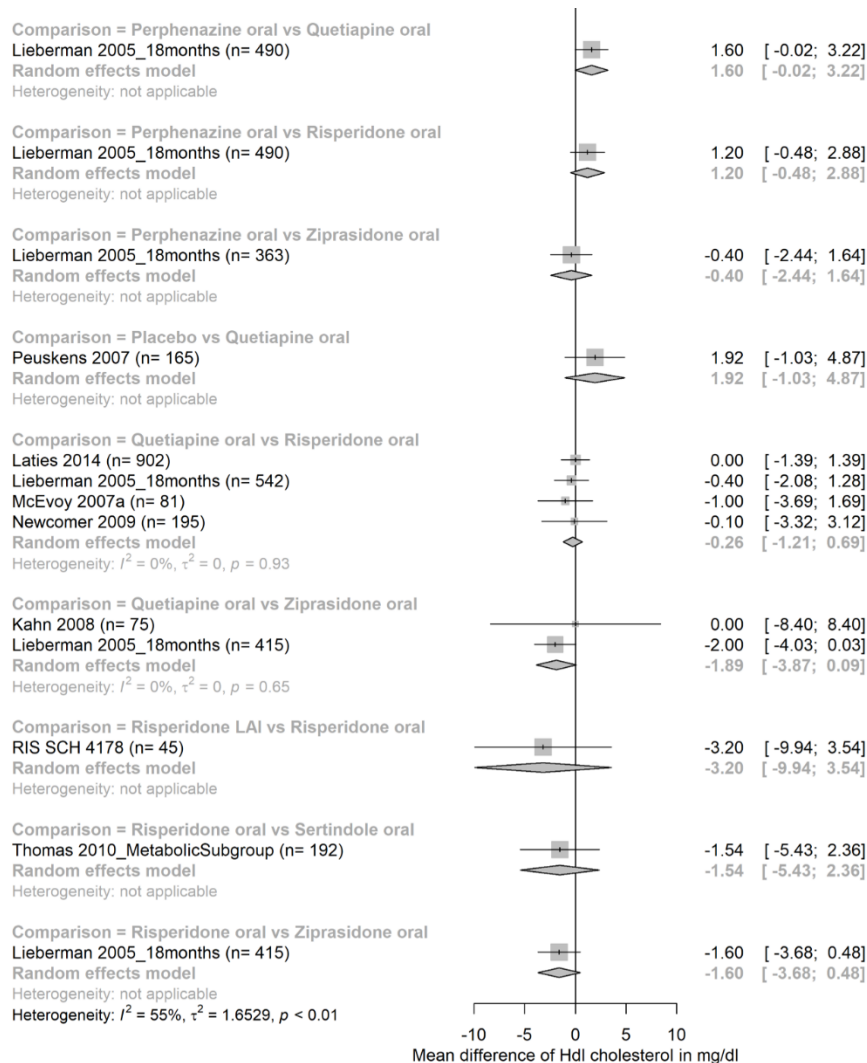
Die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse werden in der linken unteren Hälfte und die Effektschätzer der paarweisen Metaanalysen in der rechten oberen Hälfte dargestellt. Jede Zelle enthält die Mittelwertdifferenz und das entsprechende 95%-Glaubwürdigkeitsintervall eines Vergleichs (Behandlung in der Spalte gegen Behandlung in der Zeile für die Netzwerk-Metaanalyse; Behandlung in der Zeile gegen Behandlung in der Spalte für die paarweise Metaanalyse). Fettgedruckt sind die 95%-Glaubwürdigkeitsintervall, die 0 ausschließen. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt.

Abbildung 26: Forest plot paarweiser Vergleiche für HDL-Cholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))









Paarweise Metaanalysen, geordnet nach dem untersuchten Medikamentenvergleich in alphabetischer Reihenfolge. Bei der paarweisen Metaanalyse wird für alle Studien eines Medikamentenvergleichs eine Effektgröße hier Mittelwertdifferenz (MD) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.

Tabelle 33: Inkonsistenzbeurteilung für HDL-Cholesterin (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnisparameter	Studienanzahl (Vergleiche) [Interventionen]	Inkonsistente Vergleiche von abtrennbaren Vergleichen (%) (SIDE-Test $p < 0.10$ )	p-Wert des Design-by-treatment Tests	Gesamtbewertung der Inkonsistenz
HDL-Cholesterin	45 (35) [21]	3 von 35 (8,6%)	0,654	Kein Hinweis auf Inkonsistenz

Tabelle 34: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für HDL-Cholesterin (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnis	Common- $\tau$ geschätzt in NMA (Bayesianisches Setting)	Als Vergleich verwendete Ergebnisart	Empirische Vorhersageverteilung von $\tau$	Lage von Common- $\tau$ in Bezug auf die Quartile der empirischen Vorhersageverteilung	Gesamtbeurteilung der Heterogenität
Kontinuierlich	Durchschnittswert	From Rhodes et al. (Rhodes et al. 2015)	Median (IQR)		
HDL-Cholesterin (MD [mg/dl])	0,357	Kein Vergleichsparameter verfügbar			
HDL-Cholesterin (SMD)	0	Biologischer Marker	0,16 (IQR 0,06; 0,44)	Unter 25% Quartile	gering

Abbildung 27: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für HDL-Cholesterin (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

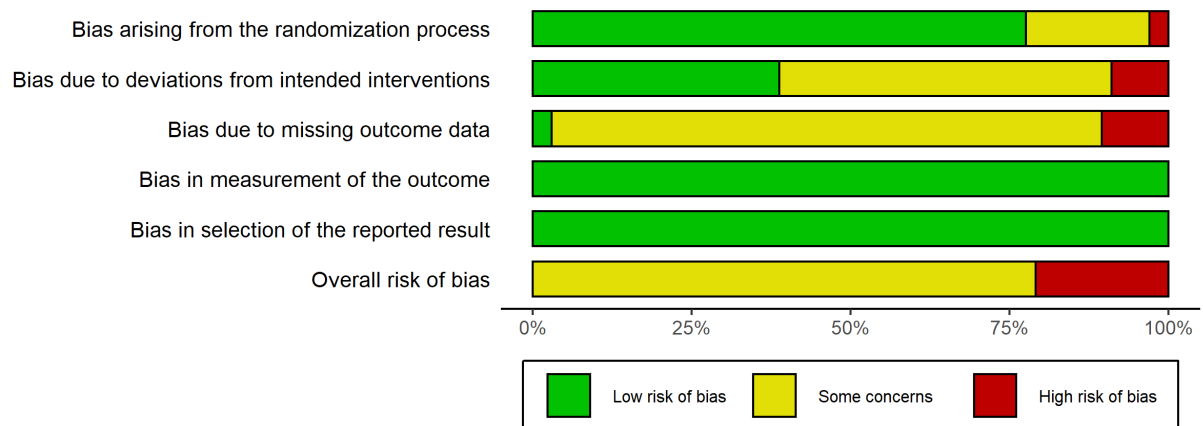


Tabelle 35: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für HDL-Cholesterin (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

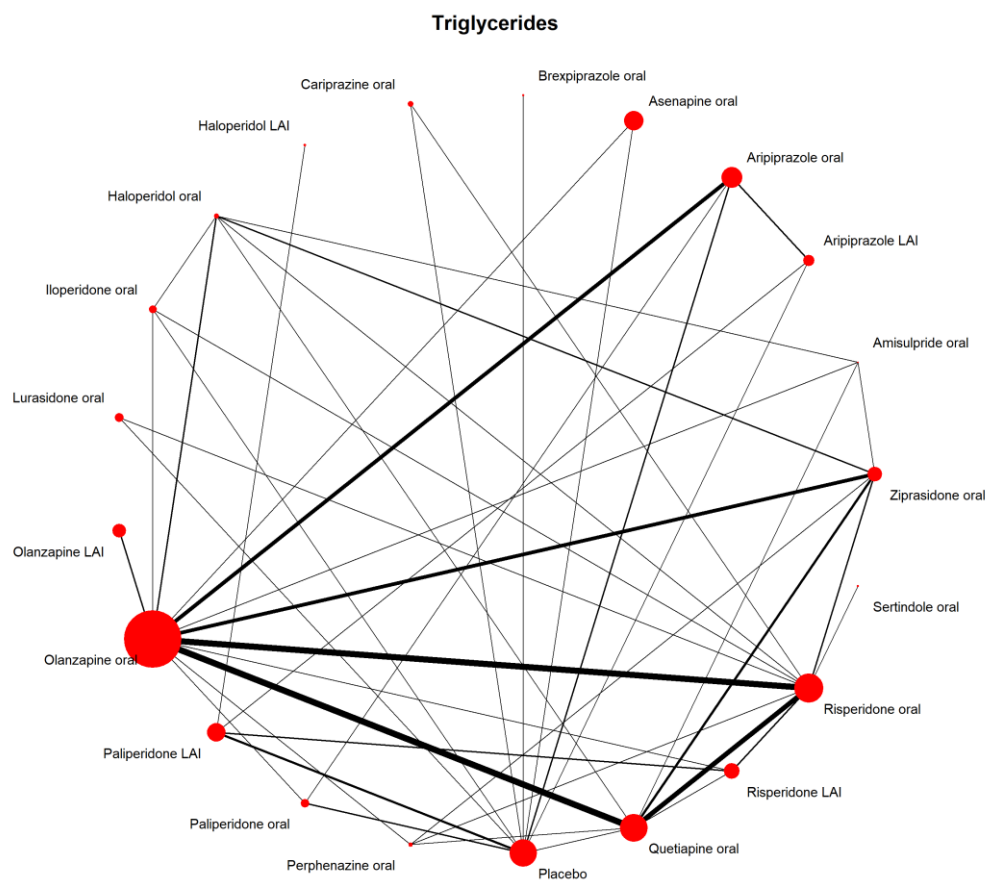
Studie	Vergleich	Randomisierungsprozess	Abweichungen von geplanten Interventionen	Fehlende Ergebnisdaten	Erhebung der untersuchten Parameter	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Gesamtbeurteilung
Berwaerts 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Breier 2005	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Chrzanowski 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Citrome 2012	Lurasidone oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Ctri-2014-10-005144	lloperidone oral vs Olanzapine oral	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Cuomo 2017	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Deberdt 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Detke 2014	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Durgam 2016b	Cariprazine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
EQUATOR	Brexpiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Fleischhacker 2014	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Fu 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Hough 2010	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Ishigooka 2015	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2009_28 weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2010c	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2011	Asenapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kane 2012	Aripiprazole depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Keks 2007	Olanzapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006b	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Koshikawa 2016	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kramer 2007	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Laties 2014	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Perphenazine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear

Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2014	Haloperidol depot vs Paliperidone depot	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McQuade 2004_26weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00210717	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00236379	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
NCT01149655	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Nemeth 2017	Cariprazine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2008	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	High	High	Low	Low	High
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Newcomer 2009	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Peuskens 2007	Placebo vs Quetiapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Pigott 2003	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
REPRIEVE	lloperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
RIS SCH 4178	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Savitz 2015_26weeks	Aripiprazole oral vs Paliperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schreiner 2012	Olanzapine oral vs Paliperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Smith 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Tandon 2016	Lurasidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Thomas 2010_MetabolicSubgroup	Risperidone oral vs Sertindole oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Wani 2015	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

### 3.4.6 Triglyceride

Für den sekundären Ergebnisparameter Triglyceride liegen Daten zu 55 Studien vor, die insgesamt über 20 Antipsychotika oder Antipsychotikadarreichungsformen und 17010 Teilnehmer berichten. Für die Antipsychotika Olanzapin und Risperidon war die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer am größten.

Abbildung 28: Netzwerk-Graph zu Triglyceriden (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))



Für den sekundären Ergebnisparameter Triglyceride liegen ähnlich viele Daten wie für die Nüchternblutglukose und das Gesamtcholesterin vor. Von den neueren Antipsychotika fehlen Daten zu Clozapin und Zotepin. Von den älteren Antipsychotika sind Daten für Haloperidol in beiden Darreichungsformen und Perphenazin vorhanden.

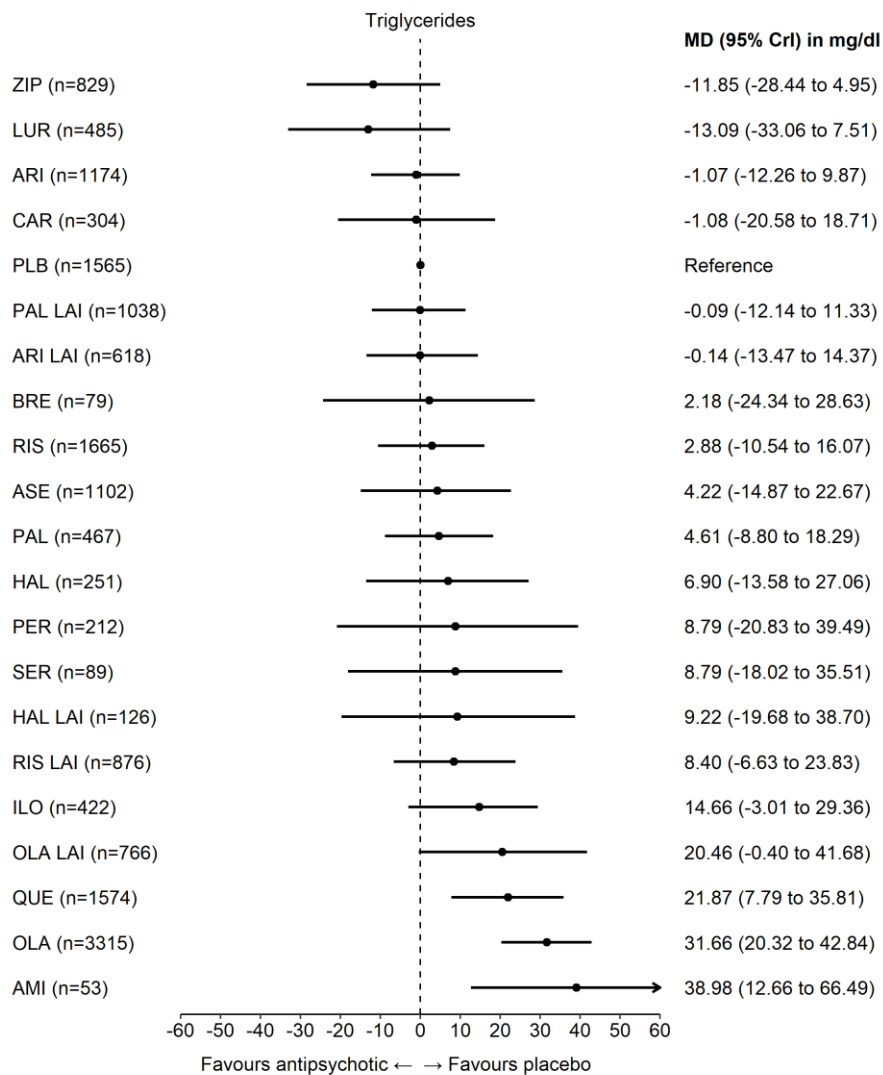
Die 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle vieler Antipsychotika schließen 0 ein, sodass sie mit einem vergleichbaren Risiko für eine Erhöhung der Triglyceride wie Placebo einhergehen könnten. Dies war nicht der Fall für Quetiapin MD 21,87 mg/dl (CrI 7,79 bis 35,81), Olanzapin MD 31,66 mg/dl (CrI 20,32 bis 42,84) und Amisulprid MD 38,98 mg/dl (CrI 12,66 bis 66,49), siehe auch Abbildung

29 und Tabelle 36. Dabei ist aber zu beachten, dass die Daten für Amisulprid lediglich auf einer Studie beruhen und daher nur eingeschränkt beurteilbar sind.

Bei einem p-Wert des Design-by-treatment Tests unter 10 % (8,2%) wurde ein geringer Hinweis auf das Vorliegen von Inkonsistenz gesehen (Tabelle 37). Die Heterogenität wird im Vergleich zu empirischen Verteilungen als gering bis moderat gewertet (Tabelle 38).

Wird für Studien mit mehreren Studienarmen und somit mehreren Antipsychotikavergleichen das schlechteste Gesamturteil verwendet, zeigte sich in der Gesamtbeurteilung des Risk of Bias ein mittleres Risiko für 75% der Studien und ein hohes Risiko für 25% der Studien. Die detaillierte Bewertung für jede Studie, wobei bei Studien mit mehreren Studienarmen jeder Medikamentenvergleich einzeln aufgeführt ist, findet sich in Tabelle 39 und eine Übersicht in Abbildung 31.

Abbildung 29: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für Triglyceride (Burschinski et al. 2023)



Die mittels Netzwerk-Metaanalyse berechneten Effektschätzer der Antipsychotika gegenüber Placebo werden als Mittelwertdifferenz (MD) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt. Die Teilnehmerzahl pro Medikamentenvergleich wird als n angegeben.

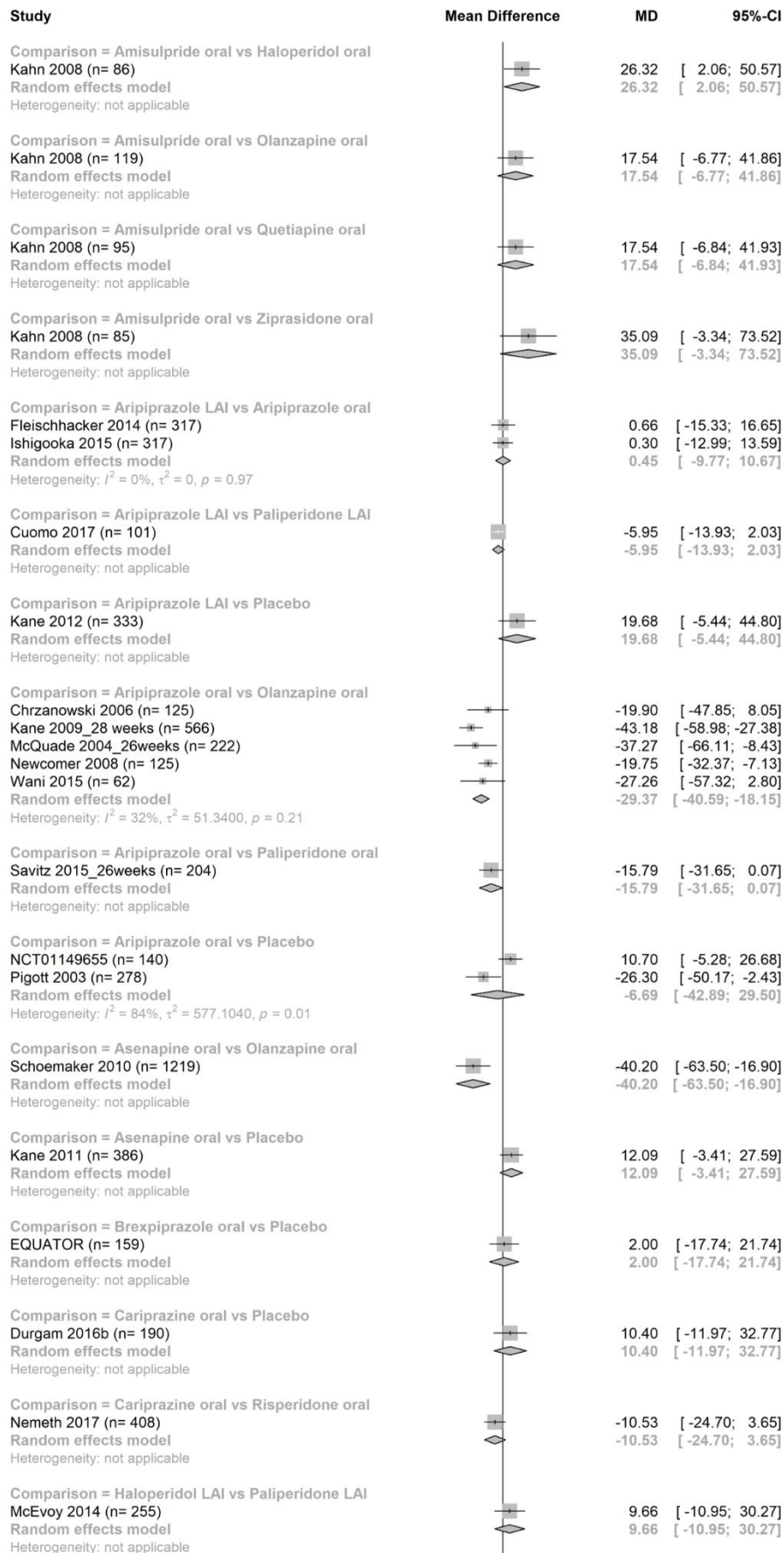
Tabelle 36: League table zu Triglyceriden (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

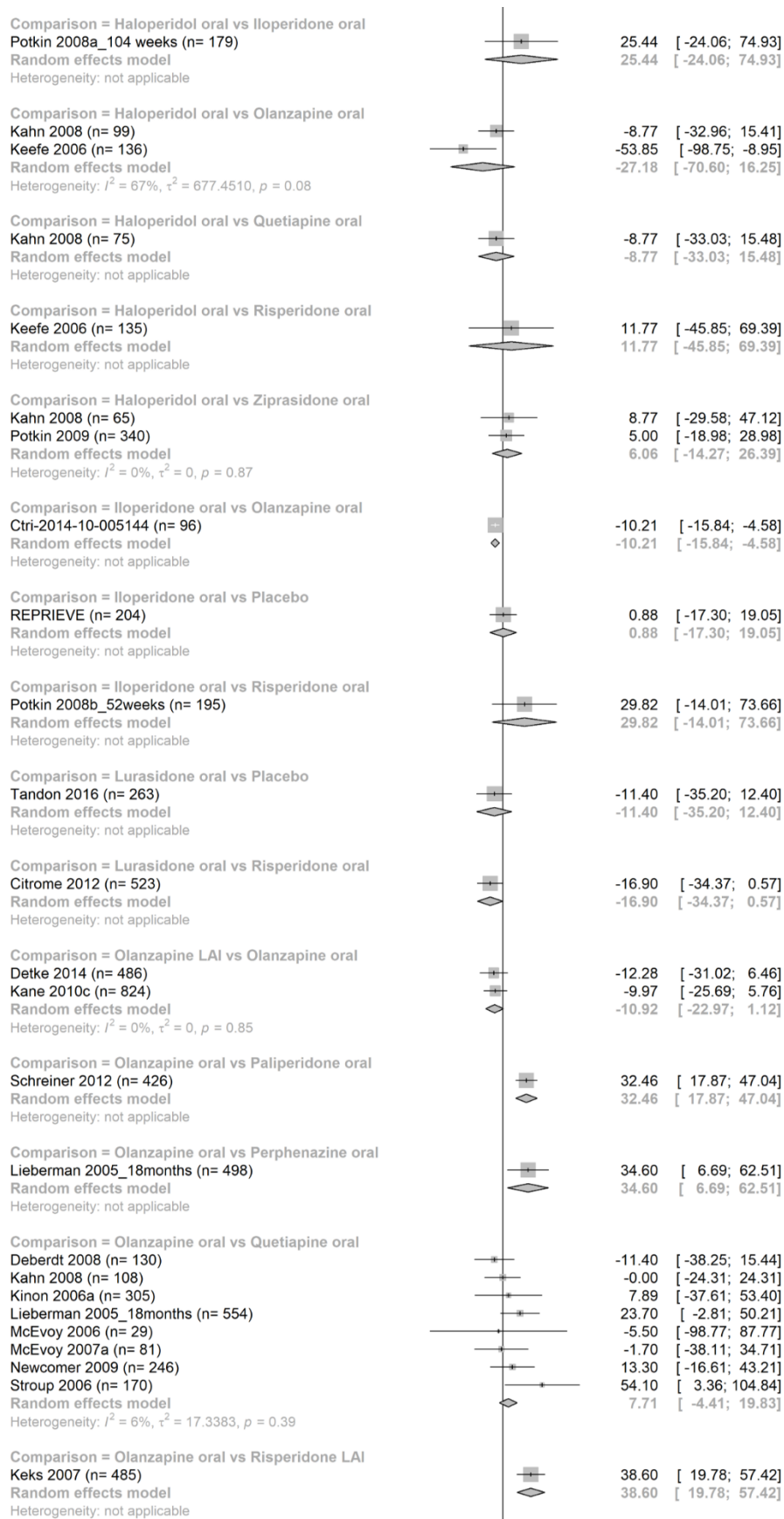
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-10.46 (-33.27 to 12.34)	NA	NA	-6.26 (-30.65 to 18.14)	-26.40 (-60.53 to 7.73)	NA	NA	NA	NA	NA	-33.86 (-56.06 to -11.66)	-51.55 (-67.02 to -36.08)	-35.09 (-77.44 to 7.27)	
1.25 (-22.88 to 25.07)	LUR	NA	NA	-11.40 (-41.12 to 18.32)	NA	NA	NA	-16.90 (-41.85 to 8.05)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-10.84 (-27.10 to 5.80)	-12.07 (-33.65 to 10.02)	ARI	NA	-3.81 (-22.46 to 14.84)	NA	-0.47 (-18.19 to 15.82)	NA	NA	NA	NA	-15.79 (-39.64 to 8.06)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-29.48 (-41.92 to -17.04)	NA	
-10.72 (-34.06 to 12.14)	-12.09 (-38.04 to 13.64)	-0.05 (-21.32 to 20.97)	CAR	10.40 (-38.99)	NA	NA	NA	-10.53 (-33.29 to 12.23)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-11.85 (-28.44 to 4.95)	-13.09 (-33.06 to 7.51)	-1.07 (-12.26 to 9.87)	-1.08 (-20.58 to 18.71)	PLB	3.37 (-11.24 to 17.98)	-19.68 (-50.47 to 11.11)	-2.00 (-28.58 to 24.58)	NA	-12.09 (-35.70 to 11.52)	-2.10 (-20.92 to 16.72)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.88 (-26.32 to 24.57)	NA	-17.54 (-56.38 to 21.29)	NA		
-11.70 (-30.03 to 7.26)	-13.01 (-35.26 to 10.07)	-1.01 (-14.74 to 13.54)	-1.02 (-22.83 to 21.78)	0.09 (-11.33 to 12.14)	PALLAI	5.95 (-13.56 to 25.46)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-9.66 (-36.90 to 17.58)	-9.68 (-30.74 to 11.37)	NA	NA	NA	NA		
-11.63 (-31.84 to 7.31)	-12.89 (-37.22 to 10.43)	-0.94 (-14.48 to 11.66)	-0.94 (-24.48 to 22.06)	0.14 (-14.37 to 13.47)	0.21 (-15.29 to 13.40)	ARI LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-14.11 (-45.97 to 17.46)	-15.46 (-48.70 to 18.67)	-3.35 (-32.39 to 25.24)	-3.15 (-36.45 to 30.47)	-2.18 (-28.63 to 24.34)	-2.21 (-31.99 to 26.46)	-2.36 (-31.94 to 28.01)	BRE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-14.72 (-29.84 to 1.01)	-15.96 (-35.49 to 3.99)	-3.90 (-17.89 to 10.16)	-3.95 (-22.14 to 14.99)	-2.88 (-16.07 to 10.54)	-3.00 (-19.00 to 12.98)	-3.08 (-19.45 to 15.19)	-0.69 (-30.42 to 29.48)	RIS	NA	NA	-11.77 (-72.08 to 48.54)	-10.90 (-42.17 to 20.37)	-6.14 (-30.17 to 17.89)	-3.75 (-32.39 to 24.88)	-29.82 (-77.14 to 17.49)	NA	NA	NA	-22.50 (-36.75 to -8.24)	-33.99 (-48.98 to -19.00)	NA	
-15.89 (-39.53 to 8.04)	-17.48 (-43.57 to 10.27)	-5.29 (-25.28 to 15.32)	-5.19 (-31.32 to 21.96)	-4.22 (-22.67 to 14.87)	-4.27 (-25.71 to 17.16)	-4.30 (-26.00 to 19.29)	-1.99 (-34.09 to 31.10)	-1.28 (-22.58 to 20.10)	ASE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-40.20 (-69.53 to -10.87)	
-16.51 (-35.49 to 2.93)	-17.75 (-40.93 to 5.94)	-5.74 (-19.87 to 8.33)	-5.71 (-28.37 to 17.36)	-4.61 (-18.29 to 8.80)	-4.78 (-21.96 to 11.86)	-4.95 (-21.70 to 13.40)	-2.37 (-32.11 to 27.63)	-1.84 (-18.82 to 14.82)	-0.51 (-32.11 to 21.34)	PAL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-32.46 (-55.47 to -9.44)	
-18.75 (-37.22 to 0.55)	-19.94 (-46.17 to 7.21)	-7.99 (-28.28 to 12.95)	-7.92 (-33.78 to 18.88)	-6.90 (-27.06 to 13.58)	-7.03 (-29.18 to 15.56)	-7.04 (-29.01 to 16.51)	-4.77 (-38.35 to 29.22)	-4.07 (-23.81 to 16.16)	-2.69 (-28.99 to 23.46)	-2.35 (-24.85 to 20.90)	HAL	NA	NA	NA	NA	NA	25.44 (-27.16 to 78.04)	NA	-8.77 (-38.86 to 21.32)	-21.34 (-46.84 to 4.17)	-26.32 (-56.40 to 3.77)	
-20.76 (-50.19 to 9.52)	-21.92 (-56.50 to 11.99)	-9.84 (-40.71 to 19.96)	-9.89 (-43.05 to 23.52)	-8.79 (-39.49 to 20.83)	-8.85 (-40.70 to 21.87)	-8.96 (-40.73 to 22.82)	-6.65 (-46.53 to 33.07)	-5.89 (-34.72 to 22.02)	-4.47 (-39.18 to 29.33)	-4.18 (-36.46 to 26.83)	-1.91 (-35.22 to 30.95)	PER	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-10.90 (-46.35 to 24.55)	-34.60 (-67.71 to -1.49)	NA	
-20.84 (-48.46 to 7.64)	-21.89 (-52.69 to 9.01)	-9.93 (-36.98 to 17.25)	-10.03 (-39.67 to 20.96)	-8.79 (-35.51 to 18.02)	-8.92 (-37.14 to 19.09)	-9.10 (-37.18 to 20.85)	-6.73 (-44.88 to 31.47)	-5.98 (-29.74 to 17.64)	-4.63 (-37.26 to 26.43)	-4.13 (-33.03 to 24.32)	-1.87 (-32.94 to 28.73)	-0.18 (-36.76 to 37.30)	SER	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
-21.15 (-53.69 to 11.31)	-22.49 (-57.78 to 12.61)	-10.45 (-40.62 to 19.93)	-10.39 (-44.74 to 24.31)	-9.22 (-38.70 to 19.68)	-9.37 (-36.72 to 18.24)	-9.32 (-39.60 to 21.77)	-7.18 (-46.60 to 32.42)	-6.35 (-37.81 to 24.19)	-5.20 (-39.89 to 29.15)	-4.67 (-36.80 to 26.99)	-2.36 (-37.58 to 31.91)	-0.45 (-41.51 to 40.06)	-0.21 (-39.83 to 38.24)	HAL LAI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-20.24 (-38.86 to -1.46)	-21.51 (-45.18 to 2.33)	-9.47 (-25.92 to 6.65)	-9.41 (-31.71 to 13.58)	-8.40 (-23.83 to 6.63)	-8.45 (-24.12 to 6.32)	-8.56 (-26.48 to 10.11)	-6.31 (-36.96 to 25.22)	-5.52 (-21.11 to 9.62)	-4.17 (-27.66 to 18.17)	-3.72 (-22.65 to 14.70)	-1.60 (-24.62 to 20.57)	0.69 (-30.91 to 30.86)	0.60 (-27.94 to 28.23)	0.83 (-30.16 to 31.79)	RIS LAI	NA	NA	NA	5.26 (-22.82 to 33.34)	-38.60 (-64.51 to -12.69)	NA	
-26.54 (-44.42 to -5.99)	-27.72 (-50.62 to 2.01)	-15.73 (-31.02 to 2.24)	-15.60 (-38.00 to 5.18)	-14.66 (-29.36 to 3.01)	-14.79 (-32.30 to 5.18)	-14.77 (-32.95 to 7.19)	-12.41 (-42.23 to 19.99)	-11.80 (-27.64 to 6.36)	-10.44 (-32.96 to 13.46)	-10.04 (-28.07 to 10.66)	-7.73 (-29.02 to 15.15)	-5.67 (-36.48 to 27.53)	-5.58 (-33.43 to 24.19)	-5.29 (-36.47 to 28.54)	-6.18 (-24.57 to 14.92)	ILO	NA	NA	NA	-10.21 (-28.89 to 8.47)	NA	
-32.27 (-54.37 to -10.13)	-33.63 (-60.83 to -6.07)	-21.50 (-41.88 to -1.38)	-21.37 (-48.20 to 4.91)	-20.46 (-41.68 to 10.40)	-20.58 (-43.42 to 11.85)	-20.69 (-43.43 to 13.08)	-18.23 (-52.49 to 15.86)	-17.62 (-38.57 to 3.08)	-16.36 (-43.35 to 9.31)	-15.72 (-38.57 to 6.94)	-13.75 (-39.25 to 11.89)	-11.79 (-45.09 to 22.31)	-11.56 (-43.10 to 19.86)	-11.26 (-45.89 to 24.17)	-12.11 (-34.76 to 10.83)	-5.86 (-29.93 to 15.55)	OLA LAI	NA	NA	-11.03 (-28.52 to 6.47)	NA	
-33.62 (-49.00 to -18.30)	-35.00 (-56.79 to 12.67)	-22.93 (-37.52 to 8.87)	-22.88 (-43.55 to 1.99)	-21.87 (-35.81 to 7.79)	-21.98 (-38.49 to 5.75)	-21.92 (-39.07 to 3.80)	-19.58 (-49.84 to 10.97)	-19.03 (-30.74 to 7.37)	-17.79 (-39.42 to 3.72)	-17.25 (-34.53 to 0.24)	-14.96 (-34.95 to 4.14)	-13.02 (-42.07 to 15.75)	-12.96 (-39.64 to 13.39)	-12.56 (-43.53 to 19.18)	-13.44 (-28.79 to 2.05)	-7.24 (-26.19 to 8.89)	-1.25 (-22.31 to 19.07)	QUE	NA	-8.14 (-21.81 to 5.52)	-17.54 (-47.74 to 12.65)	
-43.32 (-57.03 to -29.92)	-44.66 (-65.54 to 23.39)	-32.56 (-42.85 to 22.65)	-32.59 (-52.70 to 12.25)	-31.66 (-42.84 to 20.32)	-31.61 (-46.24 to 17.69)	-31.72 (-46.21 to 16.25)	-29.34 (-58.19 to 0.20)	-28.70 (-40.01 to 17.67)	-27.29 (-47.20 to 8.36)	-26.92 (-41.17 to 12.79)	-24.64 (-43.22 to 6.76)	-22.76 (-51.28 to 6.24)	-22.67 (-49.03 to 3.10)	-22.22 (-52.43 to 7.90)	-23.09 (-37.83 to -8.64)	-16.80 (-33.01 to -4.06)	-11.16 (-28.62 to 6.39)	-9.70 (-20.73 to 1.89)	OLA	NA	-17.54 (-47.68 to 12.59)	
-50.95 (-78.09 to 24.51)	-52.28 (-84.01 to 20.69)	-40.13 (-67.24 to 13.94)	-40.34 (-71.69 to 8.88)	-38.98 (-66.49 to 12.66)	-39.26 (-67.66 to 11.40)	-39.18 (-67.97 to 10.76)	-36.73 (-75.02 to 0.21)	-36.36 (-63.01 to 10.81)	-34.96 (-67.02 to 3.87)	-34.40 (-62.98 to 6.93)	-31.95 (-59.46 to 5.96)	-30.30 (-67.31 to 6.40)	-30.08 (-66.43 to 4.72)	-29.87 (-68.54 to 8.95)	-30.93 (-58.97 to 3.05)	-24.46 (-54.27 to 2.76)	-18.57 (-49.59 to 11.66)	-17.21 (-43.05 to 7.52)	-7.50 (-32.72 to 17.10)	AMI		

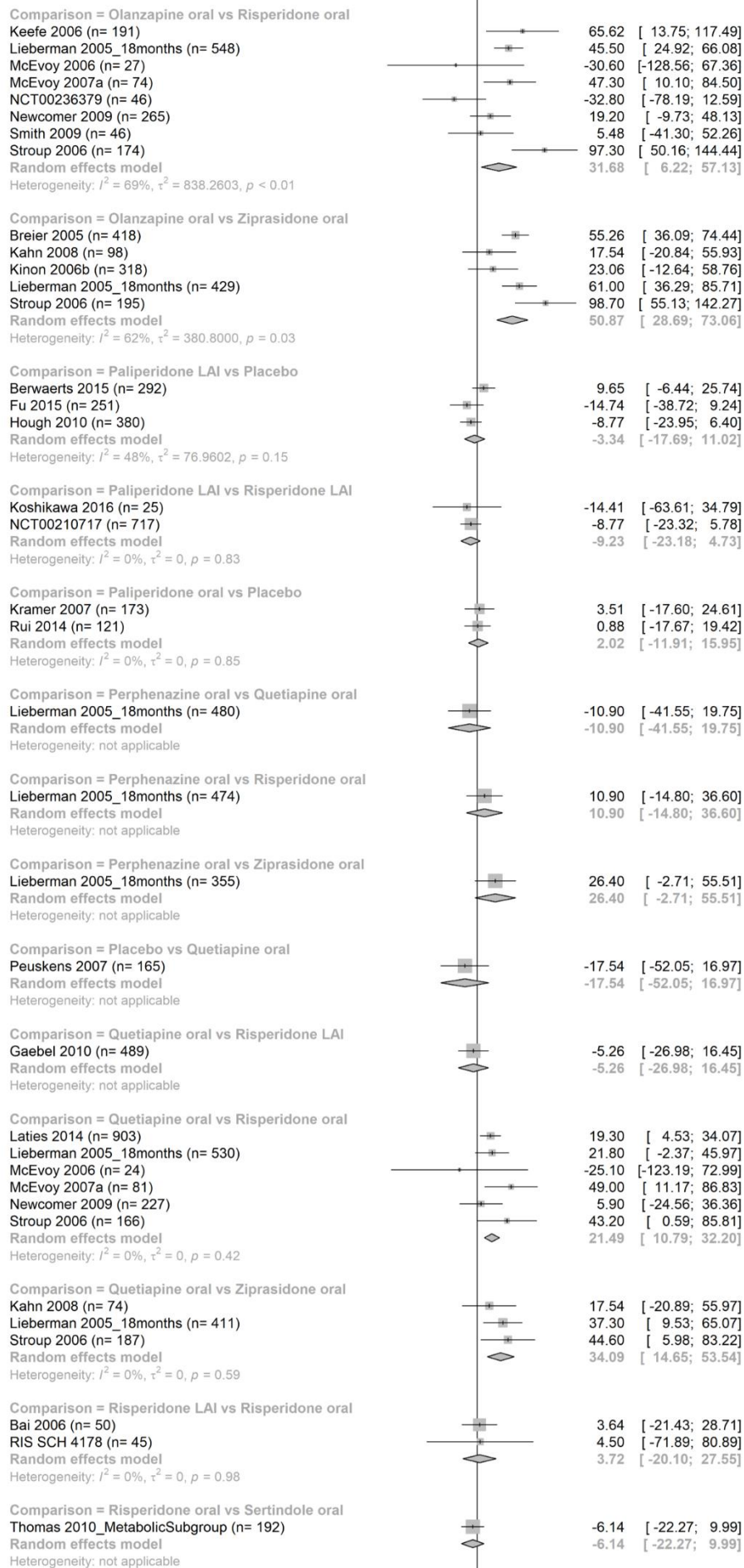
Die Effektschätzer der Netzwerk-Metaanalyse werden in der linken unteren Hälfte und die Effektschätzer der paarweisen Metaanalysen in der rechten oberen Hälfte dargestellt. Jede Zelle enthält die Mittelwertdifferenz und das entsprechende 95%-Glaubwürdigkeitsintervall eines Vergleichs (Behandlung in der Spalte gegen Behandlung in der Zeile für die Netzwerk-Metaanalyse; Behandlung in der Zeile gegen Behandlung in der Spalte für die paarweise Metaanalyse). Fettgedruckt sind die 95%-Glaubwürdigkeitsintervall, die 0 ausschließen. Die Antipsychotika sind nach der SUCRA-Reihenfolge aufgeführt.

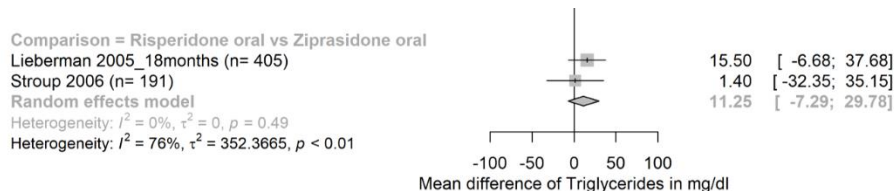


Abbildung 30: Forest plot paarweiser Vergleiche für Triglyceride (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))









Paarweise Metaanalysen, geordnet nach dem untersuchten Medikamentenvergleich in alphabetischer Reihenfolge. Bei der paarweisen Metaanalyse wird für alle Studien eines Medikamentenvergleichs eine Effektgröße hier Mittelwertdifferenz (MD) mit 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) berechnet.

Tabelle 37: Inkonsistenzbeurteilung für Triglyceride (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnisparameter	Studienanzahl (Vergleiche) [Interventionen]	Inkonsistente Vergleiche von abtrennbaren Vergleichen (%) (SIDE-Test $p < 0.10$ )	p-Wert des Design-by-treatment Tests	Gesamtbeurteilung der Inkonsistenz
Triglyceride	55 (42) [21]	1 von 42 (2,4%)	0,082	Geringer Hinweis auf Inkonsistenz

Tabelle 38: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für Triglyceride (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Ergebnis	Common- $\tau$ geschätzt in NMA (Bayesianische Methode)	Als Vergleich verwendete Ergebnisart	Empirische Vorhersageverteilung von $\tau$	Lage von Common- $\tau$ in Bezug auf die Quartile der empirischen Vorhersageverteilung	Gesamtbeurteilung der Heterogenität
Kontinuierlich	Durchschnittswert	From Rhodes et al. (Rhodes et al. 2015)	Median (IQR)		
Triglyceride	8,219	Kein Vergleichsparameter verfügbar			
Triglyceride (SMD)	0,077	Biologischer Marker	0,16 (IQR 0,06; 0,44)	Zwischen 25% und 50% Quartile	gering bis moderat

Abbildung 31: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für Triglyceride (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

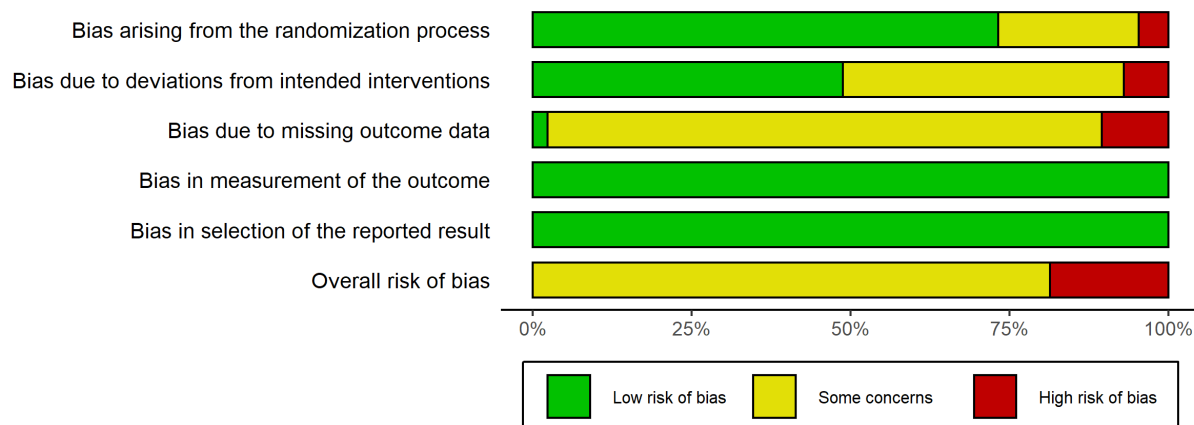


Tabelle 39: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für Triglyceride (aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Studie	Vergleich	Randomisierungsprozess	Abweichungen von geplanten Interventionen	Fehlende Ergebnisdaten	Erhebung der untersuchten Parameter	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Gesamtbeurteilung
Bai 2006	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Berwaerts 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Breier 2005	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Chrzanowski 2006	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Citrome 2012	Lurasidone oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Ctri-2014-10-005144	lloperidone oral vs Olanzapine oral	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Cuomo 2017	Aripiprazole depot vs Paliperidone depot	High	Unclear	Low	Low	Low	High
Deberdt 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Detke 2014	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Durgam 2016b	Cariprazine oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
EQUATOR	Brexpiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Fleischhacker 2014	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Fu 2015	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Gaebel 2010	Quetiapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Hough 2010	Paliperidone depot vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Ishigooka 2015	Aripiprazole depot vs Aripiprazole oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Haloperidol oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

Kahn 2008	Amisulpride oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Amisulpride oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kahn 2008	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2009_28 weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2010c	Olanzapine depot vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kane 2011	Asenapine oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Kane 2012	Aripiprazole depot vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Keefe 2006	Haloperidol oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Haloperidol oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keefe 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Keks 2007	Olanzapine oral vs Risperidone depot	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Kinon 2006b	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Koshikawa 2016	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Kramer 2007	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Laties 2014	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Perphenazine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Perphenazine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Lieberman 2005_18months	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2006	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2007a	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McEvoy 2014	Haloperidol depot vs Paliperidone depot	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
McQuade 2004_26weeks	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00210717	Paliperidone depot vs Risperidone depot	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
NCT00236379	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
NCT01149655	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Nemeth 2017	Cariprazine oral vs Risperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear



Newcomer 2008	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Low	High	High	Low	Low	High
Newcomer 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Newcomer 2009	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Low	High	Unclear	Low	Low	High
Peuskens 2007	Placebo vs Quetiapine oral	Low	Unclear	High	Low	Low	High
Pigott 2003	Aripiprazole oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Potkin 2008a_104 weeks	Haloperidol oral vs Iloperidone oral	High	Low	High	Low	Low	High
Potkin 2008b_52weeks	Iloperidone oral vs Risperidone oral	High	Low	High	Low	Low	High
Potkin 2009	Haloperidol oral vs Ziprasidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
REPRIEVE	Iloperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	High	Low	Low	High
RIS SCH 4178	Risperidone depot vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Rui 2014	Paliperidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Savitz 2015_26weeks	Aripiprazole oral vs Paliperidone oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schoemaker 2010	Asenapine oral vs Olanzapine oral	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Schreiner 2012	Olanzapine oral vs Paliperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Smith 2009	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Quetiapine oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Olanzapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Quetiapine oral vs Risperidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Quetiapine oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Stroup 2006	Risperidone oral vs Ziprasidone oral	Unclear	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Tandon 2016	Lurasidone oral vs Placebo	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Thomas 2010_MetabolicSubgroup	Risperidone oral vs Sertindole oral	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear
Wani 2015	Aripiprazole oral vs Olanzapine oral	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear

### 3.5 Zusammenfassende Übersicht der metabolischen Nebenwirkungen der Antipsychotika

Tabelle 40: Darstellung der untersuchten metabolischen Nebenwirkungen als Wärmetabelle (abgewandelt aus (Burschinski et al. 2023))

	Gewichtszunahme in kg	Nüchternblutglukose in mg/dl	Gesamtcholesterin in mg/dl	LDL Cholesterin in mg/dl	LDL Cholesterin in mg/dl	Triglyceride in mg/dl	"Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme"
Fluspirilen LAI	-9,13 (-19,02 bis 1,43)						
Haloperidol LAI	-2,53 (-5,32 bis 0,26)	0,84 (-11,92 bis 13,36)	7,68 (-3,09 bis 18,90)	4,00 (-4,67 bis 13,15)	0,49 (-2,08 bis 3,04)	9,22 (-19,68 bis 38,70)	0,88 (0,48 bis 1,61)
Fluphenazin LAI	-1,94 (-5,24 bis 1,37)						2,68 (0,74 bis 10,27)
Fluphenazin	-1,30 (-4,45 bis 1,93)		15,45 (-19,43 bis 51,29)				0,00 (0,00 bis 0,07)
Ziprasidon	-0,16 (-1,15 bis 0,84)	-0,67 (-5,40 bis 4,24)	-4,69 (-10,39 bis 1,23)	-1,32 (-7,32 bis 4,38)	-0,14 (-1,74 bis 1,38)	-11,85 (-28,44 bis 4,95)	0,77 (0,52 bis 1,18)
Haloperidol	-0,01 (-0,81 bis 0,80)	2,72 (-2,32 bis 7,96)	2,77 (-3,21 bis 8,69)	1,49 (-14,95 bis 20,28)	-1,58 (-9,94 bis 5,91)	6,90 (-13,58 bis 27,06)	1,01 (0,71 bis 1,44)
Placebo	0	0	0	0	0	0	0
Lurasidon	-0,06 (-1,40 bis 1,31)	0,96 (-5,33 bis 7,43)	3,88 (-3,11 bis 11,07)	5,08 (-0,94 bis 10,65)	0,70 (-0,97 bis 2,54)	-13,09 (-33,06 bis 7,51)	0,96 (0,50 bis 1,83)
Aripiprazol LAI	-0,00 (-1,08 bis 1,08)	2,35 (-1,51 bis 6,53)	2,51 (-3,35 bis 8,05)	0,60 (-4,06 bis 5,49)	0,32 (-1,26 bis 1,81)	-0,14 (-13,47 bis 14,37)	1,54 (1,00 bis 2,43)
Flupentixol	0,10 (-3,08 bis 3,35)						
Aripiprazol	0,41 (-0,40 bis 1,28)	0,35 (-2,40 bis 3,28)	-0,75 (-4,90 bis 3,21)	-1,92 (-5,64 bis 1,96)	0,71 (-0,76 bis 1,98)	-1,07 (-12,26 bis 9,87)	1,44 (1,01 bis 2,10)
Perphenazin	0,61 (-0,76 bis 2,01)		4,46 (-3,72 bis 12,73)		-0,18 (-1,98 bis 1,66)	8,79 (-20,83 bis 39,49)	1,63 (0,89 bis 2,96)
Cariprazin	0,62 (-0,82 bis 2,05)	1,76 (-2,82 bis 6,42)	-0,55 (-8,18 bis 7,52)	0,73 (-5,51 bis 6,97)	-1,22 (-3,25 bis 0,73)	-1,08 (-20,58 bis 18,71)	1,06 (0,62 bis 1,81)
Asenapin	0,73 (-0,32 bis 1,81)	3,37 (-0,80 bis 7,36)	4,86 (-1,25 bis 11,32)	3,25 (-2,93 bis 9,67)	-0,12 (-1,90 bis 1,77)	4,22 (-14,87 bis 22,67)	1,56 (1,04 bis 2,44)
lloperidon	0,78 (-0,56 bis 2,15)	-0,24 (-4,40 bis 4,57)	-0,59 (-9,37 bis 8,02)	2,36 (-3,70 bis 7,67)	-0,33 (-1,80 bis 1,27)	14,66 (-3,01 bis 29,36)	1,91 (1,21 bis 3,10)
Amisulprid	1,43 (0,45 bis 2,41)	2,13 (-2,72 bis 7,04)	9,77 (-6,96 bis 26,68)	9,72 (-6,90 bis 26,88)	-5,24 (-8,94 bis -2,05)	38,98 (12,66 bis 66,49)	2,02 (1,39 bis 3,00)
Paliperidon LAI	1,43 (0,55 bis 2,33)	0,83 (-2,49 bis 4,00)	3,31 (-1,18 bis 8,13)	2,29 (-1,62 bis 6,35)	-0,30 (-1,48 bis 0,93)	-0,09 (-12,14 bis 11,33)	2,17 (1,47 bis 3,29)
Quetiapin	1,59 (0,79 bis 2,42)	3,14 (0,09 bis 6,33)	8,20 (3,33 bis 13,30)	5,87 (1,33 bis 10,51)	-1,59 (-2,91 bis -0,27)	21,87 (7,79 bis 35,81)	2,05 (1,50 bis 2,96)
Paliperidon	1,73 (0,70 bis 2,78)	1,85 (-1,89 bis 5,64)	7,58 (2,21 bis 13,17)	3,35 (-1,44 bis 8,56)	0,15 (-1,42 bis 1,75)	4,61 (-8,80 bis 18,29)	2,41 (1,49 bis 3,81)
Brexpiprazol	1,91 (-0,13 bis 3,94)	3,62 (-4,37 bis 11,71)	-0,28 (-14,06 bis 13,51)	2,18 (-9,70 bis 14,08)	-1,31 (-4,31 bis 1,70)	2,18 (-24,34 bis 28,63)	7,65 (1,02 bis 175,54)
Risperidon	1,87 (1,12 bis 2,65)	3,51 (0,21 bis 6,80)	3,62 (-0,93 bis 8,28)	4,02 (-0,91 bis 9,04)	-1,20 (-2,45 bis 0,15)	2,88 (-10,54 bis 16,07)	2,12 (1,58 bis 3,05)
Risperidon LAI	2,00 (0,85 bis 3,16)	3,34 (-0,38 bis 7,21)	7,58 (2,33 bis 12,90)	5,84 (0,49 bis 11,38)	-0,17 (-1,61 bis 1,40)	8,40 (-6,63 bis 23,83)	2,00 (1,33 bis 3,17)
Sertindol	2,30 (0,43 bis 4,31)	6,44 (-0,21 bis 13,06)	9,07 (-6,01 bis 24,54)	6,91 (-5,68 bis 19,49)	0,24 (-3,42 bis 4,61)	8,79 (-18,02 bis 35,51)	3,02 (1,47 bis 6,33)
Olanzapin LAI	3,60 (2,12 bis 5,12)	7,64 (3,17 bis 13,20)	12,02 (5,07 bis 19,01)	9,59 (3,61 bis 15,49)	-2,91 (-4,45 bis -1,18)	20,46 (-0,40 bis 41,68)	4,36 (2,74 bis 7,20)
Pimozid	6,16 (-1,78 bis 13,74)						101,18 (0,67 bis 7445574,94)
Zotepin	3,87 (2,14 bis 5,58)						2493,60 (26,34 bis 616036,25)



Olanzapin	3,82 (3,15 bis 4,50)	5,07 (2,44 bis 7,98)	12,65 (8,73 bis 16,51)	8,09 (4,32 bis 11,89)	-2,59 (-3,71 bis -1,44)	31,66 (20,32 bis 42,84)	4,79 (3,62 bis 6,64)
Clozapin	4,21 (3,03 bis 5,42)	1,64 (-7,08 bis 10,26)	15,83 (-2,44 bis 32,73)				4,82 (2,94 bis 8,09)
Chlorpromazin	5,13 (1,98 bis 8,30)	4,94 (-7,93 bis 18,90)	13,00 (-2,21 bis 29,08)				12,78 (1,46 bis 217,05)
Thioridazin							99,91 (0,70 bis 11362113,36)
Trifluoperazin							17,55 (0,02 bis 489725,90)
Tiotixen							2,66 (0,15 bis 50,50)

Die mittels Netzwerk-Metaanalyse berechneten Effektschätzer der Antipsychotika gegenüber Placebo werden für den Ergebnisparameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" als Odds Ratio (OR) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI) angegeben. Alle anderen Ergebnisparameter als Mittelwertdifferenz (MD) und 95%-Glaubwürdigkeitsintervall (95%-CrI). Die Reihenfolge der Antipsychotika richtet sich nach der SUCRA-Reihenfolge des primären Ergebnisparameters Gewichtszunahme. Die Farben stellen den SUCRA-Wert dar, wobei ein höherer Rotanteil auf eine höhere Wahrscheinlichkeit hinweist, dass es sich um das Medikament mit der stärksten metabolischen Nebenwirkung handelt. Graue Zellen stehen dafür, dass keine Daten verfügbar waren.

## 4 Diskussion

In einer umfassenden Literatursuche wurden 137 randomisiert-kontrollierte Studien zur Behandlung von Schizophrenie und schizophrenieähnlichen Erkrankungen mit Antipsychotika identifiziert, die Informationen zu mittel- bis langfristigen metabolischen Nebenwirkungen lieferten. Insgesamt wurde hierbei über 35007 Studienteilnehmer und 31 neuere und ältere Antipsychotika bzw. Antipsychotika-Darreichungsformen berichtet. Die kontinuierliche Gewichtszunahme wurde als primärer Ergebnisparameter gewählt, da sie einen wichtigen Risikofaktor in der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellt. Denn jedes Kilogramm mehr an Körpergewicht erhöht das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen um 3,1% (Pillinger et al. 2020; Willett et al. 1995). Zusätzlich wurden als weitere sekundäre Ergebnisparameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme", Nüchternblutglukose, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyceride untersucht, um die bestehende Evidenz dieser wichtigen metabolischen Parameter zusammenzufassen. Dabei wurde die hochwertige Methode der Netzwerk-Metaanalyse als Evidenzsynthese gewählt, da sie sowohl direkte als auch indirekte Evidenz nutzt, um Effektschätzer für alle möglichen Vergleiche im Netzwerk zu generieren. Zwischen den unterschiedlichen Antipsychotika wurden in Bezug auf die Gewichtszunahme graduelle Unterschiede festgestellt. Chlorpromazin gefolgt von Clozapin, Olanzapin in beiden Darreichungsformen, Zotepin, Pimozid und Sertindol zählten zu den Antipsychotika mit der größten durchschnittlichen Gewichtszunahme. Sie führten zu einer um mehr als 2 kg erhöhten Gewichtszunahme als Placebo. Unter Therapie mit Risperidon in beiden Darreichungsformen, Brexpiprazol, Paliperidon in beiden Darreichungsformen, Quetiapin und Amisulprid trat durchschnittlich eine Gewichtszunahme zwischen 1 und 2 kg im Vergleich zu Placebo ein. Die restlichen Antipsychotika verhielten sich bezüglich der Gewichtszunahme ähnlich wie Placebo. Unter Therapie mit Iloperidon, Asenapin, Cariprazin, Perphenazin, Aripiprazol in beiden Darreichungsformen, Flupentixol und Lurasidon trat eine geringe durchschnittliche Gewichtszunahme von bis zu 1 kg auf und für langwirksames Fluspirilen i.m., Haloperidol in beiden Darreichungsformen, Fluphenazin in beiden Darreichungsformen und Ziprasidon konnte durchschnittlich eine geringe Gewichtsabnahme beobachtet werden. Allerdings waren gerade für die meisten älteren Antipsychotika nur wenige Daten vorhanden. Für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme lieferten die Tests auf Inkonsistenz keinen Hinweis auf einen Widerspruch zwischen direkter und indirekter Evidenz. Sowohl unter Berücksichtigung empirischer Verteilungen als auch bei der Beurteilung mithilfe Vorhersageintervallen konnte die Heterogenität des primären Ergebnisparameters Gewichtszunahme als gering bis moderat interpretiert werden. Das Gesamturteil nach der Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA) Methode fiel für den Großteil der Antipsychotikavergleiche in einer mäßigen bis niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Studienergebnisse aus, wobei die Bewertung des

Verzerrungsrisikos der einzelnen Studien nach dem Cochrane Risk of Bias tool 2 (Sterne et al. 2019) in die CINeMA-Bewertung einfluss (vergleiche hierzu (Burschinski et al. 2023)).

Für den sekundären dichotomen Ergebnisparameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" ergibt sich eine sehr ähnliche Risikostratifizierung der Antipsychotika wie für den primären Ergebnisparameter, der kontinuierlichen Gewichtszunahme. Dies spricht für die Robustheit der Daten. Werden die weiteren sekundären Ergebnisparameter der Antipsychotika mit Placebo verglichen, zeigt sich folgendes Bild: Bezüglich der Nüchtern glukose reichten die Mittelwertdifferenzen (MDs) von einer leichten Abnahme um -0,67 mg/dl für Ziprasidon bis zu einer Erhöhung um 7,64 mg/dl für langwirksames Olanzapin i.m.. Bei Gesamtcholesterin reichte der Bereich von -4,69 mg/dl für Ziprasidon bis 12,65 mg/dl für Olanzapin, bei LDL-Cholesterin von -1,92 mg/dl für Aripiprazol bis 9,59 mg/dl für langwirksames Olanzapin i.m., bei HDL-Cholesterin von 0,71 mg/dl für Aripiprazol bis -5,24 mg/dl für Amisulprid und bei den Triglyceriden von -11,85 mg/dl Ziprasidon bis 38,98 mg/dl für Amisulprid. Die durchgeführten Tests auf Inkonsistenz fanden einen geringen Hinweis auf Inkonsistenz für die "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme", die Nüchtern glukose und Triglyceride und keinen Hinweis auf Inkonsistenz für Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin. Die Heterogenitäten der sekundären Ergebnisparameter lagen im Vergleich zu empirischen Verteilungen zwischen gering und gering bis moderat. Die Gesamtbeurteilung des Risk of Bias lag für die sekundären Ergebnisparameter meist bei einem mittleren Risiko (68-75% der Studien erhielten dieses Urteil). Ein hohes Risiko wurde für 25-32% der Studien festgestellt (vergleiche hierzu (Burschinski et al. 2023)).

Werden die untersuchten metabolischen Parameter gemeinsam betrachtet, ergibt sich für die unterschiedlichen Antipsychotika ein Profil bezüglich der verschiedenen metabolischen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 40). Hierbei zeigt sich die Tendenz, dass einzelne Antipsychotika oft in allen untersuchten metabolischen Parametern ähnlich schlecht abschnitten, also im Vergleich zu anderen Antipsychotika zu einer deutlicheren Gewichtszunahme und ebenfalls zu einer stärkeren Verschlechterung der Nüchtern glukose und der Lipidparameter führten. In der Wärmetabelle ist aber auch deutlich zu erkennen, dass die Datenlage noch unvollständig ist und für einige Antipsychotika wie z.B. Clozapin keine Aussage bezüglich einiger metabolischer Parameter getroffen werden kann. Des Weiteren spiegelt sich die unvollständige Datenlage teilweise auch in weiten 95%-Glaubwürdigkeitsintervallen wider, was mit einer stark eingeschränkten Beurteilbarkeit der Effektschätzer einhergeht. Jedoch kann festgehalten werden, dass Olanzapin in beiden Darreichungsformen in allen untersuchten metabolischen Parametern verglichen mit anderen Antipsychotika schlechter abschneidet und bezüglich des metabolischen Nebenwirkungsprofils günstigere Alternativen zur Verfügung stehen. Hierbei bestehen graduelle Unterschiede zwischen den Antipsychotika (vergleiche hierzu (Burschinski et al. 2023)).

Stärken der Arbeit sind neben der umfangreichen Literatursuche, das Überprüfen des Netzwerks auf Plausibilität: Die Transitivitätsannahme des Netzwerks wurde mithilfe von Boxplots überprüft, die die Verteilung möglicher Effektmodifikatoren über die verschiedenen Medikamentenvergleiche untersuchen und eine ausreichend gleichmäßige Verteilung ergaben. Für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme wurde die Robustheit der Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen überprüft und Netzwerk-Metaregressionen explorierten den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren. Hierbei zeigte Pharmasponsoring einen modulierenden Effekt auf die Gewichtszunahme, jedoch waren gesponserte Studienarme verglichen mit nicht gesponserten Studienarmen mit mehr Gewichtszunahme assoziiert. Dies stellt keinen Vorteil pharmagesponserter Studien gegenüber nicht pharmagesponserten Studien dar (vergleiche hierzu (Burschinski et al. 2023)). Der Einfluss der Ethnie auf die Gewichtszunahme wurde in zwei Netzwerk-Metaregressionen untersucht. Hier konnte kein Effekt nachgewiesen werden, was aber durch die lückenhafte Datenlage bedingt sein könnte. Diesbezüglich existieren widersprüchliche Hinweise in der Literatur. Es gibt Arbeiten, in denen eine stärkere Gewichtszunahme bei Afroamerikanern festgestellt wurde (Spertus et al. 2018; Kane et al. 2014), was in anderen nicht der Fall war (Tek et al. 2016; Pillinger et al. 2020). Hierbei ist aber zu beachten, dass Metaanalysen, die auf aggregierten Daten beruhen, nicht sehr sensitiv sind, Effektmodifikatoren zu identifizieren. Hierzu wären Metaanalysen, die auf individuellen Patientendaten beruhen, geeigneter.

Um den Publikationsbias abzuschätzen, wurden Untersuchungen bezüglich eines möglichen Effekts kleiner Studien durchgeführt. Hier wurde kein eindeutiger Hinweis auf einen Publikationsbias gefunden, dennoch ist es möglich, dass einzelne Ergebnisparameter unberichtet (selektives Nicht-Berichten) oder ganze Studien unpubliziert blieben, was potentiell die Effektschätzer einzelner Antipsychotika oder von Medikamentenvergleichen verändern könnte und eine Limitation der Arbeit darstellt. Eine zusätzliche Unsicherheit der Ergebnisse wird durch den mittel- bis langfristigen Fokus der Arbeit bedingt. In der vorliegenden Arbeit wurden Studien mit einer Mindestdauer von 13 Wochen untersucht. Generell steigt die Studienabbruchrate der Teilnehmer mit zunehmender Studiendauer. In der vorliegenden Arbeit lag die Studienabbruchrate bei 42%. Dies bedeutet, dass unbekannt ist, wie sich die metabolischen Parameter bei den Teilnehmern mit Studienabbruch weiterentwickelt hätten, wären sie in der Studie verblieben. Statistische Methoden wie LOCF und MMRM versuchen dies zu berücksichtigen, können das zugrundeliegende Problem aber nicht beheben. Bei der klassischen last-observation-carried-forward (LOCF)-Methode werden bei Studienabbruchern die vor Studienabbruch erhobenen Ergebnisparameter zur Analyse verwendet. Je früher der Studienabbruch stattfand, desto mehr Abweichung von dem theoretischen Ergebnisparameter zu Studienende ist zu erwarten, zumindest bei Parametern, die sich über die Zeit ändern, wie es für die Gewichtszunahme zu erwarten ist. Besonders problematisch sind

Studienabbrüche, die mit dem jeweiligem Ergebnisparameter in Beziehung stehen, da hier oft extreme Werte vorliegen, die in der Analyse dadurch unterrepräsentiert sein könnten. Bei der mixed-models of repeated-measures (MMRM)-Methode handelt es sich um eine statistisch aufwendigere Methode, die mithilfe vollständiger Datensätze versucht, fehlende Daten von Studienabbrechern zu extrapolieren. Hierzu sind Annahmen nötig, z.B. von welchen Faktoren die Entwicklung der Ergebnisparameter abhängt, die naturgemäß einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. In einer Sensitivitätsanalyse wurden ausschließlich die Daten der "observed cases" ausgewertet, also nur Studienteilnehmer, für die Messungen am geplanten Ende der Studie vorlagen. Nicht für alle Antipsychotika lagen solche Daten vor. Insgesamt blieben die Ergebnisse stabil, es zeigte sich aber ein deutlicherer Unterschied zwischen den Antipsychotika, also eine größere Spanne zwischen Antipsychotika mit geringer und ausgeprägter Gewichtszunahme (vergleiche hierzu (Burschinski et al. 2023)).

Zwar wurden in die Metaanalyse nur Studien einer Dauer von mehr als 3 Monaten (Median 45 Wochen) eingeschlossen, oftmals müssen Schizophreniebetreffene die Medikamente aber viele Jahre lang einnehmen. Randomisierte Studien von einer solchen Dauer sind aufgrund der genannten Dropout-Problematik und anderer Gründe nur schwer durchführbar. Auch das in Studien gewählte Studiendesign ist entscheidend. So lieferte eine Sensitivitätsanalyse, die alle Studien mit "enriched design" ausschloss, verglichen mit der Hauptanalyse für alle Antipsychotika mehr Gewichtszunahme zur Referenzintervention Placebo (im Durchschnitt +0,63 kg). Bei "enriched design"-Studien handelt es sich um Studien, bei denen vor Randomisierung eine Stabilisierungsphase aller Studienteilnehmer auf das zu untersuchende Antipsychotikum erfolgt. Kommt es v.a. zu Beginn einer Antipsychotikatherapie zu Gewichtszunahme, ist es nicht verwunderlich, dass, wenn eine mehrwöchige Stabilisierungsphase vorausgeht, in der anschließenden randomisierten Studienphase weniger Gewichtszunahme beobachtet (vergleiche hierzu (Burschinski et al. 2023)).

Des Weiteren scheint die Antipsychotika-Vorexposition das Ausmaß der Gewichtszunahme zu beeinflussen. Es gibt Studien, die vermuten lassen, dass Antipsychotika-naive Personen zu Beginn einer erstmaligen Antipsychotikatherapie eine ausgeprägtere Gewichtszunahme erfahren als Studienteilnehmer mit Antipsychotika-Vorexposition bei einer Umstellung oder Wiederbeginn einer Therapie (Bak et al. 2014; Alvarez-Jiménez et al. 2008). Der Anteil der eingeschlossenen Studien, die ausschließlich Teilnehmer mit einer geringen Antipsychotika-Vorexposition untersuchten, lag bei 11%, was lediglich einen geringen Anteil darstellt. Werden in einer bisher unveröffentlichten Analyse die Effektschätzer der paarweisen Metaanalysen von Studienteilnehmern mit geringer Antipsychotika-Vorexposition mit den Effektschätzern der paarweisen Metaanalysen der Hauptanalyse verglichen, zeigen sich eher größere Unterschiede zwischen den Antipsychotika, nur zu einem Vergleich gegenüber Placebo

liegen Daten vor. Somit kann die Frage, ob insgesamt mehr Gewichtszunahme im Vergleich zu Placebo auftritt, nicht beantwortet werden. Dies zeigt, dass Studien in frühen Stadien der Erkrankung fehlen, die wertvolle Informationen liefern könnten.

Spätestens seit der Einführung neuerer Antipsychotika in den 1990 Jahren mit ihrer größeren Neigung, metabolische Störungen zu verursachen, werden metabolische Parameter in der Behandlung der Schizophrenie mehr beachtet. Dennoch ist ihre Erhebung in Studien zur Behandlung der Schizophrenie immer noch nicht standardisiert und auch ihre Auswertung und Berichterstattung nicht selbstverständlich. Dies sollte aber unbedingt angestrebt werden, um eine breitere Datenbasis zu schaffen und genauere Aussagen zu den einzelnen Antipsychotika treffen zu können. In der vorliegenden Arbeit waren für viele per se geeigneten Studien keine metabolischen Daten verfügbar: 140 zumeist ältere Studien zu älteren Antipsychotika und 99 Studien, die mindestens ein neueres Antipsychotikum untersuchten, berichteten keine der in dieser Arbeit untersuchten metabolischen Parameter. Diese lückenhafte Datenlage geht mit einer Unsicherheit bezüglich der erhaltenen Effektschätzer einher, was sich in einer schlechteren CINeMA-Bewertung und einem niedrigeren Vertrauen in die Effektschätzer widerspiegelt (vergleiche hierzu Burschinski et al. 2023).

Metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika waren bisher v.a. in der Kurzzeittherapie untersucht worden, wie z.B. in der aktuellen Netzwerk-Metaanalyse von Pillinger et al. (Pillinger et al. 2020), die metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika in der Akutbehandlung der Schizophrenie untersucht hat und 100 verblindete Studien mit einer medianen Behandlungsdauer von sechs Wochen einschließen konnte. Vergleicht man die Ergebnisse zur Kurzzeittherapie von Pillinger et al. mit den mittel- bis langfristigen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, bei denen eine mediane Behandlungsdauer von 45 Wochen vorliegt, zeigt sich, dass die Reihenfolgen der Antipsychotika, wenn sie nach der Schwere der verschiedenen metabolischen Nebenwirkungen geordnet werden, sehr ähnlich sind. Dies ist eine interessante Beobachtung, da der aktuelle Kenntnisstand bezüglich der zeitlichen Verläufe der metabolischen Nebenwirkungen von Antipsychotika noch lückenhaft ist. Werden die Effektschätzer der Kurzzeitdaten mit denen der längeren Behandlungsdauern verglichen, kann festgestellt werden, dass eine längere Behandlungsdauer mit einer größeren Gewichtszunahme einhergeht. Der Unterschied war für Olanzapin mit ca. 1 kg mehr an Gewichtszunahme am ausgeprägtesten und stellt eine verhältnismäßig geringe Zunahme dar. Dies legt nahe, dass in den ersten Wochen nach Beginn einer Antipsychotikabehandlung eine rasche Gewichtszunahme erfolgt und anschließend die Geschwindigkeit der Gewichtszunahme abnimmt. Andere Arbeiten machten ähnliche Beobachtungen: In einer gemeinsamen Analyse von 86 Studien zu Olanzapin in oraler und langwirksamer i.m. Darreichungsform konnte nach drei bis vier Monaten ein deutlicher Rückgang der Geschwindigkeit der Gewichtszunahme

beobachtet werden (Millen et al. 2011). Kinon et al. untersuchte den Verlauf der Gewichtszunahme von 573 Studienteilnehmern, die im Median über zweieinhalb Jahre mit Olanzapin behandelt wurden und beobachtete eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 6,26 kg, die nach 39 Wochen ein Plateau zeigte (Kinon et al. 2001). Auch in einer großen Kohortenstudie über vier Jahre, die 38865 Patienten einschloss, wurde die meiste Gewichtszunahme innerhalb der ersten sechs Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet (Bazo-Alvarez et al. 2020). In einer Studie von Pérez-Iglesias, in der Personen mit einer ersten psychotischen Episode über maximal drei Jahre mit Haloperidol, Olanzapin oder Risperidon behandelt wurden, fand die größte Gewichtszunahme innerhalb des ersten Jahres statt (Pérez-Iglesias et al. 2014). Bak et al. untersuchte mit paarweisen Metaanalysen unterschiedliche Parameter der Gewichtszunahme in verschiedenen Behandlungszeiträumen. Dabei umfasste die untersuchte Population nicht nur Personen mit Schizophrenie. Eine signifikante weitere Gewichtszunahme nach sechs Wochen wurde lediglich für Olanzapin und die Antipsychotika der ersten Generation als Medikamentengruppe gesehen (Bak et al. 2014). Somit erscheinen die erhaltenen Daten im Einklang mit der bestehenden Literatur zu sein (vergleiche hierzu (Burschinski et al. 2023)).

Werden die in dieser Arbeit erhaltenen Effektschätzer für die sekundären Ergebnisparameter Nüchternblutglukose und die untersuchten Lipidparameter mit den Kurzzeitdaten von Pillinger et al. verglichen (Pillinger et al. 2020), zeigen sich im mittel- bis langfristigen Verlauf die metabolischen Veränderungen im ähnlichen Ausmaß ohne weitere deutliche Verschlechterung. Beachtet werden muss, dass insgesamt die Datenlage eingeschränkt und somit die Aussage unsicher ist: Die Daten sprächen aber für ein rasches Auftreten dieser metabolischen Veränderungen ohne große Dynamik im weiteren zeitlichen Verlauf (vergleiche hierzu (Burschinski et al. 2023)).

### Implikationen für weitere Forschung

Das metabolische Syndrom mit seinen schwerwiegenden Folgeerkrankungen ist weltweit auf dem Vormarsch (Grundy 2008). In der Allgemeinbevölkerung tragen Umweltfaktoren wie Aufnahme hochkalorischer Nahrung und mangelnde körperliche Aktivität sowie genetische Faktoren zur Entstehung bei (Kaur 2014). Bei Personen mit Schizophrenie besteht bei Einnahme von Antipsychotika zusätzlich die Gefahr von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen durch diese Medikamente, die eine Verschlechterung der metabolischen Parameter bewirken können. Daher sollten die unterschiedlichen Komponenten des metabolischen Syndroms systematisch und regulär in allen Studien zur Schizophrenie erhoben werden. Diese Maßnahme würde eine größere Datenlage schaffen und somit präzisere und sicherere Aussagen bezüglich metabolischer Nebenwirkungen erlauben. Zusätzlich könnte v.a. von Studien, die Antipsychotika-naive Personen in frühen Stadien der Erkrankung untersuchen, ein großer

Zugewinn an Wissen erwartet werden. Hierbei wären insbesondere Langzeitstudien von großem Interesse, da sie den genauen zeitlichen Verlauf von metabolischen Veränderungen detektieren.

Zur Analyse wären insbesondere individuelle Patientendaten geeignet, da sie individuelle Verläufe abbilden.

### Fazit und Implikationen für die Praxis

Auf metabolische Nebenwirkungen sollte in der Behandlung der Schizophrenie ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Die Erkrankung selbst kann mit einer ungesunden Lebensführung mit einseitiger, unausgewogener Ernährung aber auch fehlender körperlicher Aktivität einhergehen. Des Weiteren besteht häufig v.a. in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung eine schlechtere medizinische Versorgung, da es Personen mit Schizophrenie teilweise nicht möglich ist, Vorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen. Somit werden chronische Erkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck oder Lipidstörungen später erkannt und auch die Therapie dieser erschwert. Denn eine gute medikamentöse Einstellung dieser Erkrankungen ist meist nur durch regelmäßige Medikamenteneinnahme und durch Wahrnehmen ärztlicher Kontrolltermine möglich, die für Personen mit Schizophrenie eine Hürde darstellen können. Um eine zusätzliche Belastung durch metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika möglichst zu minimieren, sollte bei der Auswahl der antipsychotischen Medikation unbedingt das Profil der Antipsychotika bezüglich metabolischer Nebenwirkungen beachtet werden, da sich die verschiedenen Antipsychotika in ihrer Wirksamkeit nicht wesentlich unterscheiden. V.a. zu Beginn einer antipsychotischen Medikation ist ein Monitoring der metabolischen Parameter angezeigt. Insbesondere die Gewichtszunahme ist für die Betroffenen stigmatisierend und häufig eine enorme Belastung, die zum Absetzen der antipsychotischen Medikation führen kann. Dies wiederum kann zu Rückfällen führen und die Gesamtsituation der Betroffenen und die Prognose verschlechtern. Spätestens wenn es zu einer Gewichtszunahme unter antipsychotischer Medikation gekommen ist, sollten Gegenmaßnahmen in Form von Lebensstilinterventionen und/oder pharmakologische Maßnahmen wie der Beginn einer Therapie mit Metformin (Silva et al. 2016; DGPPN (Ed.) (2019)) ergriffen werden. Zusätzlich gibt es fünf neuere Medikamente, die von der U.S.-amerikanischen Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration zur langfristigen Behandlung von Übergewicht zugelassen sind: Dabei handelt es sich um Orlistat, Liraglutid, Semaglutid und die Kombinationspräparate Naltrexon/Bupropion und Phentermin/Topiramate (Jastreboff und Kushner 2023; Idrees et al. 2022), die bisher noch wenig in der Behandlung von antipsychotikainduziertem Übergewicht eingesetzt worden sind. 2021 wurde von der U.S.-amerikanischen Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration ein Kombinationspräparat Olanzapin/Samidorphane zugelassen, welches bisher noch nicht in Europa zugelassen wurde und die



Gewichtszunahme unter Olanzapin verringern soll (Jawad et al. 2022). Ist es unter antipsychotischer Medikation zu Gewichtszunahme gekommen, kann außerdem eine Umstellung der Antipsychotika erwogen werden (DGPPN (Ed.) (2019)). Am besten sind aber natürlich Präventivmaßnahmen, die eine Gewichtszunahme verhindern.

## 5 Zusammenfassung

Ein Hauptpfeiler in der Behandlung der Schizophrenie stellt die medikamentöse Therapie mit der Klasse der Antipsychotika dar. Eine kontinuierliche langfristige Behandlung mit Antipsychotika kann Rezidive verhindern und sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken. Daher sollten Nebenwirkungen der Antipsychotika auch unter mittel- und langfristigen Behandlungszeiträumen bestmöglich erforscht werden, um Erkrankten eine evidenzbasierte und somit bestmögliche Therapie zu ermöglichen. Die vorliegende Arbeit möchte eine Evidenzsynthese zu metabolischen Nebenwirkungen in der mittel- bis langfristigen Behandlung der Schizophrenie mit Antipsychotika geben und wurde in Auszügen in der Zeitschrift *World Psychiatry* veröffentlicht (Burschinski et al. 2023).

Zur Detektion der bestehenden Evidenz fand eine umfassende systematische Literatursuche im Studienregister der Cochrane Schizophrenia Group am 27.04.2020 sowie eine Update-Suche auf Pubmed am 14.06.2021 statt. Die Auswahl der Studien erfolgte nach zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien: Randomisiert-kontrollierte Studien, die Antipsychotika miteinander oder gegenüber Placebo über einen Zeitraum von mehr als 13 Wochen verglichen und deren Studienteilnehmer zum überwiegenden Teil (mindestens 80%) die Diagnose einer Schizophrenie oder einer verwandten Erkrankung wie z.B. einer schizophreniformen oder schizoaffektiven Erkrankung innehatten, wurden eingeschlossen. Ausschlussgründe waren, wenn eine Studie eine ungeeignete Methode zur Randomisierung verwendete oder nicht von internationalen pharmazeutischen Unternehmen auf dem Festland China durchgeführt worden war, da in diesen Fällen Zweifel an der Studienqualität bestehen. Um die bestehende Datenlage bestmöglich abzubilden, wurden fehlende Daten von Autoren und Pharmafirmen angefragt. Die Studienselektion und Datenextraktion erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Reviewer, um eine hohe Qualität dieser zu gewährleisten. Unterschiedliche Eingaben wurden durch Diskussion oder falls nötig unter Einbeziehung eines dritten Reviewers geklärt. Untersucht wurde als primärer Ergebnisparameter die Gewichtszunahme als kontinuierlicher Parameter neben den sechs sekundären Ergebnisparametern "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme", Nüchternblutglukose, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyceride, die allesamt wichtige metabolische Parameter darstellen. Die Evidenzsynthese erfolgte mittels Netzwerk-Metaanalyse, die zur Berechnung von Effektschätzern direkte und indirekte Evidenz nutzt und somit die Aussagekraft der Effektschätzer erhöht und zusätzlich Aussagen zu allen möglichen Medikamentenvergleichen im Netzwerk und nicht nur gegenüber einer Referenzintervention ermöglicht.

Es konnten insgesamt 137 randomisiert-kontrollierte Studien zur Behandlung der Schizophrenie und schizophrenieähnlicher Erkrankungen eingeschlossen werden, die Daten zu 31 Antipsychotika bzw. Antipsychotika-Darreichungsformen und Daten zu 35007 Studienteilnehmern lieferten. Die mediane

Behandlungsdauer lag bei 45 Wochen und bildet somit die mittel- bis langfristige Antipsychotikatherapie ab.

Für den primären Ergebnisparameter lagen Daten von 110 Studien vor, die zu 28 Antipsychotika bzw. Antipsychotika-Darreichungsformen und 29215 Studienteilnehmern berichteten. Die beobachtete Gewichtszunahme zeigte graduelle Unterschiede für die unterschiedlichen Antipsychotika- und Antipsychotikadarreichungsformen, wobei die ausgeprägteste durchschnittliche Gewichtszunahme verglichen mit Placebo bei 5,13 kg für Chlorpromazin lag mit einem breiten 95%-Glaubwürdigkeitsintervall von 1,98 kg bis 8,30 kg. Eine Gewichtsabnahme gegenüber Placebo wurde für langwirksames Fluspirilen i.m., Haloperidol und Fluphenazin in oraler und langwirksamer i.m. Darreichungsform und Ziprasidon beobachtet. Die jeweiligen 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle dieser Antipsychotika waren aber so breit, dass neben der Gewichtsabnahme auch eine geringe Gewichtszunahme möglich ist. Alle anderen Antipsychotika gruppieren sich in diesem Bereich zwischen den Antipsychotika ein. Je nach verfügbarer Datenlage und Vernetzung im Netzwerk konnten die Effektschätzer genauer oder ungenauer bestimmt werden, was sich in der Breite der 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle ausdrückt. Insgesamt sind neuere Antipsychotika deutlich besser untersucht als ältere. Das Netzwerk zeigte keine klaren Verstöße der Transitivität, d.h. es lag eine ausreichend ausgeglichene Verteilung möglicher Effektmodifikatoren über die verschiedenen Medikamentenvergleiche vor. Außerdem wurde in entsprechenden Tests kein Hinweis auf eine Inkonsistenz des Netzwerks gefunden, d.h. das Netzwerk ist plausibel und direkte und indirekte Evidenz widersprechen sich nicht. Die gemeinsame Heterogenitätsvarianz gibt Auskunft über die bestehende Heterogenität zwischen den einzelnen Primärstudien und wurde unter Berücksichtigung der empirischen Verteilungen und Vorhersageintervalle als gering bis moderat eingestuft. In Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit der Ergebnisse überprüft und in Netzwerk-Metaregressionen der Einfluss potentieller Effektmodifikatoren untersucht. Hierbei zeigte Pharmasponsoring einen modulierenden Effekt auf die Gewichtszunahme mit mehr Gewichtszunahme für gesponserte Studienarme verglichen mit nicht gesponserten Studienarmen. Des Weiteren fand sich in den durchgeführten Trichterdiagrammen kein Hinweis auf den Effekt kleiner Studien, der auf einen Publikationsbias hinweisen könnte. In der Bewertung des Vertrauens nach der Confidence in Network Meta-Analysis (CINeMA) Methode ging die Bewertung des Verzerrungsrisikos der einzelnen Studien nach dem Cochrane Risk of Bias tool 2 (Sterne et al. 2019) ein und ergab für den Großteil der Antipsychotikavergleiche das Gesamturteil einer mäßigen bis niedrigen Vertrauenswürdigkeit in die Studienergebnisse.

Der sekundäre Ergebnisparameter "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" untersuchte die Gewichtszunahme als dichotomen Parameter und lieferte Ergebnisse, die mit dem primären kontinuierlichen Ergebnisparameter in Einklang stehen.

Die Datenlage der weiteren sekundären Ergebnisparameter war insgesamt eingeschränkter verglichen mit den beiden Parametern der Gewichtszunahme. Für den sekundären Ergebnisparameter Nüchtern glukose war der Effektschätzer von Quetiapin und Risperidon und deutlicher von Olanzapin in beiden Darreichungsformen im Vergleich zu Placebo erhöht und die 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle dieser Medikamente schlossen eine Neutralität gegenüber der Referenzintervention Placebo aus. Für Gesamtcholesterin war dies der Fall für Paliperidon, langwirksames Risperidon i.m. sowie Quetiapin und Olanzapin in beiden Darreichungsformen. Für LDL-Cholesterin war dies der Fall für langwirksames Risperidon i.m., Quetiapin und Olanzapin in beiden Darreichungsformen. Für Triglyceride war dies der Fall für Quetiapin, Olanzapin und Amisulprid. Für HDL-Cholesterin zeigte sich eine Erniedrigung gegenüber Placebo für Quetiapin, Olanzapin in beiden Darreichungsformen und Amisulprid und die 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle dieser Medikamente schlossen eine Neutralität gegenüber der Referenzintervention Placebo aus.

Eine Zusammenfassung aller Effektschätzer gegenüber der Referenzintervention Placebo findet sich in Tabelle 40. Als sogenannte Wärmetabelle gibt sie einen Überblick über das metabolische Nebenwirkungsprofil der Antipsychotika. Hierbei wird deutlich, dass die Datenlage aktuell noch lückenhaft ist, da für einige Antipsychotika nicht alle metabolischen Parameter verfügbar sind und teilweise sehr ungenaue und damit breite 95%-Glaubwürdigkeitsintervalle für die Antipsychotika vorliegen.

Weitere Studien und eine standardisierte, routinemäßige Berichterstattung von metabolischen Parametern in allen Studien zur Schizophrenie sind notwendig, um diese Einschränkung in Zukunft beheben und eine optimale evidenzbasierte antipsychotische Behandlung in der Schizophrenie gewährleisten zu können. Das Ziel der Arbeit einen Überblick über die mittel- bis langfristigen metabolischen Nebenwirkungen von Antipsychotika zu geben, wurde mithilfe der hochwertigen Methode von Netzwerk-Metaanalysen soweit aufgrund der aktuell lückenhaften Datenlage möglich erfüllt. Werden die mittel- bis langfristigen metabolischen Nebenwirkungen in Zusammenschau mit den Kurzzeitdaten der aktuellen Netzwerk-Metaanalyse von Pillinger et al. (Pillinger et al. 2020) gesehen, kann für die Gewichtszunahme abgeleitet werden, dass in den ersten Wochen der Therapie die größte Gewichtszunahme auftritt, die Patienten im längerfristigen Verlauf weniger, aber weiter an Gewicht zunehmen. Wohingegen die Nüchtern glukose sowie die weiteren Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL-/HDL-Cholesterin und Triglyceride) nach den ersten Behandlungswochen sich nicht wesentlich

veränderten. Hier ist weitere Forschung notwendig, um diese Beobachtung zu überprüfen. Hierzu würde sich die Analyse von individuellen Patientendaten besonders eignen, da diese zeitliche Verläufe besser abbilden können. Antipsychotika-naive Personen zu Beginn einer erstmaligen Antipsychotikatherapie könnten eine höhere Neigung für metabolische Nebenwirkungen aufweisen, randomisierte Daten liegen hierzu aber noch nicht in ausreichendem Maße vor. Daher sollte insbesondere diese Personengruppe ausführlicher in Langzeitstudien untersucht werden. In Therapieentscheidungen sollte das unterschiedliche Risikoprofil der Antipsychotika bezüglich metabolischer Veränderungen unbedingt berücksichtigt werden.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Boxplot zu Körpergewicht der Studienteilnehmer bei Studienbeginn ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	26
Tabelle 2: Boxplot zu Alter der Studienteilnehmer ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	27
Tabelle 3: Boxplot zu Frauenanteil der Studienpopulation ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	28
Tabelle 4: Boxplot zu Anteil der Studienteilnehmer mit weißer Hautfarbe ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	29
Tabelle 5: Boxplot zu Anteil der People of Color ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	29
Tabelle 6: Boxplot zu Lebenszeit-Exposition mit Antipsychotika ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	30
Tabelle 7: Boxplot zur Studiendauer ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	31
Tabelle 8: Boxplot zu Antipsychotikadosis in Olanzapin-Äquivalenten ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	32
Tabelle 9: League table zu primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	38
Tabelle 10: Inkonsistenzbeurteilung für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	45
Tabelle 11: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	45
Tabelle 12: Heterogenitätsbeurteilung - Vergleich Glaubwürdigkeits- mit Vorhersageintervall für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	46
Tabelle 13: Ergebnisse der Netzwerk-Metaregressionen für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	47
Tabelle 14: Egger Test für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	48
Tabelle 15: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	49

Tabelle 16: League table zu "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	59
Tabelle 17: Inkonsistenzbeurteilung für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	66
Tabelle 18: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	66
Tabelle 19: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	67
Tabelle 20: League table zu Nüchtern glukose ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> )..	74
Tabelle 21: Inkonsistenzbeurteilung für Nüchtern glukose ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	78
Tabelle 22: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für Nüchtern glukose ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	78
Tabelle 23: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für Nüchtern glukose ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	79
Tabelle 24: League table zu Gesamtcholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	84
Tabelle 25: Inkonsistenzbeurteilung für Gesamtcholesterin ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	89
Tabelle 26: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für Gesamtcholesterin ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	90
Tabelle 27: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für Gesamtcholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	91
Tabelle 28: League table zu LDL-Cholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> )...	97
Tabelle 29: Inkonsistenzbeurteilung für LDL-Cholesterin ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	100
Tabelle 30: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für LDL-Cholesterin ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	100
Tabelle 31: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für LDL-Cholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	101
Tabelle 32: League table zu HDL-Cholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> )	106

Tabelle 33: Inkonsistenzbeurteilung für HDL-Cholesterin ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	109
Tabelle 34: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für HDL-Cholesterin ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	110
Tabelle 35: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für HDL-Cholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	111
Tabelle 36: League table zu Triglyceriden ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	116
Tabelle 37: Inkonsistenzbeurteilung für Triglyceride ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	120
Tabelle 38: Heterogenitätsbeurteilung – Vergleich mit empirischen Verteilungen für Triglyceride ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	120
Tabelle 39: Bewertung des Risk of Bias pro Medikamentenvergleich jeder Studie für Triglyceride ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	121
Tabelle 40: Darstellung der untersuchten metabolischen Nebenwirkungen als Wärmetabelle ( <i>abgewandelt aus (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	124
Tabelle 41: Charakteristika der Einzelstudien mit verwendbaren Daten ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	158
Tabelle 42: Charakteristika der Einzelstudien ohne verwendbare Daten ( <i>abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	176



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Netzwerk-Graph des primären Ergebnisparameters Gewichtszunahme ( <i>Burschinski et al. 2023</i> ) .....	33
Abbildung 2: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>abgewandelt aus Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	37
Abbildung 3: Forest plot paarweiser Vergleiche für den Hauptergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	40
Abbildung 4: Vergleichsadjustiertes Trichterdiagramm ("comparison-adjusted funnel plot") für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	47
Abbildung 5: Konturverstärktes Trichterdiagramm ("contour-enhanced funnel plot") -Antipsychotika versus Placebo für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	48
Abbildung 6: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	49
Abbildung 7: Forest plot paarweiser Vergleiche für den primären Ergebnisparameter Gewichtszunahme von Studienteilnehmern mit geringer Antipsychotika-Vorexposition.....	54
Abbildung 8: Netzwerk-Graph zu "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	56
Abbildung 9: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	58
Abbildung 10: Forest plot paarweiser Vergleiche für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	61
Abbildung 11: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für "Anzahl der Studienteilnehmer mit Gewichtszunahme" (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	66
Abbildung 12: Netzwerk-Graph zu Nüchtern glukose ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	71
Abbildung 13: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für Nüchtern glukose ( <i>Burschinski et al. 2023</i> )	73
Abbildung 14: Forest plot paarweiser Vergleiche für Nüchtern glukose ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ).....	75

Abbildung 15: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für Nüchtern glukose (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	78
Abbildung 16: Netzwerk-Graph zu Gesamtcholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	81
Abbildung 17: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für Gesamtcholesterin ( <i>Burschinski et al. 2023</i> ) .....	83
Abbildung 18: Forest plot paarweiser Vergleiche für Gesamtcholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	86
Abbildung 19: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für Gesamtcholesterin (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	90
Abbildung 20: Netzwerk-Graph zu LDL-Cholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	94
Abbildung 21: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für LDL-Cholesterin ( <i>Burschinski et al. 2023</i> ) .	96
Abbildung 22: Forest plot paarweiser Vergleiche für LDL-Cholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	98
Abbildung 23: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für LDL-Cholesterin (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	101
Abbildung 24: Netzwerk-Graph zu HDL-Cholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	103
Abbildung 25: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für HDL-Cholesterin ( <i>Burschinski et al. 2023</i> ) .....	105
Abbildung 26: Forest plot paarweiser Vergleiche für HDL-Cholesterin ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	107
Abbildung 27: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für HDL-Cholesterin (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	110
Abbildung 28: Netzwerk-Graph zu Triglyceriden ( <i>aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)</i> ) .....	113
Abbildung 29: Forest plot Antipsychotika versus Placebo für Triglyceride ( <i>Burschinski et al. 2023</i> ) .....	115

Abbildung 30: Forest plot paarweiser Vergleiche für Triglyceride (*aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*) ..... 117

Abbildung 31: Übersicht über die Bewertung des Risk of Bias für Triglyceride (hier jeder Medikamentenvergleich pro Studie berücksichtigt) (*aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*) ..... 121

## Literaturverzeichnis

- Allison, David B.; Mackell, Joan A.; McDonnell, Diana D. (2003): The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. In: *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 54 (4), S. 565–567. DOI: 10.1176/appi.ps.54.4.565.
- Almandil, Noor B.; Liu, Ying; Murray, Macey L.; Besag, Frank M. C.; Aitchison, Katherine J.; Wong, Ian C. K. (2013): Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents. A systematic review and meta-analysis. In: *Paediatric drugs* 15 (2), S. 139–150. DOI: 10.1007/s40272-013-0016-6.
- Alvarez-Jiménez, Mario; González-Blanch, César; Crespo-Facorro, Benedicto; Hetrick, Sarah; Rodríguez-Sánchez, Jose Manuel; Pérez-Iglesias, Rocio; Vázquez-Barquero, Jose Luis (2008): Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. In: *CNS drugs* 22 (7), S. 547–562. DOI: 10.2165/00023210-200822070-00002.
- Amrhein, Valentin; Greenland, Sander; McShane, Blake (2019): Scientists rise up against statistical significance. In: *Nature* 567 (7748), S. 305–307. DOI: 10.1038/d41586-019-00857-9.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; Deutsche Diabetes Gesellschaft; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland; Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2013): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).
- Bak, Maarten; Fransen, Annemarie; Janssen, Jouke; van Os, Jim; Drukker, Marjan (2014): Almost all antipsychotics result in weight gain. A meta-analysis. In: *PloS one* 9 (4), e94112. DOI: 10.1371/journal.pone.0094112.
- Bakbergenuly, Ilyas; Hoaglin, David C.; Kulinskaya, Elena (2019): Pitfalls of using the risk ratio in meta-analysis. In: *Res Syn Meth* 10 (3), S. 398–419. DOI: 10.1002/jrsm.1347.
- Barton, Barbara B.; Segger, Felix; Fischer, Kai; Obermeier, Michael; Musil, Richard (2020): Update on weight-gain caused by antipsychotics. A systematic review and meta-analysis. In: *Expert opinion on drug safety* 19 (3), S. 295–314. DOI: 10.1080/14740338.2020.1713091.
- Bazo-Alvarez, Juan Carlos; Morris, Tim P.; Carpenter, James R.; Hayes, Joseph F.; Petersen, Irene (2020): Effects of long-term antipsychotics treatment on body weight: A population-based cohort study. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 34 (1), S. 79–85. DOI: 10.1177/0269881119885918.

- Béliveau, Audrey; Boyne, Devon J.; Slater, Justin; Brenner, Darren; Arora, Paul (2019): BUGSnet: an R package to facilitate the conduct and reporting of Bayesian network Meta-analyses. In: *BMC medical research methodology* 19 (1), S. 196. DOI: 10.1186/s12874-019-0829-2.
- Bighelli, Irene; Rodolico, Alessandro; García-Mieres, Helena; Pitschel-Walz, Gabi; Hansen, Wulf-Peter; Schneider-Thoma, Johannes et al. (2021): Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. In: *The Lancet Psychiatry* 8 (11), S. 969–980. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00243-1.
- Borenstein, Michael; Hedges, Larry V.; Higgins, Julian P. T.; Rothstein, Hannah R. (2009): Introduction to meta-analysis. Chichester, U.K: John Wiley & Sons (Statistics in Practice).
- Burschinski, Angelika; Schneider-Thoma, Johannes; Chiocchia, Virginia; Schestag, Kristina; Wang, Dongfang; Sifis, Spyridon et al. (2023): Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid- to long-term treatment with antipsychotics: a network meta-analysis of randomized controlled trials. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 22 (1), S. 116–128. DOI: 10.1002/wps.21036.
- Catapano, Alberico L.; Graham, Ian; Backer, Guy de; Wiklund, Olov; Chapman, M. John; Drexel, Heinz et al. (2016): 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. In: *European heart journal* 37 (39), S. 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Ceraso, Anna; Lin, Jessie Jingxia; Schneider-Thoma, Johannes; Sifis, Spyridon; Tardy, Magdolna; Komossa, Katja et al. (2020): Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 8, CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.
- Chaimani, Anna; Salanti, Georgia (2012): Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. In: *Research synthesis methods* 3 (2), S. 161–176. DOI: 10.1002/jrsm.57.
- Cohen, David; Bonnot, Olivier; Bodeau, Nicolas; Consoli, Angèle; Laurent, Claudine (2012): Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents. A Bayesian meta-analysis. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 32 (3), S. 309–316. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182549259.
- Correll, Christoph U.; Lencz, Todd; Malhotra, Anil K. (2011): Antipsychotic drugs and obesity. In: *Trends in molecular medicine* 17 (2), S. 97–107. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.10.010.
- Correll, Christoph U.; Solmi, Marco; Veronese, Nicola; Bortolato, Beatrice; Rosson, Stella; Santonastaso, Paolo et al. (2017): Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 16 (2), S. 163–180. DOI: 10.1002/wps.20420.

- Couture, Shannon M.; Penn, David L.; Roberts, David L. (2006): The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. In: *Schizophrenia bulletin* 32 Suppl 1, S44-63. DOI: 10.1093/schbul/sbl029.
- DGPPN (Ed.) (2019). S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung. Online verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>, zuletzt geprüft am 13.07.2022.
- Dias, S.; Welton, N. J.; Caldwell, D. M.; Ades, A. E. (2010): Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. In: *Statistics in medicine* 29 (7-8), S. 932–944. DOI: 10.1002/sim.3767.
- Dias, Sofia; Caldwell, Deborah M. (2019): Network meta-analysis explained. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 104 (1), F8-F12. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315224.
- Dipasquale, Salvatore; Pariante, Carmine M.; Dazzan, Paola; Aguglia, Eugenio; McGuire, Philip; Mondelli, Valeria (2013): The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. In: *Journal of psychiatric research* 47 (2), S. 197–207. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.10.005.
- Doi, Suhail A.; Furuya-Kanamori, Luis; Xu, Chang; Lin, Lifeng; Chivese, Tawanda; Thalib, Lukman (2022): Controversy and Debate: Questionable utility of the relative risk in clinical research: Paper 1: A call for change to practice. In: *Journal of clinical epidemiology* 142, S. 271–279. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.08.019.
- Emsley, Robin; Chiliza, Bonginkosi; Asmal, Laila; Harvey, Brian H. (2013): The nature of relapse in schizophrenia. In: *BMC psychiatry* 13, S. 50. DOI: 10.1186/1471-244X-13-50.
- Enez Darcin, Asli; Yalcin Cavus, Sercin; Dilbaz, Nesrin; Kaya, Hasan; Dogan, Eylem (2015): Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. In: *Schizophrenia research* 166 (1-3), S. 201–206. DOI: 10.1016/j.schres.2015.05.004.
- Evensen, Stig; Wisløff, Torbjørn; Lystad, June Ullevoldsæter; Bull, Helen; Ueland, Torill; Falkum, Erik (2016): Prevalence, Employment Rate, and Cost of Schizophrenia in a High-Income Welfare Society: A Population-Based Study Using Comprehensive Health and Welfare Registers. In: *Schizophrenia bulletin* 42 (2), S. 476–483. DOI: 10.1093/schbul/sbv141.
- Gardner, David M.; Murphy, Andrea L.; O'Donnell, Heather; Centorrino, Franca; Baldessarini, Ross J. (2010): International consensus study of antipsychotic dosing. In: *The American journal of psychiatry* 167 (6), S. 686–693. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802.
- Garrido-Torres, Nathalia; Rocha-Gonzalez, Idalino; Alameda, Luis; Rodriguez-Gangoso, Aurora; Vilches, Ana; Canal-Rivero, Manuel et al. (2021): Metabolic syndrome in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. In: *Psychological medicine* 51 (14), S. 2307–2320. DOI: 10.1017/S0033291721002853.

- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators (2022): Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. In: *The Lancet Psychiatry* 9 (2), S. 137–150. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
- Goff, David C.; Lloyd-Jones, Donald M.; Bennett, Glen; Coady, Sean; D’Agostino, Ralph B.; Gibbons, Raymond et al. (2014): 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (25 Pt B), S. 2935–2959. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.
- Grundy, Scott M. (2008): Metabolic syndrome pandemic. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 28 (4), S. 629–636. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151092.
- Hackinger, Sophie; Prins, Bram; Mamakou, Vasiliki; Zengini, Eleni; Marouli, Eirini; Brčić, Luka et al. (2018): Evidence for genetic contribution to the increased risk of type 2 diabetes in schizophrenia. In: *Translational psychiatry* 8 (1), S. 252. DOI: 10.1038/s41398-018-0304-6.
- Hartz, Sarah M.; Pato, Carlos N.; Medeiros, Helena; Cavazos-Rehg, Patricia; Sobell, Janet L.; Knowles, James A. et al. (2014): Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. In: *JAMA psychiatry* 71 (3), S. 248–254. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3726.
- Heald, Adrian; Pendlebury, John; Anderson, Simon; Narayan, Vinesh; Guy, Mark; Gibson, Martin et al. (2017): Lifestyle factors and the metabolic syndrome in Schizophrenia: a cross-sectional study. In: *Annals of general psychiatry* 16, S. 12. DOI: 10.1186/s12991-017-0134-6.
- Hert, M. de; Vancampfort, D.; Correll, C. U.; Mercken, V.; Peuskens, J.; Sweers, K. et al. (2011a): Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia. Systematic evaluation. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 199 (2), S. 99–105. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.084665.
- Hert, Marc de; Correll, Christoph U.; Bobes, Julio; Cetkovich-Bakmas, Marcelo; Cohen, Dan; Asai, Itsuo et al. (2011b): Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 10 (1), S. 52–77. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x.
- Hert, Marc de; Detraux, Johan; van Winkel, Ruud; Yu, Weiping; Correll, Christoph U. (2011c): Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. In: *Nature reviews. Endocrinology* 8 (2), S. 114–126. DOI: 10.1038/nrendo.2011.156.
- Hert, Marc de; Yu, Weiping; Detraux, Johan; Sweers, Kim; van Winkel, Ruud; Correll, Christoph U. (2012): Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in

- the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. A systematic review and exploratory meta-analysis. In: *CNS drugs* 26 (9), S. 733–759. DOI: 10.2165/11634500-000000000-00000.
- Higgins, J. P. T.; Jackson, D.; Barrett, J. K.; Lu, G.; Ades, A. E.; White, I. R. (2012): Consistency and inconsistency in network meta-analysis. Concepts and models for multi-arm studies. In: *Research synthesis methods* 3 (2), S. 98–110. DOI: 10.1002/jrsm.1044.
- Higgins, Julian; Thomas, James; Chandler, Jacqueline (Hg.) (2019): *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Second edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell (Cochrane book series).
- Hjorthøj, Carsten; Stürup, Anne Emilie; McGrath, John J.; Nordentoft, Merete (2017): Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia. A systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet Psychiatry* 4 (4), S. 295–301. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30078-0.
- Hoftman, Gil Dov (2016): The Burden of Mental Illness Beyond Clinical Symptoms: Impact of Stigma on the Onset and Course of Schizophrenia Spectrum Disorders. In: *American Journal of Psychiatry Residents' Journal* 11 (4), S. 5–7. DOI: 10.1176/appi.ajp-rj.2016.110404.
- Huhn, Maximilian; Nikolakopoulou, Adriani; Schneider-Thoma, Johannes; Krause, Marc; Samara, Myrto; Peter, Natalie et al. (2019): Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. In: *The Lancet* 394 (10202), S. 939–951. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
- ICD-11 in Deutsch - Entwurfsfassung (2022). Online verfügbar unter [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html), zuletzt aktualisiert am 12.07.2022, zuletzt geprüft am 12.07.2022.
- Idrees, Zarwa; Cancarevic, Ivan; Huang, Li (2022): FDA-Approved Pharmacotherapy for Weight Loss Over the Last Decade. In: *Cureus* 14 (9), e29262. DOI: 10.7759/cureus.29262.
- Jastreboff, Ania M.; Kushner, Robert F. (2023): New Frontiers in Obesity Treatment: GLP-1 and Nascent Nutrient-Stimulated Hormone-Based Therapeutics. In: *Annual review of medicine* 74, S. 125–139. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-014919.
- Jawad, Muhammad Youshay; Alnefeesi, Yazen; Lui, Leanna M. W.; Ceban, Felicia; Chen-Li, David C. J.; Teopiz, Kayla et al. (2022): Olanzapine and samidorphan combination treatment: A systematic review. In: *Journal of affective disorders* 301, S. 99–106. DOI: 10.1016/j.jad.2022.01.004.
- Kane, John M.; Peters-Strickland, Timothy; Baker, Ross A.; Hertel, Peter; Eramo, Anna; Jin, Na et al. (2014): Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *J. Clin. Psychiatry* 75 (11), S. 1254–1260. DOI: 10.4088/JCP.14m09168.



- Kaur, Jaspinder (2014): A comprehensive review on metabolic syndrome. In: *Cardiology research and practice* 2014, S. 943162. DOI: 10.1155/2014/943162.
- Kinon, B. J.; Basson, B. R.; Gilmore, J. A.; Tollefson, G. D. (2001): Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. In: *The Journal of clinical psychiatry* 62 (2), S. 92–100.
- Kirkbride, James B.; Jones, Peter B. (2011): The prevention of schizophrenia—what can we learn from eco-epidemiology? In: *Schizophrenia bulletin* 37 (2), S. 262–271. DOI: 10.1093/schbul/sbq120.
- Kumar, Ajit; Datta, Soumitra S.; Wright, Stephen D.; Furtado, Vivek A.; Russell, Paul S. (2013): Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (10), CD009582. DOI: 10.1002/14651858.CD009582.pub2.
- Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al (2019): Searching for and selecting studies. In: *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*, S. 67–107.
- Leucht, Stefan; Davis, John M. (2022): Which first-generation antipsychotics should be „repurposed“ for the treatment of schizophrenia. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 272 (1), S. 1–3. DOI: 10.1007/s00406-021-01378-1.
- Lin, Dee; Joshi, Kruti; Keenan, Alexander; Shepherd, Jason; Bailey, Hollie; Berry, Mia et al. (2021): Associations Between Relapses and Psychosocial Outcomes in Patients With Schizophrenia in Real-World Settings in the United States. In: *Frontiers in psychiatry* 12, S. 695672. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.695672.
- Millen, Brian A.; Campbell, Giedra M.; Beasley, Charles M. (2011): Weight changes over time in adults treated with the oral or depot formulations of olanzapine. A pooled analysis of 86 clinical trials. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 25 (5), S. 639–645. DOI: 10.1177/0269881110370505.
- Misawa, Fuminari; Kishimoto, Taishiro; Hagi, Katsuhiko; Kane, John M.; Correll, Christoph U. (2016): Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics. A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. In: *Schizophrenia research* 176 (2-3), S. 220–230. DOI: 10.1016/j.schres.2016.07.018.
- Mitchell, A. J.; Delaffon, V.; Vancampfort, D.; Correll, C. U.; Hert, M. de (2012): Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. In: *Psychological medicine* 42 (1), S. 125–147. DOI: 10.1017/S003329171100105X.

- Moncrieff, J. (2006): Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 114 (1), S. 3–13. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00787.x.
- Morrato, Elaine H.; Campagna, Elizabeth J.; Brewer, Sarah E.; Dickinson, L. Miriam; Thomas, Deborah S. K.; Miller, Benjamin F. et al. (2016): Metabolic Testing for Adults in a State Medicaid Program Receiving Antipsychotics: Remaining Barriers to Achieving Population Health Prevention Goals. In: *JAMA psychiatry* 73 (7), S. 721–730. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0538.
- Mottillo, Salvatore; Filion, Kristian B.; Genest, Jacques; Joseph, Lawrence; Pilote, Louise; Poirier, Paul et al. (2010): The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 56 (14), S. 1113–1132. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- Musket, Christie W.; Kuo, Susan S.; Rupert, Petra E.; Almasy, Laura; Gur, Ruben C.; Prasad, Konasale et al. (2020): Why does age of onset predict clinical severity in schizophrenia? A multiplex extended pedigree study. In: *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 183 (7), S. 403–411. DOI: 10.1002/ajmg.b.32814.
- National Institute for Health and Care Excellence (UK) (2014): Psychosis and Schizophrenia in Adults. Treatment and Management: Updated Edition 2014. London.
- Nikolakopoulou, Adriani; Higgins, Julian P. T.; Papakonstantinou, Theodoros; Chaimani, Anna; Del Giovane, Cinzia; Egger, Matthias; Salanti, Georgia (2020): CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. In: *PLoS medicine* 17 (4), e1003082. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003082.
- Pagsberg, Anne Katrine; Tarp, Simon; Glintborg, Dorte; Stenstrom, Anne Dorte; Fink-Jensen, Anders; Correll, Christoph Ulrich; Christensen, Robin (2017): Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders. A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 56 (3), S. 191–202. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.12.013.
- Parry, Jane (2017): China vows to clamp down on academic fraud amid medical journal scandal. In: *BMJ*, j2970. DOI: 10.1136/bmj.j2970.
- Pérez-Iglesias, Rocio; Martínez-García, Obdulia; Pardo-Garcia, Gema; Amado, Jose Antonio; Garcia-Unzueta, M. Teresa; Tabares-Seisdedos, Rafael; Crespo-Facorro, Benedicto (2014): Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis. The first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 17 (1), S. 41–51. DOI: 10.1017/S1461145713001053.

- Perkins, Diana O. (2002): Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. In: *The Journal of clinical psychiatry* 63 (12), S. 1121–1128.
- Peters, Jaime L.; Sutton, Alex J.; Jones, David R.; Abrams, Keith R.; Rushton, Lesley (2008): Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. In: *Journal of clinical epidemiology* 61 (10), S. 991–996. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.010.
- Pillinger, Toby; McCutcheon, Robert A.; Vano, Luke; Mizuno, Yuya; Arumham, Atheeshaan; Hindley, Guy et al. (2020): Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology. A systematic review and network meta-analysis. In: *The Lancet Psychiatry* 7 (1), S. 64–77. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
- Plummer, Martyn (2003): JAGS. A program for analysis of Bayesian graphical models using Gibbs sampling. In: *Proceedings of the 3rd international workshop on distributed statistical computing* 124, S. 1–10.
- Prestwood, Tyler R.; Asgariroozbehani, Roshanak; Wu, Sally; Agarwal, Sri Mahavir; Logan, Ryan W.; Ballon, Jacob S. et al. (2021): Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. In: *Behavioural brain research* 402, S. 113101. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.113101.
- Pringsheim, Tamara; Lam, Darren; Ching, Heidi; Patten, Scott (2011): Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Drug safety* 34 (8), S. 651–668. DOI: 10.2165/11592020-000000000-00000.
- R Core Team (2022): R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. Online verfügbar unter <https://www.R-project.org/>, zuletzt aktualisiert am 23.08.2022, zuletzt geprüft am 23.08.2022.
- Rabar, Silvia; Harker, Martin; O’Flynn, Norma; Wierzbicki, Anthony S. (2014): Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Summary of updated NICE guidance. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 349, g4356. DOI: 10.1136/bmj.g4356.
- Rhodes, Kirsty M.; Turner, Rebecca M.; Higgins, Julian P. T. (2015): Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. In: *Journal of clinical epidemiology* 68 (1), S. 52–60. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.08.012.

- Rhodes, Kirsty M.; Turner, Rebecca M.; Higgins, Julian P. T. (2016): Empirical evidence about inconsistency among studies in a pair-wise meta-analysis. In: *Research synthesis methods* 7 (4), S. 346–370. DOI: 10.1002/jrsm.1193.
- Rücker, Gerta; König, J.; Efthimiou, Orestis; Schwarzer, Guido: Package 'netmeta'. network meta-analysis using frequentist methods. Online verfügbar unter <https://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/netmeta.pdf>, zuletzt geprüft am 03.05.2022.
- Rummel-Kluge, Christine; Komossa, Katja; Schwarz, Sandra; Hunger, Heike; Schmid, Franziska; Lobos, Claudia Asenjo et al. (2010): Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. A systematic review and meta-analysis. In: *Schizophrenia research* 123 (2-3), S. 225–233. DOI: 10.1016/j.schres.2010.07.012.
- Saklayen, Mohammad G. (2018): The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. In: *Current hypertension reports* 20 (2), S. 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Schneider-Thoma, Johannes; Chalkou, Konstantina; Dörries, Carola; Bighelli, Irene; Ceraso, Anna; Huhn, Maximilian et al. (2022): Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. In: *The Lancet* 399 (10327), S. 824–836. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01997-8.
- Schneider-Thoma, Johannes; Kapfhammer, Angelika; Wang, Dongfang; Bighelli, Irene; Sifis, Spyridon; Wu, Hui et al. (2021): Metabolic side effects of antipsychotic drugs in individuals with schizophrenia during medium- to long-term treatment: protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Systematic reviews* 10 (1), S. 214. DOI: 10.1186/s13643-021-01760-z.
- Schwarzer, Guido: Package 'meta'. General package for meta-analysis. Online verfügbar unter <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf>, zuletzt geprüft am 03.05.2022.
- Shokraneh, Farhad; Adams, Clive (2020a): Classification of all pharmacological interventions tested in trials relevant to people with schizophrenia: A study-based analysis.
- Shokraneh, Farhad; Adams, Clive (2020b): Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Randomized Controlled Trials: Development and Content Analysis.
- Shokraneh, Farhad; Adams, Clive E. (2019): Study-based registers reduce waste in systematic reviewing. Discussion and case report. In: *Syst Rev* 8 (1), S. 129. DOI: 10.1186/s13643-019-1035-3.
- Shokraneh, Farhad; Adams, Clive Elliott (2017): Study-based registers of randomized controlled trials. Starting a systematic review with data extraction or meta-analysis. In: *BioImpacts : BI* 7 (4), S. 209–217. DOI: 10.15171/bi.2017.25.

- Silva, Varuni Asanka de; Suraweera, Chathurie; Ratnatunga, Suhashini S.; Dayabandara, Madhubashinee; Wanniarachchi, Nimali; Hanwella, Raveen (2016): Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. In: *BMC psychiatry* 16 (1), S. 341. DOI: 10.1186/s12888-016-1049-5.
- Spertus, Jacob; Horvitz-Lennon, Marcela; Abing, Haley; Normand, Sharon-Lise (2018): Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. In: *npj Schizophrenia* 4 (1), S. 12. DOI: 10.1038/s41537-018-0053-9.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Summary of Revisions (2017). In: *Diabetes care* 40 (Suppl 1), S4-S5.
- Sterne, Jonathan A. C.; Savović, Jelena; Page, Matthew J.; Elbers, Roy G.; Blencowe, Natalie S.; Boutron, Isabelle et al. (2019): RoB 2. A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. In: *BMJ* 2, I4898. DOI: 10.1136/bmj.I4898.
- Stubbs, Brendon; Firth, Joseph; Berry, Alexandra; Schuch, Felipe B.; Rosenbaum, Simon; Gaughran, Fiona et al. (2016): How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. In: *Schizophrenia research* 176 (2-3), S. 431–440. DOI: 10.1016/j.schres.2016.05.017.
- Tek, Cenk; Kucukgoncu, Suat; Guloksuz, Sinan; Woods, Scott W.; Srihari, Vinod H.; Annamalai, Aniyizhai (2016): Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients. A meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. In: *Early intervention in psychiatry* 10 (3), S. 193–202. DOI: 10.1111/eip.12251.
- Tong, Zheng; Li, Fangzhou; Ogawa, Yusuke; Watanabe, Norio; Furukawa, Toshi 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. In: *BMC medical research methodology* 18 (1), S. 96. DOI: 10.1186/s12874-018-0554-2.
- Turner, Rebecca M.; Davey, Jonathan; Clarke, Mike J.; Thompson, Simon G.; Higgins, Julian Pt (2012): Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *International journal of epidemiology* 41 (3), S. 818–827. DOI: 10.1093/ije/dys041.
- Turner, Rebecca M.; Jackson, Dan; Wei, Yinghui; Thompson, Simon G.; Higgins, Julian P. T. (2015): Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. In: *Statistics in medicine* 34 (6), S. 984–998. DOI: 10.1002/sim.6381.
- Vancampfort, Davy; Stubbs, Brendon; Mitchell, Alex J.; Hert, Marc de; Wampers, Martien; Ward, Philip B. et al. (2015): Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related

- psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder. A systematic review and meta-analysis. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 14 (3), S. 339–347. DOI: 10.1002/wps.20252.
- Weiden, Peter J.; Mackell, Joan A.; McDonnell, Diana D. (2004): Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. In: *Schizophrenia research* 66 (1), S. 51–57. DOI: 10.1016/S0920-9964(02)00498-X.
- Willett, W. C.; Manson, J. E.; Stampfer, M. J.; Colditz, G. A.; Rosner, B.; Speizer, F. E.; Hennekens, C. H. (1995): Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. In: *JAMA* 273 (6), S. 461–465. DOI: 10.1001/jama.1995.03520300035033.
- Woodhead, Michael (2016): 80% of China's clinical trial data are fraudulent, investigation finds. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 355, i5396. DOI: 10.1136/bmj.i5396.
- Zhang, Jian-Ping; Gallego, Juan A.; Robinson, Delbert G.; Malhotra, Anil K.; Kane, John M.; Correll, Christoph U. (2013): Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis. A systematic review and meta-analysis. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 16 (6), S. 1205–1218. DOI: 10.1017/S1461145712001277.
- Zhang, Yangyu; Liu, Yingyu; Su, Yingying; You, Yueyue; Ma, Yue; Yang, Guang et al. (2017): The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose. A network meta-analysis. In: *BMC psychiatry* 17 (1), S. 373. DOI: 10.1186/s12888-017-1539-0.

## Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen des Forschungsprojekts danken: Herr Dongfang Wang bei der Studienselektion, Frau Kristina Schestag bei der Datenextraktion und Bewertung der Studien sowie Frau Virginia Chiocchia und Prof. Georgia Salanti für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Stefan Leucht, der mir die Möglichkeit gegeben hat, als Mitglied seiner Arbeitsgruppe in die Welt der Schizophrenieforschung einzutauchen und mir stets mit wertvollen Anregungen und Hilfestellungen zur Seite stand. Es war eine äußerst interessante und lehrreiche Zeit, in der ich nicht nur die Methoden der Evidenzsynthese kennenlernen, sondern auch mit vielen engagierten Personen zusammenarbeiten durfte.

Hierbei ist besonders Dr. Johannes Schneider-Thoma zu nennen, der stets mit unglaublicher Geduld, Zuverlässigkeit und Genauigkeit maßgeblich zum Erfolg des Forschungsprojekts beigetragen hat. Des Weiteren möchte ich meinen Zimmernachbarn im Hauptgebäude Dr. Hui Wu und Dr. Spyridon Sifis für die fachliche Unterstützung einerseits und die sehr angenehme und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre andererseits danken. Vielen Dank auch an Dr. Irene Bighelli, Frau Natalie Peter, Frau Lena Feber und allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die tolle gemeinsame Zeit.

Zuletzt gilt mein tiefer Dank meinen Freunden und meiner Familie, die mich stets unterstützt haben und geduldig meinen Ausführungen zu dem aktuellen Stand des Projekts folgten.

## Anhang

### A) Details der Literatursuche

#### Literatursuche im studienbasierten Register der Cochrane Schizophrenia Group am 27.04.2020

Die Literatursuche im Register der Cochrane Schizophrenia Group wurde am 27.04.2020 durch den Bibliothekar Farhad Shokraneh durchgeführt. Für die Suche wurde folgende Suchstrategie verwendet:

(\*Amisulpride\* OR \*Aripiprazole\* OR \*Asenapine\* OR \*Benperidol\* OR \*Brexpiprazole\* OR \*Cariprazine\* OR \*Chlorpromazine\* OR \*Clopenthixol\* OR \*Clozapine\* OR \*Flupentixol\* OR \*Fluphenazine\* OR \*Fluspirilene\* OR \*Haloperidol\* OR \*Iloperidone\* OR \*Levomepromazine\* OR \*Loxapine\* OR \*Lumateperone\* OR \*Lurasidone\* OR \*Molindone\* OR \*Olanzapine\* OR \*Paliperidone\* OR \*Penfluridol\* OR \*Perazine\* OR \*Perphenazine\* OR \*Pimozide\* OR \*Quetiapine\* OR \*Risperidone\* OR \*Sertindole\* OR \*Sulpiride\* OR \*Thioridazine\* OR \*Tiotixene\* OR \*Trifluoperazine\* OR \*Ziprasidone\* OR \*Zotepine\* OR \*Zuclopenthixol\*) in Intervention Field of STUDY

Das studienbasierte Register der Cochrane Schizophrenia Group wurde primär für die Literatursuche der vorliegenden Arbeit verwendet. Dieses Register wird durch systematische Suchen in verschiedenen Datenbanken regelmäßig unter Einhaltung der Cochrane-Empfehlungen (Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al 2019) durch einen Bibliothekar gepflegt und aktualisiert. Neben der Suche in Datenbanken werden auch Handrecherchen und Suchen in Konferenzberichten durchgeführt. Hierbei werden keine Einschränkungen bezüglich Sprache, Datum, Dokumententyp oder Veröffentlichungsstatus angewendet. Weitere Details zum Register finden sich auf der Internetseite der Cochrane Schizophrenia Group (<http://schizophrenia.cochrane.org/register-trials>) oder in den aufgeführten Veröffentlichungen (Shokraneh und Adams 2017; Shokraneh und Adams 2019; Shokraneh und Adams 2020a, 2020b).

Folgende Datenbanken werden regelmäßig durchsucht:

1. MEDLINE;
2. Embase;
3. Allied and Complementary Medicine (AMED);
4. Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL);



5. PsycINFO;
6. PubMed;
7. US National Institute of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov;
8. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform ([www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp));
9. ProQuest Dissertations and Theses A&I and its quarterly update;
10. Chinesische Datenbanken (Chinese Biomedical Literature Database, China Knowledge Resource Integrated Database, and Wanfang) und ihre jährlichen Aktualisierungen bis Ende 2016.

#### Update-Suche in PubMed am 14.06.2021

Die Update-Suche in PubMed wurde am 14.06.2021 durch Prof. Stefan Leucht durchgeführt und folgende Suchstrategie verwendet:

(amisulpride OR aripiprazole OR asenapine OR benperidol OR brexpiprazole OR cariprazine OR chlorpromazine OR clopenthixol OR clozapine OR flupenthixol OR fluphenazine OR fluspirilene OR haloperidol OR lloperidone OR levomepromazine OR methotrimeprazine OR loxapine OR lumateperone OR lurasidone OR molindone OR olanzapine OR paliperidone OR penfluridol OR perazine OR perphenazine OR pimozide OR quetiapine OR sertindole OR sulpiride OR thioridazine OR thiothixene OR trifluoperazine OR ziprasidone OR zotepine OR zuclopenthixol OR risperidone) AND random\*

Filter: Publication date: From 2020/4/1 onwards

## B) Charakteristika und Referenzen der Einzelstudien mit verwendbaren Daten

Tabelle 41: Charakteristika der Einzelstudien mit verwendbaren Daten (abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023))

Studie	Jahr	Art der Verblindung	Studiendauer	Intervention	Darreichungsform	Dosing interval	Mittlere Dosis und Dosisbereich	Teilnehmerzahl	Frauenanteil in %	Durchschnittsalter	Durchschnittsausgangsgewicht in kg
Abuzzahab 1977a <sup>1</sup>	1980	doppel-blind	156	Fluphenazin	oral	täglich	12,7 (3-30)	31	76%	34,8	-
				Pimozid	oral	täglich	5,5 (2-20)	31	58%	30,8	-
Abuzzahab 1982 <sup>2</sup>	1982	doppel-blind	24	Haloperidol	oral	täglich	17,5 (5-40)	29	64%	35,0	72,1
				Tiotixen	oral	täglich	31,8 (10-80)	28	50%	34,0	74,4
Actrn12618001113246 <sup>3</sup>	2018	offen	26	Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	- (50-150)	36	-	46,4	-
				Paliperidon	oral	täglich	- (6-12)	36	-	46,4	-
Adrianzen 2008 <sup>4</sup>	2008	offen	39	Haloperidol	oral	täglich	- (5-20)	40	48%	31,8	-
				Olanzapin	oral	täglich	- (5-20)	31	29%	28,9	-
Alvarez 2006 <sup>5</sup>	2006	offen	52	Olanzapin	oral	täglich	12,2 (10--)	124	31%	37,0	73,8
				Risperidon	oral	täglich	4,9 (3--)	123	24%	35,5	80,5
Alvarez 2012 <sup>6</sup>	2012	doppel-blind	26	Olanzapin	oral	täglich	15 (10-20)	24	33%	35,1	72,0
				Ziprasidon	oral	täglich	107,4 (80-160)	28	25%	40,8	79,9
Amin 1977 <sup>7</sup>	1977	doppel-blind	16	Pimozid	oral	täglich	4,6 (2-12)	10	70%	38,6	-
				Trifluoperazin	oral	täglich	14 (5-30)	10	70%	38,6	-
Arato 2002 <sup>8</sup>	2002	doppel-blind	52	Placebo	oral	-	-	71	17%	48,7	73,5
				Ziprasidon	oral	täglich	160 (160-160)	67	34%	49,6	71,3
Arvanitis 1993 <sup>9</sup>	1995	doppel-blind	52	Haloperidol	oral	täglich	12 (12-12)	41	15%	37	84,3
				Quetiapin 600mg	oral	täglich	600 (600-600)	87	21%	38	82,3

Bai 2006 <sup>10</sup>	2007	single blind	48	Risperidon	LAI	alle 2 Wochen	- (25-50)	25	52%	44,7	-
				Risperidon	oral	taglich	-	25	48%	48,1	-
Barak 2002 <sup>11</sup>	2002	offen	-	Haloperidol	oral	täglich	7,2 (-)	10	-	69,2	-
				Olanzapin	oral	täglich	13,1 (5-25)	10	-	69,2	-
Beasley 2003 <sup>12</sup>	2003	doppel-blind	52	Olanzapin	oral	täglich	13,4 (10-20)	224	47%	36,2	79,1
				Placebo	oral	-	-	102	47%	35,1	79,3
Berwaerts 2015 <sup>13</sup>	2015	doppel-blind	-	Paliperidon	LAI	alle 12 Wochen	402 (175-525)	160	26%	37,1	79,4
				Placebo	LAI	-	-	145	24%	38,5	79
Bitter 2004 <sup>14</sup>	2004	doppel-blind	18	Clozapin	oral	taglich	216,2 (100-500)	72	40%	37,4	-
				Olanzapin	oral	taglich	17,2 (5-25)	75	40%	37,6	-
Breier 2005 <sup>15</sup>	2005	doppel-blind	28	Olanzapin	oral	taglich	15,3 (10-20)	277	35%	40,0	77,7
				Ziprasidon	oral	taglich	116,0 (80-160)	271	37%	38,2	77,1
Buchanan 2005 <sup>16</sup>	2005	doppel-blind	16	Haloperidol	oral	taglich	18,3 (10-30)	34	29%	46,4	87,2
				Olanzapin	oral	taglich	20,3 (10-30)	29	24%	41,9	83,4
Buchanan 2012a_26 weeks <sup>17</sup>	2012	doppel-blind	26	Asenapine	oral	taglich	14,5 (10-20)	244	28%	43,1	84,2
				Olanzapin	oral	taglich	14 (5-20)	224	24%	42,8	84,7
Buchanan 2012b_26 weeks <sup>18</sup>	2012	doppel-blind	26	Asenapine	oral	taglich	14,4 (10-20)	241	32%	40,7	79,3
				Olanzapin	oral	taglich	12,5 (5-20)	240	32%	40,3	80,3
Carrire 2000 <sup>19</sup>	2000	doppel-blind	16	Amisulprid	oral	taglich	700 (400-1200)	94	32%	31,8	67,8
				Haloperidol	oral	taglich	17,5 (10-30)	105	31%	30,0	67,2
Chan 2010a <sup>20</sup>	2010	single blind	24	Olanzapin	oral	taglich	12,6 (2,5-20)	30	63%	48,0	60,8
				Risperidon	oral	taglich	4,1 (0,5-6)	30	67%	42,7	60,8
Chen 2010 <sup>21</sup>	2010	doppel-blind	52	Placebo	oral	-	-	89	54%	24,9	66,3
				Quetiapin	oral	taglich	400 (400-400)	89	56%	23,5	66

Chetvertnykh 2008 <sup>22</sup>	2008	-	52	Haloperidol	oral	täglich	4,8 (-)	15	-	-	-
				Olanzapin	oral	täglich	12,4 (-)	15	-	-	-
				Quetiapin	oral	täglich	24,6 (-)	15	-	-	-
				Risperidon	oral	täglich	3,3 (-)	15	-	-	-
Chowdhury 1999 <sup>23</sup>	1999	-	16	Clozapin	oral	täglich	342,9 (200-500)	30	27%	30,3	-
				Risperidon	oral	täglich	5,8 (4-8)	30	23%	32,4	-
Chrzanowski 2006 <sup>24</sup>	2006	offen	52	Aripiprazol	oral	täglich	22 (15-30)	104	43%	41,7	73,6
				Olanzapin	oral	täglich	14,2 (10-20)	110	48%	41,3	72,1
Citrome 2012 <sup>25</sup>	2012	doppel-blind	52	Lurasidone	oral	täglich	84,7 (40-120)	427	28%	41,7	83
				Risperidon	oral	täglich	4,3 (2-6)	202	38%	41,6	80,9
Claghorn 1974 <sup>26</sup>	1974	doppel-blind	24	Pimozid	oral	täglich	5,2 (2-12)	43	63%	40,1	-
				Trifluoperazin	oral	täglich	12,5 (5-30)	44	84%	44,9	-
Clark 1968b <sup>27</sup>	1968	doppel-blind	14	Chlorpromazin	oral	täglich	663 (258-835)	18	100%	41,6	-
				Placebo	oral	-	-	18	100%	41,3	-
Clark 1970 <sup>28</sup>	-	doppel-blind	16	Chlorpromazin	oral	täglich	600 (--800)	39	100%	-	57,9
				Placebo	oral	-	-	19	100%	-	58,8
Clark 1970b <sup>29</sup>	1970	doppel-blind	24	Chlorpromazin 300mg/d	oral	täglich	300 (300-300)	15	100%	43	58,3
				Chlorpromazin 600mg/d	oral	täglich	600 (600-600)	17	100%	44,6	56,9
				Placebo	oral	-	-	17	100%	43,8	58,3
Clark 1975a <sup>30</sup>	1975	doppel-blind	24	Pimozid	oral	täglich	5,3 (2-16)	15	100%	42,5	-
				Placebo	oral	-	-	10	100%	42,1	-

				Thioridazine	oral	täglich	188,8 (75-375)	15	100 %	43,5	-
Colonna 2000 <sup>31</sup>	2000	offen	52	Amisulprid	oral	täglich	605 (200-800)	370	31%	36,8	72,1
				Haloperidol	oral	täglich	14,6 (5-20)	119	38%	39,6	72,2
Cooper 2000b <sup>32</sup>	2000	doppel-blind	26	Placebo	oral	-	-	58	28%	41,6	75,8
				Zotepine	oral	täglich	260,7 (150-300)	63	34%	43	76,2
Csernansky 2002 <sup>33</sup>	2002	doppel-blind	104	Haloperidol	oral	täglich	11,7 (5-20)	188	32%	40,1	82,8
				Risperidon	oral	täglich	4,9 (2-8)	179	28%	40,3	82,8
Ctri-2014-10-005144 <sup>34</sup>	2016	offen	52	lloperidon	oral	täglich	- (8-12)	50	36%	28,8	55,1
				Olanzapin	oral	täglich	- (10-20)	50	28%	30,5	55,3
Ctri-2016-02-006660 <sup>35</sup>	2017	offen	14	Clozapin	oral	täglich	322,5 (150-450)	24	35%	39,4	-
				Quetiapin	oral	täglich	790 (400-800)	29	30%	39,4	-
Cuomo 2017 <sup>36</sup>	2018	offen	52	Aripiprazol	LAI	alle 4 Wochen	- (300-400)	50	18%	32,9	78,4
				Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	100 (-)	51	22%	36,9	77,3
Daniel 1998 <sup>37</sup>	1998	doppel-blind	52	Haloperidol	oral	täglich	10 (10-10)	141	25%	38,3	84,3
				Sertindol	oral	täglich	24 (24-24)	141	24%	39,5	84,1
Deberdt 2008 <sup>38</sup>	2008	doppel-blind	26	Olanzapin	oral	täglich	16,9 (7,5-20)	68	35%	45,4	100,7
				Quetiapin	oral	täglich	439,7 (300-800)	65	43%	42,5	106,7
Del Giudice 1975 <sup>39</sup>	1975	single blind	104	Fluphenazin	LAI	alle 2 Wochen	25 (25-25)	27	0%	-	-
				Fluphenazin	oral	täglich	21,7 (5-80)	31	0%	-	-
Detke 2014 <sup>40</sup>	2012	offen	104	Olanzapin	LAI	alle 4 Wochen	386,6 (150-405)	264	34%	41,7	81,6
				Olanzapin	oral	täglich	- (5-20)	260	32%	40,1	79,8
Dossenbach 2004 <sup>41</sup>	2004	doppel-blind	22	Fluphenazin	oral	täglich	11,7 (6-21)	30	53%	35,4	75,6
				Olanzapin	oral	täglich	14,8 (5-20)	30	53%	35,4	73

Durgam 2016b <sup>42</sup>	2015	doppel -blind	72	Cariprazine	oral	taglich	7,07 (3-9)	101	39%	39,2	75,7
				Placebo	oral	-	-	99	29%	37,7	74,9
Emsley 2005 <sup>43</sup>	2005	single blind	52	Haloperidol	oral	taglich	8,5 (--20)	23	35%	50,1	66,6
				Quetiapin	oral	taglich	400 (400-800)	22	36%	49,2	71,9
EQUATOR <sup>44</sup>	2015	doppel -blind	52	Brexpiprazole	oral	täglich	3,6 (1-4)	97	40%	38,8	-
				Placebo	oral	-	-	105	38%	41,6	-
Fleischhacker 2014 <sup>45</sup>	2014	doppel -blind	38	Aripiprazol	LAI	alle 4 Wochen	392 (300-400)	265	40%	41,7	83,4
				Aripiprazol	oral	täglich	20 (10-30)	266	37%	41,2	83,7
Fu 2015 <sup>46</sup>	2015	doppel -blind	65	Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	114,3 (50-150)	164	48%	39,3	79,7
				Placebo	LAI	-	-	170	51%	38	82,3
Gaebel 2010 <sup>47</sup>	2010	offen	104	Quetiapin	oral	täglich	413,4 (300-750)	342	43%	42,6	79,2
				Risperidon	LAI	alle 2 Wochen	33,6 (25-50)	343	41%	40,6	80,8
Gureje 2003 <sup>48</sup>	2003	doppel -blind	30	Olanzapin	oral	täglich	17,2 (10-20)	32	38%	35,6	84,5
				Risperidon	oral	täglich	6,6 (4-8)	33	45%	34,8	77,2
Hirsch 2002 <sup>49</sup>	2002	doppel -blind	28	Haloperidol	oral	täglich	8,6 (5-15)	153	31%	39,4	75,9
				Ziprasidon	oral	täglich	116,5 (80-160)	148	38%	39,2	76
Hough 2010 <sup>50</sup>	2010	doppel -blind	-	Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	82,8 (25-100)	206	47%	38,8	79,5
				Placebo	LAI	-	-	204	46%	39,4	79
Ishigooka 2015 <sup>51</sup>	2015	doppel -blind	52	Aripiprazol	LAI	alle 4 Wochen	393,8 (300-400)	228	40%	40,2	65,2
				Aripiprazol	oral	täglich	15,7 (6-24)	227	38%	38,2	64,9
Jarema 2003 <sup>52</sup>	2003	doppel -blind	18	Olanzapin	oral	täglich	13,8 (10-20)	47	-	35,2	76,3
				Perphenazin	oral	täglich	29,7 (8-40)	48	-	35,2	74,5
Kahn 2008 <sup>53</sup>	2008	offen	52	Amisulprid	oral	täglich	450,8 (200-800)	104	44%	25,2	-

				Haloperidol	oral	täglich	3 (1-4)	103	38%	25,4	-
				Olanzapin	oral	täglich	12,6 (5-20)	105	36%	26,3	-
				Quetiapin	oral	taglich	498,6 (200-750)	104	35%	26,4	-
				Ziprasidon	oral	taglich	107,2 (40-160)	82	50%	26,7	-
Kane 2009_28 weeks <sup>54</sup>	2009	doppel-blind	28	Aripiprazol	oral	taglich	18,9 (10-30)	285	33%	38,2	80,2
				Olanzapin	oral	taglich	16,4 (10-20)	281	31%	39,3	80,9
Kane 2010a_52w <sup>55</sup>	2010	doppel-blind	58	Asenapine	oral	taglich	- (10-20)	93	40%	35,3	-
				Haloperidol	oral	täglich	- (4-16)	43	58%	39,9	-
Kane 2010c <sup>56</sup>	2010	doppel-blind	24	Olanzapin	LAI	alle 2 Wochen	150 (150-150)	140	40%	37,7	78,4
				Olanzapin	LAI	alle 2 Wochen	300 (300-300)	141	33%	39,5	75,2
				Olanzapin	LAI	alle 4 Wochen	405 (405-405)	318	33%	39,0	77,8
				Olanzapin	oral	täglich	14,3 (10-20)	322	35%	39,0	77,0
Kane 2011 <sup>57</sup>	2011	doppel-blind	26	Asenapine	oral	täglich	17,6 (--20)	194	46%	39,2	76,7
				Placebo	oral	-	-	192	40%	38,7	76,4
Kane 2012 <sup>58</sup>	2012	doppel-blind	52	Aripiprazol	LAI	alle 4 Wochen	396,3 (300-400)	269	40%	40,1	80,6
				Placebo	LAI	-	-	134	41%	41,7	84,8
Kasper 2003 <sup>59</sup>	2003	doppel-blind	52	Aripiprazol	oral	täglich	29,0 (29,0-29,0)	861	41%	37,3	74,5
				Haloperidol	oral	täglich	8,9 (8,9-8,9)	433	43%	36,8	73,1
Kasthurip 2012 <sup>60</sup>	2012	-	26	Haloperidol	oral	taglich	-	30	-	-	-
				Olanzapin	oral	taglich	-	30	-	-	-
Keefe 2006 <sup>61</sup>	2006	doppel-blind	52	Haloperidol	oral	taglich	8,2 (8,2-8,2)	97	29%	39,8	88,8
				Olanzapin	oral	taglich	12,3 (12,3-12,3)	159	28%	38,4	88,1
				Risperidon	oral	taglich	5,2 (5,2-5,2)	158	30%	39,5	86,1

Keks 2007 <sup>62</sup>	2007	offen	53	Olanzapin	oral	täglich	14,6 (5-20)	300	42%	35,2	76,5
				Risperidon	LAI	alle 2 Wochen	40,7 (25-50)	318	44%	35,1	75,9
Kern 2006 <sup>63</sup>	2006	offen	26	Aripiprazol	oral	täglich	30 (30-30)	128	37%	39,6	-
				Olanzapin	oral	täglich	15 (15-15)	127	34%	40,4	-
Kinson 2006a <sup>64</sup>	2006	doppel -blind	24	Olanzapin	oral	täglich	15,6 (10-20)	171	33%	41,7	91,8
				Quetiapin	oral	täglich	455,8 (300- 700)	175	35%	40,5	89,5
Kinson 2006b <sup>65</sup>	2006	doppel -blind	24	Olanzapin	oral	täglich	14,2 (10-20)	202	35%	41,1	89,5
				Ziprasidon	oral	täglich	110,2 (80- 160)	192	40%	42,1	87,9
Kline 1977 <sup>66</sup>	1977	doppel -blind	16	Pimozid	oral	täglich	6,5 (4-12)	22	57%	-	-
				Trifluoperazin	oral	täglich	15,7 (5-25)	22	67%	-	-
Kongsakon 2006 <sup>67</sup>	2006	doppel -blind	24	Haloperidol	oral	täglich	8,7 (5-20)	132	37%	31,8	56,2
				Olanzapin	oral	täglich	10,2 (5-20)	144	49%	32,7	56,6
Koshikawa 2016 <sup>68</sup>	2016	offen	24	Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	- (--150)	14	60%	43,5	65,6
				Risperidon	LAI	alle 2 Wochen	- (25-50)	16	36%	46,4	74,8
Kramer 2007 <sup>69</sup>	2007	doppel -blind	-	Paliperidon	oral	täglich	10,8 (3-15)	105	45%	39	72,6
				Placebo	oral	-	-	102	38%	37,5	75,9
Laborde 2000 <sup>70</sup>	2000	doppel -blind	26	Haloperidol	oral	täglich	15 (20-20)	66	25%	34,8	75,1
				Zotepine	oral	täglich	225 (300-300)	59	25%	33,5	73
Laties 2014 <sup>71</sup>	2014	offen	104	Quetiapin	oral	täglich	386,3 (200- 800)	596	42%	40,2	91,7
				Risperidon	oral	täglich	3,2 (2-8)	502	40%	40,6	91,2
Lecrubier 2006 <sup>72</sup>	2006	doppel -blind	26	Amisulprid	oral	täglich	150 (150-150)	70	29%	37,8	71,7
				Olanzapin 20mg	oral	täglich	20 (20-20)	70	26%	36,4	70,6
				Olanzapin 5mg	oral	täglich	5 (5-5)	70	40%	38,1	70,2
				Placebo	oral	-	-	34	35%	38,2	75,4



Lieberman 2003a_2y <sup>73</sup>	2003	doppel -blind	104	Haloperidol	oral	taglich	4,8 (2-20)	132	16%	24	73,0
				Olanzapin	oral	taglich	10,2 (5-20)	131	21%	23,5	71,7
Lieberman 2003b <sup>74</sup>	2003	doppel -blind	52	Chlorpromazin	oral	taglich	319 (-)	83	48%	28,7	60,3
				Clozapin	oral	taglich	292 (-)	81	48%	28,7	61,6
Lieberman 2005_18months <sup>75</sup>	2005	doppel -blind	78	Olanzapin	oral	taglich	20,1 (7,5-30)	336	27%	40,8	87,2
				Perphenazin	oral	taglich	20,8 (8-32)	261	24%	40	88,8
				Quetiapin	oral	taglich	543,4 (200-800)	337	24%	40,9	88,8
				Risperidon	oral	taglich	3,9 (1,5-6)	341	26%	40,6	89,4
				Ziprasidon	oral	taglich	112,8 (40-160)	185	30%	40,1	88,8
Loo 1997 <sup>76</sup>	1997	doppel -blind	26	Amisulprid	oral	taglich	100 (100-100)	69	33%	33	69,4
				Placebo	oral	-	-	72	25%	36	71,3
McEvoy 2006 <sup>77</sup>	2006	doppel -blind	-	Olanzapin	oral	taglich	23,4 (7,5-30)	19	5%	44,3	-
				Quetiapin	oral	taglich	642,9 (200-800)	15	20%	37,1	-
				Risperidon	oral	taglich	4,8 (1,5-6)	16	38%	37,7	-
McEvoy 2007a <sup>78</sup>	2007	doppel -blind	52	Olanzapin	oral	taglich	11,7 (2,5-20)	133	24%	24,7	78
				Quetiapin	oral	taglich	506 (100-800)	134	31%	25	77,2
				Risperidon	oral	taglich	2,4 (0,5-4)	133	26%	23,9	78,5
McEvoy 2014 <sup>79</sup>	2014	doppel -blind	104	Haloperidol	LAI	alle 4 Wochen	75 (25-200)	154	24%	45	90
				Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	150 (39-234)	157	27%	43	90
McQuade 2004_26weeks <sup>80</sup>	2004	doppel -blind	26	Aripiprazol	oral	täglich	25,1 (15-30)	156	27%	38,6	80,8
				Olanzapin	oral	täglich	16,5 (10-20)	161	29%	38,2	80,4
Mortimer 2004 <sup>81</sup>	2004	doppel -blind	26	Amisulprid	oral	täglich	504 (200-800)	189	34%	38,2	73,4
				Olanzapin	oral	täglich	13 (5-20)	188	36%	37,4	72,8

Naber 2005 <sup>82</sup>	2005	doppel -blind	26	Clozapin	oral	täglich	209,4 (100-400)	57	39%	35,2	-
				Olanzapin	oral	taglich	16,2 (5-25)	57	40%	32,9	-
Naber 2013 <sup>83</sup>	2013	offen	52	Quetiapin	oral	taglich	566,5 (400-800)	395	41%	39,3	-
				Risperidon	oral	taglich	3,9 (2-6)	403	43%	40	-
Naber 2015 <sup>84</sup>	2015	offen	28	Aripiprazol	LAI	alle 4 Wochen	387 (300-400)	148	40%	42,6	-
				Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	110 (50-150)	147	40%	41,2	-
Naukkarinen 2000 <sup>85</sup>	2000	doppel -blind	26	Olanzapin	oral	täglich	- (5-20)	23	43%	37,4	76,7
				Perphenazin	oral	täglich	- (8-32)	23	35%	37,7	78,2
NCT00191555 <sup>86</sup>	2007	doppel -blind	48	Haloperidol	oral	täglich	8,7 (5-20)	134	26%	41,5	76,7
				Olanzapin	oral	täglich	9,8 (5-20)	141	33%	40,7	79,0
NCT00210717 <sup>87</sup>	2012	doppel -blind	53	Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	63,5 (39-234)	379	43%	40,7	80,7
				Risperidon	LAI	alle 2 Wochen	32,4 (25-50)	370	38%	40,6	82,2
NCT00236379 <sup>88</sup>	2003	doppel -blind	24	Olanzapin	oral	täglich	17,9 (10-20)	31	42%	39,6	86,6
				Risperidon	oral	täglich	5,5 (2-6)	28	21%	39,8	85,6
NCT01149655 <sup>89</sup>	2015	doppel -blind	52	Aripiprazol	oral	täglich	19,2 (10-30)	98	37%	15,3	-
				Placebo	oral	-	-	48	29%	15,5	-
Nct01625897_60w <sup>90</sup>	2015	offen	60	Cariprazine	oral	täglich	- (1,5-9)	83	53%	-	-
				Risperidon	oral	täglich	- (2-12)	42	43%	-	-
NCT03345979 <sup>91</sup>	2020	doppel -blind	25	Aripiprazol	LAI	alle 8 Wochen	1064 (1064-1064)	99	26%	43,5	84,8
				Paliperidon	LAI	alle 4 Wochen	156 (156-156)	101	25%	43,4	85,0
Nemeth 2017 <sup>92</sup>	2017	doppel -blind	26	Cariprazine	oral	täglich	4,2 (3-6)	230	46%	40,2	78,7
				Risperidon	oral	täglich	3,8 (3-6)	231	39%	40,7	76,6
Newcomer 2008 <sup>93</sup>	2008		16	Aripiprazol	oral	taglich	16 (5-30)	88	43%	39,7	91,3

		doppel-blind		Olanzapin	oral	taglich	15,9 (10-40)	85	28%	38,7	92,7
Newcomer 2009 <sup>94</sup>	2009	offen	24	Olanzapin	oral	taglich	15,2 (10-20)	169	34%	40,5	71,9
				Quetiapin	oral	taglich	607 (338-785)	168	34%	39,4	73,6
				Risperidon	oral	taglich	5,2 (3-8)	173	35%	38,3	72,1
Ohkuma 1987 <sup>95</sup>	1985	doppel-blind	24	Haloperidol	LAI	alle 4 Wochen	195 (100-299)	144	39%	-	-
				Haloperidol	oral	taglich	10,35 (6-13,5)	144	36%	-	-
Parabiaghi 2015 <sup>96</sup>	2015	single-blind	52	Aripiprazol	oral	taglich	19,7 (10-30)	100	45%	40,2	73,2
				Haloperidol	oral	taglich	4 (1-10)	97	44%	43,9	76
				Olanzapin	oral	taglich	13,7 (5-20)	103	36%	44,1	76,8
Peuskens 2007 <sup>97</sup>	2007	doppel-blind	52	Placebo	oral	-	-	103	37%	33,0	73,9
				Quetiapin	oral	taglich	669 (400-800)	94	39%	37,0	73,0
Pigott 2003 <sup>98</sup>	2003	doppel-blind	26	Aripiprazol	oral	taglich	15 (15-15)	155	46%	42,2	75
				Placebo	oral	-	-	155	42%	41,7	75
Potkin 2008a_104 weeks <sup>99</sup>	2008	doppel-blind	104	Haloperidol	oral	taglich	- (5-20)	37	-	-	80,8
				lloperidon	oral	taglich	- (4-16)	142	-	-	87,1
Potkin 2008b_52weeks <sup>99</sup>	2008	doppel-blind	52	lloperidon	oral	taglich	- (4-16)	131	-	-	77,1
				Risperidon	oral	taglich	- (2-8)	67	-	-	82,8
Potkin 2009 <sup>100</sup>	2009	doppel-blind	40	Haloperidol	oral	taglich	11,64 (5-20)	151	-	40,0	-
				Ziprasidon 80-160mg	oral	taglich	111,74 (80-160)	227	-	39,9	-
Purdon 2000 <sup>101</sup>	2000	doppel-blind	54	Haloperidol	oral	taglich	9,7 (5-20)	23	35%	28,8	78,6
				Olanzapin	oral	taglich	11 (5-20)	21	19%	26	78,1
				Risperidon	oral	taglich	6 (4-10)	21	33%	31,8	72,8
Purdon 2001 <sup>102</sup>	2001	doppel-blind	26	Haloperidol	oral	taglich	15,5 (10-20)	12	17%	35,3	-
				Quetiapin	oral	taglich	468,2 (300-600)	13	23%	32,7	-
REPRIEVE <sup>103</sup>	2015		26	lloperidon	oral	taglich	15 (8-24)	153	37%	38,4	75,5

		doppel -blind		Placebo	oral	-	-	150	45%	38,2	72,9
RIS JPN S31 <sup>104</sup>	2006	offen	24	Risperidon	LAI	alle 2 Wochen	-(12,5-50)	153	-	-	-
				Risperidon	oral	täglich	-(2-6)	52	-	-	-
RIS SCH 4178 <sup>105</sup>	2014	offen	52	Risperidon	LAI	alle 2 Wochen	33,82 (25-50)	20	47%	36,9	69,7
				Risperidon	oral	täglich	3,75 (0,5-10)	25	33%	32,8	73,4
Ritchie 2003 6m <sup>106</sup>	2006	offen	24	Olanzapin	oral	taglich	12,4 (-)	34	71%	69,5	67,5
				Risperidon	oral	taglich	1,97 (-)	32	72%	69,4	67,5
Robinson 2006 <sup>107</sup>	2006	single blind	16	Olanzapin	oral	taglich	11,8 (2,5-20)	60	30%	23,3	70,1
				Risperidon	oral	taglich	3,9 (1-6)	60	30%	23,3	70,1
Ruhmann 2007 <sup>108</sup>	2007	doppel -blind	24	Flupentixol	oral	taglich	6,68 (4-12)	76	38%	40,9	76,8
				Risperidon	oral	taglich	3,51 (2-6)	77	38%	39,8	79,5
Rui 2014 <sup>109</sup>	2014	doppel -blind	-	Paliperidon	oral	taglich	9,5 (3-12)	65	61%	31,1	65,2
				Placebo	oral	-	-	71	58%	32,3	66,1
Russell 1982 <sup>110</sup>	1982	doppel -blind	24	Fluphenazin	LAI	alle week	9,6 (-)	13	40%	34,1	72,0
				Fluspirilen	LAI	alle week	9,6 (-)	20	67%	37,7	67,1
Sacchetti 2009 <sup>111</sup>	2009	doppel -blind	18	Clozapin	oral	taglich	345,7 (250- 600)	74	33%	38,3	83
				Ziprasidon	oral	täglich	130,4 (80- 160)	73	29%	41,6	81,7
Sahni 2016 <sup>112</sup>	2016	offen	26	Clozapin	oral	täglich	289,28 (200- 600)	28	-	-	-
				Risperidon	oral	täglich	6,85 (4-8)	27	-	-	-
San 2012 <sup>113</sup>	2012	offen	52	Haloperidol	oral	täglich	4 (1,5-8,5)	21	14%	26,5	61
				Olanzapin	oral	täglich	12 (7,5-40)	25	32%	25,3	63
				Quetiapin	oral	täglich	572 (100- 1500)	23	35%	26,7	67
				Risperidon	oral	taglich	3,7 (1,5-7)	25	24%	22,6	65

				Ziprasidon	oral	taglich	81 (40-240)	20	20%	27,6	67
Savitz 2015_26weeks <sup>114</sup>	2015	doppel -blind	26	Aripiprazol	oral	taglich	11,56 (5-15)	115	34%	15,4	60,4
				Paliperidon	oral	taglich	6,75 (3-9)	113	35%	15,3	59,4
Schoemaker 2010 <sup>115</sup>	2010	doppel -blind	52	Asenapine	oral	taglich	13,5 (10-20)	913	48%	36,8	74,6
				Olanzapin	oral	taglich	13,6 (10-20)	312	41%	36,2	73,6
Schooler 2005 <sup>116</sup>	2005	doppel -blind	104	Haloperidol	oral	taglich	2,9 (1-8)	278	28%	25,7	-
				Risperidon	oral	taglich	3,3 (1-8)	281	29%	25,2	-
Schreiner 2012 <sup>117</sup>	2012	offen	26	Olanzapin	oral	taglich	11,6 (10-15)	220	40%	37,5	77,8
				Paliperidon	oral	taglich	6,9 (6-9)	239	44%	38,8	75,8
Sechter 2002 <sup>118</sup>	2002	doppel -blind	26	Amisulprid	oral	täglich	683 (400-1000)	152	45%	38,4	71,4
				Risperidon	oral	täglich	6,92 (4-10)	158	45%	38,4	71,3
Sharma 1991 <sup>119</sup>	1991	doppel -blind	48	Fluphenazin	LAI	alle 4 Wochen	-	30	50%	53	-
				Haloperidol	LAI	alle 4 Wochen	-	29	34%	50	-
Simpson 1967 <sup>120</sup>	1967	doppel -blind	14	Haloperidol niedrig	oral	täglich	6 (6-6)	8	0%	36,5	-
				Placebo	oral	-	-	8	0%	36,5	-
Smith 2009 <sup>121</sup>	2009	offen	22	Olanzapin	oral	täglich	25,2 (5-40)	25	0%	41,2	-
				Risperidon	oral	täglich	6,1 (2-12)	24	4%	42,5	-
Speller 1997 <sup>122</sup>	1997	doppel -blind	52	Amisulprid	oral	täglich	- (100-800)	29	31%	64	69,2
				Haloperidol	oral	täglich	- (3-20)	31	16%	63	69,8
Stroup 2006 <sup>123</sup>	2006	doppel -blind	-	Olanzapin	oral	täglich	20,5 (7,5-30)	68	32%	40	-
				Quetiapin	oral	taglich	565,2 (200-800)	63	29%	40,1	-
				Risperidon	oral	taglich	4,1 (1,5-6)	70	31%	41,8	-
				Ziprasidon	oral	taglich	115,9 (40-160)	137	30%	41,3	-

Subotnik 2015 <sup>124</sup>	2015	offen	52	Risperidon	LAI	alle 2 Wochen	26,3 (12,5-37,5)	43	22%	21,9	-
				Risperidon	oral	taglich	3,6 (1-7,5)	43	21%	21,1	-
Suresh 2016 <sup>125</sup>	2016	doppel-blind	48	Olanzapin	oral	taglich	14,4 (5-20)	36	-	41,5	54,1
				Risperidon	oral	taglich	5,8 (2-8)	35	-	39,8	52,9
Tandon 2016 <sup>126</sup>	2016	doppel-blind	28	Lurasidone	oral	taglich	78,9 (40-80)	144	38%	43	89,1
				Placebo	oral	-	-	141	38%	42,4	89,3
Thomas 2010_MetabolicSubgroup <sup>127</sup>	2010	offen	-	Risperidon	oral	taglich	4 (4-6)	130	54%	37	73,9
				Sertindol	oral	taglich	12 (12-20)	131	51%	35	72,8
Tollefson 2001 <sup>128</sup>	2001	doppel-blind	18	Clozapin	oral	taglich	303,6 (200-600)	90	40%	38,6	-
				Olanzapin	oral	taglich	20,5 (15-25)	90	32%	38,6	-
Tran 1997 <sup>129</sup>	1997	doppel-blind	28	Olanzapin	oral	taglich	17,2 (10-20)	172	34%	36,0	76,7
				Risperidon	oral	taglich	7,2 (4-12)	167	37%	36,4	76,4
Tunis 2006 <sup>130</sup>	2006	offen	52	Olanzapin	oral	taglich	13,49 (2,5-20)	229	37%	42,7	85,8
				Risperidon	oral	taglich	4,95 (4-16)	221	40%	42,1	87,1
Vangala 1998 <sup>131</sup>	1998	doppel-blind	14	Haloperidol	oral	taglich	- (5-20)	14	-	31,1	59
				Olanzapin	oral	taglich	- (5-20)	17	-	31,1	60,2
Volavka 2002 <sup>132</sup>	2002	doppel-blind	14	Clozapin	oral	taglich	526,6 (200-800)	40	11%	42,6	82,3
				Haloperidol	oral	taglich	25,7 (10-30)	37	22%	37,3	78,6
				Olanzapin	oral	täglich	30,4 (10-40)	39	13%	41,0	82,6
				Risperidon	oral	täglich	11,6 (4-16)	41	15%	42,9	87,9
Voruganti 2007 <sup>133</sup>	2007	single blind	52	Olanzapin	oral	täglich	17,2 (-)	42	17%	41,3	-
				Quetiapin	oral	täglich	612,8 (-)	43	35%	38,7	-
Wang 2006 <sup>134</sup>	2006	doppel-blind	21	Olanzapin	oral	täglich	13,8 (5-15)	17	47%	48,9	84,3
				Risperidon	oral	täglich	5,3 (2-6)	19	58%	45,2	81,3
Wani 2015 <sup>135</sup>	2015	offen	24	Aripiprazol	oral	täglich	- (10-30)	31	39%	29,7	-

				Olanzapin	oral	täglich	- (10-20)	31	35%	29,8	-
Wistedt 1984 <sup>136</sup>	1984	doppel -blind	20	Fluphenazin	LAI	alle 4 Wochen	84 (12,5-200)	30	38%	35,6	-
				Haloperidol	LAI	alle 4 Wochen	122 (50-300)	29	32%	39,1	-

## Referenzen der Einzelstudien mit verwendbaren Daten

- Abuzzahab FS, Zimmermann RL. Factors determining patient tenure on a 3-year double-blind investigation of pimozide versus fluphenazine HCl. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 1980;24:547-550.
- Abuzzahab FS, Zimmerman RL. Psychopharmacological correlates of post psychotic depression: a double blind investigation of haloperidol vs thiothixene in outpatient schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1982;43(3):105-110.
- Bozzatello P, Bellino S, Mancini I, Sandei L, Zanalda E, Rocca P. Effects on Satisfaction and Service Engagement of Paliperidone Palmitate Compared with Oral Paliperidone in Patients with Schizophrenia: An Open Label Randomized Controlled Trial. *Clinical drug investigation*. 2019;39(2):169-178.
- Adrianzen C, Sanchez M, Cordova J, Castillo I. Olanzapine versus haloperidol: effectiveness in functionality and health state in a sample of Venezuelan patients with schizophrenia. *Revista Argentina de Psiquiatria*. 2008;19(81):254-260.
- Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM, Bousono M, Gomez JC. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(3):238-249.
- Alvarez E, Bernardo M, Casares JRG, Montejo AL. Ziprasidone versus olanzapine in the weight gain associated with the treatment of schizophrenia: A six-month double-blind randomized parallel group study. *European Journal of Psychiatry*. 2012;26:248-259.
- Amin MM, Ban TA, Lehmann HE. A standard (trifluoperazine) controlled clinical study with pimozide in the maintenance treatment of schizophrenic patients, I. *Psychopharmacol Bull*. 1977;13(3):15-17.
- Arato M, O'Connor R, Meltzer HY. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2002;17(5):207-215.
- Arvanitis L, Scott M, Miller A. A multicenter, double-blind, randomized, controlled, multiple fixed-dose and dose regimen comparison of seroquelTM (ICI 204,436) and haloperidol in the prevention of psychotic relapse in patients with chronic or subchronic schizophrenia. *Data on File*. 1993:1-2314.
- Bai YM, Chen TT, Wu BJ, Hung CH. A comparative efficacy and safety study of long-acting injectable risperidone and risperidone oral tablets among hospitalized patients: 48-week randomized, single-blind study. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16(Suppl 4):S417.
- Barak Y, Zemishlani C, Mirecki I, Shamir E, Toren PWR. Olanzapine vs. haloperidol for elderly schizophrenia patients. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> Congress of the International Psychogeriatric Association; 2001 Sept 9-14; Nice, France*. 2001:202S.
- Beasley CM, Sutton VK, Hamilton SH, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(6):582-594.
- Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):830-839.
- Bitter I, Dossenbach MRK, Brook S, et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28:173-180.
- Breier A, Berg PH, Thakore JH, et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(10):1879-1887.
- Buchanan RW, Ball MP, Weiner E, et al. Olanzapine treatment of residual positive and negative symptoms. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(1):124-129.
- Cazorla P, Panagides J, Alphas L, Kouassi A, Buchanan R, Szegedi A. Asenapine versus olanzapine in patients with predominant, persistent negative symptoms of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(Suppl 1):138-139.
- Buchanan RW, Panagides J, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):36-45.
- Carriere P, Bonhomme D, Lempriere T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the amisulpride study group). *European Psychiatry*. 2000;15(5):321-329.
- Chan HY, Chiang SC, Chang CJ, et al. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71(9):1226-1233.
- Chen EY, Hui CL, Lam MM, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341(7770):c4024.
- Chetvernykh I, Soulimov GY, Mosolov SN. Longterm efficacy and safety of atypical antipsychotics and haloperidol in neuroleptic naive psychotic patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(Suppl 1):139.
- Chowdhury AN, Mukherjee A, Ghosh K, Chowdhury S, Das SK. Horizon of a new hope: recovery of schizophrenia in India. *International Medical Journal*. 1999;6(3):181-185.
- Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nyilas M, McQuade RD. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology*. 2006;189(2):259-266.
- Citrome L, Cucchiari J, Sarma K, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: A 12-month, double-blind, active-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2012;27(3):165-176.
- Claghorn JL. A double blind comparison of pimozide vs. trifluoperazine in schizophrenic outpatients. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1974;16(9):1005-1009.

27. Clark ML, Huber WK, Kyriakopoulos AA, Ray TS, Colmore JP, Ramsey HR. Evaluation of trifluoperidol in chronic schizophrenia. *Psychopharmacologia*. 1968;12(3):193-203. doi:10.1007/BF00403773.
28. Clark ML, Kyriakopoulos A, Ragland RE. Chlorpromazine in chronic schizophrenic women: Its effect on thyroid and liver function in relation to serum cholesterol concentration. *Pharmacologia Clinica*. 1970;2(4):227-230.
29. Clark ML, Ramsey HR, Ragland RE, Rahhal DK, Serafetinides EA, Costiloe JP. Chlorpromazine in chronic schizophrenia - behavioral dose-response relationships. *Psychopharmacology*. 1970;18(3):260-270.
30. Clark ML, Huber WK, Hill D, Wood F, Costiloe JP. Pimozide in chronic schizophrenic outpatients. *Diseases of the Nervous System*. 1975;36(3):137-141.
31. Colonna L, Saleem P, Dondey NL, et al. Long term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2000;15(1):13-22.
32. Cooper SJ, Butler A, Tweed J, Welch C, Raniwalla J. Zotepine in the prevention of recurrence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2000;150(3):237-243.
33. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, The, Risperidone- U. S. A. Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(1):16-22. Published 1.
34. Singh S, Chandra S, Kapoor AK, Singh HK, Kant R. Metabolic effects of olanzapine versus iloperidone: A 24 weeks randomized, prospective, interventional study. *Internet Journal of Medical Update*. 2016;11(2):17-24.
35. Kumar M, Chavan BS, Sidana A, Das S. Efficacy and Tolerability of Clozapine versus Quetiapine in Treatment-resistant Schizophrenia. *Indian journal of psychological medicine*. 2017;39(6):770-776.
36. Cuomo I, Kotzalidis GD, De PS, Perrini F, Amici E, De FS. Aripiprazole LAI vs. paliperidone LAI in inpatients with psychosis comorbid with substance use disorder: Clinical and QoL effects at 1-year follow-up. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27(Suppl. 4):S952-S953.
37. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, et al. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(1):61-69.
38. Eli L, Company. The comparison of efficacy and safety of continuing olanzapine to switching to quetiapine in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2007.
39. Del GJ, Clark WG, Gocka EF. Prevention of recidivism of schizophrenics treated with fluphenazine enanthate. *Psychosomatics*. 1975;16(1):32-36.
40. Ascher-Svanum H, Novick D, Haro JM, Bertsch J, McDonnell D, Detke H. Long-term functional improvements in the 2-year treatment of schizophrenia outpatients with olanzapine long-acting injection. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1125-1131.
41. Dossenbach MRK, Folnegovic-Smalc V, Hotujac L, et al. Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28(2):311-318.
42. Durgam S, Earley W, Li R, et al. Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2016;176(2-3):264-271.
43. Emsley R, Turner HJ, Schronen J, Botha K, Smit R, Oosthuizen PP. Effects of quetiapine and haloperidol on body mass index and glycaemic control: a long-term, randomized, controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005;8(2):175-182.
44. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017;20(1):11-21.
45. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: Double-blind, randomised, non-inferiority study. *British Journal of Psychiatry*. 2014;205(2):135-144.
46. Fu DJ, Turkoz I, Simonson RB, et al. Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76(3):253-262.
47. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P, et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: Results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(12):2367-2377.
48. Gureje O, Miles W, Keks N, et al. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr Res*. 2003;61(2-3):303-314.
49. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63(6):516-523.
50. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2010;116(2-3):107-117.
51. Ishigooka J, Nakamura J, Fujii Y, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophr Res*. 2015;161(2-3):421-428.
52. Jarema M, Olajossy M, Chrzanowski W, et al. Safety and efficacy of olanzapine versus perphenazine in patients with schizophrenia: results of multicenter, 18-week, double-blind clinical trial. *Psychiatria Polska*. 2003;37(4):641-655.
53. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1085-1097.
54. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(4):572-581.
55. Kane JM, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Panagides J. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(2):106-115.
56. Kane JM, Detke HC, Naber D, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(2):181-189.
57. Kane JM, Mackle M, Snow-Adami L, Zhao J, Szegedi A, Panagides J. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(3):349-355.
58. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(5):617-624.
59. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;6(4):325-337.
60. Kasthurip. A comparative study of efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol in schizophrenia in a tertiary care hospital. *Indian Journal of Psychiatry*. 2012:S51.
61. Namjoshi M, Young C, Huang L, Edgell ET, Breier A. Hospitalization rates associated with olanzapine, risperidone, and haloperidol treatment in patients with schizophrenia: results from a U.S. randomized controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2002;12(Suppl 3):S315.
62. Keks NA, Ingham M, Khan A, Karcher K. Long-acting injectable risperidone v olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder: randomised, controlled, open-label study. *British Journal of Psychiatry*. 2007;191:131-139.



63. Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology*. 2006;187(3):312-320.
64. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H, Gulliver AH, Ascher-Svanum H, Kollack-Walker S. 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*. 2006;26(5):453-461.
65. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB, Adams DH, Ascher-Svanum H, Siris SG. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(2):157-162.
66. Kline F, Burgoyne RW, Yamamoto J. Comparison of pimozide and trifluoperazine as once-daily therapy in chronic schizophrenic outpatients. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1977;21(6):768-778.
67. Kongsakon R, Trinidad-Onate P, Chaudhry HR, et al. Asian outpatients with schizophrenia: a double-blind randomized comparison of quality of life and clinical outcomes for patients treated with olanzapine or haloperidol. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2006;89(8):1157-1170.
68. Takekita Y, Koshikawa Y, Fabbri C, et al. Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial. *BMC Psychiatry*. 2016;16:172.
69. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(1):6-14.
70. Laborde C. Economic evaluation of zotepine versus haloperidol in patients with schizophrenia in France. *Laboratoires Knoll France*. 1999.
71. Laties AM, Flach AJ, Baldycheva I, Rak I, Earley W, Pathak S. 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. *Journal of Psychopharmacology*. 2014.
72. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. 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*. 2006;114(5):319-327.
73. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(8):1396-1404.
74. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:995-1003.
75. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(12):1209-1223.
76. Loo H, Poirier LMF, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 1997;170:18-22.
77. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(4):600-610.
78. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(7):1050-1060.
79. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(19):1978-1987.
80. McQuade RD, Stock E, Marcus R, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(Suppl 18):47-56.
81. Mortimer A, Martin S, Loo H, Peuskens J, Solianol, Sudy Group. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2004;19(2):63-69.
82. Naber D, Riedel M, Klimke A, et al. Randomized double blind comparison of olanzapine vs clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(2):106-115.
83. Naber D, Peuskens J, Schwarzmann N, et al. Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER). *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(10):1257-1269.
84. Naber D, Hansen K, Forray C, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):498-504.
85. Rimon R. Olanzapine versus perphenazine in the treatment of schizophrenia: a double-blind study. *Schizophr Res*. 2004;67(1):164-165.
86. Eli L, Company. Efficacy study of switching stabilized schizophrenic patients from conventional to atypical antipsychotic treatment. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2003.
87. Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(1):107-118.
88. Ader M, Garvey WT, Phillips LS, et al. Ethnic heterogeneity in glucoregulatory function during treatment with atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2008;42(13):1076-1085.
89. Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, et al. Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(9):784-792.
90. Nct. A long-term study of mp-214 in patients with chronic phase or elderly schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2012.
91. Nct. A Study of Aripiprazole Lauroxil or Paliperidone Palmitate for the Treatment of Schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2017.
92. Nemeth G, laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113.
93. Newcomer JW, Campos A, Marcus RN, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(7):1046-1056.
94. Ratner RE, Newcomer JW, Eriksson JW, et al. Differential effects of quetiapine, olanzapine and risperidone on glucose metabolism in patients with schizophrenia: results from a 24-week, randomized study. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(Suppl 1):S185.
95. Okuma T, Yagi G, Yamashita I, et al. A phase III study of kd-136 (haloperidol decanoate: a long-acting neuroleptic) in the treatment of schizophrenia: the detailed analysis of multi-clinical double-blind comparative study of haloperidol decanoate with oral haloperidol preparation. *Rinsho Hyoka*. 1987;15(1):37-72.
96. Parabiaghi A, Tettamanti M, D'Avanzo B, Barbato A. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(1):63-75.
97. Peuskens J, Trivedi J, Malyarov S, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry*. 2007;4(11):34-50.

98. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(9):1048-1056.
99. Potkin SG, Litman RE, Torres R, Wolfgang CD. Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2 Suppl 1):S4-11. doi:10.1097/JCP.0b013e3181692787.
100. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD, Warrington LE, Watsky EJ, Siu CO. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009;12(9):1233-1248.
101. Purdon SE, Woodward N, Lindborg SR, Stip E. Procedural learning in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with olanzapine, risperidone, and haloperidol. *Psychopharmacology*. 2003;169(3-4):390-397.
102. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2001;26(2):137-149.
103. Weiden PJ, Manning R, Wolfgang CD, et al. A Randomized Trial of Iloperidone for Prevention of Relapse in Schizophrenia: The REPRIEVE Study. *CNS Drugs*. 2016;30(8):735-747.
104. Nct. A parallel-group comparative open-label study of long-acting injectable risperidone versus risperidone tablets in patients with schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2005.
105. Nct. A randomized, open-label, active-controlled study to evaluate social functioning of long acting injectable risperidone and oral risperidone in the treatment of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2009.
106. Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, et al. 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. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003;18(5):432-440.
107. Robinson DG, Woerner MG, Napolitano B, et al. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(12):2096-2102.
108. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, Schmauss M, Seemann U, Philipp M. Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(5):1012-1022.
109. ruiRui Q, Wang Y, Liang S, et al. Relapse prevention study of paliperidone extended-release tablets in Chinese patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;53:45-53.
110. Russell N, Landmark J, Merskey H, Turpin T. A double blind comparison of fluspirilene and fluphenazine decanoate in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry [Revue Canadienne de Psychiatrie]*. 1982;27(7):593-596.
111. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res*. 2009;113(1):112-121.
112. Sahni S, Chavan BS, Sidana A, Kalra P, Kaur G. Comparative study of clozapine versus risperidone in treatment-naive, first-episode schizophrenia: A pilot study. *Indian Journal of Medical Research*. 2016;144(5):697-703.
113. San L, Arranz B, Perez V, et al. One-year, randomized, open trial comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone effectiveness in antipsychotic-naive patients with a first-episode psychosis. *Psychiatry Research*. 2012;200(2-3):693-701.
114. Savitz AJ, Lane R, Nuamah I, Gopal S, Hough D. Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: A randomized, double-blind study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(2):126-137.
115. Schoemaker J, Nabber D, Vrijland P, Panagides J, Emsley R. Long-term assessment of asenapine vs. Olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(4):138-146.
116. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(5):947-953.
117. Schreiner A, Niehaus D, Shuriquie NA, et al. Metabolic effects of paliperidone extended release versus oral olanzapine in patients with schizophrenia: A prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):449-457.
118. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y, Amisulpride, Study Group. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:1071-1081. Published 6.
119. Sharma SK, Jaigirdar SH. A comparison of fluphenazine decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia. *British Journal of Clinical Research*. 1991;2:177-186.
120. Simpson GM, Cooper TB, Braun GA. Further studies on the effect of butyrophenones on cholesterol synthesis in humans. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1967;9(8):413-418.
121. Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, et al. Effects of olanzapine and risperidone on glucose metabolism and insulin sensitivity in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized 5-month study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(11):1501-1513.
122. Speller JC, Barnes TRE, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *British Journal of Psychiatry*. 1997;171:564-568.
123. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(4):611-622.
124. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, et al. Long-Acting Injectable Risperidone for Relapse Prevention and Control of Breakthrough Symptoms After a Recent First Episode of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):822-829.
125. Suresh KPN, Anish PK, Rajmohan V. Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry*. 2016;58(3):311-316.
126. Tandon R, Cucchiari J, Phillips D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;30(1):69-77.
127. Thomas SHL, Drici MD, Hall GC, et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: Principal results of the sertindole cohort prospective study (scop). *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(5):345-355.
128. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ, Lilly, Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind Lilly comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biological Psychiatry*. 2001;49(1):52-63.
129. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(5):407-418.
130. Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Aquila R. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value in Health*. 2006;9(2):77-89.
131. Vangala S, Zhang F, Tran P, Sze S. Efficacy and safety study comparing olanzapine versus haloperidol in the treatment of Chinese patients with schizophrenia in Hong Kong. *Proceedings of the 21<sup>st</sup> Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 1998 Jul 12-16; Glasgow, UK*. 1998.

132. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(6):1018-1028.
133. Voruganti LP, Awad AG, Parker G, et al. Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophr Res*. 2007;96(1-3):146-155.
134. Wang X, Savage R, Borisov A, et al. Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional antipsychotic therapy: a switch study. *J Psychiatr Res*. 2006;40(7):669-676.
135. Wani RA, Dar MA, Chandel RK, et al. Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:685-693.
136. Wistedt B. A comparative trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in chronic schizophrenic patients. *International Clinical Psychopharmacology*. 1986;1(Suppl 1):15-23.

## C) Charakteristika und Referenzen der Einzelstudien ohne verwendbare Daten

Tabelle 42: Charakteristika der Einzelstudien ohne verwendbare Daten (*abgewandelt aus Appendix der Publikation (Burschinski et al. 2023)*)

Study	Interventions	Application
Abrams 1958 <sup>1</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Adelson 1962 <sup>2</sup>	Chlorpromazin	oral
	Perphenazin	oral
	Placebo	oral
Ahlfors 1980 <sup>3</sup>	Clopenthixol	depot
	Perphenazin	depot
Altamura 2002 <sup>4</sup>	Haloperidol	oral
	Olanzapin	oral
Alvarez 2005 <sup>5</sup>	Haloperidol	oral
	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Ananth 2001 <sup>6</sup>	Risperidon	oral
	Ziprasidon	oral
Andrews 1976 <sup>7</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Aquila 2000 <sup>8</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Arango 2006 <sup>9</sup>	Zuclopenthixol	depot
	Zuclopenthixol	oral
Athanasenas 1983 <sup>10</sup>	Fluphenazin	oral
	Loxapine	oral
	Pimozid	oral
Bai 2005 <sup>11</sup>	Amisulprid	oral
	Olanzapin	oral
Baker 1958 <sup>12</sup>	Chlorpromazin	oral
	Levomepromazine	oral
Bankier 1968 <sup>13</sup>	Fluphenazin	depot
	Trifluoperazin	oral
Bankier 1973 <sup>14</sup>	Fluspirilen	depot
	Trifluoperazin	oral
Barnes 1983 <sup>15</sup>	Fluphenazin	depot
	Pimozid	oral
Barsa 1965 <sup>16</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Brankovic 1998 <sup>17</sup>	Clozapin	oral
	Fluphenazin	oral
Browne 1988 <sup>18</sup>	Haloperidol	oral
	Placebo	oral
Brugmans 1968 <sup>19</sup>	Pimozid	oral

	Placebo	oral
Buchsbaum 2010 <sup>20</sup>	Aripiprazol	oral
	Risperidon	oral
Burgoyne 1998 <sup>21</sup>	Haloperidol	oral
	Olanzapin	oral
Castellani 1988 <sup>22</sup>	Fluphenazin	depot
	Haloperidol	depot
Charalampous 1977 <sup>23</sup>	Fluphenazin	oral
	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
ChiCTR-IPR-15007635 <sup>24</sup>	Haloperidol	-
	Paliperidon	-
Chouinard 1989 <sup>25</sup>	Fluphenazin	depot
	Haloperidol	depot
Claghorn 1974 PT <sup>26</sup>	Chlorpromazin	oral
	Tiotixen	oral
Claghorn 1979 <sup>27</sup>	Chlorpromazin	oral
	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
Clark 1961 <sup>28</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Clark 1968a <sup>29</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Cole 1967 <sup>30</sup>	Chlorpromazin	oral
	Fluphenazin	oral
COMBINE <sup>31</sup>	Amisulprid	oral
	Olanzapin	oral
Conley 2001-Extension <sup>32</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Cookson 1991 <sup>33</sup>	Fluphenazin	depot
	Haloperidol	depot
Covington 2000 <sup>34</sup>	Clozapin	oral
	Haloperidol	oral
Crane 1970 <sup>35</sup>	Placebo	oral
	Trifluoperazin	oral
Crawford 1974 <sup>36</sup>	Fluphenazin	depot
	Trifluoperazin	oral
Ctri-2015-01-005438 <sup>37</sup>	Clozapin	oral
	Risperidon	oral
Ctri-2015-02-005575 <sup>38</sup>	Haloperidol	oral
	Olanzapin	oral
de Sena 2003 <sup>39</sup>	Haloperidol	oral
	Risperidon	oral
Dejanovic 2002 <sup>40</sup>	Clozapin	oral
	Haloperidol	oral
Dencker 1980 <sup>41</sup>	Clopenthixol	depot

	Flupentixol	depot
Dencker 1994 <sup>42</sup>	Haloperidol	depot
	Perphenazin	depot
Denijs 1973 <sup>43</sup>	Pimozid	oral
	Placebo	oral
Donlon 1977 <sup>44</sup>	Fluphenazin	oral
	Pimozid	oral
Donlon 1978 <sup>45</sup>	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
	Trifluoperazin	oral
Dotti 1979 <sup>46</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Dutta 2014 <sup>47</sup>	Asenapine	oral
	Clozapin	oral
	Ziprasidon	oral
Eberhard 1986 <sup>48</sup>	Flupentixol	depot
	Haloperidol	depot
Ehrlich 2012_24w <sup>49</sup>	Olanzapin	oral
	Ziprasidon	oral
Eklund 1991 <sup>50</sup>	Haloperidol	depot
	Placebo	depot
Engelhardt 1969_15m <sup>51</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Engelhardt 1978 <sup>52</sup>	Haloperidol	oral
	Tiotixen	oral
Estrella 1996 <sup>53</sup>	Clozapin	oral
	Risperidon	oral
Euctr2018-000178-31 <sup>54</sup>	Aripiprazol	oral
	Olanzapin	oral
Fawzi 2009 <sup>55</sup>	Aripiprazol	oral
	Olanzapin	oral
Frangos 1978 <sup>56</sup>	Fluphenazin	depot
	Fluspirilen	depot
Fransella 1960 <sup>57</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Freedman 1967 <sup>58</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Freeman 1962 <sup>59</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Fricchione 2010 <sup>60</sup>	Risperidon	depot
	Zuclopenthixol	depot
Gaebel 2007 <sup>61</sup>	Haloperidol	oral
	Risperidon	oral
Gafoor 2010_52w <sup>62</sup>	Quetiapin	oral
	Risperidon	oral
Gardos 1970 <sup>63</sup>	Tiotixen	oral

	Trifluoperazin	oral
Gardos 1974 <sup>64</sup>	Chlorpromazin	oral
	Tiotixen	oral
Glazer 1985 <sup>65</sup>	Haloperidol	oral
	Molindone	oral
Glick 2005 <sup>66</sup>	Haloperidol	depot
	Quetiapin	oral
Goldstein 1966 <sup>67</sup>	Haloperidol	oral
	Trifluoperazin	oral
Greco 2006 <sup>68</sup>	Haloperidol	oral
	Olanzapin	oral
	Quetiapin	oral
	Risperidon	oral
Green 2015 <sup>69</sup>	Risperidon	depot
	Risperidon	oral
Grinspoon 1967 <sup>70</sup>	Placebo	oral
	Thioridazine	oral
Grootens 2009_52w <sup>71</sup>	Olanzapin	oral
	Ziprasidon	oral
Gross 1974 <sup>72</sup>	Pimozid	oral
	Placebo	oral
	Trifluoperazin	oral
Gwynne 1962 <sup>73</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
	Trifluoperazin	oral
Hagger 1997 <sup>74</sup>	Risperidon	oral
	Ziprasidon	oral
Hamilton 1963 <sup>75</sup>	Placebo	both
	Trifluoperazin	both
Hamilton 1979 <sup>76</sup>	Flupenthixol	depot
	Fluphenazin	depot
Hera 041-021+Hera 041-022 _1y <sup>77</sup>	Asenapine	oral
	Olanzapin	oral
Hershon 1972 <sup>78</sup>	Placebo	oral
	Trifluoperazin	oral
Hine 1958 <sup>79</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Hirsch 1973 <sup>80</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Hirsch 1989 <sup>81</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Hirsch 1996 <sup>82</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Hogarty 1973 <sup>83</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Hogarty 1979 <sup>84</sup>	Fluphenazin	depot

	Fluphenazin	oral
Hollister 1960 <sup>85</sup>	Chlorpromazin	oral
	Trifluoperazin	oral
Hranov 1998 <sup>86</sup>	Fluphenazin	depot
	Haloperidol	depot
Ibrahim 2007 <sup>87</sup>	Haloperidol	oral
	Quetiapin niedrig	oral
	Quetiapin hoch	oral
Ibrahim 2011 <sup>88</sup>	Haloperidol	oral
	Quetiapin	oral
Iqbal 1978 <sup>89</sup>	Fluphenazin	depot
	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
Jambur 1998 <sup>90</sup>	Risperidon	oral
	Ziprasidon	oral
James 1977 <sup>91</sup>	Fluphenazin	depot
	Penfluridol	oral
Jerrell 2002 <sup>92</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Johnstone 1988 <sup>93</sup>	Pimozid	oral
	Placebo	oral
Jprn-umin000007942 <sup>94</sup>	Aripiprazol	oral
	Paliperidon	oral
Jprn-umin000021800 <sup>95</sup>	Asenapine	oral
	Olanzapin	oral
Kane 1979 <sup>96</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Kane 1982 <sup>97</sup>	Fluphenazin	depot
	Fluphenazin	oral
	Placebo	oral
Kane 2001 <sup>98</sup>	Clozapin	oral
	Haloperidol	oral
Kelly 1977 <sup>99</sup>	Flupentixol	depot
	Fluphenazin	depot
Kim 2006 <sup>100</sup>	Aripiprazol	oral
	Haloperidol	oral
King 1958 <sup>101</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Kissling 1985 <sup>102</sup>	Fluphenazin	depot
	Haloperidol	depot
Kissling 1990 <sup>103</sup>	Flupentixol	depot
	Haloperidol	depot
Knights 1979 <sup>104</sup>	Flupentixol	depot
	Fluphenazin	depot
Kolivakis 1974 <sup>105</sup>	Chlorpromazin	oral
	Pimozid	oral



Kopeniedrigicz 2006 <sup>106</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Lapierre 1976 (Evaluation of drug arms) <sup>107</sup>	Fluphenazin	oral
	Pimozid	oral
Lapierre 1978 <sup>108</sup>	Fluphenazin	oral
	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
Lauriello 2005 <sup>109</sup>	Haloperidol	oral
	Quetiapin	oral
Lepola 1989 <sup>110</sup>	Perphenazin	oral
	Sulpiride	oral
Letemendia 1967 <sup>111</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Levine 1980 <sup>112</sup>	Fluphenazin	oral
	Fluphenazin	depot
	Placebo	oral
	Placebo	depot
Linden 1972 <sup>113</sup>	Fluspirilen	both
	Penfluridol	both
Littrell 1999 <sup>114</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Lundin 1990 <sup>115</sup>	Flupenthixol	depot
	Fluphenazin	depot
Magnus 1979 <sup>116</sup>	Fluphenazin	depot
	Fluspirilen	depot
Malyarov 1999 <sup>117</sup>	Haloperidol	oral
	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Marder 2003 <sup>118</sup>	Haloperidol	oral
	Risperidon	oral
Marder 2007 <sup>119</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Marjerrison 1964 <sup>120</sup>	Placebo	oral
	Trifluoperazin	oral
Martyns 1993 <sup>121</sup>	Clopenthixol	depot
	Flupenthixol	depot
Mathur 1981 <sup>122</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
May 1968 <sup>123</sup>	Trifluoperazin	oral
	Control	-
McCreadie 1980 <sup>124</sup>	Fluphenazin	depot
	Pimozid	oral on 4 subsequent days a week
McCreadie 1982 <sup>125</sup>	Fluphenazin	depot

	Pimozid	oral einmal wöchentlich
McCreadie 1983 <sup>126</sup>	Fluphenazin	depot
	Pimozid	depot
McGurk 2005 <sup>127</sup>	Clozapin	oral
	Risperidon	oral
McKane 1987 <sup>128</sup>	Fluphenazin	depot
	Haloperidol	depot
Messier 1969 <sup>129</sup>	Placebo	oral
	Thioridazine	oral
NCT00169091 <sup>130</sup>	Clozapin	oral
	Haloperidol	oral
NCT00208143 <sup>131</sup>	Quetiapin	oral
	Risperidon	oral
NCT00288353 <sup>132</sup>	Aripiprazol	oral
	Ziprasidon	oral
NCT00288366 <sup>133</sup>	Aripiprazol	oral
	Ziprasidon	oral
NCT00480844_24w <sup>134</sup>	Risperidon	oral
	Sertindol	oral
NCT00645515 <sup>135</sup>	Risperidon	oral
	Ziprasidon	oral
NCT00956189 <sup>136</sup>	Amisulprid	oral
	Aripiprazol	oral
NCT01451736 <sup>137</sup>	Paliperidon	depot
	Risperidon	oral
NCT02146547 <sup>138</sup>	Aripiprazol	depot
	Aripiprazol	oral
	Paliperidon	depot
	Paliperidon	oral
NCT03345342 <sup>139</sup>	Paliperidon 1M	depot
	Paliperidon 3M niedrig	depot
	Paliperidon 3M hoch	depot
	Paliperidon 6M	depot
	Placebo	depot
NCT03503318 <sup>140</sup>	Placebo	depot
	Risperidon A	depot
	Risperidon B	depot
NCT03593213 <sup>141</sup>	Cariprazine niedrig	oral
	Cariprazine hoch	oral
	Placebo	oral
NCT03893825 <sup>142</sup>	Placebo	oral
	Risperidon A	oral
	Risperidon B	oral
Nishikawa 1982 <sup>143</sup>	Chlorpromazin	oral
	Haloperidol	oral

	Placebo	oral
Nishikawa 1984 <sup>144</sup>	Haloperidol	oral
	Placebo	oral
Nishikawa 1985 <sup>145</sup>	Pimozid	oral
	Thioridazine	oral
Noordsy 2010 <sup>146</sup>	Clozapin	oral
	Risperidon	oral
Odejide 1982 <sup>147</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Paredes 1966 <sup>148</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Patel 1995 <sup>149</sup>	Chlorpromazin	oral
	Sulpiride	oral
Patel 1996 <sup>150</sup>	Chlorpromazin	oral
	Sulpiride	oral
Perro 1999 <sup>151</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
	Sertindol	oral
	Zotepin	oral
PERSIST <sup>152</sup>	Amisulprid	oral
	Olanzapin	oral
	Quetiapin	oral
	Risperidon	oral
Pinto 1979 <sup>153</sup>	Flupenthixol	depot
	Fluphenazin	depot
Pivac 2002 <sup>154</sup>	Fluphenazin	oral
	Olanzapin	oral
Platz 1967 <sup>155</sup>	Chlorpromazin	oral
	Trifluoperazin	oral
Potapov 2008 <sup>156</sup>	Olanzapin	depot
	Risperidon	depot
Povlsen 1987 <sup>157</sup>	Haloperidol	oral
	Perphenazin	oral
Prien 1968a <sup>158</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Prien 1969 <sup>159</sup>	Placebo	oral
	Trifluoperazin	oral
Quitkin 1978 <sup>160</sup>	Fluphenazin	depot
	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
Rapp 1986 <sup>161</sup>	Haloperidol	depot
	Perphenazin	depot
Rappaport 1978 <sup>162</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Rasmussen 1976 <sup>163</sup>	Chlorpromazin	oral

	Thioridazine	oral
Ravaris 1965 <sup>164</sup>	Fluphenazin	depot
	Fluphenazin	oral
Ravaris 1967 <sup>165</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Rémillard 2005y1 <sup>166</sup>	Haloperidol	oral
	Risperidon	oral
Remillard 2008 <sup>167</sup>	Haloperidol	oral
	Risperidon	oral
Reynolds 2001 <sup>168</sup>	Quetiapin	oral
	Risperidon	oral
Rifkin 1977 <sup>169</sup>	Fluphenazin	depot
	Fluphenazin	oral
	Placebo	oral
Robinson 2015_1y <sup>170</sup>	Aripiprazol	oral
	Risperidon	oral
Robles 2011 <sup>171</sup>	Olanzapin	oral
	Quetiapin	oral
ROCKSAN <sup>172</sup>	Clozapin	oral
	Olanzapin	oral
Roelofs 1974 <sup>173</sup>	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
	Placebo	oral
Rosen 1972 <sup>174</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Ruskin 1991 <sup>175</sup>	Haloperidol	oral
	Placebo	oral
Sampath 1992 <sup>176</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Saxena 1996 <sup>177</sup>	Fluphenazin	depot
	Zuclopenthixol	depot
Sayers 2005 <sup>178</sup>	Haloperidol	oral
	Olanzapin	oral
Schiele 1961, 06602 <sup>179</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
	Thioridazine	oral
	Trifluoperazin	oral
Schlosberg 1978 <sup>180</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Schnell 2014 <sup>181</sup>	Clozapin	oral
	Ziprasidon	oral
Schooler 1993 <sup>182</sup>	Fluphenazin niedrig	depot
	Fluphenazin hoch	depot
	Placebo	depot
Schooler 2011 <sup>183</sup>	Risperidon	depot
	Risperidon	oral

Sharma 2002a <sup>184</sup>	Clozapin	oral
	Olanzapin	oral
Shawver 1959 <sup>185</sup>	Chlorpromazin	oral
	Placebo	oral
Shrivastava 2000 <sup>186</sup>	Haloperidol	oral
	Risperidon	oral
Singam 2011 <sup>187</sup>	Chlorpromazin	oral
	Risperidon	oral
Singh 1981 <sup>188</sup>	Chlorpromazin	oral
	Haloperidol	oral
Smith 2007 <sup>189</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Spiegel 1967 <sup>190</sup>	Chlorpromazin	oral
	Trifluoperazin	oral
Steuber 1978 <sup>191</sup>	Fluphenazin	depot
	Placebo	depot
Talbot 1964 <sup>192</sup>	Chlorpromazin	oral
	Trifluoperazin	oral
Tamminga 1994 <sup>193</sup>	Clozapin	oral
	Haloperidol	oral
Tanghe 1972 <sup>194</sup>	Fluspirilen	depot
	Penfluridol	oral
Tegeler 1979 <sup>195</sup>	Fluspirilen	depot
	Perphenazin	depot
Tran 1999 <sup>196</sup>	Haloperidol	oral
	Olanzapin	oral
Vandecasteele 1974 <sup>197</sup>	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
	Placebo	oral einmal wöchentlich
Vasile 2015 <sup>198</sup>	Aripiprazol	oral
	Olanzapin	oral
	Quetiapin	oral
	Risperidon	oral
Velligan 1999a <sup>199</sup>	Haloperidol	oral
	Quetiapin	oral
Vergara 1977 <sup>200</sup>	Pimozid	oral
	Trifluoperazin	oral
Vontour 2005 <sup>201</sup>	Aripiprazol	oral
	Olanzapin	oral
Vyas 1980 <sup>202</sup>	Chlorpromazin	oral
	Loxapine	oral
Walker 1983 <sup>203</sup>	Clopenthixol	depot
	Fluphenazin	depot
Wang 1982 <sup>204</sup>	Chlorpromazin	oral

	Penfluridol	oral einmal wöchentlich
Weston 1961 <sup>205</sup>	Placebo	oral
	Trifluoperazin	oral
Wetzel 1998_12m <sup>206</sup>	Amisulprid	oral
	Flupenthixol	oral
Wilson 1982 <sup>207</sup>	Chlorpromazin	oral
	Pimozid	oral
Wistedt 1991 <sup>208</sup>	Haloperidol	depot
	Zuclopenthixol	depot
Wolpert 1968 <sup>209</sup>	Placebo	oral
	Thioridazine	oral
	Tiotixen	oral
Yazici 2002 <sup>210</sup>	Olanzapin	oral
	Risperidon	oral
Zissis 1981 <sup>211</sup>	Haloperidol	depot
	Placebo	depot
Zuardi 1983 <sup>212</sup>	Haloperidol	depot
	Haloperidol	oral

## Referenzen der Einzelstudien ohne verwendbare Daten

1. Abrams J. Chlorpromazine in the treatment of chronic schizophrenia. *Diseases of the Nervous System*. 1958;19:20-28.
2. ADELSON D, EPSTEIN LJ. A study of phenothiazines with male and female chronically ill schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis*. 1962;134:543-554. doi:10.1097/00005053-196206000-00008.
3. Ahlfors UG, Dencker SJ, Gravem A, Remvig J. Clopenthixol decanoate and perphenazine enanthate in schizophrenic patients. A double-blind Nordic multicentre trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 1980;279:77-91.
4. Altamura AC, Velona I, Curreli R, Mundo E, Bravi D. Is olanzapine better than haloperidol in resistant schizophrenia?: A double-blind study in partial responders. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2002;6(2):107-111.
5. Alvarez M, Gonzalez-Blanch C, Perez-Iglesias R, et al. Early intervention in antipsychotic - induced weight gain in first episode psychosis. *Schizophr Bull*. 2005;31:518.
6. Ananth JV, Burgoyne KS, Smith MW, et al. Prolactin levels in patients taking risperidone and ziprasidone. *Proceedings of the 154<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA*. 2001.
7. Andrews P, Hall JN, Snaith RP. A controlled trial of phenothiazine withdrawal in chronic schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*. 1976;128:451-455.
8. Aquila R, Weiden PJ, Kinon BJ, et al. Effectiveness of olanzapine upon psychiatric and vocational rehabilitation outcomes. *Proceedings of the 153<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2000 May 13-18; Chicago, Illinois, USA*. 2000.
9. Arango C, Bombin I, Gonzalez-Salvador T, Garcia-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence. *European Psychiatry*. 2006;21(1):34-40.
10. Athanassenas G, Papadopoulos E, Kourkoubas A, et al. Serum calcium and magnesium levels in chronic schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol*. 1983;3(4):212-216.
11. Bai YM, Ping LY, Lin CC, et al. Comparative effects of atypical antipsychotic on tardive dyskinesia and neurocognition: a 24-week randomized, single-blind, controlled study. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15(Suppl 3):S473.
12. Baker AA, Thorpe JG. Assessing a new phenothiazine. *Journal of Mental Science*. 1958;104:855-859.
13. Bankier RG, Pettit DE, Bergen B. A comparative study of fluphenazine enanthate and trifluoperazine in chronic schizophrenic patients. *Diseases of the Nervous System*. 1968;29(1):56-60.
14. Bankier RG. A comparison of fluspirilene and trifluoperazine in the treatment of acute schizophrenic psychosis. *Journal of Clinical Pharmacology and New Drugs*. 1973;13(1):44-47.
15. Barnes TR, Milavic G, Curson DA, Platt SD. Use of the Social Behaviour Assessment Schedule (SBAS) in a trial of maintenance antipsychotic therapy in schizophrenic outpatients: pimozide versus fluphenazine. *Social Psychiatry [Sozialpsychiatrie][Psychiatrie Sociale]*. 1983;18(4):193-199.
16. Barsa JA, Saunders JC. A double blind study of fluphenazine enanthate. *Diseases of the Nervous System*. 1965;26:496-498.
17. Ravanic DB, Djukic-Dejanovic SM, Stojilkovic M, Jankovic S, Paunovic VR, Bankovic D. Antipsychotic efficacy of clozapine vs fluphenazine in positive and negative schizophrenia syndrome. *Journal of Neural Transmission*. 1996;103:XLVI.
18. Browne FW, Cooper SJ, Wilson R, King DJ. Serum haloperidol levels and clinical response in chronic, treatment resistant schizophrenic patients. *Journal of Psychopharmacology*. 1988;2(2):94-103.
19. Brugmans J. A multicentric clinical evaluation of pimozide. Preliminary report. *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica*. 1968;68(12):875-887.
20. Buchsbaum M, Lehrer D, Christian B, et al. Low 18f-fallypride binding potential in thalamus, striatum, and cortex predicts antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:S385.

21. Burgoyne K, Ananth J, Gadasally R, Smith M. Maintenance treatment with olanzapine for schizophrenic patients. *Proceedings of the 21<sup>st</sup> Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 1998 Jul 12-16; Glasgow, UK.* 1998.
22. Castellani A, Lorini M. Fluphenazine decanoate and haloperidol decanoate - 2 neuroleptics compared in nonacute psychiatric pathology. Long-term crossover trial. Evaluation of therapeutic response. *Neurologia Psichiatria Scienze Umane.* 1988;8(3S):32-48.
23. Charalampous K, Thornby J, Ford BK, Freemesser GF. Penfluridol versus oral fluphenazine in the maintenance treatment of chronic schizophrenics. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental.* 1977;21(2):215-223.
24. ChiCtr-lpr. An 16-Week, Randomized, Open label, Haloperidol-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Paliperidone In Improving Social Cognitive Function of Patients with Schizophrenia. <http://apps.who.int/trialsearch/>. 2015.
25. Chouinard G, Annable L, Campbell W. A randomized clinical trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in the outpatient treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 1989;9(4):247-253.
26. Claghorn JL, Johnstone EE, Cook TH, Itschner L. Group therapy and maintenance treatment of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1974;31(3):361-365.
27. Claghorn JL, Mathew RJ, Mirabi M. Penfluridol: a long acting oral antipsychotic drug. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1979;40(2):107-109.
28. Clark ML, Ray TS, Paredes A, et al. Chlorpromazine in chronic schizophrenic women: I. experimental design and effects at maximum point of treatment. *Psychopharmacology.* 1961;2:107-136.
29. Clark ML, Ray TS, Huber WK, Willis D, Ramsey HR. Evaluation of butaperazine in chronic schizophrenia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1968;9(6):757-764.
30. Cole JO, National, Institute of Mental Health, Psychopharmacology, Research Branch Collaborative Study Group. Differences in clinical effects of three phenothiazines in "acute" schizophrenia. *Diseases of the Nervous System.* 1967;28(6):369-383.
31. Schmidt-Kraepelin C, Feyerabend S, Engelke C, et al. A randomized double-blind controlled trial to assess the benefits of amisulpride and olanzapine combination treatment versus each monotherapy in acutely ill schizophrenia patients (COMBINE): methods and design. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(1):83-94.
32. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry.* 2001;158(5):765-774.
33. Cookson JC. Side effects during long-term treatment with depot antipsychotic medication. *Clinical Neuropharmacology.* 1991;14(Suppl 2):S24-32.
34. Covington L, Cola PA. Clozapine vs. haloperidol: antipsychotic effects on sexual function in schizophrenia. *Sexuality and Disability.* 2000;18(1):41-48.
35. Crane GE. High doses of trifluoperazine and tardive dyskinesia. *Archives of Neurology.* 1970;22(2):176-180.
36. Crawford R, Forrest A. Controlled trial of depot fluphenazine in out-patient schizophrenics. *British Journal of Psychiatry.* 1974;124:385-391.
37. Ctri. Clozapine versus Risperidone in. <http://apps.who.int/trialsearch/>. 2015.
38. Ctri. Comparative study of tolerability and efficacy of haloperidol versus olanzapine in schizophrenia. <http://apps.who.int/trialsearch/>. 2015.
39. de SEP, Santos-Jesus R, Miranda-Scippa A, De CQL, De OIR. Relapse in patients with schizophrenia: a comparison between risperidone and haloperidol. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2003;25(4):220-223.
40. Djukic-Dejanovic SM, Pantovic MM, Alexopoulos C, Milovanovic DR, Paunovic VR, Ravanic DB. Clozapine vs. classical antipsychotics in schizophrenia. *Proceedings of the 12<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry; 2002 Aug 24-29; Yokohama, Japan.* 2002.
41. Dencker SJ, Lepp M, Malm U. Clopenthixol and flupenthixol depot preparations in outpatient schizophrenics. I. A one year double-blind study of clopenthixol decanoate and flupenthixol palmitate. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum.* 1980;279:10-28.
42. Dencker SJ, Gios I, Martensson E, et al. A long-term cross-over pharmacokinetic study comparing perphenazine decanoate and haloperidol decanoate in schizophrenic patients. *Psychopharmacology.* 1994;114(1):24-30.
43. Denijs EL, Vereecken JL. Pimozide (orap, R 6238) in residual schizophrenia. A clinical evaluation with long-term double-blind follow-up. *Psychiatria Neurologia Neurochirurgia.* 1973;76(1):47-59.
44. Donlon PT, Swaback DO, Osborne ML. Pimozide versus fluphenazine in ambulatory schizophrenics: a 12-month comparison study. *Diseases of the Nervous System.* 1977;38(2):119-123.
45. Donlon PT, Meyer JE. A twelve month comparison of penfluridol and trifluoperazine in chronic schizophrenic outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1978;39(6):582-3, 586-7.
46. Dotti A, Bersani G, Rubino IA, Elliseo C. Double blind trial of fluphenazine decanoate against placebo in ambulant maintenance treatment of chronic schizophrenics. *Rivista Di Psichiatria.* 1979;14(5):374-383.
47. Dutta T, Bhowmick S, Mitra M, NathS, Chatterjee RN, Bhattacharjee S. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Three Atypical Antipsychotic Agents: Asenapine, Ziprasidone and Clozapine in Indian Schizophrenic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(Suppl. 1):S9.
48. Eberhard G, Hellbom E. Haloperidol decanoate and flupenthixol decanoate in schizophrenia. A long-term double-blind cross-over comparison. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;74(3):255-262.
49. Nct. Energy homeostasis and metabolism in patients with schizophrenic disorders under treatment with atypical antipsychotics. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2005.
50. Eklund K, Forsman A. Minimal effective dose and relapse - double-blind trial: haloperidol decanoate vs. placebo. *Clinical Neuropharmacology.* 1991;14(Suppl 2):S7-15.
51. Engelhardt DM, Margolis RA, Rudorfer L, Paley HM. Physician bias and the double-blind. *Arch Gen Psychiatry.* 1969;20(3):315-320.
52. Engelhardt DM, Rudorfer L, Rosen B. Haloperidol and thiothixene in the long-term treatment of chronic schizophrenic outpatients in an urban community: social and vocational adjustment. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1978;39(12):834-840.
53. Estrella MH, Soria FL, Gonzalez CJC, Butron MAL, Torres JA, Escareño RR. Cost-effectiveness of clozapine vs risperidone for treatment-resistant schizophrenic patients. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry; 1996 Aug 23-28; Madrid, Spain.* 1996.
54. Eutr-000178-31-Es. Metabolic Dysfunctions Associated with Pharmacological Treatment of Schizophrenia. <http://apps.who.int/trialsearch/>. 2018.
55. Fawzi M, Fawzi, M., Jr. Aripiprazole, olanzapine and olanzapine-clomipramine combination in schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms. *World Psychiatry.* 2009;8(Suppl 1):NRS5.4.
56. Frangos H, Zissis NP, Leontopoulos I, et al. Double-blind therapeutic evaluation of fluspirilene compared with fluphenazine decanoate in chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand.* 1978;57(5):436-446.
57. Fransella F. The treatment of chronic schizophrenia: intensive occupational therapy with and without chlorpromazine. *Occupational Therapy.* 1960;23:31-34.
58. Freedman N, Rosen B, Engelhardt DM. Prediction of psychiatric hospitalization: I. The measurement of hospitalization proneness. *Journal of Abnormal Psychology.* 1967;72(6):468-477.

59. Freeman LS, Alson E. Prolonged withdrawal of chlorpromazine in chronic patients. *Diseases of the Nervous System*. 1962;23:522-525.
60. Fricchione PV, Balletta G, Manna G. Risperidone depot versus zuclopentixol depot for schizophrenia and schizophrenialike psychoses: Real world outcomes. *European Neuropsychopharmacology*. 2010;1:472-473.
61. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W, et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(11):1763-1774.
62. Gafoor R, Landau S, Craig TKJ, Elanjithara T, Power P, McGuire P. Esquire trial: Efficacy and adverse effects of quetiapine versus risperidone in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(5):600-606.
63. Gardos G, Finnerty RJ, Cole JO. Thiothixene and trifluoperazine in a step system. *Psychosomatics*. 1970;11(1):36-40.
64. Gardos G. Are antipsychotic drugs interchangeable? *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1974;159(5):343-348.
65. Glazer WM, Hafez HM, Benarroche CL. Molindone and haloperidol in tardive dyskinesia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1985;46(8II):4-7.
66. Glick ID, Marder SR. Long-term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decanoate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(5):638-641.
67. Goldstein BJ, Clyde DJ. Haloperidol in controlling the symptoms of acute psychoses. Part II: a double-blind evaluation of haloperidol and trifluoperazine. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1966;8(5):236-240.
68. Grecu IG, Grecu GM, Pop M. Clinical effectiveness of atypical versus typical antipsychotics in treatment of schizophrenic patients. *Proceedings of the 19<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress; 2006 Sep 16-20; Paris, France*. 2006.
69. Green AI, Brunette MF, Dawson R, et al. Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;76(10):1359-1365.
70. Grinspoon L, Ewalt JR, Shader R. Long-term treatment of chronic schizophrenia. A preliminary report. *International Journal of Psychiatry*. 1967;4(2):116-128.
71. Grootens K, Van, Veelen N. M. J., Sitskoorn MM, Verkes RJ, Kahn RS. Effects of olanzapine and ziprasidone on cognitive outcome in recent-onset schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2009;19:5547.
72. Gross HS. A double-blind comparison of once-a-day pimozide, trifluoperazine, and placebo in the maintenance care of chronic schizophrenic outpatients. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1974;16(7):696-705.
73. Gwynne P, Hundziak M, Kavtschitsch J, Lefton M, Pasamanick B. Efficacy of trifluoperazine on withdrawal in chronic schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1962;134:451-455.
74. Mitchell D, Hagger C, Wise A, Charles SS. Effects of oral ziprasidone and risperidone on cognitive functioning in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Preliminary. *Schizophr Res*. 1997;24(1-2):116.
75. Hamilton M, Hordern A, Waldrop FN, Lofft J. A controlled trial on the value of prochlorperazine, trifluoperazine and intensive group treatment. *British Journal of Psychiatry*. 1963;109:510-522.
76. Hamilton M, Card IR, Wallis GG, Mahmoud MR. A comparative trial of the decanoates of flupenthixol and fluphenazine. *Psychopharmacology*. 1979;64(2):225-229.
77. Nct. A multicenter, double-blind, flexible-dose, long-term extension trial of the safety and maintenance of effect of asenapine using olanzapine positive control in subjects who complete protocols 041021/041022. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2005.
78. Hershon HI, Kennedy PF, McGuire RJ. Persistence of extra-pyramidal disorders and psychiatric relapse after withdrawal of long-term phenothiazine therapy. *British Journal of Psychiatry*. 1972;120(554):41-50.
79. Hine FR. Chlorpromazine in schizophrenic withdrawal and in the withdrawn schizophrenic. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1958;127:220-227.
80. Hirsch SR, Leff JP, Wing JK. Outpatient maintenance of chronic schizophrenics with long-acting. *BMJ*. 1973;2(5868):715-716.
81. Hirsch SR, Jolley AG. The dysphoric syndrome in schizophrenia and its implications for relapse. *British Journal of Psychiatry. Supplements*. 1989;155(Suppl 5):46-50.
82. Hirsch S, Bowen J, Emami J, et al. A one year prospective study of the effect of life events and medication in the aetiology of schizophrenic relapse. *Br J Psychiatry*. 1996;168(1):49-56. doi:10.1192/bjp.168.1.49.
83. Hogarty GE, Goldberg SC. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. One-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;28(1):54-64.
84. Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, Mussare F, Ferro P, Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36(12):1283-1294.
85. Hollister LE, Erickson GV, Motzentecker FP. Trifluoperazine in chronic psychiatric patients. *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology*. 1960;21:15-23.
86. Hranov LG, Yanakiev N, Stefanov S, Nikolova N, Yakimova R. Haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate for schizophrenia: a comparative naturalistic medium term study of efficacy and tolerability. *Proceedings of the 11<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress; 1998 Oct 31 - Nov 4; Paris, France*. 1998.
87. Ibrahim H, Preda A, Jain S, et al. A functional MRI study of the neurocognitive effects of quetiapine compared to haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2007;33(2):371.
88. Ibrahim HM, Cullum CM, Greene RW, Tamminga CA. A functional mri study of the neurocognitive effect of quetiapine compared to haloperidol in schizophrenia. *Proceedings of the 50<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2011 Dec 4-8; Waikoloa, Hawaii*. 2011:S273-4.
89. Iqbal M, Young M, Charles J, Elgart B, Von GH, Simpson G. A long term comparative trial of penfluridol and fluphenazine decanoate in schizophrenic outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1978;39(4):375-379.
90. Jambur A, Burgoyne K, Smith M, Gadasally R. Prolactin levels and new antipsychotics. *Proceedings of the 21<sup>st</sup> Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 1998 Jul 12-16; Glasgow, UK*. 1998.
91. James NM. Penfluridol: a double blind trial in chronic schizophrenia. *New Zealand Medical Journal*. 1977;85(580):53-54.
92. Jerrell JM. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications. *Schizophr Bull*. 2002;28(4):589-605.
93. Johnstone EC, Owens DGC, Crow TJ, Davis JM. Does a four-week delay in the introduction of medication alter the course of functional psychosis? *Journal of Psychopharmacology*. 1999;13(3):238-244.
94. Ishigooka J, Nakagome K, Ohmori T, Iwata N. Japan useful medication program for schizophrenia (JUMPs)-long-term study on discontinuation rate, resolution and remission, and improvement in social functioning rate associated with atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;13:ArtID 243.
95. Umin. Comparison of atypical antipsychotics for recovery in schizophrenia. <http://apps.who.int/trialsearch/>. 2016.



96. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, et al. Low dose fluphenazine decanoate in maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1979;1(3):341-348.
97. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos LJ. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(1):70-73.
98. Kane JM, Marder SR, Schooler NR, et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):965-972.
99. Kelly HB, Freeman HL, Banning B, Schiff AA. Clinical and social comparison of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate in the community maintenance therapy of schizophrenia. *International Pharmacopsychiatry*. 1977;12(1):54-64.
100. Kim JG, Cho DH, Lee SJ, et al. The comparison of efficacy between aripiprazole and haloperidol in treatment of chronic schizophrenia and schizoaffective disorder: results for 16-week clinical study. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16(Suppl 4):S417.
101. King PD. Regressive EST, chlorpromazine, and group therapy in treatment of hospitalized chronic schizophrenics. *American Journal of Psychiatry*. 1958;115(4):354-357.
102. Kissling W, Moller HJ, Walter K, Wittmann B, Krueger R, Trenk D. Double-blind comparison of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate effectiveness, side-effects, dosage and serum levels during a six months' treatment for relapse prevention. *Pharmacopsychiatry*. 1985;18(3):240-245.
103. Kissling W, Moller HJ, Bauml J, Lauter H. Double-blind comparison of haloperidol decanoate and flupenthixol decanoate. Efficacy, side-effects, dosage and serum levels. *Proceedings of the 17<sup>th</sup> Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 1990 Sep 10-14; Kyoto, Japan*. 1990:216.
104. Hirsch SR, Knights A, Okasha MS, Salih MA. Maintenance therapy in out-patient schizophrenics: a report of a double-blind trial comparison of fluphenazine decanoate and flupenthixol decanoate. *British Journal of Psychiatry*. 1978;133:371.
105. Kolivakis T, Azim H, Kingstone E. A double-blind comparison of pimozide and chlorpromazine in the maintenance care of chronic schizophrenic outpatients. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1974;16(9):998-1004.
106. Kopelowicz A, Liberman RP, Wallace CJ, Aguirre F, Mintz J. The effects of olanzapine and risperidone on learning and retaining entry-level work skills. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*. 2009;3(3):133-141.
107. Lapiere YD, Lavallee J. Pimozide and the social behavior of schizophrenics. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1975;18(1):181-188.
108. Lapiere YD. A controlled study of penfluridol in the treatment of chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1978;135:956-959.
109. Lauriello J, Rowland L, Hammond LR, Brooks W, Bustillo J. Longitudinal assessment of brain chemistry early in schizophrenia: a randomized controlled trial of quetiapine and haloperidol. *Schizophr Bull*. 2005;31:444.
110. Lepola U, Koskinen T, Rimon R, Salo H, Gordin A. Sulpiride and perphenazine in schizophrenia. A double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80(1):92-96.
111. Letemendia FJ, Harris AD. Chlorpromazine and the untreated chronic schizophrenic: a long-term trial. *British Journal of Psychiatry*. 1967;113:950-958.
112. Levine J, Schooler NR, Severe J, et al. Discontinuation of oral and depot fluphenazine in schizophrenic patients after one year of continuous medication: a controlled study. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 1980;24:483-493.
113. Linden KJ, Knaack M, Edel W. Combination of rating scales and handwriting test for objective evaluation and quantifying neuroleptic effects. A double blind study with fluspirilene and penfluridol. *Psychopharmacology Sexual Disorders and Drug Abuse*. 1973:273-278.
114. Littrell KH. Patients switched from depot antipsychotics to oral risperidone or olanzapine: an open-label randomized trial. *Proceedings of the 152<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1999 May 15-20; Washington DC, USA*. 1999.
115. Lundin L, Dencker SJ, Malm U. Community-based rehabilitation of schizophrenia: corrected version. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift*. 1992;46(2):121-127.
116. Magnus RV. A comparative study of fluspirilene and fluphenazine decanoate in schizophrenic patients. *Journal of Pharmacotherapy*. 1979;2(3):109-114.
117. Malyarov S, Dzub G. Comparative assessment of the positive and negative symptom dynamics in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics or haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9:S296.
118. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC, et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(8):1405-1412.
119. Marder SR, Noordsy DL, Glynn SM, et al. Two year outcomes on risperidone and olanzapine in stable patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2007;33(2):444-445.
120. Marjerrison G, Irvine D, Stewart CN, Williams R, Matheu H, Demay M. Withdrawal of long term phenothiazines from chronically hospitalized psychiatric patients. *Canadian Psychiatric Association Journal*. 1964;60:290-298.
121. Martyns YIS. The decanoates of flupenthixol and clopenthixol in the treatment of chronic schizophrenic in-patients. Implications for community psychiatry. *West African Journal of Medicine*. 1993;12(2):110-113.
122. Mathur S, Hall JN. Phenothiazine withdrawal in schizophrenics in a hostel. *British Journal of Psychiatry*. 1981;138:271-272.
123. May PRA, Tuma AH. Treatment of schizophrenia: an experimental study of five treatment methods. *British Journal of Psychiatry*. 1965;111:503-510.
124. McCreadie RG, Dingwall JM, Wiles DH, Heykants JJ. Intermittent pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 1980;137:510-517.
125. McCreadie R, Mackie M, Morrison D, Kidd J. Once weekly pimozide versus fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 1982;140:280-286.
126. McCreadie RG, McKane JP, Mackie M. Weekly pimozide versus fluphenazine decanoate in schizophrenic out-and day-patients. *British Journal of Psychiatry*. 1983;143:97-98.
127. McGurk SR, Carter C, Goldman R, et al. The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(5):1013-1016.
128. McKane JP, Robinson AD, Wiles DH, McCreadie RG, Stirling GS. Haloperidol decanoate v. fluphenazine decanoate as maintenance therapy in chronic schizophrenic in-patients. *British Journal of Psychiatry*. 1987;151:333-336.
129. Messier M, Finnerty R, Botvin CS, Grinspoon L. A follow-up study of intensively treated chronic schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*. 1969;125:1123-1127.
130. Nct. Clozapine or haloperidol in first episode schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2005.
131. Nct. Seroquel (quetiapine) therapy for schizophrenia and schizoaffective disorders and comorbid cocaine and/or amphetamine abuse/dependence: a comparative study with risperidone. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2005.

132. Nct. Estimating and reducing the cardiovascular risk of patients with schizophrenia drugs from lipid measures and ischemic electrocardiographic changes. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2006.
133. Nct. Anticonvulsant mood stabilizers, antipsychotic drugs and the insulin resistance syndrome. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2006.
134. Nct. Comparison of cognitive functions of schizophrenic patients treated with sertindole versus risperidone. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2007.
135. Nct. A study comparing the safety and efficacy of ziprasidone and risperidone for the treatment of chronic schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2008.
136. Nct. Identification and treatment response prediction of antipsychotic-related metabolic syndrome. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2009.
137. Nct. Oral risperidone versus injectable paliperidone palmitate for treating first-episode schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2011.
138. Eucr. A European study with long-acting antipsychotics for schizophrenic patients. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2015.
139. Nct. A Study of Paliperidone Palmitate 6-Month Formulation. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2017.
140. Nct. Evaluate TV-46000 as Maintenance Treatment in Adult Patients With Schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2018.
141. Nct. Clinical Trial Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cariprazine in a Dose-Reduction Paradigm in the Prevention of Relapse in Patients With Schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/>. 2018.
142. NCT03893825. A Study to Test if TV-46000 is Safe for Maintenance Treatment of Schizophrenia. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893825>. 2019.
143. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics. *Psychopharmacology*. 1982;77(4):301-304.
144. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Hoaki Y, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics - a comparative dose-response study of haloperidol and propiperazine. *Psychopharmacology*. 1984;82(3):153-156.
145. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: roles of dopaminergic and noradrenergic blockers. *Biological Psychiatry*. 1985;20(11):1161-1166.
146. Noordsy D, Jessica, Green A. Clozapine vs. risperidone for people with first episode schizophrenia and co-occurring cannabis use disorder. *Schizophr Res*. 2010;117(2-3):165-166.
147. Odejide OA, Aderounmu AF. Double blind placebo substitution: withdrawal of fluphenazine decanoate in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1982;43(5):195-196.
148. Paredes A, Baumgold J, Pugh LA, Ragland R. Clinical judgment in the assessment of psychopharmacological effects. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1966;142(2):153-160.
149. Patel JKM, McMillan AM, Reveley MA, Dursun SM. A clinical and quality of life comparison of sulpiride and chlorpromazine in schizophrenia. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1995;41:454-455.
150. Patel JK, McMillan AM, Burke JG, Reveley MA, Dursun SM. Comparison of side-effect profile, resource utilisation and pharmacoeconomics of sulpiride (SUL) and chlorpromazine (CPZ) in schizophrenia. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1996;42:271-272.
151. Perro C, Lambert M, Moritz S, Krausz M, Naber D. A comparison of clinical outcome of four atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(5):201.
152. Basdekis R, Briken P, Gottwalz E, et al. PERSIST: Person centred settings with integrated therapy for people with schizophrenia. Results of a comparative test of a typical neuroleptic. *Nervenarzt*. 2000;71(Suppl 1):S137-8.
153. Pinto R, Bannerjee A, Ghosh N. A double-blind comparison of flupenthixol decanoate and fluphenazine decanoate in the treatment of chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1979;60(4):313-322.
154. Pivac N, Muck-Seler D, Jakovljevic M, Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Junaci S. The effects of olanzapine or fluphenazine on peripheral biochemical markers in schizophrenic patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002;5(Suppl 1):S184.
155. Platz AR, Klett CJ, Caffey EM. Selective drug action related to chronic schizophrenic subtype (A comparative study of carphenazine, chlorpromazine, and trifluoperazine). *Diseases of the Nervous System*. 1967;28(9):601-605.
156. Potapov A, Eduard T, Sergey M. Response, remission and relapse during the long-term treatment of schizophrenia patients with long-acting injectable risperidone versus olanzapine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008;11(Suppl 1):158.
157. Povlsen UJ, Noring U, Meidahl B, Korsgaard S, Waehrens J, Gerlach J. The effects of neuroleptics on tardive dyskinesias. A video-controlled, randomized study of chlorprothixene, perphenazine, haloperidol and haloperidol + biperiden. *Ugeskrift for Laeger*. 1987;149(25):1682-1685.
158. Prien RF, Cole JO, Belkin NF. Relapse in chronic schizophrenics following abrupt withdrawal of tranquilizing medication. *British Journal of Psychiatry*. 1968;115(523):679-686.
159. Prien RF, Levine J, Cole JO. High dose trifluoperazine therapy in chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1969;126(3):305-313.
160. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. A one year double blind comparison of long acting oral (penfluridol) versus long acting injectable (fluphenazine decanoate) antipsychotic drugs in multiple episode schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1977;13(3):27-29.
161. Rapp W, Hellbom E, Norrman O, Palm U. A double blind crossover study comparing haloperidol decanoate and perphenazine enantate. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1986;39(5):665-670.
162. Rappaport M, Hopkins HK, Hall K, Belleza T, Silverman J. Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated? *International Pharmacopsychiatry*. 1978;13(2):100-111.
163. Rasmussen K, Kirk L, Faurbye A. Deposits in the lens and cornea of the eye during long-term chlorpromazine medication. *Acta Psychiatr Scand*. 1976;53(1):1-6.
164. Ravaris CL, Weaver LA, Brooks GW. A CONTROLLED STUDY OF FLUPHENAZINE ENANTHATE IN CHRONIC SCHIZOPHRENIC PATIENTS. *Diseases of the Nervous System*. 1965;26:33-39.
165. Ravaris CL, Weaver LA, Brooks GW. Further studies with fluphenazine enantate: II. Relapse rate in patients deprived of medication. *American Journal of Psychiatry*. 1967;124(2):248-249.
166. Remillard S, Pourcher E, Cohen H. The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: a 1-year follow up study. *Schizophr Res*. 2005;80(1):99-106.
167. Remillard S, Pourcher E, Cohen H. Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008;14(1):110-118.
168. Reynolds C. A six month, rater blind comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *National Research Register*. 2002;1.
169. Rifkin A, Quitkin F, Rabiner CJ, Klein DF. Comparison of fluphenazine decanoate, oral fluphenazine, and placebo in remitted outpatient schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1976;12(2):24-26.
170. Robinson DG, Gallego JA, John M, et al. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *Schizophr Bull*. 2015;41(6):1227-1236.

171. Robles O, Zabala A, Bombin I, et al. Cognitive efficacy of quetiapine and olanzapine in early-onset first-episode psychosis. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):405-415.
172. de HL. Effect of clozapine and olanzapine on the use of drugs and alcohol by patients with schizophrenia and related disorders. <http://apps.who.int/trialsearch/>. 2008.
173. Roelofs GA. Penfluridol (R 16341) as a maintenance therapy in chronic psychotic patients: a double-blind clinical evaluation. *Acta Psychiatr Scand.* 1974;50(2):219-224.
174. Rosen B, Engelhardt DM, Freedman N, Margolis R, Rudorfer L, Paley HM. Prediction of psychiatric hospitalization. II. The Hospitalization Proneness Scale: a cross-validation. *Journal of Abnormal Psychology.* 1972;80:271-274.
175. Ruskin PE, Nyman G. Discontinuation of neuroleptic medication in older, outpatient schizophrenics. A placebo-controlled, double-blind trial. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1991;179(4):212-214.
176. Sampath G, Shah A, Kraska J, Soni SD. Neuroleptic discontinuation in the very stable schizophrenic patient - relapse rates and serum neuroleptic levels. *Human Psychopharmacology.* 1992;7(4):255-264.
177. Saxena B. The value of depot neuroleptic injections in the treatment of chronic schizophrenia. *Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Conference on Schizophrenia - 1996: Breaking Down the Barriers; 1996 Oct 6-9; Vancouver, Canada.* 1996.
178. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 2005;193(6):379-386.
179. Schiele BC, Vestre ND, Stein KE. A comparison of thioridazine, trifluoperazine, chlorpromazine, and placebo: a double-blind controlled study on the treatment of chronic hospitalized, schizophrenic patients. *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology.* 1961;22(3):151-162.
180. Schlosberg A, Shadmi M. A comparative controlled study of two long-acting phenothiazines: pipotiazine palmitate and fluphenazine decanoate. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental.* 1978;23(5):642-654.
181. Schnell T, Koethe D, Krasnianski A, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. *American Journal on Addictions.* 2014;23(3):308-312.
182. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB, et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:453-463.
183. Schooler NR, Weedon J, Sunakawa-McMillan A, Weiden PJ. Long-acting injectable medication maintenance treatment of first-episode schizophrenia - a randomized effectiveness study. *Schizophr Bull.* 2011;37:320.
184. Sharma T, Kumari V, Hughes C, Soni W, Mehrotra R, Binneman B. Cognitive effects of clozapine and olanzapine in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002;53(3 Suppl 1):195.
185. Shawver JR, Gorham DR, Leskin LW, Good WW, Kabnick DE. Comparison of chlorpromazine and reserpine in maintenance drug therapy. *Diseases of the Nervous System.* 1959;20:452-457.
186. Shrivastava A, Gopa S. Comparative study of risperidone and haloperidol on clinical and psychosocial parameters in treatment of schizophrenia: a randomised open trial. *Indian Journal of Psychiatry.* 2000;42(1):52-56.
187. Singam AP, Mamarde A, Behere PB. A single blind comparative clinical study of the effects of chlorpromazine and risperidone on positive and negative symptoms in patients of schizophrenia. *Indian journal of psychological medicine.* 2011;33(2):134-140. doi:10.4103/0253-7176.92061.
188. Singh MM, Kay SR, Pitman RK. Aggression control and structuring of social relations among recently admitted schizophrenics. *Psychiatry Research.* 1981;5(2):157-169.
189. Smith RC, Viviano TF, Zorbas P, Mattute N, Kelly E. Effects of olanzapine and risperidone on c-reactive protein and interleukin-6 in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2007;33(2):461.
190. Spiegel DE, Spiegel KP. The effects of carphenazine, trifluoperazine and chlorpromazine on ward behavior, physiological functioning and psychological test scores in chronic schizophrenic patients. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1967;144(2):111-116.
191. Steuber H, Kind J, Lohrengel S, Muller P. Follow-up treatment of schizophrenic psychoses: advantages and disadvantages of long-term medication. *Arzneimittelforschung.* 1978;28(9):1492-1493.
192. Talbot DR. Are tranquilizer combinations more effective than a single tranquilizer? *American Journal of Psychiatry.* 1964;121:597-600.
193. Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, Kakigi T, Gao XM. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal model studies. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1994;55(Suppl B):102-106.
194. Tanghe A, Vereecken JL. Fluspirilene, an injectable, and penfluridol, an oral long-acting, neuroleptic. A comparative double-blind trial in residual schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1972;48(4):315-331.
195. Tegeler J, Floru L. A comparative study of the long acting neuroleptics perphenazin enanthate and fluspirilene. *Pharmakopsychiatrie Und Neuropsychopharmakologie.* 1979;12(5):357-365.
196. Tran PV, Zhang F, Hwu HG, Liehmkak F. Efficacy and safety study comparing olanzapine versus haloperidol in the treatment of Chinese patients with schizophrenia in Taiwan and Hong Kong. *Proceedings of the 152<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1999 May 15-20; Washington DC, USA.* 1999.
197. Vandecasteele AJ, Vereecken JL. A double-blind clinical evaluation of penfluridol (R 16 341) as a maintenance therapy in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1974;50(3):346-353.
198. Vasile D, Vasiliu O, Vasiliu DG, Vasile F. Affective symptoms as prognosis factor in schizophrenia. *European Psychiatry.* 2015;30:1739.
199. Velligan DI, Prihoda T, Maples N, Ritch JL, Miller AL. Neurocognitive advantages of quetiapine. *Proceedings of the 154<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA.* 2001.
200. Vergara L, Amin MM, Ban TA. A standard (trifluoperazine) controlled clinical study with pimozide in the maintenance treatment of schizophrenic patients, II. *Psychopharmacol Bull.* 1977;13(3):17-19.
201. Nct. Do patients taking aripiprazole learn more in vocational skills training than patients taking olanzapine? <https://ClinicalTrials.gov/>. 2005.
202. Vyas BK, Kalla V. A six-month double-blind comparison of loxapine succinate and chlorpromazine in chronic schizophrenic patients. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental.* 1980;28(1):16-30.
203. Walker CA. A double-blind comparative trial of the decanoates of clopenthixol and fluphenazine in the treatment of chronic schizophrenic outpatients. *Pharmatherapeutica.* 1983;3(5):289-293.
204. Wang RI, Larson C, Treul SJ. Study of penfluridol and chlorpromazine in the treatment of chronic schizophrenia. *Journal of Clinical Pharmacology.* 1982;22(5-6):236-242.
205. Weston FK, Loftus AP. A terminal double-blind trial of tri-fluoperazine ("stelazine") in chronic schizophrenia. *Medical Journal of Australia.* 1961;48(1):776-780.
206. Wetzell H, Grunder G, Hillert A, et al. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology: a double blind controlled study comparing a selective D2 like antagonist to a mixed D1/D2 like antagonist. *Psychopharmacology.* 1998;137(3):223-232.

207. Wilson LG, Roberts RW, Gerber CJ, Johnson MH. Pimozide versus chlorpromazine in chronic schizophrenia - a 52 week double blind study of maintenance therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1982;43(2):62-65.
208. Wistedt B, Koskinen T, Thelander S, Nerdrum T, Pedersen V, Molbjerg C. Zuclophenthixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a double-blind multicentre study. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84(1):14-21.
209. Wolpert A, Sheppard C, Merlis S. Thiothixene, thioridazine, and placebo in male chronic schizophrenic patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1968;9(4):456-464.
210. Yazici AE, Yazici K, Taneli B, Tot S, Kanik A. The efficacy of olanzapine and risperidone in patients with schizophrenia: an open clinical study. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2002;12(3):115-120.
211. Zissis NP, Psaras M, Lyketsos G. Haloperidol decanoate, a new long-acting antipsychotic, in chronic schizophrenics - double-blind comparison with placebo. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1982;31(4):650-655.
212. Zuardi AW, Giampietro AC, Grassi ER, et al. Double-blind comparison between two forms of haloperidol - an oral preparation and a new depot decanoate in the maintenance of schizophrenic inpatients. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 1983;34(2):253-261.