UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

EVIDENCIA DEL USO DE ANTISICÓTICOS ATÍPICOS EN ESQUIZOFRENIA

Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública

Claudia Asenjo Lobos

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons: https://creativecommons.org/licenses/?lang=es

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license: https://creativecommons.org/licenses/?lang=en

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Tesis doctoral

EVIDENCIA DEL USO DE ANTISICÓTICOS ATÍPICOS EN ESQUIZOFRENIA

Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública

Doctoranda

Claudia Asenjo Lobos

Directora

Dra. Eva Madrid Aris

Tutor

Dr. Xavier Bonfill Cosp

Barcelona, septiembre 2025

“Nada en la vida debe ser temido, solamente comprendido. Ahora es el momento de comprender más, para temer menos.”

Marie Curie

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la realización de esta tesis.
A mi directora y equipo de investigación, por su orientación, apoyo y paciencia en cada etapa del proceso.
A mi familia, por su comprensión incondicional, aliento y amor constante.
Y a todas las personas que, de una u otra manera, contribuyeron a este trabajo, les extiendo mi gratitud más profunda.

Breve Presentación Personal

Mi nombre es Claudia Asenjo Lobos, Química Farmacéutica y Epidemióloga Clínica, formada en la Universidad de Concepción, con más de dieciséis años de experiencia en investigación clínica. A lo largo de mi trayectoria me he desempeñado en la planificación, ejecución y análisis de estudios clínicos, aplicando la metodología de investigación de manera transversal en diversas áreas del conocimiento en salud.

Actualmente desarrollo mi labor en la Universidad del Desarrollo, en el Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina (ICIM), a través del Centro de Estudios Clínicos (CeClin), donde combino la investigación con la docencia de pregrado y posgrado, contribuyendo a la formación de futuros profesionales de la salud.

Mi trabajo se ha centrado en la aplicación de metodologías de investigación, el desarrollo de ensayos clínicos y la integración de la medicina basada en evidencia (MBE)**,** promoviendo una mirada crítica y rigurosa en la práctica clínica.

Esta tesis doctoral representa la culminación de un proceso de aprendizaje y dedicación orientado a generar conocimiento con impacto clínico y social**,** reafirmando mi compromiso con el fortalecimiento de la investigación en salud en Chile y con la formación de profesionales capaces de enfrentar los desafíos actuales y futuros.

Conflicto de Interés

La autora de esta tesis declara no tener ningún conflicto de interés respecto al contenido del documento.

Tabla of Contenido

ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS 16
ALTERACIONES NEUROQUÍMICAS Y NEUROANATÓMICAS 22
DIAGNÓSTICO EN ESQUIZOFRENIA 23
ICD-11 Y DSM-5-TR: PRINCIPALES CAMBIOS 23
TABLA Nº 1: DIFERENCIAS ENTRE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN ESQUIZOFRENIA ENTRE DSM-5-TR E ICD-11. 24
IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO 25
DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL 25
ENFOQUES DIAGNÓSTICOS TRADICIONALES 25
AVANCES EN DIAGNÓSTICO MÉDICO 28
ABORDAJE TERAPÉUTICO 29
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO 35
CLOZAPINA 36
Historia *36*
Propiedades Farmacológicas *36*
Usos Terapéuticos *37*
Dosis en esquizofrenia *37*
Eventos adversos *38*
Evidencia *39*
RISPERIDONA 40
Historia *40*
Propiedades farmacológicas *40*
Usos terapéuticos *41*
Dosis en Esquizofrenia *42*
Eventos adversos *42*
Evidencia *43*
OLANZAPINA 44
Historia *44*
Propiedades Farmacológicas *44*
Usos Terapéuticos *45*
Dosis en esquizofrenia *46*
Eventos adversos *47*
Evidencia *47*
QUETIAPINA 48
Historia *48*
Propiedades Farmacológicas *49*
Usos Terapéuticos *49*
Dosis en esquizofrenia *50*
Eventos adversos *50*
Evidencia *51*
EVIDENCIA DE LA COMPARACIÓN DE CLOZAPINA CON RISPERIDONA, OLANZAPINA Y QUETIAPINA 52

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO 55

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 55
OBJETIVOS 55
METODOLOGÍA 55
CRITERIOS DE SELECCIÓN 56
DESENLACES 57
DESENLACES PRIMARIOS 57
DESENLACES SECUNDARIOS 58
TIEMPO DE SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN DEL RESULTADO 59
ANÁLISIS DE CERTEZA DE LA EVIDENCIA 60

MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS....60
EXTRACCIÓN Y GESTIÓN DE DATOS....61
EVALUACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD....66
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS E INVESTIGACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD....67
EVALUACIÓN DE SESGOS DE PUBLICACIÓN....67
SÍNTESIS DE DATOS....68
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD....68
CLOZAPINA VS RISPERIDONA....69
CLOZAPINA VS OLANZAPINA....107
CLOZAPINA VS QUETIAPINA....162

DISCUSIÓN....176

EFICACIA DE LA COMPARACIÓN DE CLOZAPINA VS RISPERIDONA, OLANZAPINA Y QUETIAPINA....178
Clozapina vs risperidona....178
Clozapina vs olanzapina....179
Clozapina vs quetiapina....180
EVENTOS ADVERSOS....180
Efectos metabólicos....180
Efectos Cardiacos....183
Síntomas extrapiramidales....184
Prolactina y efectos relacionados....186
Efectos hematológicos....187
Otros eventos adversos....189
Tolerabilidad y abandono....192
Desenlaces centrados en el paciente....193
Fotalezas y limitaciones del estudio....194
Implicancias para la Práctica....195
Implicaciones para la investigación....198

CONCLUSIONES....200

ANEXOS....219

RESUMEN EN ESPAÑOL

Antecedentes

La clozapina es altamente efectiva en el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente en casos resistentes al tratamiento, aunque su uso está limitado por el riesgo de trastornos graves de la sangre. Otros antipsicóticos atípicos como olanzapina, risperidona y quetiapina buscan ser efectivos con mejor tolerabilidad.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la clozapina en comparación con olanzapina, risperidona y quetiapina en la esquizofrenia y trastornos relacionados.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA) doble ciego para comparar la clozapina con risperidona, olanzapina y quetiapina en esquizofrenia y trastornos relacionados. La búsqueda se efectuó en el Registro de Estudios Basados en Ensayos del Cochrane *Schizophrenia Group*, sin restricción de idioma. Se evaluó el riesgo de sesgo (ROB1) y se analizaron los resultados utilizando riesgo relativo y diferencias de medias, con la calidad de la evidencia evaluada mediante el enfoque GRADE.

Resultados

Se incluyeron veintiún ECA doble ciego (n=1765 participantes): 10 ensayos que comparan la clozapina con la olanzapina (N=761), 10 con risperidona (N=941), y 1 con quetiapina (N=63). En general, los ROB1 se categorizaron como poco claros debido a la falta de reporte o reportes incompletos. La clozapina probablemente tiene poco o ningún efecto en la mejoría clínica global de acuerdo a según la escala Impresión Clínica Global (CGI) en el mediano plazo comparada con olanzapina (371 vs 386 por 1.000 pacientes; certeza muy baja). En contraste, clozapina podría aumentar la probabilidad de mejoría clínica en el corto plazo comparada con risperidona (600 vs 513 por 1.000; certeza baja).
La Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) no reveló diferencias en el estado mental entre clozapina vs los tres comparadores. Sin embargo, dado que estos desenlaces no fueron evaluados mediante el enfoque GRADE, no se ha establecido un juicio sobre la certeza de estos resultados.
Clozapina presentó puntuaciones significativamente más altas (peor evolución) en la subescala negativa del PANSS que olanzapina, sin embargo, no se ha establecido un juicio sobre la certeza de estos resultados mediante enfoque GRADE.
En cuanto al aumento de peso, clozapina mostró efectos similares a risperidona y olanzapina (certeza muy baja), y la evidencia es muy incierta frente a quetiapina.
En relación a los lípidos: la evidencia es muy incierta acerca de si clozapina aumenta los niveles de colesterol en comparación con risperidona (MD 7,7 mg/dl más alto; IC 95%: 23 más bajo a 38,4 más alto; certeza muy baja). Por otro lado, clozapina se asoció con niveles más altos de triglicéridos en comparación con olanzapina (DM 49,7 mg/dl; IC 95%: 7,2 a 91,5), este desenlace, no hay evaluación de certeza GRADE en este desenlace.

Clozapina se asoció con menos efectos extrapiramidales que risperidona. En comparación con quetiapina, clozapina podría aumentar el riesgo de constipación (645 vs 63 por 1.000; certeza baja) de somnolencia (613 vs 94 por 1.000; certeza baja) e hipersalivación (903 vs 31 por 1.000; certeza baja). En contraste, clozapina también presentó más sedación y convulsiones que risperidona, más constipación que olanzapina, y niveles de prolactina más bajos que olanzapina; sin embargo, estos desenlaces no fueron evaluados con GRADE.

Aproximadamente 30% de los pacientes abandonaron el estudio de manera los estudios comparados con olanzapina y risperidona. Clozapina podría tener poco o ningún efecto sobre el riesgo de deserción en comparación con olanzapina o risperidona, pero la certeza de la evidencia es baja, debido a limitaciones en el diseño de los estudios e imprecisión.

Otras diferencias en los EA fueron menos documentadas y deben ser replicadas. En general, la certeza de la evidencia en los 7 desenlaces evaluados mediante GRADE, fue calificada de muy baja a baja.

Conclusión

Aunque la clozapina es ampliamente considerada como el antipsicótico más efectivo, esta revisión muestra que probablemente tiene poco o ningún efecto en la mejoría clínica global frente a olanzapina y podría aumentar la mejoría a corto plazo frente a risperidona, pero con certeza baja a muy baja. No se observaron diferencias claras el estado mental global, sin embargo, en cuanto a los síntomas negativos, clozapina mostró puntuaciones más altas (peor evolución) en comparación con olanzapina, aunque este desenlace no fue evaluado con GRADE y, por lo tanto, no se estableció un juicio de certeza de la evidencia. En contraste, los hallazgos sobre seguridad evidencian que clozapina se diferencia en su perfil de eventos adversos, con mayores riesgos de constipación, somnolencia e hipersalivación frente a quetiapina, y otras diferencias frente a risperidona y olanzapina. Estos resultados resaltan que, más allá de su reputación histórica, la certeza de la evidencia disponible es limitada y los perfiles únicos de eventos adversos deben considerarse cuidadosamente en la toma de decisiones clínicas y en el cuidado centrado en el paciente.

Resumen en Catalán

Antecedents
La clozapina és altament efectiva en el tractament de l'esquizofrènia, especialment en casos resistents al tractament, tot i que el seu ús està limitat pel risc de trastorns greus de la sang. Altres antipsicòtics atípics com l'olanzapina, la risperidona i la quetiapina pretenen ser efectius amb una millor tolerabilitat.

Objectiu
Avaluar l'eficàcia i la seguretat de la clozapina en comparació amb l'olanzapina, la risperidona i la quetiapina en l'esquizofrènia i trastorns relacionats.

Metodologia
Es va dur a terme una revisió sistemàtica d'assaigs controlats aleatoritzats (ECA) doble cec per comparar la clozapina amb la risperidona, l'olanzapina i la quetiapina en esquizofrènia i trastorns relacionats. La cerca es va fer al Registre d'Estudis Basats en Assaigs del Cochrane Schizophrenia Group, sense restricció d'idioma. Es va avaluar el risc de biaix (ROB1) i es van analitzar els resultats utilitzant risc relatiu i diferències de mitjanes, amb la qualitat de l'evidència avaluada mitjançant l'enfocament GRADE.

Resultats
Es van incloure vint-i-un ECA doble cec (n = 1765 participants): 10 assaigs que comparen la clozapina amb l'olanzapina (N = 761), 10 amb risperidona (N = 941) i 1 amb quetiapina (N = 63). En general, els ROB1 es van categoritzar com a poc clars per manca d'informació o informes incomplets. La clozapina probablement té poc o cap efecte en la millora clínica global segons l'escala Impressió Clínica Global (CGI) a mitjà termini en comparació amb l'olanzapina (371 vs 386 per 1.000 pacients; certesa molt baixa). En canvi, la clozapina podria augmentar la probabilitat de millora clínica a curt termini en comparació amb la risperidona (600 vs 513 per 1.000; certesa baixa).

L'Escala de Síndrome Positiu i Negatiu (PANSS) no va mostrar diferències en l'estat mental entre clozapina i els tres comparadors. Tanmateix, com que aquests resultats no es van avaluar amb GRADE, no s'ha establert un judici sobre la certesa d'aquests resultats.

La clozapina va presentar puntuacions significativament més altes (pitjor evolució) en la subescala negativa de la PANSS que l'olanzapina; no obstant això, no s'ha establert un judici sobre la certesa d'aquest resultat mitjançant l'enfocament GRADE.

Quant a l'augment de pes, la clozapina va mostrar efectes similars a la risperidona i l'olanzapina (certesa molt baixa), i l'evidència és molt incerta respecte a la quetiapina.

Pel que fa als lípids: l'evidència és molt incerta sobre si la clozapina augmenta els nivells de colesterol en comparació amb la risperidona (DM 7,7 mg/dl més alt; IC 95%: 23 més baix a 38,4 més alt; certesa molt baixa). D'altra banda, la clozapina es va associar amb nivells més alts de triglicèrids en comparació amb l'olanzapina (DM 49,7 mg/dl; IC 95%: 7,2 a 91,5); aquest resultat no té una avaluació de certesa GRADE.

La clozapina es va associar amb menys efectes extrapiramidals que la risperidona. En comparació amb la quetiapina, la clozapina podria augmentar el risc de restrenyiment (645 vs 63 per 1.000; certesa baixa), somnolència (613 vs 94 per 1.000; certesa baixa) i hipersalivació (903 vs 31 per 1.000; certesa baixa). En canvi, la clozapina també va presentar més sedació i convulsions que la risperidona, més restrenyiment que l'olanzapina, i nivells de prolactina més baixos que l'olanzapina; tanmateix, aquests resultats no van ser avaluats amb GRADE.

Aproximadament un 30% dels pacients van abandonar l'estudi en els estudis comparats amb l'olanzapina i la risperidona. La clozapina podria tenir poc o cap efecte sobre el risc d'abandonament en comparació amb l'olanzapina o la risperidona, però la certesa de l'evidència és baixa, a causa de limitacions en el disseny dels estudis i la imprecisió.

Altres diferències en els EA van ser poc documentades i cal replicar-les. En general, la certesa de l'evidència en els 7 resultats avaluats amb GRADE va ser qualificada de molt baixa a baixa.

Conclusió

Tot i que la clozapina és àmpliament considerada com l'antipsicòtic més efectiu, aquesta revisió mostra que probablement té poc o cap efecte en la millora clínica global enfront de l'olanzapina i podria augmentar la millora a curt termini enfront de la risperidona, però amb una certesa baixa a molt baixa. No es van observar diferències clares en l'estat mental global; tanmateix, pel que fa als símptomes negatius, la clozapina va mostrar puntuacions més altes (pitjor evolució) en comparació amb l'olanzapina, encara que aquest resultat no va ser avaluat amb GRADE i, per tant, no es va establir un judici de certesa de l'evidència. En canvi, els resultats sobre seguretat mostren que la clozapina es diferencia en el seu perfil d'esdeveniments adversos, amb més riscos de restrenyiment, somnolència i hipersalivació enfront de la quetiapina, i altres diferències enfront de la risperidona i l'olanzapina. Aquests resultats ressalten que, més enllà de la seva reputació històrica, la certesa de l'evidència disponible és limitada i els perfils únics d'esdeveniments adversos s'han de considerar acuradament en la presa de decisions clíniques i en l'atenció centrada en el pacient.

Resumen en Inglés

Background
Clozapine is highly effective in the treatment of schizophrenia, particularly in treatment-resistant cases, although its use is limited by the risk of severe blood disorders. Other atypical antipsychotics such as olanzapine, risperidone, and quetiapine aim to provide effectiveness with improved tolerability.

Objective
To evaluate the efficacy and safety of clozapine compared with olanzapine, risperidone, and quetiapine in schizophrenia and related disorders.

Methods
A systematic review of double-blind randomized controlled trials (RCTs) was conducted to compare clozapine with risperidone, olanzapine, and quetiapine in schizophrenia and related disorders. The search was performed in the Cochrane Schizophrenia Group Trials Register with no language restrictions. Risk of bias (ROB1) was assessed, and outcomes were analyzed using risk ratios and mean differences; the certainty of the evidence was evaluated using the GRADE approach.

Results
Twenty-one double-blind randomized controlled trials (RCTs) were included (n=1,765 participants): 10 comparing clozapine with olanzapine (N=761), 10 with risperidone (N=941), and 1 with quetiapine (N=63). Overall, ROB1 assessments were mostly rated as unclear due to missing or incomplete reporting. Clozapine likely has little or no effect on global clinical improvement according to the Clinical Global Impression (CGI) scale at medium-term follow-up compared with olanzapine (371 vs 386 per 1,000 patients; very low certainty). In contrast, clozapine may increase the probability of short-term clinical improvement compared with risperidone (600 vs 513 per 1,000; low certainty).

The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) did not reveal differences in mental state between clozapine and the three comparators. However, because these outcomes were not assessed using the GRADE approach, no judgment on the certainty of this evidence has been established. Clozapine showed significantly higher (worse) scores on the PANSS negative subscale than olanzapine; however, the certainty of this finding has not been rated with GRADE.

Regarding weight gain, clozapine showed effects similar to risperidone and olanzapine (very low certainty), and the evidence is very uncertain versus quetiapine. For lipids, the evidence is very uncertain as to whether clozapine increases cholesterol levels compared with risperidone (MD 7.7 mg/dL higher; 95% CI: 23 lower to 38.4 higher; very low certainty). Conversely, clozapine was associated with higher triglyceride levels compared with olanzapine (MD 49.7 mg/dL; 95% CI: 7.2 to 91.5); the certainty of this outcome was not evaluated with GRADE.

Clozapine was associated with fewer extrapyramidal effects than risperidone. Compared with quetiapine, clozapine may increase the risk of constipation (645 vs 63 per 1,000; low certainty), drowsiness (613 vs 94 per 1,000; low certainty), and hypersalivation (903 vs 31 per 1,000; low certainty). In contrast, clozapine also showed more sedation and seizures than risperidone, more constipation than olanzapine, and lower prolactin levels than olanzapine; however, these outcomes were not evaluated with GRADE.

Approximately 30% of patients discontinued in studies comparing clozapine with olanzapine or risperidone. Clozapine may have little or no effect on the risk of discontinuation compared with olanzapine or risperidone, but the certainty of the evidence is low due to study design limitations and imprecision. Other differences in adverse events were less well documented and require replication. Overall, across the seven outcomes assessed with GRADE, the certainty of the evidence was rated from very low to low.

Conclusions

Although clozapine is widely regarded as the most effective antipsychotic, our review indicates that it likely has little or no effect on global clinical improvement versus olanzapine and may increase short-term improvement versus risperidone, but with low to very low certainty. No clear differences were observed in overall mental state; however, for negative symptoms, clozapine showed higher (worse) scores compared with olanzapine—an outcome not appraised with GRADE and therefore without a certainty rating. In contrast, the safety findings show that clozapine differs in its adverse-event profile, with higher risks of constipation, drowsiness, and hypersalivation compared with quetiapine, and additional differences versus risperidone and olanzapine. These results underscore that, beyond its historical reputation, the certainty of the available evidence is limited and clozapine's distinctive adverse-event profile should be carefully weighed in clinical decision-making and patient-centered care.

Justificación del estudio

Los antipsicóticos son el tratamiento de primera línea para las personas con esquizofrenia y trastornos relacionados [1, 2]. Existe una amplia gama de antipsicóticos disponibles, cada uno con diferentes niveles de efectividad clínica y perfiles de efectos secundarios. Por ello, se requieren revisiones sistemáticas que comparen directamente estos medicamentos para proporcionar evidencia de alta calidad que facilite el proceso de toma de decisiones tanto para los clínicos como para los usuarios de los servicios.

A pesar de la extensa investigación en farmacoterapia antipsicótica, la comparación directa entre la clozapina y otros antipsicóticos atípicos como la risperidona, olanzapina y quetiapina sigue siendo un tema de investigación activa. Se busca explorar cómo estos medicamentos impactan de manera diferencial los resultados clínicos, eventos adversos y la calidad de vida de los pacientes [3, 4].

La risperidona, olanzapina y quetiapina tienen amplio uso clínico [5, 6], perfil de eficacia y seguridad bien documentado, y su inclusión frecuente en guías clínicas [7, 8]. Otros antipsicóticos presentan menor frecuencia de uso, evidencia más limitada o indicaciones específicas que dificultan una comparación directa y homogénea.

El último análisis comparativo significativo, realizado en las una Revisión Sistemática Cochrane con metanálisis por Asenjo-Lobos et al. (2010)[9], no mostró diferencias concluyentes en la eficacia entre clozapina y risperidona. Sin embargo, se observó que la clozapina podría ser más efectiva que la risperidona, como lo sugiere una menor tasa de abandono debido a ineficacia en los pacientes tratados con clozapina. No obstante, la validez y aplicabilidad de estos hallazgos están limitadas debido a que la tasa de abandono en los ensayos clínicos incluidos fue superior al 40%, lo que debilita la solidez de los resultados. Asimismo, la comparación entre clozapina y olanzapina tampoco fue concluyente, debido a las altas tasas de abandono y la predominancia de estudios a corto plazo, lo que compromete la robustez y aplicabilidad de los hallazgos. En cuanto a la comparación con quetiapina, la revisión destacó las limitaciones de los estudios, principalmente por la inclusión de pocos ensayos, que eran a corto plazo y la reducida validez externa de los resultados debido a que la mayoría de los participantes pertenecían a poblaciones de China, lo que limita la aplicación de los resultados en otros contextos.

En el campo de la medicación psiquiátrica, donde las respuestas individuales pueden variar significativamente, es crucial realizar estudios a gran escala y con poblaciones diversas [10]. La mayoría de los ensayos incluidos en la revisión fueron a corto plazo, lo cual no es adecuado para evaluar tratamientos en una enfermedad crónica como la esquizofrenia. La búsqueda de Asenjo-Lobos en 2010 se realizó hace más de 10 años, y una actualización podría incluir nuevos estudios y proporcionar evidencia más robusta y útil. Antes de esta tesis, no se disponía de evidencia comparativa reciente y rigurosa —basada exclusivamente en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego— que evalúe de manera integral la eficacia, tolerabilidad y perfil de seguridad de clozapina frente a sus comparadores directos más frecuentemente utilizados en la práctica clínica: risperidona, olanzapina y quetiapina.
Además, persiste la incertidumbre y controversias respecto a diferencias en eficacia y al perfil de seguridad relativo entre estos medicamentos, especialmente en desenlaces cardiometabólicos, entre otros, que impactan la adherencia a los tratamientos con sus consecuencias en el deterioro de la sintomatología, recaídas y aumento de la carga en salud, lo cual limita la toma de decisiones clínicas informadas y basadas en evidencia. Asimismo, persisten controversias clínicas sobre las diferencias relativas en eficacia, particularmente en síntomas negativos, adherencia y tasas de recaída, así como en

el perfil de efectos adversos, especialmente en lo referido a desenlaces cardiometabólicos, hematológicos y neurológicos. Estos aspectos son cruciales no solo desde la perspectiva terapéutica, sino también por su impacto en la calidad de vida del paciente, la continuidad del tratamiento y el uso de recursos en salud. La falta de evidencia actualizada y de alta calidad limita la capacidad de clínicos y decisores para formular recomendaciones individualizadas y basadas en evidencia sólida.

En este contexto, una revisión sistemática actualizada y metodológicamente rigurosa permitiría sintetizar la mejor evidencia disponible, identificar brechas en el conocimiento, y orientar futuras investigaciones y políticas de salud pública en que permita orientar la elección terapéutica entre clozapina y sus comparadores directos más utilizados en la práctica clínica, como risperidona, olanzapina y quetiapina.

En un contexto donde la esquizofrenia representa una carga significativa para las personas afectadas, sus familias y el sistema de salud, esta revisión puede contribuir significativamente a mejorar los resultados clínicos, reducir efectos adversos prevenibles y apoyar decisiones compartidas entre profesionales de salud y pacientes

.

Marco Teórico

Esquizofrenia y trastornos relacionados

1.1. Definición y características clínicas

La esquizofrenia es un trastorno mental grave y crónico que se caracteriza principalmente por la presencia de psicosis, es decir, una pérdida de contacto con la realidad. Las manifestaciones clínicas incluyen alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, y conductas desorganizadas.
Este trastorno tiene un impacto profundo en la vida del individuo, afectando sus relaciones interpersonales, su capacidad para trabajar y su funcionamiento en la sociedad [11]. A continuación, se detallan sus principales manifestaciones clínicas y los trastornos relacionados.

1.1.1 Manifestaciones clínicas

La esquizofrenia se caracteriza por un síndrome psicótico , un estado mental en el que el individuo pierde el contacto con la realidad. Las alteraciones que se presentan son delirios, alucinaciones, desorganización del pensamiento (trastorno formal del pensamiento), comportamiento marcadamente desorganizado o catatónico y síntomas negativos [12, 13]:

Los síntomas positivos de la esquizofrenia [14], son los síntomas psicóticos:

- Alucinaciones: Las más comunes son las auditivas, donde los individuos escuchan voces que no están presentes. Estas voces pueden comentar sobre sus acciones, dar órdenes o hablar entre sí. Aunque menos frecuentes, también pueden ocurrir alucinaciones visuales, olfativas, gustativas o táctiles.
- Delirios: Son creencias firmes y falsas que el individuo mantiene a pesar de la evidencia contraria. Los delirios pueden ser de varios tipos, incluyendo:

  -Delirios persecutorios: La creencia de que uno está siendo acosado, perseguido o víctima de una conspiración.

  -Delirios de grandeza: La creencia de que uno tiene poderes especiales, es una figura famosa o ha sido elegido para una misión especial.

  -Delirios referenciales: La creencia de que comentarios, gestos o eventos cotidianos están dirigidos específicamente a uno mismo.

Otra característica es la **desorganización del pensamiento y del discurso**:

- Trastornos del pensamiento: Estos trastornos incluyen la desorganización del pensamiento, que se refleja en la forma en que la persona habla y razona. El discurso puede ser incoherente, con cambios bruscos de tema, o presentar lo que se denomina "bloqueo del pensamiento", donde la persona interrumpe abruptamente su discurso sin razón aparente.
- Comportamiento motor anormal: Incluye una amplia gama de comportamientos, desde la agitación psicomotora hasta una catatonia completa. La catatonia puede implicar una falta de respuesta a los estímulos externos, adopción de posturas extrañas, o movimientos repetitivos sin propósito.

Estos síntomas desorganizados son indicativos de una alteración profunda en los procesos cognitivos y emocionales del paciente con esquizofrenia, y su presencia se asocia con una mayor discapacidad funcional y un pronóstico más complicado.

Además de los síntomas psicóticos, los individuos con esquizofrenia a menudo presentan **síntomas negativos,** que representan una disminución o ausencia de funciones normales:

- Embotamiento afectivo: Se refiere a la reducción en la expresión de emociones. Los pacientes pueden mostrar una expresión facial plana o ausente, tener un tono de voz monótono y una falta de respuestas emocionales adecuadas.
- Anhedonia: Es la incapacidad para experimentar placer en actividades que normalmente serían placenteras, lo que lleva a una pérdida de interés en actividades sociales y recreativas.
- Alogia: Se manifiesta como un discurso empobrecido, tanto en términos de cantidad como de contenido. Los pacientes pueden responder con monosílabos o tener largos silencios durante las conversaciones.
- Avolición: Es la falta de motivación para iniciar y mantener actividades dirigidas a un objetivo, lo que resulta en un deterioro significativo en la capacidad para realizar tareas cotidianas como el cuidado personal o el trabajo.

Estos síntomas negativos a menudo contribuyen significativamente a la discapacidad asociada con la enfermedad [15]. Si bien los síntomas positivos o psicóticos son nucleares, últimamente los esfuerzos investigativos se han concentrado en el estudio de la fisiopatología y el manejo de la sintomatología negativa y cognitiva [16]. Por un lado, ambas esferas aportan significativamente al pronóstico de los pacientes, de modo comparable al impacto que tiene la sintomatología positiva; por otro, las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas son muy escasas en ambos ámbitos [12].

Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia son los que afectan la memoria, la atención y las funciones ejecutivas. Estos síntomas incluyen dificultades para concentrarse, problemas con la memoria de trabajo y la incapacidad para planificar y organizar actividades. Aunque menos visibles, los síntomas cognitivos son fundamentales para la funcionalidad diaria del paciente y son uno de los principales predictores de discapacidad a largo plazo. Los estudios recientes han identificado alteraciones en la actividad del córtex prefrontal dorsolateral y en la conectividad funcional de las redes frontoparietales como factores clave en la disfunción cognitiva observada en la esquizofrenia [13].

1.1.2 Trastornos relacionados con la esquizofrenia

Los trastornos relacionados con la esquizofrenia incluyen varias condiciones que comparten algunos síntomas con la esquizofrenia pero que no cumplen con todos los criterios diagnósticos de esta. De acuerdo con el DSM-5-TR (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición), los trastornos relacionados a la esquizofrenia se agrupan bajo la categoría de "Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia y Otros Trastornos Psicóticos"[15]. Estos incluyen:

a)Trastorno psicótico breve

Este trastorno se caracteriza por la aparición súbita de síntomas psicóticos, como delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, o comportamiento gravemente desorganizado o catatónico,

que duran al menos un día pero menos de un mes, con un eventual retorno completo al nivel de funcionamiento previo. Este trastorno es relativamente raro y a menudo se desencadena por eventos estresantes importantes. A diferencia de la esquizofrenia, el trastorno psicótico breve tiene una duración más corta, y los pacientes a menudo se recuperan completamente sin recurrencia.

b)Trastorno esquizofreniforme

El trastorno esquizofreniforme se caracteriza por la presencia de síntomas similares a los de la esquizofrenia, como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y comportamiento desorganizado. Sin embargo, la diferencia clave radica en la duración de los síntomas: estos deben estar presentes durante al menos un mes, pero no más de seis meses. Si los síntomas persisten más allá de este período, el diagnóstico suele evolucionar hacia esquizofrenia. El trastorno esquizofreniforme puede considerarse un diagnóstico provisional y requiere seguimiento para determinar si se convierte en esquizofrenia o si se resuelve sin progresar a una enfermedad crónica. En algunos casos, la intervención temprana y el tratamiento pueden prevenir la progresión hacia la esquizofrenia completa. El trastorno esquizofreniforme es considerado un diagnóstico intermedio entre el trastorno psicótico breve y la esquizofrenia.

c)Trastorno esquizoafectivo

El trastorno esquizoafectivo es un trastorno complejo que combina síntomas de la esquizofrenia, como alucinaciones y delirios, con trastornos del estado de ánimo, como depresión mayor o episodios maníacos del trastorno bipolar. Este trastorno presenta un desafío diagnóstico significativo debido a la superposición de síntomas psicóticos y afectivos. Para ser diagnosticado como trastorno esquizoafectivo, la persona debe experimentar un episodio significativo de alteración del estado de ánimo concurrente con los síntomas de esquizofrenia. Además, los síntomas psicóticos deben estar presentes durante al menos dos semanas en ausencia de episodios afectivos graves (depresivos o maniacos). Esta diferenciación es crucial, ya que el tratamiento y el pronóstico pueden diferir dependiendo de si el componente afectivo o psicótico es más prominente. Si bien el trastorno esquizoafectivo presenta una larga conceptualización a través de la tradición nosológica psiquiátrica del siglo XX y hoy por hoy es reconocido como una categoría clínica independiente de la esquizofrenia y los trastornos bipolares, no está exento de controversias respecto de su definición y ubicación en los actuales manuales diagnósticos [17].

d)Trastorno delirante

El trastorno delirante se distingue de la esquizofrenia por la naturaleza y la especificidad de sus síntomas. Los individuos con este trastorno experimentan delirios persistentes, pero a diferencia de la esquizofrenia, estos delirios son más plausibles y no están acompañados de otros síntomas significativos de psicosis, como alucinaciones o trastornos graves del pensamiento. Los delirios en este trastorno suelen estar enfocados en temas específicos como la persecución, los celos o la erotomanía, donde la persona cree, sin fundamento, que otra persona (generalmente de un estatus superior) está enamorada de ellos. Estos delirios, aunque persistentemente sostenidos, no afectan de manera generalizada la vida del individuo como ocurre en la esquizofrenia, lo que permite a algunas personas mantener una funcionalidad relativamente alta en otras áreas de su vida [18].

e)Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos

Este trastorno ocurre cuando los síntomas psicóticos son el resultado directo del uso de una sustancia o medicamento. Puede manifestarse durante la intoxicación, la abstinencia, o el uso crónico de la sustancia. Los síntomas pueden incluir delirios, alucinaciones, y comportamiento desorganizado, y el diagnóstico se basa en la temporalidad de los síntomas con el uso de la sustancia. Es crucial diferenciar este trastorno de otros trastornos psicóticos para asegurar un tratamiento adecuado y la eventual recuperación del paciente.

f)Trastorno psicótico debido a otra afección médica

En este trastorno, los síntomas psicóticos están directamente relacionados con una condición médica subyacente, como una lesión cerebral, enfermedades neurológicas, infecciones, o trastornos metabólicos. Los síntomas pueden ser similares a los observados en la esquizofrenia, pero la clave diagnóstica es la identificación de la condición médica causante. El tratamiento se centra en abordar la afección médica subyacente, lo que puede aliviar los síntomas psicóticos.

g)Trastorno esquizotípico de la personalidad

Este trastorno se caracteriza por un patrón de déficits sociales e interpersonales marcados por un malestar agudo y una capacidad reducida para las relaciones cercanas, así como por distorsiones cognitivas o perceptuales y comportamiento excéntrico. Aunque está relacionado con la esquizofrenia, el trastorno esquizotípico de la personalidad no incluye síntomas psicóticos completos como delirios o alucinaciones persistentes. Las personas con este trastorno pueden tener ideas de referencia, creencias raras o pensamientos mágicos, pero sin la pérdida completa de contacto con la realidad que se observa en la esquizofrenia [19].

Cada uno de estos presenta variaciones en la duración de los síntomas y la presencia de trastornos del estado de ánimo, lo que los distingue de la esquizofrenia clásica. Estos trastornos, aunque relacionados con la esquizofrenia, presentan características diagnósticas específicas que los diferencian entre sí, lo que requiere un enfoque clínico adaptado a cada caso para el manejo y tratamiento efectivos.

El modelo categorial del DSM-5, que define la esquizofrenia mediante la presencia de síntomas positivos, negativos y de desorganización, ha facilitado la estandarización diagnóstica en la práctica clínica y la investigación. Sin embargo, ha sido ampliamente cuestionado por su limitada capacidad para reflejar la complejidad del trastorno. Una de las críticas más relevantes es su baja sensibilidad para capturar la heterogeneidad clínica, dado que pacientes que cumplen con los mismos criterios pueden presentar perfiles sintomáticos, neurobiológicos y funcionales marcadamente distintos, lo que limita la utilidad pronóstica y terapéutica del diagnóstico [20]. A esto se suma una crítica de fondo relacionada con la escasa validez neurobiológica del sistema: los subtipos definidos categorialmente no se corresponden con biomarcadores consistentes, lo que dificulta avanzar hacia una psiquiatría de base mecanicista y personalizada [21]. A partir de lo anterior, han surgido propuestas alternativas como la de Research Domain Criteria (RDoC) https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc , un modelo dimensional formulado por el National Institute of Mental Health (NIMH) de Estados Unidos, que establece un marco psicopatológico más cercano a la biología. El RDoC establece una serie de dimensiones caracterizadas por ser mensurables y estar relacionadas con los mecanismos subyacentes de la enfermedad, tomando en consideración dos aspectos fundamentales en los trastornos psiquiátricos: el neurodesarrollo y las plasticidad neuronal [16]. Esto último es fundamental en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, en donde el componente biológico es

predominante. De esta manera, los modelos dimensionales alternativos a los modelos psicopatológicos descriptivos y categoriales (por ejemplo, DSM, ICD) facilitarían el estudio de las bases biológicas de los trastornos mentales y permitirían diseccionar fenotipos complejos como la esquizofrenia en dimensiones clínicas reductibles y más susceptibles a intervenciones terapéuticas de mayor precisión. No obstante, la mayor parte de la investigación epidemiológica en psiquiatría se orienta de acuerdo con los criterios del DSM o del ICD.

La esquizofrenia y sus trastornos relacionados son enfermedades complejas que requieren un enfoque integral para su diagnóstico y tratamiento, considerando tanto los síntomas psicóticos como los negativos, así como la posibilidad de la presencia de trastornos del estado de ánimo o delirios específicos. La correcta identificación y diferenciación de estos trastornos es crucial para ofrecer un tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PREVALENCIA Y CARGA GLOBAL DE LA ENFERMEDAD

A nivel mundial, se estima que la esquizofrenia afecta a aproximadamente 24 millones de personas, lo que equivale a 1 de cada 300 individuos [22]. Este trastorno mental no solo tiene un impacto devastador en los individuos que lo padecen, sino también en sus familias y la sociedad en general. La esquizofrenia es una de las principales causas de discapacidad debido a su naturaleza crónica. El funcionamiento psicosocial, educación y empleo se ve afectada. Las personas con esquizofrenia enfrentan dificultades significativas para mantener una vida laboral y social activa, lo que contribuye a su marginación social y económica [23, 24]. La cronicidad de la enfermedad requiere un tratamiento a largo plazo, que incluye medicamentos antipsicóticos, terapias psicosociales, y cuidados continuos de salud mental [25].

La carga de la esquizofrenia no se limita a la discapacidad física y mental que provoca. También implica costos económicos elevados tanto para los individuos afectados como para los sistemas de salud y las economías nacionales [26, 27] . Estos costos incluyen no solo los gastos directos en atención médica continua, como hospitalizaciones y tratamiento farmacológico, sino también los costos indirectos derivados de la pérdida de productividad, el desempleo crónico, y la necesidad de apoyo social permanente [27, 28]. Además, el estigma asociado a la esquizofrenia exacerba el aislamiento social de los pacientes y sus familias, lo que a su vez incrementa la carga emocional y financiera [29].

La calidad de vida suele estar reducida respecto a la población general, influida por síntomas negativos y cognitivos, comorbilidades y factores psicosociales. Metanálisis recientes confirman una calidad de vida sustancialmente menor en esquizofrenia frente a controles sanos, y estudios contemporáneos vinculan peor calidad de vida con autoestigma, menor apoyo social y mayor número de hospitalizaciones, reforzando la necesidad de abordajes psicosociales integrales [30].

Además de la mortalidad por causas naturales, el riesgo de conducta suicida es elevado. En grandes bases de datos clínicas, las personas con esquizofrenia muestran riesgo de suicidio especialmente alto en adultos jóvenes, lo que exige estrategias preventivas proactivas (detección de ideación, comorbilidad por uso de sustancias, intervenciones familiares) [31]. Metanálisis sobre suicidabilidad describen tasas altas de ideación suicida (≈ 34–35 %), lo que respalda la evaluación sistemática del riesgo a lo largo del curso del trastorno [32].

Estudios epidemiológicos han demostrado que, aunque la prevalencia de la esquizofrenia y los trastornos relacionados es relativamente estable en diferentes culturas, la expresión de los síntomas y el curso de la enfermedad pueden variar, influenciados por factores socioeconómicos, culturales, y ambientales. Factores como la genética, el entorno social, y el acceso a los servicios de salud mental influyen en la manifestación y el curso de la enfermedad [33]. En algunas regiones, la falta de recursos y servicios de salud mental adecuados agrava la situación de los pacientes, quienes a menudo no reciben el tratamiento necesario [34-36].

TEORÍAS ETIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo cuya etiología aún no se comprende completamente. En los últimos siete años, las investigaciones han avanzado significativamente en la identificación de los factores de riesgo y las teorías etiológicas, que apuntan a una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales y neurobiológicos.

Factores genéticos

La esquizofrenia es una enfermedad con una alta heredabilidad, cercana al 80%. Esto quiere decir que los factores genéticos tienen mayor relevancia que los factores ambientales para explicar el trastorno. Existen múltiples variantes genéticas a lo largo de todo el genoma con efectos pequeños y moderados sobre el fenotipo [37]. Algunos polimorfismos y mutaciones aportan un riesgo mayor. Tal es el caso de las variantes en DISC1 (Disrupted in Schizophrenia 1), que se ha relacionado con alteraciones en la estructura y la función cerebral, particularmente en la corteza prefrontal, una región clave en la regulación del comportamiento y la cognición [38, 39]. Además, el gen NRG1 (Neuregulina 1) ha sido implicado en la regulación de la sinapsis y la plasticidad neuronal, procesos que son fundamentales para el funcionamiento cerebral normal y que están alterados en la esquizofrenia [40].

Factores ambientales

Los factores ambientales también juegan un papel crucial en la etiología de la esquizofrenia. Los estudios recientes han destacado la influencia de factores como la adversidad en la infancia, el uso de sustancias, y la exposición a situaciones de estrés crónico. Estos factores pueden actuar como desencadenantes en individuos con predisposición genética, exacerbando la vulnerabilidad al trastorno. Además, factores como la urbanización, la migración y el estatus de minoría étnica han sido identificados como factores de riesgo adicionales, posiblemente debido al aumento del estrés psicosocial que estas condiciones conllevan [41].

La interacción entre los factores genéticos y ambientales es un área de gran interés. Se ha sugerido que la esquizofrenia podría resultar de la interacción de múltiples genes de susceptibilidad y factores ambientales específicos [42]. Por ejemplo, estudios en modelos animales han demostrado que la exposición prenatal a infecciones virales puede alterar el desarrollo cerebral, aumentando el riesgo de esquizofrenia en la descendencia, especialmente en individuos con ciertos polimorfismos genéticos [43].

ALTERACIONES NEUROQUÍMICAS Y NEUROANATÓMICAS

La neuroquímica de la esquizofrenia ha sido objeto de extensas investigaciones, y se ha identificado que las disfunciones en la transmisión dopaminérgica son un factor clave. La hipótesis dopaminérgica sigue siendo una de las teorías predominantes, sugiriendo que un exceso de actividad dopaminérgica en las vías mesolímbicas del cerebro está asociado con los síntomas positivos de la esquizofrenia, como las alucinaciones y los delirios [44]. Recientemente, estudios han demostrado que las alteraciones en el metabolismo de la dopamina en el estriado son cruciales para el desarrollo de la psicosis en pacientes esquizofrénicos. La investigación actual sugiere que la disfunción dopaminérgica no solo implica un exceso de dopamina, sino también una regulación anómala de esta en regiones específicas del cerebro. En particular, se ha demostrado que la disfunción dopaminérgica presináptica en el estriado es un mediador clave de la psicosis, lo que sugiere que las anomalías en la liberación de dopamina presináptica pueden desencadenar los episodios psicóticos en estos pacientes [45].

Disfunción del receptor NMDA

Además de las alteraciones en la transmisión dopaminérgica, la disfunción en la señalización del glutamato**,** especialmente a través del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), ha surgido como un componente clave en la patofisiología de la esquizofrenia [46, 47]. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, y su señalización adecuada es crucial para procesos como el aprendizaje, la memoria y la plasticidad sináptica. El receptor NMDA es un subtipo específico de receptor de glutamato que desempeña un papel central en la modulación de la plasticidad sináptica y la memoria. La hipofunción del receptor NMDA se ha vinculado directamente con los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, que incluyen anhedonia, alogia, déficits en la memoria de trabajo y dificultades en el procesamiento de la información [48].

La hipótesis NMDA sugiere que una disminución en la función del receptor NMDA en ciertas regiones cerebrales puede conducir a una excitotoxicidad, afectando la conectividad y la eficiencia de las redes neuronales [49, 50]. Esta disfunción podría alterar la sincronización de las neuronas y el equilibrio entre la excitación e inhibición neuronal, factores que son críticos para la cognición y el comportamiento adaptativo. La disfunción NMDA también podría contribuir a la hiperdopaminergia en el sistema mesolímbico, exacerbando los síntomas positivos de la esquizofrenia, como las alucinaciones y los delirios[50].

Disfunción de interneuronas GABAérgicas corticales

Sugiere que la disfunción de interneuronas GABAérgicas corticales (especialmente las que expresan parvalbúmina) es clave. Estas alteraciones reducen la inhibición cortical sobre las neuronas glutamatérgicas. Contribuyen al desequilibrio E/I en la corteza prefrontal, afectando las funciones cognitivas y emocionales. Se basa en estudios post mortem y espectroscopia de resonancia magnética que muestran niveles reducidos de GABA en corteza prefrontal de pacientes [51].

Modelo integrado de disfunción de circuito (modelo actual más aceptado)

Integra las tres teorías anteriores. Propone que la hipofunción NMDA lleva a deficiencia GABAérgica generando hiperactividad glutamatérgica. Esta hiperactividad glutamatérgica sobreestimula la actividad

dopaminérgica estriatal, desencadenando síntomas psicóticos. También explica los síntomas cognitivos y negativos a través de disfunciones locales en corteza prefrontal [52].

Alteraciones neuroanatómicas

En cuanto a las alteraciones neuroanatómicas, la neuroimagen ha revelado cambios estructurales significativos en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. Uno de los hallazgos más consistentes es la reducción del volumen de la materia gris, especialmente en el hipocampo, la corteza prefrontal y el tálamo. Estas regiones están implicadas en funciones como la memoria, la regulación emocional y el procesamiento sensorial, lo que podría explicar muchas de las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia [53]

Además, se han observado alteraciones en la conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales, lo que sugiere que la esquizofrenia puede ser en parte un trastorno de la conectividad neuronal [54]. Estos cambios en la conectividad podrían estar relacionados con los síntomas disociativos y las dificultades en la integración de la información sensorial que se observan en la enfermedad [55].

Las bases neurobiológicas de la esquizofrenia implican una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales, neuroquímicos y neuroanatómicos. A pesar de los avances significativos en la última década, la comprensión completa de estos mecanismos sigue siendo un desafío, lo que subraya la necesidad de continuar la investigación en este campo para desarrollar intervenciones más efectivas.

DIAGNÓSTICO EN ESQUIZOFRENIA

El diagnóstico de la esquizofrenia ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, con criterios cada vez más refinados que buscan mejorar la precisión y la validez del diagnóstico. En los últimos cinco años, los cambios más notables han involucrado la adopción de nuevas ediciones de los principales sistemas de clasificación diagnóstica, como la ICD-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades)[56] y el DSM-5-TR (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales)[15]. Estos cambios reflejan una comprensión más profunda de la esquizofrenia como un espectro de trastornos con una amplia variedad de presentaciones clínicas

ICD-11 y DSM-5-TR: principales cambios

Uno de los desarrollos clave en los criterios diagnósticos recientes es la transición de la ICD -10 a la ICD -11, que se implementó oficialmente en 2022. En la ICD -11, los criterios para la esquizofrenia han sido simplificados, con una reducción en la preponderancia de los subtipos de esquizofrenia (como paranoide, hebefrénica, catatónica, etc.), que eran prominentes en la ICD -10. Esta decisión se basa en la evidencia de que los subtipos no son lo suficientemente consistentes ni estables a lo largo del tiempo para justificar su uso en la práctica clínica. En lugar de ello, la ICD -11 se enfoca en una evaluación más integrada de los síntomas psicóticos, negativos y cognitivos, y considera el curso de la enfermedad, lo que permite una descripción más personalizada del trastorno [57].

Por otro lado, el DSM-5 [58]**,** adoptado en 2013, también hizo modificaciones significativas que siguen vigentes en la actualidad con la versión DSM-5 TR. El DSM-5 eliminó los subtipos de esquizofrenia [59]. Este manual enfatiza una presentación clínica basada en un conjunto de síntomas clave: delirios,

alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento altamente desorganizado o catatónico, y síntomas negativos como aplanamiento afectivo y anhedonia. Para un diagnóstico de esquizofrenia, el DSM-5 requiere la presencia de al menos dos de estos síntomas durante un período significativo de tiempo en un mes, y al menos uno de los síntomas debe ser delirios, alucinaciones o discurso desorganizado [57].

En el DSM-5-TR, los criterios diagnósticos para la esquizofrenia han experimentado algunas aclaraciones, aunque los criterios fundamentales permanecen consistentes con los del DSM-5. Una de las actualizaciones notables en el DSM-5-TR incluye descripciones textuales mejoradas para aclarar mejor los síntomas y las características diagnósticas de la esquizofrenia. Además, el DSM-5-TR se ha centrado en incorporar consideraciones relacionadas con factores culturales y sociales que pueden influir en la presentación y diagnóstico de la esquizofrenia [15].

El refinamiento de los criterios diagnósticos en ambos sistemas ha sido impulsado por la necesidad de mejorar la precisión diagnóstica, reducir el estigma asociado con los subtipos menos claros y proporcionar una mejor base para la investigación clínica. Estos cambios también reflejan un esfuerzo por captar la complejidad y la diversidad de las manifestaciones de la esquizofrenia, reconociendo que se trata de un trastorno heterogéneo que no se ajusta fácilmente a las categorías rígidas [57].

Criterio	DSM-5-TR	ICD -11
Nombre del trastorno	Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	Espectro de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios
Esquizofrenia	Criterios diagnósticos precisos con duración ≥6 meses, síntomas activos ≥1 mes	Síntoma nuclear requerido; duración mínima de 1 mes. Sin subtipos
Síntomas nucleares	Delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento desorganizado o catatónico, síntomas negativos	Síntomas positivos, Síntomas negativos, Síntomas depresivos, Síntomas maniacos, Síntomas psicomotores, Alteraciones cognitivas
Duración mínima de síntomas psicóticos	6 meses (síntomas activos ≥1 mes)	1 mes
Subtipos de esquizofrenia	Eliminados	Eliminados
Evaluación dimensional	Sí, con dominios de síntomas (positivos, negativos, cognitivos, etc.)	Especificadores clínicos para síntomas prominentes
Especificadores culturales	Énfasis en consideraciones culturales, contextuales y sociales	Incluye aspectos culturales, pero menos desarrollado que DSM
Uso clínico	Uso clínico en EE. UU. e investigación	Uso global, especialmente en salud pública
Base nosológica	Categorial y descriptivo, con criterios clínicos estandarizados	Funcional y clínica, con especificadores
Acceso abierto	De uso restringido (APA)	Acceso libre (OMS)

Tabla nº 1: Diferencias entre los criterios diagnósticos en esquizofrenia entre DSM-5-TR e ICD-11.

Impacto del Diagnóstico Temprano

El diagnóstico temprano de la esquizofrenia es fundamental para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. En los últimos siete años, la investigación ha subrayado la importancia de identificar y tratar la esquizofrenia en sus etapas iniciales, antes de que los síntomas psicóticos se consoliden. Estudios han demostrado que la intervención temprana, incluso antes de la manifestación completa de la psicosis, puede retrasar o prevenir la transición a un trastorno psicótico completo, lo que a su vez puede mitigar el deterioro funcional y cognitivo a largo plazo [60, 61].

El diagnóstico temprano permite la implementación de tratamientos farmacológicos y psicosociales que son más efectivos cuando se inician en las fases prodrómicas o durante el primer episodio psicótico [62, 63]. La intervención temprana está asociada con una mayor probabilidad de remisión de los síntomas, menor riesgo de recaídas y una mejor adaptación social y ocupacional [64]. Además, el diagnóstico precoz puede reducir la carga económica y social de la esquizofrenia, disminuyendo los costos asociados con la hospitalización recurrente y el apoyo a largo plazo necesario para los pacientes que desarrollan una forma crónica de la enfermedad [65].

Dificultades en el Diagnóstico Diferencial

A pesar de los avances en la comprensión de la esquizofrenia, el diagnóstico diferencial de esta enfermedad sigue siendo un desafío significativo para los clínicos. La esquizofrenia comparte síntomas con varios otros trastornos mentales, como el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo y los trastornos del espectro autista, lo que puede llevar a diagnósticos erróneos o atrasos en el diagnóstico [66-68]. La ausencia de biomarcadores específicos para la esquizofrenia complica aún más este proceso, haciendo que los clínicos dependan principalmente de las evaluaciones clínicas y los criterios diagnósticos, que pueden ser subjetivos y varían entre profesionales [69] .

Las dificultades en el diagnóstico diferencial también se ven exacerbadas por la heterogeneidad clínica de la esquizofrenia. Los pacientes pueden presentar una amplia gama de síntomas, desde alucinaciones y delirios hasta síntomas negativos como la anhedonia y el aplanamiento afectivo, que pueden superponerse con los síntomas de otros trastornos mentales. Esta superposición sintomática requiere un enfoque diagnóstico cuidadoso y, a menudo, un seguimiento longitudinal para observar la evolución de los síntomas y ajustar el diagnóstico en consecuencia [70].

Además, la estigmatización asociada con el diagnóstico de esquizofrenia puede llevar a la resistencia tanto de los pacientes como de sus familias para aceptar el diagnóstico [71], lo que complica aún más el proceso de evaluación y tratamiento. Los esfuerzos recientes en la investigación se han centrado en mejorar las herramientas diagnósticas, como la inclusión de evaluaciones neurocognitivas y el uso de neuroimagen, para aumentar la precisión diagnóstica y diferenciar mejor la esquizofrenia de otros trastornos psiquiátricos [72]

Enfoques Diagnósticos Tradicionales

Los enfoques diagnósticos tradicionales en psiquiatría han sido pilares fundamentales en la identificación y tratamiento de trastornos mentales. A pesar de los avances en neurociencia y tecnología, la historia clínica detallada, las entrevistas clínicas y las evaluaciones psicológicas y psicométricas siguen siendo componentes esenciales en el proceso diagnóstico. En los últimos siete

años, la investigación ha destacado la importancia de estos enfoques en un contexto en el que se busca combinar métodos tradicionales con nuevas herramientas diagnósticas.

Historia Clínica y Entrevista

La historia clínica sigue siendo la base del diagnóstico psiquiátrico. Una historia clínica completa proporciona información sobre el desarrollo de la enfermedad, antecedentes familiares, factores de riesgo, y la evolución de los síntomas. Este enfoque permite a los clínicos establecer un contexto más amplio para comprender el trastorno mental del paciente, identificar patrones y determinar posibles desencadenantes. La entrevista clínica, por su parte, es crucial para explorar en profundidad la experiencia subjetiva del paciente, permitiendo la evaluación de síntomas como delirios, alucinaciones, estado de ánimo y cognición.

En los últimos años, se ha puesto un énfasis creciente en la necesidad de mejorar la precisión de las entrevistas clínicas mediante la capacitación continua de los clínicos en técnicas de entrevista estructuradas y semi-estructuradas [73]. Estas herramientas buscan reducir la variabilidad interevaluador y mejorar la confiabilidad diagnóstica. Estudios recientes han demostrado que, cuando se combinan con escalas de evaluación estandarizadas, las entrevistas clínicas pueden mejorar significativamente la identificación de trastornos psiquiátricos complejos [74] .

Cuestionarios Estructurados

Los cuestionarios estructurados son esenciales en la investigación y diagnóstico de la esquizofrenia, ya que proporcionan una metodología sistemática para evaluar los síntomas y asegurar que se cumplan todos los criterios diagnósticos necesarios. Estos instrumentos han sido desarrollados y validados a lo largo de años de investigación, y su uso está extendido tanto en entornos clínicos como en estudios epidemiológicos.

A)Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM (SCID-5)[75, 76]

Uno de los instrumentos diagnósticos más reconocidos históricamente es la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM (SCID-I), diseñada originalmente para el DSM-IV y utilizada extensamente tanto en investigación como en la práctica clínica para evaluar de manera estandarizada trastornos mentales graves, incluida la esquizofrenia. Con la publicación del DSM-5, este instrumento evolucionó hacia la SCID-5, disponible en diferentes versiones (clínica, investigación y ensayos clínicos), lo que ha permitido una mayor flexibilidad y precisión diagnóstica. En la actualidad, la SCID-5 se encuentra actualizada y alineada con los criterios del DSM-5-TR (2022), manteniendo su estatus como herramienta de referencia en el diagnóstico estructurado, al tiempo que incorpora las modificaciones más recientes en los criterios diagnósticos y asegura consistencia con los estándares internacionales vigentes.

B)ESQUIZO-Q[77]

Otro instrumento destacado es el ESQUIZO-Q, un cuestionario diseñado específicamente para la valoración del "alto riesgo" de psicosis y síntomas esquizotípicos en adolescentes y adultos jóvenes. Este cuestionario es particularmente útil en estudios epidemiológicos y de detección temprana, ya que permite identificar individuos que podrían beneficiarse de intervenciones preventivas. El ESQUIZO-

Q ha mostrado adecuadas propiedades psicométricas, lo que lo convierte en una herramienta valiosa para la investigación y la práctica clínica en poblaciones jóvenes con riesgo de desarrollar esquizofrenia [78].

C)Cuestionarios de Evaluación de Calidad de Vida

Además de la evaluación de síntomas, los cuestionarios estructurados también se utilizan para medir la calidad de vida en pacientes con esquizofrenia. Instrumentos como el WHOQOL-BREF ***[79]***, desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, permiten evaluar el impacto de la esquizofrenia en diferentes aspectos de la vida del paciente, incluyendo el bienestar físico, psicológico y social. Estos cuestionarios son esenciales para comprender cómo la enfermedad afecta la vida diaria de los pacientes y para evaluar la efectividad de las intervenciones terapéuticas desde una perspectiva más holística.

Estos instrumentos no solo permiten una evaluación precisa y estandarizada de los síntomas, sino que también facilitan la detección temprana y la medición del impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes.

Evaluación Psicológica y Psicométrica

La evaluación psicológica y psicométrica complementa la historia clínica y la entrevista al proporcionar datos objetivos sobre el funcionamiento cognitivo, emocional y conductual del paciente. Estas evaluaciones incluyen pruebas de inteligencia, escalas de depresión y ansiedad, y cuestionarios de personalidad, entre otros [80]. En los últimos siete años, la investigación ha subrayado la utilidad de las evaluaciones psicométricas en la identificación de perfiles cognitivos específicos que pueden estar asociados con diferentes trastornos mentales, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y los trastornos de ansiedad [81-83].

Para su diagnóstico y seguimiento, las escalas y pruebas psicométricas juegan un papel crucial, proporcionando un marco estructurado para evaluar la severidad de los síntomas y el impacto de la enfermedad en la vida diaria del paciente. A continuación se describen las mas utilizadas:

<u>Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)[84]</u>

Una de las herramientas más reconocidas y utilizadas en la evaluación de la esquizofrenia es la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS). Esta escala se diseñó para cuantificar la gravedad de los síntomas positivos (como alucinaciones y delirios) y negativos (como el aplanamiento afectivo y la anhedonia) que son característicos de la esquizofrenia. La PANSS no solo es utilizada en contextos clínicos para guiar el tratamiento, sino que también es una herramienta fundamental en la investigación psiquiátrica, permitiendo la comparación de la eficacia de diferentes intervenciones terapéuticas.

<u>Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS)[85]</u>

Otra herramienta ampliamente empleada es la Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS, por sus siglas en inglés). Esta escala evalúa 18 síntomas comunes en trastornos psicóticos, como la esquizofrenia, y es particularmente útil para medir el cambio en el estado del paciente durante el tratamiento. La BPRS es una herramienta flexible que puede ser adaptada según las necesidades

específicas del contexto clínico, lo que la convierte en una opción preferida para muchas evaluaciones iniciales [2].

Escala de Evaluación de la Conducta (CGI)[86]

La Escala de Evaluación Global de la Conducta (*Clinical Global Impression* CGI, por sus siglas en inglés) es otra prueba clásica utilizada en la evaluación de la esquizofrenia. Aunque más general que la PANSS o la BPRS, la CGI proporciona una evaluación rápida del estado general del paciente y del cambio clínico durante el tratamiento. Esta escala es especialmente útil en situaciones donde se necesita una evaluación rápida del progreso del paciente y se combina con frecuencia con otras escalas más detalladas para obtener una visión completa del estado del paciente.

Escala de Evaluación de la Esquizofrenia de Calgary (CASS)[87]

Diseñada específicamente para evaluar los síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia. La depresión es una comorbilidad común en la esquizofrenia, y su identificación precisa es crucial, ya que los síntomas depresivos pueden superponerse con los síntomas negativos de la enfermedad, como la anhedonia y la falta de motivación. La CASS permite a los clínicos y a los investigadores diferenciar entre estos síntomas, lo cual es esencial para determinar el enfoque terapéutico más adecuado.

Si bien estas herramientas son ampliamente reconocidas y utilizadas, no están exentas de limitaciones. La subjetividad en la interpretación de las respuestas y la necesidad de personal capacitado para administrarlas correctamente son algunas de las desventajas que se han señalado [88]. Además, la variabilidad cultural puede afectar la validez de estas escalas cuando se aplican en diferentes contextos geográficos y étnicos [89], lo que subraya la importancia de adaptaciones y validaciones continuas en poblaciones diversas.

Además, se han evaluado el uso de evaluaciones basadas en computador, como pruebas neuropsicológicas computarizadas, que ofrecen la ventaja de la estandarización y la reducción del sesgo del evaluador. Estas pruebas permiten una estandarización más rigurosa y reducen el sesgo del evaluador, mejorando así la fiabilidad de los resultados. Herramientas como estas han demostrado ser útiles en la identificación de síntomas psicóticos [90, 91], que son característicos de la esquizofrenia. Sin embargo, aún no se han implementado masivamente probablemente debido a su costo y a la falta de evidencia.

En resumen, los enfoques diagnósticos tradicionales siguen siendo fundamentales en la práctica clínica moderna. Aunque la tecnología y la neurociencia ofrecen nuevas herramientas, la historia clínica, la entrevista y las evaluaciones psicométricas continúan proporcionando una base sólida para el diagnóstico preciso de los trastornos mentales. La combinación de estos enfoques tradicionales con métodos contemporáneos representa la mejor práctica para un diagnóstico comprensivo y preciso.

Avances en el Diagnóstico Médico

En los últimos años, el diagnóstico de la esquizofrenia ha experimentado avances significativos gracias a la integración de técnicas de neuroimagen, biomarcadores biológicos y hallazgos en genética y epigenética. La resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET) han permitido identificar alteraciones estructurales y funcionales, especialmente en la corteza

prefrontal dorsolateral y el lóbulo frontal, así como en la conectividad neuronal y el metabolismo cerebral, respaldando hipótesis como la hipofrontalidad y el hiperdopaminergismo [92, 93]. Paralelamente, se han identificado biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo, como proteínas relacionadas con el metabolismo del glutamato, citocinas proinflamatorias y metabolitos del estrés oxidativo, que permiten una detección más temprana y personalizada [94, 95]. A nivel genético, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han señalado genes como el C4 implicado en la poda sináptica, mientras que en el ámbito epigenético se ha evidenciado el papel de la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los microARNs en la regulación génica influida por factores ambientales [96, 97]. En conjunto, estos avances están revolucionando el enfoque diagnóstico hacia una medicina más precisa, temprana y personalizada en esquizofrenia.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo que requiere un abordaje multidimensional para su tratamiento efectivo. La investigación ha proporcionado nuevos enfoques y una mejor comprensión de las estrategias terapéuticas, incluyendo tratamientos farmacológicos, terapias psicológicas, y la importancia de las intervenciones sociales y la rehabilitación.

Terapias psicológicas

Las terapias psicológicas, particularmente la terapia cognitivo-conductual (TCC), han demostrado ser efectivas en la reducción de la gravedad de los síntomas positivos y negativos, así como en la mejora del funcionamiento general y la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia [98]. La TCC se ha enfocado en ayudar a los pacientes a desarrollar estrategias de afrontamiento y a reducir las creencias delirantes y las alucinaciones a través de la reestructuración cognitiva y la exposición gradual a situaciones temidas. Un meta-análisis de 28 ensayos clínicos aleatorizados que combina TCC con cuidado estándar, presenta beneficios en términos de mejora de síntomas de esquizofrenia y síntomas depresivos, estado global y funcionamiento [99]. Además, se están explorando terapias basadas en la aceptación y compromiso (ACT) [100] y la terapia metacognitiva, las cuales han mostrado beneficios en la mejora del control de síntomas y la autopercepción del paciente [101].

Intervenciones sociales y rehabilitación

Las intervenciones sociales y los programas de rehabilitación son componentes críticos en el tratamiento integral de la esquizofrenia. Los enfoques psicosociales, que incluyen programas de rehabilitación vocacional, entrenamiento en habilidades sociales y apoyo comunitario, han demostrado mejorar la integración social y reducir la discapacidad asociada con la esquizofrenia [102]. Recientemente, se ha destacado el papel de la terapia ocupacional tanto individualizada como grupal en la rehabilitación cognitiva en esquizofrenia, ayudando a los pacientes a desarrollar y mantener habilidades esenciales para la vida diaria [103]. Además, las intervenciones familiares, que educan y apoyan a los miembros de la familia en el manejo de la enfermedad, han mostrado ser efectivas para mejorar los resultados a largo plazo y reducir el riesgo de recaída [104]

Existen otras intervenciones complementarias que han sido exploradas en el tratamiento de la esquizofrenia:

Psicoeducación: Este enfoque se centra en educar a los pacientes y sus familias sobre la naturaleza de la esquizofrenia, las opciones de tratamiento y las estrategias de afrontamiento. La psicoeducación en pacientes con esquizofrenia parece efectiva para reducir recaídas, rehospitalizaciones y mejorar la adherencia al tratamiento. También se asocia a una mejor calidad de vida, funcionamiento global y satisfacción con los servicios de salud mental. Sin embargo, la calidad moderada de los estudios incluidos sugiere que el efecto real podría ser menor, destacando la necesidad de investigaciones más rigurosas [105]

Telemedicina y uso de tecnologías digitales: Con el avance de la tecnología, las intervenciones en línea, y uso de aplicaciones móviles, es cada vez mas común en medicina. Si bien la telemedicina y las tecnologías móviles muestran potencial para mejorar la adherencia al tratamiento en trastornos psiquiátricos [106], su impacto en la calidad de vida aún es limitado y controvertido, siendo el apoyo social y el funcionamiento global factores más determinantes [107]. La actigrafía sigue siendo la herramienta eHealth más utilizada en investigación, aunque las aplicaciones móviles presentan un gran potencial. Se necesitan más estudios para evaluar su utilidad en el monitoreo psicomotor y la prevención de recaídas en esquizofrenia [108], así como para abordar aspectos éticos, reducir el estigma y adaptar estas herramientas a las necesidades clínicas específicas [109].

Terapias Basadas en la Atención Plena (Mindfulness): Estas terapias han ganado popularidad como complementos al tratamiento convencional. La atención plena puede ayudar a los pacientes a mejorar su capacidad de manejar el estrés, reducir la ansiedad y mejorar la autorregulación emocional, lo cual es crucial en el manejo de los síntomas de la esquizofrenia. Un reciente metaanálisis concluyo que intervenciones basadas en mindfulness muestran potencial para reducir síntomas negativos y hospitalizaciones en esquizofrenia, aunque la alta heterogeneidad exige mayor estandarización en la investigación [110]

Intervenciones Nutricionales y Ejercicio: Aunque no son tratamientos primarios, la nutrición adecuada y el ejercicio regular pueden tener un impacto positivo en la salud mental general de los pacientes con esquizofrenia. Estos enfoques pueden mejorar el bienestar físico y reducir algunos de los efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos, como el aumento de peso [111, 112]

Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se ha consolidado como un componente esencial para el manejo de esta enfermedad crónica y debilitante. Los antipsicóticos son el pilar del tratamiento, y su desarrollo ha evolucionado significativamente en los últimos años, con un enfoque en mejorar la eficacia terapéutica, reducir los efectos secundarios y aumentar la adherencia de los pacientes al tratamiento.

Antipsicóticos de Primera y Segunda Generación

Los antipsicóticos se dividen en dos grandes categorías: los **antipsicóticos de primera generación (APG) o típicos** y los **antipsicóticos de segunda generación (ASG) o atípicos**.

Sin embargo, algunos autores argumentan que esta clasificación no es válida y se establece una nomenclatura basada en neurociencia, en la cual se clasifican los antipsicóticos basado en su principal mecanismo de acción, la cual ha sido ampliamente aceptada por el American College of

Neuropsychopharmacology, the European College of Neuropsychopharmacology, y el International College of Neuropsychopharmacology, y muchas revistas de psiquiatría [113].

Terminología anterior	Dominio farmacológico	Mecanismo de acción	Fármacos
Antipsicóticos de primera generación o típicos	Dopamina	Antagonista (D_2)	Flufenazina, haloperidol, perfenazina, pimozida, sulpirida, zuclopentixol, loxapina
	Dopamina, serotonina	Antagonista (D_2, 5-HT_2)	Clorpromazina, flupentixol, pipotiazina, tioridazina, trifluoperazina
Antipsicóticos de segunda generación o atípicos	Dopamina	Antagonista (D_2)	Amisulprida (a dosis bajas, también antagonista presináptico de dopamina)
	Serotonina, dopamina	Antagonista (5-HT_2, D_2)	Asenapina, blonanserina, iloperidona, lumateperona, lurasidona, olanzapina, paliperidona, perospirona, risperidona, sertindola, ziprasidona, zotepina
	Dopamina, noradrenalina, serotonina	Antagonista (5-HT_2, alfa-1, alfa-2, D_2)	clozapina, quetiapina
	Dopamina, serotonina	Agonista parcial (D_2, 5-HT_1A) y antagonista (5-HT_2A)	aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina
	Serotonina	Antagonista	pimavanserina[1]

[1] Aprobado solo para alucinaciones y delirios asociados a la psicosis en la enfermedad de Parkinson.

Tabla nº2: Clasificación de los antisicóticos basado en neurociencia

En literatura actual todavía es más común encontrar la clasificación tradicional. Por lo que en esta tesis se usará esa clasificación.

Antipsicóticos de primera generación (APG) o típicos

Los antipsicóticos de primera generación (APG), como el haloperidol y la clorpromazina, también conocidos como antipsicóticos típicos o neurolépticos, fueron los primeros fármacos desarrollados para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Estos medicamentos han sido ampliamente utilizados desde su introducción en la década de 1950 y continúan siendo un componente crucial en la farmacoterapia de trastornos psicóticos [114].

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción principal de los APG se basa en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en el sistema nervioso central (SNC), particularmente en las vías mesolímbicas y mesocorticales. La dopamina es un neurotransmisor clave en la modulación del comportamiento, la cognición y las emociones. En la esquizofrenia, se ha propuesto que existe una hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica, lo que contribuye a la aparición de síntomas positivos como alucinaciones y delirios. Al bloquear los receptores D2, los APG reducen la actividad dopaminérgica en esta vía, aliviando así los síntomas psicóticos positivos. Sin embargo, este bloqueo dopaminérgico no es específico de las vías mesolímbicas, lo que lleva a la inhibición de la dopamina en otras áreas del cerebro, como la vía nigroestriatal, la cual está asociada con la regulación del movimiento. Este efecto es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales (EP), un conjunto de trastornos motores que incluyen parkinsonismo, distonía, acatisia y discinesia tardía [115].

Efectos Farmacológicos y perfil de seguridad

Los efectos farmacológicos de los APG son en gran medida una consecuencia directa de su acción sobre los receptores D2. Además de los efectos terapéuticos y los EP, los APG también pueden bloquear otros tipos de receptores, como los receptores histaminérgicos H1, adrenérgicos α1 y colinérgicos muscarínicos. Esto contribuye a una amplia gama de efectos secundarios adicionales, tales como sedación, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, visión borrosa y retención urinaria [116] .

A pesar de su eficacia en el manejo de los síntomas positivos de la esquizofrenia, la alta incidencia de efectos EP y otros efectos secundarios ha limitado su uso, llevando al desarrollo de los antipsicóticos de segunda generación, que presentan un perfil de eventos adversos relativamente más favorable. No obstante, la preocupación por los efectos EP en los APG, ha sido reemplazada por el aumento de peso significativo en los ASG, en algunos mas que en otros [114]. Los APG siguen siendo una opción de tratamiento[117], sin embargo, ya no son considerado de primera línea. Esto es debido a los requisitos de aprobación, los ASG han sido evaluados con mayor rigor, por lo que cuentan con perfiles de eficacia y seguridad mas establecidos. En cambio, la evidencia sobre la mayoría de los APG, a excepción de haloperidol y clorpromazina, es limitada [118]. Dado que muchos ASG están hoy disponibles como genéricos a bajo costo, se recomienda su uso como primera opción[114].

Antipsicóticos de segunda generación o atípicos

Los antipsicóticos de segunda generación (ASG), también conocidos como antipsicóticos atípicos, han revolucionado el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos desde su introducción en la década de 1990. Estos fármacos han sido desarrollados para mejorar la eficacia terapéutica al mismo tiempo que se minimizan los efectos secundarios, particularmente los extrapiramidales, que son comunes con los antipsicóticos de primera generación[119].

Estos incluyen medicamentos como la clozapina, risperidona, la olanzapina, la quetiapina, asenapina y el aripiprazol. Además de bloquear los receptores D2, los ASG actúan sobre los receptores de serotonina (5-HT2A), lo que contribuye a una menor incidencia de síntomas extrapiramidales y una mejor tolerancia general[1]. Los antipsicóticos de segunda generación (ASG) han mostrado eficacia no solo en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia, sino también en la reducción de

algunos síntomas negativos, como la anhedonia y el retraimiento social. Sin embargo, al compararlos con los antipsicóticos de primera generación (APG), la evidencia indica que no todos los ASG presentan una superioridad consistente en el tratamiento de dichos síntomas. Por lo tanto, la mejoría sobre los síntomas negativos no debe considerarse una característica general atribuible a todos los ASG, sino más bien un efecto que varía entre fármacos específicos [120].

Mecanismo de Acción

El principal mecanismo de acción de los ASG es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en el sistema nervioso central, similar a los antipsicóticos típicos. Sin embargo, los ASG se diferencian por su capacidad para modular la actividad de otros receptores, especialmente los receptores de serotonina (5-HT2A). La afinidad más alta por los receptores 5-HT2A en comparación con los receptores D2 es una característica distintiva de estos fármacos, lo que contribuye a una reducción en la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales y una mejora en los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia [121].
Este efecto dual en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos es crucial. La serotonina actúa como un modulador en el sistema dopaminérgico, y su antagonismo reduce la liberación de dopamina en la vía nigroestriatal, lo que disminuye la posibilidad de desarrollar efectos secundarios motores. Además, algunos ASG, como lo son clozapina, olanzapina, quetiapina y asenapina también actúan sobre otros receptores como los de la histamina (H1), adrenérgicos (α1) y muscarínicos, lo que contribuye a un perfil de efectos farmacológicos más amplio y a la aparición de efectos secundarios adicionales, como aumento de peso y sedación [121].

Efectos Farmacológicos y Perfil de Seguridad

Los ASG han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones y delirios, así como en la mejora de los síntomas negativos, incluyendo la apatía y el retraimiento social. Sin embargo, su uso prolongado está asociado con una serie de efectos secundarios, siendo el aumento de peso, la dislipidemia y la hiperglucemia los más destacados, especialmente en clozapina y olanzapina. Estos efectos se agrupan bajo el término "**síndrome metabólico**" y representan un desafío significativo en el manejo a largo plazo de los pacientes con esquizofrenia, ya que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 [122].
Además, aunque la incidencia de efectos extrapiramidales es menor en comparación con los antipsicóticos de primera generación, no es inexistente. Algunos ASG, como la risperidona y lurasidona muestran una afinidad relativamente alta por los receptores D2, lo que puede llevar a la aparición de estos efectos en dosis más altas [114] .
Por otro lado, fármacos como la clozapina, que es un ASG con baja afinidad por los receptores D2 y alta afinidad por los receptores 5-HT2A, han demostrado ser particularmente efectivos en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento [123]. En esquizofrenia resistente al tratamiento, su eficacia podría deberse también a su interacción directa con receptores $GABA_B$, confirmada por estudios estructurales [124].
Sin embargo, su uso está limitado debido a la posibilidad de agranulocitosis, un efecto adverso hematológico grave que requiere un monitoreo regular del recuento de células sanguíneas, que en los últimos años se ha visto cuestionado, debido a que esto condiciona el acceso a este fármaco [125-127].

Cabe destacar que la clozapina es considerada con frecuencia como el estándar de oro para la esquizofrenia resistente al tratamiento, mientras que la olanzapina parece ser que podría ser una alternativa para esta condición.

Estudios primarios han mostrado que estos últimos que su eficacia es similar pero difieren significativamente en perfiles de efectos secundarios, lo que hace que las comparaciones sean particularmente valiosas [9].

Los antipsicóticos siguen siendo la piedra angular del manejo farmacológico de la esquizofrenia, con un enfoque particular en los antipsicóticos de segunda generación (ASG), también conocidos como antipsicóticos atípicos.

Perspectivas futuras

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia ha experimentado un avance significativo en las últimas décadas, pero los desafíos persisten, un 30% de los pacientes son resistentes al tratamiento y además presentan importantes.
Nuevas estrategias terapéuticas buscan intervenir en otros puntos intervenir en diferentes niveles del circuito GABAérgico-glutamatérgico-dopaminérgico alterado en la esquizofrenia.
Entre los enfoques más prometedores se incluyen [52]:

- **Agonistas muscarínicos (M1/M4)**, como **KarXT**, que podrían restaurar el balance excitación/inhibición en la corteza y modular indirectamente la liberación dopaminérgica, mostrando resultados positivos en ensayos clínicos [128].
- **Agonistas de TAAR1** (como **ulotaront**), que reducen la actividad de neuronas dopaminérgicas mesoestriatales, con estudios preliminares alentadores, aunque resultados de fase 3 aún no son concluyente [129].
- **Moduladores de canales de potasio Kv3.1/Kv3.2**, diseñados para mejorar la actividad de interneuronas GABAérgicas parvalbúmina-positivas, cruciales en la sincronización cortical [130].
- **Antagonistas o agonistas inversos de 5-HT2A** (como pimavanserin y roluperidone), que buscan modular la transmisión dopaminérgica y glutamatérgica de manera más específica que los antipsicóticos tradicionales e **inhibidores de GlyT1** (como **iclepertin**) destinado a mejorar la función del receptor NMDA, esenciales para corregir la disfunción cortical. Todos ellos fallaron en alcanzar los objetivos primarios de eficacia.

Reporte inhibidores de GlyT1 : https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/mental-health/schizophrenia/update-phase-iii-connex-clinical-program-schizophrenia?

Reporte pimavaserin: https://www.psychiatrictimes.com/view/phase-3-antipsychotic-candidate-pimavanserin-fails-to-achieve-primary-efficacy-endpoint

Reporte roluperidone: https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-declines-approve-minerva-neurosciences-schizophrenia-drug-2024-02-27/

Aunque varios fármacos han mostrado resultados prometedores, persisten desafíos como la alta respuesta al placebo en ensayos clínicos [131] y la heterogeneidad biológica entre pacientes [132, 133].

La inclusión de biomarcadores en los estudios podría mejorar la selección de pacientes y el entendimiento de los mecanismos terapéuticos.
En conjunto, estos nuevos tratamientos no solo podrían ofrecer alternativas más eficaces y tolerables para la esquizofrenia, sino también redefinir la comprensión de su fisiopatología más allá del modelo dopaminérgico clásico.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Importancia de la Adherencia al Tratamiento

La adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con esquizofrenia es crucial para el control de los síntomas, la prevención de recaídas, y la mejora de la calidad de vida. Una adherencia adecuada puede reducir significativamente la tasa de hospitalizaciones y la gravedad de las crisis psicóticas. Sin embargo, la falta de adherencia es un desafío persistente en el tratamiento de esta enfermedad, afectando no solo a la eficacia del tratamiento, sino también a los costos del sistema de salud y a los resultados clínicos a largo plazo [134].

Porcentaje de Adherencia

La adherencia al tratamiento en esquizofrenia varía ampliamente en la literatura, con estudios recientes indicando que solo entre el 40% y el 60% de los pacientes con esquizofrenia son adherentes a su tratamiento a largo plazo. Esta baja adherencia es un factor clave en la recurrencia de episodios psicóticos y en la continuidad del deterioro funcional en estos pacientes [134-136].

Dificultades en la Adherencia

Las dificultades para mantener una adherencia adecuada en pacientes con esquizofrenia son múltiples y complejas. Entre las barreras más comunes se encuentran [135, 137]:

- Actitud negativa a la medicación: muestran desconfianza a los medicamentos, los hace sentir diferentes, piensan que no es natural tomar medicamentos.
- No asistencia a los controles.
- Efectos Secundarios de la Medicación: Los antipsicóticos, aunque efectivos, pueden causar efectos secundarios significativos como sedación, aumento de peso, y síntomas extrapiramidales, lo que lleva a muchos pacientes a abandonar el tratamiento.
- Estigma y Falta de Conciencia: El estigma asociado a la enfermedad mental y la falta de comprensión sobre la necesidad de tratamiento continuo pueden llevar a una percepción negativa del tratamiento farmacológico.
- Factores Psicosociales: El apoyo social limitado, problemas económicos, y la falta de una red de apoyo adecuada también influyen en la adherencia al tratamiento.

Soluciones Propuestas

Para mejorar la adherencia al tratamiento en esquizofrenia, se han propuesto diversas estrategias, incluyendo [138]:

- Intervenciones Psicoeducativas [139]: Estas intervenciones están diseñadas para mejorar la comprensión del paciente sobre su enfermedad y la importancia del tratamiento, lo que puede mejorar la adherencia.

- Uso de Antipsicóticos de Acción Prolongada [140]: Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada han demostrado mejorar la adherencia en pacientes que tienen dificultades para tomar la medicación diariamente.
- Apoyo familiar, social y programas de seguimiento [141]: El establecimiento de redes de apoyo y programas de seguimiento continuo puede ayudar a los pacientes a mantenerse adherentes al tratamiento. Esto incluye visitas regulares al profesional de salud mental y la participación en grupos de apoyo.

La combinación de educación, apoyo social, y opciones de tratamiento que minimicen los efectos secundarios puede ayudar a mejorar la adherencia y, por ende, los resultados clínicos a largo plazo.

CLOZAPINA

Historia

Clozapina, el primer antipsicótico atípico, fue sintetizado en 1958 y se comercializó en la década de 1970. A diferencia de los antipsicóticos típicos, como la clorpromazina, la clozapina ofrecía un perfil de efectos secundarios diferente, en particular una menor propensión a causar síntomas extrapiramidales, como temblores y rigidez muscular, que eran comunes con otros antipsicóticos.
En 1975, un evento significativo alteró la trayectoria de la clozapina cuando en Finlandia se asoció con varios casos de agranulocitosis, una afección grave en la que el número de glóbulos blancos cae drásticamente, lo que llevó a la suspensión del fármaco en muchos países [142, 143]. Sin embargo, en la década de 1980, investigaciones adicionales, particularmente un estudio realizado por John Kane y colegas en 1989, demostraron la eficacia superior de la clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento [144], lo que llevó a su reintroducción en el mercado, con un control más estricto sobre su uso debido a los riesgos de agranulocitosis.
Desde entonces, clozapina ha sido reconocida como uno de los antipsicóticos más efectivos, especialmente para casos de esquizofrenia resistente al tratamiento y para la reducción del riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia [145]. A pesar de su efectividad, el uso de clozapina sigue siendo limitado debido a sus efectos secundarios, que incluyen no solo la agranulocitosis, sino también el aumento de peso, la sedación, efectos cardiacos y el riesgo de convulsiones[146].

Propiedades Farmacológicas

Clozapina es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase de las dibenzodiazepinas y se utiliza principalmente en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento.

Antagonismo de los Receptores de Dopamina [147]:
La clozapina actúa como antagonista en los receptores de dopamina D2, pero su afinidad por estos receptores es relativamente baja en comparación con otros antipsicóticos como el haloperidol. Esta baja afinidad resulta en una menor incidencia de síntomas extrapiramidales, que son efectos secundarios comunes asociados con el bloqueo de los receptores de dopamina.

Antagonismo de los Receptores de Serotonina (5-HT2A):
La clozapina es un potente antagonista del receptor 5-HT2A. Se piensa que esta acción contribuye a su eficacia en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia, si

embargo esto no es un rasgo exclusivo: muchos antipsicóticos "atípicos" bloquean 5-HT2A (por ejemplo, risperidona) sin lograr igualar la efectividad de clozapina en esquizofrenia resistente.
El bloqueo de los receptores 5-HT2A también reduce la liberación de dopamina en ciertas regiones del cerebro, lo que puede ayudar a mitigar efectos secundarios como la discinesia tardía. Por otro lado, la disfunción serotoninérgica se ha asociado con la agresividad y el comportamiento suicida en pacientes con esquizofrenia, al bloquear estos receptores, la clozapina puede reducir la impulsividad y las conductas agresivas [148].

Antagonismo de los Receptores Adrenérgicos (α1):
La clozapina también antagoniza los receptores α1-adrenérgicos, lo que puede contribuir a sus efectos sedantes y a su potencial para causar hipotensión ortostática (una caída repentina de la presión arterial al ponerse de pie).

Antagonismo de los Receptores de Histamina (H1):
El bloqueo de los receptores H1 por parte de la clozapina contribuye a sus propiedades sedantes y al riesgo de aumento de peso. El antagonismo de los receptores H1 también está asociado el aumento de peso significativo en los pacientes [149].

Antagonismo de los Receptores Muscarínicos (M1 y M4)[150]:
La acción agonista parcial en algunos receptores muscarinicos. En el sistema nervioso central, su acción muscarínica se centra especialmente en los receptores M1 y M4. El principal metabolito activo de clozapina, la norclozapina, es un agonista potente de los receptores M1, lo que contribuye a sus efectos colinérgicos (como la sialorrea); sin embargo, la activación de M1 por sí sola no explica un efecto antipsicótico significativo, ya que la norclozapina carece de actividad antipsicótica propia. En contraste, se ha descubierto que clozapina actúa como agonista parcial del receptor muscarínico M4, un subtipo receptor particularmente importante. Los receptores M4 se encuentran abundantemente en el estriado y se localizan a nivel presináptico en neuronas que modulan la liberación de neurotransmisores. Al activarse, los M4 inhiben la liberación excesiva de neurotransmisores como la dopamina en las vías estriatales. De este modo, la estimulación de M4 por clozapina puede reducir la hiperactividad dopaminérgica estriatal asociada a la psicosis de forma indirecta, logrando un efecto antipsicótico sin necesidad de bloquear intensamente los receptores D2 postsinápticos.

Usos Terapéuticos [147, 151]

Clozapina se utiliza principalmente en casos de esquizofrenia resistente al tratamiento y para reducir el riesgo de comportamiento suicida en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Esquizofrenia Resistente al Tratamiento: Clozapina está indicada para pacientes con esquizofrenia que no han respondido adecuadamente a otros antipsicóticos. Esta resistencia se define generalmente como la falta de respuesta a, al menos, dos antipsicóticos diferentes administrados en dosis adecuadas durante un período de tiempo suficiente.

Reducción del Riesgo de Suicidio: Clozapina es el único antipsicótico aprobado para reducir el riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que presentan tendencias suicidas recurrentes.

Dosis en esquizofrenia

La dosificación de clozapina debe iniciarse de manera cuidadosa debido al riesgo de efectos secundarios graves. Generalmente, se inicia con una dosis baja que se aumenta gradualmente.

- Inicio del Tratamiento: Se comienza con una dosis de 12.5 mg una o dos veces al día.
- Ajuste de Dosis: La dosis se incrementa en 25 a 50 mg al día hasta alcanzar una dosis de 300-450 mg por día, que se puede administrar en dosis divididas en 14 dias.
- Dosis de Mantenimiento: La dosis de mantenimiento varía entre 300 y 600 mg al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta 900 mg al día, aunque a estas dosis el monitoreo debe ser más estricto debido al mayor riesgo de eventos adversos.

El monitoreo regular de los niveles de clozapina en sangre, así como de la función hematológica, es esencial durante el tratamiento para minimizar los riesgos asociados.
Estas indicaciones y dosis son cruciales para asegurar la efectividad del tratamiento y minimizar los riesgos asociados a este potente antipsicótico.

Eventos adversos [147, 151]

La clozapina es un antipsicótico atípico altamente eficaz, especialmente en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, pero su uso está asociado con una serie de eventos adversos significativos que requieren una estrecha supervisión médica.

Los más comunes son:

Sedación y somnolencia: Es común (aproximadamente el 39-40%) que los pacientes experimenten somnolencia y sedación, efectos que suelen ser más pronunciados al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. Este efecto sedante se debe en parte a la acción de la clozapina sobre los receptores de histamina H1.

Efectos anticolinérgicos: (boca seca, constipación, visión borrosa, retención urinaria): Estos efectos son bastante comunes, especialmente la constipación, que ocurre en un 25-30% de los pacientes. Estos efectos son resultado de la acción antagonista de la clozapina sobre los receptores muscarínicos.

Efectos metabólicos: (aumento de peso, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dislipidemias): Se observa un aumento de peso en alrededor del 20-30% de los pacientes. Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y las dislipidemias son también frecuentes, aunque los porcentajes específicos pueden variar.

Efectos cardiovasculares: (taquicardia, hipotensión ortostática, miocarditis): La taquicardia puede ocurrir en un 25% de los pacientes, mientras que la hipotensión ortostática es menos frecuente pero significativa. La miocarditis es un efecto raro, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes.

Convulsiones: La clozapina puede reducir el umbral convulsivo, lo que significa que puede aumentar el riesgo de convulsiones, especialmente a dosis más altas. Por esta razón, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e incrementar gradualmente.
Las convulsiones pueden ocurrir en aproximadamente el 1-5% de los pacientes, dependiendo de la dosis utilizada.

Agranulocitosis: Este es uno de los efectos más graves pero menos frecuentes, con una incidencia que varía entre el 0.8% y el 1% de los pacientes tratados. La agranulocitosis es una condición potencialmente mortal caracterizada por una disminución drástica en el número de glóbulos blancos (neutrófilos), lo que aumenta el riesgo de infecciones severas. Debido a este riesgo, los pacientes que toman clozapina deben someterse a un monitoreo regular de sus niveles de glóbulos blancos, especialmente en las primeras semanas y meses de tratamiento.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): Aunque es muy raro, este síndrome potencialmente mortal. Ha sido reportado cuando se suspende abruptamente la clozapina [152, 153].

Consideraciones de Uso [147, 151]:

- **Monitoreo estricto**: Debido a los riesgos de agranulocitosis, es esencial un monitoreo regular de los glóbulos blancos. Esto implica análisis de sangre semanales durante los primeros seis meses de tratamiento, luego cada dos semanas durante los siguientes seis meses, y mensualmente a partir de entonces, siempre que los niveles se mantengan estables.
- **Inicio y ajuste de dosis**: Se recomienda iniciar con una dosis baja e incrementarla gradualmente para minimizar los riesgos de eventos adversos, especialmente convulsiones y sedación. La dosis típica inicial es de 12.5 mg una o dos veces al día, con incrementos de 25-50 mg al día, según la tolerancia del paciente.
- **Consideraciones en el estilo de vida**: Dado el riesgo de aumento de peso y diabetes, es crucial que los pacientes sigan un estilo de vida saludable, con una dieta equilibrada y ejercicio regular. También es importante un monitoreo regular de los niveles de glucosa y lípidos.
- **Interacciones con otros medicamentos**: La clozapina tiene múltiples interacciones medicamentosas, especialmente con otros fármacos que afectan el sistema nervioso central y aquellos que también tienen efectos anticolinérgicos o que reducen el umbral convulsivo. Se debe proceder con cautela y ajustar las dosis según sea necesario.

Evidencia

La clozapina es un antipsicótico de segunda generación que ha demostrado ser particularmente eficaz en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. A lo largo de los años, diversos estudios y revisiones sistemáticas han evaluado su eficacia en comparación con otros antipsicóticos

1. **Clozapina versus fármacos neurolépticos típicos para la esquizofrenia**: Este estudio de Cochrane destaca que la clozapina puede ser más efectiva para reducir los síntomas de la esquizofrenia en comparación con los antipsicóticos típicos, produciendo mejoras clínicamente significativas [154] .
2. **Eficacia de la clozapina frente a los antipsicóticos para el control de la sintomatología en pacientes con esquizofrenia**: La evidencia actual indica que la clozapina muestra ser más eficaz tanto en pacientes resistentes al tratamiento como en pacientes con esquizofrenia en general [123].
3. **Nuevas evidencias en el tratamiento de la esquizofrenia**: Un metaanálisis reciente que evaluó 32 antipsicóticos confirmó que la clozapina, junto con otros fármacos como amisulprida y olanzapina, es uno de los más eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia [118].
4. **Clozapina versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia**: Otro estudio de Cochrane sugiere que la clozapina podría ser un poco más eficaz que otros antipsicóticos

atípicos, como la zotepina y la risperidona, aunque se necesitan más ensayos para confirmar este resultado.. Su perfil de eventos adversos es distinto y relevante para la elección del tratamiento. La falta de datos sobre otros desenlaces clave y la alta tasa de abandono limitan la validez de los resultados [9].

Eficacia de la clozapina en esquizofrenia resistente

Una revisión sistemática reciente se centró en la efectividad de la clozapina para tratar la agresión y la violencia en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Los resultados indican que la clozapina es significativamente más eficaz que otros antipsicóticos para reducir estos síntomas, lo que refuerza su uso en contextos clínicos donde otros tratamientos han fallado [155].

Otra revisión sistemática evaluó la capacidad de la clozapina para mejorar las funciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. Los hallazgos sugieren que clozapina puede lograr mejoras modestas pero significativas en la función cognitiva de pacientes con esquizofrenia resistente, especialmente cuando se mantiene durante ≥ 6 meses y en individuos más jóvenes, con mayor escolaridad y con una reducción concomitante de los síntomas positivos. Sin embargo, se requieren investigaciones con muestras más amplias y baterías neuropsicológicas estandarizadas para clarificar de forma definitiva el impacto [156].

Seguridad y manejo de los eventos adversos

La seguridad de la clozapina sigue siendo un tema crítico debido a sus eventos adversos, como la agranulocitosis. Un artículo narrativo y metaanálisis publicado en 2024 revisó estrategias para mitigar estos riesgos, subrayando la importancia de un manejo multidisciplinario para minimizar los efectos secundarios graves y optimizar los beneficios del tratamiento [157].

En general, la evidencia actual respalda la clozapina como una opción de tratamiento de última línea para la esquizofrenia resistente, destacando su eficacia en áreas donde otros antipsicóticos no logran resultados comparables. Sin embargo, su uso debe estar acompañado de un monitoreo cuidadoso debido a los riesgos asociados.

RISPERIDONA

Historia

La risperidona es un antipsicótico atípico desarrollado por Janssen-Cilag, una subsidiaria de Johnson & Johnson, y fue introducido en el mercado en la década de 1990. Es conocido por su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia, episodios maníacos o mixtos agudos asociados con el trastorno bipolar, así como en el manejo de los síntomas de irritabilidad en personas con trastorno del espectro autista [158].
Desde su introducción, la risperidona se ha convertido en uno de los antipsicóticos atípicos más recetados en todo el mundo. Su perfil de efectos secundarios, aunque más favorable que el de los antipsicóticos típicos, incluye eventos adversos como aumento de peso, somnolencia y, en algunos casos, síntomas extrapiramidales, aunque en menor grado.

Propiedades farmacológicas **[159, 160]**

La risperidona pertenece a la clase de los benzisoxazoles y actúa principalmente como un antagonista de los receptores de dopamina tipo 2 (D2) y serotonina tipo 2A (5-HT2A) como clozapina, también tiene alta afinidad por adrenérgicos α_1/α_2 y, en menor medida, histaminérgicos H_1.

Bloqueo de los receptores de dopamina D2 en el cerebro
Este mecanismo es fundamental para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones y delirios, al inhibir la actividad excesiva de la dopamina en las vías mesolímbicas del cerebro. Al bloquear estos receptores y disociarse rápidamente, puede explicar su menor probabilidad de provocar síntomas extrapiramidales. A pesar de su alta afinidad por D2 y rápida disociación, se ha observado que con dosis moderadas existe la probabilidad de presentar síntomas piramidales.

Antagonismo de los receptores de serotonina 5-HT2A
La risperidona también actúa como antagonista de los receptores 5-HT2A de serotonina, lo que modula la liberación de dopamina contribuyendo a una menor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales, como rigidez y temblores, en comparación con los antipsicóticos de primera generación. Esta acción es clave para mejorar la tolerabilidad del tratamiento y reducir el riesgo de síntomas motores involuntarios.

Antagonismo de los receptores alfa-adrenérgicos
El antagonismo de los receptores alfa-1-adrenérgicos puede explicar algunos de los efectos secundarios cardiovasculares asociados con la risperidona, como la hipotensión ortostática. Este efecto se debe a la inhibición de la contracción de los vasos sanguíneos, lo que puede resultar en una disminución de la presión arterial al cambiar de posición.

Antagonismo de los receptores histaminérgicos H1
El antagonismo de los receptores H1 de histamina por parte de la risperidona está relacionado con efectos sedantes y un aumento de peso en algunos pacientes.

Usos terapéuticos [159, 161]

Risperidona es un antipsicótico atípico de segunda generación aprobado para tratar varios trastornos mentales, incluyendo la esquizofrenia, el trastorno bipolar, y la irritabilidad asociada con el trastorno del espectro autista.

1. Esquizofrenia

La risperidona está aprobada para el tratamiento de la esquizofrenia tanto en adultos como en adolescentes.

2. Trastorno Bipolar

En el tratamiento del trastorno bipolar, la risperidona se utiliza tanto para la fase maníaca aguda como para el mantenimiento a largo plazo. Ha demostrado ser eficaz en la reducción de los episodios maníacos y en la estabilización del estado de ánimo.

3. Irritabilidad en el Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Risperidona es uno de los pocos medicamentos aprobados para tratar la irritabilidad asociada con el TEA en niños y adolescentes de 5 a 17 años. Este uso está dirigido a controlar síntomas como la agresión, los cambios de humor severos, y la autolesión.

Dosis en Esquizofrenia

La dosis de risperidona para esquizofrenia varía según la gravedad de los síntomas, la respuesta del paciente al tratamiento y otros factores individuales, como la edad y la presencia de comorbilidades.

Dosis inicial:

- **Adultos**: La dosis inicial suele ser de 1 mg dos veces al día (2 mg al día). Esta dosis se puede aumentar gradualmente en incrementos de 1-2 mg por día o intervalos mayores, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.
- **Adolescentes** (de 13 a 17 años): La dosis inicial suele ser de 0.5 mg una vez al día (en la mañana o en la tarde), con ajustes según sea necesario en intervalos de 24 h o mas, en incrementos de 0.5 mg o 1 mg al d'ia hasta la dosis recomendada de 3 mg al dia.

Dosis de mantenimiento:

- **Adultos**: Una vez que se alcanza la dosis efectiva, el mantenimiento se suele establecer entre 4-8 mg al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir dosis más bajas (2 mg/día) o más altas (hasta 16 mg/día), aunque se prefiere mantener la dosis lo más baja posible para minimizar los efectos secundarios. Se ha observado que dosis sobre 6 mg/día no parece conferir mayor eficacia clínica y se asocia a la presencia de síntomas extrapiramidales.
- **Adolescentes**: La dosis de mantenimiento generalmente se ajusta a 2-6 mg al día.
- **Adultos mayores y aquellos con daño renal**: La dosis inicial suele ser de 0.5 mg dos veces al día, llegando a una dosis total de 1 a 2 mg/día.

Es muy importante tener en cuenta algunas consideraciones con el uso de risperidona:

- **Ajustes de dosis**: Los incrementos en la dosis deben ser graduales para minimizar los efectos secundarios, como la somnolencia y los síntomas extrapiramidales.
- **Forma de administración**: La risperidona está disponible en tabletas, solución oral y como inyección de liberación prolongada. La elección de la forma de administración dependerá de la adherencia al tratamiento y la preferencia del paciente.

Eventos adversos **[161]**

Efectos Secundarios Comunes:
Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran el aumento de peso, somnolencia, aumento de los niveles de prolactina y síntomas extrapiramidales como temblores y rigidez.
Este detalle en los usos terapéuticos y la dosificación de la risperidona es esencial para optimizar el tratamiento según la condición específica del paciente, mientras se minimizan los riesgos asociados.

Sedación: La somnolencia y sedación son también frecuentes, presentándose en cerca del **5-10%** de los casos. Este efecto es particularmente notable al inicio del tratamiento.

Aumento de la prolactina: Este es uno de los efectos más comunes de la risperidona, ocurriendo en aproximadamente el **9%** de los pacientes. El aumento de la prolactina puede llevar a galactorrea, ginecomastia y disfunción sexual.

Efectos extrapiramidales: Ocurren en aproximadamente el **2-17%** de los pacientes. Incluyen efectos como rigidez muscular, temblores, y otros problemas motores. Estos síntomas son más comunes con la risperidona en comparación con otros antipsicóticos, aunque son menos frecuentes que con los antipsicóticos de primera generación.

Problemas gastrointestinales: Estos incluyen náuseas, vómitos, constipación y diarrea, que pueden afectar entre el **2-9%** de los pacientes tratados con risperidona.

Hipotensión ortostática: Este efecto, que puede provocar mareos al levantarse, ocurre en alrededor del **2%** de los casos y está asociado con el antagonismo de los receptores alfa-adrenérgicos.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): Aunque es muy raro, este síndrome potencialmente mortal tiene una incidencia de menos del **1%.**

Cambios metabólicos: con risperidona se observa aumentos de los niveles de glucosa, lípidos y aumento de peso con respecto al placebo.

Consideraciones de uso:
Monitorización de efectos secundarios: La risperidona puede causar una serie de eventos adversos, como somnolencia, aumento de peso, y síntomas extrapiramidales. Es importante que los pacientes sean monitorizados regularmente para identificar y gestionar estos efectos.
Alertas: El uso de risperidona también se ha asociado a una mayor probabilidad de eventos cerebrovasculares en pacientes de edad avanzada con demencia, lo que motivó a la FDA a emitir una advertencia sobre su empleo en la psicosis relacionada con la demencia. Los estudios han mostrado además un aumento de la mortalidad por todas las causas en adultos mayores con demencia que reciben este fármaco.
Dosis individualizada: La dosis de risperidona debe ajustarse individualmente según la respuesta del paciente y la aparición de eventos adversos. En general, se recomienda iniciar con dosis bajas e incrementarlas gradualmente hasta alcanzar la dosis óptima para minimizar los efectos secundarios.
Precaución en poblaciones vulnerables: En personas mayores y pacientes con problemas cardiovasculares, es esencial monitorizar la presión arterial debido al riesgo de hipotensión ortostática. También se debe considerar el riesgo de síndrome neuroléptico maligno y discinesia tardía.
Evitar combinaciones peligrosas: La risperidona puede interactuar con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central. Se recomienda evitar el consumo de alcohol y el uso concomitante de otros depresores del SNC para prevenir eventos adversos graves.

Evidencia

Su eficacia ha sido evaluada en varias revisiones sistemáticas y estudios, destacando su efectividad y perfil de seguridad.

1. **Eficacia frente a antipsicótios típicos:** Una revisión sistemática realizada por la colaboración Cochrane comparó la risperidona con otros antipsicóticos típicos, concluyendo que tiene un perfil favorable en cuanto a la reducción de síntomas, así como en la reducción de recaídas y una menor incidencia de efectos extrapiramidales severos. Sin embargo, presenta aumento de peso el cual debe considerarse en la toma de decisiones [162].
2. **Eficacia frente a antipsicótios atípicos:** Este artículo destaca que risperidona mostró una eficacia global semejante a la de otros antipsicóticos atípicos, aunque fue ligeramente inferior a olanzapina y clozapina, y algo superior a quetiapina y ziprasidona en la reducción de síntomas. Risperidona provocó más síntomas extrapiramidales y elevaciones de prolactina que la mayoría de sus comparadores y presento diferencias en otros eventos adversos importantes como aumento de peso, sedación, problemas cardiometabolicos entre otro [163].
3. **Comparación con clozapina:** En esta revisión sistemática no se observaron diferencias en la eficacia entre clozapina y risperidona; sin embargo, se identificaron diferencias en sus perfiles de eventos adversos. Aunque risperidona se asoció con una mayor frecuencia de síntomas extrapiramidales, presentó un perfil más favorable en comparación con clozapina en cuanto a sedación, hipersalivación, aumento de peso y convulsiones. Además, un mayor número de pacientes interrumpió el tratamiento con clozapina debido a . Este estudio menciona que existen medidas resultados que fueron menos documentados lo que impidió obtener conclusiones validas y que además hay medidas resultados importantes que no fueron evaluadas [9].

OLANZAPINA

Historia

Olanzapina es un antipsicótico atípico desarrollado por la compañía farmacéutica Eli Lilly and Company. Fue aprobado por la FDA en 1996 para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. La historia de olanzapina comienza con la búsqueda de un análogo a clozapina que no estuviera asociados con efectos secundarios hematológicos graves, especialmente agranulositosis [164].

Olanzapina actúa principalmente como antagonista de los receptores de dopamina D2 y de serotonina 5-HT2A, lo que le confiere un perfil más favorable en términos de efectos secundarios extrapiramidales que los APG.

Con el tiempo, olanzapina se ha consolidado como uno de los antipsicóticos más utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, especialmente en situaciones donde se necesita una rápida estabilización del estado psicótico. Su uso ha sido ampliado en algunos casos para tratar episodios depresivos mayores en combinación con otros antidepresivos.

Propiedades Farmacológicas

La olanzapina es un antipsicótico atípico que pertenece a la clase de los antagonistas de los receptores de dopamina y serotonina. Es un derivado de Tienobenzodiazepina, su estructura química es similar a la de la clozapina, y actúa principalmente bloqueando los receptores dopaminérgicos D2 en el cerebro, así como los receptores serotoninérgicos 5-HT2A. También tiene afinidad por otros

receptores, como los histaminérgicos H1, los alfa-adrenérgicos, y los muscarínicos. Esta amplia interacción con diversos sistemas de neurotransmisores está asociada con su efectividad, pero también con sus efectos secundarios [165, 166].

Antagonismo de Receptores Dopaminérgicos D2: La olanzapina bloquea los receptores D2 de dopamina en el sistema mesolímbico, lo que reduce la actividad dopaminérgica excesiva asociada con los síntomas positivos de la esquizofrenia. Este efecto es crucial para mitigar alucinaciones, delirios y otras manifestaciones psicóticas que son resultado del exceso de dopamina en estas áreas cerebrales [165].

Al igual que risperidona, se ha demostrado que la razón ocupación de D2 varia en función de la dosis, debido a su alta afinidad por estos receptores, lo que puede llevar a presentar efectos extrapyramidales a dosis altas [167].

Antagonismo de Receptores Serotoninérgicos 5-HT2A: La acción de la olanzapina sobre los receptores 5-HT2A de serotonina contribuye a la reducción de los síntomas negativos de la esquizofrenia, como la anhedonia y la falta de motivación. Este bloqueo también está asociado con una menor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales, que son más comunes con antipsicóticos típicos que actúan predominantemente en los receptores dopaminérgicos [165].

Receptores Histaminérgicos H1: La olanzapina tiene una alta afinidad por los receptores H1 de histamina, lo que puede contribuir a efectos secundarios como sedación y aumento de peso, al influir en la regulación del apetito y la somnolencia [168].

Receptores Alfa-Adrenérgicos: El antagonismo de los receptores alfa-adrenérgicos (especialmente los receptores alfa-1puede provocar efectos secundarios como hipotensión ortostática, debido a la influencia sobre la regulación del tono vascular [169].

Receptores Muscarínicos: La interacción con los receptores muscarínicos (especialmente a los receptores **M1, M2, M3, M4, y M5)** está asociada con efectos secundarios anticolinérgicos, como la sequedad bucal, constipación y visión borrosa, que son relativamente comunes en el uso de olanzapina [169, 170].

Usos Terapéuticos [166]

La olanzapina es un antipsicótico atípico aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. A continuación, se detalla su uso terapéutico en ambas condiciones:

1. Esquizofrenia

La olanzapina es ampliamente utilizada para tratar los síntomas tanto positivos (como alucinaciones y delirios) como negativos (como la anhedonia y el retraimiento social) de la esquizofrenia. Su eficacia en el control de estos síntomas se debe principalmente a su capacidad para antagonizar los receptores de dopamina D2 y serotonina 5-HT2A en el cerebro, lo que ayuda a equilibrar los neurotransmisores que están desregulados en esta enfermedad. La olanzapina ha demostrado ser efectiva no solo en el tratamiento agudo de la esquizofrenia, sino también en la prevención de recaídas en pacientes que han respondido previamente al tratamiento.

2. Trastorno Bipolar

En el tratamiento del trastorno bipolar, la olanzapina se utiliza tanto en episodios maníacos como depresivos. Se ha aprobado para su uso en la fase aguda de la manía bipolar, donde ayuda a estabilizar el estado de ánimo al reducir los síntomas de excitación, irritabilidad y aumento de la actividad psicomotora. Además, olanzapina se emplea en el tratamiento a largo plazo como un estabilizador del estado de ánimo para prevenir episodios recurrentes de manía o depresión. También se ha combinado con fluoxetina para tratar episodios de depresión bipolar resistente.

3. Depresión resistente al tratamiento

Por vía oral para el tratamiento agudo y de mantenimiento (en combinación con fluoxetina) de la depresión resistente al tratamiento (trastorno depresivo mayor en pacientes que no responden a dos ensayos separados con diferentes antidepresivos administrados en dosis y duración adecuadas durante el episodio actual).

La FDA aprobó recientemente la olanzapina en combinación con samidorfán para atenuar el aumento de peso inducido por la olanzapina en la esquizofrenia y el trastorno bipolar I [171].

Dosis en esquizofrenia

La dosificación de olanzapina para el tratamiento de la esquizofrenia puede variar dependiendo del paciente y de su respuesta al medicamento, pero generalmente sigue ciertas pautas estándar.

Dosis Inicial:
La dosis inicial recomendada para adultos es de 5 - 10 mg al día, administrada en una sola toma diaria, con o sin alimentos . Esta dosis puede ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, en un rango generalmente entre 5 y 20 mg por día . Dosis mayores a 10 mg /día usualmente no resulta en una mayor efectividad.
Para uso en adolescentes, la dosis efectiva oscila entre 2,5 y 20 mg/día (media ≈ 11 mg/día). Se sugiere iniciar con 2,5–5 mg una vez al día y, según tolerancia y respuesta clínica, ajustar en incrementos o reducciones de 2,5–5 mg hasta un objetivo de 10 mg diarios.

Ajuste de Dosis:

- Incrementos: Si es necesario un ajuste, las dosis pueden incrementarse a intervalos de una semana, con incrementos de 5 mg según la respuesta clínica.
- Dosis de Mantenimiento: Una vez alcanzada la dosis óptima, la olanzapina se mantiene en la dosis efectiva más baja posible para reducir el riesgo de efectos secundarios a largo plazo .

Algunas consideraciones con el uso de olanzapine:

- Pacientes Geriátricos o con Insuficiencia Hepática: En pacientes ancianos o aquellos con insuficiencia hepática, puede ser necesario iniciar con una dosis más baja, como 5 mg al día, debido a la disminución del metabolismo y la excreción .
- Formulaciones: La olanzapina está disponible en varias formulaciones, incluyendo tabletas orales y inyecciones de liberación prolongada, que también pueden utilizarse según la preferencia del paciente y la indicación clínica.

Eventos adversos

La olanzapina, está asociada con una variedad de eventos adversos, cuya frecuencia varía entre los pacientes. A continuación, se presenta los eventos adversos más comunes [166, 172]:

Aumento de peso: Uno de los efectos secundarios más comunes, reportado en aproximadamente el 22% de los adultos y 41% de los adolecentes, es el aumento de peso significativo (≥7% de su peso basal). Este efecto es particularmente preocupante debido a su asociación con un mayor riesgo de síndrome metabólico.

Somnolencia: La somnolencia es otro efecto adverso frecuente, que ocurre en aproximadamente el 26% de los pacientes. Este efecto puede afectar el juicio, pensamiento o habilidades motoras afectando la calidad de vida y la capacidad para realizar actividades diarias.

Hiperprolactinemia: La olanzapina puede causar un aumento en los niveles de prolactina. Esto puede llevar a efectos secundarios como galactorrea, ginecomastia, y disfunción sexual. Olanzapina es considerada dentro de los antipsicóticos de representar un potencial bajo o moderado de producir hiperplrolactinemia.

Efectos anticolinérgicos: Estos incluyen sequedad bucal, constipación, y visión borrosa, y se presentan en aproximadamente el 10-20% de los casos. Estos efectos se deben a la afinidad de la olanzapina por los receptores muscarínicos.

Hipotensión ortostática: Este efecto es menos frecuente, pero es importante debido a su potencial para causar mareos y caídas, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Consideraciones:
Riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Aunque es raro, la olanzapina se ha asociado con el desarrollo del SNM, una condición grave que se caracteriza por hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones mentales y disfunción autonómica. Es crucial monitorear a los pacientes y suspender el tratamiento si se sospecha SNM.

Consideraciones Metabólicas: La olanzapina puede causar un aumento significativo de peso y alteraciones metabólicas, como el aumento de los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Estos efectos pueden aumentar el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, por lo que se debe realizar un seguimiento regular de los parámetros metabólicos durante el tratamiento.

Efectos en el Sistema Nervioso Central: La somnolencia y mareos son eventos adversos comunes de la olanzapina, lo que puede afectar la capacidad del paciente para realizar actividades que requieren alerta mental, como conducir o manejar maquinaria.

Consideraciones en Pacientes Ancianos con Demencia: El uso de olanzapina en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, particularmente aquellos con psicosis relacionada con demencia, no está recomendado debido a un mayor riesgo de mortalidad asociado a infecciones y eventos cerebrovasculares.

Evidencia

Eficacia Comparada con Haloperidol (antipsicótico típico): Una revisión sistemática Cochrane reciente que compara haloperidol con olanzapina oral en trastornos del espectro de la esquizofrenia , muestra que olanzapina podría generar una leve mejora en el estado mental y la calidad de vida. Ambos fármacos presentan perfiles de eventos adversos distintos que deben considerarse en relación en las características y preferencia de los pacientes al momento de indicarlos [173].

Eficacia Comparada con Otros Antipsicóticos Atípicos: Según una revisión sistemática realizada por Cochrane, que incluyó 50 estudios con 9476 participantes, la olanzapina mostró una mejoría en el estado mental general en comparación con otros antipsicóticos como aripiprazol, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Sin embargo, no mostró una superioridad significativa sobre la clozapina en estos aspectos. La olanzapina también estuvo asociada con un menor abandono del tratamiento debido a la ineficacia en comparación con quetiapina, risperidona y ziprasidona. Sin embargo destaca una mayor incidencia de aumento de peso comparado con los otros antipsicóticos excepto con clozapina [174].

Eficacia en esquizofrenia resistente al tratamiento: En un metanálisis en red que comparó la eficacia y la tolerabilidad de múltiples antipsicóticos, clozapina y olanzapina se ubicaron entre los fármacos más eficaces ; no obstante, clozapina se mantiene como el estándar de referencia. Estos hallazgos sitúan a olanzapina como una alternativa de segunda línea que, en determinados casos, podría considerarse antes de iniciar clozapina [175].

Eficacia en la Dimensión de Ansiedad de la Esquizofrenia: Otra revisión sistemática reciente se centró en la eficacia de la olanzapina para tratar los síntomas de ansiedad en pacientes con esquizofrenia. Se encontró que la olanzapina fue superior al haloperidol en la mejora de los síntomas de ansiedad en varios estudios, pero los resultados fueron inconsistentes cuando se comparó con la risperidona [176].

Estudio de Largo Plazo: Una revisión publicada en 2023 demostró que la olanzapina sigue siendo particularmente eficaz en las diferentes fases del tratamiento de la esquizofrenia, lo que refuerza su uso como una opción sólida a largo plazo para el manejo de esta enfermedad [177].

QUETIAPINA

Historia

La quetiapina es un antipsicótico atípico que pertenece a la segunda generación de estos medicamentos. Fue desarrollada en la década de 1980 por el químico Edward Warawa, en una pequeña empresa farmacéutica llamada ICI (Reino Unido) [178]. Este medicamento fue diseñado para tratar la esquizofrenia, y su aprobación por la FDA llegó en 1997 bajo el nombre comercial de Seroquel (AstraZeneca). Desde su lanzamiento, la quetiapina se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de trastornos mentales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión mayor .
Durante los años siguientes a su lanzamiento, la quetiapina se convirtió en uno de los fármacos antipsicóticos más vendidos, ocupando el quinto lugar en ventas en los Estados Unidos para 2010 [179]. A lo largo de los años, el uso de quetiapina se ha expandido, y ha sido estudiada no solo en el contexto de la esquizofrenia, sino también en otras patologías como el trastorno bipolar y como terapia adjunta en la depresión mayor.

Propiedades Farmacológicas

La quetiapina actúa principalmente como antagonista de varios receptores de neurotransmisores en el cerebro. Su estructura química es compleja, formado por una estructura se caracteriza por un núcleo de tiazepina fusionado con un anillo de piperazina [180]. Su mecanismo de acción se basa en la modulación de múltiples receptores.
Tiene una alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT2A y una afinidad relativamente menor por los receptores dopaminérgicos D2. Este perfil de acción es lo que contribuye a sus efectos antipsicóticos y estabilizadores del ánimo, siendo menos propensa a causar efectos extrapiramidales que los antipsicóticos típicos [181-183].

Receptores de dopamina (D2): La quetiapina actúa como antagonista de los receptores D2 de dopamina. Esta acción es clave para su efecto antipsicótico, ya que reduce la actividad dopaminérgica en el cerebro, en la via mesocortical y mesolimbica, lo que es útil para los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

Receptores de serotonina (5-HT2A): También actúa como antagonista de los receptores 5-HT2A de serotonina. Este antagonismo contribuye a sus efectos antipsicóticos y mejora los síntomas negativos y cognitivos en trastornos como la esquizofrenia.

Receptores de histamina (H1): La quetiapina es antagonista de los receptores H1 de histamina. Esta acción es responsable de sus efectos sedantes, que pueden ser útiles en pacientes que experimentan insomnio, pero también puede causar somnolencia como efecto secundario.

Receptores muscarínicos (M1): Aunque en menor medida, la quetiapina también actúa como antagonista de los receptores muscarínicos M1. Este antagonismo puede estar asociado con efectos secundarios anticolinérgicos, como sequedad de boca y constipación.

Receptores Alfa-adrenérgicos: El antagonismo de los receptores alfa-adrenérgicos especialmente los receptores α_1 puede provocar efectos secundarios como hipotensión ortostática.

En cuanto a su metabolito activo, norquetiapina, este posee una alta afinidad por los receptores muscarínicos M1, M3 y M5, responsables de su perfil anticolinérgico. También actúa como inhibidor del transportador de noradrenalina (NET), lo que contribuye a su efecto antidepresivo, y muestra actividad sobre los receptores 5-HT1A y 5-HT7, vinculados con propiedades ansiolíticas y reguladoras del estado de ánimo.

Usos Terapéuticos

Su uso terapéutico ha sido aprobado principalmente para el tratamiento de la esquizofrenia, episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar, y como tratamiento adyuvante en la depresión mayor resistente al tratamiento [182, 184].

Dosis en esquizofrenia **[182, 184]**

Dosis inicial y mantenimiento

Quetiapina se administra en formulaciones de liberación inmediata (IR) y prolongada (ER), indicadas en el tratamiento de la esquizofrenia. La dosis inicial recomendada para la formulación IR es de 25 mg dos veces al día, con incrementos progresivos durante los primeros días hasta alcanzar una dosis objetivo de 300 a 400 mg diarios, divididos en dos o tres tomas. Para la formulación ER, se inicia generalmente con 300 mg una vez al día, con posibilidad de ajustes diarios.

Dosis máxima:

La dosis máxima recomendada para la formulación IR es de 800 mg al día, administrada en dos o tres dosis divididas. Para la formulación ER, el rango terapéutico efectivo se sitúa entre 400 y 800 mg una vez al día. No se ha demostrado un beneficio clínico significativo con dosis superiores a 300 mg diarios en todos los pacientes, aunque en algunos casos puede ser necesario alcanzar dosis de 400 a 500 mg.

Ajuste de dosis:

Los ajustes de dosis deben realizarse gradualmente, con incrementos o reducciones de 25 a 50 mg, preferentemente cada dos días o más, según la tolerancia del paciente. En pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, se recomienda una titulación más lenta. El mantenimiento del tratamiento debe evaluarse de forma continua, priorizando la dosis mínima eficaz a largo plazo, y en caso de descontinuación, esta debe realizarse de forma gradual para evitar síntomas de retirada.

Eventos adversos

El uso de quetiapina se asocia a varios eventos adversos, siendo los más comunes **[182, 183]**:

Somnolencia: Es el efecto adverso más común reportado Esta somnolencia se asocia con la acción de la quetiapina sobre los receptores histamínicos H1 .

Efectos metabólicos: los pacientes que utilizan quetiapina pueden experimentar un aumento de peso considerable. Otros efectos metabólicos, como la dislipidemia (alteraciones en los niveles de colesterol y triglicéridos), también han sido observados.
Mareos: probablemente debido a la actividad de la quetiapina en los receptores adrenérgicos H1 y α1.

Hipotensión ortostática: principalmente debido a la inhibición de los receptores α1-adrenérgicos.

Eventos adversos anticolinérgicos: especialmente a dosis elevadas, son consecuencia del bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos. Entre los efectos clásicos se incluyen visión borrosa, sequedad bucal, retención urinaria, constipación e íleo paralítico.

Consideraciones al uso de quetiapina [184]

Su uso clínico requiere precauciones específicas en poblaciones vulnerables.

En pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, el tratamiento con antipsicóticos se ha asociado con un aumento de la mortalidad; por esta razón, la quetiapina no está aprobada para esta indicación.

Se ha documentado un riesgo incrementado de ideación y conducta suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes tratados con antidepresivos, incluyendo aquellos que reciben quetiapina como parte de una terapia adyuvante. Por tanto, se recomienda una vigilancia estricta ante el empeoramiento clínico o la aparición de pensamientos suicidas, especialmente durante las primeras fases del tratamiento o en el momento de realizar ajustes de dosis.

Al igual que otros antipsicóticos, la quetiapina tiene el potencial de inducir síndrome neuroléptico maligno. Aunque se trata de un efecto adverso poco frecuente, es fundamental mantener una vigilancia clínica rigurosa ante su posible aparición, dada su gravedad

Evidencia

La quetiapina, un antipsicótico atípico ampliamente utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia, ha sido objeto de varias revisiones sistemáticas en los últimos años. La evidencia sugiere que la quetiapina es efectiva en el manejo de los síntomas positivos, negativos y afectivos asociados con la esquizofrenia.

Eficacia de quetiapina: Quetiapina fue comparada con otros antipsicóticos y con placebo en una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane realizado en 2004, el cual confirmó su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia, mostrando tasas de respuesta y abandono similares a las de la risperidona y los antipsicóticos típicos. Su perfil de seguridad se caracteriza por un menor riesgo de efectos motores, aunque con mayor incidencia de mareos, somnolencia y sequedad bucal [185]. Estos hallazgos coinciden con los resultados de una revisión sistemática publicada en 2013, que comparó quetiapina con antipsicóticos típicos y no encontró diferencias significativas en cuanto a eficacia, pero sí un perfil de más favorable para quetiapina, particularmente en relación con anormalidades en el ECG, efectos extrapiramidales, elevación de prolactina y ganancia de peso[186].

Eficacia comparada a otros antipsicóticos atípicos: Esta revisión sistemática mostró que un alto porcentaje de pacientes tratados con quetiapina —aproximadamente el 60 %— abandonan el tratamiento. No se observaron diferencias concluyentes en cuanto a su eficacia clínica. En comparación con otros antipsicóticos, quetiapina presenta una menor incidencia de efectos extrapiramidales y un perfil de ganancia de peso similar al de risperidona, pero más favorable que el de olanzapina y paliperidone [187].

Comparación con antipsicóticos típicos y atípicos: En una revisión sistemática con metanálisis en red que incluyó 212 ensayos y más de 43.000 participantes, la quetiapina demostró una eficacia significativamente superior al placebo, aunque menor en comparación con antipsicóticos como clozapina, amisulprida, olanzapina y risperidona. En cuanto a los eventos adversos, presentó un perfil de seguridad favorable, con menor incidencia de síntomas extrapiramidales en relación con otros antipsicóticos atípicos y placebo, y sin un aumento significativo de los niveles de prolactina respecto al placebo [188].

EVIDENCIA DE LA COMPARACIÓN DE CLOZAPINA CON RISPERIDONA, OLANZAPINA Y QUETIAPINA

Los estudios recientes se han enfocado en estudiar las diferencias entre estos medicamentos relacionado a eficacia y los eventos adversos.

Una revisión sistemática comparó el riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición entre clozapina y otros antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia. Clozapina presentó un mayor riesgo comparado con risperidona, pero no se observaron diferencias significativas frente a olanzapina y quetiapina. Los resultados sugieren riesgos metabólicos similares entre estos dos últimos [189].

Otra revisión sistemática con metaanálisis en red evaluó la eficacia a largo plazo de antipsicóticos en pacientes en fase aguda con esquizofrenia. Olanzapina mostró mayor eficacia global que varios fármacos, incluyendo quetiapina, aripiprazol y risperidona. Sin embargo, también se asoció con la mayor ganancia de peso entre todos los antipsicóticos [177].

Un meta-análisis en red de Leucht et al 2023 evaluó la eficacia y seguridad de antipsicóticos en esquizofrenia resistente al tratamiento. Clozapina y olanzapina fueron más eficaces que otros fármacos, incluida quetiapina y risperidona, aunque con mayor riesgo de aumento de peso. No se observaron diferencias significativas entre clozapina y olanzapina. Estos hallazgos posicionan a olanzapina como una posible alternativa antes de iniciar clozapina [175].

El meta-análisis de Dong et al. 2024, evaluó la prevalencia de insomnio en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina frente a otros antipsicóticos. Clozapina se asoció con una menor incidencia de insomnio en comparación con olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Estos hallazgos respaldan su efecto positivo sobre el sueño, potencialmente vinculado a su acción anti-suicida [190].

Miller et al. 2023 a través de un meta-análisis en red que incluyó más de 400 estudios confirmó que todos los antipsicóticos evaluados fueron superiores al placebo en la reducción de síntomas generales en pacientes con esquizofrenia, aunque con diferencias en la magnitud del efecto. Clozapina y olanzapina destacaron por su mayor eficacia en comparación con quetiapina y risperidona. A su vez, risperidona y quetiapina presentaron una eficacia similar entre sí, pero inferior a la observada con clozapina y olanzapina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre clozapina y olanzapina, lo que sugiere una eficacia comparable entre ambas en este dominio. Además, clozapina fue el fármaco que mostró el mayor efecto sobre los síntomas negativos, una menor necesidad de medicación antiparkinsoniana y una menor elevación de prolactina. Sin embargo, varios antipsicóticos atípicos, incluidos clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina, se asociaron con una mayor incidencia de sedación y aumento de peso [118].

Kishimoto et al. 2019 realizó una revisión sistemática de 59 estudios a largo plazo, clozapina, olanzapina y risperidona mostraron una menor tasa de discontinuación total en comparación con varios otros antipsicóticos, mientras que quetiapina presentó una tasa superior, lo que indica una menor adherencia. Clozapina y olanzapina destacaron por su mayor eficacia en la mejora de los síntomas psicopatológicos, mientras que quetiapina mostró un rendimiento inferior en este aspecto. En cuanto a la tolerabilidad, risperidona se asoció con una mayor incidencia de eventos adversos relacionados con el aumento de los niveles de prolactina y con el incremento de peso, en comparación con la mayoría de los otros antipsicóticos, excepto clozapina y olanzapina. Por su parte, clozapina y

quetiapina se vincularon con una mayor frecuencia de sedación. Olanzapina presentó el mayor aumento de peso en comparación con sus antipsicóticos comparadores, excluyendo a clozapina [191].

Una revisión sistemática Cochrane que comparó clozapina con otros antipsicóticos atípicos fue publicada el año 2010 [9] incluyó 27 ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados, con un total de 3099 participantes, y comparó clozapina con otros antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia. Los hallazgos sugieren que clozapina presenta una mayor eficacia clínica en comparación con otros antipsicóticos atípicos, particularmente al evidenciar una menor tasa de abandono por ineficacia frente a risperidona y una mejoría significativa del estado mental general frente a zotepina. Sin embargo, no se observaron diferencias consistentes con olanzapina, quetiapina, risperidona ni ziprasidona en cuanto a los síntomas positivos o negativos, y algunos estudios individuales incluso sugieren una posible superioridad de quetiapina en el tratamiento de síntomas negativos. Desde el punto de vista de la seguridad, clozapina se asoció con una mayor tasa de abandono por eventos adversos en comparación con olanzapina y risperidona. No obstante, mostró un perfil más favorable en cuanto a efectos extrapiramidales respecto a risperidona y zotepina. Por otro lado, clozapina presentó una mayor incidencia de efectos adversos como sedación, hipersalivación, leucopenia, convulsiones y aumento de peso. En cuanto a los efectos sobre la prolactina, se observó que, a diferencia de olanzapina, risperidona y zotepina, clozapina no generó elevaciones significativas. Pese a estos hallazgos, las conclusiones deben interpretarse con cautela debido a limitaciones metodológicas, incluyendo el reducido número de estudios para ciertas comparaciones, tamaños muestrales pequeños y la heterogeneidad de los desenlaces evaluados. Estas limitaciones resaltan la necesidad de estudios adicionales, con mayor rigor metodológico y enfoque en desenlaces centrados en el paciente, para consolidar la evidencia disponible. Este estudio concluyó que los resultados se ven limitados por una alta tasa de abandono (30.1%), lo que compromete la validez interna de los hallazgos. Además, varios desenlaces clínicamente relevantes como calidad de vida, funcionamiento cognitivo, uso de servicios y satisfacción del paciente fueron escasamente reportados. Se requieren nuevos ensayos clínicos bien diseñados que incluyan estos desenlaces y que exploren la eficacia comparativa y el perfil de seguridad de clozapina frente a antipsicóticos más recientes, considerando subgrupos clínicos y preferencias de los pacientes.
No obstante, aún subsisten interrogantes relevantes, particularmente en relación con la eficacia diferenciada frente a los síntomas positivos y negativos, así como respecto a los perfiles de eventos adversos, especialmente los de tipo cardiometabólico. También persisten dudas sobre las diferencias entre clozapina y otros antipsicóticos en términos de calidad de vida, funcionamiento cognitivo, uso de servicios de salud y satisfacción del paciente, entre otros desenlaces clínicamente relevantes.

Esta tesis pretende responder a la brecha de conocimiento a través de comparaciones directas entre intervenciones. Aunque en los últimos años, diversas revisiones sistemáticas con meta-análisis en red han contribuido significativamente en este campo, esta metodología tiene algunas limitaciones: las comparaciones indirectas y los meta-análisis en red son herramientas útiles y cada vez más utilizadas en la síntesis de evidencia, pero deben utilizarse con precaución, especialmente si se desconoce si se cumplen los supuestos metodológicos: la similitud entre estudios, homogeneidad de los efectos y consistencia entre la evidencia directa e indirecta [192]. Estos supuestos, si bien fundamentales, son difíciles de verificar en la práctica debido a la variabilidad clínica y metodológica entre los estudios incluidos. Además, la transitividad, base del enfoque indirecto, rara vez puede comprobarse empíricamente, y su incumplimiento puede conducir a inconsistencia en los resultados, la cual no siempre es detectada por pruebas estadísticas debido a su baja potencia [193].

En este contexto, los meta-análisis de comparaciones directas (head-to-head) ofrecen una ventaja metodológica relevante: permiten estimar efectos a partir de evidencia empírica entre tratamientos comparados bajo condiciones homogéneas, sin requerir suposiciones adicionales no verificables. Esta característica otorga mayor robustez y menor riesgo de sesgo a sus conclusiones. Las comparaciones directas dentro de un modelo clínicamente más intuitivo que facilitaría su interpretación para clínicos y tomadores de decisiones.

Es fundamental además incorporar la evidencia más reciente y resolver interrogantes aún pendientes del estudio anterior y de otros estudios. Ya se ha visto que los estudios primarios previos se basan en estudios con muestras pequeñas, de corta duración, lo que limita la validez externa de sus conclusiones. Después de 14 años, nuevas investigaciones han generado datos relevantes sobre eficacia, seguridad y resultados centrados en el paciente. Por tanto, una actualización rigurosa permite mejorar la precisión de las estimaciones, guiar mejor las decisiones clínicas y responder a vacíos persistentes en la comparación directa entre tratamientos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en eficacia y perfil de eventos adversos cuando se compara clozapina con los otros antipsicóticos atípicos usados para el tratamiento de esquizofrenia y trastornos relacionados?

OBJETIVOS

RS 1. Clozapina versus risperidona para esquizofrenia.
Objetivo
Comparar la eficacia clínica y seguridad de clozapina versus risperidona para el tratamiento de personas con esquizofrenia y trastornos relacionados a la esquizofrenia.

RS 2. Clozapina versus olanzapina para esquizofrenia.
Objetivo
Comparar la eficacia clínica y seguridad de clozapina versus olanzapina para el tratamiento de personas con esquizofrenia y trastornos relacionados a la esquizofrenia.

RS 3. Clozapina versus quetiapina para esquizofrenia.
Objetivo
Comparar la eficacia clínica y seguridad de clozapina versus quetiapina para el tratamiento de personas con esquizofrenia y trastornos relacionados a la esquizofrenia.

Desenlaces de eficacia. *Primarios*: mejoría clínica global y recaída. *Secundarios*: cambio en estado mental (puntaje total y subescalas positiva, negativa y cognitiva) y funcionamiento global; desenlaces centrados en el paciente (calidad de vida y satisfacción con el tratamiento) y uso de servicios (hospitalizaciones, días de estancia y reingresos).

Desenlaces de seguridad. *Primarios*: eventos adversos metabólicos: aumento de peso, incremento de niveles de glucosa y lípidos. *Secundarios*: proporción de participantes con ≥1 evento adverso; incidencia de eventos específicos (cardiovasculares, efectos extrapiramidales [EPS], hiperprolactinemia y asociados, hematológicos, sedación, convulsiones, hipersalivación, constipación y síndrome neuroléptico maligno); mortalidad (toda causa y suicidio); puntajes en escalas de eventos adversos; y abandono temprano del estudio (toda causa, por eventos adversos, por ineficacia).

METODOLOGÍA

Esta tesis se estructura en torno a tres revisiones sistemáticas (RSs) independientes de intervenciones clínicas, todas diseñadas y desarrolladas conforme a los estándares metodológicos internacionales actuales que garanticen calidad y aplicabilidad de sus resultados. Cada revisión sigue las recomendaciones de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [194] Su protocolo ha sido registrado y publicados previamente en la biblioteca Cochrane [195-197] asegurando transparencia y reproducibilidad.

Se aplicó una estrategia de búsqueda exhaustiva en bases de datos biomédicas internacionales, con criterios de inclusión y exclusión claramente definidos. La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó mediante la herramienta RoB 1 de Cochrane [198] y la certeza de la evidencia se calificó en 7 desenlaces clínicamente relevantes utilizando el enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [199]. Las revisiones contemplaron tanto la síntesis cualitativa como cuantitativa (metanálisis), según la disponibilidad y homogeneidad de los datos. Este enfoque permitió evaluar de manera rigurosa la eficacia y la seguridad de las intervenciones antipsicóticas seleccionadas, que constituyen el objeto central de este trabajo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Tipos de estudios

Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios paralelos que se describen como "doble ciego" que comparaban directamente clozapina con alguno de los siguientes antipsicóticos: risperidona, olanzapina o quetiapina en pacientes con esquizofrenia o transtornos relacionados. Se planificó la exclusión de estudios cuasiexperimentales, como aquellos que asignan la intervención en días alternos. En los casos en que los participantes recibieran tratamientos adicionales además de clozapina, los datos serían considerados únicamente si el tratamiento complementario se distribuía de manera uniforme entre los grupos y las intervenciones principales se asignaban aleatoriamente. Para estudios cruzados, solo se contempló el uso de datos correspondientes a la primera fase. Asimismo, se contempló la inclusión de ensayos clínicos aleatorizados con diseño factorial, siempre que cumplieran los criterios de doble ciego y asignación aleatoria, y que incluyeran una comparación directa entre clozapina y al menos uno de los antipsicóticos seleccionados. Estos estudios serían incluidos únicamente si los tratamientos adicionales estaban equilibradamente distribuidos entre los grupos y resultaba posible aislar los efectos del antipsicótico en evaluación.

Tipos de participantes

Adultos con esquizofrenia o trastornos relacionados, incluido el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno delirante, mediante cualquier medio de diagnóstico. No se aplicaron restricciones en cuanto al estadio evolutivo o la gravedad del cuadro clínico, por lo que se incluyeron estudios que evaluaran a personas en cualquier fase de la enfermedad y con cualquier nivel de severidad. Asimismo, se incluyeron subgrupos específicos como por ejemplo pacientes con síntomas negativos predominantes o esquizofrenia resistente al tratamiento.

Intervenciones

Intervención:

Clozapina -vía de administración oral y en cualquier dosis, administrado a corto, mediano largo plazo, de acuerdo a la duración del estudio.

Clozapina solo está disponible en presentación de uso oral.

Comparadores:

Risperidona, vía de administración oral y en cualquier dosis, administrado a corto, mediano largo plazo, de acuerdo a la duración del estudio

Sólo se incluyeron formas orales, a pesar de existir una forma parenteral porque diferentes vías de administración pueden afectar la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos, y por la

existencia de otras revisiones Cochrane evaluarán los efectos de la forma inyectable de risperidona [200].

Olanzapina, vía de administración oral y en cualquier dosis, administrado a corto, mediano largo plazo, de acuerdo a la duración del estudio.
Sólo se incluyeron formas orales, a pesar de existir una forma parenteral porque diferentes vías de administración pueden afectar la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos, y por la existencia de otras revisiones Cochrane evaluarán los efectos de la forma inyectable de olanzapina [201].

Quetiapina, vía de administración oral y en cualquier dosis, administrado a corto, mediano largo plazo, de acuerdo a la duración del estudio.
La clozapina y quetiapina está disponible sólo para administración oral.

Se excluyeron comparaciones de clozapina versus otros antipsicóticos (por ejemplo, aripiprazol, amisulprida, lurasidona, ziprasidona, sertindol, asenapina, cariprazina, entre otros).

DESENLACES

A continuación se describen las variables evaluadas y la descripción de los desenlaces para cada uno de ellos.

DESENLACES PRIMARIOS

1. **Estado global**
Número de participantes con cambio clínicamente importante en la escala de estado global (según criterio de los autores)(ej. "mucha mejoría" o más del 50% de reducción/aumento en una escala de evaluación relevante).
Número de participantes que sufrieron recaída (según lo definido por estudios individuales).

Seleccionamos la Clinical Global Impression (CGI) como desenlace primario por tratarse de una medida sencilla, ampliamente establecida, de uso extendido y fácil interpretación clínica. Consideramos que su parsimonia y validez aparente ayudan a disminuir la variabilidad y el sesgo interpretativo entre estudios [202].
En apoyo de esta decisión, la PANSS —si bien es considerada referencia para la evaluación sintomática— exige formación específica, entrevistas **e**structuradas y un tiempo de administración que puede alcanzar ~45–50 minutos, lo que limita su factibilidad y uniformidad en estudios multicéntricos; en contraste, la CGI es más breve, menos demandante en recursos y mantiene una interpretación consistente entre investigadores y contextos, reduciendo el riesgo de sesgos en desenlaces globales. Además, existe correspondencia empírica entre CGI y PANSS en la detección del cambio clínico, lo que respalda el uso de CGI como indicador global primario [203].
Es reconocido el valor de instrumentos más extensos como PANSS y BPRS; por ello, sus puntuaciones (totales y subescalas) se extrajeron y analizaron rigurosamente como desenlaces secundarios, aplicando el mismo estándar metodológico utilizado para CGI. La inclusión de estas métricas complementarias enriquece la interpretación y ofrece una perspectiva más amplia de la eficacia del tratamiento.

2. **Efectos Adversos específicos**
Número de participantes con efectos metabólicos relevantes: incremento de peso, incremento de los niveles de glucosa, incremento de niveles de lípidos.

Los efectos adversos metabólicos (peso, glucemia, lípidos) fueron considerados como los eventos específicos clínicamente importantes por tres razones complementarias: (i) son altamente prevalentes con antipsicóticos y muestran diferencias consistentes entre fármacos, con clozapina/olanzapina entre los perfiles de mayor riesgo en metaanálisis en red [118, 204], lo que los convierte en un dominio clave para comparaciones válidas entre tratamientos, incluidos los de esta revisión; (ii) se asocian de forma directa con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular [204-207]; y (iii) su monitorización sistemática es una recomendación explícita en guías internacionales (p. ej., NICE CG178 [8]) y en consensos ADA/APA [208].

DESENLACES SECUNDARIOS

1. **Estado global**
Número de participantes con cualquier cambio en el estado global (según lo definido por estudios individuales).
Puntuación media o de cambio en la escala de estado global al final del seguimiento.

2. **Efectos Adversos**
Número de participantes con al menos un efecto adverso.
Número de participantes con efectos adversos específicos (ej. efectos cardíacos, trastornos del movimiento, aumento de prolactina y asociados, hematológicos y cualquier otro efecto adverso (ej. trastornos del sueño, trastornos de la salivación, síndrome neuroléptico maligno, trastornos gastrointestinales, convulsiones).
Puntuación media final o de cambio en las escalas generales o específicas de efectos adversos
Número de muertes por toda causa o suicidio.

3. **Estado mental**
General
Número de participantes con un cambio clínicamente importante en el estado mental general (según lo definido por estudios individuales).
Puntuación media o de cambio en la escala de estado mental general.

Síntomas específicos (ej. síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos)
Número de participantes con cambio clínicamente importante en síntomas específicos (según lo definido por estudios individuales).
Puntuación media o de cambio en una escala/subescala de síntomas específicos al final del seguimiento

4. **Abandonos temprano del estudio**

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por cualquier motivo

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por un motivo específico (según lo descrito en estudios individuales: por efectos adversos, por ineficacia).

5.Funcionamiento
Funcionamiento General
Número de participantes con cambio clínicamente importante en el funcionamiento general (como se describe en estudios individuales).
Número de participantes con cualquier cambio en el funcionamiento general (según lo descrito en estudios individuales).
Puntuación media o cambio en la escala de funcionamiento general al final del seguimiento.

Funcionamiento específico (ej. social o cognitivo)
Número de participantes con cambio clínicamente importante en el funcionamiento específico (según lo descrito en estudios individuales).
Número de participantes con cualquier cambio en el funcionamiento específico (como se describe en estudios individuales).
Puntuación media o cambio en la escala/subescala de funcionamiento específica al final del seguimiento.

6. Calidad de vida
Número de participantes con cambio clínicamente importante en la calidad de vida (según criterio de los autores).
Número de participantes con cualquier cambio en la calidad de vida (según criterio de los autores).
Puntuación media o de cambio en la escala de calidad de vida al final del seguimiento.

7. Satisfacción con el tratamiento
Número de participantes con cambio clínicamente importante en la satisfacción (según criterio de los autores).
Número de participantes con cualquier cambio en la satisfacción (según criterio de los autores).
Puntuación media o de cambio en la escala escala de satisfacción al final del seguimiento.

8. Uso del servicio
Número de participantes hospitalizados durante el seguimiento.
Número de días de hospitalización.
Número de participantes dados de alta o readmitidos (según la definición de los estudios individuales).

Las RSs se desarrollaron siguiendo la metodología para revisiones sistemáticas Cochrane. Los protocolos se encuentran publicado en la base de datos Cochrane [195-197].

Tiempo de seguimiento y evaluación del resultado

Se dividieron todos los resultados de acuerdo al tiempo de seguimiento en corto plazo (menor o igual a seis meses), mediano plazo (de siete a 12 meses) y largo plazo (más de 12 meses).
Los resultados binarios que registran grados de cambio clínicamente significativos (p. ej., impresión global de una mejora muy superior o de más del 50 % en una escala de calificación, como se define en los ensayos) son considerados de mayor relevancia antes que cualquier otro. Generalmente, se supone

que si hay una reducción del 50% en una puntuación derivada de una escala como la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) [209], o la PANSS [210], esto podría considerarse como una respuesta clínicamente significativa [202, 211]. Si los datos basados en estos umbrales no están disponibles, utilizaremos el límite primario presentado por los autores originales. Sin embargo, se reportaron en primer lugar los resultados binarios cuando estaban disponibles y luego aquellos que son continuos.

Para los datos continuos, se consideraron todas las escalas relevantes utilizadas en los ensayos, pero solo se incluyeron datos utilizables de escalas que estén validadas.

ANÁLISIS DE CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Se utilizó el enfoque GRADE para interpretar los hallazgos [212]; y GRADEpro GDT para exportar datos de las revisiones para crear una tabla de "Resumen de hallazgos" *"Summary of Finding (SoF)"*. Estas tablas proporcionan información específica de los resultados sobre la certeza general de la evidencia de cada estudio incluido en la comparación, la magnitud del efecto de las intervenciones examinadas y la suma de los datos disponibles sobre todos los resultados que calificamos como importantes para la atención al paciente y la toma de decisiones. El objetivo es seleccionar los siguientes resultados principales para incluirlos en la tabla "Resumen de hallazgos":

1. Estado global: cambio clínicamente importante (según lo definen los estudios individuales).
2. Estado global: recaída (según lo definido por los estudios individuales).
3. Efectos adversos: efectos específicos clínicamente importantes: metabólicos.
4. Estado mental: cambio clínicamente importante en el estado mental general (según lo definido por estudios individuales.)
5. Abandono temprano del estudio: cualquier motivo (según lo definido en los estudios individuales).
6. Calidad de vida: cambio clínicamente importante en la calidad de vida (según lo definen los estudios individuales).
7. Funcionamiento general: cambio clínicamente importante en el funcionamiento general (según lo definen los estudios individuales).

Si no hay datos disponibles para estos resultados pre-especificados pero sí para otros que son similares, se presentará en la tabla el resultado más cercano al pre-especificado, pero se tendrá en cuenta al calificar la calidad de la evidencia.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

Búsquedas electrónicas

El especialista en información del Grupo de Cochrane de Esquizofrenia, realizó la búsqueda en el Registro de Ensayos basado en Estudios del Grupo Cochrane de Esquizofrenia utilizando la siguiente estrategia de búsqueda:

(Clozapine AND Risperidone) AND Schizophrenia

(Clozapine AND Olanzapine) AND Schizophrenia

(Clozapine AND Quetiapine) AND Schizophrenia

En dicho registro basado en estudios, al buscar el concepto principal se recuperan todos los sinónimos y estudios relevantes porque todos los estudios ya han sido organizados en función de sus intervenciones y vinculados a los temas relevantes [213].

Este registro se compila mediante búsquedas sistemáticas de los principales recursos (AMED, BIOSIS, CINAHL, ClinicalTrials.Gov, Embase, MEDLINE, PsycINFO, PubMed, WHO ICTRP) y sus actualizaciones mensuales, ProQuest Dissertations and Theses A&I y su actualización trimestral, chino. bases de datos (CBM, CNKI y Wanfang) y sus actualizaciones anuales, búsquedas, literatura gris y actas de congresos. No existen limitaciones de idioma, fecha, tipo de documento o estado de publicación para la inclusión de reportes en el registro.

Otros recursos de búsqueda

1. Búsqueda de referencias

Se inspeccionaron las referencias de todos los estudios incluidos en busca de estudios relevantes adicionales para ser incluidos.

2. Contacto personal

Se contactó al primer autor de cada estudio incluido para obtener información sobre los ensayos o datos no publicados, cuando fue necesario. El resultado de este contacto se anotó en las tablas "Estudios incluidos" o "Estudios en espera de clasificación".

Recopilación y análisis de datos

Selección de estudios

Los revisores CA y MC inspeccionaron de forma independiente las citas de las búsquedas e identificaron los resúmenes de los estudios relevantes. El revisor MA inspeccionó una muestra aleatoria del 20% de estos resúmenes para garantizar la confiabilidad de la selección. Cuando surgieron desacuerdos, se revisó el estudio completo para un análisis más detallado. Luego, CA y MC obtuvieron e inspeccionaron de forma independiente los estudios completos de los resúmenes o informes que cumplen con los criterios de revisión. MA volvió a inspeccionar aleatoriamente el 20% de estos informes completos para garantizar la confiabilidad de la selección. Cuando no fue posible resolver el desacuerdo mediante discusión, se intentó contactar con los autores del estudio en cuestión para obtener aclaraciones o se acudió a un tercer revisor para resolver la disputa.

EXTRACCIÓN Y GESTIÓN DE DATOS

1. Extracción

Los revisores CA y MC extrajeron los datos de todos los estudios incluidos. Además, para garantizar la confiabilidad, el revisor MA extrajo datos de forma independiente de una muestra aleatoria de estos estudios, que comprende el 10% del total. Se intentó además, extraer datos presentados solo en

gráficos y figuras siempre que fuera posible, pero se incluyeron sólo si dos autores de la revisión obtienen de forma independiente el mismo resultado. En caso de desacuerdo, se discutió para lograr un consenso. Si el desacuerdo se mantuvo, se intentó contactar a los autores a través de correo electrónico para obtener información faltante o para aclaraciones. El autor de la revisión SL ayudó a aclarar cuestiones relacionadas con cualquier problema restante.

2. Manejo de los datos

Formularios

Los datos fueron extraídos en un formulario estándar, prediseñado, y sencillo que ha sido piloteado en las revisiones Cochrane del grupo de Esquizofrenia.

Datos derivados de escalas

Se incluyeron los datos continuos de escalas de calificación solo si:

a)las propiedades psicométricas del instrumento de medición se han descrito en una revista revisada por pares [214]; b) el instrumento de medición no ha sido escrito ni modificado por uno de los investigadores para ese ensayo en particular; y c) el instrumento debe ser una evaluación global de un área de funcionamiento y no subpuntuaciones que, en sí mismas, no están validadas o no han demostrado ser confiables. Sin embargo, hay excepciones, incluiremos subpuntuaciones de escalas de estado mental que miden los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

Idealmente, el instrumento de medición debió ser a) un autoinforme o b) completado por un evaluador independiente o un familiar (no el terapeuta). Es de conocimiento de que esto no suele informarse en los estudios primarios; de todas maneras, en el anexo 'Descripción de los estudios' se reportó en caso que esta información exista.

Datos finales frente a cambios

Existen ventajas tanto de los datos finales (*endpoint*) como de los cambios (*change*): los datos de cambios pueden eliminar del análisis un componente de variabilidad entre personas; sin embargo, el cálculo del cambio necesita dos evaluaciones (línea de base y punto final), que pueden ser difíciles de obtener en condiciones inestables y difíciles de medir, como la esquizofrenia. Se decidió utilizar principalmente datos de puntos finales y solo utilizar datos de cambios si los primeros no estaban disponibles. Cuando fue necesario, se combinaron los datos finales y de cambio en el análisis, ya que usamos diferencias de medias (DM) en lugar de diferencias de medias estandarizadas (DME) [215].

Datos asimétricos

Los datos continuos sobre resultados clínicos y sociales a menudo no se distribuyen normalmente. Para evitar el peligro de aplicar pruebas paramétricas a datos no paramétricos, se aplicaron los siguientes estándares a los datos continuos relevantes antes de su inclusión.

Para estudios que incluyen menos de 200 participantes, con datos continuos proveniente de las escalas de valoración:

a) cuando una escala parte del número finito cero, se debe restar a la media el valor más bajo posible y se divide por la desviación estándar (DE). Si este valor es inferior a uno, sugiere fuertemente que los datos son asimétricos y se excluirán. Si esta proporción es mayor que uno pero menor que dos, existe una sugerencia de que los datos están sesgados: se ingresarán estos datos y probará si su inclusión o exclusión cambiaría sustancialmente los resultados. Si dichos datos cambian los resultados, los ingresaremos como "otros datos". Finalmente, si la proporción es mayor que dos se incluirán estos datos, porque es menos probable que estén sesgados [216, 217], b) si una escala parte de un valor positivo (como la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), que puede tener valores de 30 a 210 [210], se debe modificar el cálculo descrito anteriormente para tener en cuenta el punto de partida de la escala. En estos casos, hay datos asimétricos si $2SD > (S - S\ min)$, donde S es la puntuación media y 'S min' es la puntuación mínima.

Es importante tener en cuenta que se ingresaron todos los datos relevantes de estudios de más de 200 participantes en el análisis independientemente de las reglas anteriores, porque los datos asimétricos no afectan los resultados de forma importante, cuando las muestras son grandes. También se ingresaron todos los datos de cambios relevantes, ya que cuando los datos continuos se presentan en una escala que incluye la posibilidad de valores negativos (como los datos de cambios), es difícil saber si los datos están sesgados o no.

Medición común

Para facilitar la comparación entre los ensayos, cuando fue pertinente, se realizaron conversiones para las variables que se pueden informar en diferentes métricas, como los días de hospitalización (media de días por año, por semana o por mes) a una métrica común (ej. media de días por mes).

Dirección de los gráficos

Cuando fue posible, se ingresaron los datos de tal manera que el área a la izquierda de la línea sin efecto indique un resultado favorable para la clozapina.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Los autores de la revisión, CA y MC, trabajaron de forma independiente para evaluar el riesgo de sesgo mediante el uso de los criterios descritos en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de intervenciones para evaluar la calidad del ensayo [218]. Este conjunto de criterios se basa en evidencia de asociaciones entre la posible sobreestimación del efecto y el nivel de riesgo de sesgo del artículo que puede deberse a aspectos de la generación de la secuencia, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento, los datos incompletos o perdidos y el informe selectivo, o la forma en el que se informan estos dominios.

Cuando se observaron que los detalles sobre la asignación al azar y otras características de los ensayos inadecuados o faltantes, se intentó establecer contacto con los autores de los estudios para obtener información adicional. Cuando surgieron disputas con respecto a la categoría (bajo riesgo, alto riesgo o no claro) a la que se asignó un ensayo, se resolvieron mediante discusión.

Si los evaluadores no estaban de acuerdo, se intentó resolver mediante discusión y se realizó la calificación final por consenso.

Medidas de efecto del tratamiento

1. **Datos binarios**
Para los resultados binarios, calculamos una estimación estándar del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%, ya que se ha demostrado que el RR es más intuitivo que los *odds ratios* (OR) [219]; y que los médicos tienden a interpretar las OR como RR [220].

2.Datos continuos
Para resultados continuos, se estimaron la DM entre grupos y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se priorizó el uso de la diferencia de medias (DM) en lugar de la SMD, ya que esta mantiene las unidades originales de las escalas empleadas, lo que permite una interpretación clínica más directa y relevante.

Problemas con la unidad de análisis

Ensayos de conglomerados (*Cluster trials*)
Los estudios emplean cada vez más la "asignación al azar por grupos" (como la asignación al azar por médico o por institución), pero el análisis y la combinación de datos agrupados plantea problemas. En primer lugar, los autores a menudo no tienen en cuenta la correlación intraclase en estudios agrupados, lo que lleva a un error de unidad de análisis por el cual los valores de P son falsamente bajos, los IC excesivamente estrechos y la significación estadística se sobreestima [221]. Esto provoca errores de tipo I [222, 223]. En los casos donde se haya incorporado el conglomerado en el análisis de los estudios primarios, se presentan estos datos como si procedieran de un estudio aleatorio no agrupado, pero se ajusta el efecto del conglomerado.
En los casos en que el agrupamiento en los estudios primarios no sea considerado, los datos se presentan en tablas con un símbolo (*) para señalar la posible presencia de una unidad de error de análisis. En tales situaciones, se contempla el intento de contactar a los autores principales de los estudios para solicitar coeficientes de correlación intraclase (ICC) de los datos agrupados, con el fin de ajustar los análisis mediante métodos aceptados [223]. De acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Esquizofrenia de Cochrane, los datos binarios de ensayos por conglomerados deben ajustarse dividiéndolos por un "efecto de diseño", calculado como:

$$\textbf{Efecto de diseño} = 1 + (m - 1) \times \textbf{ICC},$$

donde *m* corresponde al número medio de participantes por grupo y el ICC al coeficiente de correlación intraclase [224]. En ausencia de un ICC reportado, se considera un valor estimado de 0,1 [225]. Cuando los estudios por conglomerados han sido analizados de forma adecuada y se han tenido en cuenta los ICC, se prevé la posibilidad de integrar sus resultados en la síntesis cuantitativa junto con los demás estudios, utilizando la técnica genérica de varianza inversa.

Ensayos cruzados (Crossover)
Una preocupación importante de los ensayos cruzados es el efecto de arrastre. Esto ocurre si un efecto (ej. farmacológico, fisiológico o psicológico) del tratamiento en la primera fase se traslada a la segunda fase. Como consecuencia, los participantes pueden diferir significativamente de su estado inicial al ingresar a la segunda fase, a pesar de una fase de "*washout*". Por la misma razón, los ensayos cruzados no son apropiados si la condición de interés es inestable [226]. Como es muy probable que en las

enfermedades mentales graves existan condiciones de transferencia y de inestabilidad, solo se utilizan datos de la primera fase de estudios cruzados.

Estudios con múltiples grupos de tratamiento
Cuando un estudio incluya más de dos brazos de tratamientos, si los datos eran binarios, simplemente se sumaron y se combinaron los brazos comparadores dentro de la tabla de dos por dos (ej. dos dosis del mismo fármaco comparador). Si los datos son continuos, se combinaron los datos siguiendo la fórmula en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones [217]. Cuando los brazos de tratamiento adicionales no eran relevantes, estos datos no utilizaron.

Tratamiento de datos faltantes

1.Pérdida general de credibilidad
Con cierto grado de pérdida de seguimiento, los datos pierden credibilidad [227]. Para cualquier desenlace específico, si más del 50 % de los datos no fue contabilizado, estos datos no fueron reproducidos ni incluidos en los análisis. Sin embargo, cuando más del 50 % de los participantes fue perdido en un brazo de un estudio, pero la pérdida total fue inferior al 50 %, esta situación fue abordada en las tablas de "Resumen de hallazgos" de GRADE mediante la reducción de la certeza de la evidencia.

2.Resultados Binarios
En el caso en que la pérdida de seguimiento para un resultado binario esté entre 0% y 50% y donde estos datos no se describan claramente, se presentaron los datos sobre una base de "una vez aleatorizado siempre analizado" (un análisis por intención de tratar (ITT)). Se supone que todos los que abandonan el estudio temprano tienen las mismas tasas de resultados negativos que los que lo completaron, con la excepción del resultado de muerte y eventos adversos. Para estos resultados, se usó la tasa de aquellos que permanecen en el estudio -en esa rama particular del ensayo- para aquellos que no lo hicieron.
Se realizó un análisis de sensibilidad para probar qué tan propensos son a cambiar los resultados primarios cuando los datos solo de las personas que completaron el estudio hasta ese punto se comparan con el análisis ITT utilizando los supuestos anteriores.

3.Resultados Continuos
3.1 Desgaste
Se analizaron los datos de los estudios en los que la pérdida de seguimiento para los desenlaces continuos fue inferior o igual al 50%. En estos casos, se incluyeron únicamente los datos correspondientes a los participantes que completaron la evaluación hasta ese punto del seguimiento.

3.2 Desviaciones estándar
Si no se disponía de las desviaciones estándar (DE), se intentó obtener los valores faltantes a partir de los autores. Cuando no estuvieron disponibles, y en los casos en que faltaban medidas de varianza para datos continuos pero se contaba con un error estándar (EE) exacto, intervalos de confianza (IC) para las medias de grupo, o un valor de *p* o de *t* para las diferencias en medias, las DE fueron calculadas de acuerdo con las reglas establecidas en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones [217].
Cuando solo se informó el ES, las DE se calcularon mediante la fórmula $DE = ES * \sqrt{(n)}$. El Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones presenta fórmulas detalladas para estimar las DE a partir de valores P, t o F, IC, rangos u otras estadísticas [217]. Cuando estas fórmulas no

pudieron aplicarse, las DE fueron calculadas mediante un método de imputación validado, basado en las DE reportadas en otros estudios incluidos [228]. Aunque algunas de estas estrategias de imputación pudieron haber introducido errores, la alternativa habría sido excluir el resultado de un estudio determinado y, por lo tanto, perder información. Sin embargo, cuando dichas imputaciones estuvieron presentes, su validez fue examinada mediante un análisis de sensibilidad en el que se excluyeron los valores imputados.

3.3 Supuestos sobre los participantes que abandonaron los ensayos antes de tiempo o que se perdieron durante el seguimiento

Hay varios métodos disponibles para dar cuenta de los participantes que abandonaron los ensayos antes de tiempo o que se perdieron durante el seguimiento. Algunos ensayos simplemente presentan los resultados de quienes completaron el estudio; otros utilizan el método de la última observación llevada a cabo (*Last Observation Carried Forward*, LOCF); mientras que más recientemente, métodos como la imputación múltiple o los modelos de efectos mixtos para mediciones repetidas (*Mixed-effects models for repeated measures,* MMRM) se han convertido en un estándar. Si bien los últimos métodos parecen ser algo mejores que LOCF [229], el alto porcentaje de participantes que abandonan los estudios tempranamente y las diferencias entre los grupos de acuerdo a sus motivos para hacerlo, es a menudo el problema central en los ensayos aleatorios sobre esquizofrenia. Por lo tanto, no se excluyeron los estudios basados en el enfoque estadístico utilizado. Sin embargo, se priorizó los enfoques más sofisticados, es decir, utilizar MMRM o imputación múltiple para LOCF, y solo se presentaron los análisis más completos si algún tipo de datos ITT no están disponibles en absoluto. Además, se abordó esto, en el ítem "Datos de resultados incompletos" de la herramienta Riesgo de sesgo – ROB1.

EVALUACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD

1. Heterogeneidad clínica

En una primera etapa evaluamos todos los estudios incluidos, sin examinar los datos comparativos, con el fin de juzgar la heterogeneidad clínica. Inspeccionamos los estudios en busca de participantes claramente atípicos o situaciones no previstas; cuando se identificaron, describimos y discutimos dichas situaciones o grupos de participantes.

2. Heterogeneidad metodológica

De igual modo, evaluamos inicialmente todos los estudios incluidos, sin revisar los datos comparativos, para juzgar la heterogeneidad metodológica. Inspeccionamos los estudios a fin de detectar procedimientos o métodos claramente atípicos que no hubiéramos previsto; cualquier outlier metodológico identificado fue objeto de análisis y discusión.

3. Heterogeneidad estadística

3.1 Inspección visual

Se inspeccionaron los gráficos visualmente para investigar la posibilidad de heterogeneidad estadística.

3.2 Empleando la estadística I^2

Se investigó la heterogeneidad entre los estudios considerando la estadística I^2 junto con el valor Chi^2 P. La estadística I^2 proporciona una estimación del porcentaje de inconsistencia que se cree que se debe al azar [230]. La importancia del valor observado de I^2 depende de la magnitud y dirección de los efectos, así como de la solidez de la evidencia de heterogeneidad (ej. valor de P de la prueba de Chi^2 o un intervalo de confianza para I^2). Interpretamos una estimación de I^2 mayor o igual al 50% y acompañada de una estadística de Chi^2 estadísticamente significativa como evidencia de heterogeneidad sustancial [215]. Cuando se encuentren niveles sustanciales de heterogeneidad en el resultado primario, se explorará las razones de la heterogeneidad (ver sección Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad).

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS E INVESTIGACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD

Se informó cuando la inconsistencia entre los estudios era alta. En primer lugar, se investigó si los datos se habían introducido correctamente. En segundo lugar, si los datos eran correctos, se inspeccionó el gráfico visualmente y se fueron eliminando los estudios atípicos sucesivamente para ver si se restablece la homogeneidad y se informaron estos resultados, cuando algún cambio se produjo.

Análisis de subgrupos

Adicionalmente, se evaluó cada resultado según la duración del estudio pre-especificada para observar si se observan diferencias en el tiempo. Para los resultados primarios, se realizaron análisis de subgrupos para: a) personas descritas como "resistentes al tratamiento" en comparación con aquellas que no están designadas como tales; b) primer episodio de esquizofrenia en comparación con personas que tienen una duración más larga de la enfermedad, siempre que estos datos estuvieran disponibles.

Este análisis contribuye a la evaluación de la heterogeneidad cuando estuvo presente.

EVALUACIÓN DE SESGOS DE PUBLICACIÓN

Los sesgos de publicación surgen cuando la difusión de los resultados de la investigación está influenciada por la naturaleza y dirección de los resultados [231]. Estos se describen en la sección 10.1 del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones [232].

1. Protocolo versus estudio completo

Se intentó localizar protocolos de ensayos aleatorios incluidos. Si el protocolo estaba disponible, se compararon los resultados del protocolo y en el informe publicado. Si el protocolo no estaba disponible, se compararon los resultados enumerados en la sección de métodos del estudio primario con los resultados realmente informados.

2. Gráfico de embudo

Se sabe que los gráficos en embudo pueden ser útiles para investigar los sesgos de publicación, pero tienen un poder estadístico limitado para detectar efectos de estudios pequeños. Se usaron gráficos en

embudo para resultados para evaluar sesgo de publicación en todos aquellos meta-análisis que incluyan más de diez estudios. No se utilizó para análisis donde todos los estudios eran de tamaño similar.

SÍNTESIS DE DATOS

Entendemos que no existe ningún argumento cerrado a favor de la preferencia por el uso de modelos de efectos fijos o de efectos aleatorios. Se recurrió al modelo de efectos aleatorios cuando asumiendo heterogeneidad clínica o metodológica entre los estudios, aun en ausencia de heterogeneidad estadísticamente significativa, ya que este modelo asume que los estudios individuales estiman efectos de intervención distintos pero relacionados. De esta forma, se buscó reflejar mejor la variabilidad entre estudios y ofrecer estimaciones más conservadoras y generalizables. Sin embargo, dado que el modelo de efectos aleatorios otorga un mayor peso a los estudios pequeños —que a menudo presentan mayor riesgo de sesgo—, se realizaron análisis de sensibilidad aplicando el modelo de efectos fijos. Esto permitió evaluar la robustez de los hallazgos y comprobar si las conclusiones se mantenían estables independientemente del modelo estadístico empleado.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Este análisis nos permitió evaluar la robustez del meta-análisis, que evalúa si los resultados se mantienen consistentes cuando se modifican ciertos supuestos o se excluyen estudios específicos. Se realizaron análisis de sensibilidad sólo para los resultados primarios. Si existieron diferencias sustanciales en la dirección o precisión de las estimaciones del efecto en cualquiera de los análisis de sensibilidad enumerados a continuación, se reportará y se presentaran los *forest plot* originales junto a los obtenidos del análisis de sensibilidad.

Supuestos de los análisis:

a)Implicaciones de la aleatorización

Si los ensayos se describen de alguna manera que impliquen asignación al azar, se compararon los datos de los ensayos implícitos con los ensayos que son aleatorios.

b)*Supuestos sobre la pérdida de datos binarios*

Cuando fue necesario realizar suposiciones sobre las personas pérdidas durante el seguimiento (ver sección sobre manejo de datos faltantes), comparamos los resultados obtenidos bajo dichas suposiciones con aquellos basados únicamente en los datos de los participantes que completaron el estudio. Si se observaron diferencias sustanciales, se informaron y discutieron en los resultados, pero se mantuvo el uso de nuestras suposiciones en los análisis principales.

c) Supuestos sobre la pérdida de datos continuos

Cuando es necesario hacer suposiciones sobre los DE faltantes (ver Tratar con datos faltantes), se compararán los hallazgos cuando utilicemos nuestro supuesto en comparación con datos que no están imputados. Si hay una diferencia sustancial, informaremos los resultados y los discutiremos, pero continuaremos empleando nuestra suposición.

d) Riesgo de sesgo

Se analizaron los efectos de excluir ensayos que tengan alto riesgo de sesgo en uno o más de los dominios.

e) Valores imputados

En el caso de ensayos en conglomerados incluidos en las revisiones sistemáticas, se realiza un análisis de sensibilidad para evaluar los efectos de la inclusión de datos de ensayos en los que se utilizaron valores imputados del coeficiente de correlación intraclase (Intraclass Correlation Coefficient - ICC) para calcular el efecto del diseño en estudios aleatorizados por conglomerados.

f) Efectos fijos y aleatorios

Se sintetizaron datos utilizando un modelo de efectos aleatorios; sin embargo, también se sintetizaron los datos para el resultado primario utilizando un modelo de efectos fijos para evaluar si esto altera la significancia de los resultados.

RESULTADOS

Esta tesis doctoral fue concebida originalmente como un compendio de publicaciones científicas, estructurado en torno a tres estudios complementarios, cada uno con objetivos específicos pero articulados bajo una línea de investigación común: la comparación entre clozapina y otros antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia. Esta estrategia permitió abordar de forma profunda diversas dimensiones clínicas relevantes relacionadas a la eficacia y seguridad integrando evidencia de alta calidad que proviene de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego.

Las tres comparaciones incluidas en esta tesis fueron sometidas para su publicación en la revista *Psychiatry Research*, clasificada en el cuartil Q1 dentro del ámbito de la psiquiatría. La comparación entre clozapina y risperidona fue recientemente publicada y se adjunta en el anexo nº1, mientras que las comparaciones frente a olanzapina y quetiapina se encuentran actualmente en proceso de revisión por pares. Cabe destacar que la editora de la revista estableció comunicación directa con la autora de esta tesis, manifestando su interés en que las tres revisiones formen parte de las publicaciones de *Psychiatry Research* (anexo nº 2). Este trabajo fue además presentado en el Global Evidence Summit 2024, en Praga (anexo nº 3) en la modalidad de póster.

A continuación, se presentan los tres estudios que componen esta tesis, los cuales han sido desarrollados siguiendo los lineamientos metodológicos y éticos propios de la investigación biomédica contemporánea

CLOZAPINA VS RISPERIDONA

Resultados de la búsqueda

Mediante la estrategia de búsqueda se identificaron 657 referencias correspondientes a 405 estudios. Todas las referencias fueron evaluadas para determinar su elegibilidad. Se excluyeron 19 estudios

duplicados. De los 386 estudios restantes, 10 cumplieron los criterios de inclusión de la presente revisión.

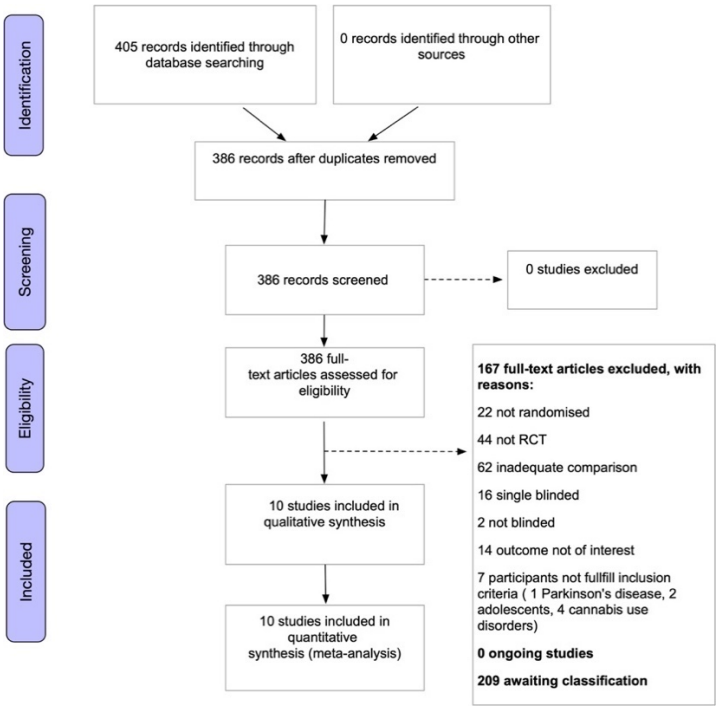


Figure 1. Diagrama de flujo PRISMA que representa el proceso de selección de estudios

Estudios incluidos

1. **Diseño y duración**

   Diez estudios cumplieron los criterios de inclusión (Azorin 2001; Bilder 2002; Bondolfi 1998; Breier 1999; Ghaleiha 2011; Heinrich 1994; MacGurk 2005; Mi 2008; Ren 2002; Zhang 1999). De ellos, nueve fueron de corta duración (≤ 6 meses) y solo MacGurk 2005 fue un estudio de duración intermedia (7–12 meses). Conforme a los criterios de selección, todos los trabajos fueron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego.

2. **Participantes**

   La mayoría de los estudios emplearon criterios diagnósticos operacionalizados e incluyeron participantes con esquizofrenia crónica o aguda, o trastorno esquizoafectivo. Cinco estudios aplicaron los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) III-R o IV (Azorin 2001; Bilder 2002; Bondolfi 1998; Breier 1999; MacGurk 2005), y uno utilizó el DSM IV-TR (Ghaleiha 2011). Solo Heinrich et al. 1994 recurrió a la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.ª Revisión (CIE-9). Los tres estudios chinos (Mi 2008; Ren 2002; Zhang 1999) se guiaron por la Clasificación China de los Trastornos Mentales (CCMD) versión 2-R. Varios trabajos reclutaron participantes resistentes a tratamientos previos (Azorin 2001; Bondolfi 1998; Breier 1999; MacGurk 2005), aunque los criterios de resistencia variaron entre ellos.

Los participantes fueron hombres y mujeres de 18–65 años; la única excepción fue Zhang 1999, cuyo rango etario fue de 16–60 años (media 27,8 ± 9,18 años).

3. **Tamaño de la muestra**
   Los diez estudios incluyeron un total de 941 participantes en la comparación entre clozapina y risperidona. Ocho estudios detallaron la distribución por sexo, registrando 500 hombres y 223 mujeres; Ren 2002 no proporcionó este dato. Bilder 2002 notificó la distribución global por sexo, pero no la específica para cada una de las cuatro intervenciones (clozapina, olanzapina, risperidona y haloperidol), lo que impidió desglosar la distribución de género de los participantes considerados en esta revisión.

4. **Entorno**
   El 50 % de los estudios fue multicéntrico. Los participantes se reclutaron en diversos países, entre ellos Estados Unidos, Canadá, Suiza, Francia, Alemania, Irán y China.
   La mayoría de los trabajos se llevó a cabo con pacientes hospitalizados (Bilder 2002; Bondolfi 1998; Ghaleiha 2011; Heinrich 1994; Mi 2008; Zhang 1999). Solo Ren 2002 incluyó exclusivamente pacientes ambulatorios. Azorin 2001 y MacGurk 2005 reclutaron tanto hospitalizados como ambulatorios. Breier 1999 no precisó esta información.

5. **Intervenciones**
   5.1 Clozapina
   En los diez ensayos se administró clozapina en un amplio intervalo de dosis. Un total de 452 participantes recibió clozapina en un rango permitido de 150 – 900 mg/día. Las dosis medias variaron entre 291,2 y 642 mg/día.

   5.2 Risperidona
   La risperidona también se administró en un amplio rango de dosis. Un total de 472 participantes recibió risperidona en un intervalo permitido de 2 – 16 mg/día. Las dosis medias oscilaron entre 3,2 y 15 mg/día.

Desenlaces reportados

A)Primarios

- **Estado global**
- **Efectos Adversos específicos metabólicos**: peso, glucosa, lípidos.

B)Secundarios

- **Efectos adversos**
  - Efectos cardíacos específicos
  - Trastornos del movimiento
  - Incremento de prolactina
  - Efectos hematológicos
  - Trastornos del sueño (somnolencia, insomnio, aumento de la duración del sueño)
  - Trastornos de la salivación (hipersalivación, sequedad bucal)

    - Trastornos digestivos (constipación)
    - Muerte
- **Estado mental** (general y específico)
- **Abandono temprana del estudio** (por cualquier causa, ineficacia o efectos adversos)
- **Funcionamiento Específico:** cognitivo
- **Calidad de vida**

Escalas de medición que aportaron datos utilizables

Las siguientes escalas fueron reportadas en los estudios incluidos y proporcionaron datos aptos para el análisis cuantitativo.

Estado global
La ***Clinical Global Impression*** (*CGI*)[86] es una escala observacional de 3 ítems que valora la gravedad de la enfermedad (CGI-S), la mejoría clínica (CGI-I) y la respuesta terapéutica, comparando al paciente con otros con el mismo diagnóstico. Emplea un sistema de siete puntos en el que las puntuaciones bajas reflejan menor gravedad y/o mejoría global.

Estado mental

Positive and Negative Syndrome Scale (*PANSS*)[210]. Consta de 30 ítems puntuados de 1 (ausente) a 7 (extremo). Se divide en tres subescalas: psicopatología general, síntomas positivos (PANSS-P) y síntomas negativos (PANSS-N). Las puntuaciones bajas indican menor gravedad.

Brief Psychiatric Rating Scale (*BPRS*) [209]. Evalúa la gravedad del estado mental anómalo. La versión revisada de 18 ítems (BPRS-18) es la más usada; existe además una versión ampliada de 24 ítems [233]. Cada ítem se puntúa de 0-6 o 1-7 ("no presente" a "extremadamente grave"), con totales de hasta 126 (16/18 ítems) o 168 (24 ítems). Las subescalas de síntomas positivos y negativos oscilan entre 0 y 28. Las puntuaciones altas representan mayor gravedad.

Scale for the Assessment of Negative Symptoms (*SANS*) [234]. Escala de seis puntos que puntúa alogia, embotamiento afectivo, abulia-apatía, anhedonia, asocialidad y deterioro de la atención. Puntuaciones más altas denotan mayor presencia de síntomas negativos.

General Quality of Life Inventory (*GQOLI*) [235]. Cuestionario de 64 ítems con escala de 1 (muy deficiente) a 5 (excelente), que valora salud física, salud psicológica, funcionamiento social y condiciones de vida. Las puntuaciones elevadas indican mejor calidad de vida.

Eventos adversos

Barnes Akathisia Rating Scale (*BARS*, Barnes 1989) [236]. Puntuación de los movimientos inquietos observables, la sensación subjetiva de inquietud y el malestar asociado (0 = normal a 3 = grave); incluye un ítem de gravedad global (0 = ausente a 5 = grave). Las puntuaciones altas indican mayor acatisia.

Extrapyramidal Symptom Rating Scale (*ESRS*)[237]. Incluye un cuestionario de síntomas parkinsonianos (9 ítems), examen médico de parkinsonismo y discinesias (8 ítems) e impresión clínica global de discinesia tardía. Las puntuaciones altas reflejan mayor gravedad del trastorno motor.

Simpson-Angus Scale (*SAS*)[238]. Escala de 10 ítems puntuados de 0 a 4 que mide el parkinsonismo inducido por fármacos; las puntuaciones superiores indican mayor severidad del cuadro extrapiramidal.

Desenlaces no informados
No se notificaron los siguientes desenlaces: recaída; eventos adversos específicos (síndrome neuroléptico maligno y muerte por suicidio); escalas específicas de funcionamiento general (funcionamiento social o cognitivo); satisfacción con el tratamiento; y utilización de servicios.

Estudios excluidos
Se excluyeron 167 estudios. Las razones más frecuentes fueron:

- Comparación inadecuada (n = 62)
- Diseño no correspondiente a ensayo clínico aleatorizado (n = 44)
- Falta de aleatorización (n = 22)

Otros motivos de exclusión incluyeron:

- Estudios con enmascaramiento simple (n = 16)
- Desenlaces no pertinentes para la revisión (n = 14)
- Participantes que no cumplían los criterios de selección (n = 7)
- Ensayos abiertos (n = 2)

Para un detalle exhaustivo de las causas de exclusión, véase Características de los estudios excluidos (*Characteristics of excluded studies)* en el anexo nº 4.

Estudios en curso
No se identificaron estudios en curso.

Estudios pendientes de clasificación
Un total de 209 estudios permanecen a la espera de evaluación. La mayoría se describió como aleatorizada; sin embargo, en 202 de ellos faltaba información sobre el enmascaramiento. Un estudio se declaró aleatorizado y doble ciego, pero no se aportaron más detalles. Además, no se dispuso de datos extraibles para el análisis, por lo que no fue posible incluirlo. Dos trabajos carecían del texto completo y, en otros dos, la información resultó incompleta porque solo se hallaba disponible el resumen. Asimismo, dos estudios no informaron el método de asignación ni el enmascaramiento. Cuando fue posible, se contactó a los autores para solicitar los datos faltantes y actualmente se está a la espera de sus respuestas. Para más información, véase Estudios pendientes de clasificación (*Studies awaiting classification*) en el anexo nº 4.

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Asignación: Todos los estudios incluidos se declararon como aleatorizados; sin embargo, la mayoría no proporcionó detalles sobre el método de aleatorización. Los autores tampoco describieron los procedimientos de ocultamiento de la asignación. Esta falta de información dificulta la valoración del riesgo de sesgo.

Enmascaramiento (Blinding): Todos los estudios se describieron como doble ciego; sin embargo, la mayoría no aportó detalles sobre la implementación del enmascaramiento. Heinrich 1994 especificó que los comprimidos de ambos grupos eran idénticos en apariencia, y tanto Heinrich 1994 como Ren 2002 indicaron que los evaluadores estaban cegados. Ningún estudio evaluó formalmente la eficacia del enmascaramiento.

Datos de resultados incompletos: La mayoría de los estudios documentó las pérdidas durante el seguimiento y proporcionó razones explícitas para el abandono de los participantes, con excepción de Breier 1999 y Ren 2002. Cabe señalar que Zhang 1999 no reportó pérdidas. No obstante, en todos los estudios los datos de resultados incompletos se abordaron de manera insuficiente. Azorin 2001; Bilder 2002; Bondolfi 1998; y Heinrich 1994 declararon haber realizado un análisis por intención de tratar (ITT) y utilizaron el método de última observación arrastrada hacia adelante (LOCF) para la imputación de datos faltantes. Por su parte, Ghaleiha 2011 también efectuó un análisis ITT, pero no informó ningún método de imputación para manejar los datos faltantes.

Reporte Selectivo (Selective reporting): Se detectó sesgo de notificación en Bilder 2002 y Bondolfi 1998, pues solo comunicaron los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 5 % de los participantes. Heinrich 1994 informó únicamente los eventos adversos espontáneos más frecuentes. El resto de los estudios no mostró indicios claros de sesgo de notificación.

Otras fuentes potenciales de sesgo: De los diez estudios incluidos en el análisis, cuatro recibieron financiación de compañías farmacéuticas (Azorin 2001; Bilder 2002; Bondolfi 1998; Breier 1999). Solo Bilder 2002 indicó explícitamente que el patrocinador no intervino en el diseño del estudio ni en el análisis de los datos, y Bondolfi 1995 declaró que un bioestadístico independiente realizó dicho análisis. Ningún estudio reveló conflictos de interés.

Otra posible fuente de sesgo se detectó en Bondolfi 1998 debido al empleo de dosis bajas de clozapina.

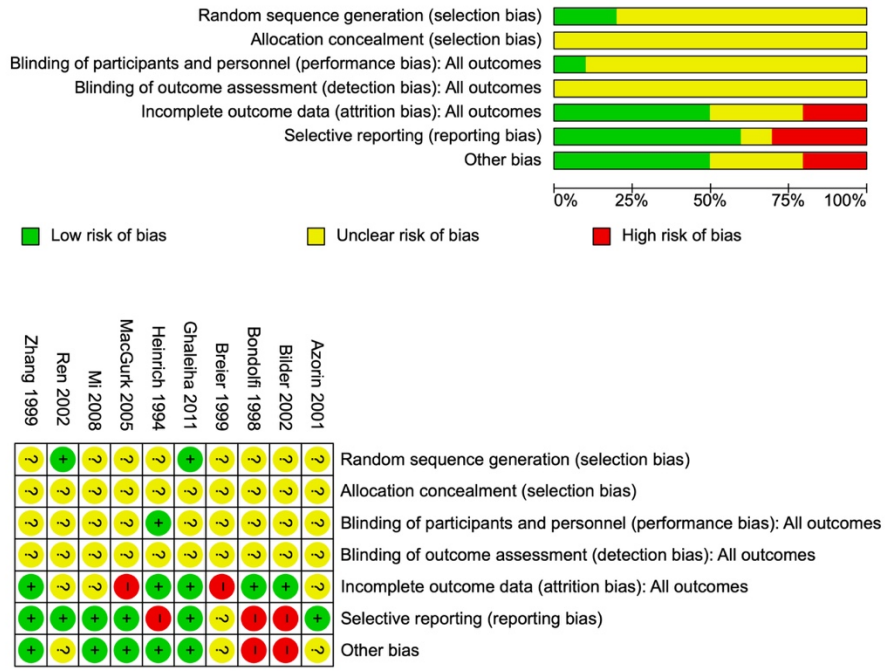


Figura 2. Evaluación de Riesgo de Sesgo (RoB 1) de los estudios incluidos

Análisis de Certeza de la Evidencia

En esta comparación entre clozapina y risperidona para el tratamiento de la esquizofrenia, se evaluaron seis desenlaces clínicamente relevantes predefinidos. En los casos en que un desenlace no estuvo disponible en los estudios incluidos, se seleccionó el resultado más cercano en significado clínico. Los hallazgos sugieren que la clozapina podría aumentar la probabilidad de una mejoría clínica importante en el estado global, pero también podría incrementar el riesgo de elevación de glucosa y colesterol, aunque con considerable incertidumbre. En cuanto al aumento de peso y la mejoría del estado mental, la evidencia fue muy limitada o de baja certeza, lo que impide sacar conclusiones firmes. Finalmente, la clozapina podría reducir ligeramente el riesgo de abandono del tratamiento, aunque este hallazgo también se basa en evidencia de baja certeza. En conjunto, estos resultados indican que, si bien la clozapina podría ofrecer algunas ventajas clínicas en relación con la risperidona, la confianza en la mayoría de los efectos es limitada, lo que resalta la necesidad de más estudios con mejor calidad metodológica para informar con mayor precisión la práctica clínica (Tabla nº 3).

Tabla nº 3: : Resumen de los hallazgos de clozapina versus risperidona para la esquizofrenia y trastornos relacionados

Resultados	Efectos absolutos anticipados (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Nº de participantes (estudios)	Certeza	Qué sucedió
	Riesgo con risperidona	Riesgos con clozapina				
Cambio clínicamente importante en el estado global (al menos mucho mejor en CGI) - a corto plazo	513 por 1.000	600 por 1.000 (374 a 959)	RR 1.17 (0,73 a 1,87)	59(1 ECA)	⊕⊕◯◯ a,b bajo	La clozapina podria aumentar ligeramente la probabilidad de una mejoría clínica importante en comparación con la risperidona, pero la certeza de la evidencia es baja
Número de participantes con incremento significativo de peso - a corto plazo	192 por 1.000	184 por 1.000 (65 a 521)	RR 0,96 (0,34 a 2,72)	239(3 ECA)	⊕◯◯◯ Muy bajo a,b,c	No está claro si la clozapina reduce el riesgo de aumento de peso en comparación con la risperidona porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Número de participantes con elevación de glucosa - solo a corto plazo	136 por 1.000	214 por 1.000 (60 a 762)	RR 1.57 (0,44 a 5,59)	50(1 ECA)	⊕⊕◯◯ a,b bajo	La clozapina podría aumentar el riesgo de elevación de glucosa en comparación con la risperidona, pero la certeza de la evidencia es baja.
Concentración media de los niveles de	La concentración media en los	MD 7,7 mg/dl más	-	31(1 ECA)	⊕⊕◯◯ a,b bajo	La clozapina podría

lípidos: colesterol - a corto plazo	niveles de colesterol al final del seguimiento fue 188,8 mg/dl	alto (23 más bajo a 38,4 más alto)				producir un pequeño aumento en los niveles de colesterol en comparación con la risperidona, pero la evidencia es incierta.
Nº de participantes con cambio clínicamente importante en el estado mental: inferior al 50 % de BPRS (a corto plazo)	611 por 1.000	666 por 1.000 (471 a 947)	RR 1.09 (0,77 a 1,55)	72(1 ECA)	⊕⊕◯◯ a,b bajo	La clozapina podría mejorar ligeramente el estado mental en comparación con la risperidona, pero la certeza de la evidencia es baja.
Nº de participantes que abandonaron temprano el estudio - cualquier motivo	299 por 1.000	269 por 1.000 (215 a 332)	RR 0,90 (0,72 a 1,11)	776 (8 ECA)	⊕⊕◯◯ a,b bajo	La clozapina podría reducir ligeramente el riesgo de abandono del tratamiento por cualquier motivo en comparación con la risperidona, pero la certeza de la evidencia es baja.
Puntuación media al final del seguimiento en en la escala Calidad de vida (GQOLI) en el dominio: función social al final del seguimiento (a corto plazo)	La media del puntaje de calidad de vida fue 47,8	DM 3,6 puntos menor (5,94 menor a 1,26 menor)	-	120 (1 ECA)	⊕⊕◯◯ a,b bajo	Las personas tratadas con clozapina podrían tener una peor calidad de vida en la dimensión de función social en comparación con

						olanzapina. Sin embargo, la evidencia es de certeza baja y el resultado es incierto

[a] Se redujo un nivel por riesgo de sesgo; la mayor parte de la información proviene de estudios con riesgo incierto. Sesgo plausible que genera dudas sobre los resultados.

[b] Se redujo un nivel por imprecisión; el tamaño de la muestra es menor que el número de pacientes generado mediante un cálculo convencional. Los intervalos de confianza incluyen un beneficio o daño apreciable.

[c] Se degradó un nivel debido a la inconsistencia en las estimaciones puntuales entre estudios.

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el efecto real se sitúa próximo al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el efecto real sea cercano a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Efectos de las intervenciones
Desenlaces primarios

1. Estado global
Número de participantes con cambio clínicamente importante en la escala CGI - al menos *"mucho mejor"*

Solo un ensayo clínico aleatorizado de corta duración (Heinrich 1994; 59 participantes) evaluó el estado global mediante la Escala de Impresión Clínica Global (CGI). En este estudio, clozapina podría aumentar la probabilidad de un cambio clínicamente importante en el estado global (al menos "mucho mejor") en comparación con risperidona. Aproximadamente 600 de cada 1.000 pacientes tratados **con** clozapina alcanzaron esta mejoría frente a 513 por 1.000 con risperidona (diferencia absoluta: 87 más por cada 1.000; IC 95%: 139 a 446). La certeza de la evidencia es baja, debido a imprecisión y limitaciones en el diseño del estudio.

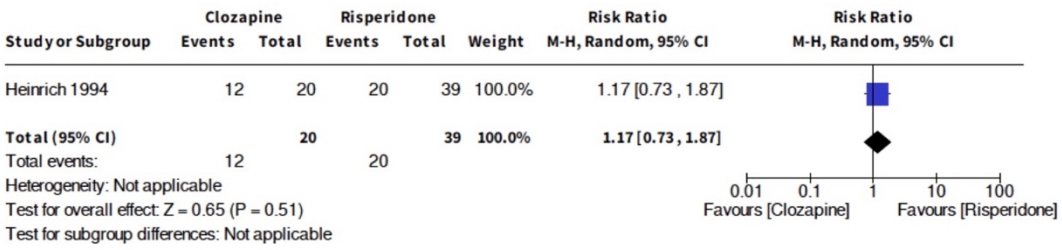


Figura 3: Estado Global : nºde participantes con cambio clínicamente importante en la escala Impresión Global Clínica (CGI) – al menos "*mucho mejor*"- a corto plazo

Número de participantes que sufrieron recaída (según la definición de los estudios individuales)

No se reportaron datos en los estudios incluidos.

2. Efectos adversos específicos
Efectos adversos clínicamente importantes – Metabólicos

a)Incremento de peso

Número de participantes con aumento de peso significativo

En tres ensayos clínicos con 239 participantes, clozapina podría tener poco o ningún efecto sobre el aumento de peso a corto plazo en comparación con risperidona. Aproximadamente 192 de cada 1.000 con risperidona presentaron aumento de peso frente a 184 por 1.000 con clozapina (8 menos por cada 1.000; IC 95%: 127 menos a 329 más). Los estudios mostraron resultados variables (I^2 = 60%), y junto con el riesgo de sesgo y la imprecisión, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja.

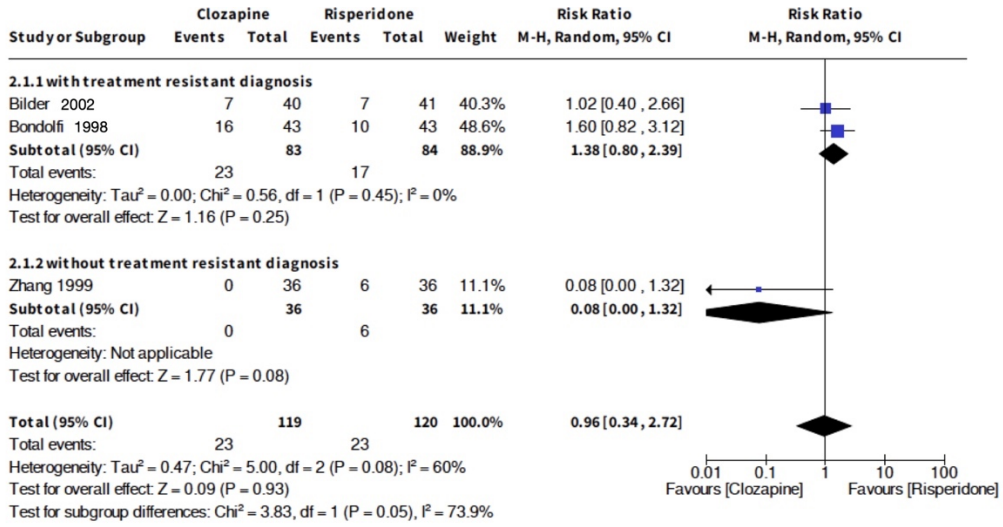


Figura 4: Efectos adversos metabólicos - peso: nº de participantes con aumento de peso significativo - a corto plazo

b)Media de cambio de peso al final del seguimiento

Tres ensayos clínicos aleatorizados con 433 participantes evaluaron el aumento de peso a corto plazo. Los pacientes tratados con clozapina presentaron un mayor incremento ponderal que aquellos tratados con risperidona (diferencia media 2,03 kg; IC 95%: 1,30 a 2,75). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

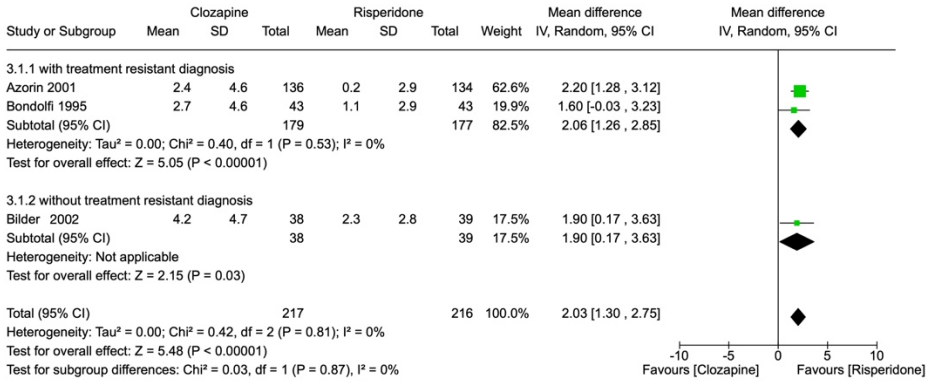


Figura 5: Efectos adversos metabólicos: peso - media de cambio en el peso(k) - a corto plazo

Incremento de los niveles de glucosa

a)Número de participantes con elevación significativa de glucosa

En un ensayo clínico aleatorizado con 50 participantes, clozapina podría tener poco o ningún efecto sobre la elevación de glucosa en comparación con risperidona a corto plazo. Aproximadamente 136 de cada 1.000 pacientes tratados con risperidona presentaron elevación de glucosa, frente a 214 por 1.000 con clozapina (78 más por cada 1.000; IC 95%: 76 menos a 626 más). La certeza de la evidencia es baja, debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

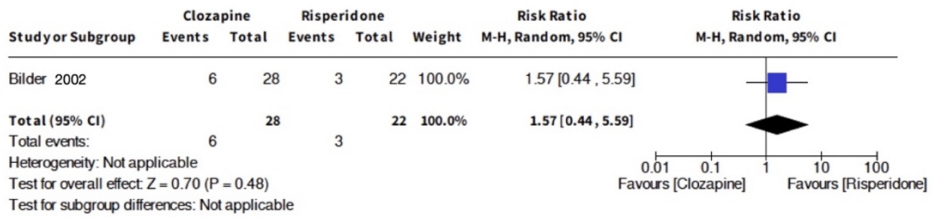


Figura 6: Efectos adversos metabólicos: glucosa -nº de participantes con elevación significativa de los niveles de glucosa - a corto plazo

b)Concentración media de glucosa al final del seguimiento

En el estudio de Bilder 2002 (31 participantes, corto plazo), los niveles de glucosa al final del seguimiento fueron similares entre clozapina y risperidona (DM 1,40 mg/dl; IC 95%: –12,51 a 15,31). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

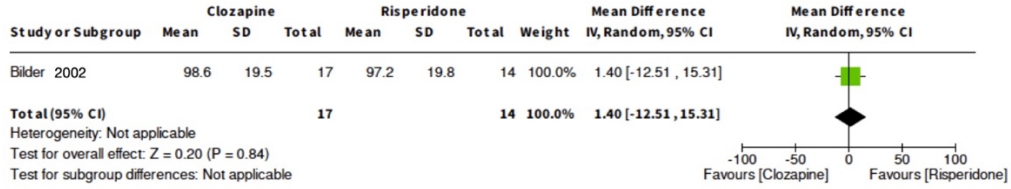


Figura 7: Efectos adversos metabólicos: glucosa - concentración media de glucosa al final del seguimiento - a corto plazo

Incremento de niveles de lípidos

a)Número de participantes con aumento significativo de lípidos
No se reportaron datos en los estudios incluidos.

b)Concentraciones medias de lípidos al término del seguimiento
En el estudio de Bilder 2002 (31 participantes, corto plazo), los pacientes tratados con clozapina podrían tener poco o ningún efecto sobre los **niveles de colesterol** en comparación con risperidona. El colesterol promedio al final del seguimiento fue 7,7 mg/dl más alto con clozapina (IC 95%: 23 mg/dl más bajo a 38,4 mg/dl más alto). La certeza de la evidencia es baja, debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

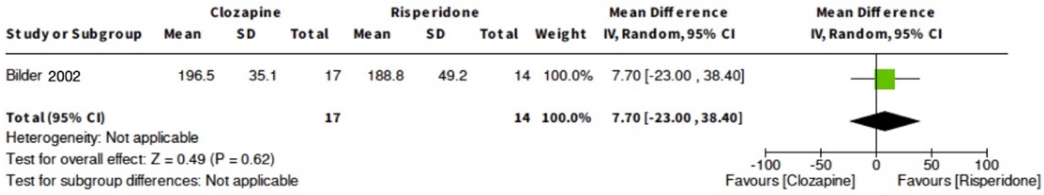


Figura 8: Efectos adversos metabólicos: lípidos - concentraciones medias de lípidos al término del seguimiento (mg/dl) - a corto plazo

Desenlaces secundarios

1.Estado global
Número de participantes con cualquier cambio en el estado global (según lo definido por los estudios individuales)
No se reportaron datos en los estudios incluidos.

Puntuación media o de cambio en la escala de estado global al final del seguimiento
No se reportaron datos en los estudios incluidos.

Puntuación media final o de cambio en la escala de gravedad de CGI- severidad (CGI-S)
Un estudio a corto plazo y uno a mediano plazo evaluaron la puntuación media final o el cambio en la CGI-S. Ambos estudios sugirieron un mejor estado global con clozapina en comparación **con** risperidona. El metanálisis combinado mostró resultados concordantes (DM –0,40; IC 95 %: –0,73 a –0,07; 2 estudios, 255 participantes). La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre su confiabilidad.

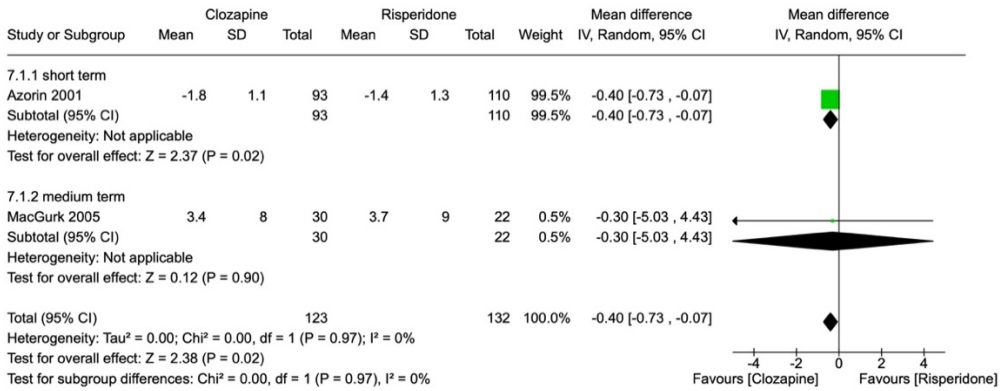


Figura 9: Estado Global: Puntuación media final o de cambio en la escala de gravedad de CGI-S (puntaje alto=pobre) - a corto plazo

2. Efectos adversos

Número de participantes con al menos un efecto adverso

Dos estudios a corto plazo informaron este desenlace. Se observó una heterogeneidad considerable entre ellos (I^2 = 83 %), por lo que no se realizó un metanálisis.

En *Azorin 2001*, la proporción de participantes que presentaron al menos un efecto adverso fue similar en el grupo clozapina (78 %) y en el grupo risperidona (82 %) (RR = 0,94; IC 95 %: 0,84 a 1,06; 273 participantes).

En *Heinrich 1994*, una mayor proporción de participantes del grupo clozapina presentó al menos un efecto adverso (75 %) en comparación con el grupo risperidona (48 %) (RR = 1,58; IC 95 %: 1,05 a 2,39; 60 participantes).

Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

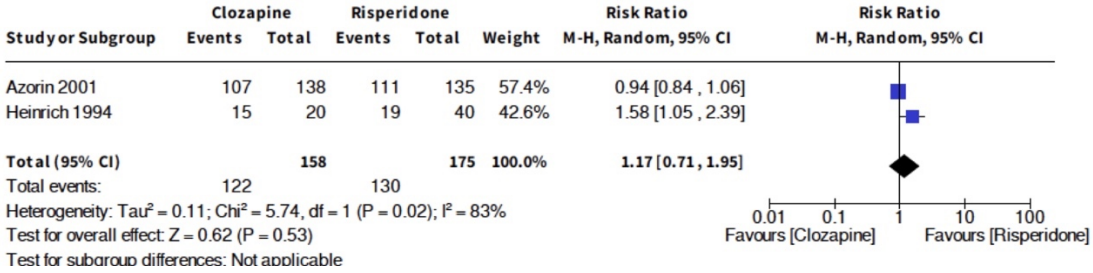


Figura 10: Efectos adversos: al menos un efecto adversos - nº de participantes con al menos un efecto adverso- a corto plazo

a)Efectos cardíacos

Número de participantes con efectos cardíacos

Dos estudios a corto plazo (Heinrich 1994 y Zhang 1999) y uno a mediano plazo (MacGurk 2005) evaluaron la incidencia de eventos cardíacos. A corto plazo, un mayor porcentaje de participantes del grupo clozapina (5,5 %) presentó eventos cardíacos—principalmente cambios en el electrocardiograma (ECG)—en comparación con el grupo risperidona (1,5 %). Cabe destacar que el estudio de duración intermedia evaluó específicamente la incidencia de miocarditis y no registró casos. El análisis combinado estimó un riesgo relativo de 2,76 (IC 95 %: 0,34 a 22,10; 3 estudios, 139 participantes). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

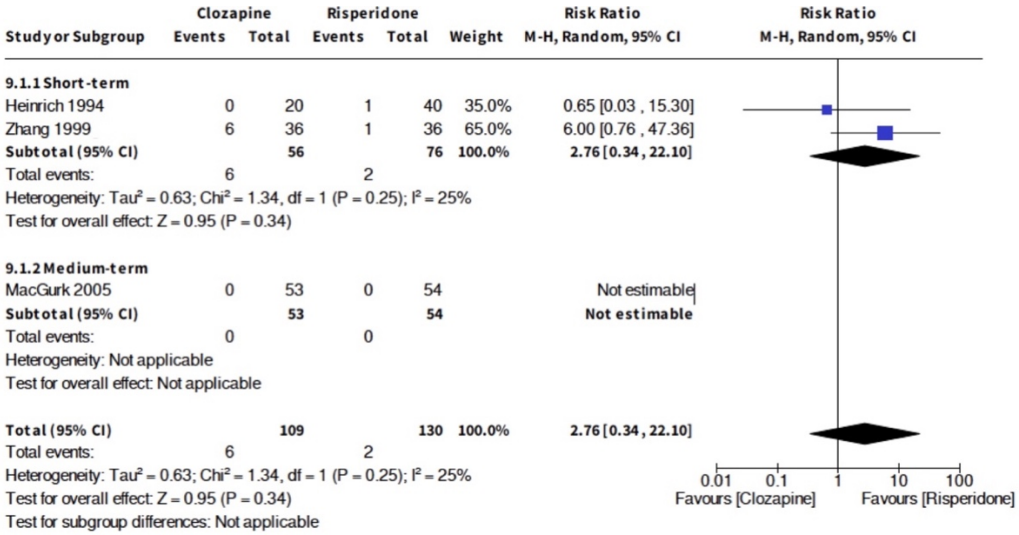


Figura 11: Efectos adversos: efectos cardíacos - nº de participantes con efectos cardíacos - a corto plazo

b)Trastornos del movimiento
Número de participantes que requirieron medicación antiparkinsoniana

Una menor proporción de participantes en el grupo clozapina (8,5 %) requirió medicación antiparkinsoniana en comparación con el grupo risperidona (20,1 %). El metanálisis mostró un riesgo relativo de 0,40 (IC 95 %: 0,21 a 0,79; 4 estudios, 256 participantes). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

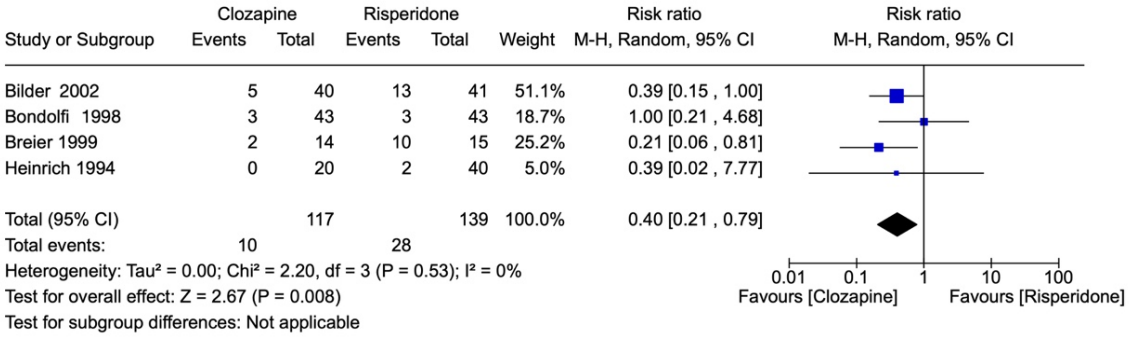


Figura 12: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - nº de participantes que requirieron medicación antiparkinsoniana - a corto plazo

Número de participantes con síntomas extrapiramidales

El número de participantes con síntomas extrapiramidales en general fue evaluado en dos estudios, que mostraron una tendencia a favor de la risperidona (16 % en el grupo clozapina frente a 12 % en el grupo risperidona); el riesgo relativo fue de 1,52 (IC 95 %: 0,89–2,58; 2 estudios, 330 participantes).

Dos estudios adicionales informaron la incidencia de síntomas extrapiramidales específicos:

El estudio *Bondolfi 1998* informó sobre discinesia, distonía y parkinsonismo. La discinesia se presentó en el 16 % de los participantes en ambos grupos (RR = 1,00; IC 95 %: 0,38 a 2,61), mientras que la distonía fue reportada en 2 % de los participantes del grupo clozapina y 5 % en el grupo risperidona (RR = 0,50; IC 95 %: 0,05 a 5,31). En cambio, el parkinsonismo fue más frecuente con clozapina (63 % vs. 40 %), con un RR estimado en 1,59 (IC 95 %: 1,03 a 2,45).

En el estudio *Zhang 1999*, el temblor fue menos común con clozapina (3 % vs. 8 %; RR = 0,33; IC 95 %: 0,04 a 3,06), al igual que la acatisia (5 % vs. 14 %; RR = 0,40; IC 95 %: 0,08 a 1,93). En contraste, la miotonía fue más frecuente en el grupo clozapina (8 % vs. 3 %; RR = 3,00; IC 95 %: 0,33 a 27,50).

En conjunto, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue baja en ambos grupos. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

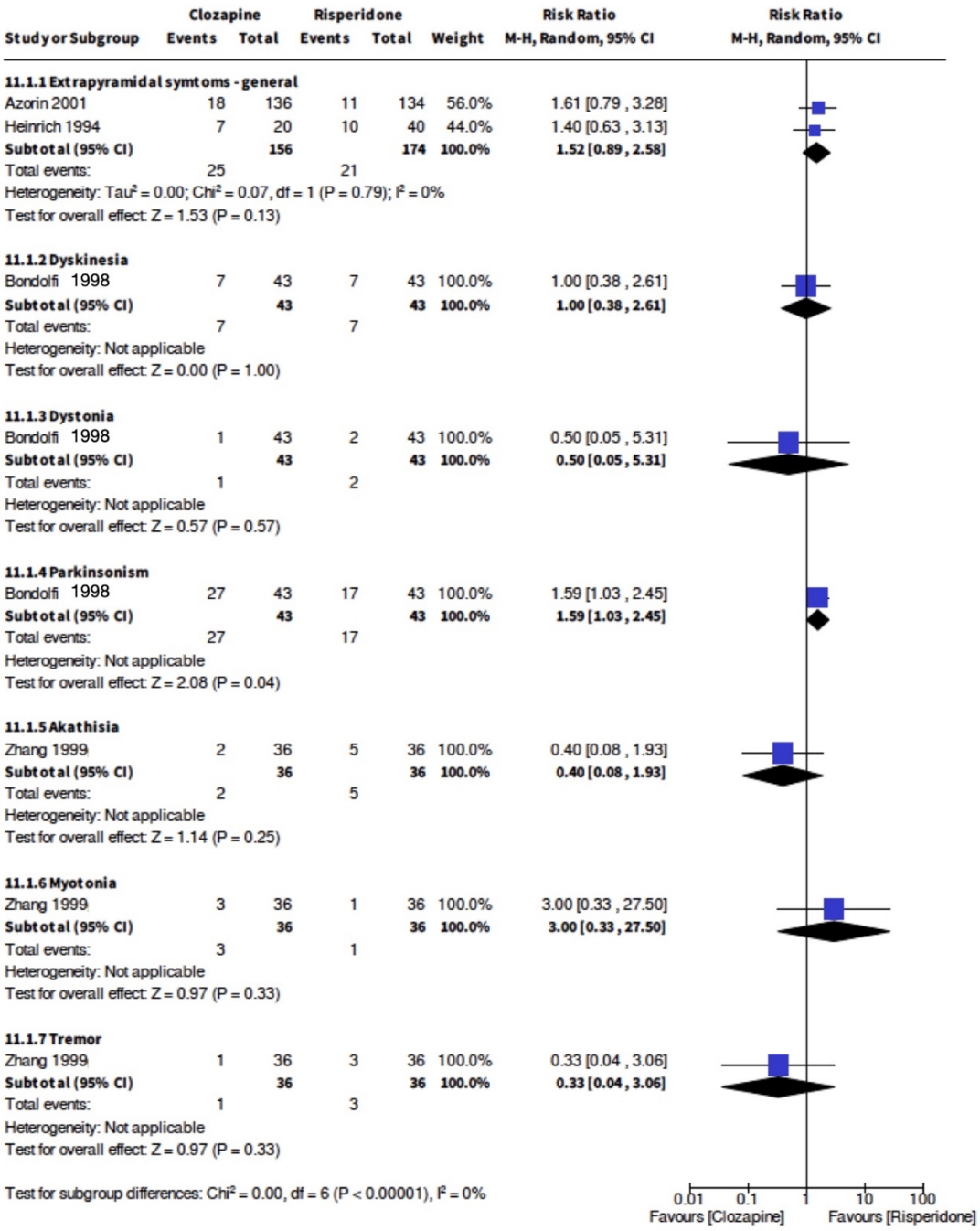


Figura 13: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - nº de participantes con síntomas extrapiramidales - a corto plazo

c)Incremento de los niveles de prolactina

Número de participantes con incremento de prolactina sérica/ eventos relacionados
Ningún estudio informó el número de participantes con elevaciones séricas de prolactina.

Un estudio evaluó la proporción de participantes con disminución de la libido, un efecto adverso posiblemente relacionado con hiperprolactinemia. La disminución de la libido se reportó en el 5 % de los participantes tratados con clozapina y en el 10 % de los tratados con risperidona (RR = 0,50; IC 95 %: 0,10 a 2,59; 1 estudio, 86 participantes). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

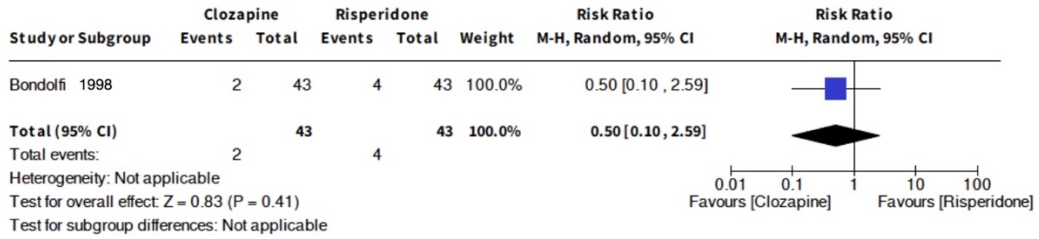


Figura 14: Efectos adversos: efectos asociados al incremento de prolactina – nº de participantes con disminución de la líbido - a corto plazo

Concentraciones medias de niveles séricos de prolactina al final del seguimiento

Los niveles séricos de prolactina (ng/mL) se evaluaron en dos estudios. Debido a la heterogeneidad observada (I^2 = 72 %), no se realizó un metanálisis.

- *Breier 1999* analizó a mujeres y hombres en conjunto, observando niveles significativamente menores en el grupo clozapina (DM = –20,0; IC 95 %: –31,81 a –8,19; 34 participantes).
- *Bilder 2002* evaluó únicamente varones y halló resultados concordantes (DM = –38,50; IC 95 %: –53,70 a –23,30; 27 participantes).

Ambos estudios mostraron menores concentraciones séricas de prolactina en el grupo tratado con clozapina en comparación con risperidona.

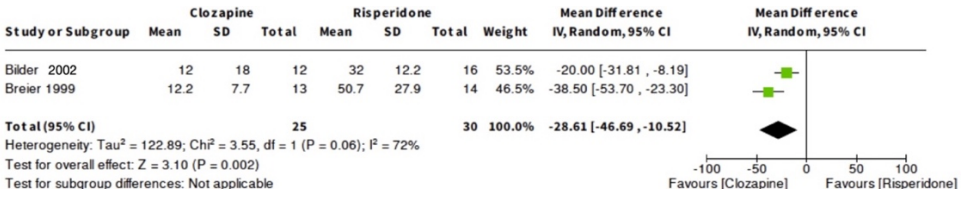


Figura 15: Efectos adversos: prolactina -concentraciones medias de niveles séricos de prolactina al final del seguimiento - a corto plazo

d)Efectos hematológicos

Número de personas con disminución significativa del recuento de glóbulos blancos (GB)

En general, la incidencia de recuentos leucocitarios disminuidos fue muy baja en ambos grupos. Los estudios incluidos informaron eventos hematológicos específicos, todos con baja frecuencia, y los intervalos de confianza fueron amplios. Los resultados fueron los siguientes:

Agranulocitosis: se reportó en el 0,4 % de los participantes tratados con clozapina y no se observaron casos en el grupo risperidona (RR = 3,07; IC 95 %: 0,13 a 73,28; 3 estudios, 461 participantes)

Neutropenia: ocurrió con menor frecuencia en el grupo clozapina (4,0%) que en el grupo risperidona (10%) (RR = 0,55; IC 95 %: 0,10 a 3,09; 2 estudios, 532 participantes; I^2 = 66 % heterogenidad moderada)

Leucopenia: un estudio reportó una incidencia de 0,7 % en el grupo clozapina frente a 4 % en el grupo risperidona (RR = 0,20; IC 95 %: 0,02 a 1,65; 1 estudio, 173 participantes).

Granulocitopenia: también menos frecuente con clozapina (0,7 % vs. 2 %; RR = 0,33; IC 95 %: 0,03 a 3,10; 1 estudio, 173 participantes).

Leucopenia con neutropenia: se reportó en el 2 % de los participantes tratados con risperidona y no se observaron casos en el grupo clozapina (RR = 0,33; IC 95 %: 0,01 a 7,96; 1 estudio, 86 participantes).

En conjunto, los eventos hematológicos adversos fueron infrecuentes en ambos grupos, y los datos disponibles no sugieren diferencias importantes entre clozapina y risperidona.

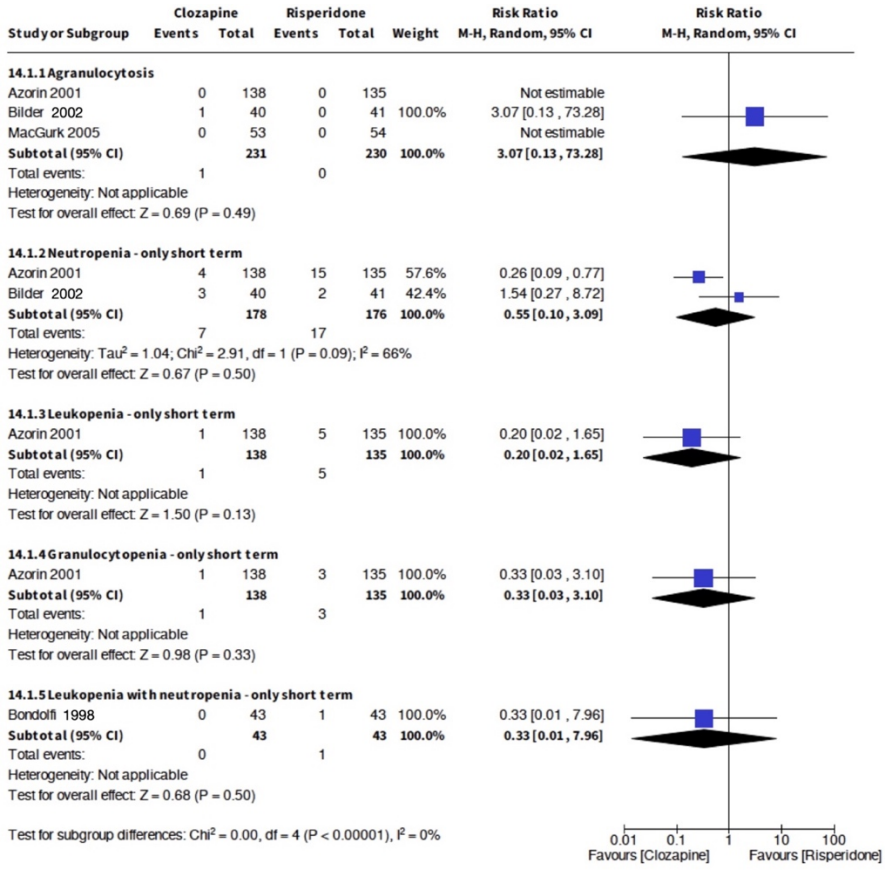


Figura 16: Efectos adversos: efectos hematológicos – nº de personas con disminución significativa del recuento de GB

d)Trastornos del sueño

Número de participantes con insomnio

Un único estudio a corto plazo (*Zhang 1999*) informó la incidencia de insomnio. Este evento se presentó en el 3 % de los participantes tratados con clozapina y en el 17 % de los tratados con risperidona (RR = 0,17; IC 95 %: 0,02 a 1,32; 72 participantes).

Número de participantes con somnolencia o sedación

En todos los estudios que evaluaron este desenlace, la incidencia fue mayor en los participantes tratados con clozapina (28 %) en comparación con los tratados con risperidona (17 %). El análisis combinado estimó un riesgo relativo de 1,64 (IC 95 %: 1,14 a 2,34; 3 estudios, 430 participantes).

Número de participantes con prolongación de la duración del sueño

Este desenlace fue evaluado únicamente en *Bondolfi 1998*. La prolongación del sueño se observó en el 21 % de los participantes del grupo clozapina y en el 19 % de los del grupo risperidona (RR = 1,13; IC 95 %: 0,48 a 2,64; 86 participantes).

Los desenlaces relacionados a los trastornos del sueño no fueron evaluados mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

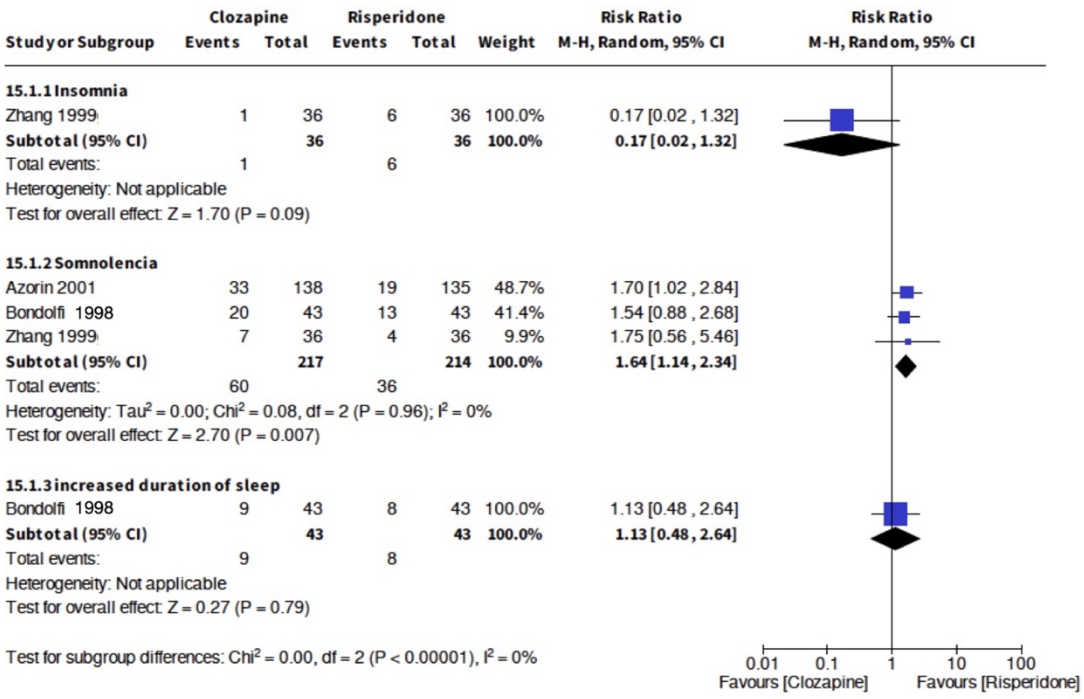


Figura 17: Efectos adversos: trastornos del sueño – nº de participantes con trastornos del sueño – a corto plazo

e)Trastornos de la salivación

Número de participantes con hipersalivación
En los estudios a corto plazo, la hipersalivación fue más frecuente en los participantes tratados con clozapina (39 %) que en aquellos tratados con risperidona (12 %). El metanálisis estimó un riesgo relativo de 3,03 (IC 95 %: 2,03 a 4,50; 3 estudios, 405 participantes).

Número de participantes con sequedad bucal

Un estudio evaluó este desenlace. No se registraron casos en el grupo clozapina, frente al 11 % en el grupo risperidona (RR = 0,11; IC 95 %: 0,01 a 1,99; 72 participantes).

Los desenlaces relacionados a los trastornos de salivación no fueron evaluados mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia

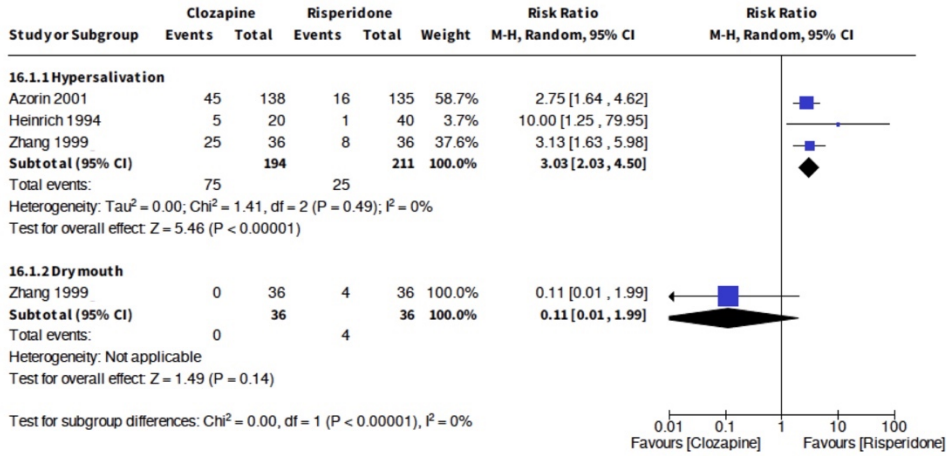


Figura 18: Efectos adversos: trastornos de salivación – nºde participantes con trastornos de la salivación – a corto plazo

f)Síndrome neuroléptico maligno
No se reportaron datos en los estudios incluidos.

g)Trastornos gastrointestinales

Número de participantes con constipación

En un ensayo clínico con 342 participantes, el 14% de los pacientes tratados con clozapina presentó constipación, frente al 9% con risperidona (RR 1,65; IC 95%: 0,90–3,01). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

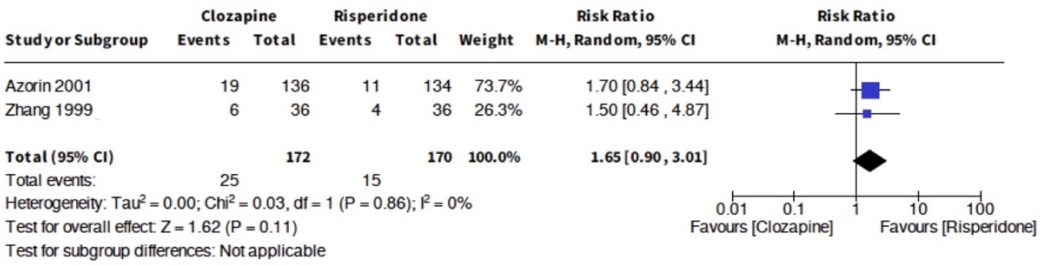


Figura 19: Efectos adversos: trastornos gastrointestinales – nº de participantes con constipación – a corto plazo

h)Convulsiones

Número de participantes con convulsiones

En dos ensayos clínicos con 354 participantes, clozapina se asoció con un mayor riesgo de convulsiones en comparación con risperidona. Aproximadamente el 9% de los pacientes tratados con clozapina presentó convulsiones frente al 2% con risperidona con un RR de 4,47; IC 95%: 1,43–14,01. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

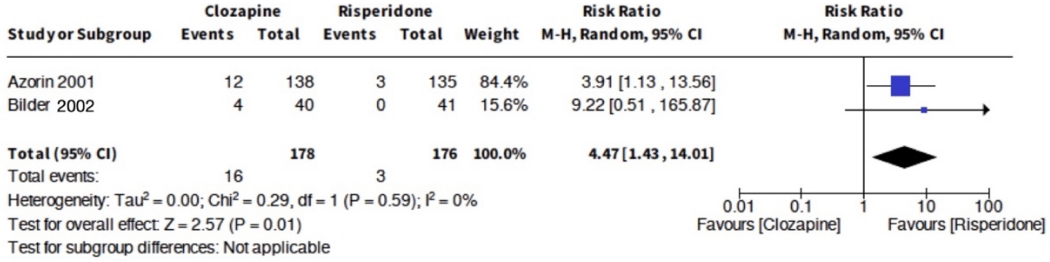


Figura 20: Efectos adversos: Convulsiones – nº de participantes con convulsiones – a corto plazo

i)Puntuación media final o de cambio en las escalas generales o específicas de efectos adversos -Trastornos del movimiento

Puntuación media o de cambio en la escala SAS (parkinsonismo) al final del seguimiento

Dos estudios (88 participantes) informaron la puntuación media final o el cambio en la escala. El metanálisis estimó una diferencia de medias de –0,59 (IC 95 %: –1,47 a 0,30), lo que corresponde a valores ligeramente menores en el grupo clozapina en comparación con risperidona. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia

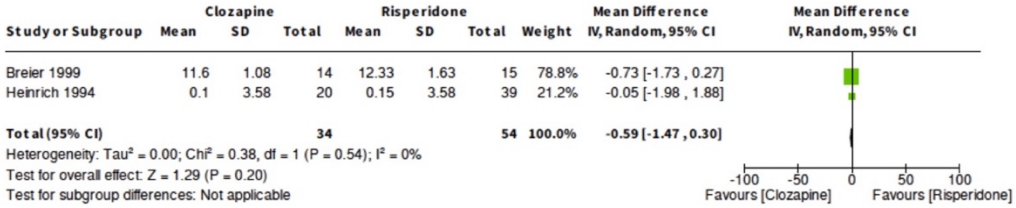


Figura 21: Efectos adversos: extrapiramidales - puntuación media o de cambio en la escala SAS al final del seguimiento (puntaje alto = pobre) – a corto plazo

Puntuación media en la escala BARS (acatisia) al final del seguimiento – solo a mediano plazo
En un estudio con 107 participantes, la puntuación media fueron ligeramente menores en el grupo clozapina en comparación con risperidona (DM = –0,20; IC 95 %: –0,50 a 0,10). Cabe señalar que los datos de este desenlace presentaban distribución asimétrica.
Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

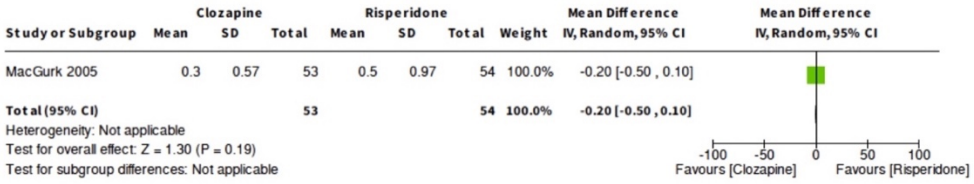


Figura 22: Efectos adversos: extrapiramidales - puntuación media en la escala BARS al final del seguimiento (puntaje alto = pobre) – a mediano plazo

Puntuación media en la escala ESRS (síntomas extrapiramidales) al final del seguimiento – solo a corto plazo
Un estudio con 81 participantes informó la puntuación media al final del seguimiento. Los valores fueron ligeramente mayores en el grupo clozapina en comparación con risperidona (DM = 0,30; IC 95 %: –1,31 a 1,91). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

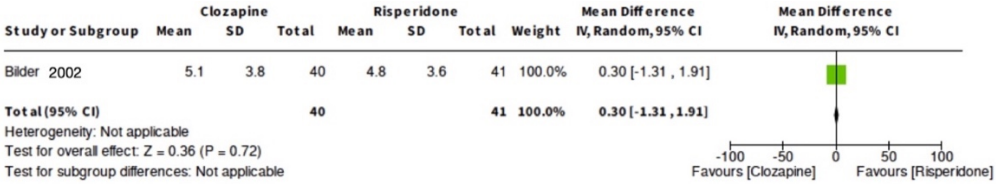


Figura 23: Efectos adversos: extrapiramidales - puntuación media en la escala ESRS al final del seguimiento (puntaje alto = pobre) – a corto plazo

j)Muerte: todas las causas o suicidio

Número de participantes que mueren por toda causa o suicidio.

Un estudio evaluó la incidencia de muerte por causas naturales. Se registró un fallecimiento en cada grupo durante el periodo de estudio (RR = 0,98; IC 95 %: 0,06–15,48; 1 estudio, 273 participantes).

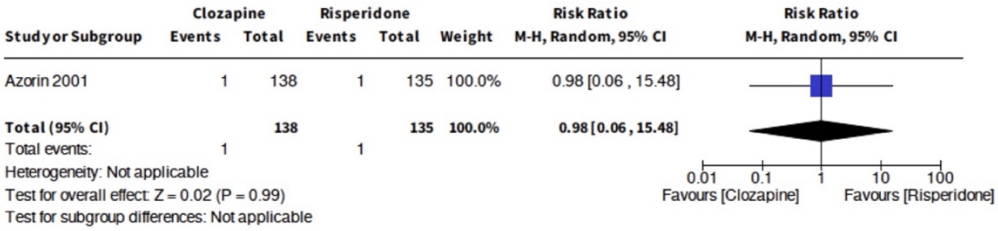


Figura 24: Efectos adversos: muerte – nº de muertes por causas naturales – a corto plazo

3.Estado mental

a)General

Nº de participantes con un cambio clínicamente importante en el estado mental general (según lo definido por los estudios individuales).

- **≥ 50 % de reducción en la puntuación total BPRS-18 (1-7) – solo a corto plazo** Clozapina podría tener poco o ningún efecto sobre el cambio clínicamente importante en el estado mental (≥50% de reducción en la puntuación BPRS) a corto plazo en comparación con risperidona. Aproximadamente 611 de cada 1.000 pacientes tratados con risperidona alcanzaron la mejoría, frente a 666 por 1.000 con clozapina (55 más por cada 1.000; IC 95%: 140 a 336). La certeza de la evidencia es baja, debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

Los siguientes desenlaces no fueron evaluados mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia:

- **≥ 20 % de reducción en la puntuación total BPRS-18 (1–7), corto plazo:** Un estudio con 29 participantes informó resultados de mejoría en la BPRS-18. El número de participantes con reducción ≥ 20 % fue similar entre clozapina y risperidona (RR = 1,79; IC 95 %: 0,52 a 6,12).
- **≥ 20 % de reducción en la puntuación total PANSS, corto plazo:** Un estudio con 86 participantes evaluó la mejoría del estado mental mediante este criterio. La proporción de participantes con reducción ≥ 20 % fue comparable entre clozapina y risperidona (RR = 0,97; IC 95 %: 0,71 a 1,31).
- **≥ 20 % de reducción en BPRS-18 + CGI ≤ 3 o BPRS ≤ 35, corto plazo:** Un estudio con 273 participantes reportó resultados similares entre los grupos (RR = 1,07; IC 95 %: 0,81 a 1,40).
- **≥ 40 % de reducción en el clúster de psicosis de 4 ítems de la BPRS-16, mediano plazo:** En un estudio con 108 participantes, las proporciones fueron comparables entre clozapina y risperidona (RR = 1,10; IC 95 %: 0,57 a 2,11).

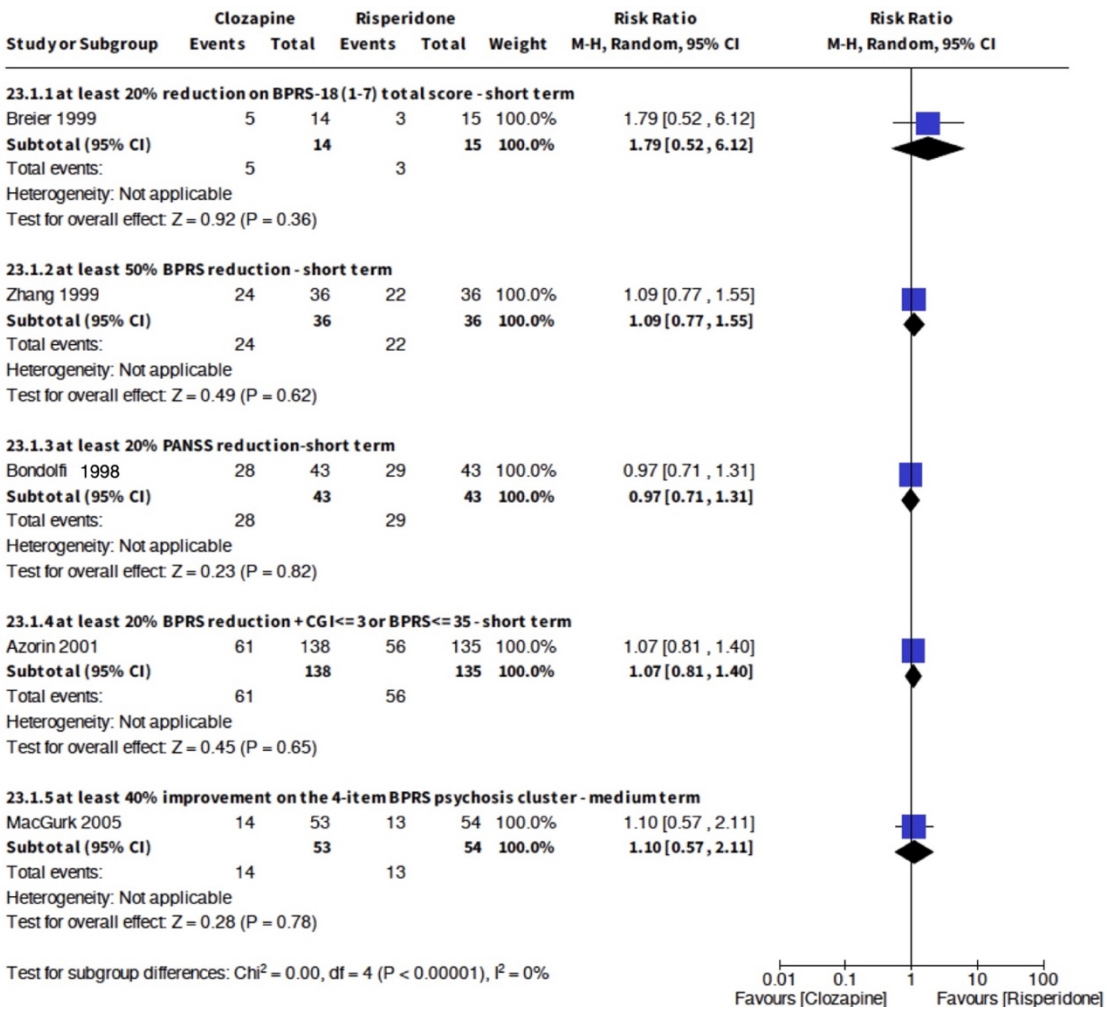


Figura 25: Estado mental general: nºde participantes con un cambio clínicamente importante (varios criterios)

Puntuación media o de cambio en la escala PANSS total al final del seguimiento

Cinco estudios con un total de 515 participantes informaron este desenlace. En promedio, los puntajes fueron ligeramente menores en el grupo clozapina en comparación con risperidona (DM = –0,68; IC 95 %: –4,62 a 3,26). Estedesenlaces no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

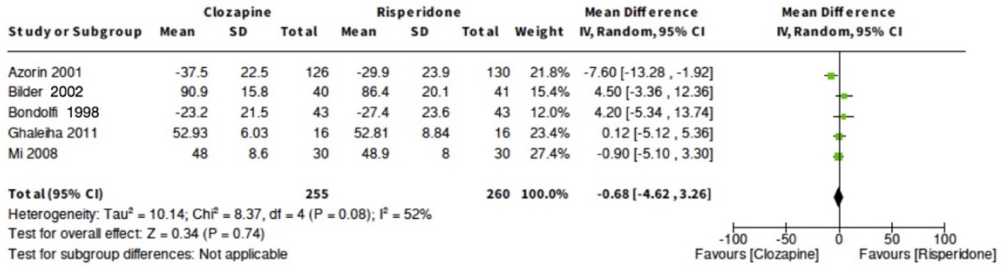


Figura 26: Estado mental: puntuación media o de cambio en la escala PANSS total al final del seguimiento (puntaje alto= pobre) – a corto plazo

Puntuación media o de cambio en la escala BPRS total al final del seguimiento

Tanto estudios a corto como a mediano plazo informaron este desenlace. No se realizó un metanálisis debido a la heterogeneidad observada (I^2 = 72 %).

En los estudios a corto plazo:

Azorin 2001: Los valores promedio fueron menores en el grupo clozapina en comparación con risperidona (DM = –5,50; IC 95 %: –8,78 a –2,22; 256 participantes).

Breier 1999: También se observaron valores menores en el grupo clozapina (DM = –3,80; IC 95 %: –9,82 a 2,22; 39 participantes).

Zhang 1999: En contraste, los valores promedio fueron mayores en el grupo clozapina respecto a risperidona (DM = 1,34; IC 95 %: -1,62 a 4,30; 17 participantes).

En el estudio a mediano plazo con la BPRS-16 (*MacGurk 2005*), los valores promedio fueron ligeramente mayores en el grupo clozapina (DM = 0,40; IC 95 %: –3,52 a 4,32; 52 participantes). La certeza de la evidencia no fue evaluada para ninguno de estos estudios individuales.

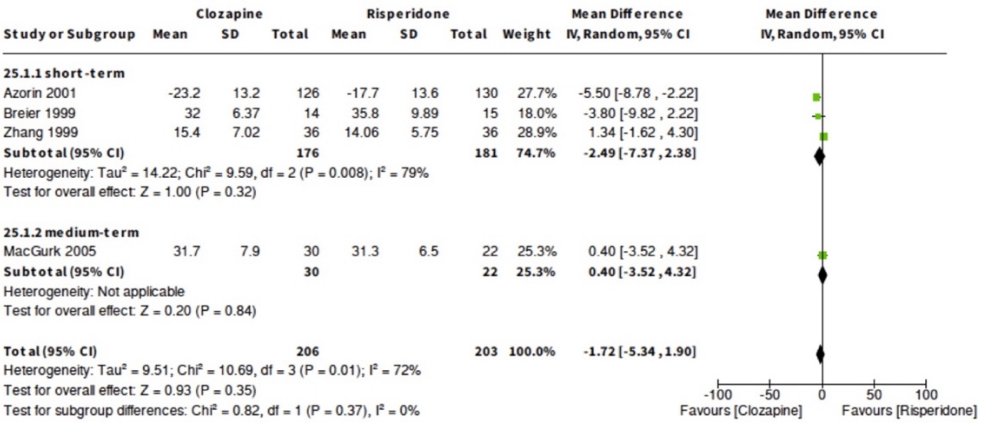


Figura 27: Estado mental: puntuación media o de cambio en la escala BPRS total al final del seguimiento (puntaje alto= pobre) – a corto plazo

b)Síntomas específicos (por ejemplo, síntomas positivos, negativos, cognitivos o afectivos)

Cambio clínicamente importante en síntomas específicos
No se reportaron datos en los estudios incluidos.

Puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas positivos de la PANSS al final del seguimiento

Seis estudios evaluaron este desenlace. Se observó heterogeneidad moderada (I^2 = 56 %), por lo que no se realizó un análisis combinado.

En tres estudios (*Azorin 2001; Mi 2008; Ren 2001*), la puntuación promedio de los síntomas positivos fueron menores en el grupo clozapina en comparación con risperidona. En los otros tres estudios(*Bilder 2002; Bondolfi 1998; Ghaleiha 2011*), la puntuaciones fueron menores en el grupo risperidona. En conjunto, los resultados fueron inconsistentes entre los estudios. La certeza de la evidencia no fue evaluada en estos estudios.

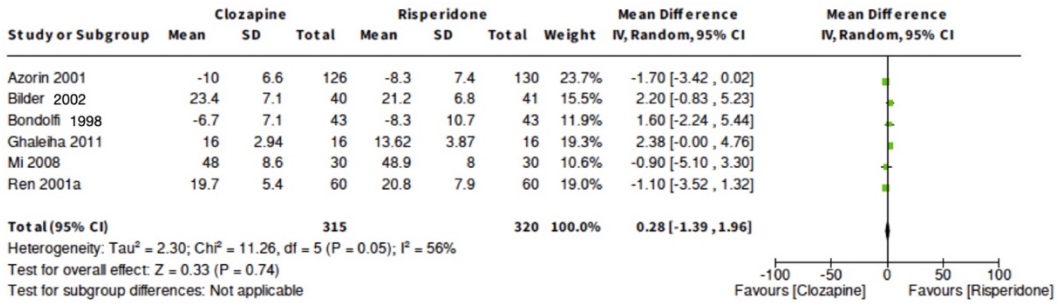


Figura 28: Estado mental: puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas positivos de la PANSS al final del seguimiento (puntaje alto= pobre) – a corto plazo

Puntuación media en la subescala de síntomas positivos de la BPRS al final del seguimiento
Un estudio con 29 participantes informó los puntajes al final del seguimiento. Los valores promedio fueron menores en el grupo clozapina en comparación con risperidona (DM = –2,10; IC 95 %: –4,76 a 0,56). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

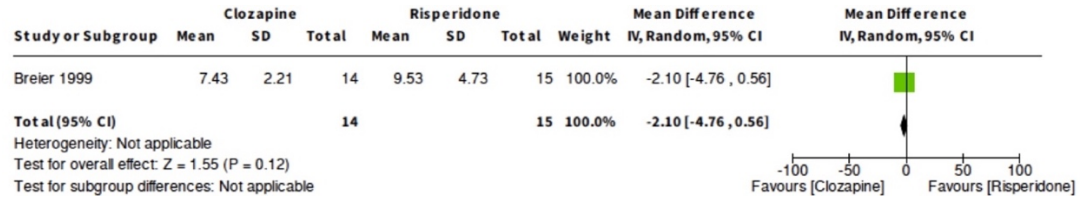


Figura 29: Estado mental: puntuación media en la subescala de síntomas positivos de la BPRS al final del seguimiento(puntaje alto= pobre) – a corto plazo

Puntuación media o de cambio en la subescala negativa de la PANSS
Seis estudios con un total de 635 participantes informaron este desenlace. El metanálisis estimó una diferencia de medias de 0,08 (IC 95 %: –1,27 a 1,43) entre clozapina y risperidona, lo que indica valores muy similares en ambos grupos. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

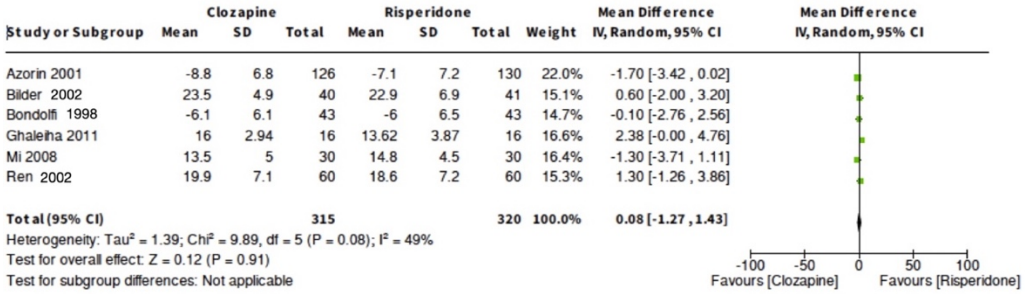


Figura 30: Estado mental: puntuación media o de cambio en la subescala negativa de la PANSS (puntaje alto= pobre) – a corto plazo

Puntuación media en la escala de síntomas positivos SANS al final del seguimiento

Un estudio con 27 participantes informó datos asimétricos en la puntuación total de la escala SANS. Los valores promedio fueron ligeramente mayores en el grupo clozapina en comparación con risperidona (DM = 1,33; IC 95 %: –5,43 a 8,09).La certeza de la evidencia no fue evaluada.

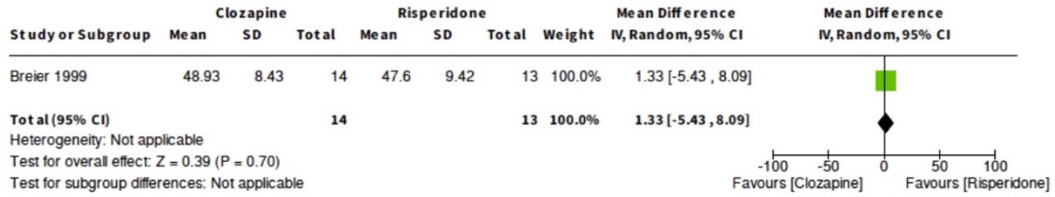


Figura 31: Estado mental: puntuación media en la escala de síntomas negativos SANS al final del seguimiento (puntaje alto= pobre) – a corto plazo

4.Abandono temprano del estudio

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por cualquier motivo

A corto plazo, siete estudios con 669 participantes, el 22 % de los tratados con clozapina (220 por 1.000) y el 26 % de los tratados con risperidona (260 por 1.000) abandonaron el estudio (RR = 0,94; IC 95 %: 0,72 a 1,22). Esto corresponde a 16 menos por 1.000 (IC 95 %: 73 menos a 57 más).

A mediano plazo, en un estudio con 107 participantes, el 47 % de los tratados con clozapina (470 por 1.000) y el 57 % de los tratados con risperidona (570 por 1.000) interrumpieron la participación

(RR = 0,82; IC 95 %: 0,57 a 1,18). Esto corresponde a 103 menos por 1.000 (IC 95 %: 245 menos a 103 más).

El análisis combinado de los 8 ensayos aleatorizados doble-ciego con 776 participantes muestra que en el grupo risperidona, 299 por 1.000 participantes abandonaron de manera temprana el tratamiento, en comparación con 269 por 1.000 en el grupo clozapina (diferencia absoluta: 30 menos por 1.000; IC 95 %: 84 menos a 33 más). El riesgo relativo fue 0,90 (IC 95 %: 0,72 a 1,11). La certeza de la evidencia se calificó como baja debido al riesgo de sesgo e imprecision.

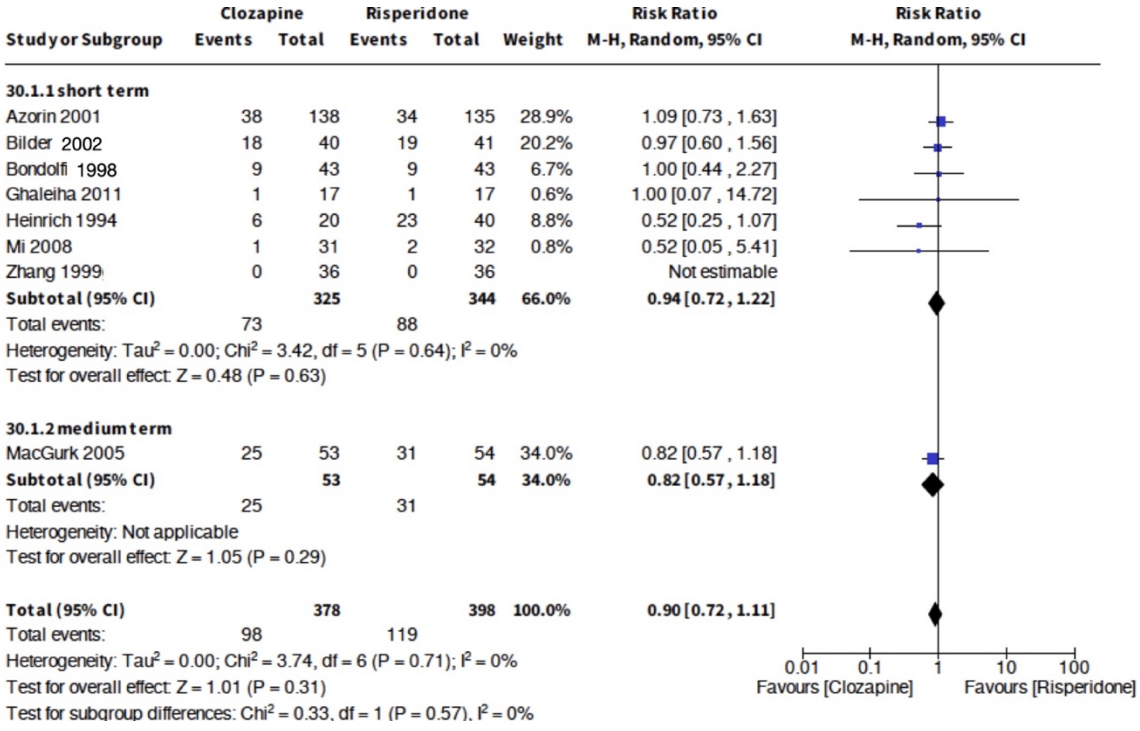


Figura 32: Abandono temprano del estudio: nº de participantes que abandonan el estudio por cualquier razón

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por efectos adversos
En los ensayos a corto plazo, el abandono temprano debido a eventos adversos fue más frecuente en los participantes tratados con clozapina en comparación con aquellos que recibieron risperidona (12 % frente a 4,3 %; RR = 1,72; IC 95 %: 0,97 a 3,04; 5 estudios, 563 participantes).

En el único estudio de duración intermedia, la proporción de abandonos fue similar entre ambos grupos, con un 13 % en clozapina y un 2 % en risperidona (RR = 7,13; IC 95 %: 0,91 a 56 ; 107 participantes).

Al considerar el conjunto de los seis estudios (670 participantes), el 12 % de los pacientes en el grupo clozapina interrumpió el tratamiento por eventos adversos, frente al 5,2 % en el grupo risperidona. Esto corresponde a un riesgo relativo de 1,97 (IC 95 %: 1,09 a 3,53), lo que refleja una

mayor frecuencia de abandonos en el grupo tratado con clozapina. La certeza de la evidencia no fue evaluada en este desenlace.

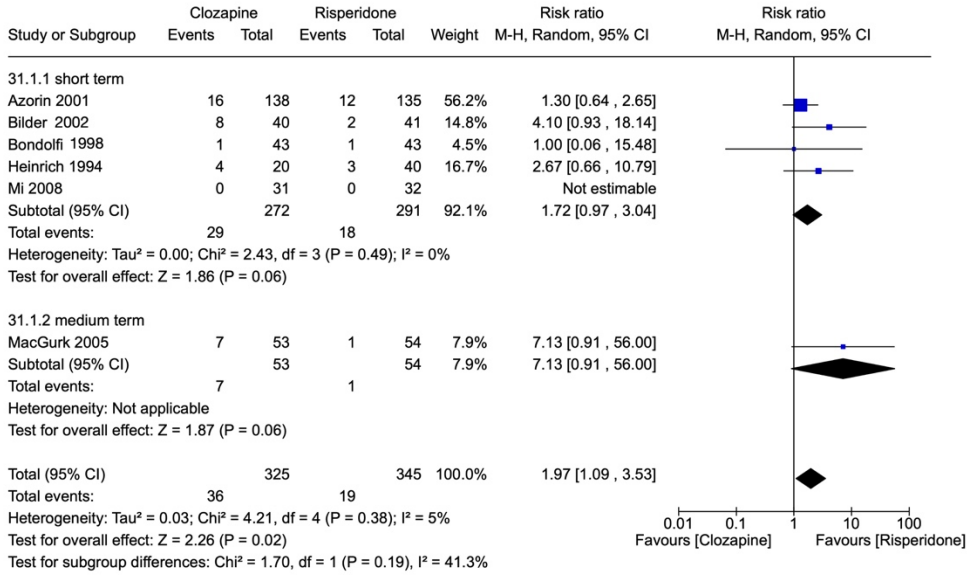


Figura 33: Abandono temprano del estudio: nº de participantes que abandonan el estudio por efectos adversos

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por ineficacia
El abandono temprano del tratamiento por ineficacia fue menos frecuente en los participantes tratados con clozapina en comparación con aquellos que recibieron risperidona.

En los ensayos a corto plazo (6 estudios, 563 participantes), el 4 % de los pacientes tratados con clozapina abandonaron el tratamiento por ineficacia, frente al 13 % de los que recibieron risperidona (RR = 0,35; IC 95 %: 0,14 a 0,91). En el único estudio de duración intermedia (107 participantes), los resultados fueron consistentes, con un 9 % de abandonos en el grupo clozapina y un 23 % en el grupo risperidona (RR = 0,39; IC 95 %: 0,19 a 0,80).

En el análisis combinado de seis estudios (670 participantes), el 4 % de los pacientes en el grupo clozapina y el 13 % en el grupo risperidona abandonaron el tratamiento por ineficacia, con un riesgo relativo estimado de 0,37 (IC 95 %: 0,21 a 0,66). La certeza de la evidencia no fue evaluada para este desenlace.

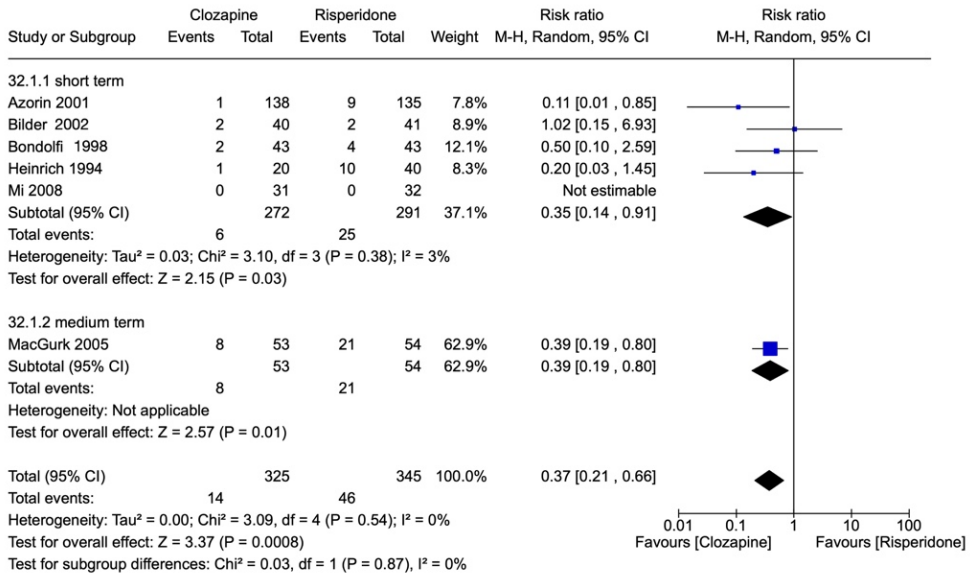


Figura 34: Abandono temprano del estudio: nº de participantes que abandonan el estudio por ineficacia

5.Funcionamiento

a)Funcionamiento General

No se reportaron datos en los estudios incluidos.

b)Funcionamiento específico: cognitivo

Número de participantes con cambio clínicamente importante en el funcionamiento cognitivo

Un estudio con 50 participantes definió como respuesta clínicamente relevante una mejoría ≥ 0,5 desviaciones estándar en la puntuación neurocognitiva global. Una menor proporción de participantes tratados con clozapina alcanzó este criterio (33 %) en comparación con los tratados con risperidona (58 %) (RR = 0,58; IC 95 %: 0,30 a 1,11). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

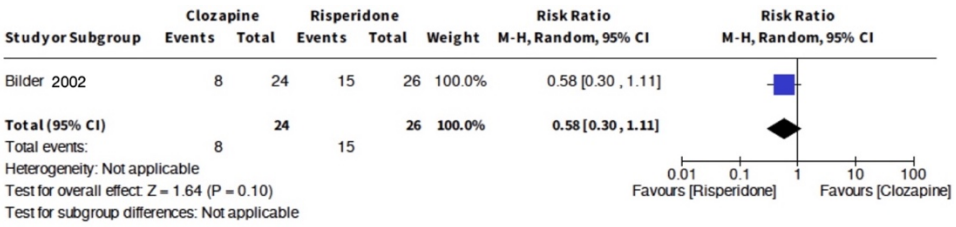


Figura 35: Funcionamiento cognitivo: Número de participantes con cambio clínicamente importante – menos de 0.5DS de mejora en el puntaje global neurocognitivo – a corto plazo

6.Calidad de vida

Número de participantes con cambio clínicamente importante en la calidad de vida

No se reportaron datos en los estudios incluidos.

Número de participantes con cualquier cambio en la calidad de vida

No se reportaron datos en los estudios incluidos.

Puntuación media en la escala de calidad de vida al final del seguimiento

Un estudio con 120 participantes evaluó la dimensión relativo a la salud física del cuestionario de calidad de vida. En promedio, los puntajes fueron menores en el grupo clozapina en comparación con risperidona (diferencia de medias = –5,30; IC 95 %: –8,00 a –2,63). La certeza de la evidencia no fue evaluada.

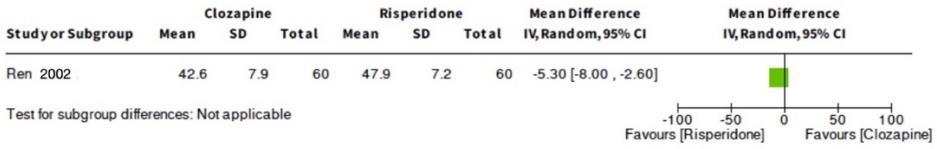


Figura 36: Calidad de Vida: puntuación media en la escala GQOLI – salud física (puntaje alto= bueno) – a corto plazo

Un estudio con 120 participantes evaluó la dimensión relativo a la salud psicológica del cuestionario de calidad de vida. Los puntajes fueron menores en el grupo clozapina en comparación con risperidona (DM = –4,50; IC 95 %: –6,86 a –2,14). La certeza de la evidencia no fue evaluada.

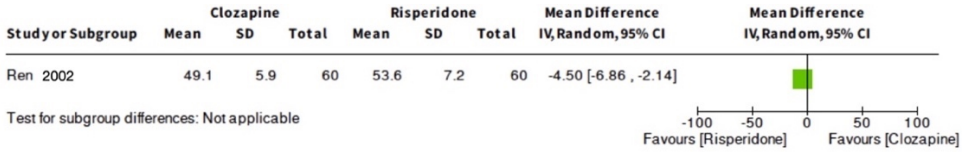


Figura 37: Calidad de Vida: puntuación media en la escala GQOLI – salud psicológica (puntaje alto= bueno) – a corto plazo

En el único ensayo que evaluó la función social con la escala GQOLI, los pacientes tratados con clozapina obtuvieron, en promedio, un puntaje 3,6 puntos menor que los tratados con risperidona (IC 95 %: 5,9 puntos menor a 1,3 puntos menor). Esto indica que clozapina podría asociarse con una peor función social en comparación con risperidona, aunque la certeza de la evidencia fue baja debido a limitaciones en el diseño de los estudios y al tamaño muestral reducido.

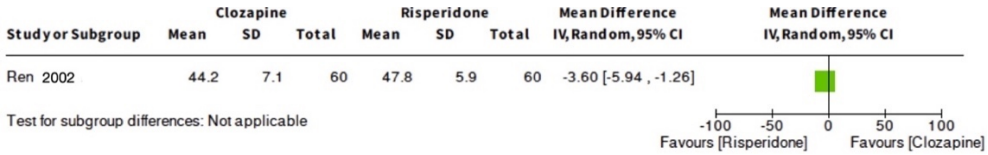


Figura 38: Calidad de Vida: puntuación media en la escala GQOLI – función social (puntaje alto= bueno) – a corto plazo

Un estudio con 120 participantes evaluó la dimensión de bienestar material del cuestionario de calidad de vida. Los puntajes fueron similares entre los grupos, con una diferencia de medias de 0,40 puntos a favor de clozapina (IC 95 %: –1,67 a 2,47). La certeza de la evidencia no fue evaluada para este desenlace.

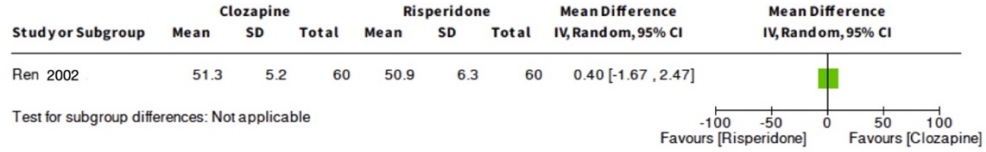


Figura 39: Calidad de Vida: puntuación media en la escala GQOLI – bienestar material (puntaje alto= bueno) – a corto plazo

7.Satisfacción con el tratamiento
No se reportaron datos en los estudios incluidos

8.Uso de servicios
No se reportaron datos en los estudios incluidos.

<u>Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad</u>

De acuerdo a duración del ensayo: Todos los análisis fueron realizados de acuerdo la duración del ensayo cuando fue posible y se observan en los gráficos *forest plot*.

De acuerdo al curso de la enfermedad: No hubo estudios que incluyera a participantes con primer episodio de esquizofrenia.

De acuerdo a la condición de resistente o no al tratamiento: Este análisis de subgrupo se realizó para los desenlaces primarios cuando fue posible. Concretamente, solo fue posible analizar los siguientes desenlaces metabólicos: a) número de participantes con aumento de peso significativo y b) el cambio promedio de peso, estratificando a los participantes según presentaran o no resistencia al tratamiento.

En los pacientes con resistencia al tratamiento se observó una tendencia que favorece a risperidona (más sujetos del grupo clozapina aumentaron de peso), mientras que en los sin resistencia al tratamiento la tendencia favoreció a clozapina. En el análisis combinado se obtuvo un RR de 0,96 (IC 95 %: 0,34–2,72; 3 estudios, 239 participantes). No se observan claras diferencias entre los dos medicamentos.

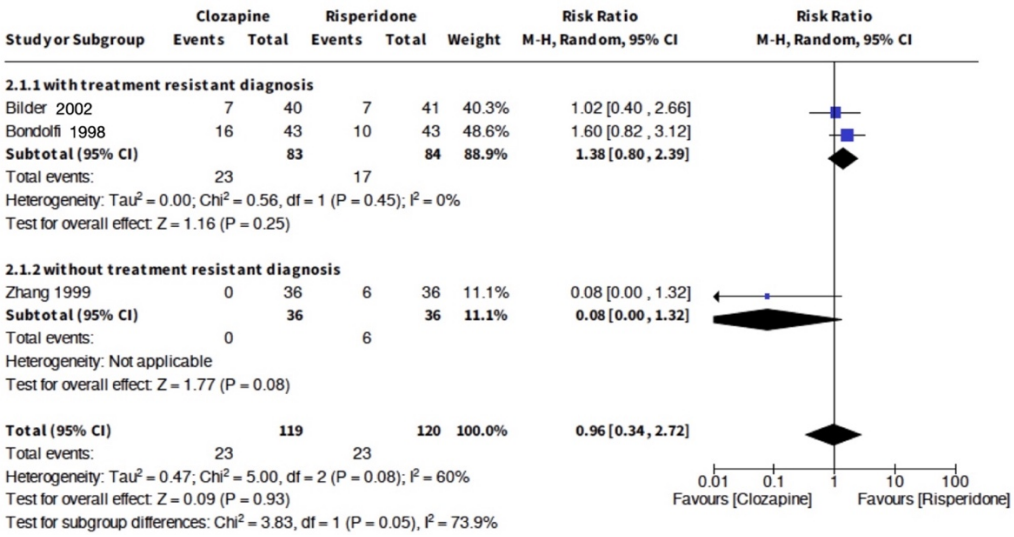


Figura 40: Análisis de subgrupo: condición de resistencia al tratamiento antipsicótico -nº de participantes con aumento de peso significativo – a corto plazo

En cuanto al cambio promedio de peso, dos estudios con 356 participantes mostraron que los el incremento de peso fue mayores en el grupo clozapina en comparación con risperidona en el subgrupo de resistentes al tratamiento (DM = 2,06; IC 95 %: 1,26 a 2,85).

En relación al subgrupo de participantes sin resistencia al tratamiento**,** un estudio con 77 participantes también informó un incremento mayor en el grupo clozapina (DM = 1,90; IC 95 %: 0,17 a 3,63).

Comparación entre subgrupos: No se observaron diferencias relevantes entre los pacientes con y sin resistencia al tratamiento (p de interacción = 0,87). La certeza de la evidencia no fue evaluada.

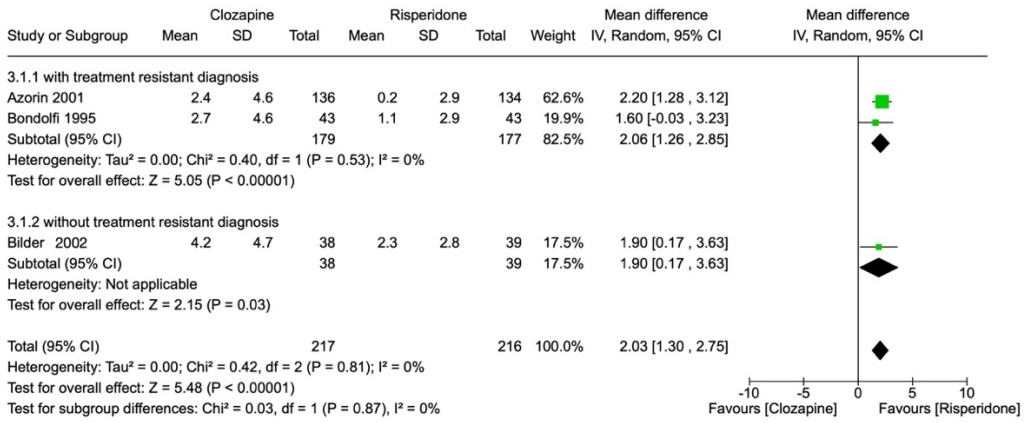


Figura 41: Análisis de subgrupo: condición de resistencia al tratamiento antipsicótico - media de cambio de peso – a corto plazo

No fue posible analizar por subgrupos el incremento de glucosa ni de lípidos (colesterol), ya que solo un estudio evaluó estos desenlaces solo en participantes sin resistencia al tratamiento.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad pre-especificados se llevaron a cabo para aquellos desenlaces primarios en los que fue factible realizarlos.

Alto riesgo de sesgo

Para los desenlaces primarios, se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo en uno o más dominios.

Se realizó un análisis de sensibilidad para los desenlaces metabólicos, específicamente el número de participantes que experimentaron aumento de peso. Al excluir Bilder 2002 y Bondolfi 1998, los resultados globales no cambiaron (RR 0,08; IC 95 %: 0,00 a 1,32; 1 estudio, 72 participantes).

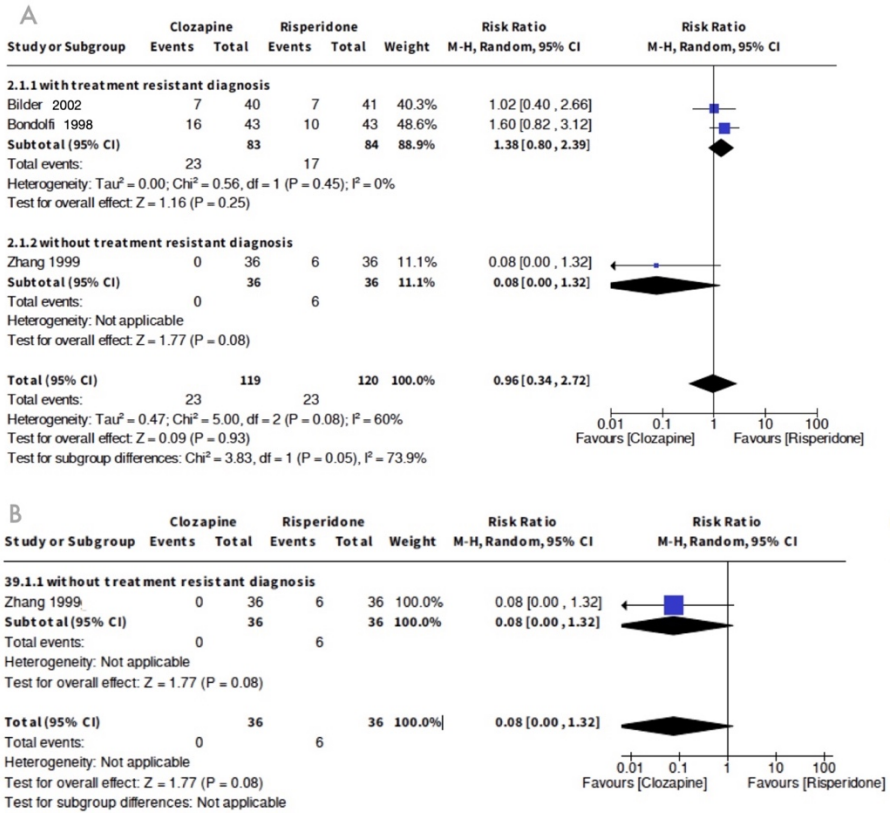


Figura 42: Análisis de Sensibilidad: Efectos adversos: metabólicos – nº de participantes con incremento de peso significativo A) Todos los estudios, B) con exclusión de estudio con alto riesgo de sesgo

Modelo de efectos fijos

Dentro de los desenlaces primarios, el único disponible para realizar un análisis de sensibilidad fue el referido a los eventos adversos metabólicos, específicamente el aumento de peso. Para este desenlace se empleó un modelo de efectos fijos, con el fin de evaluar si esta aproximación modificaba la significación de los resultados en comparación con el análisis previo basado en un modelo de efectos aleatorios.

No se detectaron cambios en los resultados globales ni para el desenlace "número de participantes con aumento de peso" (RR = 1,01; IC 95 %: 0,61–1,67) ni para el cambio promedio de peso (DM = 2,03 kg; IC 95 %: 1,30–2,75).

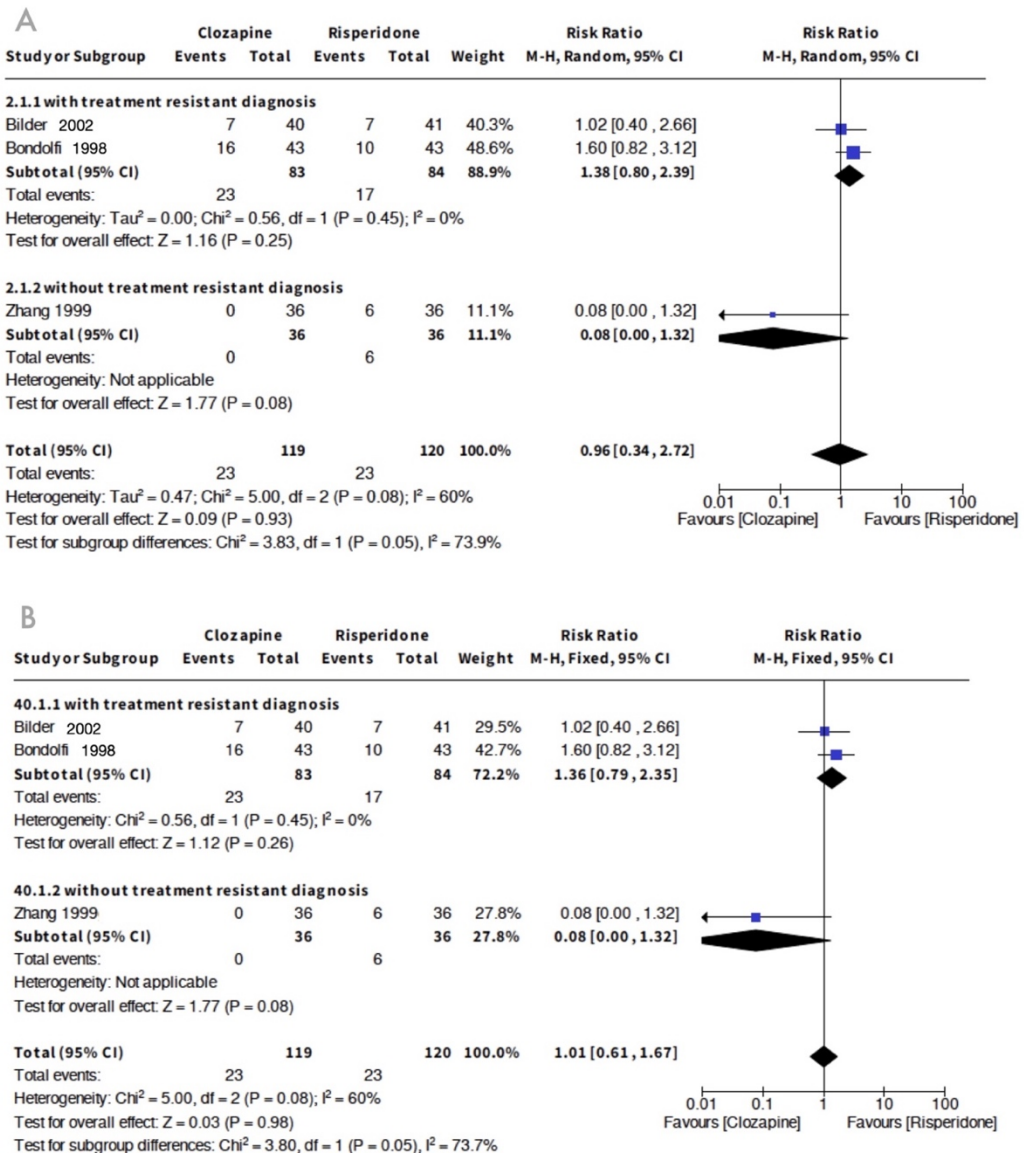


Figura 43: Análisis de Sensibilidad: Efectos adversos: metabólicos – nº de participantes con incremento de peso significativo A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

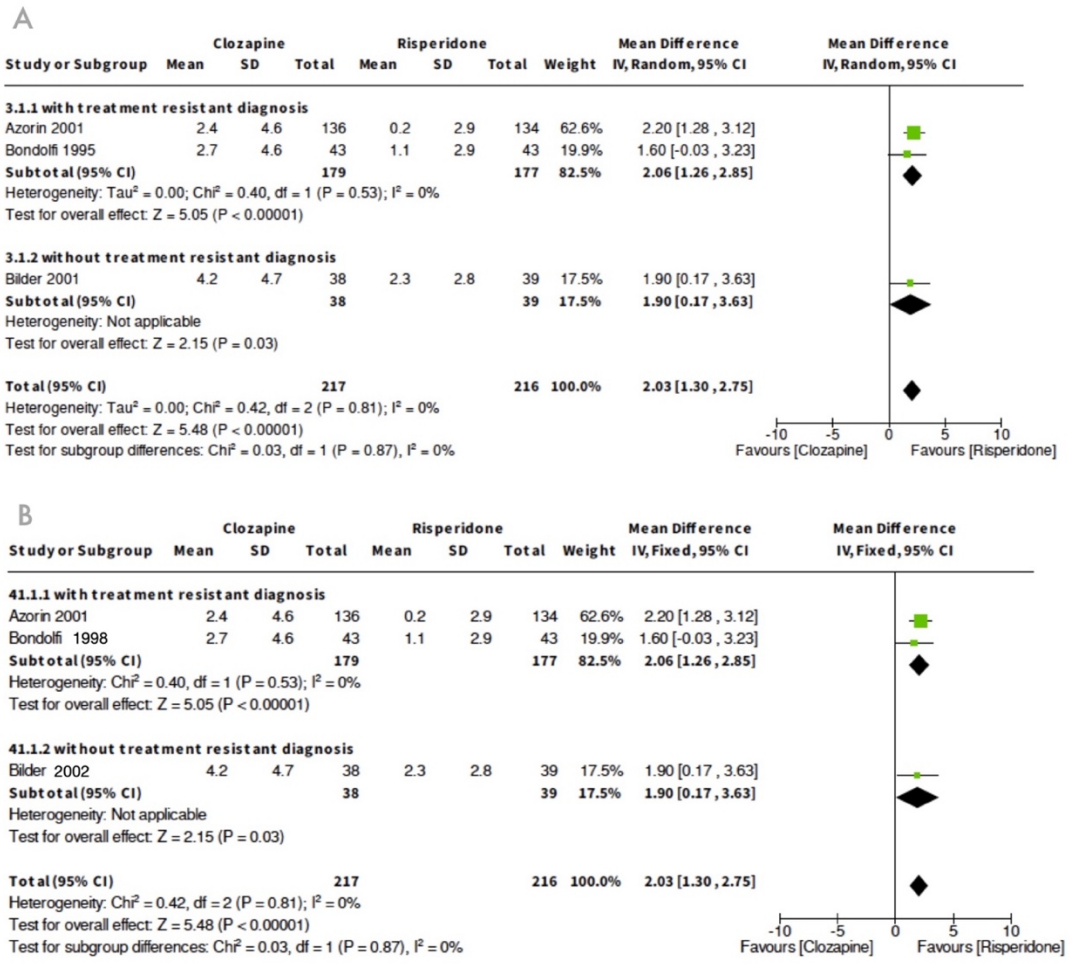


Figura 44: Análisis de Sensibilidad: Efectos adversos: metabólicos - Media de cambio de peso A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

Los siguientes análisis de sensibilidad pre-especificados no fueron aplicables a nuestra revisión: exclusión de estudios con métodos de aleatorización poco claros, exclusión de datos binarios perdidos, exclusión de datos continuos perdidos y exclusión de valores imputados.

Sesgo de publicación

No fue posible evaluar el sesgo de publicación, ya que ninguno de los desenlaces de esta revisión contó con al menos diez estudios. Con un número menor de comparaciones, los métodos disponibles carecen de poder estadístico suficiente y la interpretación de la asimetría en los gráficos de embudo resulta poco confiable.

CLOZAPINA VS OLANZAPINA

Resultados de la búsqueda

A través de la estrategia de búsqueda, se encontraron 423 referencias correspondientes a 127 estudios. Todos ellos fueron evaluados para determinar su elegibilidad. Se eliminaron cinco estudios duplicados. Ciento veintidós estudios compararon clozapina con olanzapina, de los cuales diez cumplían con los criterios de inclusión de la revisión.

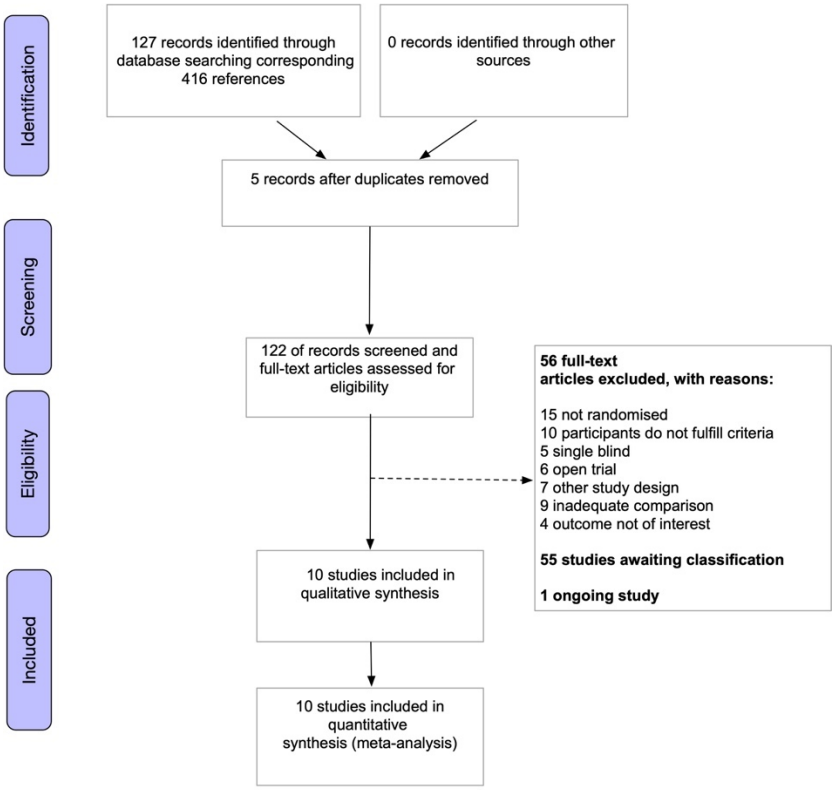


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA que representa el proceso de selección de estudios

Estudios incluidos

1. **Diseño y duración**

Diez estudios cumplieron con los criterios de selección (Beuzen 1998; Bilder 2001; Bitter 1999; Conley 2002; Kluge 2007; Krakowski 2006; Metzler 2008; Moresco 2004; Naber 2001; Wang 2002d). Todos los estudios fueron reportados como ensayos aleatorizados doble ciego, de los cuales el de Conley et al. (2002) corresponde a un estudio cruzado (crossover). Solo un estudio tuvo un seguimiento a mediano plazo (de 7 a 12 meses) (Naber 2001), con un seguimiento de 26 semanas. El resto fueron estudios a corto plazo (de 6 meses o menos). Las Características de los estudios excluidos (*Characteristics of includen studies*) en anexo 5.

2. **Participantes**

Este estudio incluye participantes entre 18 y 64 años de edad. La comparación entre clozapina y olanzapina incluyó a 761 participantes. Todos los estudios utilizaron criterios diagnósticos operacionalizados. La mayoría de los estudios incluyeron participantes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (Naber 2001, Krakowski 2006, Kluge 2007) o esquizofrenia resistente al tratamiento (Beuzen 1998, Bitter 1999, Bilder 2001, Conley 2002, Moresco 2004, Metzler 2008) según los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), mientras que Wang et al. (2002d) incluyó participantes con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios de la tercera versión de la Chinese Classification of Mental Disorders (CCMD-3).

3. Tamaño de la muestra

Diez estudios incluyeron un total de 761 participantes. Solo nueve estudios (Beuzen 1998, Bitter 1999, Conley 2002, Kluge 2007, Krakowski 2006, Metzler 2008, Moresco 2004, Naber 2001, Wang 2002d) reportaron datos desagregados por sexo en cada intervención, mostrando que hubo más participantes hombres (N = 424) que mujeres (N = 258).
Bilder 2001 indicó que el 84,7% de los 157 participantes asignados a cuatro grupos de tratamiento eran hombres. El estudio más grande y el más pequeño que comparó clozapina con olanzapina fueron Beuzen et al. (1998) con N = 180 y Conley et al. (2002) con N = 13, respectivamente.

4. **Entorno**

La mayoría de los estudios (Bilder 2001, Bitter 1999, Conley 2002, Kluge 2007, Krakowski 2006, Moresco 2004) se desarrollaron con pacientes hospitalizados (6 estudios, N = 366). Además, dos estudios (Beuzen 1998, Wang 2002d) incluyeron una combinación de pacientes hospitalizados y ambulatorios (N = 241). Otro estudio (Naber 2001) se llevó a cabo inicialmente con pacientes hospitalizados que posteriormente fueron dados de alta (N = 114) y, finalmente, un estudio (Metzler 2008) se realizó exclusivamente con pacientes ambulatorios (N = 40). El 50% de los estudios fueron multicéntricos y los participantes fueron reclutados en diversos países, incluyendo: Estados Unidos, Reino Unido, Hungría, Sudáfrica, Alemania, Italia y China.

5. **Intervenciones**

5.1 Intervención A

Los 10 ensayos administraron clozapina en un amplio rango de dosis. Los participantes recibieron clozapina (N = 380) en un rango permitido de 25 a 900 mg/día. El rango promedio de dosis fue de 209 a 565,5 mg/día.

5.2 Intervención B

Al igual que con la clozapina, las dosis de olanzapina también presentaron un amplio rango. Los participantes recibieron olanzapina (N = 381) en un rango permitido de 5 a 45 mg/día. El rango promedio de dosis fue de 16,2 a 33,6 mg/día.
Conley et al. (2002) y Wang et al. (2002d) no informaron la dosis promedio utilizada ni para clozapina ni para olanzapina.

Desenlaces reportados

Primarios

- **Estado global**
- **Efectos Adversos específicos metabólicos**: peso, glucosa, lípidos.

Secundarios

- **Efectos adversos**
    - Efectos cardíacos específicos
    - Trastornos del movimiento
    - Incremento de prolactina
    - Efectos hematológicos
    - Trastornos del sueño (somnolencia, insomnio, aumento de la duración del sueño)
    - Trastornos de la salivación (hipersalivación, sequedad bucal)
    - Trastornos digestivos (constipación)
    - Muerte

- **Estado mental** (general y específico)
- **Funcionamiento Específico:** cognitivo
- **Abandono temprano del estudio** (por cualquier causa, ineficacia o efectos adversos)
- **Calidad de vida**

Escalas de medición que aportaron datos utilizables

Estado global
***Clinical Global Impression Scale* - Escala CGI [86]:** Esta escala se utiliza para evaluar tanto la gravedad de la enfermedad como la mejoría clínica, comparando la condición de la persona con la de otras personas con el mismo diagnóstico. Generalmente se utiliza un sistema de puntuación de siete puntos, donde las puntuaciones más bajas indican una disminución en la gravedad y/o una mejoría general.

Estado mental
***Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS [210]:** Esta escala para esquizofrenia contiene 30 ítems, cada uno de los cuales puede evaluarse en una escala de siete puntos, que varía de uno (ausente) a siete (extremo). La escala puede dividirse en tres subescalas que miden la gravedad de la psicopatología general, los síntomas positivos (PANSS-P) y los síntomas negativos (PANSS-N). Una puntuación baja indica menor gravedad.

***Brief Psychiatric Rating Scale* – BPRS [209]:** Esta escala se utiliza para evaluar la gravedad del estado mental anormal. La escala original contiene 16 ítems, aunque comúnmente se utiliza una versión revisada de 18 ítems. Posteriormente, se introdujo una versión expandida de 24 ítems (Lukoff, 1986). Cada ítem se puntúa en una escala de siete puntos (0–6 o 1–7), que varía desde "no presente" hasta "extremadamente grave". Las puntuaciones pueden ir de 0 a 126 en las versiones de 16 y 18 ítems, y

hasta 168 en la versión de 24 ítems. Las puntuaciones altas indican síntomas más graves. Las subescalas de síntomas positivos y negativos de la BPRS consideran las puntuaciones obtenidas en ítems específicos y pueden oscilar entre 0 y 28, donde una puntuación alta indica síntomas más graves.

***Scale for the Assessment of Positive Symptoms* – SAPS [239]:** Este instrumento evalúa específicamente los síntomas positivos (alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, comportamiento bizarro/desorganizado y afecto inapropiado). Se puntúa de 0 (no presente) a 5 (muy frecuente).

***Scale for the Assessment of Negative Symptoms* - SANS [234]:** Esta escala de seis puntos proporciona una puntuación global de los siguientes síntomas negativos: alogia, embotamiento afectivo, abulia-apatía, anhedonia-asociabilidad y deterioro de la atención. Las puntuaciones más altas indican una mayor presencia de síntomas.

***Global Assessment of Functioning* – GAF** [58]: El GAF es una evaluación clínica del funcionamiento general, que considera el funcionamiento psicológico, social y ocupacional en una escala de 0 a 100. Las puntuaciones más bajas indican un funcionamiento más deteriorado.

Calidad de vida

***Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment* –** SWN [240]: Esta escala evalúa los efectos subjetivos de los antipsicóticos, tanto los beneficios como las cargas, desde la perspectiva de los pacientes. Es una escala de autoevaluación que consta de 38 ítems relacionados con el tratamiento antipsicótico, cada uno de los cuales se puntúa en una escala de seis puntos. Una puntuación alta indica un mayor bienestar subjetivo.

***Munich Life Dimension Li*st – MLDL [241]:** La MLDL se centra en la evaluación subjetiva de la calidad de vida y abarca 19 áreas de la vida. La escala va de cero (muy insatisfecho, completamente sin importancia) a diez (muy satisfecho, muy importante).

Efectos adversos

***Barnes Akathisia Scale* - BAS** [236]: Esta escala incluye ítems que evalúan los movimientos inquietos observables que caracterizan la acatisia, la conciencia subjetiva de la inquietud y cualquier malestar asociado con la condición. Estos ítems se puntúan de cero (normal) a tres (grave). Además, incluye un ítem para evaluar la gravedad global, con una puntuación de cero (ausente) a cinco (grave). Una puntuación baja indica bajos niveles de acatisia.

***Extrapyramidal Symptom Rating Scale* - ESRS [237]:** Esta escala consiste en un cuestionario sobre síntomas parkinsonianos (nueve ítems), un examen clínico por parte del médico para evaluar parkinsonismo y movimientos discinéticos (ocho ítems), y una impresión clínica global de discinesia tardía. Las puntuaciones altas indican niveles graves de trastornos del movimiento.

***Simpson Angus Scale* – SAS [238]:** Esta escala de diez ítems utiliza un sistema de puntuación de cero a cuatro para cada ítem y mide el parkinsonismo inducido por fármacos, un trastorno del movimiento inducido a corto plazo. Una puntuación baja indica bajos niveles de parkinsonismo.

***Hillside Akathisia Scale* – HAS [242]:** Esta escala comprende dos ítems subjetivos: inquietud interna y necesidad de moverse, combinados con una división de signos objetivos en tres ítems regionales: axial, extremidades superiores y extremidades inferiores. Cada ítem se califica de cero a cuatro, con evaluaciones separadas para el paciente en posición sentada, de pie y acostada. También puede registrarse una evaluación global para cada ítem. La escala completa permite evaluar el efecto de la activación; además, se incluyen ítems de impresión global para la gravedad y la mejoría bajo tratamiento, con un sistema de puntuación de cero a siete puntos.

Desenlaces no informados
Se identificaron los siguientes desenlaces ausentes: funcionamiento general, satisfacción con el tratamiento y uso de servicios.

Estudios excluidos
Se excluyeron cincuenta y siete estudios, Las razones más frecuentes fueron:

- Falta de aleatorización (n = 15)
- No cumplen criterios de selección (11)
- Comparación inadecuada (n = 8)
- Diseño no correspondiente a ensayo clínico aleatorizado (n = 8)

Otras razones para la exclusión fueron:

- Desenlace no relevante para el estudio (5)
- Estudios simple ciego (4)
- Ensayos abiertos (6).

Para más detalles sobre los motivos de exclusión, consulte las Características de los estudios excluidos (*Characteristics of excluded studies*) en anexo 5.

Estudios en curso
Solo se encontró un estudio en curso [243].

Estudios pendientes de clasificación
Cincuenta y cuatro estudios están en espera de clasificación; todos ellos fueron aleatorizados, pero no se disponía de información sobre el cegamiento. Solo un estudio fue reportado como aleatorizado y doble ciego, pero la falta de información en el reporte dificulta su inclusión. Cuando fue posible, se intentó contactar a los autores para solicitar los datos faltantes y estamos a la espera de sus respuestas. Estudios pendientes de clasificación (*Studies awaiting classification*) en el anexo nº 5.

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Asignación
Los estudios incluidos se declararon como aleatorizados; sin embargo, no se proporcionaron detalles sobre el método de aleatorización. La metodología para ocultar la asignación tampoco fue descrita por los autores. La escasa información dificultó la evaluación del riesgo de sesgo.

Enmascaramiento (blinding)
Todos los estudios fueron descritos como doble ciego; no obstante, no se entregaron detalles sobre la implementación de los procedimientos de cegamiento. Solo los estudios de Bilder 2001,Krakowski 2006 y Moresco 2004 [244-246] indicaron que la evaluación de los desenlaces fue realizada de manera ciega. Ningún estudio evaluó formalmente la efectividad del cegamiento.

Datos de desenlaces incompletos
La mayoría de los estudios documentaron pérdidas en el seguimiento, proporcionando razones explícitas para el abandono de los participantes. Sin embargo, los datos de desenlace incompletos no fueron abordados adecuadamente. Solo dos estudios [247, 248] informaron el uso de análisis por intención de tratar (ITT). No obstante, en este último, el análisis no fue del todo claro, ya que no se incluyó a todos los participantes aleatorizados: solo se consideraron aquellos con una medición basal y al menos una medición posterior a la línea de base.

Los valores perdidos fueron reemplazados por el último valor observado (LOCF) en los estudios de Tollefson 2001, Bitter 1999, Conley 2002, Kluge 2007 y Naber 2001[247-251].

Reporte selectivo (Selective reporting)
El sesgo de notificación fue común en todos los estudios, excepto en el de Wang et al. [252]. Este sesgo se introdujo a través de la notificación selectiva de efectos adversos. En algunos estudios, los autores solo informaron los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 5% de los participantes, como se observó en los estudios de Tollefson 2001 y Bitter 1999 [247, 249]. El estudio de Naber et al. [248] no realizó una evaluación formal de los eventos adversos, y solo se consideraron aquellos reportados de forma espontánea. En los estudios restantes, ciertos eventos adversos que habían sido informados previamente no fueron mencionados.

Otras fuentes potenciales de sesgo
De los 10 estudios incluidos, 7 recibieron financiamiento de compañías farmacéuticas [245-249, 251, 253] Sin embargo, solo 2 de estos estudios, Kluge 2007 and Krakowski 2006 [245, 251], declararon explícitamente que el patrocinador no participó en el diseño del estudio ni en el análisis de los datos. Solo 3 estudios ([248, 251, 253] incluyeron declaraciones de conflicto de interés, en las cuales más del 50% de los autores reportaron vínculos con la industria.

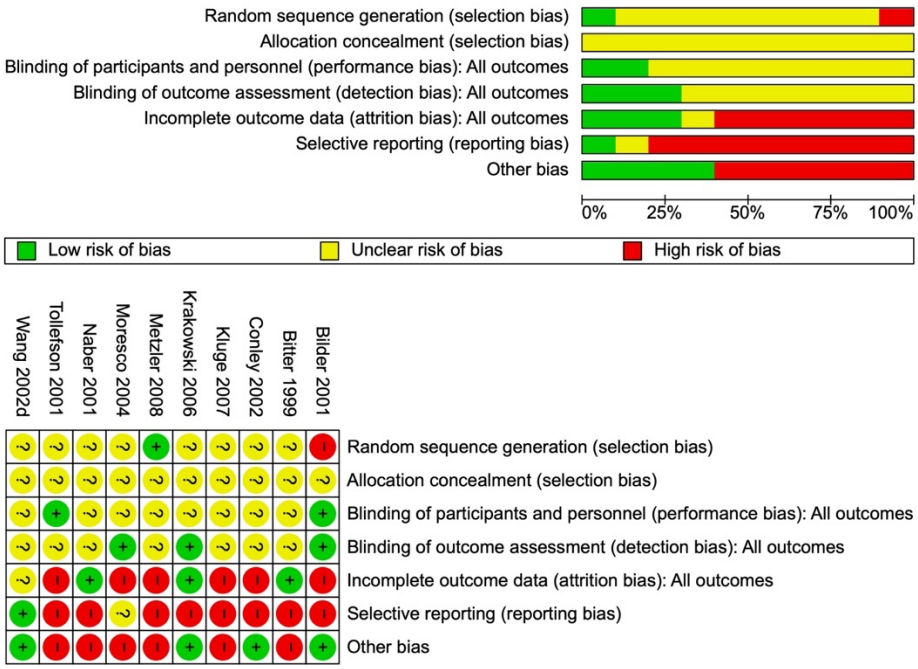


Figura 2. Evaluación de Riesgo de Sesgo (RoB1) de los estudios incluidos

Análisis de Certeza de la Evidencia

En este análisis se evaluó la efectividad y seguridad de clozapina en comparación con olanzapina para el tratamiento de la esquizofrenia, considerando siete desenlaces clínicos predefinidos. En los casos en que estos desenlaces no estuvieron disponibles, se seleccionaron aquellos más cercanos conceptualmente para mantener la relevancia clínica del análisis. Los resultados sugieren que la clozapina podría tener poco o ningún efecto sobre la mejoría del estado mental o el abandono del tratamiento, mientras que la evidencia sobre recaídas, cambios de peso y calidad de vida es muy incierta debido a la muy baja certeza. Aunque se observó una posible mejoría en el funcionamiento global con clozapina, esta se basa en evidencia de baja certeza. Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos indican que, en pacientes con esquizofrenia, la elección entre clozapina y olanzapina debe considerar cuidadosamente la incertidumbre existente y balancear los posibles beneficios frente a los riesgos, individualizando la decisión terapéutica según las características y necesidades del paciente. Se requieren estudios adicionales, con mayor tamaño muestral y menor riesgo de sesgo, para informar con mayor confianza la práctica clínica (Tabla nº 4).

Tabla nº 4: Resumen de los hallazgos de clozapina versus olanzapina para la esquizofrenia y trastornos relacionados

Resultados	Efectos absolutos anticipados (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Nº de participantes (estudios)	Certeza	Qué sucedió
	Riesgo con olanzapina	Riesgos con la clozapina				
Número de participantes con al menos "mucho mejor" en la escala CGI - mediano plazo	386 por 1.000	371 por 1.000 (235 a 583)	**RR 0,96** (0,61 a 1,51)	114(1 ECA)	⊕◯◯◯ Muy bajo a,b,c	No se sabe con certeza si la clozapina mejora el estado global en comparación con la olanzapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Recaída - mediano plazo	18 por 1.000	18 por 1.000 (1 a 274)	**RR 1.00** (0,06 a 15,60)	114(1 ECA)	⊕◯◯◯ Muy bajo a,b,c	No se sabe con certeza si la clozapina produce recaídas en comparación con la olanzapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Número de participantes con cambio de peso	173 por 1.000	180 por 1.000 (106 a 306)	**RR 1.04** (0,61 a 1,77)	517(4 ECA)	⊕◯◯◯ Muy bajo a,c,d	No se sabe con certeza si la clozapina produce cambios de peso en comparación con la olanzapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Reducción de la puntuación PANSS de más del 50 %: solo a corto plazo	189 por 1.000	183 por 1.000 (117 a 284)	**RR 0,97** (0,62 a 1,50)	323(2 ECA)	⊕⊕◯◯ a,c bajo	La clozapina podria producir poca o ninguna diferencia en la mejora del estado mental en comparación con la olanzapina.
Reducción de la puntuación BPRS de más del 50 %: solo a corto plazo	600 por 1.000	546 por 1.000 (354 a 846)	**RR 0,91** (0,59 a 1,41)	61(1 ECA)	⊕◯◯◯ Muy bajo a,b,c	No se sabe con certeza si la clozapina mejora el estado mental en comparación con la olanzapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Abandono anticipado del estudio -Cualquier motivo	360 por 1.000	399 por 1.000 (338 a 471)	**RR 1.11** (0,94 a 1,31)	761(10 ECA)	⊕⊕◯◯ a,c bajo	La clozapina podria producir poca o ninguna diferencia en el abandono por cualquier motivo en comparación con la olanzapina.
Puntuación total promedio del punto final SWN-38 - plazo medio (alto = bueno)	La puntuación total media promedio del punto final SWN-38 a medio plazo	**MD -2.1** más bajo (-15,43 menos a 11,23 más)	-	99(1 ECA)	⊕◯◯◯ Muy bajo a,b,c	No se sabe con certeza si la clozapina produce una puntuación SWN-38 (calidad de vida) más alta que la olanzapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.

	(alta = buena) fue 154,5					
Punto final promedio en la puntuación GAF (alto=bueno) - solo a corto plazo	El punto final promedio medio en la puntuación GAF (alto=bueno), solo a corto plazo, fue de 54,8	**MD 9.6** más alto (4,21 más alto hasta 14,99 más alto)	-	24(1 ECA)	⊕⊕◯◯ a,b bajo	La clozapina podría mejorar la puntuación GAF (funcionamiento general) en comparación con la olanzapina.

[a]Se redujo un nivel por riesgo de sesgo; la mayor parte de la información proviene de estudios con riesgo incierto. Sesgo plausible que genera dudas sobre los resultados.

[b]Se degradó un nivel por imprecisión; el número de participantes es menor que el tamaño óptimo de la información.

[c]Se redujo un nivel por imprecisión debido a que los intervalos de confianza incluyen beneficios y daños apreciables.

[d]Se redujo un nivel por inconsistencia en las estimaciones puntuales entre estudios. Esta inconsistencia podría explicarse por el subgrupo resistente al tratamiento o por el período de tiempo.

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el efecto real se sitúa próximo al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el efecto real sea cercano a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Efectos de las intervenciones
Desenlaces primarios

Estado global
Número de participantes con cambio clínicamente importante en la escala CGI (*al menos "mucho mejor"*)

Un estudio (114 participantes) comparó clozapina con olanzapina y no encontró diferencias claras en la probabilidad de mejoría clínica global. La proporción de pacientes que mejoraron fue de 386 por cada 1.000 con olanzapina frente a 371 por cada 1.000 con clozapina (RR = 0,96; IC 95 %: 0,61 a 1,51). La certeza de la evidencia se calificó como muy baja, ya que el estudio presentó riesgo de sesgo y presento imprecisión.

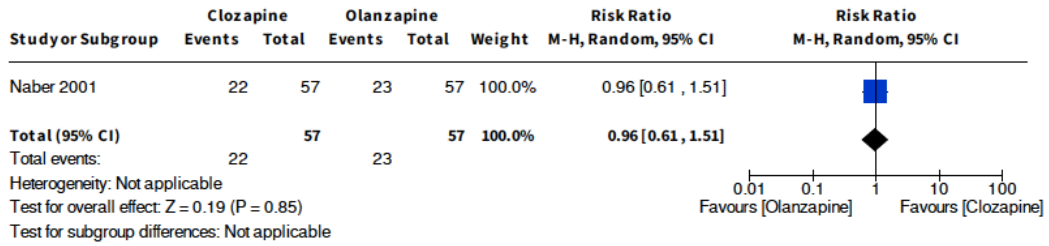


Figura 3: Estado Global: Cambio clínicamente importante - nº de participantes categorizados con al menos mucho mejor en la escala Impresión Global Clínica (CGI)- a mediano plazo

Número de participantes que sufrieron recaída
Un estudio (114 participantes) comparó clozapina con olanzapina y no mostró diferencias claras en el riesgo de recaída: 18 por cada 1.000 con olanzapina frente a 18 por cada 1.000 con clozapina (RR = 1,00; IC 95 %: 0,06 a 15,60). La certeza de la evidencia fue muy baja, debido a riesgo de sesgo e importante imprecisión.

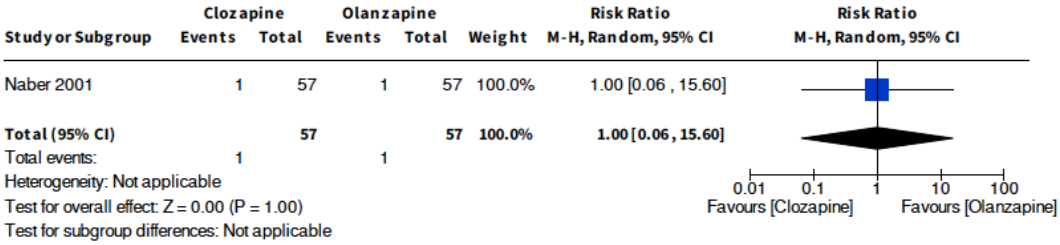


Figura 4: Recaídas: nº de participantes que sufrieron recaída – a mediano plazo

2.Efectos adversos específicos
Efectos adversos específicos clínicamente importantes – metabólicos

a) Incremento de peso

Número de participantes con aumento de peso significativo
Cuatro estudios (517 participantes) compararon clozapina con olanzapina y no encontraron diferencias claras en la proporción de pacientes que presentaron cambio en el peso: 173 por cada 1.000 con olanzapina frente a 180 por cada 1.000 con clozapina (RR = 1,04; IC 95 %: 0,61 a 1,77). La certeza de la evidencia fue muy baja, debido a riesgo de sesgo, amplia imprecisión e inconsistencia entre estudios. El análisis de subgrupos ue consistente con esta observación.

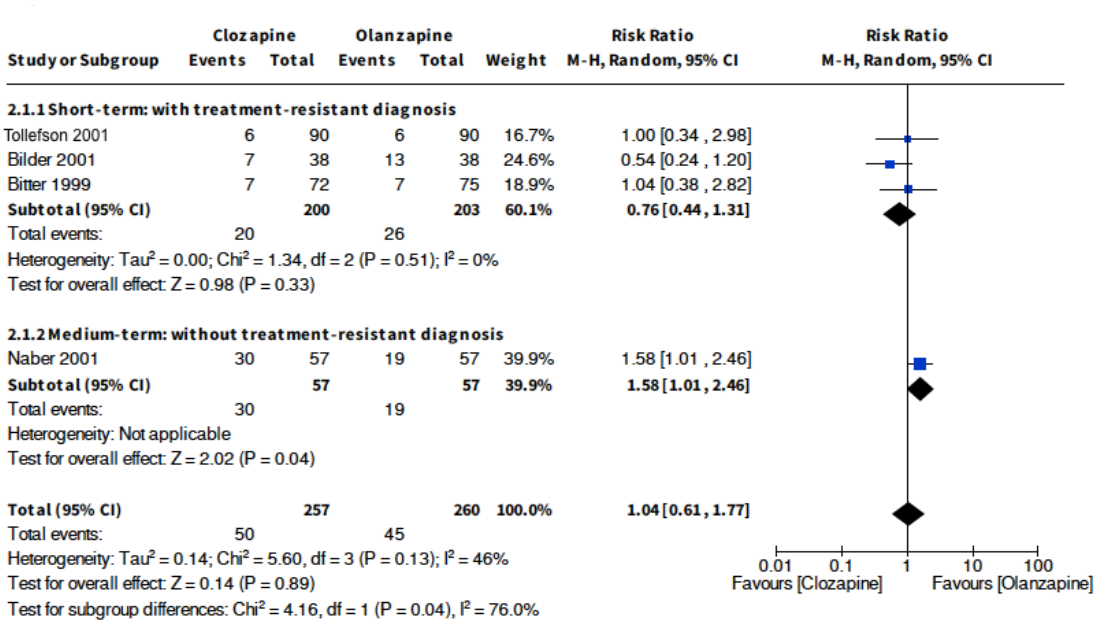


Figura 5: Eventos adversos: metabólicos - nº de participantes con aumento de peso significativo

Media de cambio de peso al final del seguimiento

Seis estudios (501 participantes) informaron datos a corto plazo sobre el cambio promedio de peso. No se observa una diferencia clara entre clozapina y olanzapina (DM = –0,82 kg; IC 95 %: –2,32 a 0,68). Un estudio adicional reportó el peso promedio al final del seguimiento, con resultados en la misma dirección.

En un ensayo a mediano plazo (Naber 2001; 114 participantes), tampoco se observa una diferencia clara entre los grupos (DM = 1,50 kg; IC 95 %: –0,84 a 3,84).

El análisis global de siete estudios (614 participantes) mostró resultados consistentes, indicando que no hay una diferencia clara entre clozapina y olanzapina (DM = –0,45 kg; IC 95 %: –1,81 a 0,91). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

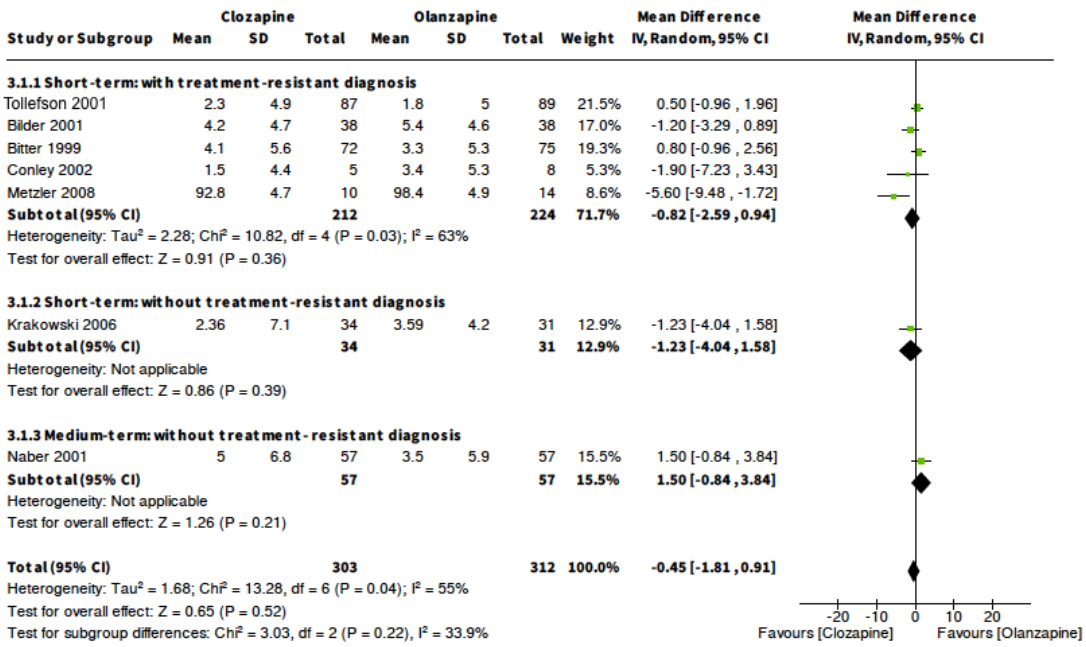


Figura 6: Eventos adversos: metabólicos - Media de cambio en el peso al final del seguimiento

b)Incremento de glucosa

Número de participantes con elevación significativa de glucosa – solo corto plazo

Dos estudios (103 participantes) informaron sobre la proporción de personas que presentaron un aumento en los niveles de glucosa. Un mayor número de participantes en el grupo de clozapina presentó este desenlace en comparación con olanzapina (31 % vs. 19 %) con un RR = 1,61 (IC 95 %: 0,81 a 3,17). Este desenlace no fue evaluado formalmente con el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

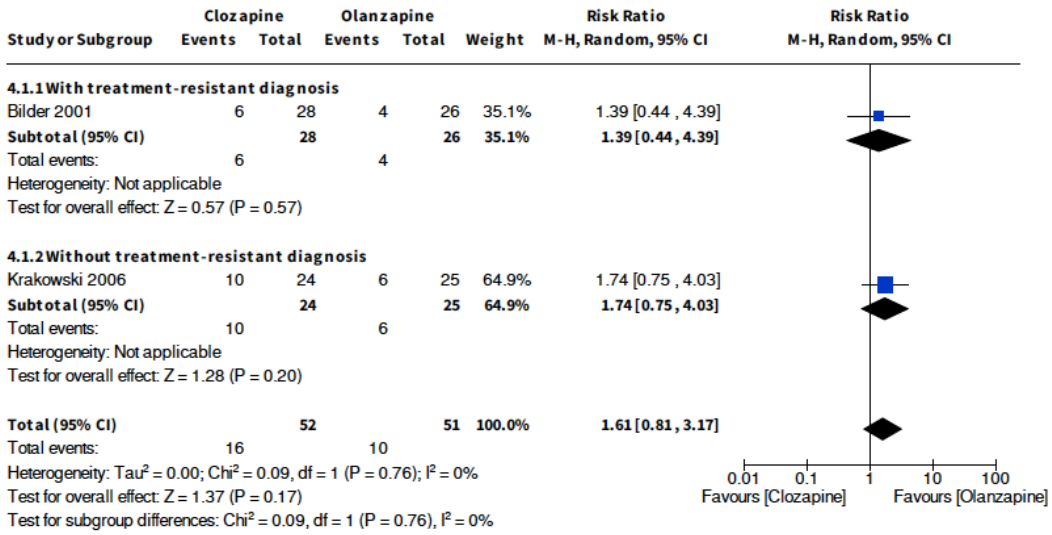


Figura 7: Eventos adversos metabólicos - Glucosa: Nº de participantes con elevación significativa de los niveles de glucosa - a corto plazo

Media de cambio en los niveles de glucosa al final del seguimiento

Tres estudios evaluaron el cambio en los niveles de glucosa, pero debido a la alta heterogeneidad no se realizó un metanálisis.

En el subgrupo de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (51 participantes), los resultados se inclinaron hacia una reducción de glucosa con clozapina en comparación con olanzapina, aunque no se observa una diferencia clara (DM = –3,14 mg/dl; IC 95 %: –19,68 a 13,41).

En el subgrupo sin diagnóstico de resistencia (61 participantes), los resultados se orientaron hacia un mayor aumento de glucosa con clozapina frente a olanzapina, pero nuevamente no se observa una diferencia clara (DM = 19,90 mg/dl; IC 95 %: –1,85 a 41,65). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

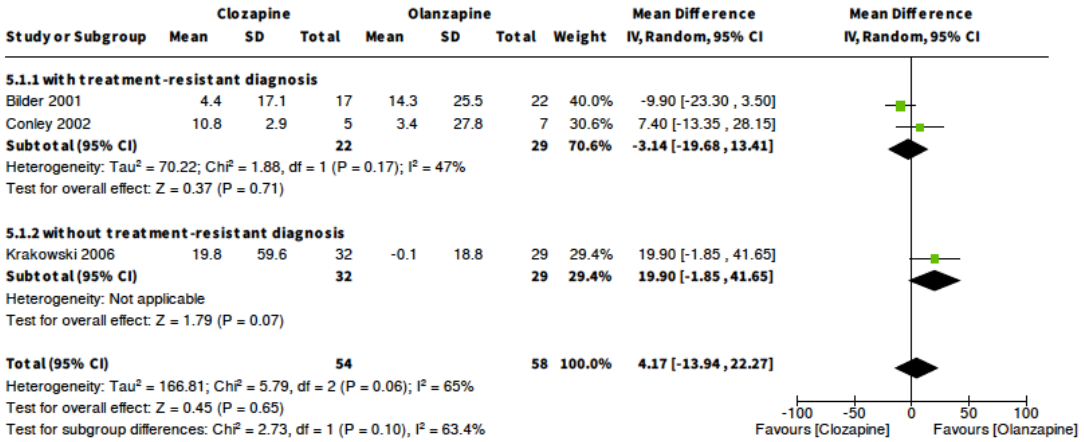


Figura 8: Eventos adversos metabólicos: glucosa - media de cambio en los niveles de glucosa al final del seguimiento - a corto plazo

Incremento de lípidos

Número de participantes con aumento significativo de lípidos

El estudio de Krakowski 2006 et al. proporcionó el número de participantes que presentaron un aumento en los niveles de triglicéridos y colesterol durante el estudio.

Para triglicéridos, el efecto se inclinó hacia un mayor riesgo con clozapina en comparación con olanzapina, aunque no se observa una diferencia clara (RR = 2,00; IC 95 %: 0,81 a 4,94, participantes=36).

Para colesterol, se observó una tendencia similar, pero nuevamente no se observa una diferencia clara entre los grupos (RR = 2,09; IC 95 %: 0,48 a 9,05, participantes=39). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

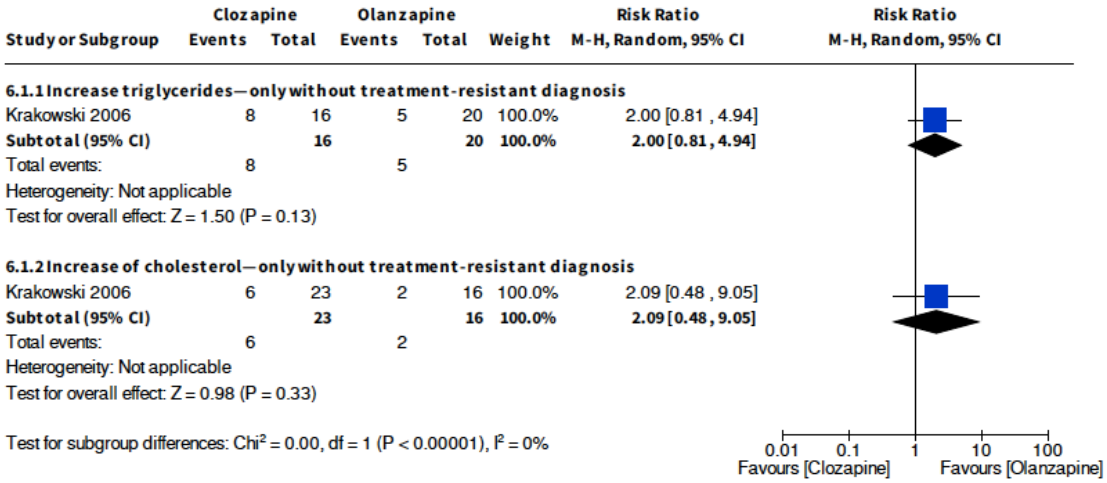


Figura 9: Efectos adversos **metabólicos: lípidos – nº de personas con aumento de los niveles de lípidos - a corto plazo**

Media del cambio en los niveles de triglicéridos al final del seguimiento

Dos estudios (75 participantes) informaron el cambio promedio en los niveles de triglicéridos. Los resultados muestran que las personas tratadas con clozapina presentaron un mayor aumento en los niveles de triglicéridos en comparación con aquellas que recibieron olanzapina (DM = 49,78; IC 95 %: 7,62 a 91,95). Aunque el efecto se orienta hacia un incremento asociado a clozapina, la certeza de la evidencia no fue evaluada formalmente mediante el enfoque GRADE, por lo que existe incertidumbre sobre la magnitud real de este efecto.

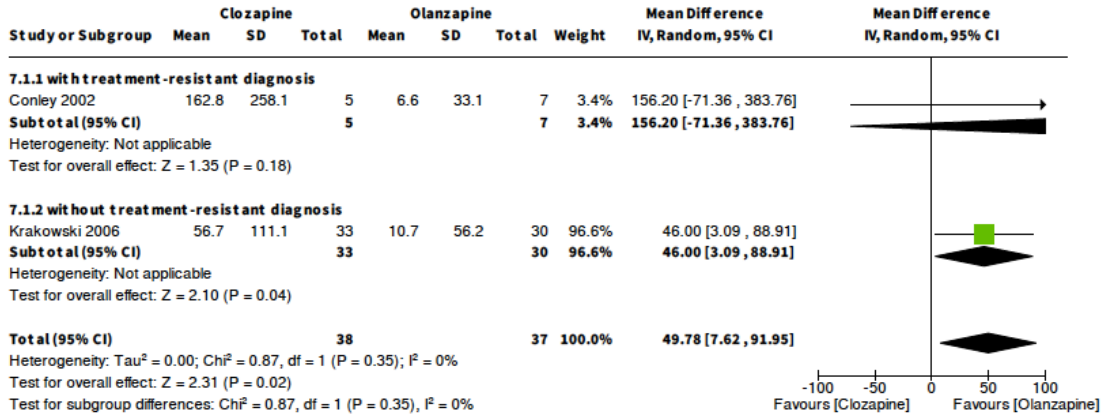


Figura 10: Efectos adversos metabólicos: lípidos – media de cambio en los niveles de triglicéridos al final del seguimiento - a corto plazo

Media del cambio en los niveles de colesterol al final del seguimiento

Tres estudios (116 participantes) evaluaron el cambio en los niveles de colesterol. El análisis combinado sugiere que la clozapina podría asociarse con un aumento ligeramente mayor en los niveles

de colesterol en comparación con la olanzapina (DM 8,77 mg/dl más alto; IC 95%: –7,11 a 24,66). No obstante, los intervalos de confianza incluyen tanto un posible beneficio como un posible daño, por lo que no se observa una diferencia clara entre los grupos. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

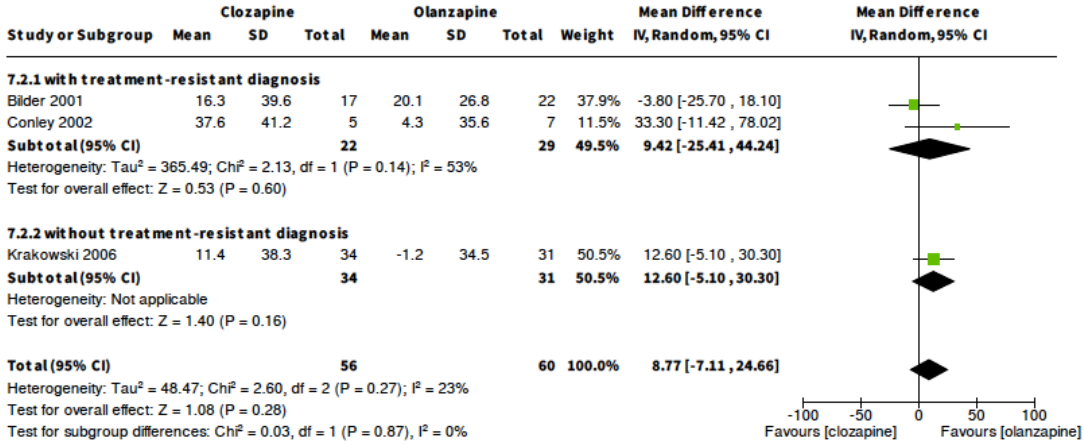


Figura 11: Efectos adversos metabólicos: lípidos: media del cambio en los niveles de colesterol al final del seguimiento - a corto plazo

Desenlaces secundarios

1. Estado global

Número de participantes con cualquier cambio en el estado global (según lo definido por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Puntuación media o de cambio en la escala CGI al final del seguimiento

Un único estudio (24 participantes) evaluó el valor final de la CGI. No se observa una diferencia clara entre clozapina y olanzapina (DM 0,30; IC 95%: –1,63 a 2,23). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

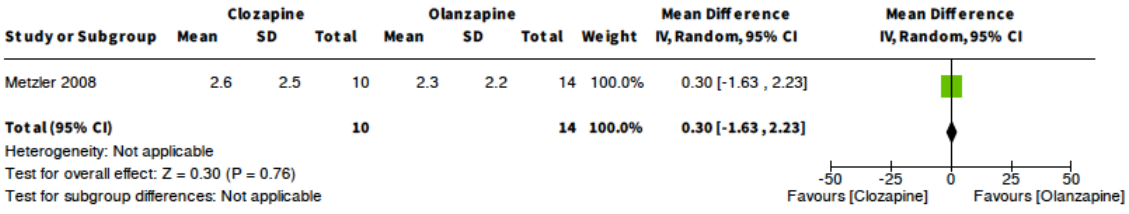


Figura 12: Estado Global: Impresión Clínica Global (CGI) - Puntuación media o de cambio en la escala CGI al final del seguimiento (puntaje alto=pobre) - a corto plazo

Puntuación media o de cambio en la escala de gravedad de la CGI (CGI-S)
Seis estudios (407 participantes) evaluaron la gravedad de los síntomas mediante la escala CGI-S. En conjunto, no se observa una diferencia clara entre clozapina y olanzapina en la puntuación de gravedad (DM 0,04; IC 95%: –0,19 a 0,28). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

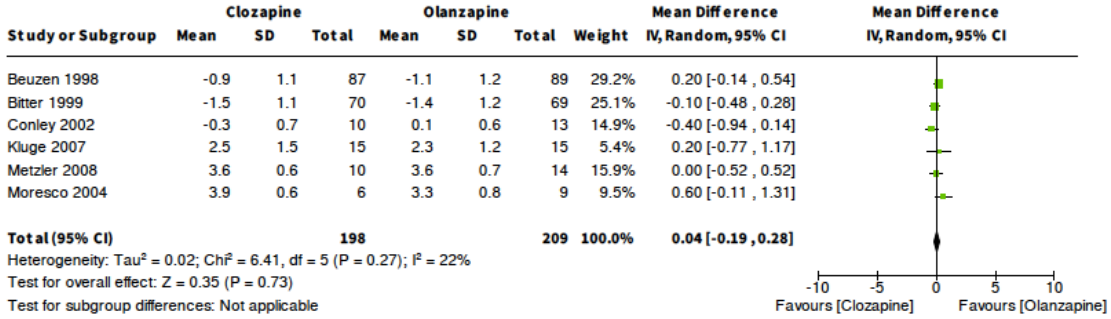


Figura 13: Estado Globa: Impresión Clínica Global severidad (CGI-S) - puntuación media o de cambio en la escala de gravedad de la CGI (CGI-S) (puntaje alto=pobre) - a corto plazo

2. Efectos adversos

Número de participantes con al menos un evento adverso
Tres estudios a corto plazo (183 participantes) y un estudio a mediano plazo (114 participantes) informaron este desenlace. En ambos análisis, las personas tratadas con clozapina tendieron a presentar una mayor probabilidad de experimentar al menos un evento adverso en comparación con olanzapina, pero la evidencia muestra amplia incertidumbre (corto plazo: RR 1,21; IC 95%: 0,69 a 2,11; mediano plazo: RR 1,18; IC 95%: 1,00 a 1,39). El análisis combinado de los cuatro estudios (297 participantes) mostró un resultado consistente con esta tendencia (RR 1,15; IC 95%: 1,00 a 1,32), aunque persiste la incertidumbre sobre el verdadero efecto. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

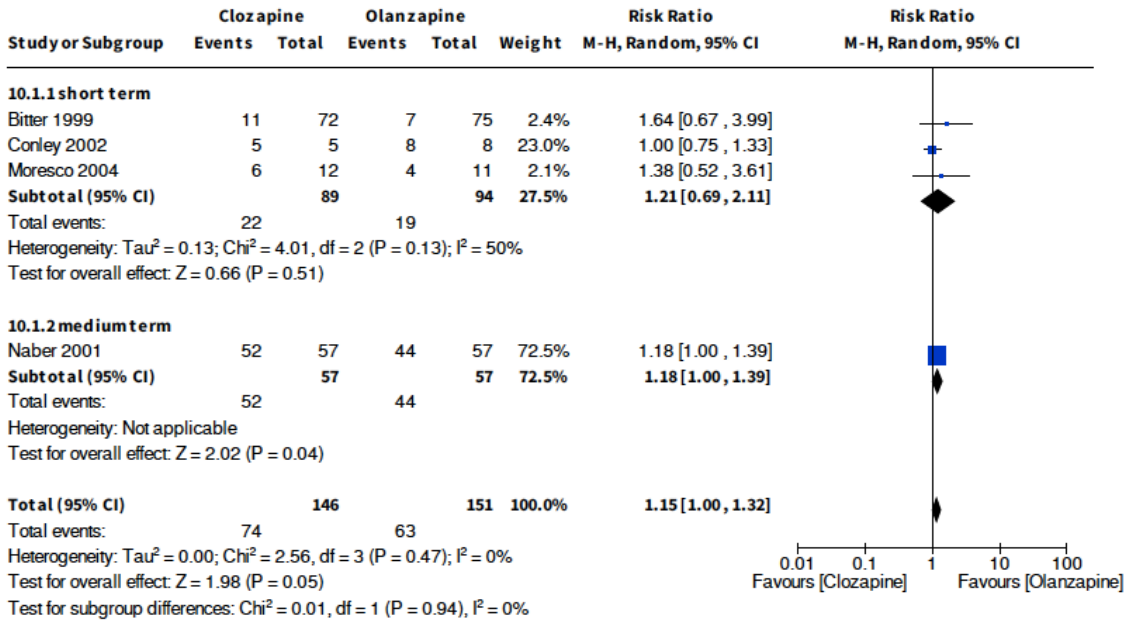


Figura 14: Efectos adversos: al menos un evento adverso - nº de participantes con al menos un efecto adverso

Efectos adversos específicos

a)Efectos cardíacos

Número de participantes con efectos cardíacos

Dos estudios a corto plazo (58 participantes) y un estudio a mediano plazo (114 participantes) evaluaron la incidencia de eventos cardíacos, incluyendo taquicardia y prolongación del intervalo QT. Las personas tratadas con clozapina presentaron más eventos cardíacos en comparación con olanzapina, aunque la frecuencia absoluta de estos eventos fue baja y los intervalos de confianza fueron muy amplios (corto plazo: RR 7,00; IC 95%: 0,39 a 124,83; mediano plazo: RR 3,00; IC 95%: 0,12 a 72,13). El análisis combinado de los tres estudios (172 participantes) mostró un resultado en la misma dirección (RR 4,78; IC 95%: 0,56 a 40,41), pero persiste una incertidumbre considerable sobre el verdadero efecto. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

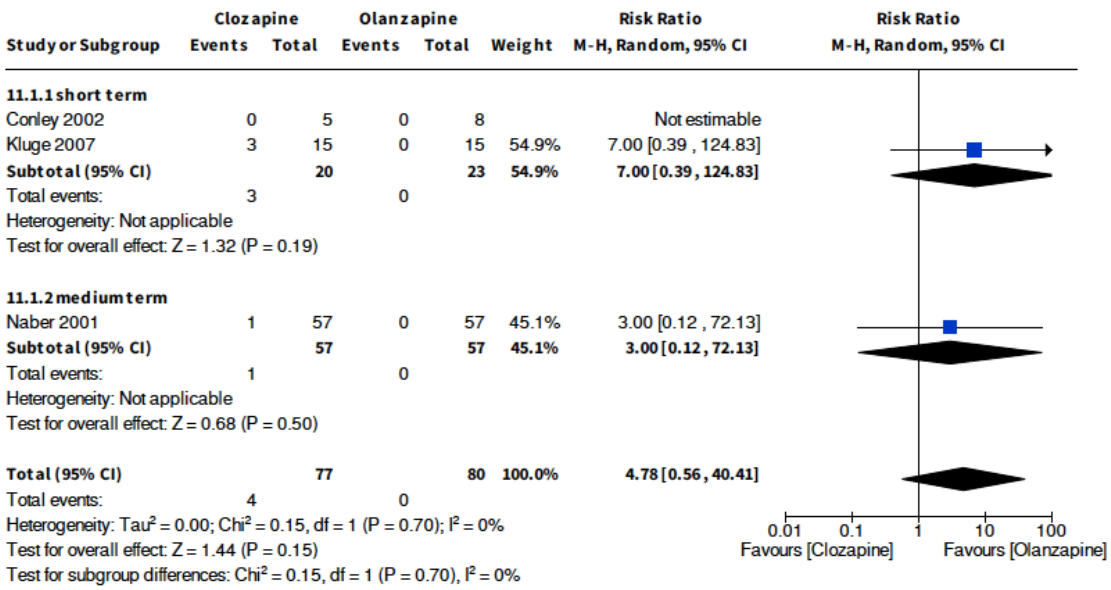


Figura 15: Efectos adversos: Efectos cardiacos - nº de participantes con efectos cardíacos

b)Trastornos del movimiento

Número de participantes que utilizaron medicación antiparkinsoniana

Cuatro estudios a corto plazo (415 participantes) mostraron que la proporción de personas que requirieron medicación antiparkinsoniana fue similar en los grupos de clozapina y olanzapina (RR 1,09; IC 95%: 0,54 a 2,17). En contraste, un estudio a mediano plazo (114 participantes) indicó que menos personas en el grupo de clozapina utilizaron medicación antiparkinsoniana en comparación con olanzapina, aunque la amplitud del intervalo de confianza refleja incertidumbre sobre el verdadero efecto (RR 0,43; IC 95%: 0,12 a 1,58). El análisis global combinado de los cinco estudios (529 participantes) mostró un resultado en la misma dirección, sin una diferencia clara entre ambos grupos (RR 0,88; IC 95%: 0,45 a 1,70). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

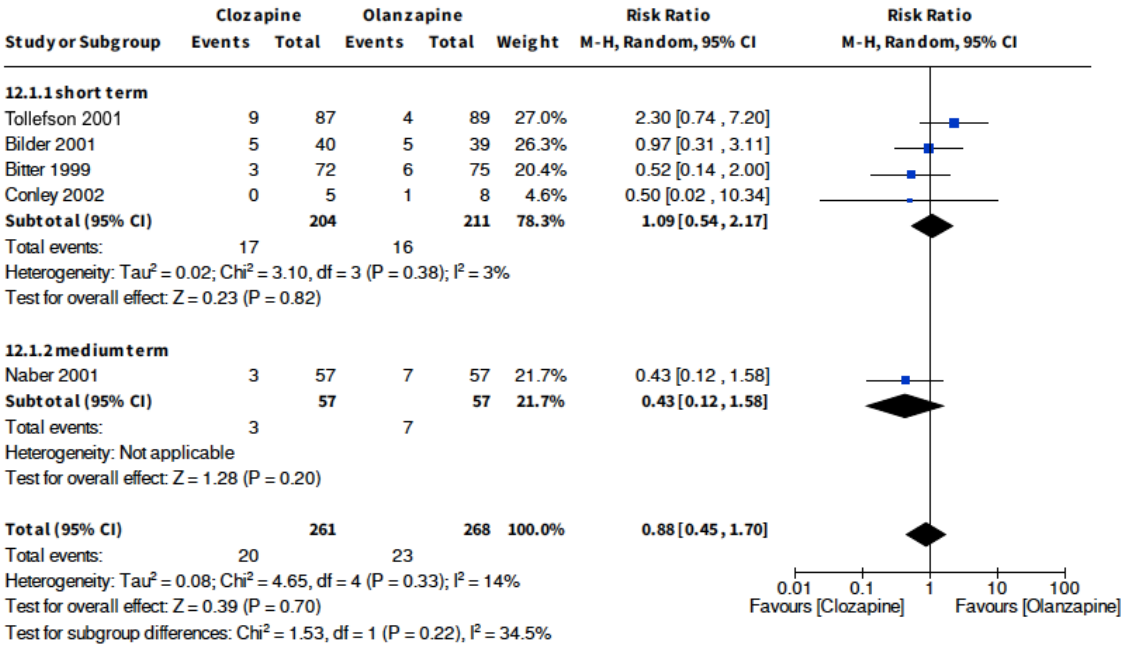


Figura 16: Efectos adversos: Efectos extrapiramidales: nº de participantes que utilizaron medicación antiparkinsoniana

Número de participantes con efectos adversos específicos
Pocos estudios informaron la incidencia de síntomas extrapiramidales específicos.

Acatisia: Dos estudios (396 participantes) mostraron que la incidencia fue ligeramente mayor en el grupo de olanzapina (7,4%) en comparación con clozapina (6,1%), pero no se observa una diferencia clara (RR 0,99; IC 95%: 0,36 a 2,71).

Acinesia y distonía: En un estudio pequeño (61 participantes), no se registraron casos en ninguno de los grupos.

Discinesia: Dos estudios (322 participantes) indicaron que la frecuencia fue mayor en olanzapina (6,7%) que en clozapina (3,2%), pero no se observa una diferencia clara (RR 0,49; IC 95%: 0,17 a 1,42).

Rigidez, temblor y parkinsonismo: Un estudio (61 participantes) y otros dos (208 participantes en total) reportaron que ningún participante presentó estos síntomas durante el seguimiento.

Seudoparkinsonismo: Un estudio (172 participantes) encontró que más personas en el grupo de clozapina presentaron este efecto (11%) en comparación con olanzapina (8%), pero no se observa una diferencia clara (RR 1,35; IC 95%: 0,53 a 3,45).

Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

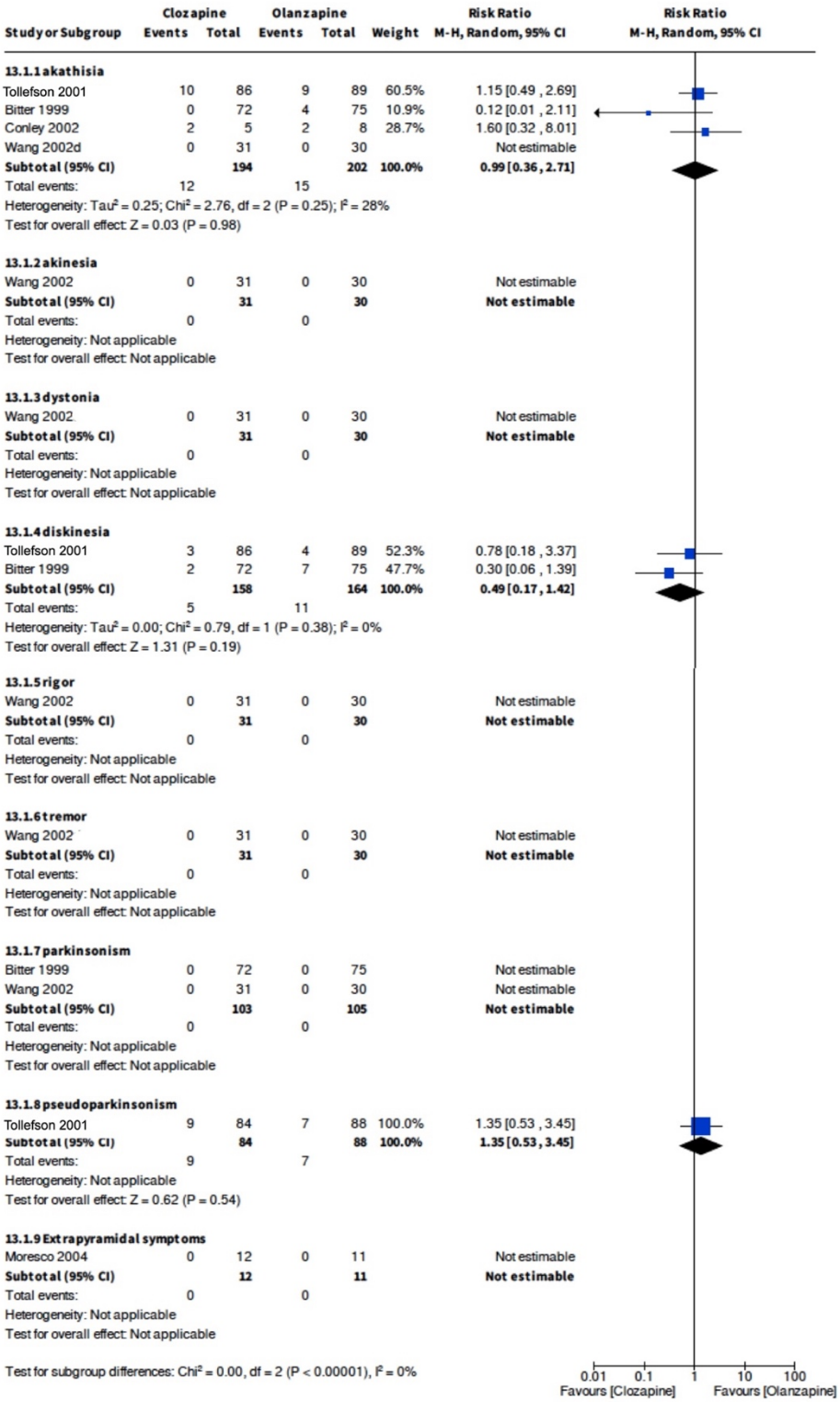


Figura 17: Efectos adversos: Efectos Extrapiramidales - nº de participantes con síntomas extrapiramidales específicos - a corto plazo

c)Incremento de los niveles de prolactina
Número de participantes con incremento de prolactina sérica/ eventos relacionados
No se reportaron datos en los estudios incluidos.

Concentración media o de cambio de niveles séricos de prolactina al final del seguimiento

Dos estudios (146 participantes) evaluaron los niveles de prolactina (ng/mL). Las personas tratadas con clozapina tendieron a presentar una leve disminución en comparación con aquellas tratadas con olanzapina, que mostraron un leve aumento. La diferencia favoreció a clozapina (DM –0,57; IC 95%: –1,05 a –0,10), aunque persiste incertidumbre sobre la magnitud y relevancia clínica del efecto. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

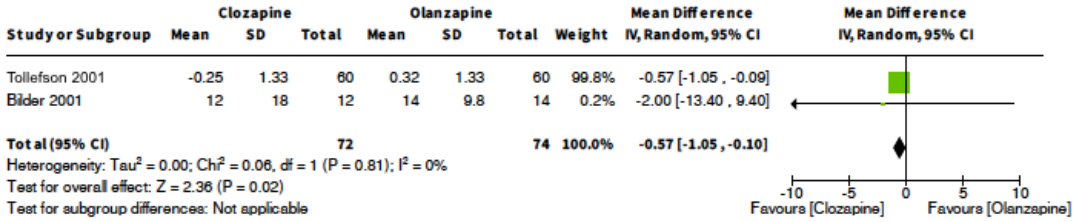


Figura 18: Efectos adversos: prolactina - concentración media o de cambio de niveles séricos de prolactina al final del seguimiento- a corto plazo

c)Efectos hematológicos

Número de personas con disminución significativa del recuento de glóbulos blancos (GB)

Cinco estudios evaluaron desenlaces hematológicos.

- Leucopenia: Dos estudios (327 participantes) mostraron que más personas en el grupo de clozapina presentaron leucopenia (4,3%) en comparación con olanzapina (0,6%), aunque con amplia incertidumbre en el efecto (RR 5,07; IC 95%: 0,89 a 28,84).
- Agranulocitosis: En un estudio pequeño (79 participantes), se observó agranulocitosis en el 2,5% de los pacientes con clozapina, mientras que no se reportaron casos en olanzapina (RR 2,93; IC 95%: 0,12 a 69,74).
- Leucopenia con agranulocitosis: Un estudio (15 participantes) mostró casos en el grupo de clozapina, sin eventos en olanzapina (RR 4,29; IC 95%: 0,20 a 90,62).
- Neutropenia: Otro estudio (79 participantes) informó un 5% de casos en el grupo de clozapina y ninguno en olanzapina (RR 4,88; IC 95%: 0,24 a 98,47).
- Disminución inespecífica de glóbulos blancos: Un estudio (61 participantes) reportó un 6,4% en el grupo de clozapina y ningún evento en olanzapina (RR 4,84; IC 95%: 0,24 a 96,89).

En general, los estudios sugieren que clozapina podría asociarse con una mayor frecuencia de disminución de glóbulos blancos y eventos relacionados en comparación con olanzapina, pero los intervalos de confianza son muy amplios y reflejan incertidumbre considerable sobre el verdadero

efecto. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

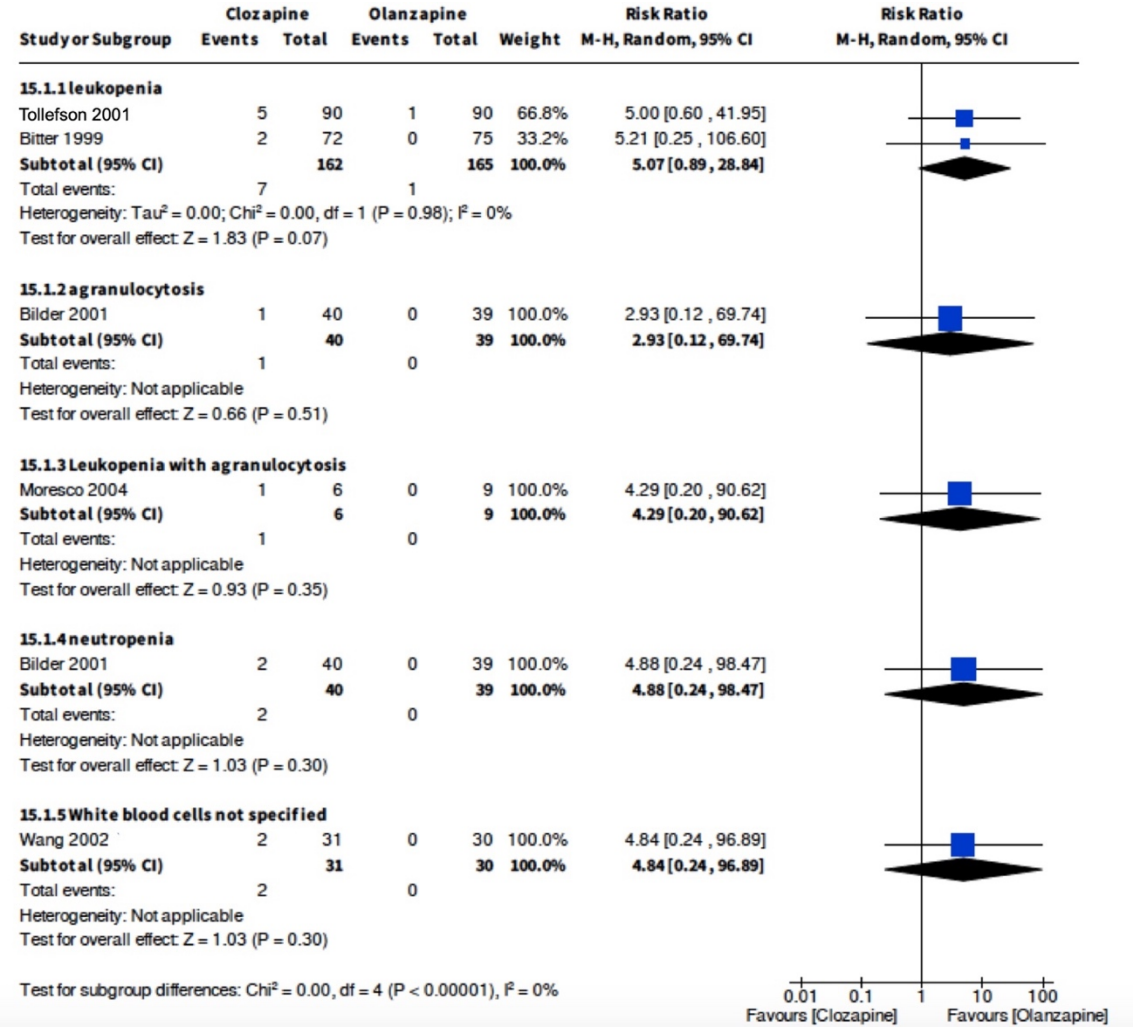


Figura 19: Efectos adversos: Recuento de glóbulos blancos – nº de personas con disminución significativa del recuento de glóbulos blancos – solo a corto plazo

d)Trastornos del sueño

Número de participantes con Insomnio

Un único estudio (180 participantes) evaluó la incidencia de insomnio. El insomnio fue más frecuente en el grupo tratado con olanzapina (8%) en comparación con clozapina (3, %), pero los intervalos de confianza son amplios y no permiten establecer una diferencia clara entre los grupos (RR 0,43; IC 95%: 0,11 a 1,61).

Número de participantes con somnolencia o sedación

Cuatro estudios evaluaron la incidencia de somnolencia o sedación. Las personas tratadas con clozapina presentaron una mayor frecuencia de este desenlace en comparación con olanzapina, aunque los resultados fueron heterogéneos (I^2 = 95%), lo que impidió realizar un metanálisis. En dos estudios (Bitter et al. y Wang et al.) se observaron diferencias que favorecieron a olanzapina, mientras que los otros dos no mostraron diferencias claras. En conjunto, no se puede establecer una diferencia concluyente debido a la alta incertidumbre sobre el verdadero efecto.

Estos desenlaces no fueron evaluados mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

.

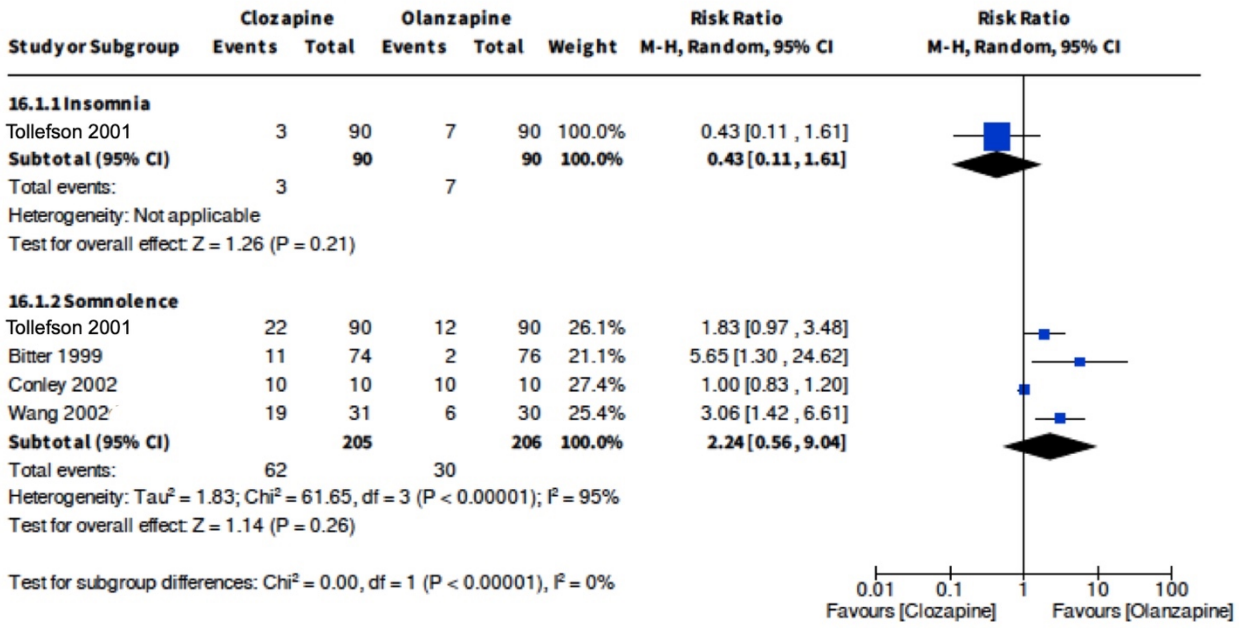


Figura 20: Efectos adversos: trastornos del sueño – nº de participantes con desórdenes del sueño (insomnio y somnolencia) – a corto plazo

e)Trastornos de la salivación

Número de participantes con hipersalivación

Cinco estudios (531 participantes) evaluaron la incidencia de hipersalivación. Las personas tratadas con clozapina presentaron una frecuencia mucho mayor de hipersalivación en comparación con olanzapina, tanto en el corto plazo (RR 4,62; IC 95%: 1,86 a 11,48; estudios = 4) como en el mediano plazo (RR 21,00; IC 95%: 1,26 a 350,06; estudio = 1). El metanálisis de todos los estudios mostró un efecto consistente en la misma dirección (RR 5,30; IC 95%: 2,16 a 13,04). Existe incertidumbre en la magnitud exacta del efecto debido a la amplitud de algunos intervalos de confianza.

Estos desenlaces no fueron evaluados mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

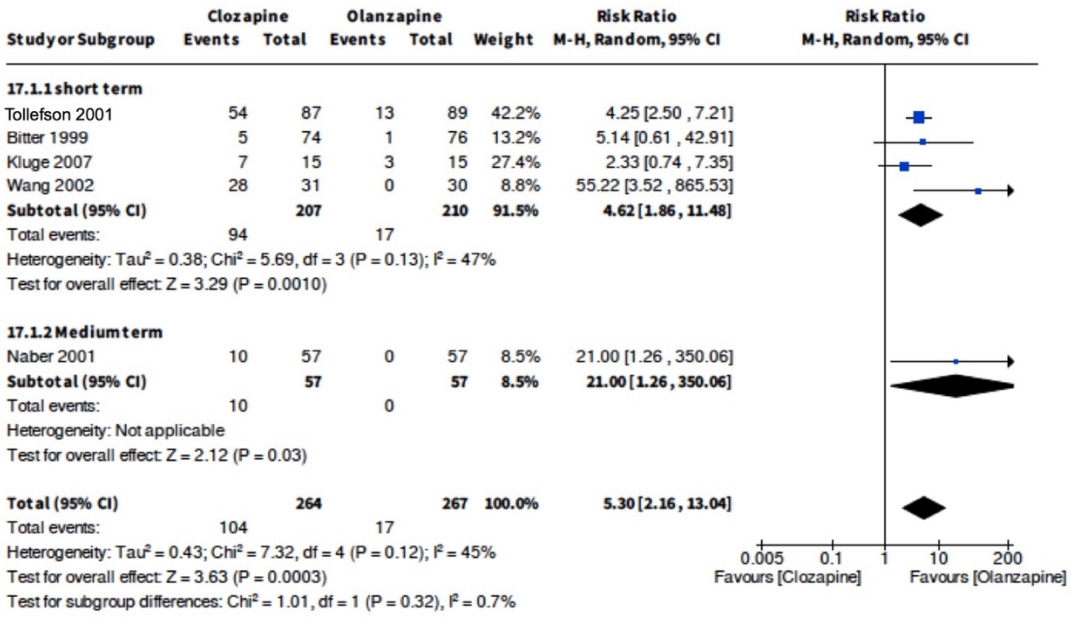


Figura 21: Efectos adversos: trastornos de la salivación - nº de participantes con hipersalivación

Número de participantes con sequedad bucal

Dos estudios (237 participantes) evaluaron la incidencia de boca seca. Se asoció una menor incidencia de boca seca en las personas tratadas con clozapina en comparación con olanzapina (13,5% vs. 26% respectivamente) con un RR de 0,52 (IC 95%: 0,30 a 0,91). La certeza de la evidencia no fue evaluada.

.

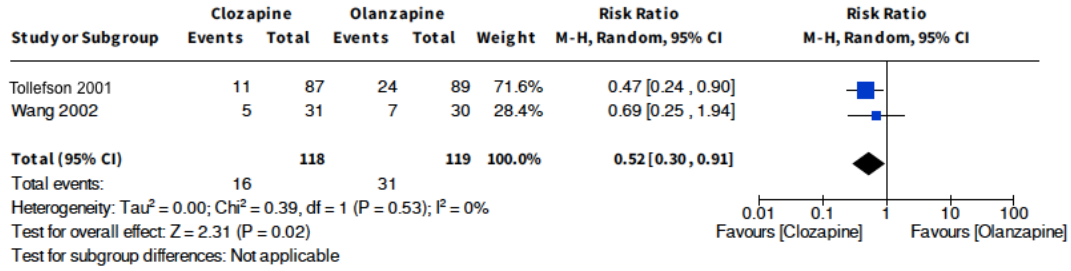


Figura 22: Efectos adversos: trastornos de la salivación - nº de participantes con sequedad bucal – a corto plazo

f) Síndrome neuroléptico maligno

No se reportaron datos.

g) Problemas gastrointestinales

Número de participantes con constipación

Cuatro estudios (385 participantes) evaluaron la incidencia de constipación (tres a corto plazo y uno a mediano plazo). Las personas tratadas con clozapina presentaron una mayor frecuencia de constipación en comparación con olanzapina, tanto en los estudios a corto plazo (RR 4,99; IC 95%: 1,06 a 23,54; participantes = 271; estudios = 3) como en el estudio a mediano plazo (RR 25,00; IC 95%: 1,52 a 412,42; participantes = 114). El análisis combinado de los cuatro estudios mostró un resultado en la misma dirección, indicando que clozapina se asocia a un mayor riesgo (RR 6,74; IC 95%: 1,55 a 29,34), aunque la amplitud de los intervalos de confianza refleja incertidumbre en la magnitud del efecto. Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia.

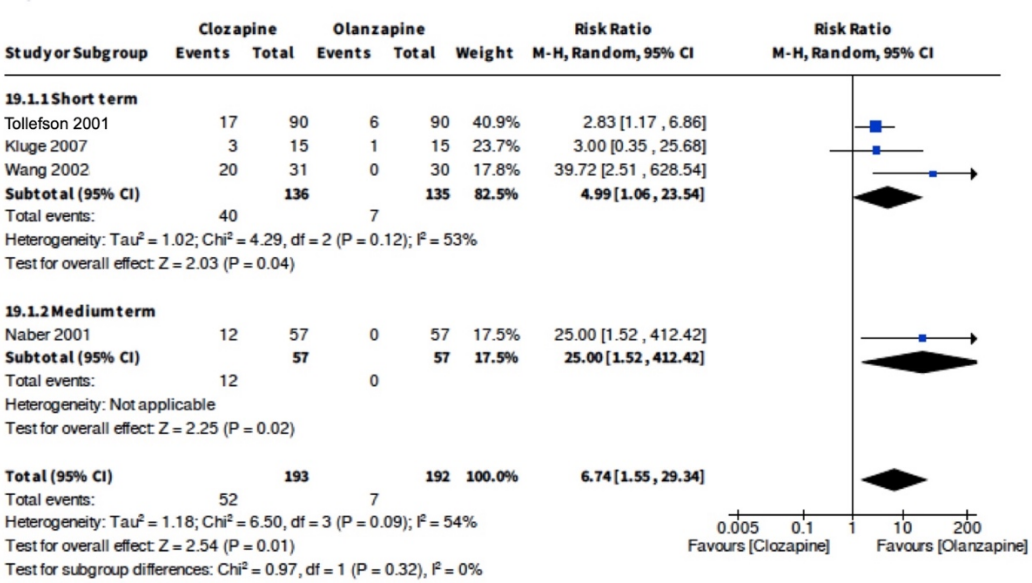


Figura 23: Efectos adversos: trastornos gatrointestinales – nº de participantes con constipación

h)Convulsiones

Número de participantes con convulsiones

Dos estudios evaluaron la aparición de convulsiones; sin embargo, solo uno de ellos reportó casos. En este ensayo, 9 % de los participantes tratados con clozapina presentaron convulsiones, frente a ningún caso en el grupo olanzapina (RR = 8,78; IC 95 %: 0,49 a 157,85; 92 participantes). La estimación puntual sugiere que clozapina podría asociarse con una mayor incidencia de convulsiones en comparación con olanzapina, aunque la amplia imprecisión de los intervalos de confianza impide establecer conclusiones firmes. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

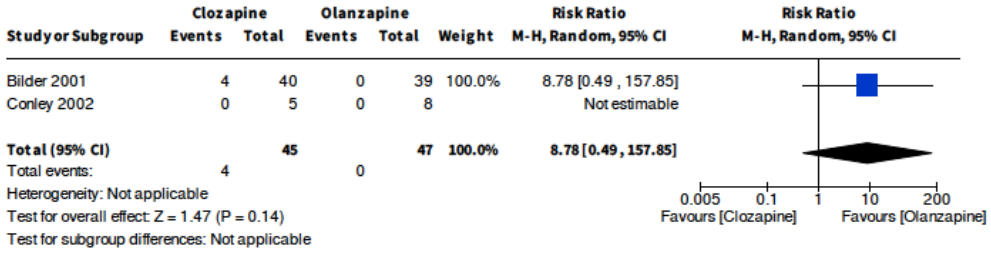


Figura 24: Efectos adversos: convulsiones – nº de participantes con convulsiones – a corto plazo

i) Puntuación media final o de cambio en las escalas generales o específicas de efectos adversos

Trastornos del movimiento

Puntuación media o de cambio en una escala SAS al final del seguimiento

Seis estudios a corto plazo (393 participantes) y un estudio a mediano plazo (104 participantes) evaluaron este desenlace. Las puntuaciones promedio fueron ligeramente más altas en el grupo clozapina en comparación con olanzapina, aunque las diferencias fueron pequeñas y con intervalos de confianza amplios (DM 0,44; IC 95 %: –0,22 a 1,11 en los estudios a corto plazo; DM 0,60; IC 95 %: –1,19 a 2,39 en el estudio a mediano plazo). El análisis combinado de los siete estudios (497 participantes) mostró un resultado similar (DM 0,43; IC 95 %: –0,14 a 0,99). La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

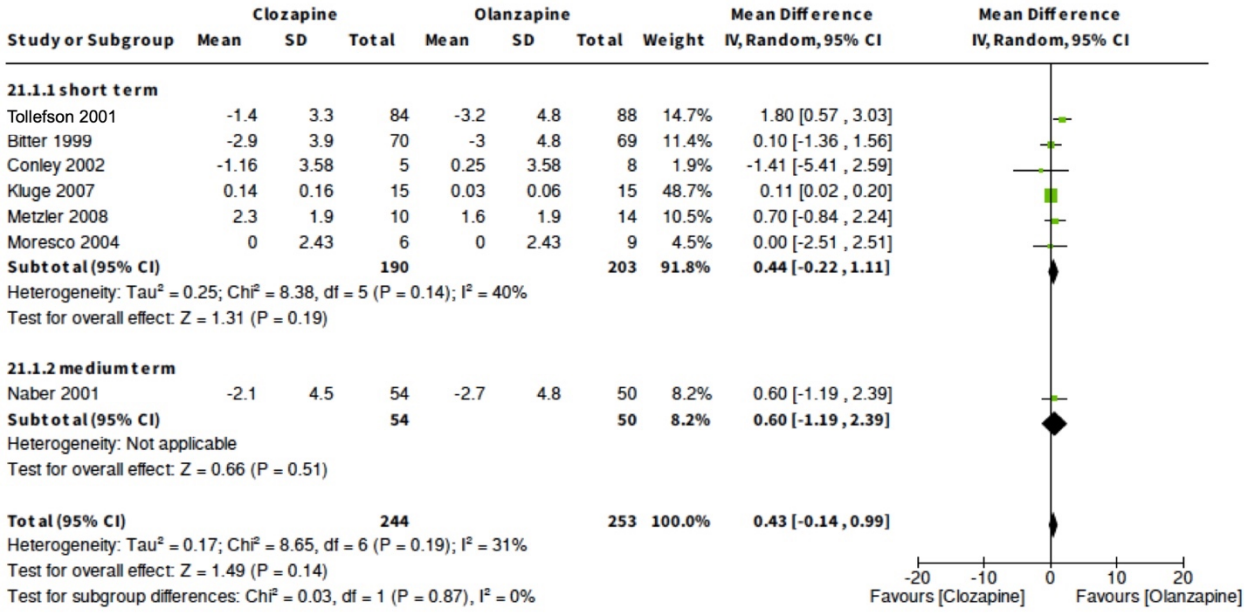


Figura 25: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - puntuación media o de cambio en una escala SAS al final del seguimiento (puntaje alto = pobre)

Puntuación media o de cambio en una escala AIMS al final del seguimiento
El análisis combinado de tres estudios a corto plazo (338 participantes) que evaluaron la puntuación media o el cambio en la escala AIMS al final del seguimiento mostró que los pacientes tratados con clozapina presentaron valores ligeramente menores que los tratados con olanzapina (DM –0,16; IC 95 %: –0,67 a 0,36). Sin embargo, la amplitud del intervalo de confianza indica que el efecto podría favorecer a cualquiera de los grupos. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

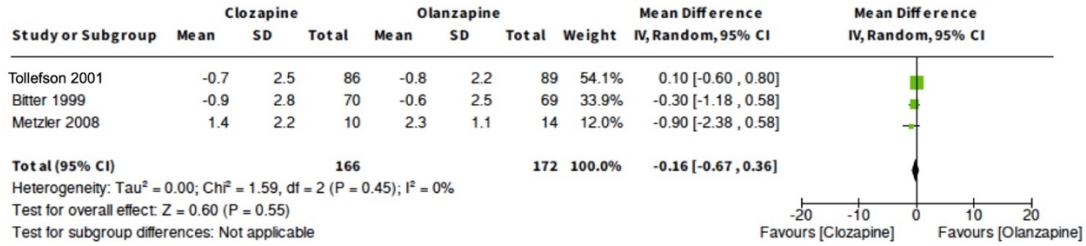


Figura 26: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - puntuación media o de cambio en una escala AIMS al final del seguimiento (puntaje alto = pobre) – a corto plazo

Puntuación media en la escala ESRS al final del seguimiento
Un único estudio con 79 participantes evaluó la puntuación promedio en la escala ESRS al final del seguimiento para medir síntomas parkinsonianos. Los pacientes tratados con clozapina presentaron puntuaciones ligeramente más altas que los tratados con olanzapina (DM 1,30; IC 95 %: –0,23 a 2,83). Sin embargo, el intervalo de confianza incluye tanto un posible aumento como una ausencia de diferencia relevante entre los grupos. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

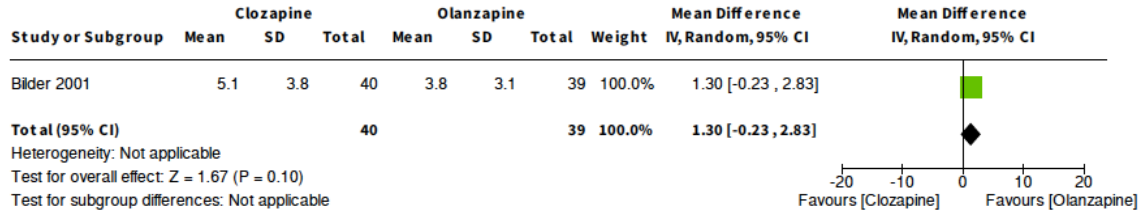


Figura 27: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - puntuación media en la escala ESRS al final del seguimiento (puntaje alto = pobre) – a corto plazo

Puntaje de cambio en el puntuación en la escala BARS al final del seguimiento

Un único estudio con 89 participantes informó el cambio promedio en la escala BARS para evaluar acatisia. Los pacientes tratados con clozapina presentaron puntuaciones ligeramente menores que los tratados con olanzapina (DM –0,10; IC 95 %: –0,38 a 0,18). No obstante, el intervalo de confianza es amplio e incluye tanto una posible reducción como una ausencia de diferencia relevante entre los grupos. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

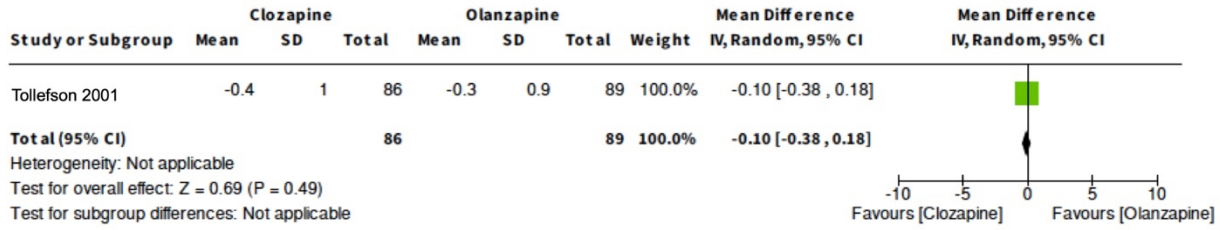


Figura 28: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - puntaje de cambio en la escala BARS al final del seguimiento – a corto plazo

Puntaje de cambio en la escala HAS al final del seguimiento

Un único estudio informó el cambio promedio en la escala HAS para evaluar acatisia. Los pacientes tratados con clozapina presentaron puntuaciones ligeramente menores que los tratados con olanzapina (DM –0,40; IC 95 %: –3,10 a 2,30). Sin embargo, el intervalo de confianza es amplio e incluye tanto una posible reducción como una ausencia de diferencia relevante entre los grupos. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

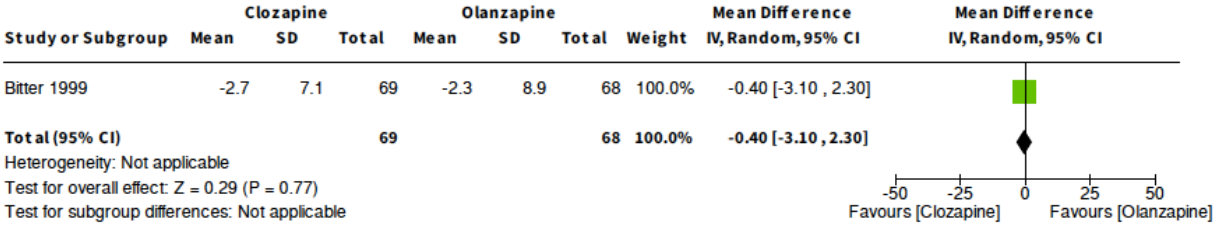


Figura 29: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - puntaje de cambio en la escala HAS al final del seguimiento (puntaje alto = pobre) – a corto plazo

j)Muerte: por cualquier causa o por suicidio

Número muertes por toda causa o suicidio

Dos estudios evaluaron el desenlace de muerte, uno de ellos consideró muertes por cualquier causa y por suicidio, y el otro solo muertes por cualquier causa. No se reportaron eventos de muerte durante los períodos de estudio (participantes = 365; estudios = 2).

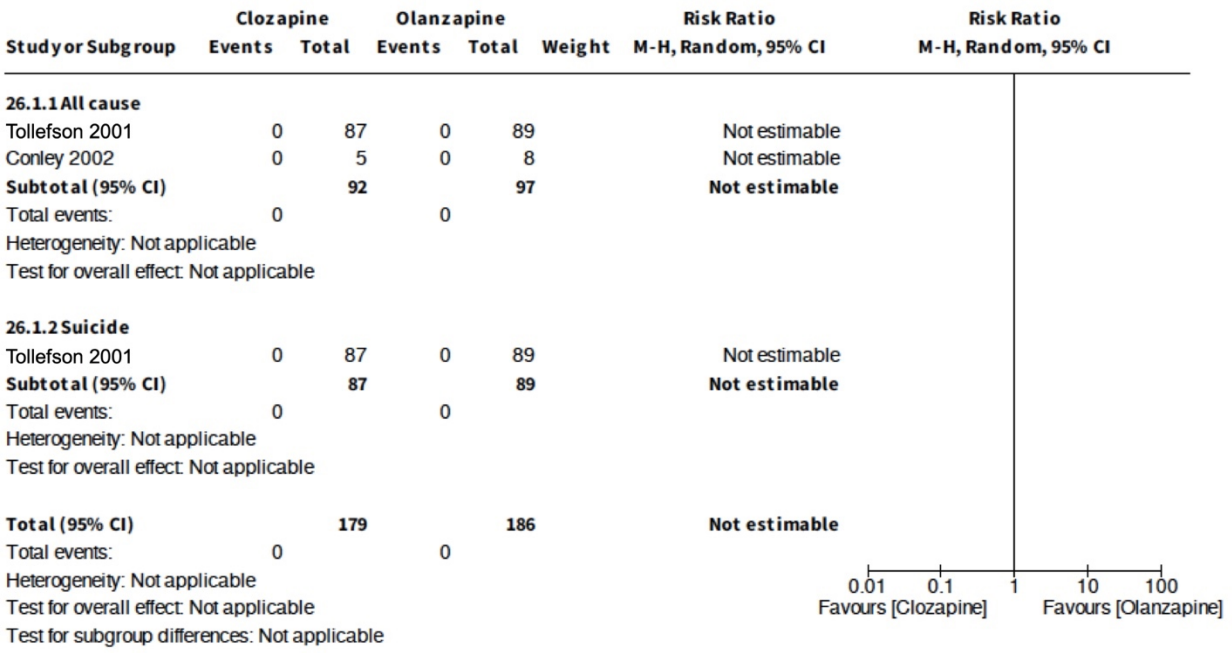


Figura 30: Efectos adversos: muerte – nº de muertes por cualquier causa o suicidio – a corto plazo

3. Estado mental
a)General

Número de participantes con un cambio clínicamente importante en el estado mental general (según lo definido por los estudios individuales)

Los siguientes desenlaces fueron evaluados de acuerdo al enfoque GRADE:

Reducción del PANSS total > 50% – corto plazo
Dos estudios (323 participantes) compararon clozapina con olanzapina y sugieren que clozapina podría producir poca o ninguna diferencia en la mejoría del estado mental, medida como reducción ≥50 % en la PANSS: 189 por cada 1.000 con olanzapina frente a 183 por cada 1.000 con clozapina (RR = 0,97; IC 95 %: 0,62 a 1,50). La certeza de la evidencia fue baja, por riesgo de sesgo e imprecisión.

Reducción del BPRS total > 50% – corto plazo
Un estudio (61 participantes) comparó clozapina con olanzapina y no mostró diferencias claras en la mejoría del estado mental, medida como reducción ≥50 % en la BPRS: 600 por cada 1.000 con olanzapina frente a 546 por cada 1.000 con clozapina (RR = 0,91; IC 95 %: 0,59 a 1,41). La certeza de la evidencia fue muy baja, debido a riesgo de sesgo, bajo número de participantes e imprecisión.

El siguiente desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio formal sobre la certeza de la evidencia:

Reducción del PANSS total > 20% – corto plazo
En un estudio con 179 participantes, el 74,7 % de los pacientes tratados con clozapina y el 65 % de

los tratados con olanzapina mostraron mejoría en la puntuación total de la PANSS durante el período de seguimiento (RR 1,13; IC 95 %: 0,94 a 1,37). La estimación puntual sugiere que clozapina podría asociarse con una mayor proporción de mejoría en comparación con olanzapina, aunque el intervalo de confianza incluye tanto un beneficio menor como la ausencia de diferencia relevante. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

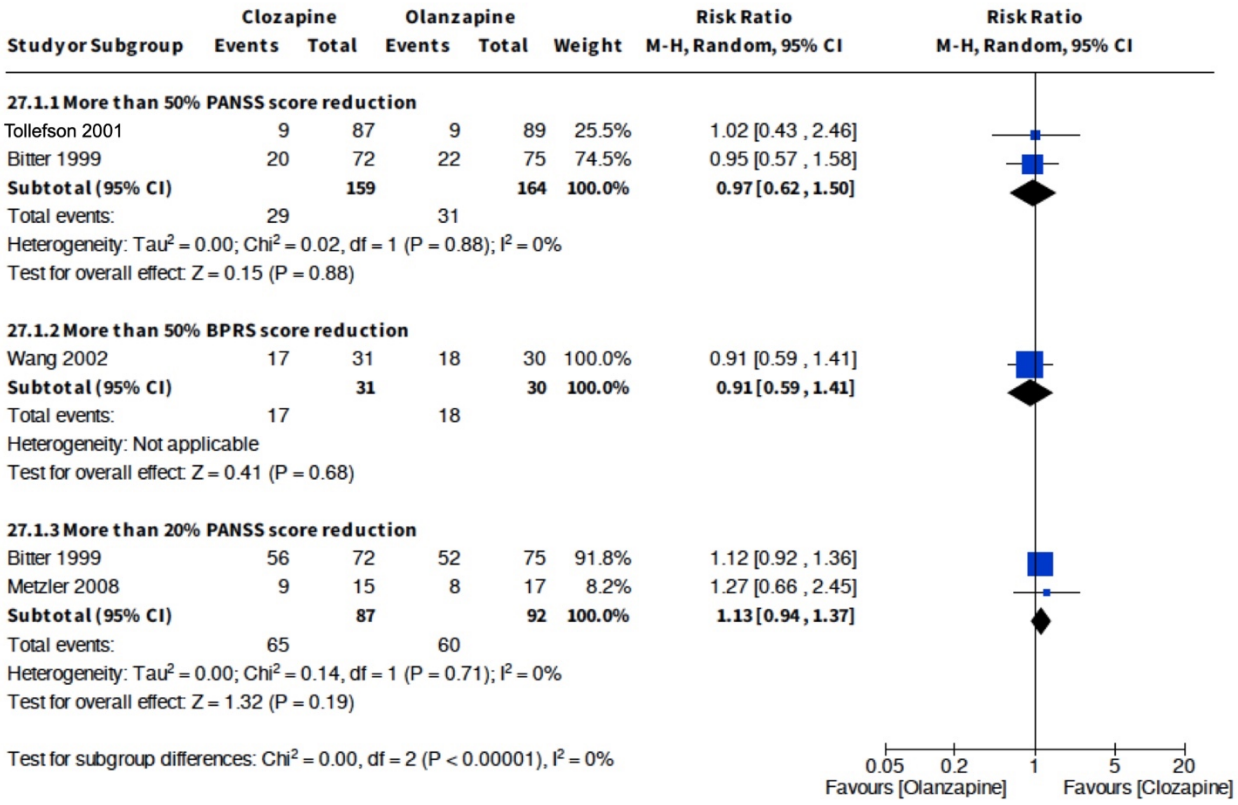


Figura 31: Estado mental: nºde participantes con un cambio clínicamente importante en el estado mental (varios criterios)

Puntuación media o de cambio en la escala PANSS al final del seguimiento

Siete estudios (508 participantes en seis de corto plazo y 108 en uno de mediano plazo) evaluaron la puntuación en la escala PANSS. Las diferencias entre clozapina y olanzapina fueron pequeñas y los intervalos de confianza incluyen tanto un posible beneficio como la ausencia de diferencia relevante (DM 0,73; IC 95 %: –3,12 a 4,58 en los estudios a corto plazo; DM 1,40; IC 95 %: –8,67 a 11,47 en el estudio a mediano plazo). El análisis combinado de los siete estudios mostró un resultado similar (DM 0,74; IC 95 %: –2,58 a 4,06). La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

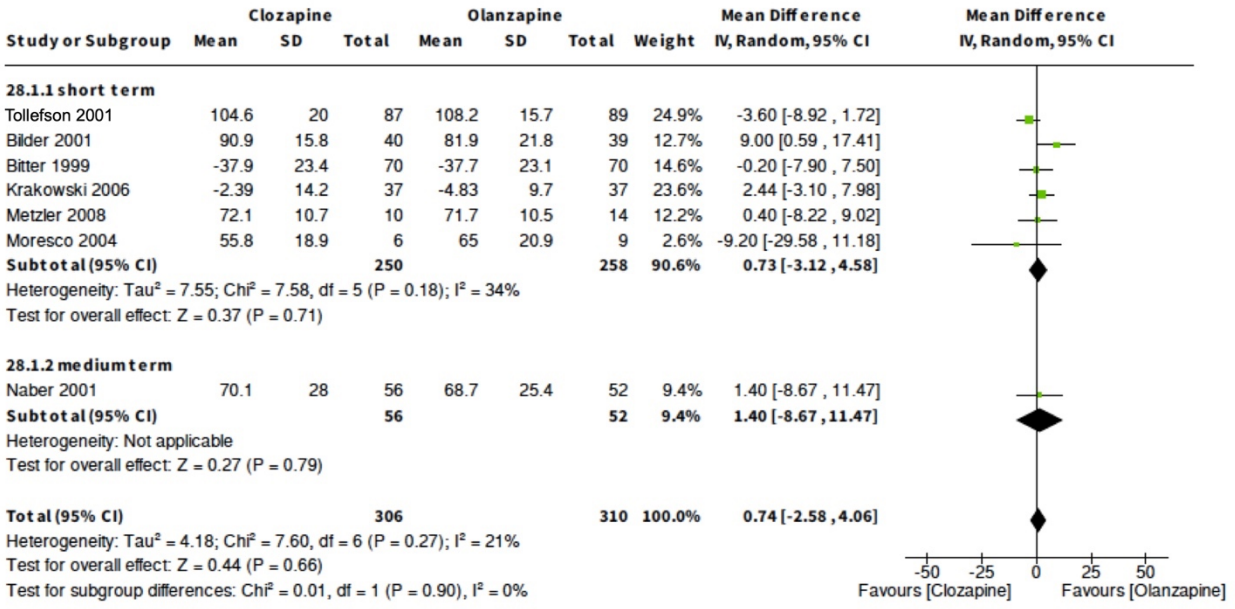


Figura 32: Estado mental: puntuación media o de cambio en la escala PANSS al final del seguimiento (puntaje alto= pobre) – a corto plazo

Puntuación media o de cambio en la escala BPRS 18 (1-7) al final del seguimiento
El análisis combinado de cuatro estudios con 265 participantes que evaluaron el estado mental mediante la escala BPRS-18 (1–7) mostró que los pacientes tratados con clozapina presentaron puntuaciones ligeramente más altas que los tratados con olanzapina (DM 1,35; IC 95 %: –0,45 a 3,14). El intervalo de confianza incluye tanto una posible diferencia mínima a favor de olanzapina como un pequeño beneficio a favor de clozapina. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

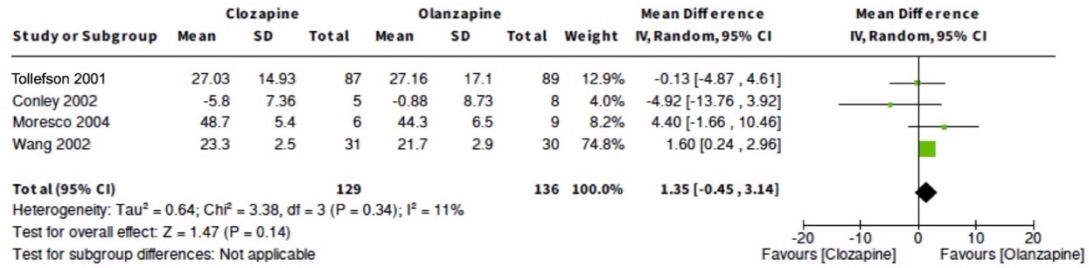


Figura 32: Estado mental: puntuación media o de cambio en la escala BPRS 18 (1-7) al final del seguimiento (puntaje alto= pobre) – a corto plazo

Puntuación media en la escala BPRS (distintas versiones) al final del seguimiento

Dos estudios evaluaron la puntuación media en la escala BPRS al final del seguimiento utilizando diferentes versiones. En el estudio a corto plazo de Wang et al. (108 participantes), los pacientes tratados con clozapina presentaron puntuaciones más bajas en versión BPRS 24 (0–6) que los tratados con olanzapina (DM –2,60; IC 95 %: –8,72 a 3,52). De forma similar, en el estudio a mediano plazo de Naber et al. (30 participantes), también se observó una tendencia a favor de clozapina pero utilizando la escala la BPRS 18 (0–6) (DM –3,20; IC 95 %: –13,04 a 6,64).

En conjunto, ambos estudios sugieren una posible mejoría del estado mental con clozapina en comparación con olanzapina, aunque los intervalos de confianza son amplios y abarcan desde una ausencia de diferencia relevante hasta un beneficio clínico. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

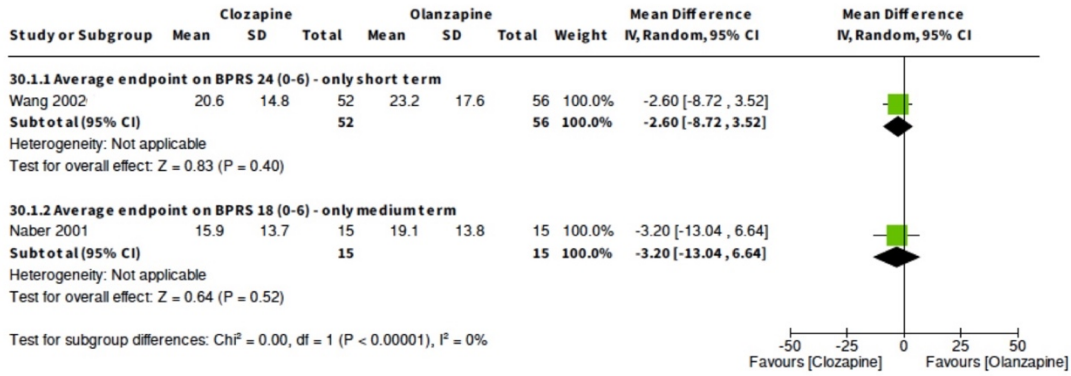


Figura 33: Estado mental: puntuación media en la escala BPRS (distintas versiones) al final del seguimiento (puntaje alto= pobre)

b)Síntomas Específico

Número de participantes con cambio clínicamente importante en síntomas específicos (según lo definido por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas positivos del PANSS al final del seguimiento

Seis estudios a corto plazo (508 participantes) y un estudio a mediano plazo (108 participantes) evaluaron la gravedad de los síntomas positivos mediante la subescala positiva del PANSS. Debido a la alta heterogeneidad entre ambos subgrupos, no se realizó un análisis combinado.

En los estudios a corto plazo, los pacientes tratados con clozapina tendieron a presentar una menor gravedad de síntomas positivos en comparación con olanzapina (DM –0,40; IC 95 %: –1,51 a 0,71). En contraste, en el estudio a mediano plazo, los pacientes del grupo clozapina presentaron puntuaciones más altas que los del grupo olanzapina (DM 2,10; IC 95 %: –0,69 a 4,89).

En ambos subgrupos, los intervalos de confianza abarcan desde una posible diferencia mínima hasta la ausencia de efecto relevante en cualquiera de las direcciones. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

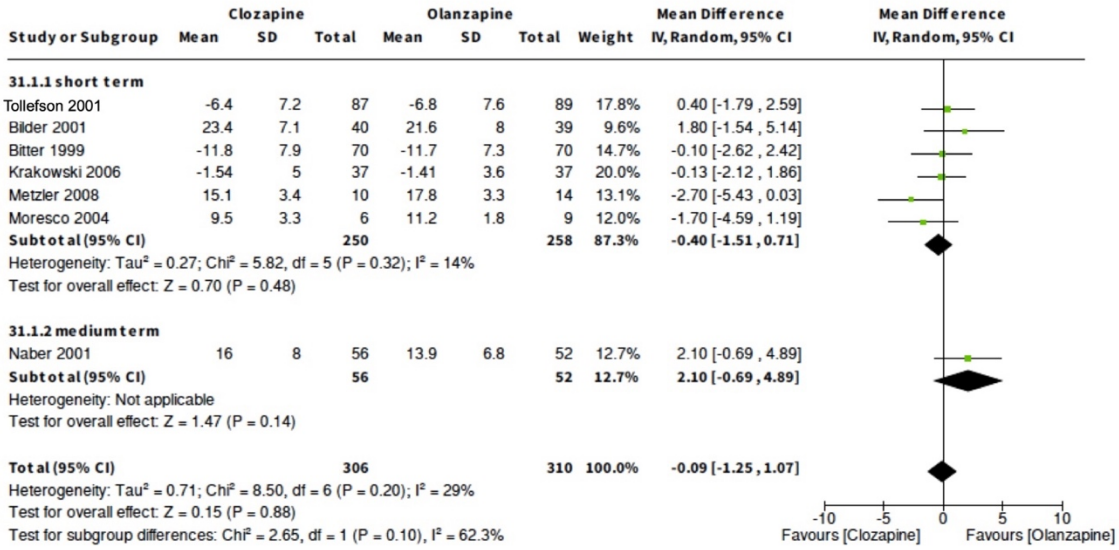


Figura 34: Estado mental: puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas positivos del PANSS al final del seguimiento (puntaje alto= pobre)

Puntuación media en la escala de síntomas positivos SAPS al final del seguimiento

Un único estudio con 24 participantes evaluó la puntuación en la escala SAPS al final del seguimiento. Los resultados mostraron puntajes prácticamente iguales entre clozapina y olanzapina (DM 0,00; IC 95 %: –1,79 a 1,79). El intervalo de confianza indica que no se puede descartar desde una pequeña diferencia a favor de uno u otro grupo. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

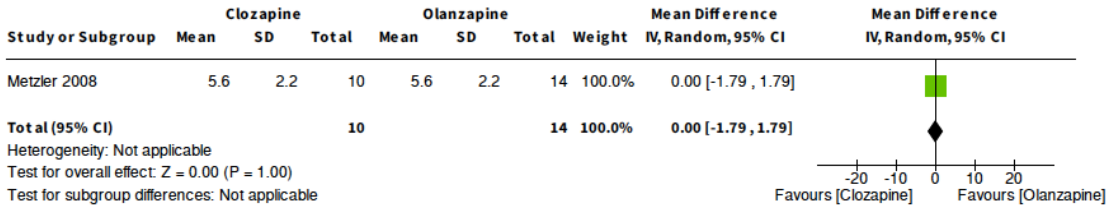


Figura 35: Estado mental: puntuación media en la escala de síntomas positivos SAPS al final del seguimiento (puntaje alto= pobre)- a corto plazo

Puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas positivos del BPRS (distintas versiones)

Diferentes versiones de la subescala de síntomas positivos del BPRS mostraron resultados consistentes. En dos estudios con 189 participantes que emplearon la versión BPRS-18 (1–7), **los** síntomas positivos fueron prácticamente iguales entre clozapina y olanzapina (DM –0,01; IC 95 %: –1,39 a 1,37). De manera similar, un estudio con 108 participantes que utilizó la subescala positiva del BPRS-18 (0–6) mostró resultados equivalentes entre ambos grupos (DM –0,01; IC 95 %: –1,39 a 1,37). Asimismo, otro estudio con 30 participantes que aplicó la subescala positiva del BPRS-24 (0–6) tampoco evidenció diferencias claras (DM –1,60; IC 95 %: –4,54 a 1,34).

En conjunto, los hallazgos no permiten establecer con claridad un efecto diferencial entre clozapina y olanzapina sobre el manejo de los síntomas positivos de la esquizofrenia. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

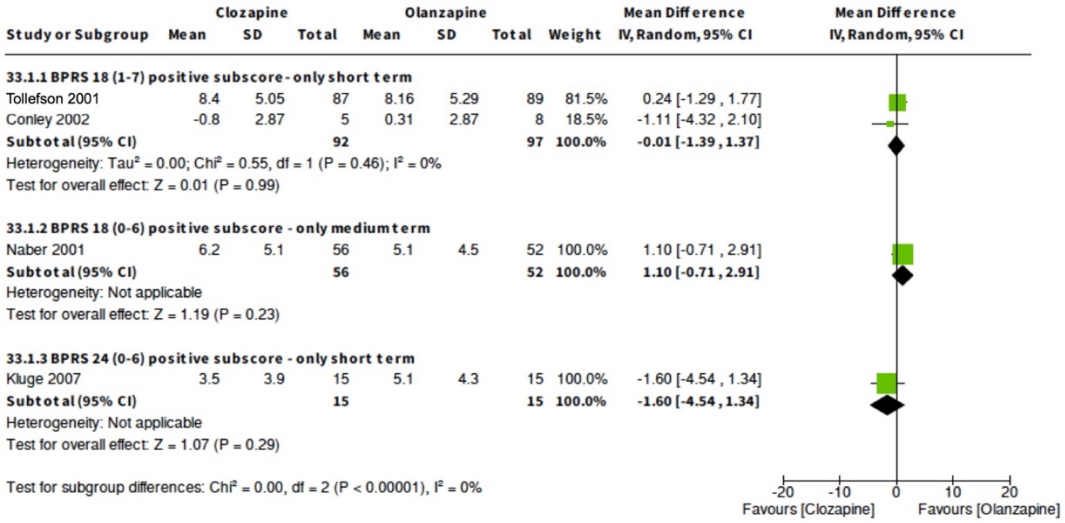


Figura 36: Estado mental: puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas positivos del BPRS (distintas versiones) (puntaje alto= pobre)

Puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas negativos del PANSS

El análisis combinado de seis estudios a corto plazo con 508 participantes mostró que **los** pacientes tratados con clozapina presentaron puntuaciones más altas en la subescala negativa del PANSS en comparación con olanzapina, lo que indica una mayor gravedad de síntomas negativos con clozapina (DM 1,39; IC 95 %: 0,42 a 2,35).

En contraste, un estudio a mediano plazo con 108 participantes informó cambios similares en la subescala negativa del PANSS entre ambos grupos, sin una diferencia clara (DM 0,50; IC 95 %: –2,73 a 3,73).

El análisis conjunto de los siete estudios con 616 participantes mostró un resultado consistente, en el que los pacientes tratados con clozapina se asociaron con puntuaciones más altas que aquellos tratados con olanzapina en la subescala negativa del PANSS (DM 1,31; IC 95 %: 0,39 a 2,24). La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

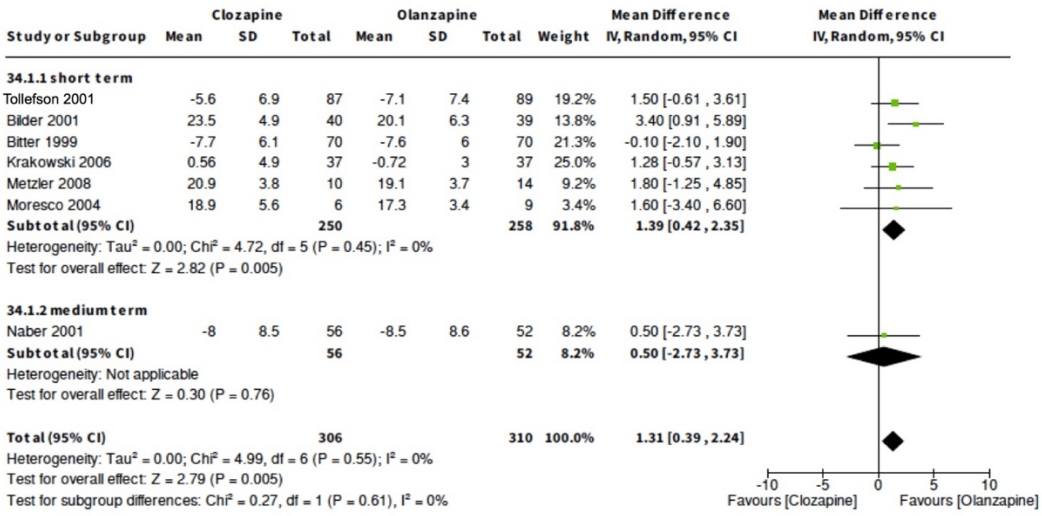


Figura 37: Estado mental: puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas negativos del PANSS (puntaje alto= pobre)

Puntuación media en la escala de síntomas negativos SANS al final del seguimiento

Se observó una puntuación más baja en la escala SANS en el grupo de clozapina en comparación con el grupo de olanzapina (DM -2,00; IC 95%: -4,34 a 0,34; participantes = 24; estudios = 1). El intervalo de confianza indica que no se puede descartar desde una pequeña diferencia a favor de uno u otro grupo. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

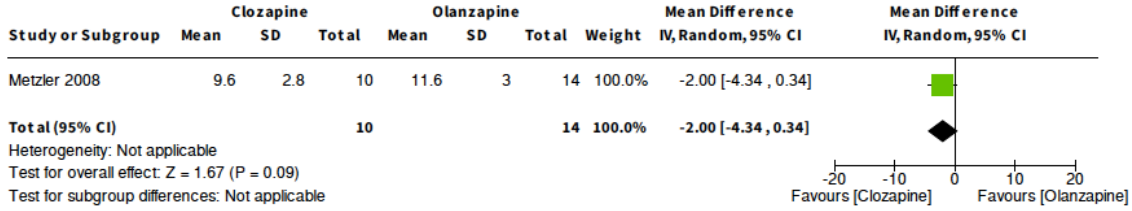


Figura 38: Estado mental: puntuación media en la escala de síntomas negativos SANS al final del seguimiento (puntaje alto= pobre)- a corto plazo

Puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas negativos del BPRS al final del seguimiento

Diferentes versiones de la subescala negativa del BPRS fueron utilizadas para evaluar los síntomas negativos en tres estudios. En dos estudios con 189 participantes que aplicaron la versión BPRS-18 (1–7), los pacientes tratados con clozapina presentaron puntuaciones ligeramente más bajas que los

tratados con olanzapina, aunque el intervalo de confianza abarcó desde un posible beneficio de clozapina hasta la ausencia de diferencia relevante (DM –0,29; IC 95 %: –1,17 a 0,60).

En un estudio con 108 participantes que utilizó la subescala negativa del BPRS-18 (0–6), los resultados fueron similares, mostrando valores prácticamente equivalentes entre clozapina y olanzapina (DM 0,20; IC 95 %: –1,29 a 1,69).

De igual manera, otro estudio con 30 participantes que aplicó la subescala negativa del BPRS-24 (0–6) no evidenció diferencias claras entre los grupos (DM –0,70; IC 95 %: –2,88 a 1,48).

En conjunto, los hallazgos sugieren que no existen diferencias relevantes entre clozapina y olanzapina en relación a los síntomas negativos evaluados mediante el BPRS. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

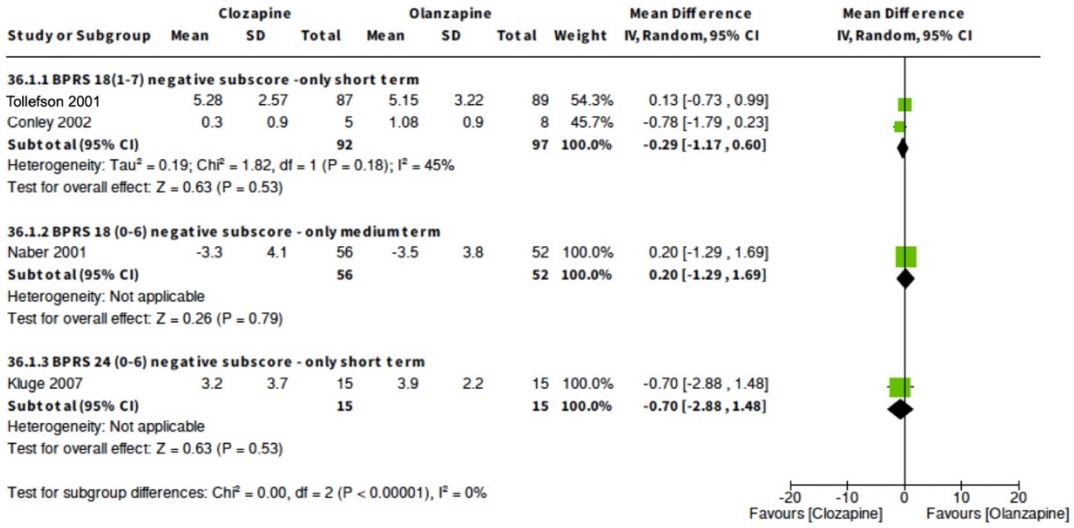


Figura 39: Estado mental: puntuación media o de cambio en la subescala de síntomas negativos del BPRS al final del seguimiento – varias versiones (puntaje alto= pobre)

4. Abandono temprano del estudio

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por cualquier motivo

Diez estudios (761 participantes) compararon clozapina con olanzapina y sugieren que clozapina podría producir poca o ninguna diferencia en el abandono por cualquier causa: 360 por cada 1.000 con olanzapina frente a 399 por cada 1.000 con clozapina (RR = 1,11; IC 95 %: 0,94 a 1,31). La certeza de la evidencia fue baja, debido a riesgo de sesgo e imprecisión.

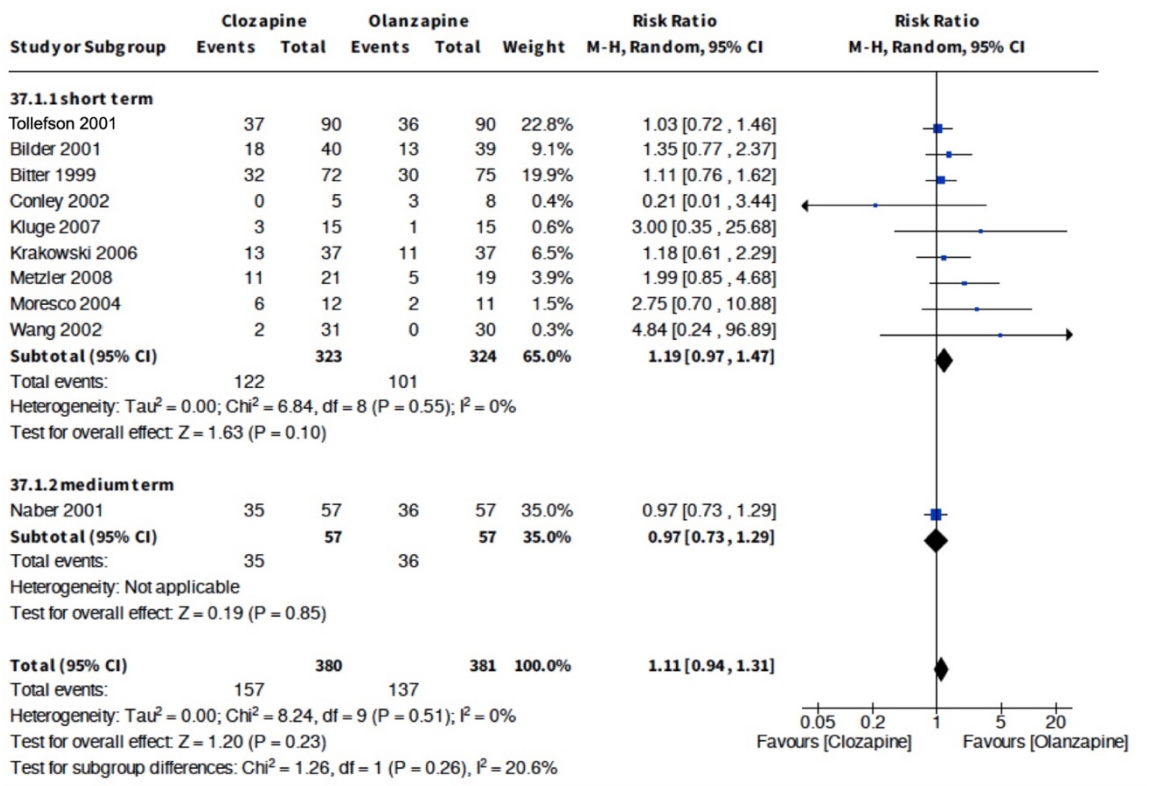


Figura 40: Abandono temprano del estudio: nº de participantes que abandonaron temprano el estudio por cualquier motivo

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por efectos adversos

En los estudios a corto plazo (647 participantes, 9 estudios), un mayor número de personas tratadas con clozapina abandonaron el estudio debido a efectos adversos en comparación con aquellas tratadas con olanzapina (12 % vs. 4,3 %; RR 2,41; IC 95 %: 1,32 a 4,40).

En el estudio a mediano plazo (118 participantes), los abandonos por efectos adversos fueron similares en ambos grupos (RR 1,00; IC 95 %: 0,34 a 2,92).

El análisis combinado de los diez estudios (761 participantes) mostró que los abandonos tempranos atribuibles a efectos adversos fueron más frecuentes con clozapina (12 %) que con olanzapina (5,2 %) (RR 1,97; IC 95 %: 1,16 a 3,35). La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

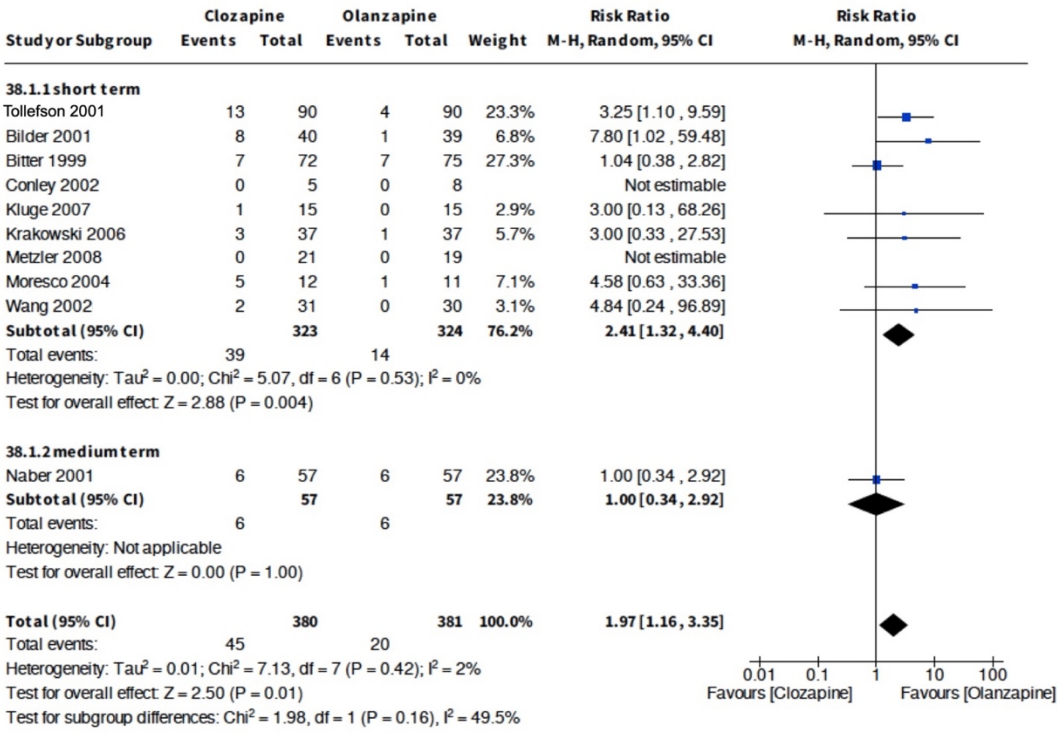


Figura 41: Abandono temprano del estudio: nº de participantes que abandonaron temprano el estudio por efectos adverso

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por ineficacia

En los estudios a corto plazo (647 participantes, 9 estudios), las tasas de abandono debido a ineficacia fueron similares entre clozapina y olanzapina (RR 0,79; IC 95 %: 0,46 a 1,36).

En el estudio a mediano plazo con 118 participantes, los abandonos por ineficacia fueron más frecuentes en el grupo de clozapina en comparación con olanzapina, aunque el intervalo de confianza incluye tanto un posible aumento como la ausencia de diferencia (RR 2,14; IC 95 %: 0,95 a 4,86).

El análisis conjunto de los diez estudios (761 participantes) mostró un resultado consistente, indicando que no se identificó una diferencia clara entre clozapina y olanzapina en el abandono del tratamiento debido a ineficacia (RR 1,07; IC 95 %: 0,68 a 1,68). La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

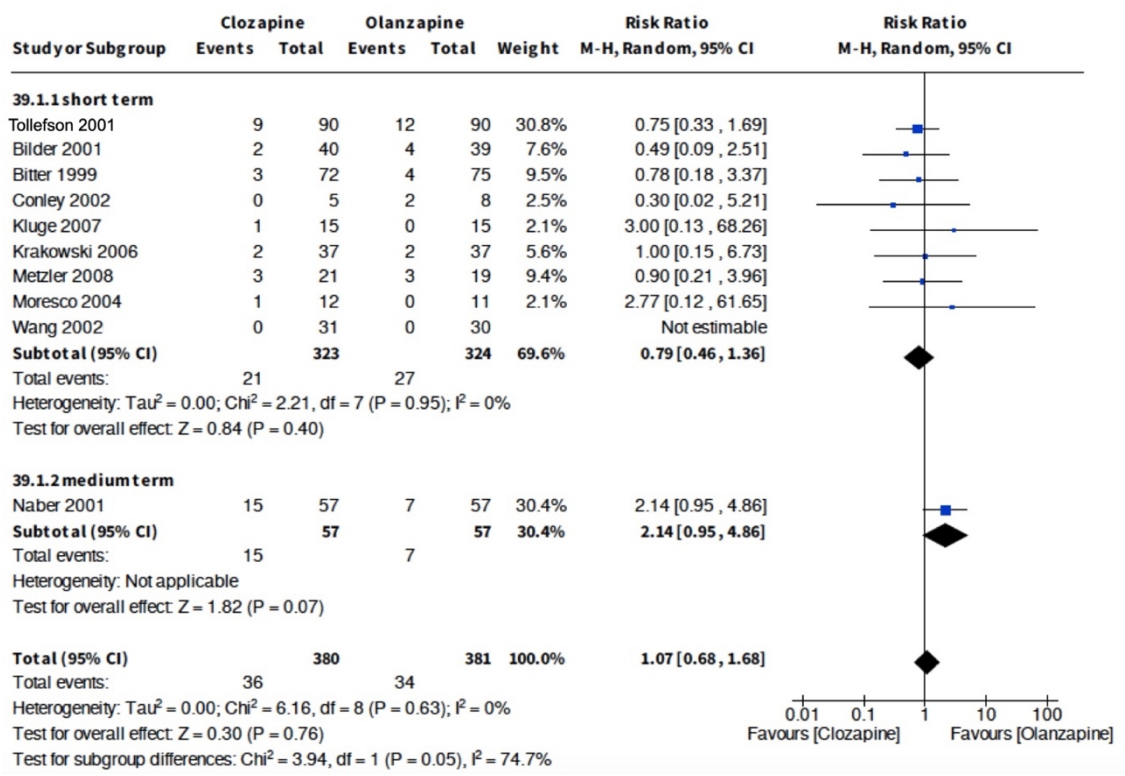


Figura 42: Abandono temprano del estudio: nº de participantes que abandonaron temprano el estudio por ineficacia

5. Funcionamiento

a)Funcionamiento general

Número de participantes con cambio clínicamente importante en el funcionamiento general (según lo descrito por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Número de participantes con cualquier cambio en el funcionamiento general (según lo descrito por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Puntuación media en la escala GAF al final del seguimiento

Un estudio (24 participantes) comparó clozapina con olanzapina y sugiere que clozapina podría mejorar el funcionamiento global en el corto plazo: diferencia de medias (DM) = 9,6 puntos más altos en GAF (IC 95 %: 4,21 a 14,99). La certeza de la evidencia fue baja, debido a riesgo de sesgo y tamaño muestral muy reducido.

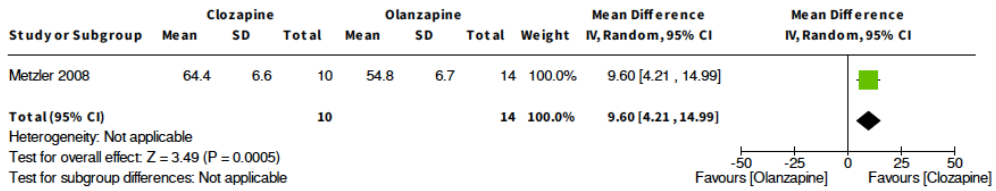


Figura 43: Funcionamiento general: puntuación media en la escala GAF al final del seguimiento (puntaje alto = bueno) – a corto plazo

b) Funcionamiento específico (por ejemplo, social o cognitivo)

Número de participantes con cambio clínicamente clínicamente importante en el funcionamiento neurocognitivo

Un estudio a corto plazo con 50 participantes definió la respuesta clínicamente importante como una reducción de al menos 0,5 desviaciones estándar en la puntuación neurocognitiva. Una menor proporción de personas tratadas con clozapina alcanzó esta mejoría (25 %) en comparación con aquellas tratadas con olanzapina (75 %) (RR 0,33; IC 95 %: 0,16 a 0,67). Esto sugiere que olanzapina podría asociarse con una mayor probabilidad de mejoría en la puntuación neurocognitiva que clozapina, aunque la certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

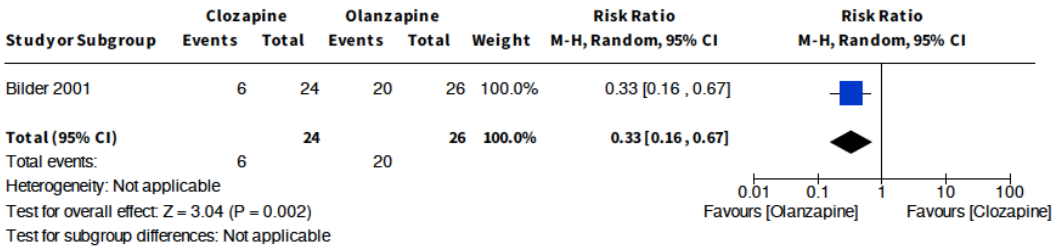


Figura 44: Funcionamiento cognitivo: nº de participantes con cambio clínicamente importante – menos de 0.5DS de mejora en el puntaje global neurocognitivo – a corto plazo

Número de participantes con cualquier cambio en el funcionamiento específico (según lo descrito por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Puntuación media en la subescala cognitiva del PANSS al final del seguimiento

Un estudio con 24 participantes evaluó la subescala cognitiva del PANSS al final del seguimiento. Los pacientes tratados con clozapina presentaron puntuaciones más altas que aquellos tratados con olanzapina, lo que indica un peor desempeño cognitivo en el grupo de clozapina (DM 1,30; IC 95 %: –0,49 a 3,09). El intervalo de confianza es amplio e incluye tanto una diferencia mínima en favor de olanzapina como la ausencia de una diferencia relevante. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

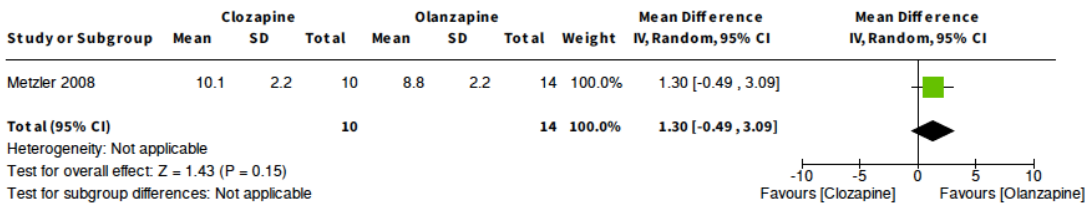


Figura 45: Funcionamiento cognitivo: puntuación media en la subescala cognitiva del PANSS al final del seguimiento (puntaje alto = pobre) – a corto plazo

6. Calidad de vida

Número de participantes con cambio clínicamente importante en la calidad de vida (según lo descrito por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Número de participantes con cualquier cambio en la calidad de vida (según lo descrito por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Puntuación media o de cambio en la escala de calidad de vida SWN-3 al final del seguimiento
Un estudio (99 participantes) comparó clozapina con olanzapina y no mostró diferencias claras en la calidad de vida: diferencia de medias (DM) = –2,1 puntos (IC 95 %: –15,43 a 11,23). La certeza de la evidencia fue muy baja, debido a riesgo de sesgo, tamaño muestral insuficiente e imprecisión.

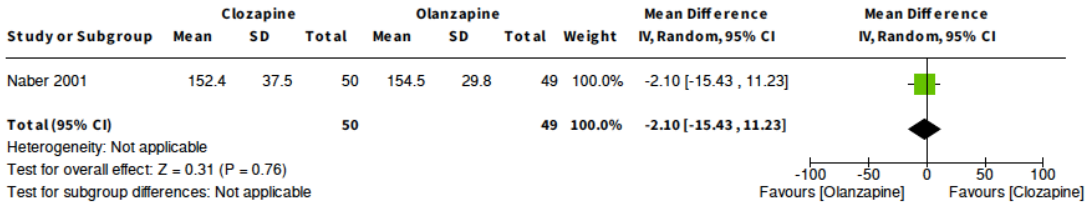


Figura 46: Calidad de vida: puntuación media o de cambio en la escala SWN-3 al final del seguimiento (puntaje alto = bueno) – a mediano plazo

7. Satisfacción con el tratamiento

Número de participantes con cambio clínicamente importante en la satisfacción (según lo descrito por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Número de participantes con cualquier cambio en la satisfacción (según lo descrito por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

Puntuación media escala de satisfacción MLDL al final del seguimiento
Un estudio a mediano plazo con 97 participantes evaluó la satisfacción con el tratamiento mediante la escala MLDL. Las puntuaciones fueron similares entre los grupos de clozapina y olanzapina, con una diferencia media de –0,20 puntos (IC 95 %: –1,00 a 0,60). El intervalo de confianza indica que el efecto podría oscilar desde una ligera mayor satisfacción con olanzapina hasta una ausencia de diferencia relevante entre ambos tratamientos. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

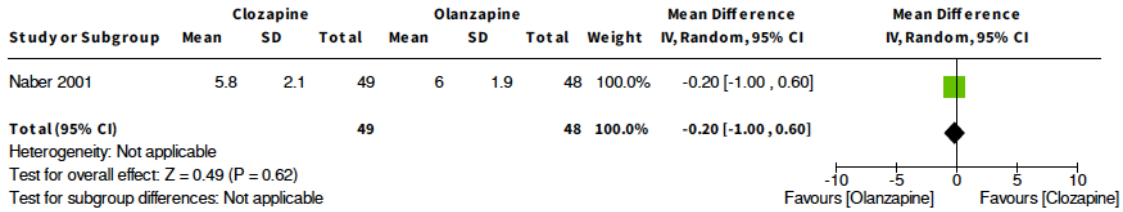


Figura 47: Satisfacción con el tratamiento: puntuación media en la escala de satisfacción MLDL al final del seguimiento (puntaje alto = bueno) – a mediano plazo

8. Uso de servicios

Número de participantes hospitalizados durante el seguimiento
No se reportaron datos.

Número de días de hospitalización
No se reportaron datos.

Número de participantes dados de alta o readmitidos (según lo definido por los estudios individuales)
No se reportaron datos.

<u>Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad</u>
Todos los análisis fueron realizados en subgrupos de acuerdo la duración del ensayo, siempre que fue posible.

Se realizó análisis de subgrupos basado en el diagnóstico: **pacientes con y sin resistencia al tratamiento**

Para los desenlaces primarios, no fue posible realizar el análisis por subgrupos del estado global ni de la recaída debido a la escasa información disponible; solo un estudio proporcionó estos desenlaces para personas sin diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento [248].

Pudimos analizar desenlaces metabólicos relacionados con el aumento de peso, incluyendo el número de participantes que experimentaron aumento de peso y el cambio promedio en el peso corporal. Estos análisis fueron estratificados por subgrupos, abarcando a personas con y sin diagnóstico de resistencia al tratamiento.

Se observaron tendencias distintas: los individuos con diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento mostraron una tendencia a favor de la clozapina (más personas en el grupo de clozapina presentaron aumento de peso que en el grupo de olanzapina). Por el contrario, los individuos sin diagnóstico de resistencia al tratamiento mostraron una tendencia a favor de olanzapina. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el análisis por subgrupos ni en el análisis combinado (RR 1,04; IC 95%: 0,61 a 1,77; 4 estudios; 517 participantes) (ver figura 5).

En cuanto al cambio promedio o valor final del peso, los estudios a corto plazo evaluaron este desenlace en personas con y sin diagnóstico de resistencia al tratamiento. Ambos grupos mostraron una tendencia consistente a favor de la clozapina. Por el contrario, un estudio a mediano plazo examinó este desenlace exclusivamente en personas sin resistencia al tratamiento, revelando una tendencia opuesta a favor de la olanzapina. Sin embargo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas ni en el análisis por subgrupos ni en el análisis combinado (ver figura 6).

Otro desenlace metabólico, los niveles de glucosa, pudo analizarse dentro del subgrupo por diagnóstico. Para el desenlace sobre el número de participantes con una elevación significativa en los niveles de glucosa, ambos subgrupos exhibieron una tendencia similar a favor de la olanzapina, ya que más personas en el grupo de clozapina experimentaron una elevación significativa en la glucosa. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas dentro de cada subgrupo (ver figura 7)

En contraste, al examinar el cambio promedio en los niveles de glucosa, los individuos con y sin diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento mostraron tendencias distintas. Aquellos con diagnóstico de resistencia tratados con olanzapina mostraron un mayor aumento en los niveles de glucosa en comparación con quienes recibieron clozapina. Por el contrario, los individuos sin resistencia al tratamiento mostraron una tendencia a favor de la olanzapina. A pesar de estas diferencias, ninguna alcanzó niveles convencionales de significancia estadística (ver figura 8)

Lamentablemente, no fue posible realizar un análisis por subgrupos sobre el aumento de lípidos, ya que solo un estudio evaluó estos desenlaces e incluyó únicamente participantes sin diagnóstico de resistencia al tratamiento.

Análisis de sensibilidad

Alto riesgo de sesgo

No fue factible realizar un análisis de sensibilidad para los desenlaces primarios en el metanálisis debido a que la mayoría de los estudios fueron evaluados con alto riesgo de sesgo en uno o más dominios.

Modelo de efectos fijos vs aleatorios

Realizamos un análisis de sensibilidad sobre los desenlaces primarios:

Estado global

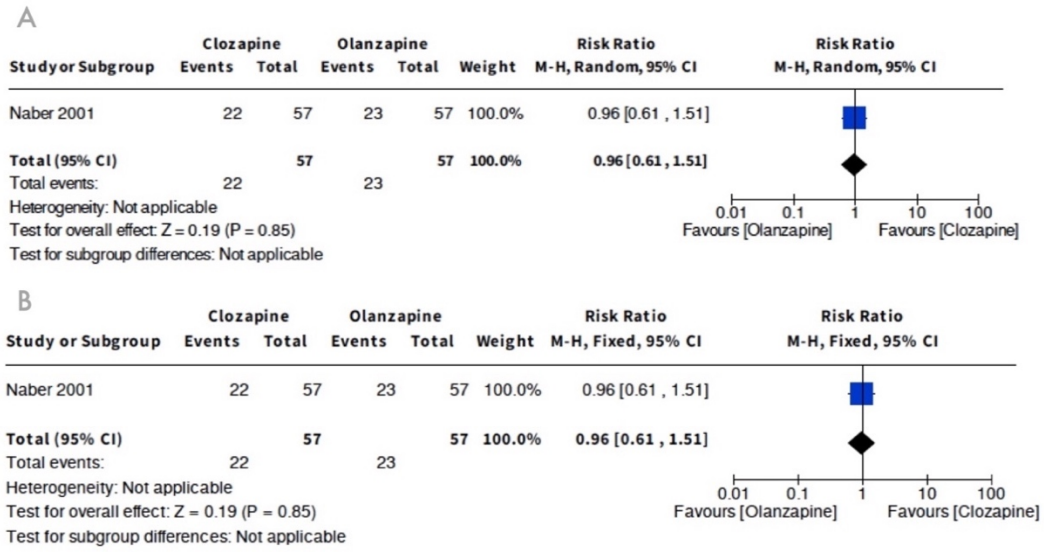


Figura 56: Análisis de Sensibilidad: Estado Global –número de participantes con *"al menos mucha mejora"* en la escala de CGI A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

Recaídas

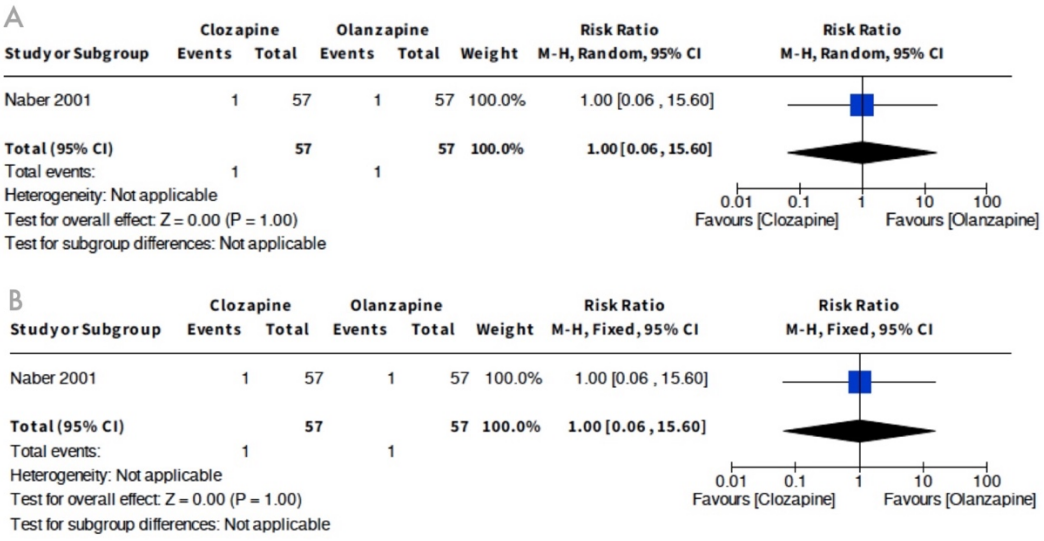


Figura 57: Análisis de Sensibilidad: Recaídas –número de participantes con recaídas A) Estudio con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

Aumento de peso

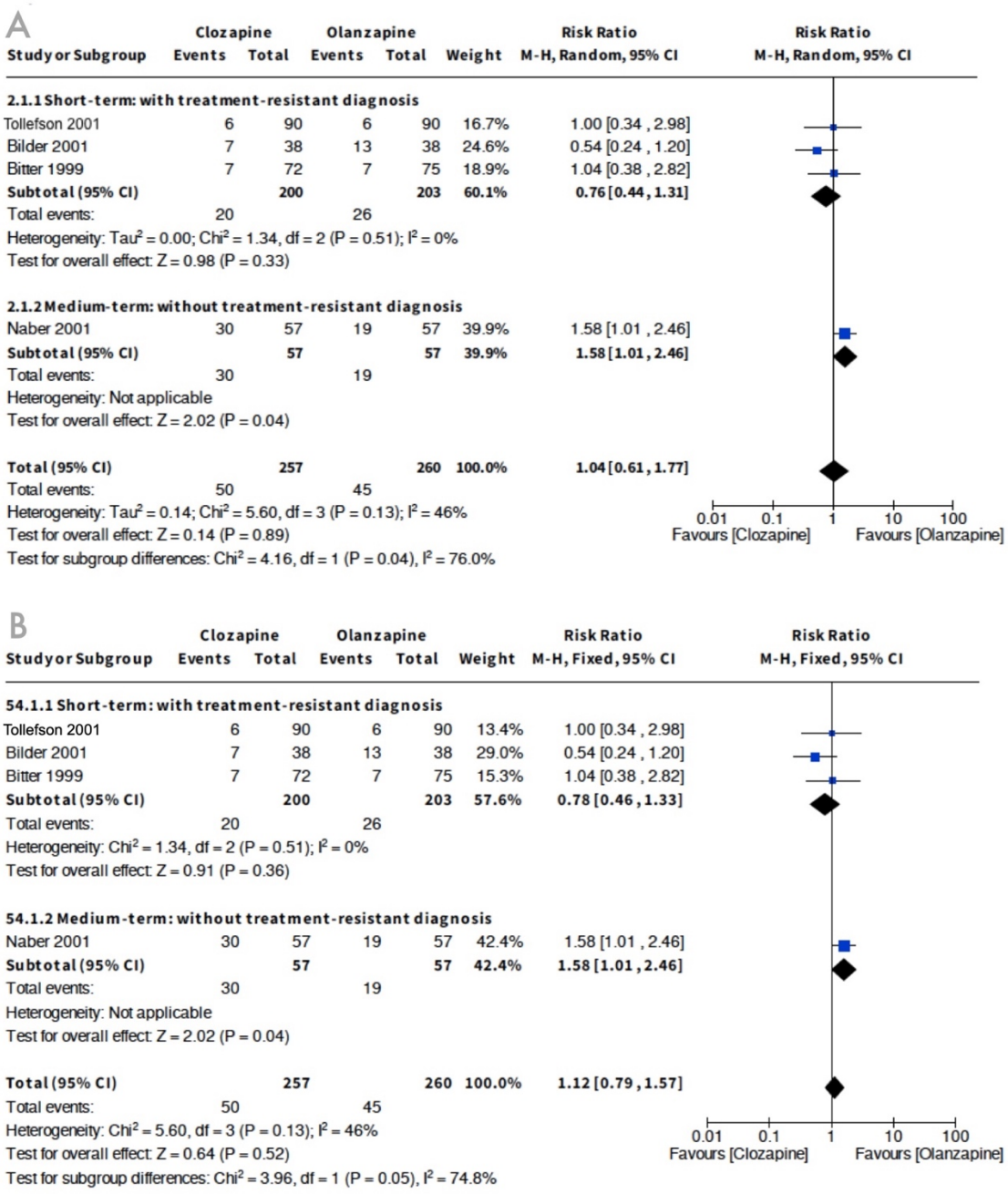


Figura 58: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: número de participantes que con aumento de peso significativo A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

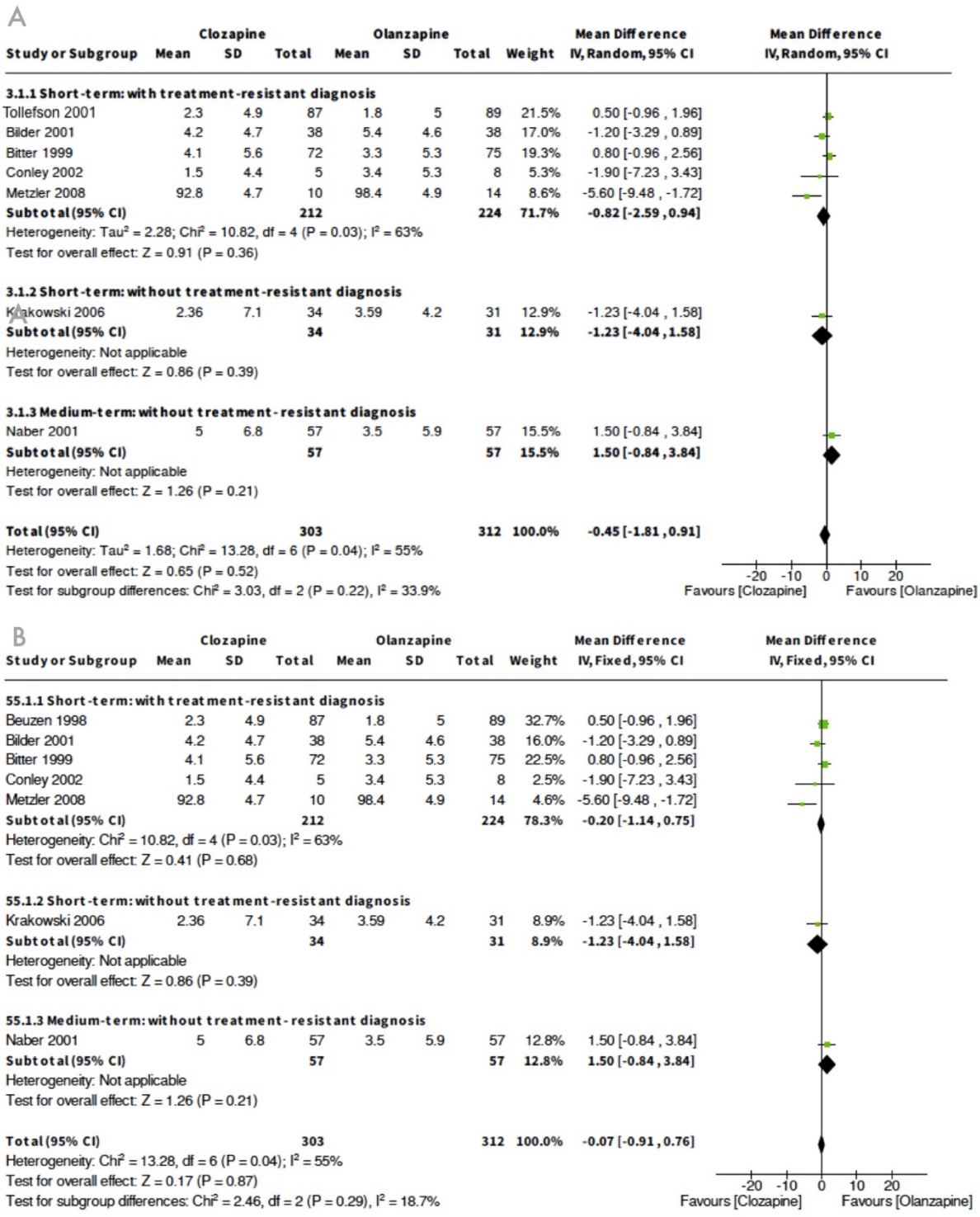


Figura 59: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: Promedio de cambio en de peso A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

Glucosa

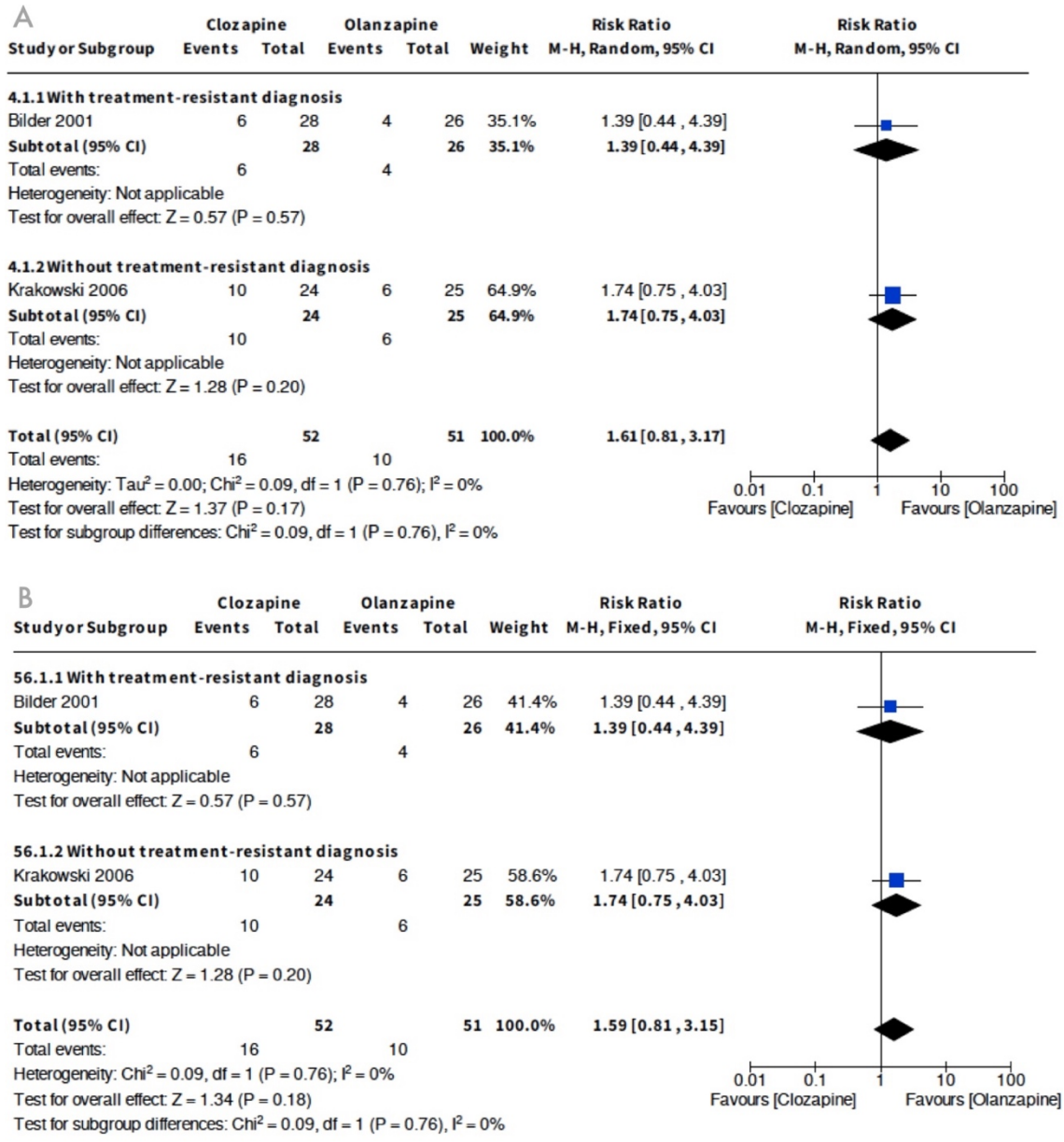


Figura 60: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: número de participantes con elevación de los niveles de glucosa A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

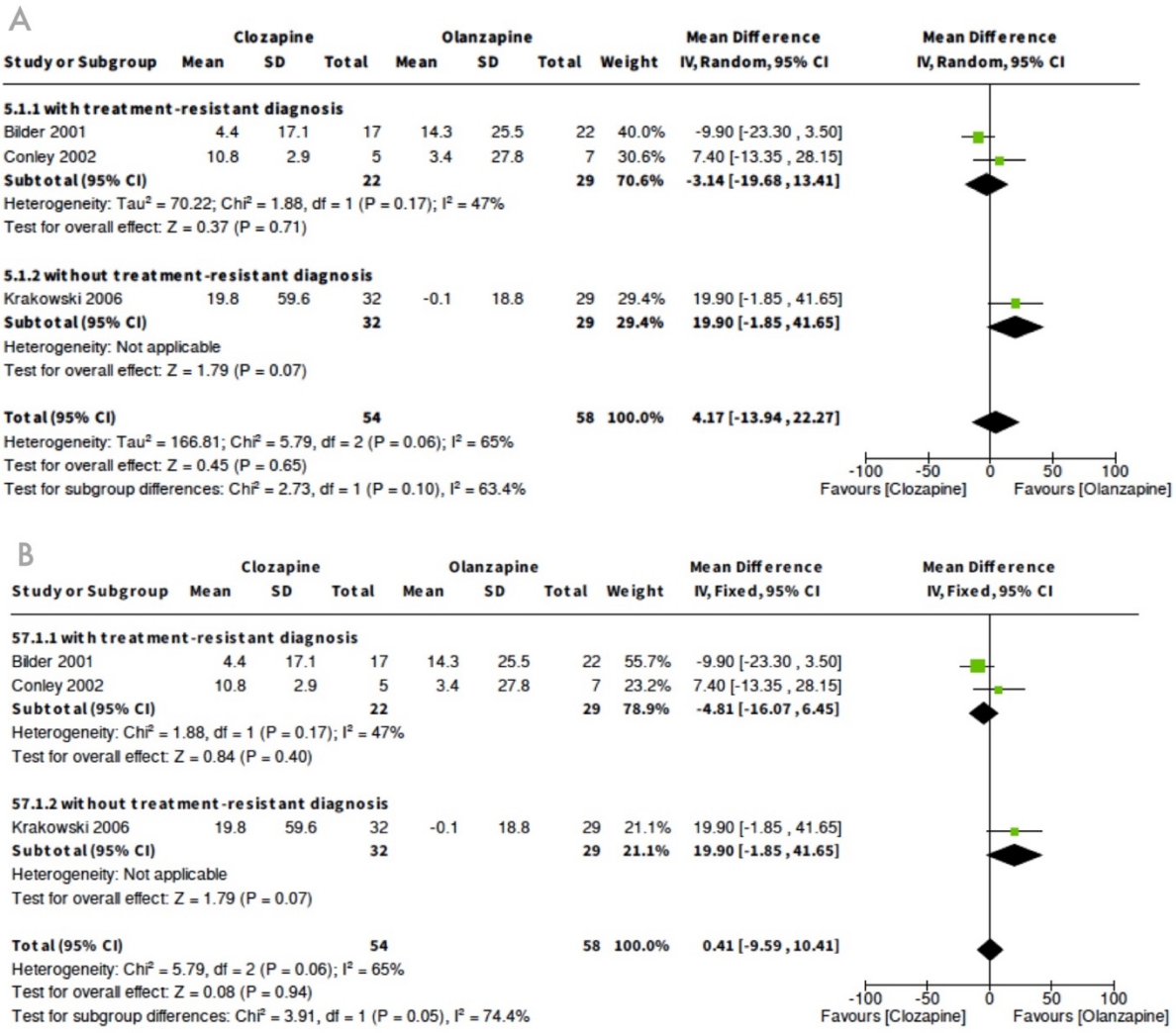


Figura 61: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: Cambio promedio de los niveles de glucosa al final del seguimiento A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

Niveles de lípidos

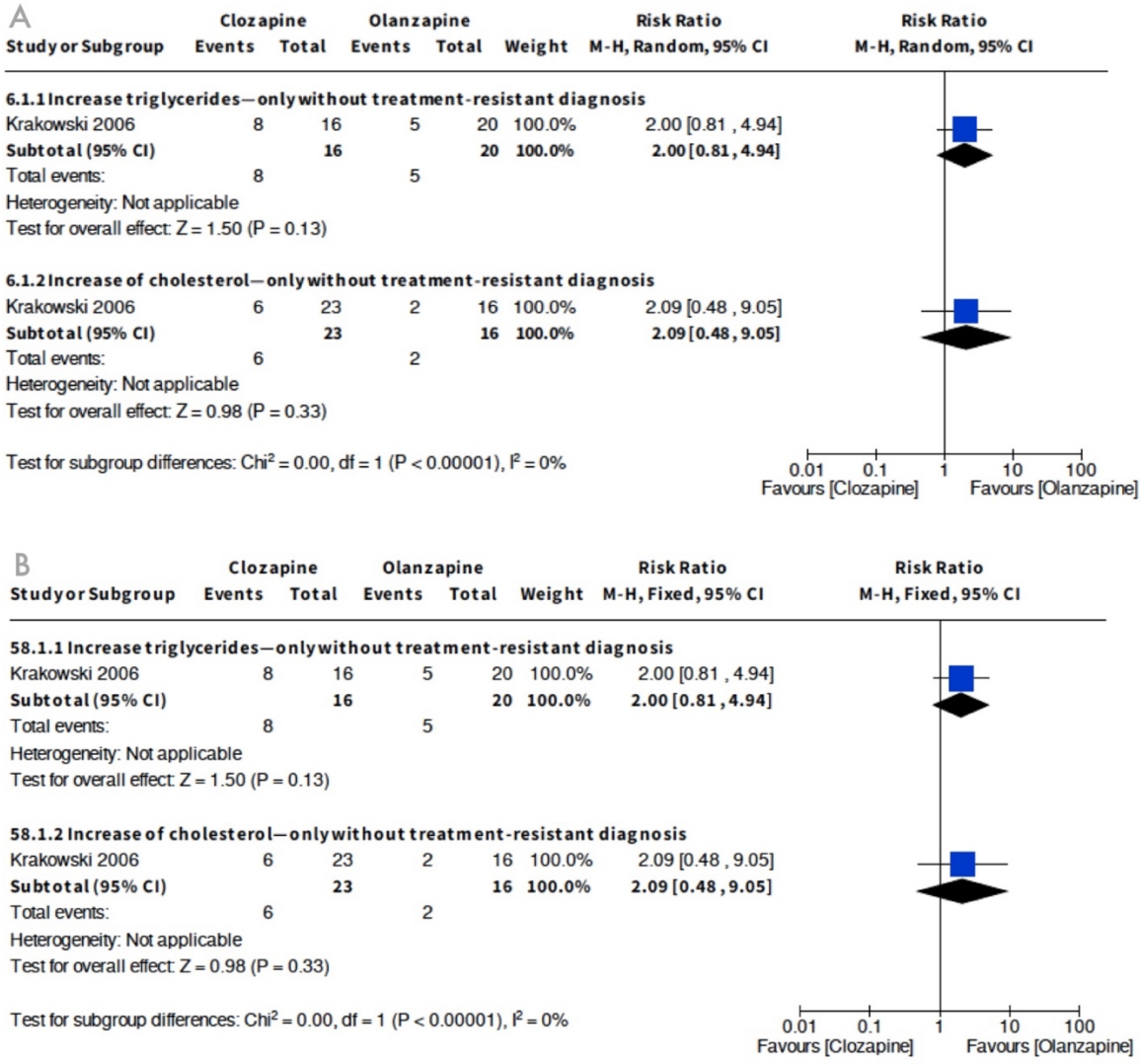


Figura 62: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: número de participantes con elevación de los niveles de lípidos A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

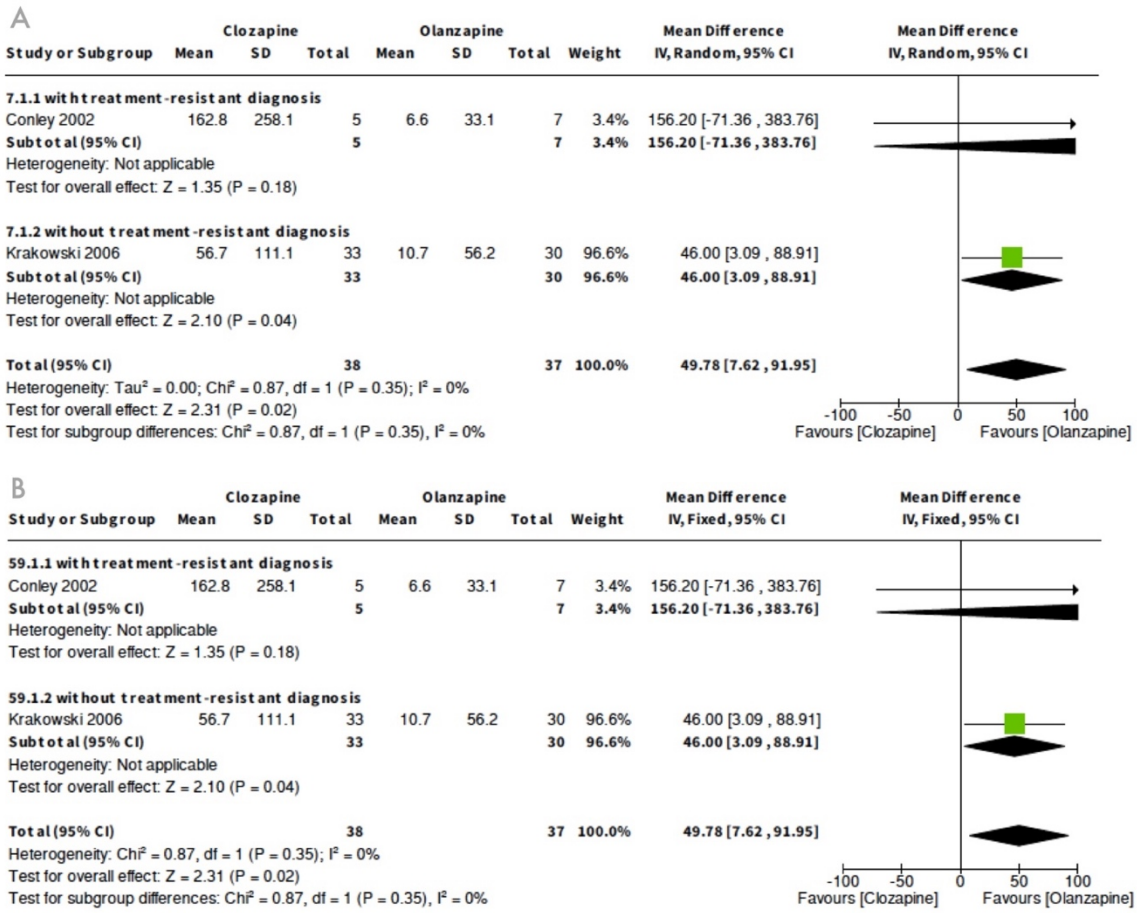


Figura 63: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: promedio de cambio de los niveles de triglicéridos al final del tratamiento A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

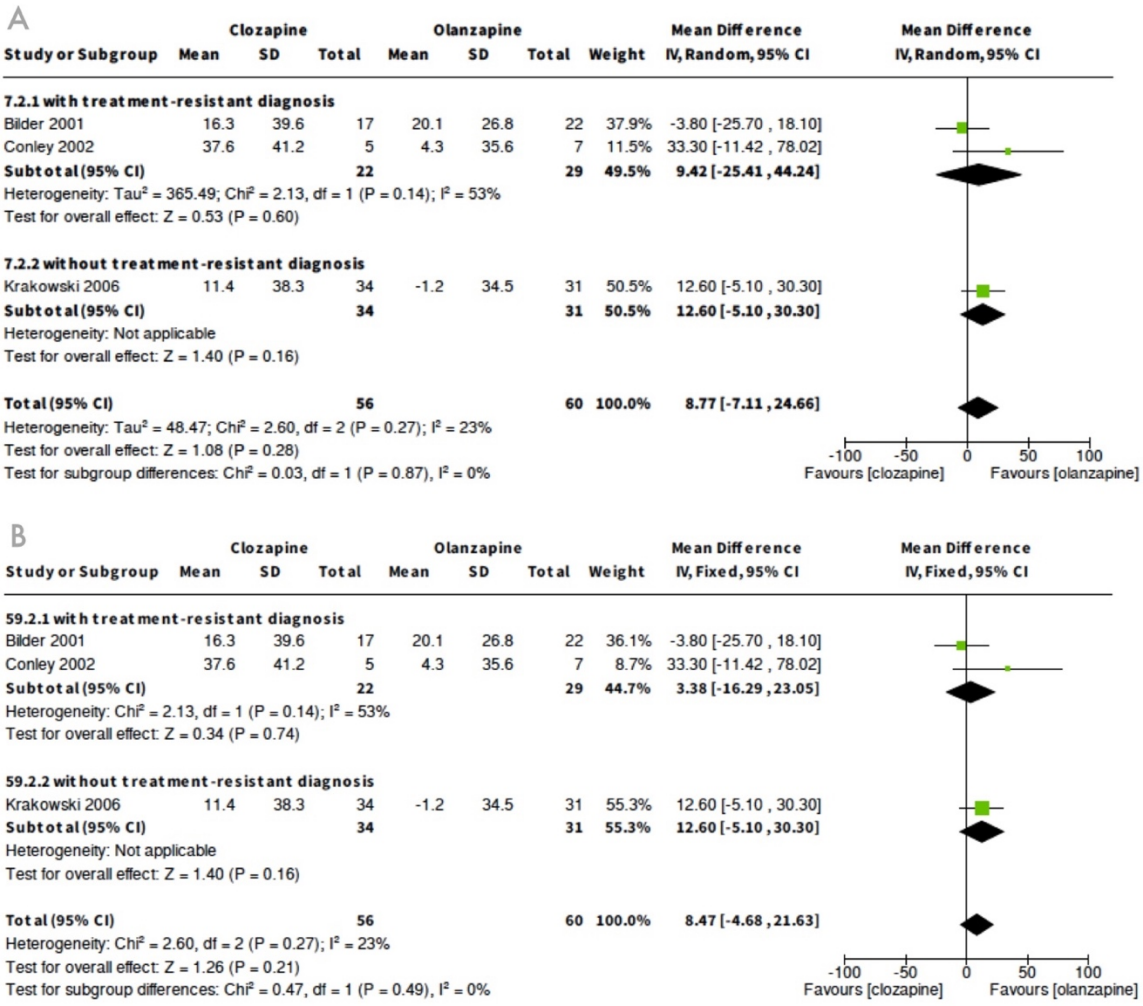


Figura 64: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: promedio de cambio de los niveles de colesterol total al final del tratamiento A) Todos los estudios analizados con modelo de efectos aleatorios B) Todos los estudios analizados con modelo de efectos fijos

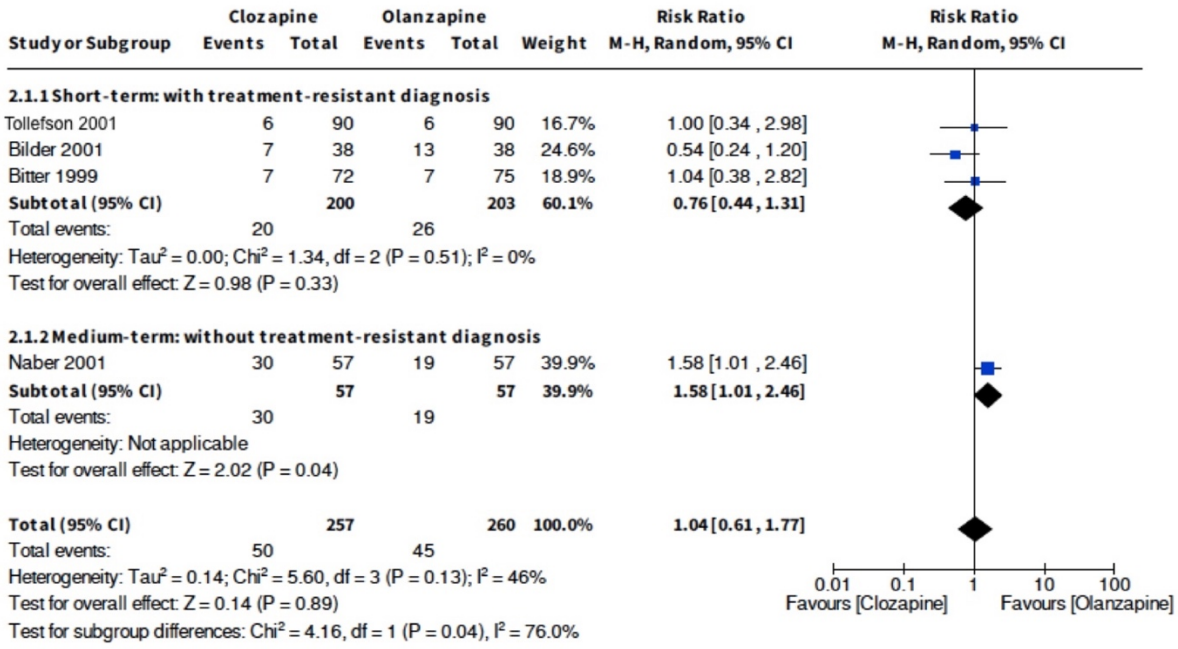
Para evaluar el impacto en la significancia de los resultados, se utilizó un modelo de efectos fijos y se comparó con el análisis realizado bajo un modelo de efectos aleatorios. No se observaron cambios significativos en los resultados generales para ninguno de estos desenlaces. Es importante destacar que, en el cambio promedio de los niveles de glucosa, al cambiar del modelo de efectos aleatorios al modelo de efectos fijos, se observó un cambio en la dirección del efecto combinado, lo que indica una tendencia a favor de olanzapina; sin embargo, se mantiene la incertidumbre de del efecto que puede oscilar a favor de uno o del otro tratamiento.

Análisis de sensibilidad: Intención de tratar (ITT)

Para el desenlace primario binario, se realizó un análisis de sensibilidad comparando los resultados según protocolo (per-protocol) versus análisis por intención de tratar (ITT). No se observaron cambios en los desenlaces de peso y glucosa.

Peso

A



B

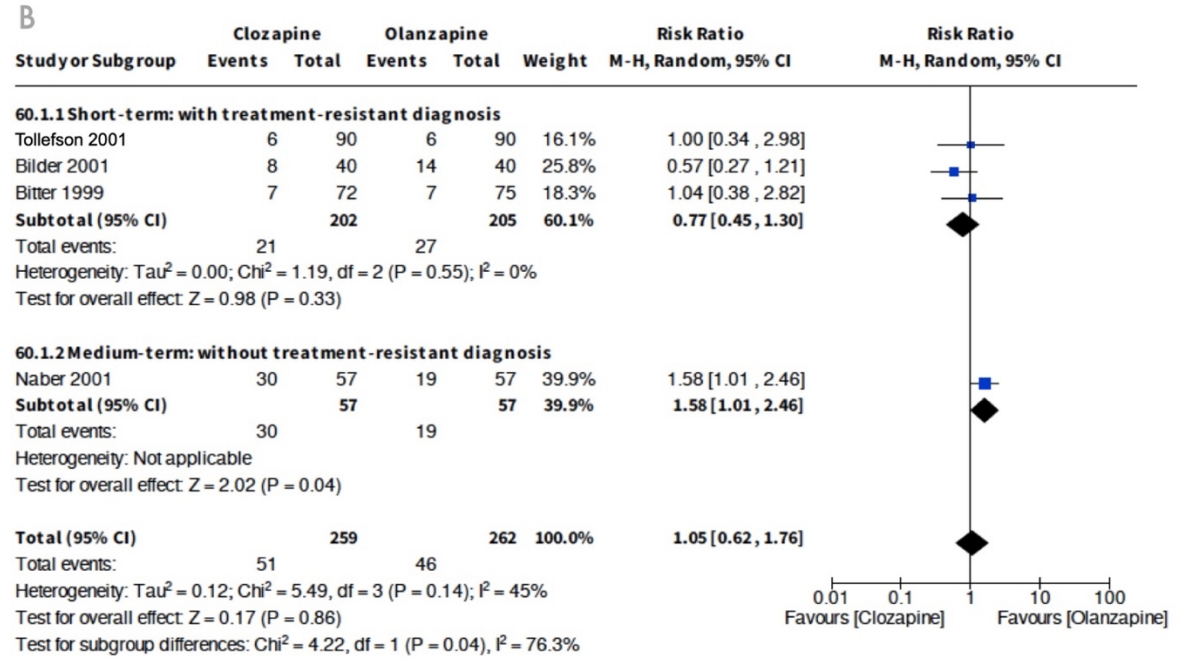


Figura 65: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: Número de participantes con elevación significativa de peso A) Todos los estudios analizados por protocolo B) Todos los estudios analizados por intención a tratar.

Glucosa

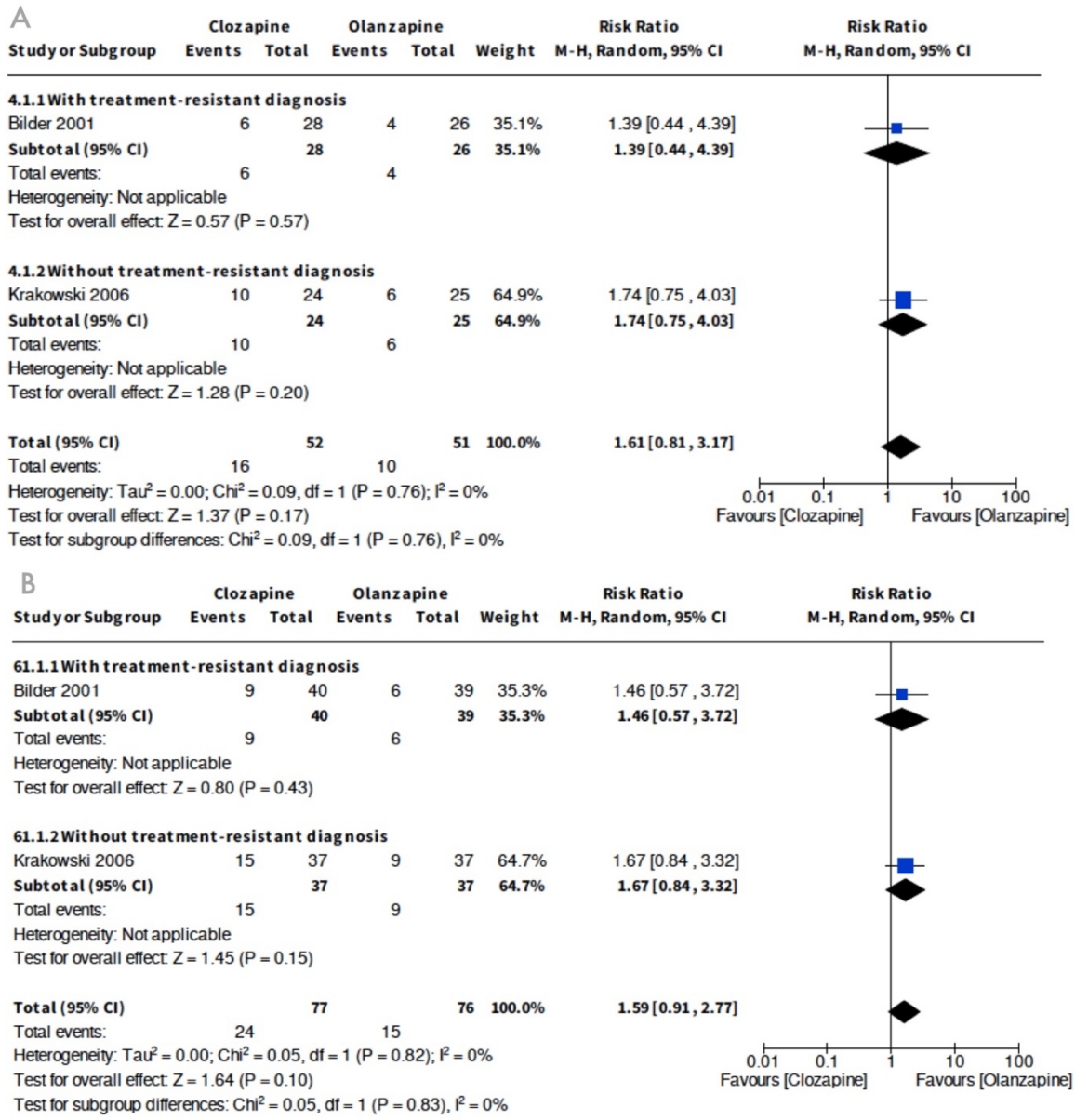


Figura 66: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: Número de participantes con elevación de glucosa A) Todos los estudios analizados por protocolo B) Todos los estudios analizados por intención a tratar.

Lípidos

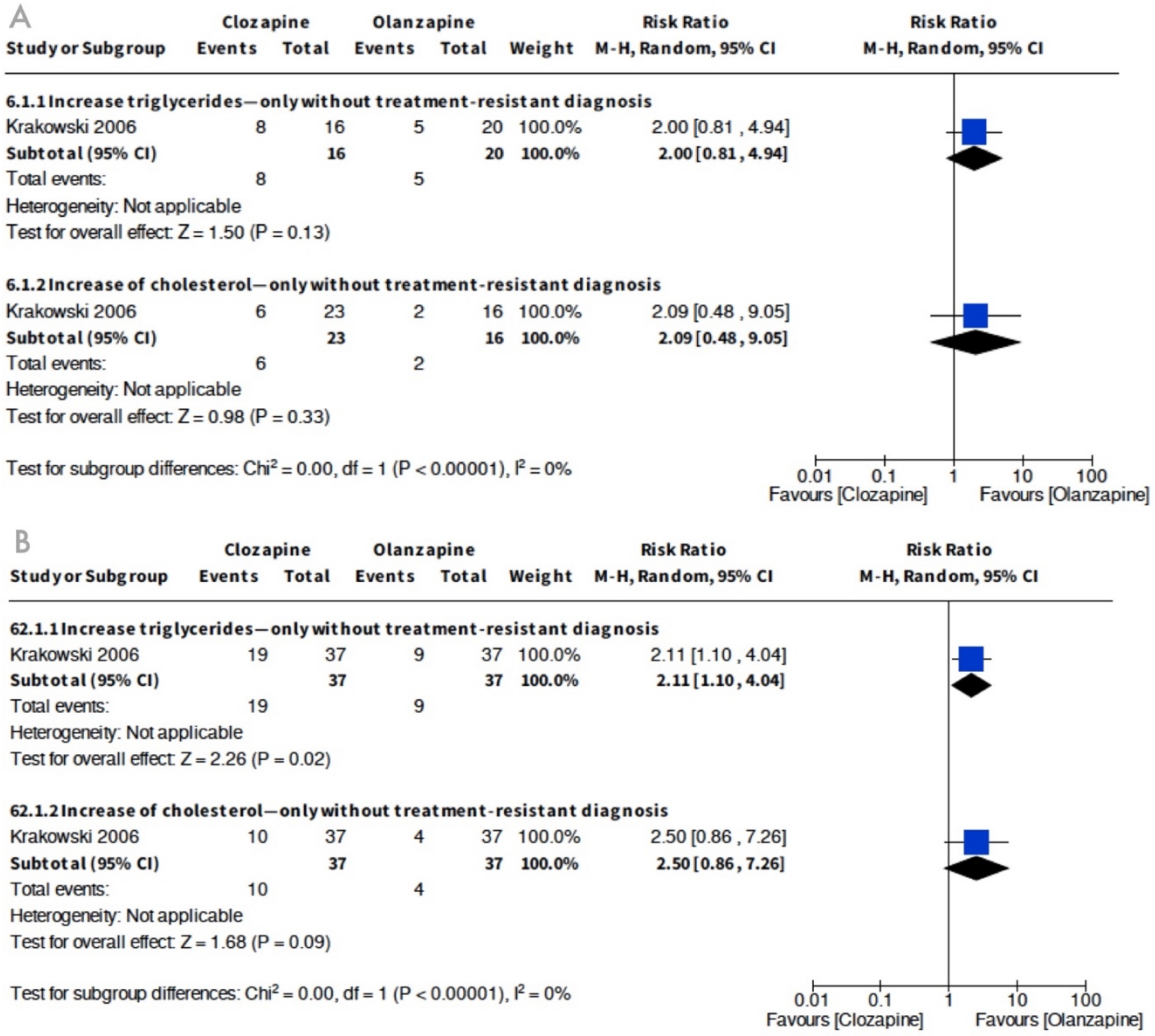


Figura 67: Análisis de Sensibilidad: Eventos adversos – Metabólicos: Número de participantes con elevación de lípidos A) Todos los estudios analizados por protocolo B) Todos los estudios analizados por intención a tratar.

Sin embargo, para el desenlace relacionado con lípidos, específicamente el aumento de triglicéridos en participantes sin diagnóstico de resistencia al tratamiento, cuando se realizó el análisis por ITT, se observo os pacientes tratados con clozapina tuvieron un mayor riesgo de presentar un incremento en los niveles de triglicéridos en comparación con aquellos tratados con olanzapina (RR 2,11; IC 95 %: 1,10 a 4,00). Esto sugiere que clozapina podría asociarse con un aumento del riesgo de hipertrigliceridemia. La certeza de la evidencia no fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

Los siguientes análisis de sensibilidad preespecificados no fueron aplicables a nuestra revisión: exclusión de estudios con métodos de aleatorización poco claros, datos binarios perdidos, datos continuos perdidos y valores imputados.

Sesgo de publicación
No fue posible evaluar el sesgo de debido a que solo un estudio cumplió con los criterios de inclusión para esta revisión.

CLOZAPINA VS QUETIAPINA

Descripción de los estudios
Para descripciones detalladas de los estudios, véanse en el anexo nº6 las Características de los estudios excluidos y Características de los estudios en espera de clasificación.

Resultados de la búsqueda
A través de la estrategia de búsqueda se encontraron 323 referencias correspondientes a 125 estudios. Todos ellos fueron evaluados para determinar su elegibilidad. Solo se eliminó un estudio duplicado. Ciento veinticuatro estudios comparaban clozapina versus quetiapina, de los cuales solo un estudio cumplió con los criterios de inclusión de la revisión.

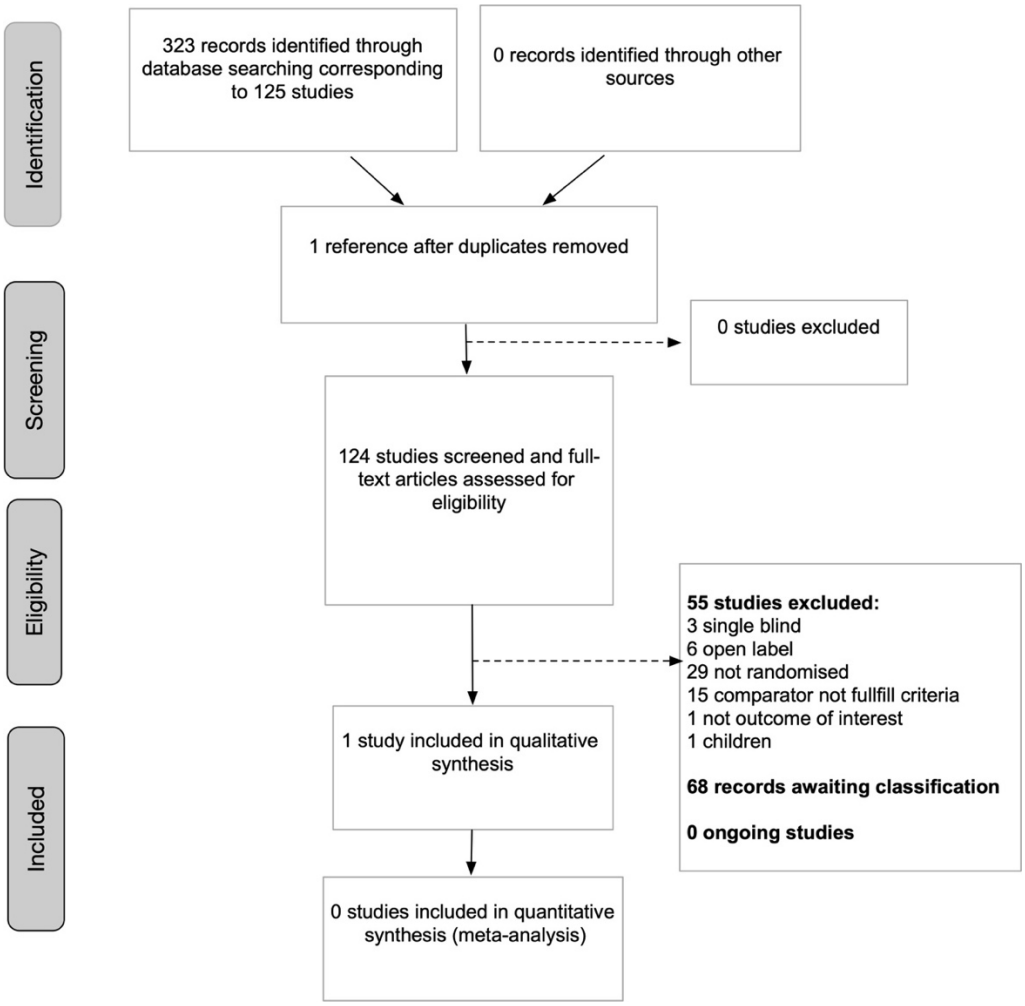


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA que representa el proceso de selección de estudios

Estudios incluidos

1. Diseño y duración
   Solo un estudio cumplió con los criterios de selección, Li 200 et al [254], el cual es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que informa datos a corto plazo (8 semanas de seguimiento).
2. **Participantes**
   Este estudio incluye participantes con diagnóstico de esquizofrenia en primer episodio según los criterios de la Clasificación China de los Trastornos Mentales (CCMD), versión 3.
3. **Tamaño**
   Este estudio incluye a 63 participantes, de los cuales 31 eran hombres y 32 mujeres.
4. **Contexto**
   Los participantes fueron reclutados en China y el ensayo se realizó con pacientes hospitalizados.
5. **Intervenciones**
   5.1 Clozapina
   Treinta y un participantes recibieron clozapina en un rango de dosis de 25 a 750 mg/día. La dosis media de tratamiento fue de 270,5 ± 101,9 mg/día, con una dosis media de mantenimiento de 179,3 ± 91,4 mg/día.

   5.2 Quetiapina
   Treinta y dos participantes recibieron quetiapina en un rango de dosis de 25 a 750 mg/día. La dosis media de tratamiento fue de 478,5 ± 98,9 mg/día, con una dosis media de mantenimiento de 312,3 ± 103,4 mg/día.

Desenlaces reportados

Primarios

- **Efectos Adversos específicos metabólicos**: peso, glucosa

Secundarios

- **Efectos adversos**
    - Efectos cardíacos específicos
    - Trastornos del movimiento (distonía y temblor)
    - Efectos hematológicos
    - Trastornos del sueño (somnolencia, insomnio)
    - Trastornos de la salivación (hipersalivación, sequedad bucal)
    - Trastornos digestivos (constipación)
- **Estado mental** (general)
- **Abandono temprano del estudio** (por cualquier causa, por efectos adversos)

Escalas de resultados que aportaron datos utilizables

Estado mental

***Escala de Síndromes Positivos y Negativos* – PANSS (Kay 1986).** Esta escala para esquizofrenia tiene 30 ítems, cada uno de los cuales puede definirse en un sistema de puntuación de siete puntos que varía de uno (ausente) a siete (extremo). Esta escala puede dividirse en tres subescalas para medir la severidad de la psicopatología general, los síntomas positivos (PANSS-P) y los síntomas negativos (PANSS-N). Una puntuación baja indica menor severidad. Estas subescalas no fueron utilizadas en el estudio incluido.

Desenlaces faltantes

El enfoque principal en Li 2002 et al. fue la respuesta general al tratamiento y los efectos adversos relevantes.
Los desenlaces faltantes son: estado global, algunos efectos adversos (muerte, SNM, convulsiones), estado mental – síntomas específicos, funcionamiento general y específico, calidad de vida, satisfacción con el tratamiento y uso de servicios.

Estudios excluidos

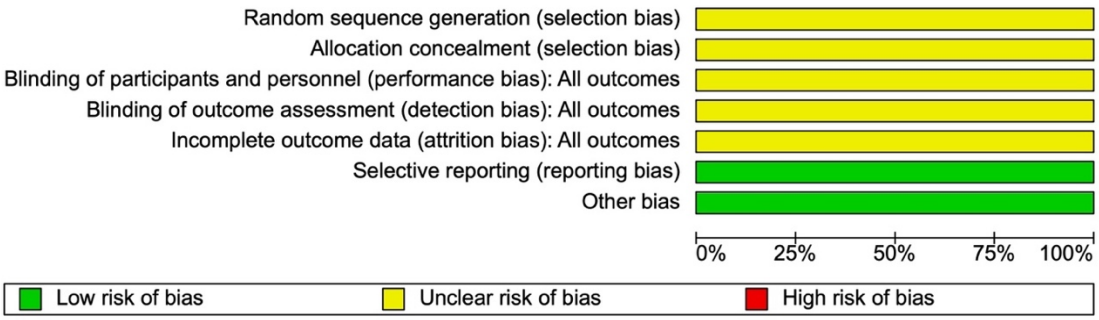
Se excluyeron cincuenta y cinco estudios. La mayoría no fueron aleatorizados (29), en 15 el comparador no cumplía con los criterios de selección de este estudio y 6 eran estudios de etiqueta abierta/simples. El resto fueron excluidos porque el desenlace no era de interés para esta revisión (1), no utilizaban clozapina (1) o se trataba de un estudio realizado en niños (1). Para más detalles sobre las razones de exclusión, véase Características de los estudios excluidos (*Characteristics of excluded studies)* en el anexo nº 6.

Estudios en curso

No se encontraron estudios en curso.

Estudios pendientes de evaluación
Setenta y ocho estudios están en espera de clasificación; todos ellos fueron aleatorizados, pero faltaba información sobre el enmascaramiento (cegamiento). Cuando fue posible, intentamos contactar a los autores para solicitar los datos faltantes y actualmente estamos a la espera de respuestas. Estudios pendientes de clasificación (*Studies awaiting classification*) en el anexo nº 6.

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos
Las posibles fuentes de sesgo se ilustran en la Figura 2.



Asignación
El estudio incluido se declaró como aleatorizado; sin embargo, no se proporcionaron detalles sobre el método de aleatorización. La metodología de ocultamiento de la asignación no fue descrita por los autores. La escasa información dificultó la evaluación del riesgo de sesgo.

Enmascaramiento (cegamiento)
Li 2002n et al. declararon que su estudio fue doble ciego, pero no se entregaron detalles adicionales.

Datos de desenlaces incompletos
Se informó la deserción y la pérdida durante el seguimiento, incluyendo las razones específicas del abandono. Sin embargo, no se indicó cómo se abordaron estas pérdidas en el análisis.

Reporte selectivo
Todos los desenlaces predefinidos fueron correctamente informados por Li 2002 et al.[254]

Otras posibles fuentes de sesgo
No se detectaron otras fuentes potenciales de sesgo.

Análisis de Certeza de la Evidencia

En la comparación entre clozapina y quetiapina se evaluaron siete desenlaces clínicamente relevantes predefinidos; en los casos en que no fue posible disponer del desenlace exacto, se utilizó el más cercano en términos de significado clínico. Los resultados sugieren que la clozapina probablemente aumenta de manera importante el riesgo de estreñimiento y puede incrementar el riesgo de somnolencia e hipersalivación, mientras que la evidencia sobre aumento de peso, disminución de glóbulos blancos e insomnio es muy incierta debido a la baja o muy baja certeza. En cuanto a la mejoría clínica global medida como reducción significativa de síntomas psicóticos, la clozapina puede producir poca o ninguna diferencia frente a quetiapina. En conjunto, estos hallazgos indican que, aunque la clozapina puede asociarse con mayores efectos adversos gastrointestinales y de somnolencia, no se identifican diferencias claras en la eficacia sobre los síntomas psicóticos. La decisión clínica de preferir clozapina o quetiapina debe considerar el balance entre la incertidumbre en la eficacia y los potenciales riesgos de seguridad, resaltando la necesidad de estudios de mayor calidad para guiar mejor la práctica clínica (Tabla nº 4).

Tabla nº 4: Resumen de hallazgos de clozapina versus quetiapina para la esquizofrenia y trastornos relacionados

Resultados	Efectos absolutos anticipados (IC del 95%)		Efecto relativo (IC del 95%)	Número de participantes (estudios)	Certeza	Lo que sucede
	Riesgo con quetiapina	Riesgos con la clozapina				
Número de participantes con aumento de peso significativo - a corto plazo	156 por 1.000	227 por 1.000 (80 a 636)	RR 1.45 (0,51 a 4,07)	63(1 ECA)	⊕◯◯◯ a,b muy bajo	No está claro si la clozapina aumenta el riesgo de ganancia de peso clínicamente relevante en comparación con la quetiapina, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Número de participantes con disminución significativa de glóbulos blancos - a corto plazo	0 por 1.000	0 por 1.000 (0 a 0)	RR 5.16 (0,26 a 103,27)	63(1 ECA)	⊕◯◯◯ a,b muy bajo	No sabemos si la clozapina incrementa el riesgo de disminución significativa de glóbulos blancos en comparación con la quetiapina, ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
Número de participantes con trastornos del sueño - Insomnio - corto plazo	31 por 1.000	11 por 1.000 (0 a 254)	RR 0,34 (0,01 a 8,13)	63(1 ECA)	⊕◯◯◯ a,b muy bajo	La evidencia es muy incierta acerca de que clozapina pueda reducir la incidencia de insomnio en comparación con quetiapina por que la certeza de la evidencia es muy baja.
Número de participantes con trastornos del sueño - Somnolencia - corto plazo	94 por 1.000	613 por 1.000 (202 a 1.000)	RR 6.54 (2,15 a 19,90)	63(1 ECA)	⊕⊕◯◯ a, c, d bajo	La clozapina podria aumentar notablemente el riesgo de somnolencia en comparación con la quetiapina, aunque la certeza de la evidencia es baja.
Número de participantes con constipación a corto plazo	63 por 1.000	645 por 1.000 (164 a 1.000)	RR 10.32 (2,63 a 40,50)	63(1 ECA)	⊕⊕◯◯ a,c,d bajo	La clozapina podría aumentar el riesgo de constipación en comparación con la quetiapina, aunque la certeza de la evidencia es baja.
Número de participantes con trastornos de la salivación - Hipersalivación - corto plazo	31 por 1.000	903 por 1.000 (131 a 1.000)	RR 28,90 (4,18 a 199,63)	63(1 ECA)	⊕⊕◯◯ a,b,d bajo	La clozapina podría incrementar considerablemente el riesgo de

						hipersalivación en comparación con la quetiapina, aunque la certeza de la evidencia es baja.
Cambio clínicamente importante: más del 50 % de reducción total de PANSS - a corto plazo	656 por 1.000	676 por 1.000 (479 a 958)	RR 1.03 (0,73 a 1,46)	63(1 ECA)	⊕◯◯◯ a,b muy bajo	La clozapina puede producir poca o ninguna diferencia en la mejoría de los síntomas psicóticos en comparación con la quetiapina, pero la certeza de la evidencia es muy baja.

[a]Se redujo un nivel por riesgo de sesgo; la mayor parte de la información proviene de estudios con riesgo incierto. Sesgo plausible que genera dudas sobre los resultados.

[b]Se degradó dos niveles por imprecisión; el tamaño de la muestra es menor que el número de pacientes generados mediante un cálculo de tamaño de muestra convencional.

[c]Se degradó un nivel para RR con un amplio intervalo de confianza.

[d]Se mejoró un nivel para obtener efectos grandes.

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo GRADE
Alta certeza: Estamos muy seguros de que el efecto real se acerca al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el efecto real sea cercano a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Baja certeza: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada; el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Comparación Clozapina versus Quetiapina

Desenlaces primarios

1. Estado global

No se reportaron datos.

2.Efectos adversos clínicamente importantes – metabólicos

a)Incremento de peso

Número de participantes con aumento de peso significativo

En un ensayo con 63 participantes y seguimiento a corto plazo, 227 por 1.000 pacientes tratados con clozapina presentaron aumento significativo de peso, frente a 156 por 1.000 con quetiapina (RR = 1,45; IC 95 %: 0,51 a 4,07). La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja, debido a riesgo de sesgo y a muy seria imprecisión (intervalos de confianza amplios y tamaño muestral insuficiente). Por lo tanto, la evidencia es muy incierta acerca de si clozapina aumenta el riesgo de ganancia de peso en comparación con quetiapina

Figura 3: Efectos adversos: metabólicos - nº de participantes con aumento de peso significativo.

b)Incremento de glucosa

Número de participantes con elevación significativa de glucosa

Ningún participante en el estudio de Li 2002 et al. presentó un incremento significativo de glucosa.

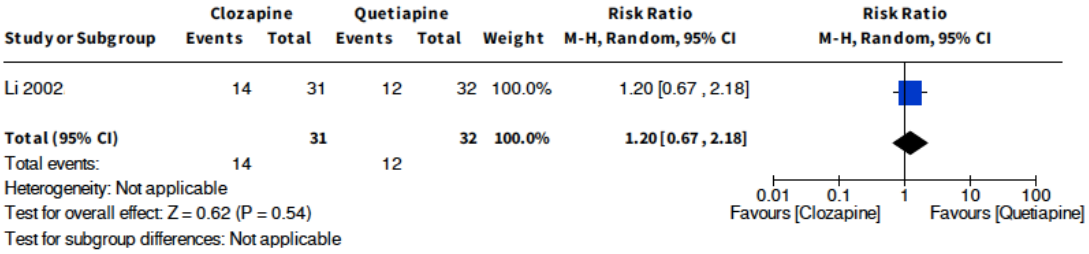


Figura 4: Efectos adversos: metabólicos - nº de participantes con elevación significativa de glucosa

Desenlaces secundarios

1.Estado global
No se reportaron datos.

2.Efectos adversos
Número de participantes con al menos un efecto adverso.
No se reportaron datos.

a)Efectos cardíacos

Número de participantes con taquicardia
En un ensayo con 63 participantes, la incidencia de taquicardia fue alta en ambos grupos: 45 % en los tratados con clozapina y 38 % en los tratados con quetiapina (RR = 1,20; IC 95 %: 0,67 a 2,18). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia

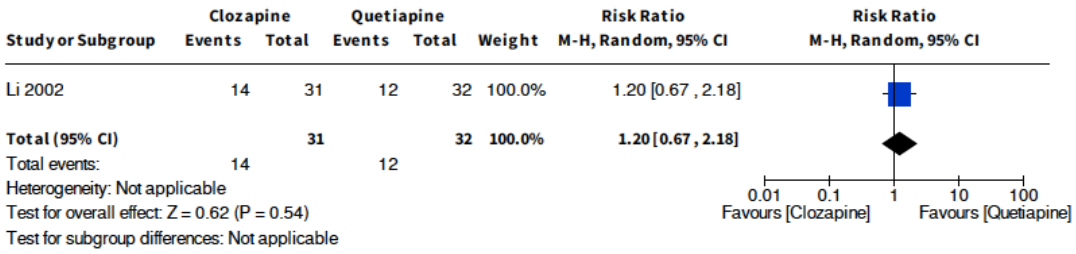


Figura 5: Efectos adversos: efectos cardíacos - nº de participantes con taquicardia

b)Trastornos del movimiento
Número de participantes con distonía
En un ensayo con 63 participantes, el 3 % de los pacientes tratados con clozapina presentó distonía, frente al 6 % en el grupo de quetiapina (RR = 0,52; IC 95 %: 0,05 a 5,41). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

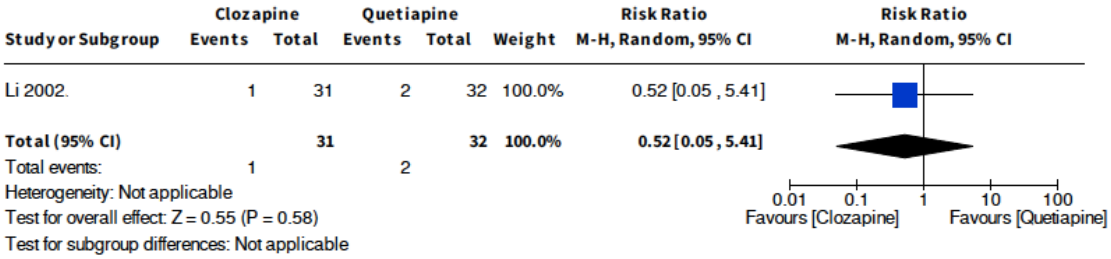


Figura 6: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - nº de participantes con distonía

Número de participantes con acatisia
Ningún participante reporto acatisia (N=63).

Número de participantes con temblor
En un ensayo con 63 participantes, el 6 % de los pacientes tratados con clozapina presentó temblor frente al 9 % en el grupo quetiapina (RR = 0,69; IC 95 %: 0,12 a 3,84). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

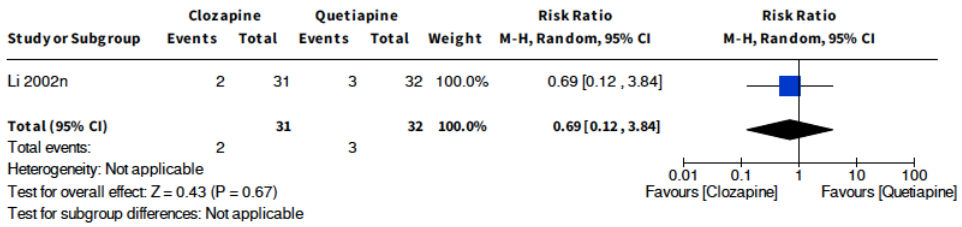


Figura 7: Efectos adversos: efectos extrapiramidales - nº de participantes con temblor

c) Incremento de los niveles de prolactina y efectos adversos asociados
No se reportaron datos.

d)Efectos hematológicos

Número de participantes con disminución significativa del recuento de glóbulos blancos

El estudio informó que el 6 % de los pacientes tratados con clozapina presentaron una disminución en el recuento de glóbulos blancos, frente a ninguno en el grupo quetiapina. Esto corresponde a una diferencia absoluta de 60 casos más por cada 1.000 pacientes tratados con clozapina (IC 95 %: desde 19 menos hasta 1.000 más), con un riesgo relativo de 5,16 (IC 95 %: 0,26 a 103,27). La evidencia es muy incierta acerca de si clozapina aumenta el riesgo de disminución de leucocitos en comparación con quetiapina.

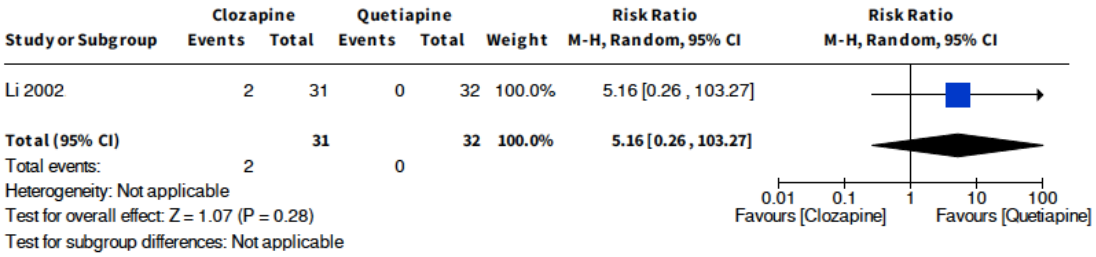


Figura 8: Efectos adversos: efectos hematológicos – nº de participantes con disminución significativa del recuento de glóbulos blancos

e)Trastornos del sueño

Número de participantes con somnolencia o sedación

Para somnolencia, los datos provienen de un ensayo clínico aleatorizado con 63 participantes. En el grupo de quetiapina, 94 de cada 1.000 participantes presentaron somnolencia, mientras que en el grupo de clozapina la estimación fue de 613 por cada 1.000 (IC 95%: 202 a 1.000). Esto corresponde a un aumento absoluto de aproximadamente 519 casos adicionales por cada 1.000 participantes (IC 95%: 108 a 906 más). La certeza de la evidencia fue calificada como baja debido a limitaciones en el

diseño de los estudios (riesgo de sesgo), imprecisión del efecto por el reducido tamaño muestral y amplitud del intervalo de confianza, aunque se consideró una mejora en la certeza por el tamaño del efecto observado.

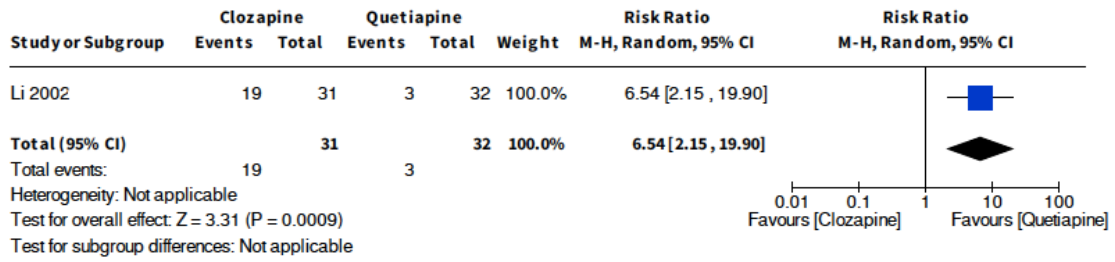


Figura 9: Efectos adversos: transtornos del sueño - nº de participantes con somnolencia

Número de participantes con insomnio

En cuanto a insomnio, en el grupo de quetiapina, 31 de cada 1.000 participantes presentaron insomnio, mientras que en el grupo de clozapina la estimación fue de 11 por cada 1.000 (IC 95%: 0 a 254). Esto representa una diferencia absoluta de 20 casos menos por cada 1.000 participantes, aunque con un intervalo de confianza que incluye desde una reducción importante hasta un aumento considerable (31 menos a 223 más). La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja, principalmente por riesgo de sesgo y por la imprecisión considerable de los resultados, lo que impide establecer conclusiones firmes sobre el efecto de la intervención en este desenlace.

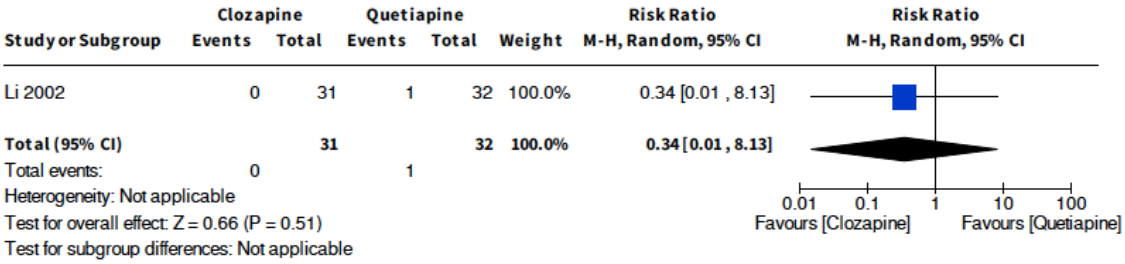


Figura 10: Efectos adversos: trastornos del sueño - nº de participantes con insomnio

f)Trastornos de la salivación

Número de participantes con hipersalivación

En cuanto a hipersalivación a corto plazo, también con base en un único ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 63 participantes, en el grupo de quetiapina 31 de cada 1.000 presentaron el desenlace, mientras que en el grupo de clozapina la estimación fue de 903 por cada 1.000 (IC 95%: 131 a 1.000). Esto corresponde a un incremento absoluto de 872 casos más por cada 1.000 participantes (IC 95%: 100 a 969 más). La certeza de la evidencia fue calificada como baja, debido a riesgo de sesgo e imprecisión, aunque se aumentó un nivel por el tamaño del efecto.

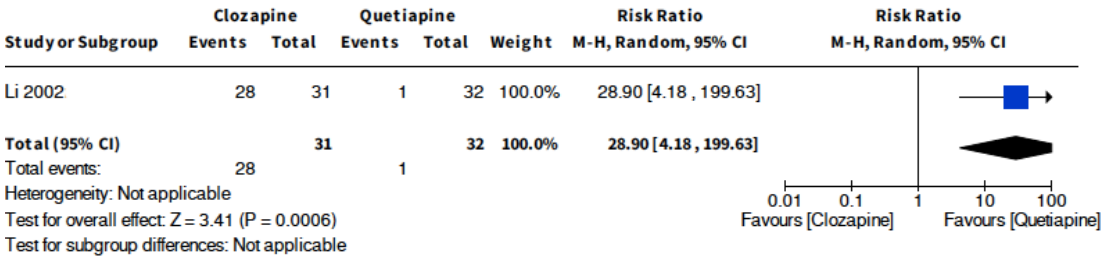


Figura 11: Efectos adversos: trastornos de salivación – nº de participantes con hipersalivación

Número de participantes con sequedad bucal
Ningún participante del grupo con clozapina presentó sequedad bucal, mientras que en el grupo con quetiapina la frecuencia fue del 6%. La estimación relativa fue un RR de 0,21 (IC 95%: 0,01 a 4,13). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

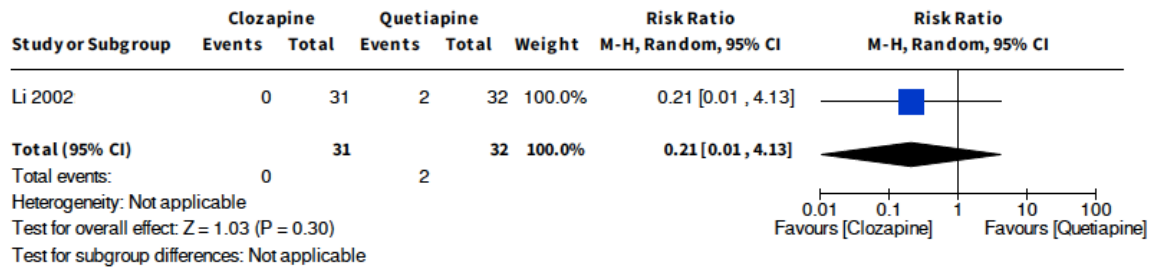


Figura 12: Eventos adversos – Problemas de salivación: Número de participantes con sequedad bucal

g)Convulsiones
No se reportaron datos.

h)Síndrome neuroléptico maligno
No se reportaron datos.

i)Tratornos gatrointestinales
Número de participantes con constipación
Para constipación, en el grupo quetiapina 63 de cada 1.000 participantes presentaron constipacion, mientras que en el grupo de clozapina la estimación fue de 645 por cada 1.000 (IC 95%: 164 a 1.000). Esto representa un aumento absoluto de 582 casos adicionales por cada 1.000 participantes (IC 95%: 101 a 937 más). La certeza de la evidencia fue calificada como baja, debido a riesgo de sesgo, gran amplitud del intervalo de confianza e imprecisión; sin embargo, se consideró un aumento por el tamaño del efecto observado.

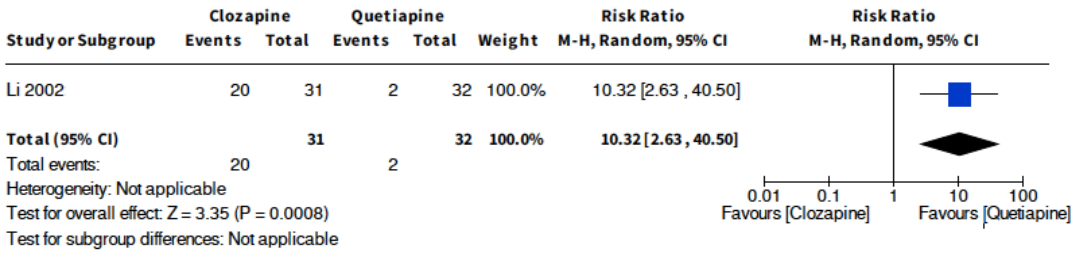


Figura 13: Efectos adversos: trastornos gastrointestinales – nºde participantes con constipación

j)Puntuación media final o de cambio en las escalas generales o específicas de efectos adversos
No se reportaron datos.

k) Muerte: por cualquier causa o suicidio
No se reportaron datos.

3. Estado mental

General

Número de participantes con un cambio clínicamente importante en el estado mental general (según lo definido por cada estudio): Reducción mayor al 50% en la puntuación total de la escala PANSS

Para el desenlace de cambio clínicamente importante en la escala PANSS (reducción >50% en el puntaje total) a corto plazo, el mismo ensayo clínico (63 participantes) mostró que, en el grupo control, 656 de cada 1.000 alcanzaron esta mejoría, comparado con 676 por cada 1.000 en el grupo de intervención (IC 95%: 479 a 958). Esto significa un incremento absoluto de solo 20 casos adicionales por cada 1.000 participantes (IC 95%: 177 menos a 302 más). La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja, debido a riesgo de sesgo e imprecisión muy importante.

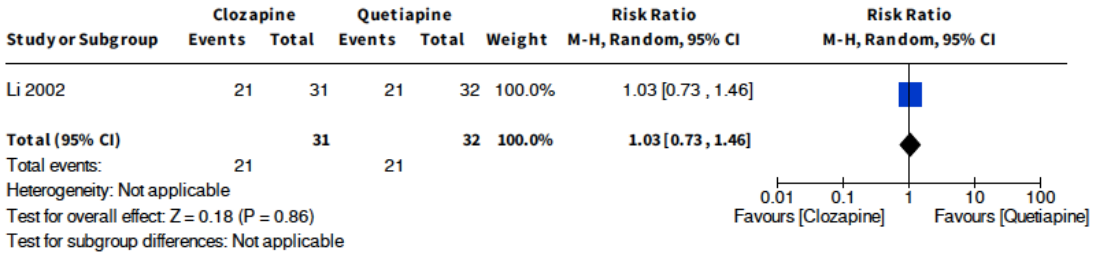


Figura 14: Estado mental: nºde participantes con un cambio clínicamente importante en la escala PANSS

Puntuación media en la escala PANSS al final del seguimiento

La puntuación final fue muy similar en ambos grupos de tratamiento (DM -0,70; IC 95%: -7,99 a 6,59). Este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, por lo que no se estableció un juicio sobre la certeza de la evidencia.

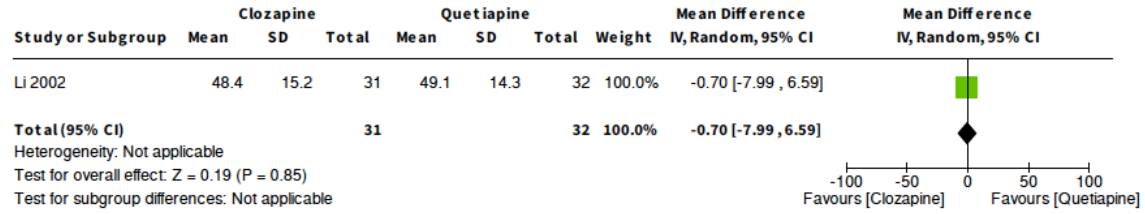


Figura 15: Estado mental: Puntuación media en la escala PANSS al final del segu**imiento** (puntaje alto= pobre)

Síntomas Específicos (por ejemplo, síntomas positivos, negativos, cognitivos, afectivos)

No se reportaron datos.

4. Abandonos temprano del estudio

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por cualquier motivo

La única razón reportada para el abandono anticipado del estudio fue debido a efectos adversos. Un 6% de los participantes que tomaban clozapina y ninguno de los que tomaban quetiapina abandonaron el estudio de forma anticipada por cualquier motivo (RR 5,16; IC 95%: 0,26 a 103,27; participantes = 63; estudios = 1), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

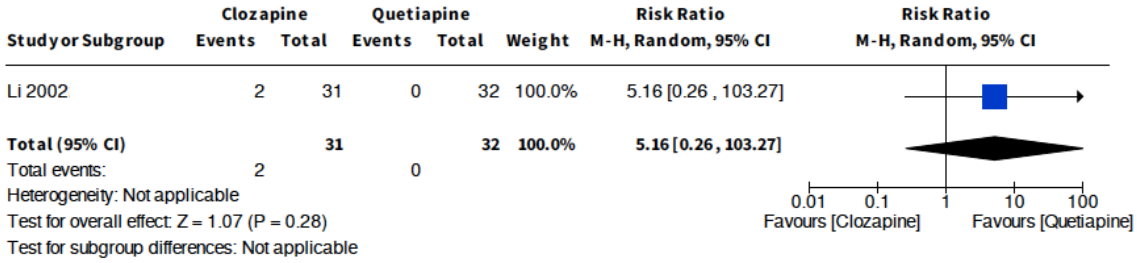


Figura 16: Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por cualquier motivo

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por efectos adversos

La única razón reportada para el abandono anticipado fue la presencia de efectos adversos. La proporción de abandonos fue mayor en el grupo con clozapina en donde el 6% de los participantes abandonaron el estudio de forma anticipada, mientras que ninguno en el grupo con quetiapina lo hizo. La estimación relativa fue un RR de 5,16 (IC 95%: 0,26 a 103,27).

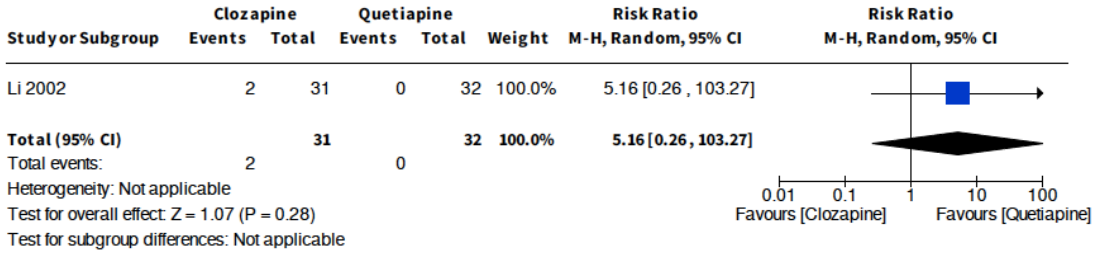


Figura 17: Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por efectos adversos

Número de participantes que abandonaron temprano el estudio por ineficacia
Ningún participante abandonó el estudio por esta razón.

5. Funcionamiento
No se reportaron datos.

6. Calidad de vida
No se reportaron datos.

7. Satisfacción con el tratamiento
No se reportaron datos.

8. Uso de servicios
No se reportaron datos.

Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

No fue posible realizar análisis de subgrupos ni explorar la heterogeneidad, debido a que únicamente un estudio cumplió con los criterios de inclusión de esta revisión. En consecuencia, sus resultados se presentan de manera descriptiva.

Análisis de sensibilidad

No fue posible llevar a cabo análisis de sensibilidad, dado que únicamente un estudio cumplió con los criterios de inclusión de esta revisión. En consecuencia, los resultados se presentan de forma descriptiva.

Sesgo de publicación
No fue posible evaluar el sesgo de debido a que solo un estudio cumplió con los criterios de inclusión para esta revisión.

Evento adverso	Clozapina vs. Risperidona	Clozapina vs. Quetiapina	Clozapina vs. Olanzapina
Hipersalivación	Mayor con clozapina	Mayor con clozapine (bajo)	Mayor con clozapina
Sedación	Mayor con clozapina	Mayor con clozapine (bajo)	No hay diferencias claras
Insomnio	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras (muy bajo)	No hay diferencias claras
Convulsiones	Mayor con clozapina	-	No hay diferencias claras
Constipación	Mayor con clozapina	Mayor con clozapine (bajo)	Mayor con clozapina
Eventos cardíacos	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras
Aumento de lípidos	No hay diferencias claras (bajo)	No hay diferencias claras	Mayor con clozapina (triglicéridos)
Aumento de glucosa	No hay diferencias claras (bajo)	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras
Aumento de peso	Mayor con clozapina	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras (muy bajo)
Incremento de prolactina	Menor con clozapina	No hay diferencias claras	Menor con clozapina
Leucopenia / neutropenia	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras (muy bajo)
Trastornos del movimiento	Menor con clozapina	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras
Efectos cardíacos	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras	No hay diferencias claras

Nota: La certeza de la evidencia se presenta únicamente para aquellos desenlaces en los que estuvo disponible una evaluación formal mediante el enfoque GRADE. Para el resto de desenlaces, no se realizó una evaluación formal de certeza, por lo que los hallazgos deben interpretarse con cautela

Tabla nº 6: Resumen de los hallazgos observadas en forest plot en relación a incidencia de efectos adversos encontrados en las comparaciones de clozapina vs otros antipsicóticos atípicos.

.

DISCUSIÓN

El análisis entre clozapina comparado a quetiapina, risperidona y olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia, revela que no existen diferencias sustanciales en eficacia, la diferencia principal entre estos fármacos es en relación a la tolerabilidad y perfil de eventos adversos. Además, existen importantes vacíos en la literatura respecto a resultados centrados en el paciente [255].

La clozapina ha sido reconocida desde hace décadas como el tratamiento más eficaz para la esquizofrenia resistente a tratamiento, es decir, aquella que no responde adecuadamente a al menos dos antipsicóticos diferentes administrados en dosis terapéuticas durante un tiempo suficiente.

Desde la publicación del influyente estudio de Kane y colaboradores en 1988 [144], que evidenció la eficacia superior de la clozapina en pacientes con esquizofrenia refractaria, este fármaco ha conservado su lugar como la principal opción terapéutica en estos casos. Este reconocimiento se ha visto respaldado a lo largo del tiempo por múltiples estudios y por su inclusión en guías clínicas de referencia a nivel internacional [8, 175, 256, 257], posicionándola como el estándar de oro en este subgrupo clínico.
Uno de los aspectos más relevantes de la clozapina, y que la distingue del resto de los antipsicóticos, es su capacidad demostrada para reducir el riesgo de suicidio. Este beneficio clínico fue claramente documentado en el estudio InterSePT [258] donde se comparó clozapina con olanzapina en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que presentaban riesgo suicida. Los resultados mostraron una reducción significativa en los intentos de suicidio y en las hospitalizaciones por ideación suicida en el grupo tratado con clozapina. Esta evidencia condujo a que la FDA aprobara su uso con una indicación específica para la prevención del suicidio, lo que refuerza su valor clínico en este contexto.
Considerando que aproximadamente un 5% de las personas con esquizofrenia fallece por suicidio a lo largo de su vida [259], el impacto potencial de la clozapina en la reducción de mortalidad es altamente significativo. De manera notable, la clozapina no solo ha mostrado una eficacia superior en pacientes con esquizofrenia resistente, sino que también se ha asociado con una reducción significativa de la mortalidad global en comparación con otros antipsicóticos, según un estudio poblacional a gran escala realizado en Finlandia [260].

Pese a su eficacia, su uso está limitado por un perfil de efectos adversos que requiere vigilancia estricta. Entre ellos destacan la agranulocitosis (con incidencia aproximada del 0.9%) con una mayor ocurrencia durante los primeros meses de tratamiento y una reducción significativa del riesgo con el paso del tiempo [261, 262].Durante muchos años, la prescripción de clozapina ha sido limitada , requiriendo un periódico monitoreo de recuento de glóbulos blancos para su dispensación.

Esto es lo que principalmente motivó a buscar otras alternativas de fármacos con igual eficacia pero con un mejor perfil de eventos adversos. Es así como surgieron los otros antipsicóticos atípicos como lo es la risperidona, olanzapina y quetiapina con la promesa de al menos igual eficacia pero con un perfil de eventos adversos mas favorables. Si bien estos medicamentos varían en cuanto a su eficacia, ninguno presenta el mismo riesgo de trastornos hematológicos graves que la clozapina [263]. No obstante, su uso se ha asociado con una amplia gama de efectos adversos, entre los que destacan el aumento de peso, diabetes, dislipidemia, entre otros [264, 265].

A pesar de la abundante literatura disponible, la revisión comparativa más relevante —realizada hace más de una década [9] no logró establecer diferencias concluyentes en la eficacia entre la clozapina y estos antipsicóticos atípicos, debido principalmente a las altas tasas de abandono y a la prevalencia de estudios a corto plazo. Estas limitaciones comprometieron la solidez y la generalización de sus hallazgos. Considerando la naturaleza crónica de la esquizofrenia y la disponibilidad de nueva evidencia, resulta oportuno como necesario, actualizar esta revisión sistemática para abordar de manera rigurosa y actualizada esta brecha aún no resuelta. A diferencia del estudio original, esta actualización ha incorporado exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, con el objetivo de aumentar el rigor y la fiabilidad de los hallazgos, y proporcionar una base de evidencia actualizada y sólida para la toma de decisiones clínicas.

Eficacia de la comparación de clozapina vs risperidona, olanzapina y quetiapina

Clozapina vs risperidona

En términos de eficacia, la evidencia sugiere que clozapina podría aumentar la probabilidad de lograr una mejoría clínicamente importante en el estado global evaluada por CGI, sin embargo la certeza de la evidencia es baja, lo que genera incertidumbre respecto a la verdadera magnitud del efecto. La escala de Impresión Clínica Global (CGI) fue seleccionada como desenlace primario debido a su amplio uso, facilidad de interpretación y consistencia metodológica entre los distintos ensayos [202, 203].

La clozapina podría ofrecer una modesta mejora en el estado global de los pacientes con esquizofrenia, medida a través de la escala CGI-S, especialmente en el corto plazo. Esta observación refuerza su posible utilidad en el manejo de casos graves [266], aunque la certeza de la evidencia para este desenlace específico no ha sido evaluada.

Es importante destacar que la recaída no fue evaluada en los ensayos incluidos, a pesar de su relevancia clínica, ya que estudios observacionales sugieren que la clozapina reduce el riesgo de recaída [267], un desenlace asociado al agravamiento de los síntomas, el deterioro del funcionamiento y una menor calidad de vida [268].

Con el objetivo de explorar posibles diferencias en dominios sintomáticos específicos, se evaluaron desenlaces secundarios como el estado mental general y las subescalas de síntomas. Los resultados no mostraron diferencias claras entre clozapina y risperidona en estos desenlaces. La certeza de la evidencia para estas comparaciones no ha sido evaluada, por lo que los hallazgos deben interpretarse con cautela.

El abandono del tratamiento debido a ineficacia es un desenlace relevante para evaluar la efectividad en la práctica clínica. En este sentido, los pacientes tratados con clozapina presentaron tasas más bajas de abandono temprano por esta causa en comparación con risperidona, lo que concuerda con hallazgos previos. Esta observación podría sugerir una mayor efectividad de la clozapina en personas con esquizofrenia [123, 175]. Sin embargo, dado que la certeza de la evidencia no ha sido evaluada para este desenlace, y que otros desenlaces relacionados con la eficacia, como el estado mental y la mejoría neurocognitiva, mostraron resultados poco concluyentes, se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos.

En conjunto, la evidencia disponible respalda el posible valor terapéutico de la clozapina, particularmente en contextos clínicos complejos o en personas con esquizofrenia grave. Los hallazgos ofrecen una base relevante para comprender comparativamente el perfil de eficacia de la clozapina frente a risperidona. Esta información puede ser útil para orientar decisiones clínicas en contextos

donde los datos de alta certeza son limitados, y resalta la importancia de futuras investigaciones que profundicen en estos resultados mediante evaluaciones sistemáticas de certeza

Clozapina vs olanzapina

En cuanto a los desenlaces secundarios de eficacia, se observó un hallazgo potencialmente relevante: olanzapina mostró una mayor mejoría en los síntomas negativos de la esquizofrenia, medida por la subescala negativa de la PANSS, tanto en el análisis a corto plazo como en el global. Este resultado no fue evaluado con el enfoque GRADE, por lo que debe interpretarse con cautela. No obstante, adquiere relevancia clínica dada la naturaleza refractaria de los síntomas negativos —como el aplanamiento afectivo, la anhedonia y el retraimiento social— y su impacto en el funcionamiento a largo plazo [269].

Nuestros hallazgos difieren parcialmente de la evidencia previa, como la metanálisis de Souza et al. (2013) [257], que informó una mayor eficacia de la clozapina tanto para los síntomas positivos como negativos, aunque dicho análisis incluyó menos estudios y con tamaños muestrales menores. Estudios más recientes, sin embargo, sugieren una eficacia comparable entre clozapina y olanzapina en el tratamiento de síntomas negativos, tanto en poblaciones resistentes como no resistentes al tratamiento [118, 175].

El efecto observado en nuestro análisis fue impulsado principalmente por ensayos realizados a corto plazo, sin heterogeneidad estadística ($I^2 = 0\%$). Aunque los estudios individuales de mayor tamaño no mostraron diferencias claras entre clozapina y risperidona, la dirección del efecto fue consistente, respaldando el resultado global. Es relevante señalar que el único estudio que asoció a clozapina con una mayor mejora en la puntuación de la escala de síntomas negativos PANSS, utilizó altas dosis de olanzapina, lo cual es coherente con hallazgos previos que sugieren que podrían ser necesarias dosis más elevadas para lograr eficacia en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento [270].

En conjunto, estos hallazgos podrían sugerir una ventaja modesta de olanzapina sobre clozapina en el tratamiento de los síntomas negativos en contextos de corto plazo. No obstante, debido a que la certeza de la evidencia no fue evaluada y existen factores clínicos que podrían haber influido en los resultados —como la resistencia al tratamiento de los participantes y la variabilidad en las dosis administradas—, se requiere mayor investigación para confirmar estos efectos con mayor confianza. Por otro lado, otros desenlaces que también abordaron el dominio de la sintomatología negativa, pero evaluados con escalas distintas a la subescala negativa de la PANSS, no mostraron diferencias claras entre clozapina y olanzapina. Estos desenlaces tampoco fueron evaluados utilizando el enfoque GRADE, por lo que las conclusiones que se pueden extraer de estos datos son inciertas y no definitivas

.

Además, no se observaron diferencias claras entre clozapina y olanzapina en el manejo del estado mental general ni de los síntomas positivos, lo que sugiere que ambas intervenciones podrían tener una eficacia similar en estos dominios. Este hallazgo es consistente con estudios previos [123, 177, 191], que no mostraron diferencias claras, y cuyos resultados no excluyen la posibilidad de un efecto modesto. Dado que la certeza de la evidencia no fue evaluada formalmente, estos resultados deben interpretarse con precaución. En este contexto, la elección entre clozapina y olanzapina podría

depender más de las características clínicas individuales del paciente y de su perfil de efectos adversos que de diferencias sustanciales en eficacia.

Clozapina vs quetiapina

Esta comparación se basó en un único ensayo clínico que cumplió con los criterios de inclusión de la revisión. En relación con el estado mental, evaluado mediante la escala PANSS, no se observaron diferencias claras entre clozapina y quetiapina, lo que podría indicar una eficacia similar de ambos fármacos para la atenuación de los síntomas generales de la esquizofrenia en el corto plazo. Sin embargo, dado que la certeza de la evidencia no fue evaluada formalmente y que la conclusión se apoya en un solo estudio, la confianza en estos resultados es limitada. Este hallazgo es coherente con la versión anterior de esta revisión [9], que incluyó también estudios abiertos.
Cabe señalar que la versión previa de esta revisión reportó una posible diferencia a favor de quetiapina en la mejoría de los síntomas negativos, basada en el metanálisis de dos ensayos clínicos. No obstante, la certeza de esa evidencia no fue evaluada, y las estimaciones se basaron en un número limitado de estudios. En el ensayo incluido en esta actualización, los síntomas no fueron evaluados de manera dimensional, lo que restringe la capacidad para explorar diferencias específicas en dominios sintomáticos como los síntomas negativos.
Desde una perspectiva teórica, el perfil farmacológico de quetiapina podría justificar un potencial beneficio en los síntomas negativos, además de su efecto sobre los síntomas positivos. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido confirmada mediante evidencia de alta certeza, por lo que se requieren estudios adicionales que utilicen medidas dimensionales específicas para evaluar este dominio con mayor precisión [271].

Esta revisión sistemática, aunque limitada por la inclusión de un único ensayo clínico que cumplió con los criterios metodológicos establecidos, ofrece una síntesis transparente del estado actual de la evidencia disponible sobre la comparación entre clozapina y quetiapina. Si bien los hallazgos deben interpretarse con cautela, subrayan la necesidad urgente de estudios adicionales que permitan establecer conclusiones más sólidas y generalizables, incorporando desenlaces relevantes de eficacia.

Eventos adversos

Efectos metabólicos

El tratamiento con antipsicóticos atípicos se ha asociado consistentemente con efectos adversos metabólicos, incluyendo ganancia de peso, dislipidemia y alteraciones en la glucemia, lo que contribuye significativamente al riesgo cardiovascular en personas con esquizofrenia [204, 205].

Clozapina vs risperidona
En relación con el desenlace de ganancia de peso, esta revisión encontró que el uso de clozapina se asoció con un mayor aumento de peso en comparación con risperidona, tanto en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento como en aquellos sin resistencia documentada
Aunque la certeza de la evidencia no fue evaluada formalmente, la dirección y magnitud del efecto observadas son coherentes con el perfil metabólico ampliamente reconocido de la clozapina.
Este hallazgo podría tener implicancias clínicas relevantes, dado el impacto negativo del aumento de peso inducido por antipsicóticos sobre la salud general de las personas con esquizofrenia, incluyendo

el mayor riesgo de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular [204, 272, 273]. Además, este aumento de peso puede contribuir al riesgo de no adherencia o abandono del tratamiento en personas con trastornos del espectro esquizofrénico [274], lo que refuerza la necesidad de priorizar las consideraciones metabólicas al momento de seleccionar un antipsicótico.
Si bien risperidona podría tener un perfil metabólico relativamente más favorable que clozapina, no está exenta de riesgo en cuanto a la ganancia de peso [175, 275]. En ausencia de una evaluación formal de la certeza de la evidencia, estos posibles efectos adversos deben considerarse con atención en la práctica clínica. Un enfoque razonable podría incluir monitoreo regular y la implementación de estrategias preventivas como intervenciones sobre el estilo de vida, y, cuando esté clínicamente justificado, el uso de tratamientos farmacológicos complementarios.

En cuanto a otros efectos metabólicos, se observó una posible ventaja de risperidona frente a clozapina en relación con los niveles de glucosa y colesterol total. Sin embargo, estas diferencias fueron pequeñas y su relevancia clínica es incierta. Si bien los hallazgos son consistentes con literatura previa que sugiere que risperidona podría tener una menor carga metabólica que clozapina [204]. La evidencia disponible es limitada y proviene de un único estudio para cada desenlace. Por lo tanto, los efectos metabólicos diferenciales entre clozapina y risperidona —en particular sobre el perfil lipídico completo y la glucemia— requieren ser investigados con mayor rigurosidad.

En conjunto, los hallazgos disponibles resaltan la importancia de considerar el perfil metabólico de los antipsicóticos al tomar decisiones terapéuticas en personas con esquizofrenia, particularmente en el contexto de tratamientos a largo plazo. Si bien clozapina continúa siendo una opción relevante en casos de esquizofrenia resistente, sus potenciales efectos metabólicos —incluyendo mayor ganancia de peso y posibles alteraciones lipídicas— podrían ser clínicamente relevantes. Estos efectos deben sopesarse frente a alternativas como risperidona, que podría tener un perfil metabólico más favorable, aunque posiblemente con menor eficacia en algunos subgrupos de pacientes.

Dado que la certeza de la evidencia fue baja o no evaluada para varios desenlaces metabólicos incluidos en esta revisión, la confianza en estos hallazgos es limitada y deben interpretarse con precaución. La elección del tratamiento debe basarse en una evaluación integral del paciente, considerando comorbilidades, riesgos individuales, preferencias y tolerabilidad esperada.

Estos resultados también subrayan la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención, monitoreo y manejo de los efectos adversos metabólicos en la práctica clínica, así como de fomentar investigaciones futuras que aborden estos desenlaces con mayor rigor metodológico, calidad de evidencia y aplicabilidad clínica. Un enfoque personalizado y centrado en la persona será clave para avanzar hacia tratamientos más seguros y eficaces en el contexto de los trastornos del espectro esquizofrénico

Clozapina vs olanzapina

En relación con los efectos metabólicos, tanto la clozapina como la olanzapina se asociaron con una ganancia de peso significativa, sin que se observaran no hay una diferencia clara entre entre ambos fármacos en cuanto a la proporción de participantes que experimentaron aumentos sustanciales en el peso corporal [175, 275, 276], lo cual es coherente con estudios previos que también han reportado efectos metabólicos comparables entre estos antipsicóticos.

La evidencia actual respalda que tanto la clozapina como la olanzapina pueden inducir cambios relevantes en parámetros como el peso, los lípidos y la glucosa [204, 277]. Aunque el número de estudios incluidos fue limitado, algunos resultados indican que la clozapina podría estar asociada con un mayor aumento en los niveles de triglicéridos en comparación con la olanzapina. Sin embargo, este desenlace no fue evaluado utilizando el enfoque GRADE, por lo que existe una considerable incertidumbre respecto al efecto real. El impacto diferencial sobre el colesterol total no fue claro. La certeza de la evidencia para estos desenlaces al no haber sido sido evaluada, limita la confianza en las conclusiones.

En conjunto, la escasez de datos disponibles sobre desenlaces metabólicos específicos —como el perfil lipídico completo y la glicemia— destaca la necesidad de estudios adicionales, diseñados con mayor rigor metodológico, que permitan clarificar y caracterizar con mayor precisión los efectos adversos metabólicos de estos antipsicóticos.

En resumen, la evidencia sugiere que tanto clozapina como olanzapina podrían estar asociadas con efectos metabólicos relevantes, particularmente en términos de ganancia de peso y alteraciones en parámetros bioquímicos como lípidos y glucosa. Aunque algunos datos indican que clozapina podría inducir un mayor aumento en los niveles de triglicéridos, la certeza de la evidencia para estos desenlaces no fue evaluada, lo que limita la confianza en los hallazgos y genera incertidumbre sobre la verdadera magnitud del efecto.

Esta información podría ser relevante para la práctica clínica, donde la elección de un antipsicótico no solo debe considerar la eficacia terapéutica, sino también el potencial impacto metabólico a largo plazo. Se requieren estudios adicionales que aborden estos desenlaces con mayor rigor y permitan informar mejor la toma de decisiones compartidas.

Clozapina vs quetiapina

Este ensayo evaluó el efecto de clozapina y quetiapina sobre la ganancia de peso y los niveles de glucosa. No se observaron diferencias importantes en la ganancia de peso entre ambos grupos, y ninguno de los participantes presentó elevaciones en los niveles de glucosa durante el seguimiento. No obstante, los resultados mostraron una posible tendencia a favor de quetiapina en cuanto a una menor ganancia ponderal. Si bien este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, lo que limita la confianza en los hallazgos, estos resultados son consistentes con evidencia previa que sugiere que quetiapina podría tener un perfil metabólico relativamente más favorable que clozapina [275, 278, 279]. A pesar de ello, se requiere evidencia adicional de mayor calidad metodológica y con evaluación formal de certeza para confirmar estos posibles efectos diferenciales.

Aunque los resultados de este único estudio no mostraron diferencias importantes entre clozapina y quetiapina en cuanto a ganancia de peso ni alteraciones en los niveles de glucosa, se observó una posible tendencia a favor de quetiapina, con un menor incremento ponderal. Este hallazgo, aunque limitado por el tamaño muestral y la falta de evaluación formal de la certeza de la evidencia, es consistente con estudios previos que han reportado un perfil metabólico potencialmente más favorable para quetiapina en comparación con clozapina.

Sin embargo, la escasez de estudios comparativos directos, sumada a la imprecisión inherente a los datos disponibles, impide establecer conclusiones firmes. En este contexto, se hace necesario contar

con investigaciones adicionales que evalúen estos desenlaces con mayor rigor metodológico y representatividad clínica, especialmente en poblaciones vulnerables, donde la tolerabilidad a largo plazo constituye un factor crítico para la adherencia y efectividad del tratamiento.

Es importante señalar el creciente uso fuera de indicación, los reportes de uso inapropiado y el potencial de abuso de quetiapina, incluyendo su utilización para trastornos del sueño y síntomas de abstinencia a sustancias, lo que plantea preocupaciones significativas en términos de seguridad, especialmente considerando sus riesgos cardiometabólicos [280]. En este contexto, la evidencia limitada e inconclusa identificada en nuestra revisión sistemática refuerza la necesidad de precaución y subraya la urgente demanda de estudios comparativos rigurosos que orienten prácticas de prescripción seguras y adecuadas.

Efectos Cardíacos

Desde una perspectiva clínica, la comparación entre clozapina y otros tres antipsicóticos atípicos en relación con eventos adversos cardíacos no mostró diferencias aparentes de magnitud clínica, y no existe evidencia directa y robusta proveniente de ensayos clínicos controlados recientes que los compare de manera específica. Este desenlace ha sido escasamente estudiado, ya que pocos estudios lo consideran explícitamente entre sus desenlaces principales. En aquellos que sí lo evalúan, no se especifica claramente el tipo de evento cardíaco observado. Solo en la comparación con quetiapina, el estudio de Li 2002 [254] reporta la incidencia específica de taquicardia, la cual fue alta y sin una diferencia clara entre ambos grupos de tratamiento en un ensayo pequeño y de corta duración realizado en China.
La creciente evidencia ha resaltado los riesgos cardiovasculares asociados al uso de antipsicóticos, en particular la prolongación del intervalo QTc [118, 279, 281]. Además, se ha observado que las personas con esquizofrenia presentan un mayor riesgo y mortalidad por enfermedades cardíacas [206], lo cual podría atribuirse tanto a factores propios de la enfermedad como a hábitos de vida poco saludables. No obstante, el uso de antipsicóticos también contribuye directamente a este riesgo, existiendo evidencia que vincula su utilización con eventos cardíacos adversos. La clozapina, en particular, se ha asociado con efectos como la miocarditis inducida por fármacos [282], lo que ha llevado a la suspensión del tratamiento en numerosos casos.

Un estudio observacional basado en la base de datos del sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS) titulado *Cardiotoxicity induced by various antipsychotics* [283] mostró que la clozapina evidenció un perfil de cardiotoxicidad marcado, con una mayor concentración de señales asociadas a miocardiopatía, enfermedad isquémica del corazón y arritmias. En el caso de la olanzapina, aunque inicialmente no se relacionaba con insuficiencia cardíaca, el análisis detallado del espectro reveló siete señales al respecto. De hecho, este fármaco presentó la mayor cantidad de indicios de insuficiencia cardíaca en comparación con los otros antipsicóticos, incluyendo prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes y arritmias cardíacas.

Por su parte, las señales asociadas a quetiapina se concentraron predominantemente en la prolongación del intervalo QT y la aparición de arritmias cardíacas, especialmente Torsades de Pointes. Un estudio basado en una base de datos del CICU en Michigan, que examinó el tratamiento del delirio en pacientes con condiciones cardiovasculares [284], encontró que la prolongación del QT fue más

frecuente con quetiapina que con olanzapina, aunque la incidencia fue baja en ambos casos. Estos hallazgos son consistentes con el metaanálisis en red de Leucht et al. (2013)[279].

Risperidona tampoco está exenta de efectos cardíacos, incluyendo la prolongación del QT y Torsades de Pointes. Algunos estudios sugieren que la olanzapina podría ser el antipsicótico más seguro desde el punto de vista cardíaco. En contraste, risperidona, quetiapina y clozapina con potencial de producir prolongación de QT, siendo esta última la más preocupante debido a su asociación con eventos graves como miocarditis, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y taquicardia [285].

Esto subraya la importancia de implementar un monitoreo electrocardiográfico (ECG) rutinario, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o expuestos a medicamentos con un perfil de riesgo elevado[8, 286].

Ser requieren de más estudios para poder confirmar todos estos hallazgos y observaciones, en estudios primarios de mas alta calidad como ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes.

Síntomas extrapiramidales

Los síntomas extrapiramidales (SEP) constituyen un grupo de efectos adversos neurológicos que pueden aparecer durante el tratamiento con antipsicóticos. Estos incluyen parkinsonismo, acatisia, distonía aguda y discinesia tardía, y su aparición se relaciona principalmente con el grado de bloqueo dopaminérgico en estructuras subcorticales como los ganglios basales. Aunque los antipsicóticos atípicos fueron desarrollados con el propósito de reducir estos efectos en comparación con los antipsicóticos de primera generación, no están completamente exentos de producirlos, y su incidencia varía entre los distintos fármacos.

Si bien se trata de un desenlace clínico comúnmente reportado, existe una considerable variabilidad en la forma en que se evalúan los SEP. Algunos estudios utilizan escalas específicas, otros registran la incidencia de síntomas, y otros consideran el uso de medicación antiparkinsoniana como un indicador indirecto de su presencia.

En el presente estudio, al comparar clozapina con risperidona, se observó que el parkinsonismo fue más frecuente en el grupo tratado con clozapina. Sin embargo, la relevancia clínica de este hallazgo es difícil de interpretar, ya que fue evaluado mediante la escala ESRS utilizando una puntuación ≥1, sin proporcionar promedios ni medidas de dispersión, lo cual impide estimar la gravedad del síntoma. A pesar de ello, el menor uso de medicación antiparkinsoniana en el grupo clozapina sugiere que este fármaco podría inducir menos SEP en la práctica clínica, lo que es consistente con observaciones previas sobre risperidona [287]. No se observaron diferencias relevantes en otros SEP, y en general la incidencia de estos síntomas fue baja. Dado que la certeza de la evidencia no fue evaluada, no es posible establecer con confianza la magnitud ni la dirección del efecto observado en la evaluación de estos desenlaces.

Al comparar clozapina con olanzapina, no se observaron diferencias claras en la aparición de síntomas extrapiramidales ni en el uso de medicación antiparkinsoniana, lo que podría sugerir un riesgo similar entre ambos fármacos en relación con este tipo de eventos adversos. Sin embargo, la certeza de la evidencia no fue evaluada, por lo que existe incertidumbre respecto a la magnitud y confiabilidad de este efecto.

En la comparación con quetiapina, un único estudio evaluó tres síntomas motores específicos (acatisia, distonía y temblores), encontrando una frecuencia muy baja de efectos extrapiramidales en ambos grupos. Estos hallazgos coinciden con estudios previos que describen un bajo riesgo neurológico asociado a estos antipsicóticos atípicos. No obstante, dado que la evidencia proviene de datos limitados y no fue evaluada mediante el enfoque GRADE, estos resultados deben interpretarse con precaución.

En síntesis, no se observaron diferencias relevantes en la incidencia de SEP entre clozapina, olanzapina y quetiapina. Sin embargo, en el caso de risperidona, aunque la incidencia de SEP no difirió significativamente, sí se evidenció una mayor necesidad de medicación antiparkinsoniana, lo cual sugiere un perfil menos favorable en comparación con clozapina. Este hallazgo es coherente con lo reportado en algunos metaanálisis previos [276]. Sin embargo, la certeza de la evidencia no fue evaluada para este desenlaces, lo que introduce un grado de incertidumbre respecto a la magnitud del efecto

La clozapina ha mostrado de forma consistente ser el antipsicótico con menor riesgo de provocar SEP [118, 276]. Este perfil favorable podría explicarse por su baja afinidad por los receptores D_2 y su alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_2A. Por ello, clozapina suele considerarse una opción de elección en pacientes que han desarrollado SEP graves o discinesia tardía con otros tratamientos. Los hallazgos del presente estudio respaldan esta visión, ya que clozapina podría presentar mejor perfil neurológico que risperidona.

Este contraste puede deberse al hecho de que risperidona presenta una alta afinidad por los receptores D_2, y se ha observado que, a dosis superiores a 6 mg/día, el riesgo de SEP aumenta significativamente. Varios estudios han documentado una mayor incidencia de parkinsonismo, acatisia y rigidez muscular en pacientes tratados con risperidona, especialmente en adultos mayores o en personas con mayor vulnerabilidad neurológica[118]. Estas características limitan su uso en pacientes en los que la tolerabilidad motora es una preocupación prioritaria.

En cuanto a olanzapina, si bien en este estudio no mostraron diferencias claras en SEP en comparación con clozapina, se ha descrito que presenta una ocupación dopaminérgica mayor, lo que podría traducirse en un riesgo intermedio de SEP: menor que el de risperidona, pero algo más elevado que el de quetiapina o clozapina [288]. En la práctica clínica, suele ser bien tolerada desde el punto de vista motor, sobre todo cuando se utiliza en dosis bajas o moderadas [188].

Respecto a quetiapina, aunque los resultados del presente estudio no permiten emitir conclusiones sólidas por limitaciones metodológicas, la literatura científica señala que su riesgo de inducir SEP es muy bajo. Su afinidad moderada por los receptores D_2, junto con su rápida disociación, contribuyen a este efecto protector. Por ello, quetiapina suele considerarse una opción segura en pacientes con antecedentes de SEP o con alto riesgo de desarrollarlos [288]. Cabe señalar que los hallazgos del estudio aquí analizado no coinciden completamente con esta percepción, lo que podría atribuirse al tamaño muestral o al corto seguimiento.

Dado que los SEP presentan baja incidencia, su evaluación rigurosa en ensayos clínicos requiere muestras muy grandes, lo que no siempre es factible. En este sentido, los estudios observacionales de cohortes o basados en registros clínicos podrían complementar la evidencia disponible, permitiendo comparar los hallazgos de la práctica real con los obtenidos en entornos controlados.

En conclusión, aunque los antipsicóticos atípicos han supuesto un avance importante al reducir la incidencia de síntomas extrapiramidales, estos efectos adversos siguen presentes y continúan siendo un factor determinante al seleccionar el tratamiento. Por ello, se requiere una vigilancia activa, una selección terapéutica individualizada y ajustes regulares según los factores de riesgo de cada paciente [287].

Prolactina y efectos relacionados

La hiperprolactinemia es una reacción adversa común al tratamiento con antipsicóticos, especialmente aquellos con una alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D_2 en la vía tuberoinfundibular. La dopamina ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de prolactina en la hipófisis anterior; por tanto, el bloqueo de estos receptores puede resultar en un aumento sostenido de los niveles séricos de prolactina [289]. Este efecto no es uniforme entre los diferentes antipsicóticos atípicos y puede tener implicancias clínicas relevantes, particularmente en mujeres jóvenes, donde se han documentado casos de galactorrea, amenorrea, disfunción sexual e incluso disminución de la densidad mineral ósea a largo plazo [290].

El aumento de los niveles de prolactina es un efecto adverso bien documentado del tratamiento con risperidona. Sin embargo, en esta revisión solo dos estudios —Bilder et al. y Breier et al.— informaron este desenlace [291, 292] y uno de ellos lo hizo exclusivamente en un subgrupo de pacientes varones (Bilder et al. [291]), lo que introduce un potencial sesgo de selección. A pesar de ello, ambos estudios reportaron niveles más altos de prolactina en los pacientes tratados con risperidona comparados con clozapina, en concordancia con lo descrito previamente en la literatura. Estos hallazgos, aunque consistentes con estudios previos, no fueron evaluados con el enfoque GRADE, lo que impide conocer su grado de confianza y deben interpretarse con precaución.

Risperidona es el antipsicótico atípico más consistentemente asociado a hiperprolactinemia clínicamente significativa. Este efecto se explica por su alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D_2, así como por su limitada capacidad para atravesar de forma selectiva la barrera hematoencefálica, lo que permite un bloqueo sostenido en áreas hipofisarias. Estudios recientes han mostrado incrementos marcados de prolactina desde las primeras semanas de tratamiento, alcanzando niveles superiores a 100 ng/mL en algunos casos [118, 293] Esta situación ha motivado estrategias clínicas como la reducción de dosis o el cambio a antipsicóticos con menor impacto endocrino, especialmente en pacientes sintomáticos.

En cuanto a la comparación entre clozapina y olanzapina, los resultados sugieren que la clozapina podría estar asociada con una disminución leve en los niveles de prolactina en comparación con olanzapina, que mostró un leve aumento. Sin embargo, la magnitud del efecto es pequeña, y persiste incertidumbre respecto a su relevancia clínica. Además, dado que este desenlace no fue evaluado mediante el enfoque GRADE, no se realizó un juicio formal sobre la certeza de la evidencia. Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con cautela, y se necesitan estudios adicionales que permitan estimar con mayor confianza tanto la dirección como la importancia clínica de este modesto efecto.

Sin embargo, este hallazgo es concordante con estudios en el cual olanzapina ha sido descrita como un antipsicótico con un perfil intermedio en este ámbito. Aunque puede inducir cierto aumento de prolactina, este suele mantenerse dentro de rangos subclínicos y ser clínicamente irrelevante [294, 295].

En una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Huhn et al. (2019)[296], olanzapina mostró elevaciones moderadas de prolactina, consistentes con los hallazgos del presente estudio.

Estas características hacen de olanzapina una alternativa razonable en pacientes en los que se busca minimizar el impacto hormonal, aunque su perfil es menos favorable en comparación con clozapina o quetiapina. De acuerdo con Huhn et al.[118] y Zhu et al. [297], clozapina continúa siendo la opción preferente para evitar efectos relacionados con la prolactina, mientras que olanzapina representa una alternativa aceptable frente a otros antipsicóticos con mayor propensión a inducir hiperprolactinemia [298].

En relación con quetiapina, esta revisión incluyó un único estudio que no evaluó este desenlace. No obstante, la literatura actual reporta que quetiapina, al igual que clozapina, tiene un riesgo muy bajo de inducir hiperprolactinemia, incluso a dosis terapéuticas elevadas. Su unión transitoria a los receptores D_2 y su rápida disociación parecen explicar su bajo impacto sobre la secreción de prolactina [299]. En general, los estudios han demostrado que los niveles de prolactina con quetiapina no difieren significativamente de los valores basales, lo cual la podría convertir en una alternativa viable para pacientes con sensibilidad hormonal o disfunción endocrina preexistente.
Adicionalmente, en el articulo de Byerly et al.[289] asi como Bird et.al[299] proporciona puntuaciones resumidas ponderadas de la respuesta de liberación de prolactina asociada a cada medicamento antipsicótico en la cual se observa que clozapina y quetiapina son los mas seguros seguido de olanzapina. Risperidona es el antipsyciotico con alta propensidad de producir elevaciones con impacto clínico, incluso con dosis normales [299]. Los metaanálisis realizados en esta revisión, coincide con la literatura en cuanto a los perfiles de clozapina, olanzapina y risperidona, aunque no fue posible confirmar con certeza los resultados previos relacionados con quetiapina, debido a la limitada disponibilidad de datos. Sin embargo, dado que la certeza de la evidencia no fue evaluada, no es posible establecer con confianza la magnitud ni la dirección del efecto observado.

El impacto clínico de la hiperprolactinemia no debe subestimarse. Sus manifestaciones incluyen ginecomastia, disminución del deseo sexual, disfunción sexual, alteraciones menstruales dolorosas o irregulares, entre otras [300], Estos efectos secundarios pueden comprometer significativamente la calidad de vida del paciente y son una causa frecuente de abandono del tratamiento. Además, evidencia reciente ha sugerido un posible aumento del riesgo de cáncer de mama asociado al uso prolongado de antipsicóticos con efecto hiperprolactinémico, estimándose un incremento del 26% en dicho riesgo [301].

En este contexto, la elección del antipsicótico debe considerar no solo la eficacia clínica, sino también su perfil endocrino, especialmente en mujeres jóvenes, pacientes con factores de riesgo hormonales o antecedentes personales relevantes.

Efectos hematológicos

La disminución de glóbulos blancos —que incluye leucopenia, neutropenia y agranulocitosis— es un efecto adverso hematológico bien reconocido asociado al uso de antipsicóticos atípicos, aunque su frecuencia y gravedad varían dependiendo del fármaco. Dentro de este grupo, clozapina es el antipsicótico más estrechamente vinculado a agranulocitosis, definida como un recuento de neutrófilos inferior a $0{,}5 \times 10^9$/L (500/μL), así como a neutropenia severa, con una incidencia estimada de aproximadamente 0,9% y una tasa de mortalidad extremadamente baja cuando se realiza

un monitoreo adecuado y se suspende el fármaco ante la detección de alteraciones hematológicas significativas [302]. Este evento suele presentarse durante los primeros meses de tratamiento, especialmente dentro de las primeras 18 semanas, y tiene un carácter idiosincrático [303]. Es importante señalar que la neutropenia inducida por clozapina conlleva un riesgo potencial de progresión a agranulocitosis [304].

En la presente revisión, los eventos hematológicos fueron poco frecuentes y no fatales tanto en los grupos tratados con clozapina como en los tratados con otros antipsicóticos atípicos como risperidona, olanzapina y quetiapina. No se observaron diferencias claras entre los grupos comparados.

Sin embargo, la certeza de la evidencia no fue evaluada en las comparaciones con risperidona y olanzapina, lo que limita la confianza en estos resultados. En el caso de la comparación con quetiapina, la certeza fue calificada como muy baja, debido al riesgo de sesgo e imprecisión, lo que introduce un alto grado de incertidumbre respecto al efecto real. Por tanto, si bien los eventos hematológicos graves parecen poco comunes, estos hallazgos deben interpretarse con cautela hasta contar con evidencia de mayor calidad y confiabilidad.

Sin embargo, la baja incidencia observada, concuerda con evidencia acumulada que junto con los avances en la comprensión de su perfil de riesgo, llevó a la FDA ha retirado la obligatoriedad del programa REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy). No obstante, las guías clínicas actuales siguen recomendando un monitoreo riguroso del recuento absoluto de neutrófilos (ANC), liderado por el prescriptor, como medida preventiva frente a posibles complicaciones graves.

La evidencia actual señala que risperidona, olanzapina y quetiapina pueden ocasionar disminuciones en el recuento de glóbulos blancos, su incidencia es considerablemente menor, y en la mayoría de los casos, la leucopenia observada es leve y transitoria. Sin embargo, existen reportes de casos documentados de neutropenia e incluso agranulocitosis asociadas al uso de estos fármacos [305-307], incluyendo situaciones de leucopenia prolongada tras el cambio desde clozapina a olanzapina o quetiapina. En una serie de casos, aproximadamente un tercio de los pacientes que fueron cambiados de clozapina a olanzapina o quetiapina presentaron leucopenia persistente, lo cual no se observó con risperidona [308].

En general nuestras observaciones se alinea con la literatura existente, en relación a la baja incidencia de este efecto adverso en los antipsicóticos atípicos, pero no reconoce un mayor riesgo hematológico con clozapina, lo cual justificó históricamente la implementación de programas de control estrictos para su dispensación.

Un monitoreo regular del recuento de neutrófilos, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y en presencia de signos clínicos de infección, es recomendada con el fin de detectar tempranamente esta potencial complicación hematológica [309]. Esta estrategia no solo es relevante para la clozapina, sino también para otros antipsicóticos cuando se presentan antecedentes de discrasias sanguíneas o comorbilidades que aumenten el riesgo hematológico.

Otros eventos adversos

Además de los efectos adversos previamente descritos, los antipsicóticos atípicos se asocian a otra serie de efectos adversos que impactan de forma significativa en la tolerancia al tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes. Entre ellos, destacan la somnolencia, los trastornos de salivación, los síntomas gastrointestinales y el riesgo de convulsiones, cuya frecuencia y gravedad varían sustancialmente entre los distintos fármacos.

En la comparación entre clozapina y otros antipsicóticos atípicos, se observó que los pacientes tratados con clozapina presentaron una mayor incidencia de somnolencia o sedación en comparación con aquellos que recibieron risperidona o quetiapina, mientras que no se observan diferencias claras al compararla con olanzapina. Asimismo, la hipersalivación fue considerablemente más frecuente en el grupo tratado con clozapina en relación con los grupos de risperidona, olanzapina y quetiapina. A nivel gastrointestinal, la constipación clozapina se asoció a la mayor incidencia de constipación en comparación con aquellos que recibieron olanzapina o quetiapina. Sin embargo, en la comparación entre clozapina y risperidona, no se observaron diferencias claras en la incidencia de este efecto adverso. Aunque no se aplicó el enfoque GRADE para evaluar la certeza de estos desenlaces —con la excepción de la comparación con quetiapina, cuya certeza fue de baja a muy baja—, los resultados deben interpretarse con precaución. No obstante, debido a su posible impacto en la salud y seguridad de los pacientes, estos hallazgos conservan una alta relevancia clínica y deben ser considerados cuidadosamente en la toma de decisiones
La somnolencia, junto con la hipersalivación y el constipación, constituye uno de los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con antipsicóticos atípicos, especialmente con clozapina, cuya prevalencia supera el 40 % en pacientes tratados [303].

Somnolencia y sedación inducida por antipsicóticos atípicos

Los resultados del presente estudio coinciden con hallazgos previos reportados en la revisión sistemática original, en la que se documentó que todos los antipsicóticos atípicos producen sedación, aunque con diferencias importantes entre compuestos, siendo clozapina el fármaco con mayor riesgo de inducir este efecto adverso. En nuestra comparación directa, olanzapina mostró un perfil aparentemente menos sedante que clozapina; sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela, ya que proviene de estudios clínicos muy heterogéneos en diseño y población.

A pesar de ello, en el presente análisis —que incluyó exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego—, olanzapina fue el único fármaco que no mostró diferencias claras frente a clozapina, aunque, nuevamente, la alta heterogeneidad metodológica produce incertidumbre en estos resutados. En contraste con lo reportado por Dong et al., quienes encontraron que olanzapina era significativamente menos sedante que clozapina, nuestros hallazgos difieren.

El metaanálisis en red de Huhn et al.[118],que comparó la eficacia y tolerabilidad de 32 antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia multiepisódica, identificó diferencias consistentes en cuanto a la sedación. En dicho estudio, los fármacos con mayor afinidad por los receptores H1, como clozapina, olanzapina y quetiapina, presentaron un riesgo relativo de sedación mayor que risperidona, aunque con cierto solapamiento en los intervalos de confianza. Estos hallazgos concuerdan con la hipótesis farmacodinámica que postula que la sedación inducida por antipsicóticos se relaciona principalmente

con el antagonismo del receptor histaminérgico H1, y en menor medida con la actividad sobre los receptores muscarínicos M1 y adrenérgicos α1.

En este sentido, las diferencias de afinidad por estos receptores explican en gran medida la variabilidad clínica observada. Clozapina y olanzapina tienen alta afinidad por H1 y M1, mientras que quetiapina presenta una afinidad intermedia por H1 y baja por M1. Risperidona, por su parte, muestra la afinidad más baja por H1 y prácticamente nula por M1. Estos perfiles se reflejan en los valores de Ki (potencia de unión), estimados en: clozapina (~6–7 nM), olanzapina (~7 nM), quetiapina (~11 nM) y risperidona (~156–159 nM), lo que sugiere un gradiente clínico de sedación: clozapina ≥ olanzapina > quetiapina > risperidone [310, 311].

Por esta razón, el uso clínico de clozapina exige una gestión cuidadosa del riesgo de sedación, que incluya ajustes de dosis individualizados y una evaluación sistemática del impacto funcional de este efecto adverso [312].

Hipersalivación inducida por antipsicóticos átípicos

Estudios recientes han señalado que la hipersalivación es un efecto adverso frecuente y clínicamente significativo asociado al uso de clozapina, el cual afecta negativamente la calidad de vida del paciente y puede reducir la adherencia al tratamiento [313, 314]. En particular, un estudio reciente de van der Horst et al. (2025)[315] identificó que la hipersalivación y la prolongación del sueño fueron las únicas reacciones adversas significativamente asociadas con una menor satisfacción con el tratamiento, lo que resulta altamente relevante si se considera que la adherencia terapéutica depende en gran medida del grado de satisfacción del paciente con su tratamiento [316].

De acuerdo con los hallazgos del presente estudio, la hipersalivación inducida por clozapina fue un desenlace clínico frecuente, lo que concuerda con la literatura previa. En contraste, este efecto adverso es mucho menos común con el uso de quetiapina, como lo han reportado Asenjo-Lobos et al. (2010)[9] y Kumar et al. (2017)[317]. Asimismo, en el estudio InterSePT, realizado en pacientes con riesgo suicida, se observó una incidencia de hipersecreción salival del 48 % en el grupo tratado con clozapina, en comparación con apenas un 6 % en el grupo que recibió olanzapina [145]. En el caso de risperidona, la información disponible en la literatura es más limitada. Aunque no se reporta como un efecto adverso común, existen algunos reportes de casos que documentan la aparición de hipersalivación con su uso [318, 319], lo que sugiere que este efecto no está completamente ausente, pero es menos prevalente que con clozapina.

En este contexto, otros antipsicóticos atípicos podrían representar opciones potencialmente más tolerables para ciertos pacientes, en quienes la hipersalivación interfiera con la adherencia o el bienestar general. La selección de un antipsicótico con mejor perfil de tolerabilidad en este dominio podría favorecer una mayor adherencia al tratamiento y, en consecuencia, mejores resultados clínicos.

Constipación inducido por antipsicóticos atípicos

El constipación es un efecto adverso frecuente y potencialmente grave asociado al uso de antipsicóticos. En el presente trabajo la clozapina podría estar asociada con una mayor incidencia de constipación en comparación con olanzapina y quetiapina. Sin embargo, la certeza de la evidencia no fue evaluada para la comparación con olanzapina, y fue calificada como baja para la comparación con quetiapina, lo que limita la confianza en estos hallazgos y sugiere interpretar los resultados con cautela.

Este síntoma es especialmente prevalente entre personas con diagnóstico de esquizofrenia; sin embargo, su frecuencia e impacto clínico continúan siendo escasamente explorados en los ensayos

clínicos [320]. El constipación es un efecto adverso frecuente y clínicamente relevante asociado al uso de antipsicóticos, cuya gravedad puede oscilar entre formas leves y cuadros potencialmente letales. En particular, el constipación en usuarios de clozapina requiere especial atención, ya que puede evolucionar hacia complicaciones graves como íleo paralítico, obstrucción intestinal o incluso perforación, con riesgo vital en casos extremos [321]. Se estima que por cada 1.000 pacientes tratados con clozapina, entre 300 y 600 desarrollarán constipación, y al menos cuatro presentarán complicaciones gastrointestinales graves (incluyendo íleo, isquemia o necrosis intestinal), de las cuales una podría ser fatal. Esta asociación se sustenta en estudios fisiológicos que han demostrado tiempos de tránsito colónico marcadamente prolongados en usuarios de clozapina, con una mediana de aproximadamente 104,5 horas [322]. En comparación, olanzapina y quetiapina presentan un riesgo intermedio de constipación, coherente con su moderada carga anticolinérgica. Datos recientes del sistema FAERS (FDA Adverse Event Reporting System, 2017–2022)[323] indican que clozapina, olanzapina y quetiapina se asocian a una mayor frecuencia de reportes de constipación y uso de laxantes, en comparación con risperidona. La risperidona, con baja afinidad por receptores muscarínicos, se asocia en general a un menor riesgo de constipación que los otros compuestos, aunque este no es despreciable y puede depender de factores como comorbilidades, hidratación o interacciones farmacológicas. Análisis recientes la posicionan como el antipsicótico con menor impacto gastrointestinal dentro del grupo evaluado [323]. Sin embargo, a pesar de que risperidona no mostró una clara diferencia con respecto a clozapina, dado la potencial gravedad de este efectos adverso, su aparición sigue siendo clínicamente relevante y debe ser cuidadosamente monitoreada en la práctica clínica.

Convulsiones asociadas a antipsicóticos atípicos

En cuanto a las convulsiones, este desenlace adverso fue evaluado únicamente en estudios que compararon clozapina con risperidona y olanzapina. Los resultados mostraron una mayor frecuencia de convulsiones en pacientes tratados con clozapina respecto a risperidona, mientras que no se observaron diferencias claras en la comparación entre clozapina y olanzapina. Estos hallazgos deben interpretarse con precaución dado que no hubo una evaluación de certeza de la evidencia lo que limita su confiabilidad y genera incertidumbre del efecto.

Estudios de farmacovigilancia realizados con una base de datos española sugieren que los antipsicóticos de segunda generación pueden tener un riesgo epileptogénico superior al de los antipsicóticos de primera generación. Este riesgo es particularmente elevado en el caso de clozapina, pero también podría estar presente en olanzapina y quetiapina, debido a su parentesco químico con clozapina. Por ello, se recomienda un uso cauteloso en pacientes con factores de riesgo conocidos para disminución del umbral convulsivo, como la combinación con otros fármacos que puedan generar interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas relevantes [324].

Aunque los metanálisis previos y los realizados en este estudio, reportan que las convulsiones son un efecto adverso de baja incidencia, se reconoce que el riesgo asociado a clozapina es mayor, y que existe una relación dosis-dependiente [325]. En este contexto, la monitorización terapéutica de clozapina (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) ha sido propuesta como una estrategia útil para optimizar la dosificación individual, alcanzar niveles plasmáticos adecuados y prevenir efectos adversos relacionados con la dosis [326].

En consecuencia, la selección cuidadosa del paciente y el monitoreo estrecho son esenciales al prescribir clozapina, lo que refleja su uso recomendado principalmente en casos de esquizofrenia resistente al tratamiento o cuando otros antipsicóticos han fracasado [8, 327]

Tolerabilidad y abandono

El abandono temprano del estudio es un desenlace clínico relevante, ya que refleja de forma indirecta la aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento por parte de los pacientes. En este análisis, se observaron diferencias relevantes entre los distintos antipsicóticos evaluados.

Clozapina vs. risperidona
Los pacientes tratados con clozapina presentaron tasas más bajas de abandono temprano por ineficacia, lo que concuerda con estudios previos y respalda su mayor efectividad clínica en pacientes con esquizofrenia resistente, en comparación con risperidona [123, 175]. Sin embargo, la certeza de la evidencia no fue evaluada formalmente en este desenlace, por lo que existe incertidumbre respecto a la magnitud del efecto. Además, es importante señalar que otros desenlaces relacionados con eficacia, como el estado mental o la mejoría neurocognitiva, mostraron resultados poco concluyentes, lo que refuerza la necesidad de más estudios con evaluaciones sistemáticas de certeza.

Por otro lado, se identificó un riesgo casi duplicado de discontinuación del tratamiento con clozapina debido a efectos adversos, lo cual se alinea con la mayor frecuencia de eventos secundarios observada en este grupo, incluyendo somnolencia, hipersalivación y convulsiones. Sin embargo, estos desenlaces no fueron evaluados mediante el enfoque GRADE, por lo que la confianza en la magnitud del efecto es limitada. En consecuencia, la prescripción de clozapina exige una selección cuidadosa del paciente y una monitorización clínica rigurosa, en línea con las recomendaciones actuales que restringen su uso principalmente a casos de esquizofrenia resistente al tratamiento o con fracaso terapéutico a otros antipsicóticos [8, 327].

Clozapina vs. olanzapina
En el caso de la comparación con olanzapina, se observó una tasa elevada de abandono, cercana al 40 %, consistente con lo reportado en estudios previos [9, 328, 329]. En el grupo de clozapina, los efectos adversos fueron probablemente la principal causa de discontinuación, lo que refleja limitaciones en la tolerabilidad y posibles dificultades para mantener la adherencia a largo plazo. Dado que la certeza de la evidencia no fue evaluada formalmente para este desenlace, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, aunque resaltan la importancia de implementar estrategias de seguimiento clínico y apoyo terapéutico para mejorar los resultados sostenidos.

Clozapina vs. quetiapina
En la comparación con quetiapina, también se observó una mayor tasa de abandono en el grupo tratado con clozapina que con quetiapina atribuida principalmente a efectos adversos, aunque no se observa una diferencia clara entre estos dos farmacos. Esta tendencia es consistente con revisiones previas [9], que han sugerido un perfil de tolerabilidad relativamente más favorable para quetiapina. Sin embargo, la certeza de la evidencia fue calificada como baja a muy baja, debido a limitaciones metodológicas como tamaños muestrales reducidos y notificación incompleta de desenlaces clínicamente relevantes. Esto genera un grado importante de incertidumbre y limita la confianza en la magnitud de las diferencias observadas.

Desenlaces centrados en el paciente

Uno de los principales vacíos identificados en la literatura es la escasa evaluación de desenlaces centrados en el paciente, como la calidad de vida, el funcionamiento psicosocial y la satisfacción con el tratamiento. Estos aspectos son fundamentales para una atención verdaderamente integral, ya que reflejan la experiencia subjetiva del paciente y su percepción del impacto terapéutico en la vida cotidiana.

En la presente revisión, se observó que solo un estudio evaluó la calidad de vida, específicamente en la comparación entre clozapina y risperidona. Este estudio, realizado en China, utilizó el instrumento General Quality of Life Inventory (GQOLI) y no encontró diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los dominios analizados. Si bien este resultado sugiere una equivalencia en términos de calidad de vida reportada, la evidencia disponible es limitada, tanto en número como en diversidad metodológica, lo que dificulta extraer conclusiones robustas. En la comparación entre clozapina y olanzapina, se utilizó el instrumento SWN-38 para evaluar calidad de vida. Los resultados son inciertos respecto a si clozapina se asocia con una puntuación más alta que olanzapina, debido a que la certeza de la evidencia fue calificada como muy baja, lo que limita su confianza y aplicabilidad.

Estas limitaciones adquieren mayor relevancia si se considera que estos fármacos presentan perfiles de efectos adversos claramente diferenciados, los cuales podrían influir de manera distinta en la experiencia del tratamiento desde la perspectiva del paciente [330]. Por tanto, la ausencia de datos sobre variables subjetivas y funcionales representa una debilidad crítica en la base de evidencia actual, y refuerza la necesidad de incorporar sistemáticamente estos desenlaces en futuros ensayos clínicos y estudios comparativos que permitan integrarla a estrategias dirigidas a estos pacientes favoreciendo así la adherencia, sus resultados funcionales y reducir el costo de la enfermedad[331]

Otro desenlace relevante, y a menudo subreportado en los ensayos clínicos, es el uso de recursos de salud, incluyendo indicadores como el número de hospitalizaciones durante el seguimiento, días totales de hospitalización y la frecuencia de altas y reingresos hospitalarios.

Estos indicadores son especialmente importantes en el contexto de la esquizofrenia, una enfermedad crónica caracterizada por altas tasas de recaída, descompensaciones clínicas y requerimientos frecuentes de hospitalización, que implican un impacto sustancial no solo para el paciente y su entorno, sino también para los sistemas de salud. Además del control sintomático, uno de los objetivos fundamentales del tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia es reducir la carga global de la enfermedad, incluyendo la utilización de recursos sanitarios y, en última instancia, su impacto en la esperanza de vida. En este sentido, un estudio reciente en Australia que incluyó a 1906 pacientes tratados con clozapina durante hospitalizaciones agudas mostró que el inicio y la continuidad del tratamiento con clozapina se asoció con una reducción significativa de las hospitalizaciones psiquiátricas y del número total de días de hospitalización, mientras que la interrupción temprana del fármaco anuló estos beneficios [332]. Estos hallazgos refuerzan la importancia de mantener una adherencia terapéutica sostenida, ya que los beneficios de clozapina en términos funcionales y asistenciales parecen depender directamente de su continuidad en el tiempo.

Este enfoque adquiere aún más relevancia si se considera el alarmante exceso de mortalidad observado en personas con esquizofrenia. Una revisión sistemática y metaanálisis reciente estimó que estos pacientes pierden en promedio 14,5 años de vida potencial en comparación con la población general,

con una esperanza de vida global de apenas 64,7 años, notablemente inferior al estándar poblacional. Esta pérdida fue mayor en hombres que en mujeres, y especialmente marcada en regiones como África y Asia [333]. A pesar de las mejoras en el tratamiento farmacológico y el acceso a servicios, esta brecha de mortalidad no ha disminuido con el tiempo, lo que subraya la necesidad de desarrollar e implementar intervenciones efectivas, sostenibles y centradas en el paciente para abordar no solo los síntomas, sino también la carga estructural y vital de la enfermedad. En conjunto, estos datos reafirman que estrategias como la prescripción adecuada y el seguimiento prolongado con clozapina —cuando está clínicamente indicada— podrían reducir hospitalizaciones, mejorar la funcionalidad, y eventualmente contribuir a cerrar la brecha en la expectativa de vida en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento.

La hospitalización es uno de los principales determinantes del costo total del tratamiento de la esquizofrenia y, al mismo tiempo, refleja indirectamente la efectividad funcional del tratamiento antipsicótico, la adherencia, y la tolerabilidad de los efectos adversos [334, 335]. Evaluar sistemáticamente estos desenlaces permite no solo estimar la carga económica y asistencial de la enfermedad, sino también identificar fármacos que podrían reducir la necesidad de hospitalizaciones o prevenir reingresos, contribuyendo así a una atención más sostenible y centrada en el paciente.

Fotalezas y limitaciones del estudio

Este estudio representa una actualización rigurosa de una revisión sistemática sobre fármacos de elección en esquizofrenia, y presenta diversas fortalezas metodológicas que aumentan la validez de sus conclusiones. Entre sus principales aportes se encuentra la inclusión exclusiva de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) doble ciego, lo que reduce de manera significativa el riesgo de sesgo, mejora la precisión de las estimaciones y otorga mayor validez interna a los resultados, en comparación con revisiones que incluyen estudios observacionales o abiertos [336]. Además, a diferencia de revisiones previas, esta actualización explora de forma integral desenlaces clínicamente relevantes, incluyendo síntomas positivos, negativos, adherencia y tolerabilidad a través del análisis del abandono temprano por causas específicas, calidad de vida, uso de recursos sanitarios y efectos adversos claves.

Los resultados de esta tesis, aun sin contar con una evaluación formal de certeza para todos los desenlaces, coinciden con la evidencia previa y refuerzan la importancia clínica de estos hallazgos. Esta coherencia con la literatura aporta solidez y plausibilidad a los resultados. No obstante, la ausencia de un juicio explícito sobre la certeza limita la confianza en la magnitud del efecto, lo que subraya la necesidad de que futuras investigaciones incluyan una valoración sistemática de certeza mediante el enfoque GRADE, con el fin de fortalecer la aplicabilidad de la evidencia en la práctica clínica.

No obstante, el diseño del estudio también conlleva limitaciones importantes. El uso exclusivo de ECAs doble ciego, aunque fortalece la validez interna, puede restringir la validez externa y la generalización de los hallazgos, dado que las condiciones experimentales controladas no siempre reflejan el contexto clínico real [337]. Esto se agrava por la heterogeneidad significativa en las poblaciones de estudio y en los protocolos de tratamiento, lo que limita la extrapolación a contextos clínicos diversos.

Además, muchos de los estudios incluidos presentan seguimientos a corto plazo, lo que impide evaluar con precisión desenlaces a largo plazo, como funcionamiento psicosocial sostenido, recaídas o

mortalidad [338]. La falta de información detallada sobre la aleatorización, el enmascaramiento y los datos faltantes dificultó la evaluación del riesgo de sesgo mediante herramientas estandarizadas, como la de la Colaboración Cochrane [198]. En consecuencia, la mayoría de los estudios fueron calificados como de riesgo de sesgo "incierto", lo que introduce incertidumbre sobre la confiabilidad de los resultados.

Por otro lado, en varias comparaciones, como en la de clozapina versus olanzapina o quetiapina, se observaron tamaños muestrales pequeños, que generaron intervalos de confianza amplios e imprecisos, degradando la calidad de la evidencia. A esto se suma una alta tasa de abandono de entre 30 % y 38 %, lo que debilita aún más la solidez de los hallazgos y llevó a que gran parte de la evidencia fuera calificada como de baja o muy baja calidad, según los criterios GRADE [199].

Una limitación de esta revisión es que la certeza de la evidencia no pudo evaluarse para todos los desenlaces, y cuando se realizó, fue calificada como baja o muy baja debido principalmente a restricciones metodológicas e imprecisión. Esto implica que los hallazgos deben interpretarse con cautela y no permiten establecer conclusiones firmes para la práctica clínica.

Un caso particularmente crítico es el de quetiapina, solo un estudio cumplió con los criterios de selección para ser incluido, este incluye 63 pacientes hospitalizados con esquizofrenia en primer episodio de un único país (China). Esta limitación geográfica, demográfica y cultural restringe severamente la validez externa, ya que factores como la cultura, el sistema de salud y las características clínicas locales pueden influir de forma significativa en la respuesta al tratamiento [337].

Adicionalmente, la evidencia disponible no aportó datos integrales sobre desenlaces centrados en el paciente, como calidad de vida, funcionamiento global o satisfacción con el tratamiento, tampoco sobre uso de servicio. La evaluación de efectos adversos metabólicos críticos, como dislipidemia, aumento de peso e hiperglucemia, fue limitada o directamente omitida, a pesar de su relación bien establecida con el riesgo cardiovascular en esta población [207]. Esto representa una limitación sustancial, ya que estos desenlaces son esenciales para una valoración clínica integral del balance beneficio-riesgo de los antipsicóticos.

Finalmente, cabe destacar que las limitaciones metodológicas identificadas en la revisión original persisten en esta actualización, lo que sugiere una falta de producción científica reciente que compare estos fármacos de manera robusta.

Implicancias para la Práctica

Para pacientes

Para las personas que viven con esquizofrenia, es importante conocer las diferencias que existen entre los medicamentos disponibles, especialmente si se está considerando el uso de clozapina. La clozapina es un reconocido patrón de oro para el tratamiento de la esquizofrenia , reservado para los casos mas graves, resistentes a tratamientos debido a su potenciales eventos adversos graves, se limita su uso en estos casos.

La evidencia sugiere que la clozapina podría ser ligeramente más eficaz que risperidona en la mejoría global de la enfermedad, lo que podría traducirse en una mejor respuesta en algunos pacientes con

resistencia al tratamiento. Además, la clozapina podría asociarse con una mejoría en el funcionamiento general en comparación con olanzapina; sin embargo, este hallazgo es incierto, ya que la certeza de la evidencia fue calificada como baja.

Asimismo, olanzapina mostró cierta eficacia en el alivio de síntomas negativos —como apatía, retraimiento social y disminución de la motivación—, síntomas particularmente difíciles de tratar y que suelen tener un gran impacto en el funcionamiento cotidiano. No obstante, la certeza de la evidencia en estos desenlaces no fue evaluada mediante el enfoque GRADE, lo que introduce incertidumbre respecto a la magnitud y confiabilidad de los efectos observados, lo que genera incertidumbre respecto a la verdadera magnitud de los efectos. En general, no se observaron diferencias claras entre clozapina, risperidona y olanzapina en desenlaces como el funcionamiento global o el estado mental general.

Uno de los aspectos más importantes a considerar es el perfil de efectos adversos, ya que estos pueden afectar no solo la calidad de vida de la persona, sino también su adherencia al tratamiento, lo cual tiene un impacto directo en la mejoría de los pacientes, recaídas y hospitalización.

Estos efectos pueden ser molestos o incluso preocupantes, y deben ser monitoreados cuidadosamente por el equipo de salud ya que muchas veces llevan a abandono de tratamientos, por lo que requieren ser detectados tempranamente y controlarlos para evitar el empeoramiento del paciente.

Por otro lado, la clozapina podría tener un menor impacto sobre los niveles de prolactina, lo cual puede ser beneficioso, ya que el aumento de esta hormona —más frecuente con risperidona y olanzapina— se asocia con alteraciones menstruales y disfunción sexual. Asimismo, la clozapina podría conllevar un menor riesgo de movimientos involuntarios en comparación con risperidona, aunque este hallazgo debe interpretarse con cautela.

En cuanto a los efectos metabólicos, la clozapina, la olanzapina y la quetiapina parecen presentar un riesgo similar de aumento de peso, mientras que la risperidona podría tener un impacto relativamente menor. Sin embargo, la evidencia disponible es insuficiente para establecer conclusiones claras sobre diferencias en otros parámetros metabólicos, como los niveles de colesterol o glucosa, lo que refuerza la necesidad de estudios adicionales.

Un hallazgo relevante fue que los pacientes tratados con clozapina abandonaron con menor frecuencia el tratamiento por falta de efectividad en comparación con los que recibieron risperidona. Esto sugiere que, en algunos casos, la clozapina podría ofrecer una mayor efectividad, siempre que se tolere adecuadamente y con un seguimiento cercano.

En relación con los eventos adversos hematológicos que han condicionado históricamente el uso de clozapina, no se observaron diferencias entre los fármacos. Estos eventos son muy poco frecuentes, aunque potencialmente graves, y pueden ocurrir con cualquiera de ellos, por lo que requieren monitorización estrecha, especialmente en los primeros meses de tratamiento.

Es importante señalar que estos hallazgos son consistentes con la evidencia previa y refuerzan la relevancia clínica del desenlace. Sin embargo, la certeza de la evidencia no fue evaluada en todos los casos y, cuando se realizó, fue calificada como baja o muy baja. En consecuencia, los resultados deben considerarse inciertos y su interpretación requiere cautela.

En resumen, considerando las posibles diferencias en los perfiles de efectos adversos entre estos fármacos, la elección del antipsicótico más adecuado debería basarse no solo en su eficacia, sino también en los riesgos asociados, las preferencias de la persona, su estilo de vida y sus condiciones de salud individuales.

Para clínicos

Las conclusiones de este trabajo deben interpretarse con cautela, dado que se basan en un número limitado de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego (n=10) en las comparaciones con risperidona y olanzapina, la mayoría de ellos de corta duración. En el caso de quetiapina, no es posible establecer conclusiones sólidas, ya que solo se identificó un estudio con un número reducido de participantes, realizado en un único centro en China y con evaluación parcial de desenlaces clínicamente relevantes. Además, la certeza de la evidencia para los desenlaces evaluados osciló entre muy baja y baja, y en varios casos no se realizó una evaluación formal mediante el enfoque GRADE, lo que introduce un grado importante de incertidumbre.

La clozapina es considerada uno de los antipsicóticos más eficaces para la esquizofrenia resistente al tratamiento, esta revisión no encontró diferencias concluyentes en eficacia general al compararla con risperidona, olanzapina o quetiapina. En la comparación con risperidona, se observó una leve superioridad de clozapina en la escala de severidad clínica global (CGI-S), mientras que olanzapina mostró alguna mejoría en síntomas negativos según la PANSS. Sin embargo, para este desenlace, no se evaluó la certeza de la evidencia y estas diferencias no fueron consistentes en otras escalas que evalúan dimensiones similares, lo que limita su interpretación clínica y la confianza en la magnitud del efecto.

Desde una perspectiva aplicada, estos hallazgos sugieren que olanzapina podría ser una alternativa a considerar en pacientes con cuadros más graves, particularmente cuando el uso de clozapina no es factible. No obstante, esta hipótesis requiere validación en estudios futuros de mayor calidad metodológica y seguimiento prolongado.

Finalmente, los resultados sugieren que podrían existir diferencias en los perfiles de efectos adversos entre los fármacos comparados (ver resumen en Tabla nº6), aspecto que resulta clave para la toma de decisiones clínicas individualizadas. La elección del tratamiento debe considerar no solo la eficacia, sino también la tolerabilidad y las preferencias del paciente. Sin embargo, estos desenlaces no fueron evaluados mediante el enfoque GRADE, lo que limita la confianza en la magnitud del efecto e introduce un grado de incertidumbre en la interpretación. Aun así, los hallazgos son coherentes con la literatura existente, que respalda la importancia de incorporar el perfil de efectos adversos en la selección terapéutica.

Asimismo, se identificó una ausencia significativa de evidencia en aspectos clave como el estado mental global, la ocurrencia de recaídas, el uso de servicios de salud, la satisfacción del paciente, el funcionamiento general y la calidad de vida. Estos desenlaces fueron escasamente reportados o directamente omitidos en los estudios incluidos, lo que limita una comprensión completa del impacto que estos tratamientos pueden tener en la vida diaria de quienes viven con esquizofrenia. Este vacío en la información es especialmente relevante, ya que estos aspectos son fundamentales para evaluar si un tratamiento realmente mejora la experiencia y el bienestar de los pacientes.

Además, se observó que, en los últimos 13 años, no se han publicado nuevos ensayos clínicos comparativos entre clozapina y los antipsicóticos evaluados en esta revisión. Esta falta de estudios actualizados impide fortalecer la base de evidencia disponible y limita la posibilidad de realizar análisis más robustos. La ausencia de investigaciones recientes reduce el poder estadístico del estudio y restringe su capacidad de detectar diferencias más precisas o de confirmar tendencias observadas. Esto subraya la necesidad urgente de fomentar investigaciones que incluyan desenlaces centrados en los pacientes y que reflejen mejor sus necesidades reales en el tratamiento de la esquizofrenia.

Para responsables de políticas de salud

La evidencia actualmente disponible no permite establecer recomendaciones sólidas ni integrales para gestores de salud o responsables de la formulación de políticas públicas dada el grado de incertidumbre existente. Las decisiones en salud deben basarse en información de alta calidad, centrada en la seguridad, efectividad y bienestar de los pacientes.

En el caso de la esquizofrenia, la discontinuación del tratamiento —a menudo motivada por efectos adversos— constituye un problema clínico relevante, ya que se asocia con descompensaciones, recaídas, hospitalizaciones no planificadas y una mayor utilización de recursos sanitarios. En esta revisión se observó que la clozapina podría estar asociada con una mayor tasa de abandono por esta causa en comparación con sus alternativas. Dada la importancia de las consecuencias del abandono, este desenlace debe considerarse clínicamente relevante; sin embargo, persiste un grado de incertidumbre que requiere ser aclarado mediante estudios futuros con evaluación sistemática de la certeza de la evidencia

A pesar de la amplia utilización de antipsicóticos como clozapina, risperidona, quetiapina y olanzapina, persisten importantes vacíos de conocimiento que dificultan una comprensión clara de sus diferencias en eficacia y tolerabilidad. Como señalan Siskind et al. [339], los hallazgos derivados de ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis deben interpretarse dentro de un contexto clínico más amplio que el estrictamente experimental. Factores del mundo real, como las altas tasas de abandono, la variabilidad en las dosis utilizadas y la heterogeneidad de los pacientes, pueden introducir sesgos relevantes, lo que subraya la necesidad de una evaluación crítica del diseño de los estudios y de los métodos de síntesis de la evidencia.

En este sentido, se vuelve crucial incorporar estudios observacionales de seguimiento a largo plazo como complemento al análisis crítico de los ensayos clínicos. Estos estudios permiten adoptar un enfoque más pragmático y realista sobre el uso de antipsicóticos en la población con esquizofrenia, aportando información más representativa sobre la efectividad y seguridad en contextos clínicos diversos.

Por ello, se requiere urgentemente fomentar investigación clínica independiente, robusta y de largo plazo, que sirva de base para formular políticas públicas eficaces, seguras y centradas en las personas. Al mismo tiempo, los responsables de políticas deben fortalecer estrategias de intervención orientadas a mejorar la adherencia al tratamiento, incluyendo programas de apoyo continuo, educación sanitaria, seguimiento clínico oportuno y acceso garantizado a tratamientos eficaces con perfiles de efectos adversos manejables.

Implicaciones para la investigación

Los resultados de esta revisión ponen de relieve la necesidad urgente de fortalecer la calidad metodológica y la transparencia en la investigación sobre antipsicóticos en esquizofrenia,

especialmente en estudios comparativos con clozapina. A continuación, se detallan algunas prioridades clave para futuras investigaciones:

1. **Mejorar la calidad del reporte metodológico:** Es fundamental que los ensayos clínicos cumplan con los lineamientos de la declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), asegurando descripciones claras y completas de los métodos de aleatorización, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento, manejo de datos faltantes y análisis estadístico. Esto permitirá identificar adecuadamente las fuentes potenciales de sesgo y evaluar su impacto sobre la validez interna de los resultados. De igual forma, otros diseños analíticos, se sugiere que de igual forma sigan los lineamientos de las guías de reporte transparente por ejemplo STROBE.
2. **Estandarizar los criterios de evaluación y los desenlaces clínicos:** Se requiere la implementación de definiciones uniformes y herramientas validadas para medir desenlaces clave, tales como el estado clínico global, la presencia de recaídas, los efectos metabólicos (peso, glucosa, lípidos), los síntomas positivos y negativos, el funcionamiento psicosocial, la calidad de vida y la satisfacción del paciente. La falta de estandarización ha dificultado la comparación entre estudios y limita la utilidad de la evidencia para la toma de decisiones clínicas.
3. **Explorar los efectos a largo plazo y la adherencia sostenida:** Dado que la esquizofrenia es un trastorno crónico, los estudios deben ir más allá de los resultados a corto plazo y considerar el impacto del tratamiento en períodos prolongados. Es imprescindible evaluar la sostenibilidad de la respuesta clínica, la adherencia, la aparición de efectos adversos a largo plazo, y el uso de recursos de salud como hospitalizaciones y visitas ambulatorias.
4. **Ampliar el tamaño de muestra y el tiempo de seguimiento:** Muchos de los estudios actuales están limitados por muestras pequeñas y seguimientos breves, lo que reduce el poder estadístico y la generalización de los hallazgos. Se recomienda realizar ensayos clínicos multicéntricos, con poblaciones diversas y seguimiento de al menos 12 meses, utilizando metodologías rigurosas, análisis por intención de tratar y transparencia en la publicación de resultados. El desarrollo de estudios observacionales analíticos aportan un valor a la investigación, lo cuales son adecuados para evaluar desenlaces de daño, estos deben desarrollarse con alto estándares de calidad tratando de reducir los probables sesgos, el calculo de tamaño de muestra es fundamental y el tiempo de seguimiento justificado por la evidencia actual.
5. **Fomentar investigación independiente y libre de conflictos de interés:** La producción de evidencia de alta calidad también requiere fomentar estudios financiados por organismos públicos o independientes, que prioricen el interés clínico y la salud pública por sobre los intereses comerciales. Esto es clave para reducir el sesgo de patrocinio y garantizar que las decisiones terapéuticas estén basadas en datos objetivos y robustos.
6. **Evaluación de la certeza de la evidencia:** resulta prioritario que investigaciones futuras incluyan juicios explícitos sobre certeza, de modo que los hallazgos clínicamente importantes puedan ser interpretados con mayor solidez y utilizados como base para la toma de decisiones.

En conjunto, estos esfuerzos contribuirán a construir un cuerpo de evidencia más sólido y confiable, que permita establecer con mayor certeza la efectividad y seguridad comparativa de los antipsicóticos, orientando así una prescripción más segura, personalizada y centrada en el paciente.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible sugiere que, si bien clozapina continúa siendo uno de los antipsicóticos más efectivos para casos resistentes, no se han identificado diferencias concluyentes en términos de eficacia global al compararla con risperidona, olanzapina o quetiapina en pacientes no refractarios. Algunas comparaciones muestran ventajas modestas, como una mejoría en la gravedad clínica con clozapina frente a risperidona y una posible mayor efectividad de olanzapina en síntomas negativos, pero estos hallazgos no se replican consistentemente en todas las escalas ni en todos los estudios. Este desenlace no fue evaluado con GRADE y, por lo tanto, no se estableció un juicio de certeza de la evidencia

Por el contrario, las diferencias en seguridad y tolerabilidad son más evidentes y clínicamente relevantes. Clozapina presentaría un perfil de efectos adversos más complejo y exigente, con mayor incidencia de hipersalivación, sedación, constipación y convulsiones en comparación con sus pares. Sin embargo, podría ofrecer ventajas, ya que se asocia a un menor riesgo de hiperprolactinemia frente a risperidona y clozapina, y trastornos motores respecto a risperidona.

Aunque la certeza de la evidencia no fue evaluada para todos los desenlaces, y en los casos evaluados fue calificada como baja o muy baja, los hallazgos de esta revisión son clínicamente relevantes y se encuentran en línea con estudios previos. Esta coherencia con la literatura existente aporta plausibilidad a los resultados, aun cuando persiste incertidumbre respecto a la magnitud del efecto. Esto resalta la necesidad de futuras investigaciones con mayor rigor metodológico y evaluación sistemática de certeza permitan reducir la incertidumbre actual.

Estas diferencias deben ser cuidadosamente valoradas por los profesionales clínicos, considerando no solo la eficacia esperada, sino también la adherencia, las preferencias del paciente y su perfil de riesgo. Para los responsables de políticas de salud, estos hallazgos destacan la necesidad de promover estrategias que optimicen la adherencia al tratamiento y reduzcan discontinuaciones, así como de fomentar estudios de largo plazo que informen mejor las decisiones clínicas y sanitarias.
Desde una perspectiva investigativa, aún existen lagunas importantes en el conocimiento, particularmente en desenlaces como calidad de vida, funcionamiento global y uso de servicios, así como una clara necesidad de mejorar la calidad metodológica de los estudios futuros.
En síntesis, no puede afirmarse que clozapina sea superior en eficacia global frente a risperidona, olanzapina o quetiapina, pero sí queda claro que su perfil de seguridad es distinto y exige una evaluación individualizada al momento de tomar decisiones terapéuticas. La elección del tratamiento debe basarse en un enfoque centrado en el paciente, equilibrando los beneficios clínicos con los riesgos potenciales.

REFERENCIAS

1. Seeman, P., *Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action.* The Canadian Journal of Psychiatry, 2002. **47**(1): p. 27-38.
2. Mackin, P. and S.H.L. Thomas, *Atypical antipsychotic drugs.* BMJ, 2011. **342**: p. d1126.
3. Barber, S., et al., *Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(3).
4. Schooler, N., et al., *Risperidone and Haloperidol in First-Episode Psychosis: A Long-Term Randomized Trial.* American Journal of Psychiatry, 2005. **162**(5): p. 947-953.
5. Vadiei, N., et al., *Patterns and predictors of oral antipsychotic prescribing in adult patients with schizophrenia.* Explor Res Clin Soc Pharm, 2022. **6**: p. 100148.
6. Goody, J., et al., *Antipsychotic prescribing practices and their association with rehospitalization in a forensic psychiatric sample.* Front Psychiatry, 2024. **15**: p. 1474626.
7. Barnes, T.R., et al., *Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology.* J Psychopharmacol, 2020. **34**(1): p. 3-78.
8. NICE. *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. 2025 march 18, 2014 [cited 2025 may 24, 2025]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178.
9. Asenjo-Lobos, C., et al., *Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(11).
10. Siafis, S., et al., *Efficacy of clozapine compared with other second-generation antipsychotic drugs in patients with treatment-resistant schizophrenia: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials.* BMJ Open, 2023. **13**(2): p. e064504.
11. Lawrence, R.E., I. Becker, and P. McGorry, *Schizophrenia and Other Primary Psychotic Disorders*, in *Tasman's Psychiatry*, A. Tasman, et al., Editors. 2020, Springer International Publishing: Cham. p. 1-59.
12. Wilson, P., C. Humpston, and R. Nathan, *Innovations in the psychopathology of schizophrenia: a primer for busy clinicians.* BJPsych Advances, 2022. **28**(2): p. 79-89.
13. Jauhar, S., M. Johnstone, and P.J. McKenna, *Schizophrenia.* Lancet, 2022. **399**(10323): p. 473-486.
14. Kahn, R.S., et al., *Schizophrenia.* Nature Reviews Disease Primers, 2015. **1**(1): p. 1-23.
15. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*. 5 ed. 2022: American Psychiatric Association.
16. Cuthbert, B.N., *The role of RDoC in future classification of mental disorders* . Dialogues in Clinical Neuroscience, 2020. **22**(1): p. 81-85.
17. Lake, C.R. and N. Hurwitz, *Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders.* Psychiatry Res, 2006. **143**(2-3): p. 255-87.
18. Hui, C.L.M., et al., *Functional and clinical outcomes of delusional disorder and schizophrenia patients after first episode psychosis: a 4-year follow-up study.* BMC Psychiatry, 2023. **23**(1): p. 676.
19. Wong, K.K.-Y. and A. Raine, *Schizotypal Personality Disorder*, in *The Wiley Encyclopedia of Personality and Individual Differences*. 2020. p. 115-120.
20. Regier, D.A., et al., *The conceptual development of DSM-V.* Am J Psychiatry, 2009. **166**(6): p. 645-50.

21. Insel, T., et al., *Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders.* Am J Psychiatry, 2010. **167**(7): p. 748-51.
22. Solmi, M., et al., *Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019.* Mol Psychiatry, 2023. **28**(12): p. 5319-5327.
23. Kelly, B.D., *Structural violence and schizophrenia.* Soc Sci Med, 2005. **61**(3): p. 721-30.
24. Theodoridou, A. and W. Rössler, *Disease Burden and Disability-Adjusted Life Years Due to Schizophrenia and Psychotic Disorders*, in *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*, V.R. Preedy and R.R. Watson, Editors. 2010, Springer New York: New York, NY. p. 1493-1507.
25. Lauriello, J. and D.O. Perkins, *Enhancing the Treatment of Patients With Schizophrenia Through Continuous Care.* J Clin Psychiatry, 2019. **80**(1).
26. Frey, S., *The economic burden of schizophrenia in Germany: a population-based retrospective cohort study using genetic matching.* Eur Psychiatry, 2014. **29**(8): p. 479-89.
27. Chong, H.Y., et al., *Global economic burden of schizophrenia: a systematic review.* Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2016. **12**: p. 357-373.
28. Evensen, S., et al., *Prevalence, Employment Rate, and Cost of Schizophrenia in a High-Income Welfare Society: A Population-Based Study Using Comprehensive Health and Welfare Registers.* Schizophr Bull, 2016. **42**(2): p. 476-83.
29. Gerlinger, G., et al., *Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions.* World Psychiatry, 2013. **12**(2): p. 155-64.
30. Attepe Ozden, S., M. Tekindal, and M.A. Tekindal, *Quality of Life of people with Schizophrenia: A meta-analysis.* Int J Soc Psychiatry, 2023. **69**(6): p. 1444-1452.
31. Olfson, M., et al., *Suicide Risk in Medicare Patients With Schizophrenia Across the Life Span.* JAMA Psychiatry, 2021. **78**(8): p. 876-885.
32. Alvarez, A., et al., *A systematic review and meta-analysis of suicidality in psychotic disorders: Stratified analyses by psychotic subtypes, clinical setting and geographical region.* Neurosci Biobehav Rev, 2022. **143**: p. 104964.
33. Krabbendam, L. and J. van Os, *Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk.* Schizophr Bull, 2005. **31**(4): p. 795-9.
34. Drake, R.E. and S.M. Essock, *The science-to-service gap in real-world schizophrenia treatment: the 95% problem.* Schizophr Bull, 2009. **35**(4): p. 677-8.
35. Mohr, P., et al., *Value of schizophrenia treatment I: The patient journey.* Eur Psychiatry, 2018. **53**: p. 107-115.
36. Mojtabai, R., et al., *Unmet need for mental health care in schizophrenia: an overview of literature and new data from a first-admission study.* Schizophr Bull, 2009. **35**(4): p. 679-95.
37. Owen, M.J., et al., *Genomic findings in schizophrenia and their implications.* Molecular Psychiatry, 2023. **28**(9): p. 3638-3647.
38. Chen, L., et al., *Disrupted in Schizophrenia 1 Regulates Ectopic Neurogenesis in the Mouse Hilus After Pilocarpine-induced Status Epilepticus.* Neuroscience, 2022. **494**: p. 69-81.
39. Wang, H.Y., et al., *Gene polymorphisms of DISC1 is associated with schizophrenia: Evidence from a meta-analysis.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018. **81**: p. 64-73.
40. Stefansson, H., et al., *Neuregulin 1 and schizophrenia.* Ann Med, 2004. **36**(1): p. 62-71.

41. Orsolini, L., S. Pompili, and U. Volpe, *Schizophrenia: A Narrative Review of Etiopathogenetic, Diagnostic and Treatment Aspects.* J Clin Med, 2022. **11**(17).
42. Stilo, S.A. and R.M. Murray, *Non-Genetic Factors in Schizophrenia.* Curr Psychiatry Rep, 2019. **21**(10): p. 100.
43. Meyer, U., *Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems.* Biol Psychiatry, 2014. **75**(4): p. 307-15.
44. Luvsannyam, E., et al., *Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review.* Cureus, 2022. **14**(4): p. e23959.
45. Kesby, J.P., et al., *Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience.* Transl Psychiatry, 2018. **8**(1): p. 30.
46. Clinton, S.M., et al., *Altered transcript expression of NMDA receptor-associated postsynaptic proteins in the thalamus of subjects with schizophrenia.* Am J Psychiatry, 2003. **160**(6): p. 1100-9.
47. Goff, D.C. and J.T. Coyle, *The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia.* Am J Psychiatry, 2001. **158**(9): p. 1367-77.
48. Balu, D.T., *The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment.* Adv Pharmacol, 2016. **76**: p. 351-82.
49. Dawson, N., et al., *Sustained NMDA receptor hypofunction induces compromised neural systems integration and schizophrenia-like alterations in functional brain networks.* Cereb Cortex, 2014. **24**(2): p. 452-64.
50. Kantrowitz, J.T. and D.C. Javitt, *N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia?* Brain Res Bull, 2010. **83**(3-4): p. 108-21.
51. Howes, O.D. and E. Shatalina, *Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance.* Biol Psychiatry, 2022. **92**(6): p. 501-513.
52. Howes, O.D., et al., *New Drug Treatments for Schizophrenia: A Review of Approaches to Target Circuit Dysfunction.* Biol Psychiatry, 2024. **96**(8): p. 638-650.
53. Sami, M.B. and P. Liddle, *Neurobiology of Psychosis and Schizophrenia 2021: Nottingham Meeting.* Schizophr Bull, 2022. **48**(2): p. 289-291.
54. Fornito, A., et al., *Schizophrenia, neuroimaging and connectomics.* Neuroimage, 2012. **62**(4): p. 2296-314.
55. He, H., et al., *Altered Spatial Organization of Dynamic Functional Network Associates With Deficient Sensory and Perceptual Network in Schizophrenia.* Front Psychiatry, 2021. **12**: p. 687580.
56. Organization, W.H., *ICD-11: International statistical classification of diseases and related health problems*. 10 ed. 2019, Geneva: World Health Organization.
57. Valle, R., *La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5.* Revista de Psiquiatría y Salud Mental, 2020. **13**(2): p. 95-104.
58. APA, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th ed. 2013, Arlington, V: American Psychiatric Publishing.
59. Tandon, R., *Schizophrenia and other psychotic disorders in DSM-5.* Clin Schizophr Relat Psychoses, 2013. **7**(1): p. 16-9.
60. Vidarsdottir, O.G., et al., *Integrative cognitive remediation for early psychosis: Results from a randomized controlled trial.* Psychiatry Res, 2019. **273**: p. 690-698.

61. Mei, C., et al., *Preventive interventions for individuals at ultra high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis.* Clin Psychol Rev, 2021. **86**: p. 102005.
62. McGorry, P.D., et al., *Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions.* J Clin Psychiatry, 2009. **70**(9): p. 1206-12.
63. Larson, M.K., E.F. Walker, and M.T. Compton, *Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders.* Expert Rev Neurother, 2010. **10**(8): p. 1347-59.
64. Ayesa-Arriola, R., et al., *Patterns of recovery course in early intervention for FIRST episode non-affective psychosis patients: The role of timing.* Schizophr Res, 2019. **209**: p. 245-254.
65. Serretti, A., et al., *The socio-economical burden of schizophrenia: a simulation of cost-offset of early intervention program in Italy.* Eur Psychiatry, 2009. **24**(1): p. 11-6.
66. Laursen, T.M., E. Agerbo, and C.B. Pedersen, *Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index.* J Clin Psychiatry, 2009. **70**(10): p. 1432-8.
67. Carpenter, W.T., *Porous diagnostic boundaries: a new emphasis for the Bulletin.* Schizophr Bull, 2014. **40**(1): p. 1-2.
68. De Crescenzo, F., et al., *Autistic Symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Front Psychiatry, 2019. **10**: p. 78.
69. Lin, P., et al., *Consensus on potential biomarkers developed for use in clinical tests for schizophrenia.* Gen Psychiatr, 2022. **35**(1): p. e100685.
70. Hany, M., et al., *Schizophrenia*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Baryiah Rehman declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Abid Rizvi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Jennifer Chapman declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
71. Fung, K.M.T., H.W.H. Tsang, and P.W. Corrigan, *Self-stigma of people with schizophrenia as predictor of their adherence to psychosocial treatment.* Psychiatr Rehabil J, 2008. **32**(2): p. 95-104.
72. Harvey, P.D., et al., *Diagnosis of schizophrenia: consistency across information sources and stability of the condition.* Schizophr Res, 2012. **140**(1-3): p. 9-14.
73. Bohman, B., *Clinicians' perceptions and practices of diagnostic assessment in psychiatric services.* BMC Psychiatry, 2023. **23**(1): p. 191.
74. Meyer, G.J., et al., *Psychological testing and psychological assessment. A review of evidence and issues.* Am Psychol, 2001. **56**(2): p. 128-65.
75. First, M.B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W., *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-I)*. 1997, Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
76. First MB, W.J., Karg RS, Spitzer RL, *tructured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version (SCID-5-CV)*. 2016, Arlington, VA: American Psychiatric Association.
77. Fonseca-Pedrero, E., et al., *ESQUIZO-Q: Un Instrumento para la Valoración del "Alto Riesgo Psicométrico" a la Psicosis.* Clínica y Salud, 2010. **21**: p. 255-269.
78. Fonseca-Pedrero, E., et al., *Internal structure and reliability of the Oviedo Schizotypy Assessment Questionnaire (ESQUIZO-Q).* International Journal of Clinical and Health Psychology, 2011. **11**(2): p. 385-401.

79. WHO, *Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group.* Psychol Med, 1998. **28**(3): p. 551-8.
80. Servat P., M., et al., *Evaluación neuropsicológica en esquizofrenia.* Revista chilena de neuro-psiquiatría, 2005. **43**: p. 210-216.
81. Huang, Y.C., et al., *Defining cognitive and functional profiles in schizophrenia and affective disorders.* BMC Psychiatry, 2020. **20**(1): p. 39.
82. Clark, S.R., et al., *Cognitive and Functional Assessment of Psychosis Stratification Study (CoFAPSS): Rationale, Design, and Characteristics.* Front Psychiatry, 2018. **9**: p. 662.
83. Schmid, P., et al., *The screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP) as a routinely applied screening tool: pathology of acute psychiatric inpatients and cluster analysis.* BMC Psychiatry, 2021. **21**(1): p. 494.
84. Kay, S., L. Opler, and A. Fiszbein, *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Manual*. 1986, Tonawanda,NY: Multi-Health Systems.
85. Overall JE, G.D., *The brief psychiatric rating scale.* Psychological Reports, 1962. **10**: p. 799-812.
86. Guy, W., *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*, ed. E. US Department of Health, and Welfare Publication (ADM). 1976, Rockville, MD: National Institute of Mental Health.
87. Addington, D., J. Addington, and E. Maticka-Tyndale, *Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale.* Br J Psychiatry Suppl, 1993(22): p. 39-44.
88. Moller, H.J., *Standardised rating scales in psychiatry: methodological basis, their possibilities and limitations and descriptions of important rating scales.* World J Biol Psychiatry, 2009. **10**(1): p. 6-26.
89. Paul, N.B., J.E. Maietta, and D.N. Allen, *Cultural Considerations for Schizophrenia Spectrum Disorders II: Assessment and Treatment*, in *Handbook of Cultural Factors in Behavioral Health: A Guide for the Helping Professional*, L.T. Benuto, F.R. Gonzalez, and J. Singer, Editors. 2020, Springer International Publishing: Cham. p. 381-401.
90. Guinart, D., et al., *Development and Validation of a Computerized Adaptive Assessment Tool for Discrimination and Measurement of Psychotic Symptoms.* Schizophr Bull, 2021. **47**(3): p. 644-652.
91. Gibbons, R.D., et al., *Development of a computerized adaptive diagnostic screening tool for psychosis.* Schizophr Res, 2022. **245**: p. 116-121.
92. Perlstein, W.M., et al., *Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia.* Am J Psychiatry, 2001. **158**(7): p. 1105-13.
93. Cumming, P., A. Abi-Dargham, and G. Grunder, *Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder.* Behav Brain Res, 2021. **398**: p. 113004.
94. Lv, H., et al., *The Interrelationships between Cytokines and Schizophrenia: A Systematic Review.* Int J Mol Sci, 2024. **25**(15).
95. Poladian, N., et al., *Potential Role of Glutathione Antioxidant Pathways in the Pathophysiology and Adjunct Treatment of Psychiatric Disorders.* Clin Pract, 2023. **13**(4): p. 768-779.
96. Markiewicz, R., et al., *Reelin Signaling and Synaptic Plasticity in Schizophrenia.* Brain Sci, 2023. **13**(12).
97. Li, K., et al., *The Role of microRNA in Schizophrenia: A Scoping Review.* Int J Mol Sci, 2024. **25**(14).

98. Muñoz Molina, F.J. and S.L. Ruiz Cala, *Terapia cognitivo-conductual en la esquizofrenia.* Revista Colombiana de Psiquiatría, 2007. **36**: p. 98-110.
99. Mayer, S.F., et al., *Cognitive behavioural therapy added to standard care for first-episode and recent-onset psychosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2024. **3**(3): p. CD015331.
100. Shi, J.Y., et al., *Effect of a group-based acceptance and commitment therapy (ACT) intervention on self-esteem and psychological flexibility in patients with schizophrenia in remission.* Schizophr Res, 2023. **255**: p. 213-221.
101. Melville, G., et al., *Do metacognitive therapies for schizophrenia-spectrum disorders work? A meta-analytic investigation.* Psychol Med, 2024. **54**(8): p. 1510-1518.
102. Barlati, S., G. Nibbio, and A. Vita, *Evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia: a critical review.* Curr Opin Psychiatry, 2024. **37**(3): p. 131-139.
103. Shimada, T., et al., *Effect of individualized occupational therapy on cognition among patients with schizophrenia: A randomized controlled trial.* Schizophr Res, 2024. **269**: p. 18-27.
104. Rodolico, A., et al., *Family interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis.* Lancet Psychiatry, 2022. **9**(3): p. 211-221.
105. Xia, J., L.B. Merinder, and M.R. Belgamwar, *Psychoeducation for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2011. **2011**(6): p. CD002831.
106. Basit, S.A., N. Mathews, and M.E. Kunik, *Telemedicine interventions for medication adherence in mental illness: A systematic review.* Gen Hosp Psychiatry, 2020. **62**: p. 28-36.
107. Stentzel, U., et al., *Telemedical care and quality of life in patients with schizophrenia and bipolar disorder: results of a randomized controlled trial.* BMC Psychiatry, 2021. **21**(1): p. 318.
108. Molina, R., et al., *eHealth tools for assessing psychomotor activity in schizophrenia: a systematic review.* Braz J Psychiatry, 2020. **43**(1): p. 102-107.
109. Chivilgina, O., et al., *mHealth for schizophrenia spectrum disorders management: A systematic review.* Int J Soc Psychiatry, 2020. **66**(7): p. 642-665.
110. Sabe, M., et al., *Mindfulness-based interventions for patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review of the literature.* Schizophr Res, 2024. **264**: p. 191-203.
111. Fernandez-Abascal, B., et al., *In- and outpatient lifestyle interventions on diet and exercise and their effect on physical and psychological health: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in patients with schizophrenia spectrum disorders and first episode of psychosis.* Neurosci Biobehav Rev, 2021. **125**: p. 535-568.
112. Korman, N., et al., *The effect of exercise on global, social, daily living and occupational functioning in people living with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.* Schizophr Res, 2023. **256**: p. 98-111.
113. Zohar, J., et al., *A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature.* Eur Neuropsychopharmacol, 2015. **25**(12): p. 2318-25.
114. Leucht, S., J. Priller, and J.M. Davis, *Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application.* Am J Psychiatry, 2024. **181**(10): p. 865-878.
115. Blizniewska-Kowalska, K.M. and P. Galecki, *Dopamine D2 receptor partial agonists in the treatment of schizophrenia -example of brexpiprazole.* Psychiatr Pol, 2024. **58**(4): p. 581-593.

116. Shad, M.U., *Seventy Years of Antipsychotic Development: A Critical Review.* Biomedicines, 2023. **11**(1).
117. Gardner, D.M., R.J. Baldessarini, and P. Waraich, *Modern antipsychotic drugs: a critical overview.* CMAJ, 2005. **172**(13): p. 1703-11.
118. Huhn, M., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis.* Lancet, 2019. **394**(10202): p. 939-951.
119. Tandon, R., *Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview.* J Clin Psychiatry, 2011. **72 Suppl 1**: p. 4-8.
120. Leucht, S., et al., *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis.* The Lancet, 2009. **373**(9657): p. 31-41.
121. Mauri, M.C., et al., *Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update.* EXCLI J, 2014. **13**: p. 1163-91.
122. Manta, A., et al., *Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Underlying mechanisms and therapeutic approaches (Review).* Mol Med Rep, 2025. **31**(5).
123. Wagner, E., et al., *Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review.* Transl Psychiatry, 2021. **11**(1): p. 487.
124. Dragoi, A.M., et al., *Clozapine: An Updated Overview of Pharmacogenetic Biomarkers, Risks, and Safety-Particularities in the Context of COVID-19.* Brain Sci, 2020. **10**(11).
125. Verdoux, H., et al., *The time has come for revising the rules of clozapine blood monitoring in Europe. A joint expert statement from the European Clozapine Task Force.* Eur Psychiatry, 2025. **68**(1): p. e17.
126. Fernandez-Egea, E. and R.A. McCutcheon, *Clozapine monitoring requirements: is it time for an update?* Br J Psychiatry, 2025. **226**(1): p. 1-3.
127. Schulte, P.F.J., et al., *Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring: Can the regulations be relaxed?* Schizophr Res, 2024. **268**: p. 74-81.
128. Kaul, I., et al., *Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial.* Lancet, 2024. **403**(10422): p. 160-170.
129. Achtyes, E.D., et al., *Ulotaront: review of preliminary evidence for the efficacy and safety of a TAAR1 agonist in schizophrenia.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2023. **273**(7): p. 1543-1556.
130. Angelescu, I., et al., *The effect of AUT00206, a Kv3 potassium channel modulator, on dopamine synthesis capacity and the reliability of [(18)F]-FDOPA imaging in schizophrenia.* J Psychopharmacol, 2022. **36**(9): p. 1061-1069.
131. Agid, O., et al., *Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010.* Am J Psychiatry, 2013. **170**(11): p. 1335-44.
132. Weston-Green, K., *Antipsychotic Drug Development: From Historical Evidence to Fresh Perspectives.* Front Psychiatry, 2022. **13**: p. 903156.
133. McCutcheon, R.A., T. Reis Marques, and O.D. Howes, *Schizophrenia—An Overview.* JAMA Psychiatry, 2020. **77**(2): p. 201-210.
134. Haddad, P.M., C. Brain, and J. Scott, *Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies.* Patient Relat Outcome Meas, 2014. **5**: p. 43-62.

135. Karabulut, B. and E. Uslu, *Schizophrenia and medication adherence: Associated factors.* Arch Psychiatr Nurs, 2024. **49**: p. 47-54.
136. Yaegashi, H., et al., *Adherence to Oral Antipsychotics Measured by Electronic Adherence Monitoring in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis.* CNS Drugs, 2020. **34**(6): p. 579-598.
137. Semahegn, A., et al., *Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis.* Syst Rev, 2020. **9**(1): p. 17.
138. Dufort, A. and R.B. Zipursky, *Understanding and Managing Treatment Adherence in Schizophrenia.* Clin Schizophr Relat Psychoses, 2019.
139. Oneib, B., A. Mansour, and M.A. Bouazzaoui, *The effect of psychoeducation on clinical symptoms, adherence, insight and autonomy in patients with schizophrenia.* Discov Ment Health, 2025. **5**(1): p. 26.
140. Bardi, F., et al., *Clinical Outcomes in Patients with Schizophrenia Treated with Long-Acting Injectable vs. Oral Antipsychotics: A Naturalistic Study.* Healthcare (Basel), 2025. **13**(14).
141. Hogarty, G.E., et al., *Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment. Environmental-Personal Indicators in the Course of Schizophrenia (EPICS) Research Group.* Arch Gen Psychiatry, 1991. **48**(4): p. 340-7.
142. Dell'Osso, L., et al., *Rethinking Clozapine: Lights and Shadows of a Revolutionary Drug.* Brain Sciences, 2024. **14**(1): p. 103.
143. Crilly, J., *The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis.* Hist Psychiatry, 2007. **18**(1): p. 39-60.
144. Kane, J., et al., *Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine.* Archives of General Psychiatry, 1988. **45**(9): p. 789-796.
145. Meltzer, H.Y., *Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. International Clozaril/Leponex Suicide Prevention Trial.* J Clin Psychiatry, 1999. **60 Suppl 12**: p. 47-50.
146. Smessaert, S., et al., *Evaluating Monitoring Guidelines of Clozapine-Induced Adverse Effects: a Systematic Review.* CNS Drugs, 2024. **38**(2): p. 105-123.
147. Haidary HA, P.R.C. *Clozapine*. StatPearls [Internet] 2025 2023 may 2, 2025]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535399/.
148. Frogley, C., et al., *A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects.* Int J Neuropsychopharmacol, 2012. **15**(9): p. 1351-71.
149. Humbert-Claude, M., et al., *Involvement of histamine receptors in the atypical antipsychotic profile of clozapine: a reassessment in vitro and in vivo.* Psychopharmacology (Berl), 2012. **220**(1): p. 225-41.
150. Morrison, P.D., S. Jauhar, and A.H. Young, *The mechanism of action of clozapine.* J Psychopharmacol, 2025. **39**(4): p. 297-300.
151. Drugs.com. *Clozapine Orally Disintegrating Tablet: Package Insert / Prescribing Info* 2025 [cited 2025; Available from: https://www.drugs.com/pro/clozapine-orally-disintegrating-tablet.html.

152. Tony, H., U.R.A.M. Ashfaq, and N.A. Uvais, *Neuroleptic malignant syndrome following clozapine withdrawal.* Ind Psychiatry J, 2024. **33**(1): p. 189-190.
153. Belteczki, Z., J. Ujvari, and P. Dome, *Clozapine Withdrawal-Induced Malignant Catatonia or Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report and a Brief Review of the Literature.* Clin Neuropharmacol, 2021. **44**(4): p. 148-153.
154. Essali, A., et al., *Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2009. **2009**(1): p. CD000059.
155. Faden, J. and L. Citrome, *A systematic review of clozapine for aggression and violence in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.* Schizophr Res, 2024. **268**: p. 265-281.
156. Cheuk, N.K.W., et al., *A systematic review and meta-analysis of the effect of clozapine on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia.* Schizophr Res, 2024. **268**: p. 205-222.
157. Tanzer, T., et al., *Overcoming clozapine's adverse events: a narrative review of systematic reviews and meta-analyses.* Expert Opin Drug Saf, 2024. **23**(7): p. 811-831.
158. Drugs.com. *Risperdal FDA Approval History*. 2025 [cited 2025 May 2, 2025]; Available from: https://www.drugs.com/history/risperdal.html?utm_source=chatgpt.com.
159. Grant, S. and A. Fitton, *Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia.* Drugs, 1994. **48**(2): p. 253-73.
160. McNeil, S.G., J.;Cogburn,M. *Risperidone*. 2025 November 10, 2024 [cited 2025 May 3, 2025].
161. Drug.com. *Risperdal*. 2025 Mar 2, 2025 [cited 2025 May 3, 2025]; Available from: https://www.drugs.com/pro/risperdal.html#S12.3.
162. Turk T, A.M., Abbas G, Jawish MHDK, Hammamieh Alshar OM, Abou Alchamat H, Essali A., *Risperidone (oral forms) for people with schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev., 2017(10): p. CD012822.
163. Komossa, K., et al., *Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2011. **2011**(1): p. CD006626.
164. Citrome, L., et al., *A commentary on the efficacy of olanzapine for the treatment of schizophrenia: the past, present, and future.* Neuropsychiatr Dis Treat, 2019. **15**: p. 2559-2569.
165. Thomas, K.S., A. *Olanzapine*. StatPearls [Internet] 2025 August 28, 2023 [cited 2025 May 4, 2025]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532903/.
166. Drug.com. *Olanzapine (Monograph)*. 2025 Nov 4, 2024 [cited 2025 May 4, 2025].
167. Farah, A., *Atypicality of atypical antipsychotics.* Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2005. **7**(6): p. 268-74.
168. Worrel, J.A., et al., *Atypical antipsychotic agents: a critical review.* Am J Health Syst Pharm, 2000. **57**(3): p. 238-55.
169. Bymaster, F.P., et al., *Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine.* Neuropsychopharmacology, 1996. **14**(2): p. 87-96.
170. Bymaster, F.P., et al., *Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, α1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats.* Psychopharmacology, 1996. **124**(1): p. 87-94.
171. Monahan, C., et al., *Olanzapine/Samidorphan: New Drug Approved for Treating Bipolar I Disorder and Schizophrenia.* Ann Pharmacother, 2022. **56**(9): p. 1049-1057.

172. Tomás, C.S., A. *Olanzapine*. 2025 August, 2023 [cited 2025 May 17, 2025]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532903/.
173. Ibragimov, K., et al., *Haloperidol (oral) versus olanzapine (oral) for people with schizophrenia and schizophrenia-spectrum disorders.* Cochrane Database Syst Rev, 2024. **7**(7): p. CD013425.
174. Komossa, K., et al., *Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2010. **2010**(3): p. CD006654.
175. Dong, S., et al., *A network meta-analysis of efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2024. **274**(4): p. 917-928.
176. Crapanzano, C., et al., *Efficacy of Olanzapine in Anxiety Dimension of Schizophrenia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.* Clin Psychopharmacol Neurosci, 2022. **20**(4): p. 592-599.
177. Leucht, S., et al., *Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis.* World Psychiatry, 2023. **22**(2): p. 315-324.
178. Hearly, D., *The Psichopharmacologist III*. 2000, London: Arnold.
179. Lindsley, C.W., *The top prescription drugs of 2010 in the United States: antipsychotics show strong growth.* ACS Chem Neurosci, 2011. **2**(6): p. 276-7.
180. Ravikumar, K. and B. Sridhar, *Quetiapine hemifumarate.* Acta Crystallographica Section E, 2005. **61**(10): p. o3245-o3248.
181. Ortega-Ruiz, M., et al., *The Pharmacogenetics of Treatment with Quetiapine.* Future Pharmacology, 2022. **2**(3): p. 276-286.
182. Maan JS, E.M., Khan I, Saadabadi A. *Quetiapine*. 2025 [cited 2025 May 17, 2025]; August, 2023]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459145/.
183. Curry, D.E. and B.L. Richards, *A Brief Review of Quetiapine.* American Journal of Psychiatry Residents' Journal, 2022. **18**(2): p. 20-22.
184. Drug.com. *Quetiapine*. 2025 August, 2023 [cited 2025 May17, 2025]; Available from: https://www.drugs.com/quetiapine.html.
185. Srisurapanont, M., B. Maneeton, and N. Maneeton, *Quetiapine for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2004. **2004**(2): p. CD000967.
186. Suttajit, S., et al., *Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(5): p. CD007815.
187. Asmal, L., et al., *Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(11): p. CD006625.
188. Leucht, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis.* The Lancet, 2013. **382**(9896): p. 951-962.
189. He, Q., et al., *Association of new-onset diabetes mellitus in adults with schizophrenia treated with clozapine versus patients treated with olanzapine, risperidone, or quetiapine: A systematic review and meta-analysis.* Schizophr Res, 2024. **271**: p. 371-379.
190. Miller, B.J., J.P. McEvoy, and W.V. McCall, *Meta-analysis of clozapine and insomnia in schizophrenia.* Schizophr Res, 2023. **252**: p. 208-215.
191. Kishimoto, T., et al., *Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons.* World Psychiatry, 2019. **18**(2): p. 208-224.

192. Kiefer, C., S. Sturtz, and R. Bender, *Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses.* Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(47): p. 803-8.
193. Florez, I.D., J.E. De La Cruz-Mena, and A.-A. Veroniki, *Network meta-analysis: a powerful tool for clinicians, decision-makers, and methodologists.* Journal of Clinical Epidemiology, 2024. **176**: p. 111537.
194. Page, M.J., et al., *PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews.* BMJ, 2021. **372**: p. n160.
195. Asenjo-Lobos, C., et al., *Clozapine versus risperidone for people with schizophrenia.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(12).
196. Asenjo-Lobos, C., et al., *Clozapine versus olanzapine for people with schizophrenia.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(12).
197. Asenjo-Lobos, C., et al., *Clozapine versus quetiapine for people with schizophrenia.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(12).
198. Higgins, J.P.T., Sterne, J. A., *Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011, The Cochrane Collaboration.
199. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.* BMJ, 2008. **336**(7650): p. 924-6.
200. Sampson, S., et al., *Risperidone (depot) for schizophrenia.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**(4): p. CD004161.
201. Belgamwar, R.B. and M. Fenton, *Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses.* Cochrane Database Syst Rev, 2005. **2005**(2): p. CD003729.
202. Leucht, S., et al., *What does the PANSS mean?* Schizophr Res, 2005. **79**(2-3): p. 231-8.
203. Opler, M.G.A., C. Yavorsky, and D.G. Daniel, *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions.* Innov Clin Neurosci, 2017. **14**(11-12): p. 77-81.
204. Pillinger, T., et al., *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.* Lancet Psychiatry, 2020. **7**(1): p. 64-77.
205. Newcomer, J.W., *Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review.* CNS Drugs, 2005. **19 Suppl 1**: p. 1-93.
206. Howell, S., et al., *Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy.* Heart, 2019. **105**(24): p. 1852-1859.
207. De Hert, M., et al., *Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs.* Nat Rev Endocrinol, 2011. **8**(2): p. 114-26.
208. American Diabetes Association, et al., *Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes.* Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 596-601.
209. Overall, J.E. and D.R. Gorham, *The Brief Psychiatric Rating Scale.* Psychological Reports, 1962. **10**: p. 799-812.
210. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophrenia Bulletin, 1987. **13**(2): p. 261-276.
211. Leucht, S., et al., *Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores.* Br J Psychiatry, 2005. **187**: p. 366-71.

212. Schünemann, H.J., et al., *Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011, John Wiley & Sons, Ltd. p. 359-387.
213. Shokraneh, F. and C.E. Adams, *Study-based registers of randomized controlled trials: Starting a systematic review with data extraction or meta-analysis.* Bioimpacts, 2017. **7**(4): p. 209-217.
214. Marshall, M., et al., *Unpublished rating scales: a major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia.* Br J Psychiatry, 2000. **176**: p. 249-52.
215. Deeks JJ, H.J., Altman DG, *Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0*, G.S. Higgins JPT, Editor. 2011, The Cochrane Collaboration.
216. Altman, D.G. and J.M. Bland, *Detecting skewness from summary information.* BMJ, 1996. **313**(7066): p. 1200.
217. Higgins, J.P. and J.J. Deeks, *Selecting Studies and Collecting Data*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008. p. 151-185.
218. Higgins, J.P. and D.G. Altman, *Assessing Risk of Bias in Included Studies*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008. p. 187-241.
219. Boissel, J.P., et al., *[The problem of therapeutic efficacy indices. 3. Comparison of the indices and their use].* Therapie, 1999. **54**(4): p. 405-11.
220. Deeks, J.J., *Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes.* Stat Med, 2002. **21**(11): p. 1575-600.
221. Divine, G.W., J.T. Brown, and L.M. Frazier, *The unit of analysis error in studies about physicians' patient care behavior.* J Gen Intern Med, 1992. **7**(6): p. 623-9.
222. Bland, J.M. and S.M. Kerry, *Statistics notes. Trials randomised in clusters.* BMJ, 1997. **315**(7108): p. 600.
223. Gulliford, M.C., O.C. Ukoumunne, and S. Chinn, *Components of variance and intraclass correlations for the design of community-based surveys and intervention studies: data from the Health Survey for England 1994.* Am J Epidemiol, 1999. **149**(9): p. 876-83.
224. Donner, A. and N. Klar, *Issues in the meta-analysis of cluster randomized trials.* Stat Med, 2002. **21**(19): p. 2971-80.
225. Ukoumunne, O.C., et al., *Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care: a systematic review.* Health Technol Assess, 1999. **3**(5): p. iii-92.
226. Elbourne, D.R., et al., *Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues.* Int J Epidemiol, 2002. **31**(1): p. 140-9.
227. Xia J, A.C., Bhagat N, Bhagat V, Bhoopathi P, El-Sayeh H, Rathbone J, Sorsdahl K, Baker D, Sampson S, Liddle P, *Loss to outcomes stakeholder survey: the LOSS study.* Psychiatric Bulletin, 2009. **33**(7): p. 254-257.
228. Furukawa, T.A., et al., *Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results.* J Clin Epidemiol, 2006. **59**(1): p. 7-10.
229. Leon, A.C., et al., *Attrition in randomized controlled clinical trials: methodological issues in psychopharmacology.* Biol Psychiatry, 2006. **59**(11): p. 1001-5.
230. Higgins, J.P., et al., *Measuring inconsistency in meta-analyses.* BMJ, 2003. **327**(7414): p. 557-60.
231. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.* BMJ, 1997. **315**(7109): p. 629-634.

232. Sterne, J.A., M. Egger, and D. Moher, *Addressing Reporting Biases*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008. p. 297-333.
233. Lukoff, D., R.P. Liberman, and K.H. Nuechterlein, *Symptom monitoring in the rehabilitation of schizophrenic patients.* Schizophr Bull, 1986. **12**(4): p. 578-602.
234. Andreasen, N.C., *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations.* British Journal of Psychiatry, 1989. **155**(S7): p. 49-52.
235. Li L, W.H., Young D, Yalin Z, He W, Yougen L, Wang X, *[The development of the general QOL inventory in China].* Chinese Mental Health Journal, 1995. **9**: p. 227-31.
236. Barnes, T.R., *A rating scale for drug-induced akathisia.* Br J Psychiatry, 1989. **154**: p. 672-6.
237. Chouinard, G. and H.C. Margolese, *Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS).* Schizophr Res, 2005. **76**(2-3): p. 247-65.
238. Simpson, G.M. and J.W. Angus, *A rating scale for extrapyramidal side effects.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 1970. **212**: p. 11-9.
239. Andreasen, N.C., *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. 1984, Iowa city: University of Iowa.
240. Naber, D., *A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables.* Int Clin Psychopharmacol, 1995. **10 Suppl 3**: p. 133-8.
241. von Steinbüchel, N., M. Bullinger, and I. Kirchberger, *Die Münchner Lebensqualitäts-Dimensionen Liste (MLDL): Entwicklung und Prüfung eines Verfahrens zur krankheitsübergreifenden Erfassung von Lebensqualität.* Zeitschrift für Medizinische Psychologie, 1999. **8**(3): p. 99-112.
242. Fleischhacker, W.W., et al., *The Hillside Akathisia Scale: a reliability comparison of the English and German versions.* Psychopharmacology, 1991. **105**(1): p. 141-144.
243. Wagner, E., et al., *Effects of Early Clozapine Treatment on Remission Rates in Acute Schizophrenia (The EARLY Trial): Protocol of a Randomized-Controlled Multicentric Trial.* Pharmacopsychiatry, 2023. **56**(5): p. 169-181.
244. Bilder, R.M., et al., *Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.* European Neuropsychopharmacology, 2001. **11**: p. S256.
245. Krakowski, M.I., et al., *Atypical Antipsychotic Agents in the Treatment of Violent Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder.* Archives of General Psychiatry, 2006. **63**(6): p. 622-629.
246. Moresco, R.M., et al., *Cerebral D2 and 5-HT2 Receptor occupancy in Schizophrenic Patients Treated with Olanzapine Or Clozapine.* Journal of Psychopharmacology, 2004. **18**(3): p. 355-365.
247. Bitter, I., et al., *Olanzapine versus clozapine in patients non-responsive or intolerant to standard acceptable treatment of schizophrenia.* European Neuropsychopharmacology, 1999. **9**: p. 288.
248. Naber, D., et al., *Subjective well-being under neuroleptic treatment with olanzapine versus clozapine: first results from a double-blind clinical trial using the SWN self-rating scale.* Schizophrenia research, 2001(49): p. 240-241.
249. Tollefson, G.D., et al., *Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine.* Biological Psychiatry, 2001. **49**(1): p. 52-63.

250. Conley, R.R., et al., *The Efficacy of High-Dose Olanzapine Versus Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Double-Blind Crossover Study.* Journal of Clinical Psychopharmacology, 2003. **23**(6): p. 668.
251. Kluge, M., et al., *Clozapine and Olanzapine Are Associated With Food Craving and Binge Eating: Results From A Randomized Double-Blind Study.* Journal of Clinical Psychopharmacology, 2007. **27**(6): p. 662.
252. Wang, C., Y. Feng, and L. Want, *A double-blind randomized controlled study of olanzapine and clozapine on treatment of schizophrenia.* Shanghai Archives of Psychiatry, 2002: p. 143-145.
253. Meltzer, H.Y., et al., *A Randomized, Double-Blind Comparison of Clozapine and High-Dose Olanzapine in Treatment-Resistant Patients With Schizophrenia.* The Journal of Clinical Psychiatry, 2008. **69**(2): p. 274-285.
254. Li, Y., C.H. Wang, and D.H. Zhang, *A study of quetiapine and clozapine in treatment of the first episode schizophrenia.* Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2002. **28**(3): p. 219-220.
255. Howes, O.D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., Bloomfield, M., Bressan, R. A., Buchanan, R. W., Carpenter, W. T., Castle, D., Citrome, L., Daskalakis, Z. J., Davidson, M., Drake, R., Dursun, S., Elkis, H.,Falkai, P., Fleischhacker, W. W.,Kane, J. M., *Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology.* American Journal of Psychiatry, 2017. **174**(3): p. 216-229.
256. Chakos, M., et al., *Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis of Randomized Trials.* American Journal of Psychiatry, 2001. **158**(4): p. 518-526.
257. Souza, J.S., et al., *Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses.* CNS Spectrums, 2013. **18**(2): p. 82-89.
258. Meltzer, H.Y., et al., *Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT).* Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(1): p. 82-91.
259. Palmer, B.A., V.S. Pankratz, and J.M. Bostwick, *The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination.* Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(3): p. 247-53.
260. Tiihonen, J., et al., *A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia.* American Journal of Psychiatry, 2011. **168**(6): p. 603-609.
261. Myles, N., et al., *Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia.* Acta Psychiatr Scand, 2018. **138**(2): p. 101-109.
262. Rubio, J.M., et al., *Long-term persistence of the risk of agranulocytosis with clozapine compared with other antipsychotics: a nationwide cohort and case-control study in Finland.* Lancet Psychiatry, 2024. **11**(6): p. 443-450.
263. Freedman, R., *Schizophrenia.* N Engl J Med, 2003. **349**(18): p. 1738-49.
264. Carli, M., et al., *Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences.* Pharmaceuticals (Basel), 2021. **14**(3).
265. Üçok, A. and W. Gaebel, *Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview.* World Psychiatry, 2008. **7**(1): p. 58-62.

266. Sanahan, R., et al., *Response to clozapine and its predictors in treatment-resistant schizophrenia spectrum disorders: A retrospective chart review.* Schizophr Res, 2025. **275**: p. 179-188.
267. Efthimiou, O., et al., *Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data.* Lancet Psychiatry, 2024. **11**(2): p. 102-111.
268. Abu Sabra, M.A. and A.M. Hamdan-Mansour, *Using Relapse Prevention Interventions to Maintain Remission and Minimize Relapse Rates for Individuals With Schizophrenia: A Scoping Review.* J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2022. **60**(7): p. 47-54.
269. Aleman, A., et al., *Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go?* Schizophr Res, 2017. **186**: p. 55-62.
270. Upadhyay, B., et al., *High-dose olanzapine versus clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.* Gen Hosp Psychiatry, 2025. **96**: p. 140-150.
271. Tandon, R., *Quetiapine has a direct effect on the negative symptoms of schizophrenia.* Hum Psychopharmacol, 2004. **19**(8): p. 559-63.
272. Alonso-Pedrero, L., M. Bes-Rastrollo, and A. Marti, *Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review.* Obes Rev, 2019. **20**(12): p. 1680-1690.
273. McIntyre, R.S., et al., *Psychotropic Drug-Related Weight Gain and Its Treatment.* Am J Psychiatry, 2024. **181**(1): p. 26-38.
274. De, R., et al., *The impact of weight gain on antipsychotic nonadherence or discontinuation: A systematic review and meta-analysis.* Acta Psychiatr Scand, 2025. **151**(2): p. 109-126.
275. Rummel-Kluge, C., et al., *Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.* Schizophrenia Research, 2010. **123**(2): p. 225-233.
276. Oh, G.H., et al., *Simultaneous Comparison of Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia: Mixed-Treatment Comparison Analysis Based on Head-to-Head Trial Data.* Psychiatry Investigation, 2015. **12**(1): p. 46-54.
277. Sepulveda-Lizcano, L., et al., *Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Drug Therapy: A Systematic Review.* Eur J Investig Health Psychol Educ, 2023. **13**(8): p. 1505-1520.
278. Yuen, J.W.Y., et al., *A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine.* Frontiers in Endocrinology, 2021. **12**.
279. Leucht, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis.* Lancet, 2013. **382**(9896): p. 951-62.
280. Modesto-Lowe, V., A.K. Harabasz, and S.A. Walker, *Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks.* Cleve Clin J Med, 2021. **88**(5): p. 286-294.
281. Chung, A.K. and S.E. Chua, *Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis.* J Psychopharmacol, 2011. **25**(5): p. 646-66.
282. Patel, R.K., et al., *Clozapine and cardiotoxicity - A guide for psychiatrists written by cardiologists.* Psychiatry Res, 2019. **282**: p. 112491.
283. He, L., et al., *Characteristics and Spectrum of Cardiotoxicity Induced by Various Antipsychotics: A Real-World Study From 2015 to 2020 Based on FAERS.* Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 815151.

284. Hanna, M.P., et al., *Atypical Antipsychotic Safety in the CICU.* Am J Cardiol, 2022. **163**: p. 117-123.
285. Li, X.Q., X.R. Tang, and L.L. Li, *Antipsychotics cardiotoxicity: What's known and what's next.* World J Psychiatry, 2021. **11**(10): p. 736-753.
286. Du, W., et al., *QTc prolongation in patients with schizophrenia taking antipsychotics: Prevalence and risk factors.* J Psychopharmacol, 2023. **37**(10): p. 971-981.
287. Divac, N., et al., *Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects.* Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 656370.
288. Muench, J. and A.M. Hamer, *Adverse effects of antipsychotic medications.* Am Fam Physician, 2010. **81**(5): p. 617-22.
289. Byerly, M., et al., *Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives.* J Clin Psychopharmacol, 2007. **27**(6): p. 639-61.
290. Montejo, A.L., L. Montejo, and F. Navarro-Cremades, *Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs.* Curr Opin Psychiatry, 2015. **28**(6): p. 418-23.
291. Bilder, R.M., 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): p. 1018-1028.
292. Breier, A.F., et al., *Clozapine and Risperidone in Chronic Schizophrenia: Effects on Symptoms, Parkinsonian Side Effects, and Neuroendocrine Response.* American Journal of Psychiatry, 1999. **156**(2): p. 294-298.
293. Kinon, B.J., et al., *Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials.* Psychoneuroendocrinology, 2003. **28 Suppl 2**: p. 69-82.
294. Li, J. and F. Chen, *Efficacy and safety evaluation of olanzapine treatment for schizophrenia patients: A retrospective data analysis.* Arch Psychiatr Nurs, 2025. **54**: p. 26-30.
295. Bushe, C., M. Shaw, and R.C. Peveler, *A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia.* J Psychopharmacol, 2008. **22**(2 Suppl): p. 46-55.
296. Huhn, M., et al., *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.* Focus (Am Psychiatr Publ), 2020. **18**(4): p. 443-455.
297. Zhu, Y., et al., *Prolactin levels influenced by antipsychotic drugs in schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis.* Schizophrenia Research, 2021. **237**: p. 20-25.
298. David, S.R., et al., *The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia.* Clin Ther, 2000. **22**(9): p. 1085-96.
299. Peuskens, J., et al., *The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review.* CNS Drugs, 2014. **28**(5): p. 421-53.
300. Dibonaventura, M., et al., *A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia.* BMC Psychiatry, 2012. **12**: p. 20.
301. Bird, S.B., *Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: Toxicologic mechanism and the increased breast cancer risk.* Toxicol Rep, 2025. **14**: p. 101927.
302. Marder, S.R. and T.D. Cannon, *Schizophrenia.* N Engl J Med, 2019. **381**(18): p. 1753-1761.

303. Haddad, P.M. and S.G. Sharma, *Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications.* CNS Drugs, 2007. **21**(11): p. 911-36.
304. De Berardis, D., et al., *Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine.* Ther Adv Drug Saf, 2018. **9**(5): p. 237-256.
305. Malhotra, K., et al., *Olanzapine-Induced Neutropenia.* Ment Illn, 2015. **7**(1): p. 5871.
306. Fryer, V. and J. Billings, *Low-Dose Quetiapine Causing Agranulocytosis and Leucopenia in a Patient with Benign Neutropenia: A Case Report.* Cureus, 2020. **12**(6): p. e8505.
307. Kattalai Kailasam, V., et al., *Risperidone-induced reversible neutropenia.* Neuropsychiatr Dis Treat, 2017. **13**: p. 1975-1977.
308. Cosar, B., et al., *Does switching to another antipsychotic in patients with clozapine-associated granulocytopenia solve the problem? Case series of 18 patients.* J Clin Psychopharmacol, 2011. **31**(2): p. 169-73.
309. Zhang, Y., et al., *The Role of Total White Blood Cell Count in Antipsychotic Treatment for Patients with Schizophrenia.* Curr Neuropharmacol, 2024. **22**(1): p. 159-167.
310. Buckley, P.F., *Receptor-binding profiles of antipsychotics: clinical strategies when switching between agents.* J Clin Psychiatry, 2007. **68 Suppl 6**: p. 5-9.
311. Miller, D.D., *Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy.* Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2004. **6**(Suppl 2): p. 3-7.
312. Fang, F., et al., *Antipsychotic Drug-Induced Somnolence: Incidence, Mechanisms, and Management.* CNS Drugs, 2016. **30**(9): p. 845-867.
313. Sanagustin, D., et al., *Prevalence of clozapine-induced sialorrhea and its effect on quality of life.* Psychopharmacology (Berl), 2023. **240**(1): p. 203-211.
314. van der Horst, M.Z., et al., *Comprehensive dissection of prevalence rates, sex differences, and blood level-dependencies of clozapine-associated adverse drug reactions.* Psychiatry Res, 2023. **330**: p. 115539.
315. van der Horst, M.Z., et al., *Determinants of patient satisfaction in clozapine users: results from the Clozapine International Consortium (CLOZIN).* Schizophrenia (Heidelb), 2025. **11**(1): p. 28.
316. Guo, J., et al., *Influencing factors of medication adherence in schizophrenic patients: a meta-analysis.* Schizophrenia (Heidelb), 2023. **9**(1): p. 31.
317. Kumar, M., et al., *Efficacy and Tolerability of Clozapine versus Quetiapine in Treatment-resistant Schizophrenia.* Indian J Psychol Med, 2017. **39**(6): p. 770-776.
318. Usta, M.G., A.E. Tufan, and E.A. Cuceloglu, *Diphenhydramine use in the treatment of risperidone-induced sialorrhea.* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2012. **22**(3): p. 254-5.
319. Panagiotidis, P.T., et al., *Risperidone-induced sialorrhea responsive to biperiden treatment.* Schizophr Res, 2007. **93**(1-3): p. 410-1.
320. Nagamine, T., *Challenges of Constipation in People Suffering from Schizophrenia: A Narrative Review.* Clin Pract, 2025. **15**(2).
321. West, S., et al., *Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature.* Gen Hosp Psychiatry, 2017. **46**: p. 32-37.
322. Every-Palmer, S., et al., *Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study.* eBioMedicine, 2016. **5**: p. 125-134.
323. He, S. and C. Li, *Potential risk analysis of antipsychotics-related constipation from the FDA Adverse Event Reporting System.* Expert Opin Drug Saf, 2025.

324. Lertxundi, U., et al., *Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals?* Seizure, 2013. **22**(2): p. 141-3.
325. Molden, E., *Therapeutic drug monitoring of clozapine in adults with schizophrenia: a review of challenges and strategies.* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021. **17**(10): p. 1211-1221.
326. Reichelt, L., et al., *Second-generation antipsychotics and seizures - a systematic review and meta-analysis of serious adverse events in randomized controlled trials.* Eur Neuropsychopharmacol, 2023. **68**: p. 33-46.
327. McCutcheon, R.A., et al., *INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia.* Lancet Psychiatry, 2025. **12**(5): p. 384-394.
328. Legge, S.E., et al., *Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment.* Schizophrenia Research, 2016. **174**(1): p. 113-119.
329. Mustafa, F.A., et al., *"Schizophrenia past clozapine": reasons for clozapine discontinuation, mortality, and alternative antipsychotic prescribing.* Pharmacopsychiatry, 2015. **48**(1): p. 11-4.
330. Sampogna, G., et al., *A Systematic Review on the Effectiveness of Antipsychotic Drugs on the Quality of Life of Patients with Schizophrenia.* Brain Sci, 2023. **13**(11).
331. Adhikari, K., et al., *Real-World Effectiveness, Economic, and Humanistic Outcomes of Selected Oral Antipsychotics in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review Evaluating Global Evidence.* Clinicoecon Outcomes Res, 2024. **16**: p. 621-645.
332. Siskind, D., et al., *The impact of clozapine initiation and cessation on psychiatric hospital admissions and bed days: a mirror image cohort study.* Psychopharmacology (Berl), 2019. **236**(6): p. 1931-1935.
333. Hjorthoj, C., et al., *Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Psychiatry, 2017. **4**(4): p. 295-301.
334. Martin, A., et al., *Systematic Review of Real-World Treatment Patterns of Oral Antipsychotics and Associated Economic Burden in Patients with Schizophrenia in the United States.* Adv Ther, 2022. **39**(9): p. 3933-3956.
335. Sun, S.X., et al., *Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States.* Curr Med Res Opin, 2007. **23**(10): p. 2305-12.
336. Spieth, P.M., et al., *Randomized controlled trials - a matter of design.* Neuropsychiatr Dis Treat, 2016. **12**: p. 1341-9.
337. Rothwell, P.M., *Factors that can affect the external validity of randomised controlled trials.* PLoS Clin Trials, 2006. **1**(1): p. e9.
338. Freibuchler, A. and R. Seifert, *Analysis of clinical studies on clozapine from 2012-2022.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024.
339. Siskind, D., K. Northwood, and R.A. McCutcheon, *Clozapine and treatment-resistant schizophrenia: efficacy versus effectiveness.* Lancet Psychiatry, 2025. **12**(4): p. 240-241.

ANEXOS

Anexo 1: Publicación "Comparative efficacy and safety of clozapine vs. risperidone in schizophrenia and related disorders: An updated systematic review"

Anexo 2: Correo electrónico Editora revista *Psychiatry Research*

Anexo 3: Presentación Poster 2024 Global Evidence Summit 2024 – Praga.

Anexo 4: Clozapina vs Risperidona - Razones de exclusión de los estudios, estudios en espera de clasificación, tablas de característica de los estudios incluidos y listado de referencias asociadas a los estudios incluidos

Anexo 5: Clozapina vs Olanzapina - Razones de exclusión de los estudios, estudios en espera de clasificación, tablas de característica de los estudios incluidos y listado de referencias asociadas a los estudios incluidos

Anexo 6: Clozapina vs Quetiapina - Razones de exclusión de los estudios, estudios en espera de clasificación, tablas de característica de los estudios incluidos y listado de referencias asociadas a los estudios incluidos

Psychiatry Research 351 (2025) 116670

Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

Review article

Comparative efficacy and safety of clozapine vs. risperidone in schizophrenia and related disorders: An updated systematic review

Claudia Asenjo-Lobos [a,*], Marcelo Arancibia [b], Marcela Cortés-Jofré [c], Tianming Huang [d], Ting Li [d], Eva Madrid [e], Xavier Bonfill [f,g], Stefan Leucht [h]

[a] Centro de Estudios Clínicos, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina (ICIM), Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad de Desarrollo, Avda. Plaza 680, 7610671 Las Condes, Santiago, Chile
[b] Center for Translational Studies in Stress and Mental Health (C-ESTRES), Department of Psychiatry, Universidad de Valparaíso, Av. Hontaneda 2653, 2341369 Valparaíso, Chile
[c] Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Av. Alonso de Ribera 2850 Concepción, Chile
[d] Shanghai Changning Mental Health Center, 299 Xiehe Rd, Changning District, Shanghai 200335, China
[e] Interdisciplinary Center for Health Studies (CIESAL), Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Angamos 655, 2540064 Viña del Mar, Valparaíso, Chile
[f] Iberoamerican Cochrane Center, Institute of Biomedical Research Sant Pau (IIB Sant Pau), C/ Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, Spain
[g] Public Health and Clinical Epidemiology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Av. Monforte de Lemos, 3-5, 28029 Barcelona, Spain
[h] Department of Psychiatry and Psychotherapy, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:
Antipsychotic agents
Schizophrenia
Treatment outcome
Clozapine
Risperidone
Meta-analysis

ABSTRACT

Clozapine and risperidone are commonly used antipsychotics in schizophrenia and related disorders, but their comparative efficacy and safety remain unclear. This systematic review and meta-analysis included double-blind Randomized Clinical Trials (RCT) comparing these agents in adults with schizophrenia-spectrum disorders. A comprehensive search included databases in different languages up to September 2023. Analyzing data from 10 relevant studies out of 405 identified. Risperidone was associated with less weight gain while metabolic side effects remained a concern for both agents. Clozapine demonstrated superior efficacy on the Clinical Global Impression-Severity scale but was linked to a higher incidence of somnolence, hypersalivation, seizures, and discontinuations due to adverse events. Conversely, clozapine showed lower attrition rates due to inefficacy, suggesting the potential superior efficacy of clozapine over risperidone in managing schizophrenia despite not translating into improved mental state, global state, or general functioning outcomes compared to risperidone. These findings underscore the need for future studies to prioritize efficacy measures, patient-centered outcomes, and cardiometabolic safety, to better guide clinical decision-making. Moreover, the integration of long-term observational studies into evidence appraisal is essential, as it offers a more pragmatic understanding of antipsychotic use in real-world settings.

1. Introduction

Schizophrenia is a complex and disabling psychiatric condition that disrupts multiple areas of daily life, including personal relationships, work, and social functioning (Owen et al., 2016). It manifests through a range of symptoms—such as delusions, hallucinations, and marked social withdrawal —that make long-term care and recovery particularly challenging (Stępnicki et al., 2018). Given the heterogeneity of the disorder in both presentation and treatment response, managing schizophrenia effectively requires not only pharmacological strategies but also sustained psychosocial support (Tandon et al., 2009).

Antipsychotic medications, delineating the pharmacological support for schizophrenia treatment, aim to ameliorate psychotic symptoms and prevent relapse (Ceraso et al., 2022).

Clozapine and risperidone, among other atypical antipsychotics, have been extensively studied for their efficacy and safety profiles

* Corresponding author. Centro de Estudios Clínicos, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina (ICIM), Facultad de Medicina,Clínica Alemana Universidad de Desarrollo, Santiago, Chile.
E-mail addresses: casenjo@udd.cl (C. Asenjo-Lobos), marcelo.arancibiame@uv.cl (M. Arancibia), p.cortes@ucsc.cl (M. Cortés-Jofré), cn_huangtm@163.com (T. Huang), liting2319@163.com (T. Li), eva.madrid@uv.cl (E. Madrid), xbonfill@hsp.santpau.es (X. Bonfill), stefan.leucht@tum.de (S. Leucht).

https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116670
Received 24 May 2025; Received in revised form 30 July 2025; Accepted 3 August 2025
Available online 5 August 2025
0165-1781/© 2025 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

(Komossa et al., 2011; Leucht et al., 2013; Lieberman et al., 2005). Clozapine, in particular, is widely regarded as the gold standard for managing treatment-resistant schizophrenia (Kane et al., 1988; Kane and Correll, 2016), providing therapeutic benefits where standard antipsychotics often fail (Meltzer, 2012). Clozapine holds a distinctive position among antipsychotics, as it remains the sole agent approved by the FDA specifically for reducing the risk of suicide in individuals diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder, due to its greater reduction in suicidality demonstrated in the InterSePT trial comparing clozapine with olanzapine (Meltzer et al., 2003), This is particularly relevant given that approximately 5% of individuals with schizophrenia commit suicide(Palmer et al., 2005).

Risperidone is effective in treating schizophrenia with favorable tolerability, making it fundamental in the pharmacological management of schizophrenia (Marder and Meibach, 1994; Möller, 2005). Risperidone's receptor-binding profile, characterized by dual antagonism of serotonin 5-HT2A and dopamine D2 receptors —similar to clozapine— contributes to its effectiveness across both positive and negative symptom domains (Freedman, 2003; Stępnicki et al., 2018). However, risperidone is not without drawbacks, as it may induce metabolic disturbances, elevate prolactin levels, and produce moderate extrapyramidal side effects in some patients (Möller, 2005).

Despite extensive research into antipsychotic pharmacotherapy (Huhn et al., 2019; Leucht et al., 2023), the direct comparison of clozapine and risperidone across diverse clinical parameters remains a subject of active research inquiry particularly considering their differential impact on symptomatology, side effect profiles, overall patient well-being (Asenjo-Lobos et al., 2010; Komossa et al., 2011) and the controversial results (Schneider-Thoma et al., 2025; Siskind et al., 2025). Real-world data strongly support clozapine (Efthimiou et al., 2024), showing lower relapse risk (Hamina et al., 2024), fewer hospitalizations, and reduced all-cause mortality (Taipale et al., 2020) compared to other antipsychotics. However, these findings contrast with RCTs and meta-analyses, which often report less conclusive results. This discrepancy underscores the need for further high-quality research to determine whether any of the commonly used atypical antipsychotics offer comparable effectiveness to clozapine, while presenting a more favorable adverse event profile, as well as to elucidate differences in patient-centered outcomes, which remain poorly explored (Asenjo-Lobos et al., 2010).

The last comparative analysis in Cochrane Systematic Reviews by (Asenjo-Lobos et al., 2010) found no differences in efficacy between risperidone and clozapine. Nonetheless, a lower attrition rate due to inefficacy in the clozapine group suggested that clozapine might be more effective. However, this finding was not conclusive, as no statistically significant differences emerged between the two treatments when using standardized symptom rating scales. Several limitations were identified, such as high attrition rates (>40%) and the short duration of most trials, which weaken the validity of the findings and limit their applicability to the long-term schizophrenia management. Long-term adherence remains a key challenge in schizophrenia, as shown in the CATIE trial (Lieberman et al., 2005), where 46% of participants discontinued treatment before 18 months. Clozapine showed longer treatment retention than risperidone and quetiapine, though not significantly different from olanzapine.

In recent years, several network meta-analyses (Huhn et al., 2019; Kishimoto et al., 2019; Leucht et al., 2013) have advanced our understanding of antipsychotic comparisons; however, as noted above, important questions remain. A head-to-head meta-analysis of RCT would complement this evidence by enabling direct comparisons within a more clinically intuitive model, aiding interpretation for clinicians and decision-makers.

The objective of this systematic review was to update and evaluate the comparative clinical effects and safety of clozapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and related disorders. This update is essential in advancing the field of psychiatry, contributing to the optimization of treatment strategies, and improving patient outcomes.

2. Methods

The detailed protocol was published elsewhere by (Asenjo-Lobos et al., 2018). Cochrane

Collaboration's Review Manager software (RevMan Web, version 7.2.0, January 2024) was used to develop this review and to perform the statistical analyses.

2.1. Selection criteria

This comprehensive systematic review synthesized data from double-blind, randomized controlled trials (RCTs) that assessed the efficacy of clozapine compared to risperidone.

This review focused exclusively on double-blind randomized controlled trials (RCTs) that directly compared clozapine and risperidone, ensuring a high level of methodological rigor. Studies lacking randomization were excluded to minimize bias. In cases where clozapine was used alongside other therapeutic interventions—such as psychotherapy or additional pharmacological agents—only trials in which these were evenly balanced between groups and where participants were randomly assigned to either treatment arm were considered.

Eligible participants were adults diagnosed with schizophrenia or related psychotic disorders, including schizophreniform, schizoaffective, or delusional disorders, based on standardized diagnostic criteria. The intervention of interest involved oral administration of clozapine, compared against any dosage of oral risperidone.

Time of follow-up were categorized as short-term (up to 6 months), medium-term (7 to 12 months), and long-term (more than 12 months).

The review prioritized outcomes of clear clinical significance—particularly changes in Global state and metabolic side effects such as weight gain, elevated blood glucose, and dyslipidemia. Preference was given to binary outcomes indicating clinically meaningful differences. The Clinical Global Impression (CGI) scale was selected as the primary outcome due to its broad use, ease of interpretation, and methodological consistency across trials (Leucht et al., 2005; Opler et al., 2017). When available, data from more comprehensive symptom rating scales such as PANSS and BPRS were also extracted and analyzed as secondary outcomes to provide complementary insight into specific symptom domains.

Secondary outcomes included changes in the global state, adverse effects, including cardiac effects, and a wide spectrum of extrapyramidal symptoms like akathisia, dystonia, parkinsonism, and tremors. Hematological effects, such as decreased white blood cell count and salivation issues like hypersalivation or dry mouth, were evaluated. Sleep disorders (insomnia, drowsiness, and somnolence) and gastrointestinal effects (constipation) were also documented, with adverse event data being primarily dichotomous based on clinical evaluations and spontaneous reports. Additional secondary outcomes included overall mental state score, treatment discontinuation (leaving the study early due to any reason/ adverse effects/ inefficacy), functioning, quality of life, treatment satisfaction, and service use.

2.2. Search strategy

The literature search strategy was built around the Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Trials Register. Using the keywords "Clozapine AND Risperidone," the search specifically targeted studies involving schizophrenia and related disorders. The original search was carried out on March 18, 2019, and was subsequently updated on March 6, 2022, and again in September 2023. The same methodological approach was applied consistently across all iterations.

This register combines data from published journal articles and clinical trials registries, an extensive sources, including AMED, BIOSIS, CENTRAL, CINAHL, ClinicalTrials.gov, Embase, ISRCTN, MEDLINE,

PsycINFO, PubMed, WHO ICTRP—as well as dissertations, Chinese databases (CBM, CNKI, Wanfang), grey literature, and conference proceedings.

A comprehensive search was conducted, with records across all languages, publication dates, document types, and publication status, ensuring a thorough and unbiased collection of relevant data.

2.3. Study selection and data extraction

Two reviewers (CA and MC) independently screened the titles and abstracts of all retrieved citations to determine eligibility. To ensure quality control, a third reviewer (MA) cross-checked a randomly selected 20% of these abstracts. Any discrepancies during this process were addressed through discussion or, when necessary, by consulting the original study authors.

Complete reports were obtained for unresolved disagreements. CA and MC independently reviewed these reports against the review criteria. MA re-examined a random 20% to confirm selection reliability. Persistent discrepancies were addressed through discussion or consultation with the authors. Data extraction was carried out independently by CA and MC for all included studies. MA extracted data separately from a 10% random sample to verify consistency. Discrepancies were debated and resolved, with outreach to original authors for clarification. Author SL assisted in resolving remaining issues and ensuring recorded decisions.

2.4. Risk of bias (RoB)

Three reviewers (CA, MC, and MA) independently evaluated the risk of bias for each included trial using the Cochrane Risk of Bias (RoB 1) tool, following the methodology outlined by Cochrane guidelines (Higgins JPT, 2011). Bias assessment covered several domains: random sequence generation, allocation concealment, blinding, completeness of outcome data, and selective reporting. Discrepancies were resolved through consensus, and authors were contacted for clarification when needed. Methodological quality evaluations were documented, with disagreements resolved through discussion. The domains assessment were fully documented and included both in the main review and in the 'Summary of Findings' tables, ensuring methodological transparency.

2.5. Summary of findings and assessment of the certainty of the evidence

To synthesize the primary outcomes, the team used the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) approach. 'Summary of Findings' tables were created using the GRADEpro GDT software (Schünemann et al., 2011) reflecting the quality and strength of the evidence, the magnitude of intervention effects and detailed information on outcomes crucial for patient care and clinical decision-making and outcome-level details.

The selected outcomes were systematically synthesized in the summary tables, including clinically important changes in the global state, relapse, metabolic adverse effects, clinically important changes in mental state, reasons for early discontinuation, and quality of life. When data were unavailable for predetermined outcomes, related outcomes were utilized as substitutes within the tables, a methodological choice that was transparently documented in our grading process.

2.6. Assessment of reporting biases

To identify potential reporting biases, the outcomes listed in registered trial protocols—when available—were compared with those presented in published articles. In cases where no protocol was accessible, the outcomes described in the methods section of each study were checked against the results section to detect discrepancies.

Funnel plots were utilized cautiously due to their limitations in detecting small study effects (Higgins JPT, 2022c). Specifically, these plots were avoided for outcomes supported by 10 or fewer studies or in cases where study sizes were similar. When applied, statistical advice was sought to aid interpretation and reinforce the robustness of bias detection.

2.7. Statistical analysis

Meta-analyses were conducted utilizing a random-effects model based on the generic inverse variance method, considering the possible variability among study findings concerning the investigated effects (Higgins JPT, 2022e). For binary outcomes, results were expressed as risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (CIs). For continuous outcomes, the analysis reported either mean differences (MDs) or standardized mean differences (SMDs), depending on the measurement scale used across studies.

Forest plots were generated to visually assess statistical heterogeneity. Quantitative heterogeneity was further evaluated using the I^2 statistic and Chi^2 test (Higgins JPT, 2022b, d). An I^2 value of 50% or more, combined with a statistically significant Chi^2 test, was considered indicative of substantial heterogeneity. In such cases, subgroup analyses were conducted to explore possible sources of inconsistency (Higgins JPT, 2022a).

The outcomes of the meta-analyses were reported as pooled estimates of the average effect size, accompanied by a 95% confidence interval. Predefined subgroup analyses for primary outcomes focused on comparing outcomes between 'treatment-resistant' and those without this designation, as well as between first-episode patients and those with a chronic course of schizophrenia.

Sensitivity analyses for the primary outcomes were conducted to assess the robustness of the results under varying methodological assumptions. These included differences in randomization procedures, strategies for handling missing data (both binary and continuous), risk of bias across studies, the use of imputed values, and the impact of applying fixed- versus random-effects models.

Based on their influence on the results' significance, discrepancies identified through these analyses were either categorized into a separate subgroup or integrated into the general findings, ensuring a comprehensive understanding of the factors affecting outcome significance.

3. Results

3.1. Search results

The initial database search yielded 405 records. Following the removal of duplicates, 386 citations were screened, leading to the full-text evaluation of potentially eligible studies. Ultimately, ten trials met the predefined inclusion criteria and were incorporated into both the qualitative and quantitative syntheses, as depicted in Fig. 1.

A total of 167 studies were excluded after full-text review, with specific reasons outlined in Appendix, Supplement 1. In addition, attempts were made to contact the corresponding authors of 209 studies to retrieve missing or clarifying data; however, no responses were received. As a result, these studies were excluded and remain unclassified, though they may be reconsidered in future updates if the necessary information becomes available (Appendix, Supplement 2). No ongoing trials met the eligibility criteria for inclusion.

3.2. Characteristics of the studies

The studies (Azorin et al., 2001; Bilder et al., 2002; Bondolfi et al., 1998; Breier et al., 1999; Ghaleiha et al., 2011; Heinrich et al., 1994; McGurk et al., 2005; Mi et al., 2008; Ren et al., 2002; Zhang et al., 1999) were selected, predominantly short-term except for one medium-term study (McGurk et al., 2005).

All included studies were randomized, double-blind clinical trials conducted in individuals diagnosed with either chronic or acute forms of

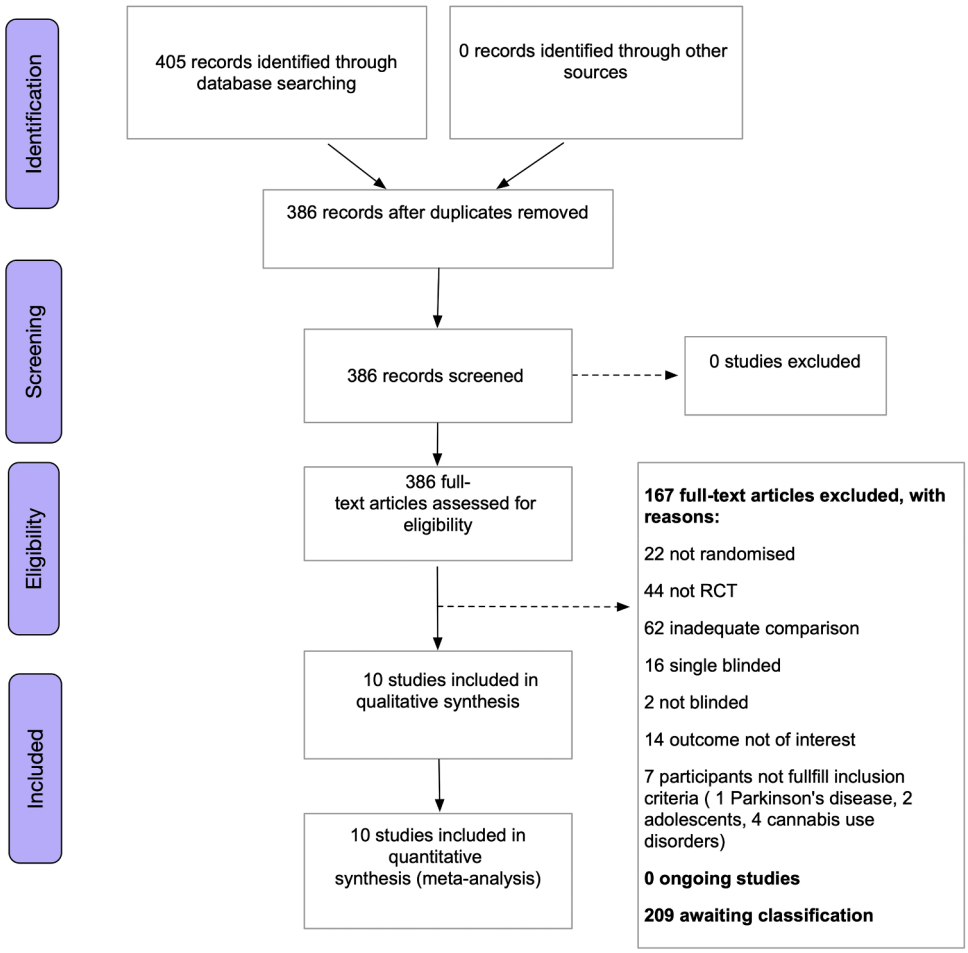


Fig. 1. PRISMA flow chart for the studies selection process.

schizophrenia or schizoaffective disorder. Diagnostic criteria were predominantly based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR) and the International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9). In contrast, studies originating from China applied the Chinese Classification of Mental Disorders, version 2-R (CCMD-2-R). Some trials included treatment-resistant subjects (Azorin et al., 2001; Bondolfi et al., 1998; Breier et al., 1999; McGurk et al., 2005).

Participants were generally aged between 18 and 65 years, with the exception of a single study (Zhang et al., 1999), which included individuals aged 16 to 60 years (mean age 27.8 ± 9.18 years).

Across these studies, 941 participants compared the effects of clozapine with risperidone. The gender distribution, reported in eight studies, comprised 500 men and 223 women, with two studies (Bilder et al., 2002; Ren et al., 2002), not specifying gender distribution by intervention group. Fig. 2

Approximately half of the studies were multicenter trials conducted across various countries, including the USA, Canada, Switzerland, France, Germany, Iran, and China. While the majority of studies included only inpatient populations, one study focused on outpatients (Ren et al., 2002), and two included both inpatients and outpatients (Azorin et al., 2001; McGurk et al., 2005).

Clozapine dosages ranged from 150 to 900 mg/day, with mean values between 291.2 and 642 mg/day, while risperidone was administered in doses ranging from 2 to 16 mg/day, with corresponding mean values between 3.2 and 15 mg/day. Further details on individual study protocols and doses schedule are provided in Appendix, Supplement 3.

3.3. Quality assessment

The Risk of Bias (RoB1) assessment revealed a predominant presence of domains rated as unclear risk (yellow color). For allocation, studies mentioned randomization but lacked detailed randomization methods and concealment information. Although all studies reported using a double-blind design, detailed descriptions of the blinding procedures were generally lacking, except in two studies (Heinrich et al., 1994; Ren et al., 2002).

Most studies reported dropout rates, except for two that did not provide this information (Breier et al., 1999; Ren et al., 2002), while one study reported no losses (Zhang et al., 1999) Approaches to handling incomplete data varied across studies. Four studies (Azorin et al., 2001; Bilder et al., 2002; Bondolfi et al., 1998; Heinrich et al., 1994) applied an intention-to-treat (ITT) analysis using the last observation carried forward (LOCF) method.

Potential reporting bias was observed in two studies (Bilder et al., 2002; Bondolfi et al., 1998), which selectively reported only adverse events occurring in ≥5% of participants, and in one study (Heinrich et al., 1994), which presented only the most frequent events. The remaining studies did not exhibit apparent bias in this regard.

Of the ten studies included in the analysis, four reported receiving funding from pharmaceutical companies (Azorin et al., 2001; Bilder et al., 2002; Bondolfi et al., 1998; Breier et al., 1999).Only one study (Bilder et al., 2002) explicitly stated that the sponsor had no role in study design or data analysis, while another (Bondolfi et al., 1998) stated that data analysis was performed by an independent biostatistician.

No conflicts of interest were disclosed in any of the studies. However,

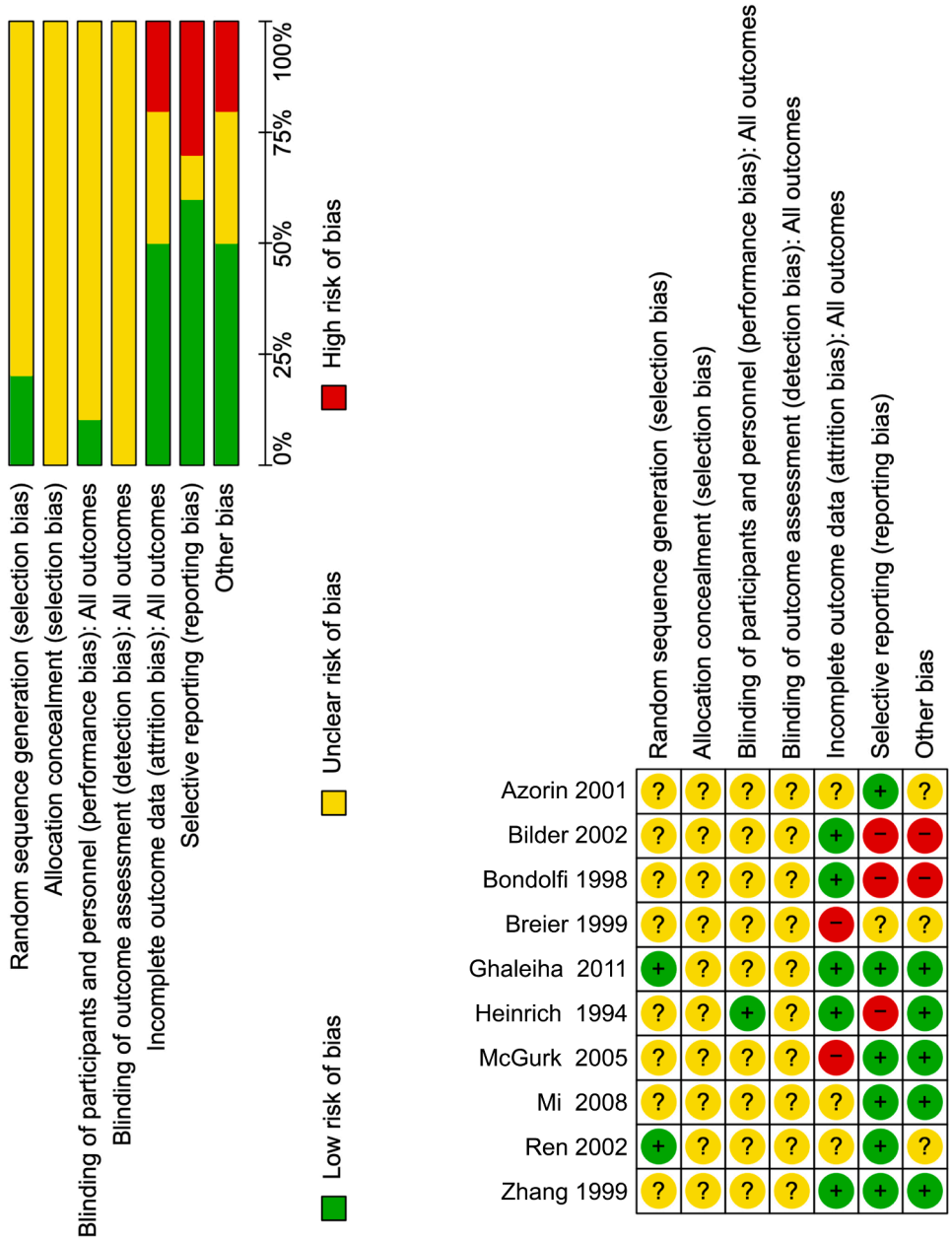


Fig. 2. Risk of Bias assessment of the included studies.

the use of unusually low clozapine doses in one study (Bondolfi et al., 1998) may have introduced an additional source of bias.

The overall certainty of the evidence was assessed as low or very low, primarily due to an unclear risk of bias arising from missing methodological reports, which contributed to uncertainty about the quality and reliability of the results. This uncertainty could potentially compromise the validity of the findings, as biases in the original studies may have influenced the outcomes. Additionally, evidence quality was further reduced due to imprecision, with sample sizes or number of events below conventional thresholds, leading to wide confidence intervals involving both benefit and harm. Notably, over 30% of participants leave the study early, downgrading the evidence quality, which is generally assessed as low. See Table 2.

3.4. Analysis results

3.4.1. Primary outcomes

3.4.1.1. Clinically important change in Clinical Global Impression (CGI) scale (at least much improved) - only short-term. In our results, a single short-term study utilizing the CGI improvement scale to evaluate clinically significant changes in the global state revealed that 60% of participants in the clozapine group exhibited an improvement, compared to 51% in the risperidone group. This difference, however, did not reach statistical significance (1 RCT; RR 1.17; 95% CI 0.73 to 1.87; N= 59), and no data on relapses were reported.

3.4.1.2. Number of participants with significant weight gain - only short-term. Focusing on metabolic effects, three short-term studies reported significant weight gain among participants. The meta-analysis in the treatment-resistant patient subgroup indicated a trend favoring

risperidone but without statistical significance (2 RCTs; RR 1.38; 95% CI 0.80 to 2.39; N=167). Similarly, among patients not classified as treatment-resistant, a trend towards clozapine was observed, though it also did not achieve statistical significance (1 RCT; RR 0.08; 95% CI 0.00 to 1.32; N=72). Due to heterogeneity, both subgroups could not be pooled in a combined meta-analysis (see Figure A in Appendix, Supplement 4).

3.4.1.3. Average change in weight - only short-term. The mean difference in weight change for all patients favored the risperidone group (MD 2.03; 95% CI 1.30 to 2.75; N=433), indicating that participants on clozapine experienced a greater weight increase compared to those on risperidone, as illustrated in Fig. 3. Nevertheless, when stratified into two subgroups, the treatment-resistant patients showed a combined short-term result with a mean difference favoring risperidone (2 RCTs; MD 2.06; 95% CI 1.26 to 2.85; N=356). For those without a treatment-resistant diagnosis, represented by a single study (Bilder, 2002; N=77), the mean difference was 1.90 (95% CI 0.17 to 3.63), again favoring risperidone.

3.4.1.4. Significant glucose and lipids elevation - only short-term. For other metabolic adverse effects, only one study (Bilder et al., 2002) evaluated glucose and lipid levels. Neither the number of participants with significant glucose elevation (1 RCT; RR 1.57; 95% CI 0.44 to 5.59; N= 50) nor the average endpoint glucose levels (1 RCT; MD 1.40; 95% CI -12.51 to 15.31; N= 31) demonstrated differences between groups (see Figure C and D in Appendix, Supplement 4). Similarly, no significant differences were found in average cholesterol levels (MD 7.70; 95% CI -23.00 to 38.40; N=31) (see Figure E in Appendix, Supplement 4)

3.4.2. Secondary outcomes

Secondary outcomes are summarized in Table 1 and extensively reported in the Appendix, Supplement 4. Overall pooled effect analysis indicating a difference in favor of clozapine was found in average endpoint/change in CGI severity (GCI-S) scale score (2 RCT; MD -0.40; 95% CI -0.73 to -0.07; N= 255), as shown in Fig. 4, Number of participants with the use of antiparkinsonian (RR 0.40, 95% CI 0.21 to 0.79; N= 256), as detailed in Fig. 5A, and leaving the study early due to inefficacy (RR 0.37, 95% CI 0.21 to 0.66, N=670) in Fig. 6A. We found overall pooled effects analysis in favor of risperidone for adverse effects such as seizures (RR 4.47; 95% CI 1.43 to 14.01; N=354) (Fig. 5B), somnolence (RR 1.64, 95% CI of 1.14 to 2.34, N=431) Fig. 5C, hypersalivation (RR 3.03, 95% CI 2.03 to 4.50; N=405) (Fig. 5D) and leaving the study early due adverse effects (RR 1.97, 95% CI 1.09 to 3.53; N=670) (Fig. 6B).

Outcome data not reported in the studies selected were relapse, number of participants with significant lipids increase, any change in global state, average/change in CGI global, incidence of neuroleptic symptoms, a clinically important change in specific symptoms in mental state scale, clinically important change and/or any change in general functioning, average endpoint /change score in general and specific functioning scale, clinically important change and/or any change in quality of life scale, satisfaction and service use.

3.5. Sensitivity analysis

Sensitivity analysis in Appendix, Supplement 6.

3.6. Publication bias

Publication bias analysis was not feasible due to the limited number of included studies.

4. Discussion

This systematic review and meta-analysis have elucidated the comparative clinical efficacy and safety profiles of clozapine and risperidone, two cornerstone antipsychotic medications in the management of schizophrenia and related disorders. This research stands out by updating the field with recent studies of the last Cochrane Systematic Reviews conducted 13 years ago (Asenjo-Lobos et al., 2010), thereby providing a current perspective on the ongoing debate regarding the optimal use of these antipsychotics. This study has exclusively incorporated double-blind, randomized clinical trials, aiming to enhance the rigor and reliability of the findings and provide an updated, robust evidence base for clinical decision-making.

Ten studies were included from an initial pool of 405 records. They were published between 1994 and 2011, involving 941 participants from North America, Europe, and Asia (e.g., Iran and China), so the results may be extrapolated to populations with different ancestries. However, no studies conducted in Latin America were included; thus, the results should be applied with caution in this population. Nine of ten studies evaluated the intervention in the short term, except one that evaluated outcomes in the medium term (McGurk et al., 2005). Therefore, the applicability of the results may be limited in terms of generalization to different time frames.

No significant differences were found between clozapine and risperidone in primary outcomes such as global state. Importantly, relapse was not assessed in the included trials, despite its relevance, as observational studies suggest clozapine reduces relapse risk (Efthimiou et al., 2024)—an outcome known to worsen symptoms, functioning, and quality of life (Abu Sabra and Hamdan-Mansour, 2022).

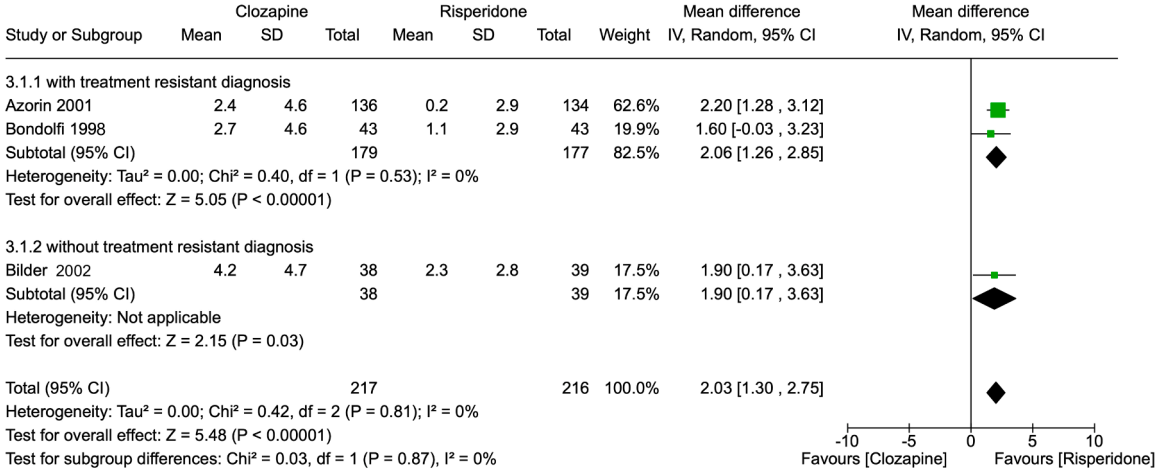


Fig. 3. Metabolic effect: Average change in weight– only short term.

Table 1
Meta-analysis results of secondary outcomes.

Outcomes	N° of studies	N° of participants	Statistical methods	Effect Size
Average endpoint or change CGI severity (high=poor)	2	255	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.40 [-0.73, -0.07]
Participants with at least one adverse effects- only short term	2	333	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.17 [0.71, 1.95]
Number of participants with cardiac events -only short term	3	239	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.76 [0.34, 22.10]
Number of participants with use of antiparkinson medication - only short term	4	256	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.40 [0.21, 0.79]
Average endpoint in Prolactine level - only short term	2	55	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-28.61 [-46.69, -10.52]
White cell count: Agranulocytosis	2	461	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.07 [0.13, 73.28]
Sleep disorders: Somnolence	3	431	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.64 [1.14, 2.34]
Salivation problems: Hypersalivation	3	405	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.03 [2.03, 4.50]
Number of participants with constipation - only short term	2	342	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.65 [0.90, 3.01]
Number of people with seizures -only short term	2	354	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	4.47 [1.43, 14.01]
Mental state: Average endpoint or change in PANSS total score (high = poor) - only short term	5	515	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.68 [-4.62, 3.26]
Mental state: Average endpoint or change in BPRS score (high =poor)	4	409	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.72 [-5.34, 1.90]
Mental state: Average endpoint or change in PANSS positive subscore (high =poor) - only short term	6	635	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.28 [-1.39, 1.96]
Mental state: Average endpoint or change in PANSS negative subscore (high = poor) - only short term	6	635	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.08 [-1.27, 1.43]
Leaving the study early - Any reason	8	776	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.90 [0.72, 1.11]
Leaving the study early -Adverse effects	6	670	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.97 [1.09, 3.53]
Leaving the study early- Inefficacy	6	670	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.37 [0.21, 0.66]

Regarding weight gain outcome, this review found that clozapine is associated with significantly greater weight gain compared to risperidone across both treatment-resistant and non-treatment-resistant patient subgroups. This outcome is of high relevance, considering the well-documented impact of antipsychotic-induced weight gain on patient health, including the increased risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease (Alonso-Pedrero et al., 2019; McIntyre et al., 2024; Pillinger et al., 2020). Additionally, this weight gain increases the risk of nonadherence or discontinuation of treatment in patients with schizophrenia spectrum disorders (De et al., 2025), making it necessary to prioritize metabolic considerations when choosing antipsychotics. Risperidone—though less metabolically detrimental than clozapine—still carries a risk of weight gain (Dong et al., 2024; Rummel-Kluge et al., 2010), which must be carefully considered in clinical practice through continuous monitoring and the implementation of preventative strategies such as lifestyle interventions and adjunctive pharmacologic treatments when necessary.

Regarding the other metabolic effects, a trend was observed in favor of risperidone regarding changes in glycemia and lipid levels (only cholesterol was reported). these differences did not reach statistical significance. Thus, although our results were non-significant, they align with broader evidence suggesting risperidone's lower metabolic burden than clozapine (Pillinger et al., 2020). Nonetheless, it should be noted that these outcomes were only measured by one study in each case, the metabolic effects of clozapine and risperidone—particularly across the full lipid profile—warrant further investigation.

In terms of secondary outcomes, a modest superiority of clozapine in improving the global state of patients, as measured by the CGI-S scale, especially in the short term, reiterates its value in managing severe cases of schizophrenia (Sanahan et al., 2025). This benefit should be weighed against the drawbacks of clozapine's well-documented adverse effect profile (de Leon et al., 2020). Therefore, treatment decisions should carefully consider individual patient characteristics, including illness severity, history of treatment resistance, prior adherence, and the presence of medical or metabolic risk factors, in order to optimize the risk–benefit balance.

The incidence of cardiac and specific extrapyramidal adverse effects—such as dyskinesia, dystonia, akathisia, myotonia, and tremor—was low in both groups, with no statistically significant differences. However, the limited number of studies reporting these outcomes hinders a reliable comparison between clozapine and risperidone.

Recent evidence has drawn increased attention to the potential cardiac risks of antipsychotics, including QTc prolongation (Chung and Chua, 2011; Huhn et al., 2019; Leucht et al., 2013) underscoring the importance of ECG monitoring, especially in patients with pre-existing cardiac conditions or those receiving higher-risk medications (Du et al., 2023; NICE, 2025).

On the other hand, within the extrapyramidal symptoms reported, Parkinsonism was more common in individuals taking clozapine than risperidone. Assessing the clinical significance of this is challenging due to several factors. Firstly, Parkinsonism was determined using Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) scores, with participants scoring one or higher included. However, the mean score was not reported, making the severity unclear.

Of note, the lower need for antiparkinsonian medications with clozapine suggests it is less likely to induce extrapyramidal side effects, a common concern with risperidone (Divac et al., 2014). Second generation antipsychotics have not fully eliminated extrapyramidal symptoms, emphasizing the need to identify risk factors, guide treatment choices, monitor motor symptoms, and optimize individualized therapy (Divac et al., 2014). The inconclusive findings on the comparison in extrapyramidal symptoms in clozapine vs. risperidone treatment stem from data inconsistencies, methodological limitations, and variable assessment methods.

Increased prolactin levels are a recognized adverse effect of risperidone (Zhu et al., 2021) but only two heterogeneous studies (Bilder et al.,

Table 2
Summary of Findings of clozapine versus risperidone for schizophrenia and related disorders.

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effects (95%CI)	Number of participants (studies)	Quality of evidence (GRADE)
	Risk with Risperidone	Risk with Clozapine			
Clinically important change in global state - less than much improved on CGI - short term	513 per 1,000	600 per 1,000 (374 to 959)	RR 1.17 (0.73 to 1.87)	59 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Low [a,b]
Number of participants with weight gain - short term	192 per 1,000	184 per 1,000 (65 to 521)	RR 0.96 (0.34 to 2.72)	239 (3 RCTs)	⊕◯◯◯ Very low [a,b,c]
Number of participants with glucose elevation - only short term	136 per 1,000	214 per 1,000 (60 to 762)	RR 1.57 (0.44 to 5.59)	50 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Low [a,b]
Average endpoint on lipids levels: cholesterol - only short term	The mean average endpoint on lipids levels: Cholesterol - only short term was 188.8 mg/dl	MD 7.7 mg/dl higher (23 lower to 38.4 higher)	-	31 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Low [a,b]
Clinically important change in mental state - less than 50% BPRS reduction - short term	611 per 1,000	666 per 1,000 (471 to 947)	RR 1.09 (0.77 to 1.55)	72 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Low [a,b]
Leaving the study early - Any reason	299 per 1,000	269 per 1,000 (215 to 332)	RR 0.90 (0.72 to 1.11)	776 (8 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low [a,b]
Average social function-GQOLI score at endpoint-short-term	The mean quality of life was 47.8	MD 3.6 lower (5.94 lower to 1.26 lower)	-	120 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ Low [a,b]

[a] Downgraded one level for risk of bias, most of the information is from studies with unclear risk. Plausible bias that raises some doubt about the results.
[b] Downgraded one level for imprecision, sample size is less than the number of patients generated by a conventional sample size calculation. The confidence intervals include appreciable benefit or harm.
[c] Downgraded one level for inconsistency in point estimates between studies.
GRADE Working Group grades of evidence (Guyatt et al., 2008)
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

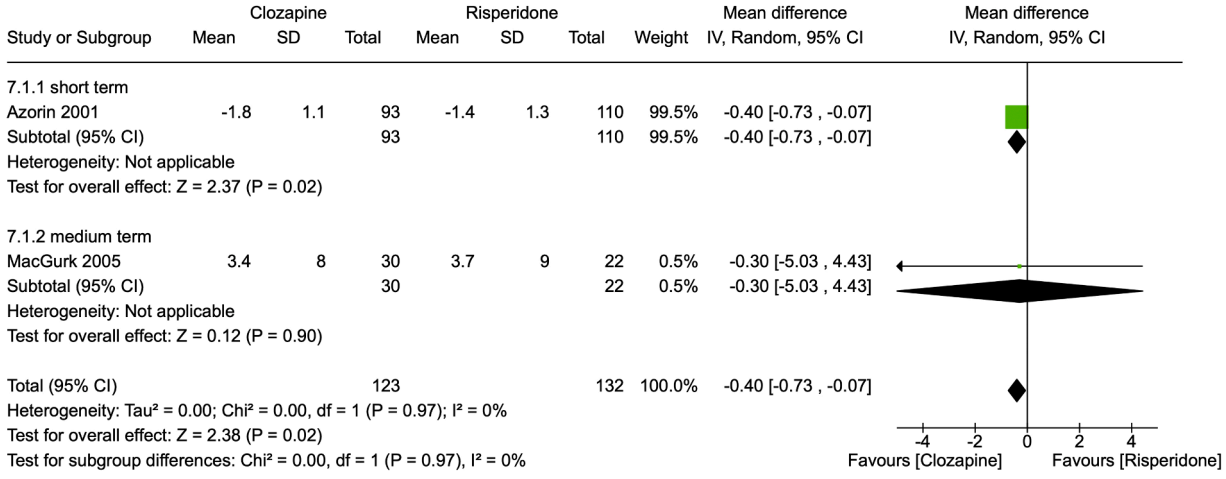


Fig. 4. Global state: Average or change CGI severity (high=poor).

2002; Breier et al., 1999) looked at this outcome, and one of them assessed it exclusively in a subgroup of men rather than the entire group (Bilder et al., 2002), potentially biasing the overall effects. However, both studies found significantly higher prolactin levels at the endpoint in the risperidone group. Replicating these results would enhance the credibility of these findings.

Hematological adverse effects, including White Blood Cells (WBC) reduction, were infrequent and non-fatal in both groups, with no significant differences. While clozapine-related neutropenia poses a risk of progression to agranulocytosis (De Berardis et al., 2018), our findings support its low incidence. Currently, the FDA removed the mandatory Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS program) due to logistical burdens; nonetheless, current clinical guidelines emphasize the necessity of prescriber-led blood count monitoring to track neutrophil levels and prevent severe complications.

Patients on clozapine exhibit lower rates of early study withdrawal due to inefficacy, consistent with previous findings. This reinforces its superior effectiveness in individuals with schizophrenia compared to risperidone (Dong et al., 2024; Wagner et al., 2021). Further research are needed to validate these findings, given that other efficacy-related

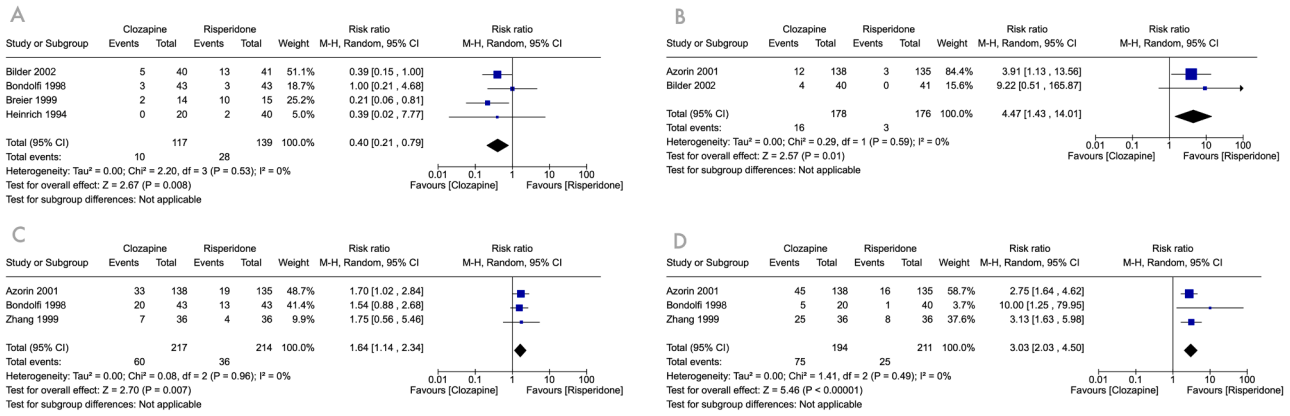


Fig. 5. Adverse effects: A)Number of participants using antiparkinsonian medication; B) Number of participants with seizures; C) Number of participants with somnolence; D) Number of participants with hypersalivation.

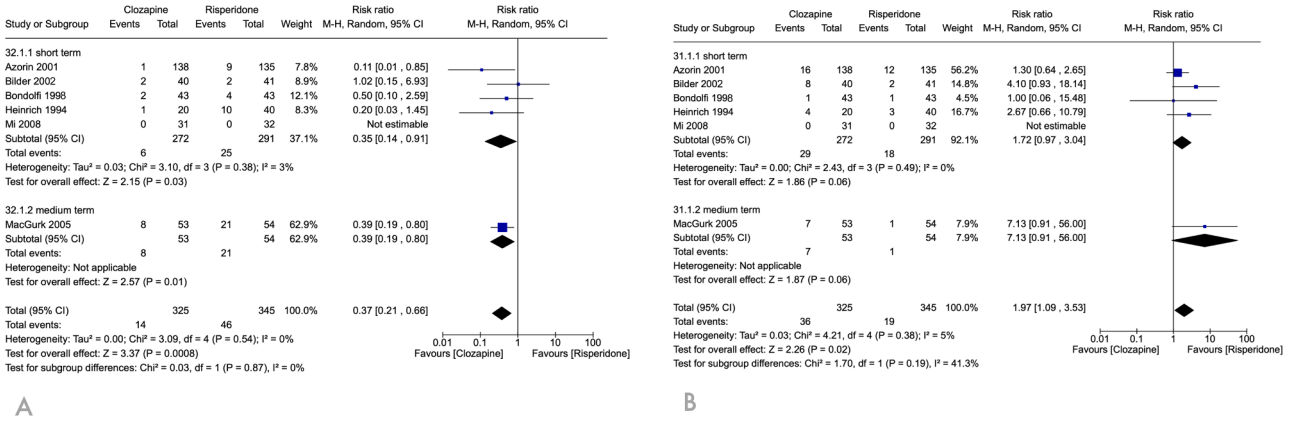


Fig. 6. Leaving the study early: A) due to inefficacy; B) due to adverse effects.

outcomes, such as mental state and neurocognitive improvement, were equivocal.

On the other hand, the nearly two-fold increased risk of discontinuation due to adverse effects aligns with our finding of more frequent side effects in the clozapine group, including somnolence, hypersalivation, and seizures. Consequently, careful patient selection and monitoring are essential when prescribing clozapine, reflecting its recommended use primarily in treatment-resistant cases or when other antipsychotics have failed (McCutcheon et al., 2025; NICE, 2025). A recent study by van der Horst et al.(van der Horst et al., 2025) found that hypersalivation and prolonged sleep duration were the only adverse drug reactions significantly associated with lower treatment satisfaction. This finding is highly relevant, as therapeutic adherence is essential in the management of patients with schizophrenia and is, in turn, largely influenced by satisfaction with treatment (Guo et al., 2023).

Quality of life was evaluated in only one study from China using the General Quality of Life Inventory (GQOLI). No significant differences were found between the clozapine and risperidone groups in any domain. However, this limited evidence makes it difficult to draw definitive conclusions about their comparative impact on quality of life, especially considering the distinct side effect profiles of each drug, which may influence patients differently (Sampogna et al., 2023).

This systematic review has several limitations. The heterogeneity in study populations and treatment protocols may limit the generalizability of the findings. Additionally, the inability to fully assess risk of bias due to missing reports introduces uncertainty, potentially affecting validity. The evidence was downgraded for imprecision, as small sample sizes led to wide confidence intervals, including both potential benefit and harm. Furthermore, over 30% of participants withdrew early, further reducing the quality of evidence, which was rated as low.

This systematic review and meta-analysis highlight that risperidone is associated with less weight gain, although its impact on glucose and cholesterol levels remains unclear. Clozapine demonstrates superior efficacy in improving CGI-S scores and reducing prolactin levels but carries a higher risk of somnolence, hypersalivation, seizures, and discontinuation due to adverse events. In contrast, discontinuations due to inefficacy are more common with risperidone, without corresponding improvements in mental state, global functioning, or overall efficacy outcomes compared to clozapine.

These findings underline the need for clinicians to tailor antipsychotic treatment to individual patient profiles, balancing efficacy and tolerability.

The results should be interpreted with caution. While the exclusive incorporation of blinded RCTs was intended to align with methodologically rigorous guidelines for conducting systematic reviews and meta-analyses, the generalizability of the conclusions is simultaneously limited. It is acknowledged that the exclusion of open-label RCTs may reduce the external validity of the results.

Therefore, consideration should be given to the extensive amount of accumulated scientific evidence supporting the use of clozapine as an effective antipsychotic in psychosis in general and especially in cases of treatment-resistant schizophrenia, a group in which it has been shown to significantly reduce overall and suicide-associated mortality (Correll et al., 2022).

Knowledge gaps still remain that hinder a clear understanding of the differences in efficacy and adverse effect profiles between these

medications. According to Siskind et al.(Siskind et al., 2025), RCT and meta-analysis findings must be viewed in a broader clinical context than the experimental. Real-world issues like dropout rates, dosing inconsistencies, and participant variability can bias results, highlighting the need for critical evaluation of study design and data synthesis. Given the limitations of clinical trials involving these antipsychotics in patients with schizophrenia, the incorporation of long-term follow-up observational studies in the critical analysis of the evidence, since they allow reinforcing a pragmatic approach to the use of antipsychotics in the population of patients with schizophrenia.

An effective approach to schizophrenia treatment requires addressing the full spectrum of clinical symptoms, prioritizing patient-reported outcomes, and minimizing adverse effects that compromise adherence. This comprehensive approach will help delineate the distinct pharmacological profiles of clozapine and risperidone, ultimately supporting more personalized and effective clinical decision-making.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of data and materials

The data supporting the findings of this study are available within the article and its supplementary materials. Other data are available from the authors at reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process

During the preparation of this work the authors used ChatGPT to improve the readability and language of the manuscript. After using this tool/service, the author reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

Declaration of competing interest

Stefan Leucht: has received honoraria for advising/consulting and/or for lectures and/or for educational material from Angelini, Boehringer Ingelheim, Eisai, Ekademia, Gedeon Richter, Janssen, Karuna, Kynexis, Lundbeck, Medichem, Medscape, Mitsubishi, Otsuka, Novo-Nordisk, Recordati, Rovi, Teva. All other authors report no conflicts of interest.

CRediT authorship contribution statement

Claudia Asenjo-Lobos: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization. **Marcelo Arancibia:** Writing – original draft, Visualization, Validation, Investigation. **Marcela Cortés-Jofré:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Investigation. **Tianming Huang:** Writing – original draft, Visualization, Validation, Investigation. **Ting Li:** Writing – original draft, Visualization, Validation, Investigation. **Eva Madrid:** Writing – review & editing, Visualization, Investigation. **Xavier Bonfill:** Writing – review & editing, Visualization. **Stefan Leucht:** Writing – review & editing, Visualization, Validation.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgement

We want to acknowledge Christine Rummel-Kluge, Katja Komossa, Franziska Schmid, Sandra Schwarz and Heike Hunger for their significant contributions to previous versions of Asenjo 2010. We acknowledge the former Cochrane Schizophrenia Group's contribution and support in developing the search in its Study-Based Register of Trials.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.psychres.2025.116670.

References

Abu Sabra, M.A., Hamdan-Mansour, A.M., 2022. Using relapse prevention interventions to maintain remission and minimize relapse rates for individuals with schizophrenia: a scoping review. J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv. 60 (7), 47–54.

Alonso-Pedrero, L., Bes-Rastrollo, M., Marti, A., 2019. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: a systematic review. Obes. Rev. 20 (12), 1680–1690.

Asenjo-Lobos, C., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., Leucht, S., 2010. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Systemat. Rev. (11).

Asenjo-Lobos, C., Cortés-Jofré, M., Fonseca, C., Leucht, S., Madrid, E., Cosp, X.B., 2018. Clozapine versus risperidone for people with schizophrenia. Cochrane Database Systemat. Rev. (12).

Azorin, J.-M., Spiegel, R., Remington, G., Vanelle, J.-M., Péré, J.-J., Giguere, M., Bourdeix, I., 2001. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. Am. J. Psychiat. 158 (8), 1305–1313.

Bilder, R.M., Goldman, R.S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindenmayer, J.-P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T.B., Horowitz, T.L., Lieberman, J.A., 2002. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. Am. J. Psychiat. 159 (6), 1018–1028.

Bondolfi, G., Dufour, H., Patris, M., May, J.P., Billeter, U., Eap, C.B., Baumann, P., 1998. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. Am. J. Psychiat. 155 (4), 499–504.

Breier, A.F., Malhotra, A.K., Su, T.-P., Pinals, D.A., Elman, I., Adler, C.M., Lafargue, R.T., Clifton, A., Pickar, D., 1999. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. Am. J. Psychiat. 156 (2), 294–298.

Ceraso, A., Lin, J.J., Schneider-Thoma, J., Siafis, S., Heres, S., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2022. Maintenance treatment with antipsychotic drugs in schizophrenia: a Cochrane systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull. 48 (4), 738–740.

Chung, A.K., Chua, S.E., 2011. Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. J. Psychopharmacol. 25 (5), 646–666.

Correll, C.U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L.K., Rohani-Montez, S.C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., Tiihonen, J., 2022. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. World Psychiat. 21 (2), 248–271.

De Berardis, D., Rapini, G., Olivieri, L., Di Nicola, D., Tomasetti, C., Valchera, A., Fornaro, M., Di Fabio, F., Perna, G., Di Nicola, M., Serafini, G., Carano, A., Pompili, M., Vellante, F., Orsolini, L., Martinotti, G., Di Giannantonio, M., 2018. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. Ther. Adv. Drug Saf. 9 (5), 237–256.

de Leon, J., Ruan, C.J., Schoretsanitis, G., De Las Cuevas, C., 2020. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. Psychother. Psychosom. 89 (4), 200–214.

De, R., Smith, E.C.C., Navagnanavel, J., Au, E., Maksyutynska, K., Papoulias, M., Singh, R., Panganiban, K.J., Humber, B., Mohr, G.H., Nielsen, M.O., Ebdrup, B.H., Remington, G., Agarwal, S.M., Hahn, M.K., 2025. The impact of weight gain on antipsychotic nonadherence or discontinuation: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr. Scand. 151 (2), 109–126.

Divac, N., Prostran, M., Jakovcevski, I., Cerovac, N., 2014. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. Biomed. Res. Int. 2014, 656370.

Dong, S., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Siafis, S., Wang, D., Burschinski, A., Schestag, K., Samara, M., Leucht, S., 2024. A network meta-analysis of efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. 274 (4), 917–928.

Du, W., Ge, M.W., Hu, F.H., Jia, Y.J., Zhao, D.Y., Cheng, Y.J., Chen, H.L., 2023. QTc prolongation in patients with schizophrenia taking antipsychotics: prevalence and risk factors. J. Psychopharmacol. 37 (10), 971–981.

Efthimiou, O., Taipale, H., Radua, J., Schneider-Thoma, J., Pinzon-Espinosa, J., Ortuno, M., Vinkers, C.H., Mittendorfer-Rutz, E., Cardoner, N., Tanskanen, A., Fusar-Poli, P., Cipriani, A., Vieta, E., Leucht, S., Tiihonen, J., Luykx, J.J., 2024. Efficacy

and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. Lancet Psychiat. 11 (2), 102–111.
Freedman, R., 2003. Schizophrenia. N. Engl. J. Med. 349 (18), 1738–1749.
Ghaleiha, A., Honarbakhsh, N., Boroumand, M.-A., Jafarinia, M., Tabrizi, M., Rezaei, F., Raznahan, M., Akhondzadeh, S., 2011. Correlation of adenosinergic activity with superior efficacy of clozapine for treatment of chronic schizophrenia: a double blind randomised trial. Human Psychopharmacol. 26 (2), 120–124.
Guo, J., Lv, X., Liu, Y., Kong, L., Qu, H., Yue, W., 2023. Influencing factors of medication adherence in schizophrenic patients: a meta-analysis. Schizophrenia (Heidelb). 9 (1), 31.
Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., Schunemann, H.J., Group, G.W., 2008. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 336 (7650), 924–926.
Hamina, A., Taipale, H., Lieslehto, J., Lahteenvuo, M., Tanskanen, A., Mittendorfer-Rutz, E., Tiihonen, J., 2024. Comparative effectiveness of antipsychotics in patients with Schizophrenia spectrum disorder. JAMA Netw. Open. 7 (10), e2438358.
Heinrich, K., Klieser, E., Lehmann, E., Ḱinzler, E., Hruschka, H., 1994. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biologic. Psychiat. 18 (1), 129–137.
Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), 2011. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies, in: Higgins, J.P.T., Sterne, J.A. (Eds.), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 5.1.0 ed. The Cochrane Collaboration.
Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), 2022a. Chapter 9: interpreting results and undertaking subgroup analyses, in: Higgins, J.P.T., Sterne, J.A. (Eds.), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3. Cochrane Collaboration.
Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), 2022b. Chapter 10: exploring heterogeneity, in: Higgins, J.P.T., Sterne, J.A. (Eds.), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3. The Cochrane Collaboration.
Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), 2022c. Chapter 10: funnel plots, in: Higgins, J.P.T., Sterne, J.A. (Eds.), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3. The Cochrane Collaboration.
Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), 2022d. Chapter 10: measuring heterogeneity, in: Higgins, J.P.T., Sterne, J.A. (Eds.), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3. Cochrane Collaboration.
Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), 2022e. Chapter 10: random-effects model, in: Higgins, J.P.T., Sterne, J.A. (Eds.), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3. The Cochrane Collaboration.
Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Backers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., Leucht, S., 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. Lancet 394 (10202), 939–951.
Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H., 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with Chlorpromazine. Arch. Gen. Psychiat. 45 (9), 789–796.
Kane, J.M., Correll, C.U., 2016. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. JAMA Psychiat. 73 (3), 187–188.
Kishimoto, T., Hagi, K., Nitta, M., Kane, J.M., Correll, C.U., 2019. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiat. 18 (2), 208–224.
Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schwarz, S., Schmid, F., Hunger, H., Kissling, W., Leucht, S., 2011. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst. Rev. (1), CD006626.
Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R., Geddes, J.R., Kissling, W., Stapf, M.P., Lässig, B., Salanti, G., Davis, J.M., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 382 (9896), 951–962.
Leucht, S., Kane, J.M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., Engel, R.R., 2005. What does the PANSS mean? Schizophr Res. 79 (2-3), 231–238.
Leucht, S., Schneider-Thoma, J., Burschinski, A., Peter, N., Wang, D., Dong, S., Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Salanti, G., Davis, J.M., 2023. Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. World Psychiat. 22 (2), 315–324.
Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J., Hsiao, J.K., Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, I., 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N. Engl. J. Med. 353 (12), 1209–1223.
Marder, S., Meibach, R.C., 1994. Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am. J. Psychiat. 151 (6), 825–835.
McCutcheon, R.A., Pillinger, T., Varvari, I., Halstead, S., Ayinde, O.O., Crossley, N.A., Correll, C.U., Hahn, M., Howes, O.D., Kane, J.M., Kabir, T., Konradsson-Geuken, A., Lennox, B., Hui, C.L.M., Rossell, S.L., Solmi, M., Sommer, I.E., Taipale, H., Uchida, H., Venkatasubramanian, G., Warren, N., Group, I.A., Siskind, D., 2025. INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia. Lancet Psychiat. 12 (5), 384–394.
McGurk, S.R., Carter, C., Goldman, R., Green, M.F., Marder, S.R., Xie, H., Schooler, N.R., Kane, J.M., 2005. The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. Am. J. Psychiat. 162 (5), 1013–1016.
McIntyre, R.S., Kwan, A.T.H., Rosenblat, J.D., Teopiz, K.M., Mansur, R.B., 2024. Psychotropic drug-related weight gain and its treatment. Am. J. Psychia. 181 (1), 26–38.
Meltzer, H.Y., 2012. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. Clinic. Schizophrenia Relat. Psychoses 6 (3), 134–144.
Meltzer, H.Y., Alphs, L., Green, A.I., Altamura, A.C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M.Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J.P., Potkin, S., International Suicide Prevention Trial Study, G., 2003. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT). Arch Gen. Psychiat. 60 (1), 82–91.
Mi, G., Chen, Z., Luan, X., 2008. Effect of risperidone and clozapine on cognitive function in patients with schizophrenia using maze test and WSCT [迷宫测验与Wcst检测利培酮和氯氮平对精神分裂症患者认知功能的影响]. Shandong Archiv. Psychiat. [山东精神医学] 21 (6), 425–428.
Möller, H.J., 2005. Risperidone: a review. Exp. Opin. Pharmacother. 6 (5), 803–818.
NICE, 2025. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. National Institute for Health and Care Excellence.
Opler, M.G.A., Yavorsky, C., Daniel, D.G., 2017. Positive and negative syndrome scale (PANSS) training: challenges, solutions, and future directions. Innov Clin. Neurosci. 14 (11-12), 77–81.
Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B., 2016. Schizophrenia. Lancet 388 (10039), 86–97.
Palmer, B.A., Pankratz, V.S., Bostwick, J.M., 2005. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. Arch. Gen. Psychiat. 62 (3), 247–253.
Pillinger, T., McCutcheon, R.A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumuham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A., Howes, O.D., 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. Lancet Psychiat. 7 (1), 64–77.
Ren, Q., Lu, Y., Tian, M., Cai, D., 2002. Comparison of quality of life of schizophrenic outpatients treated with Risperdal or Clozapine. Chinese Ment. Health J. 16 (3), 198–1999.
Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2010. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 123 (2-3), 225–233.
Sampogna, G., Di Vincenzo, M., Giuliani, L., Menculini, G., Mancuso, E., Arsenio, E., Cipolla, S., Della Rocca, B., Martiadis, V., Signorelli, M.S., Fiorillo, A., 2023. A systematic review on the effectiveness of antipsychotic drugs on the quality of life of patients with schizophrenia. Brain Sci. 13 (11).
Sanahan, R., Sreeraj, V.S., Suhas, S., Kumar, V., Thirthalli, J., Venkatasubramanian, G., 2025. Response to clozapine and its predictors in treatment-resistant schizophrenia spectrum disorders: a retrospective chart review. Schizophr Res. 275, 179–188.
Schneider-Thoma, J., Hamza, T., Chalkou, K., Siafis, S., Dong, S., Bighelli, I., Hansen, W. P., Scheuring, E., Davis, J.M., Priller, J., Baumann, P., Conley, R., Cordes, J., Kelly, D., Kluge, M., Kumra, S., Lewis, S., Meltzer, H.Y., Naber, D., Schooler, N., Volavka, J., Wahlbeck, K., Salanti, G., Leucht, S., 2025. Efficacy of clozapine versus second-generation antipsychotics in people with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet Psychiat. 12 (4), 254–265.
Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Vist, G.E., Higgins, J.P.T., Deeks, J.J., Glasziou, P., Guyatt, G.H., 2011. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 359–387.
Siskind, D., Northwood, K., McCutcheon, R.A., 2025. Clozapine and treatment-resistant schizophrenia: efficacy versus effectiveness. Lancet Psychiat. 12 (4), 240–241.
Stępnicki, P., Kondej, M., Kaczor, A.A., 2018. Current concepts and treatments of schizophrenia. Molecules 23 (8), 2087.
Taipale, H., Tanskanen, A., Mehtala, J., Vattulainen, P., Correll, C.U., Tiihonen, J., 2020. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). World Psychia. 19 (1), 61–68.
Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S., 2009. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 110 (1-3), 1–23.
van der Horst, M.Z., de Boer, N., collaborators, C., Okhuijsen-Pfeifer, C., Luykx, J.J., 2025. Determinants of patient satisfaction in clozapine users: results from the Clozapine International Consortium (CLOZIN). Schizophrenia (Heidelb). 11 (1), 28.
Wagner, E., Siafis, S., Fernando, P., Falkai, P., Honer, W.G., Roh, A., Siskind, D., Leucht, S., Hasan, A., 2021. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. Transl. Psychiat. 11 (1), 487.
Zhang, B., Liu, B., Shang, F., Song, C., Huang, C., Zhang, R., 1999. Risperdal and chlorine oxygen level treatment of schizophrenia, double-blind, controlled study [维思通与氯氧平治疗精神分裂症双盲对照研]. Shandong Archiv. Psychia. 12 (2), 7–9.
Zhu, Y., Zhang, C., Siafis, S., Zhuo, K., Zhu, D., Wu, H., Liu, D., Jiang, K., Wang, J., Leucht, S., Li, C., 2021. Prolactin levels influenced by antipsychotic drugs in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Schizophr. Res. 237, 20–25.

Outlook

Regarding Submission PSY-D-25-01661R3

From em.psy.407d.951837.23607dc4@editorialmanager.com <em.psy.407d.951837.23607dc4@editorialmanager.com> on behalf of Lynn E. DeLisi, MD <em@editorialmanager.com>
Date Wed 7/30/2025 8:33 PM
To CLAUDIA DEL CARMEN ASENJO LOBOS <casenjo@udd.cl>

Ref.: Submission **PSY-D-25-01661R3**
Article title: Comparative efficacy and safety of clozapine vs. risperidone in schizophrenia and related disorders: An updated systematic review
Journal title: Psychiatry Research

Dear Dr. Claudia Asenjo-Lobos

I am not sure I understand your response to me. I would be willing to publish this paper along side the other 2 if you want to keep them in 3, rather than one paper. However, I fail to see the merit of publishing them separately in different places. Please clarify your intentions. You certainly do not have to send the other 2 to us, but it is better for the field if you place them all together. If you do send them to us, when could I expect them?

I am considering accepting this paper--depending on your response.

Please respond to my email at: LDeLisi@challiance.org

I would probably created a separate place on the website for these papers to have them stand out.

With kind regards,

Lynn E. DeLisi, MD
Editor-in-Chief
Psychiatry Research

#ED_PSY#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Remove my information/details). Please contact the publication office if you have any questions.

Clozapine's shares similar efficacy with other atypical antipsychotics. It's important of considering not only efficacy but also the unique adverse effect profiles of antipsychotics in clinical decision-making

COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF CLOZAPINE VERSUS OLANZAPINE, RISPERIDONE, AND QUETIAPINE IN SCHIZOPHRENIA: AN UPDATED SYSTEMATIC REVIEW

Claudia Asenjo-Lobos, Marcelo Arancibia, Eva Madrid, Marcela Cortes, Tianming Huang, Ting Li, Xavier Bonfill

BACKGROUND

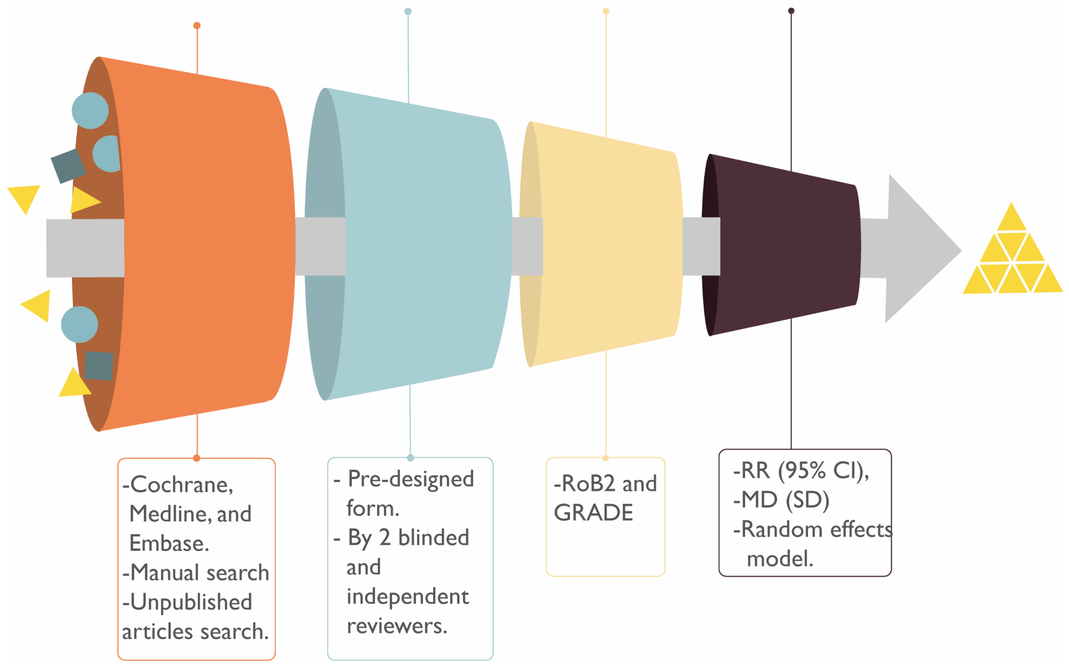
Clozapine is highly effective in treating schizophrenia, especially in treatment-resistant cases, yet the risk of serious blood disorders limits its use. Other atypical antipsychotics like olanzapine, risperidone and quetiapine aim for effectiveness with better tolerability.

OBJECTIVE

To assess the efficacy and safety of clozapine compared to olanzapine, risperidone, and quetiapine in schizophrenia and related disorders.

METODOLOGY

Are there differences in efficacy and adverse effect profile when comparing clozapine with other atypical antipsychotics used for the treatment of schizophrenia?



Inclusion criteria

Type of Studies
Double-blind, randomized controlled trials (RCTs) assessing efficacy of clozapine compared with other atypical antiphsychotics

Type of Interventions
1° Clozapine vs olanzapine
2° Clozapine vs risperidone
3° Clozapine vs quetiapine

Participants
Adults diagnosed with schizophrenia and related disorders

Outcomes
1°: global state, metabolics.
2°: cardiacs, extrapyramidal, hematological, salivation, sleep disorders and digestive effects. Mental state, functioning, quality of life, treatment satisfaction and service use.

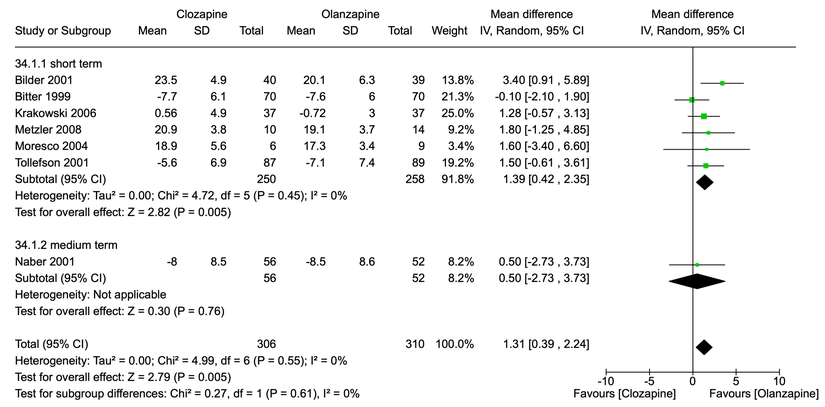
CONCLUSION

While clozapine is widely regarded as the most effective antipsychotic, it shares similar efficacy with other antipsychotics. The distinct antipsychotic adverse effects profile highlight the need to balance efficacy with side effect profiles in treatment choices.

RESULTS

Twenty-one double-blind, RCT (n=1765 participants) were included: 10 trials comparing clozapine with olanzapine (N=761), 10 with risperidone (N=941), and 1 with quetiapine (N=63).

Differences in Efficacy

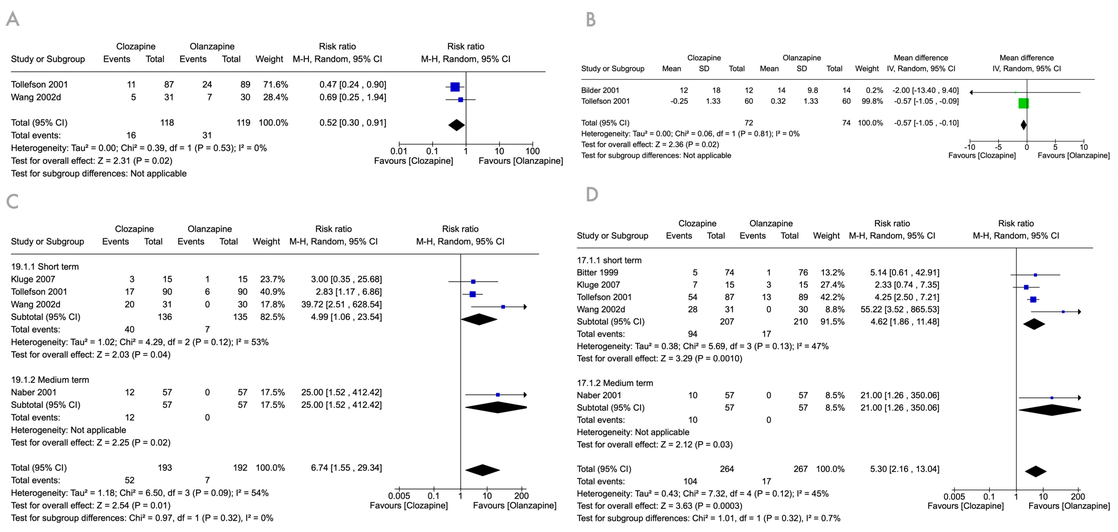


Olanzapine demonstrated superiority in the management of negative symptoms at short term as indicated by the PANSS negative subscore.

Differences in Adverse effects

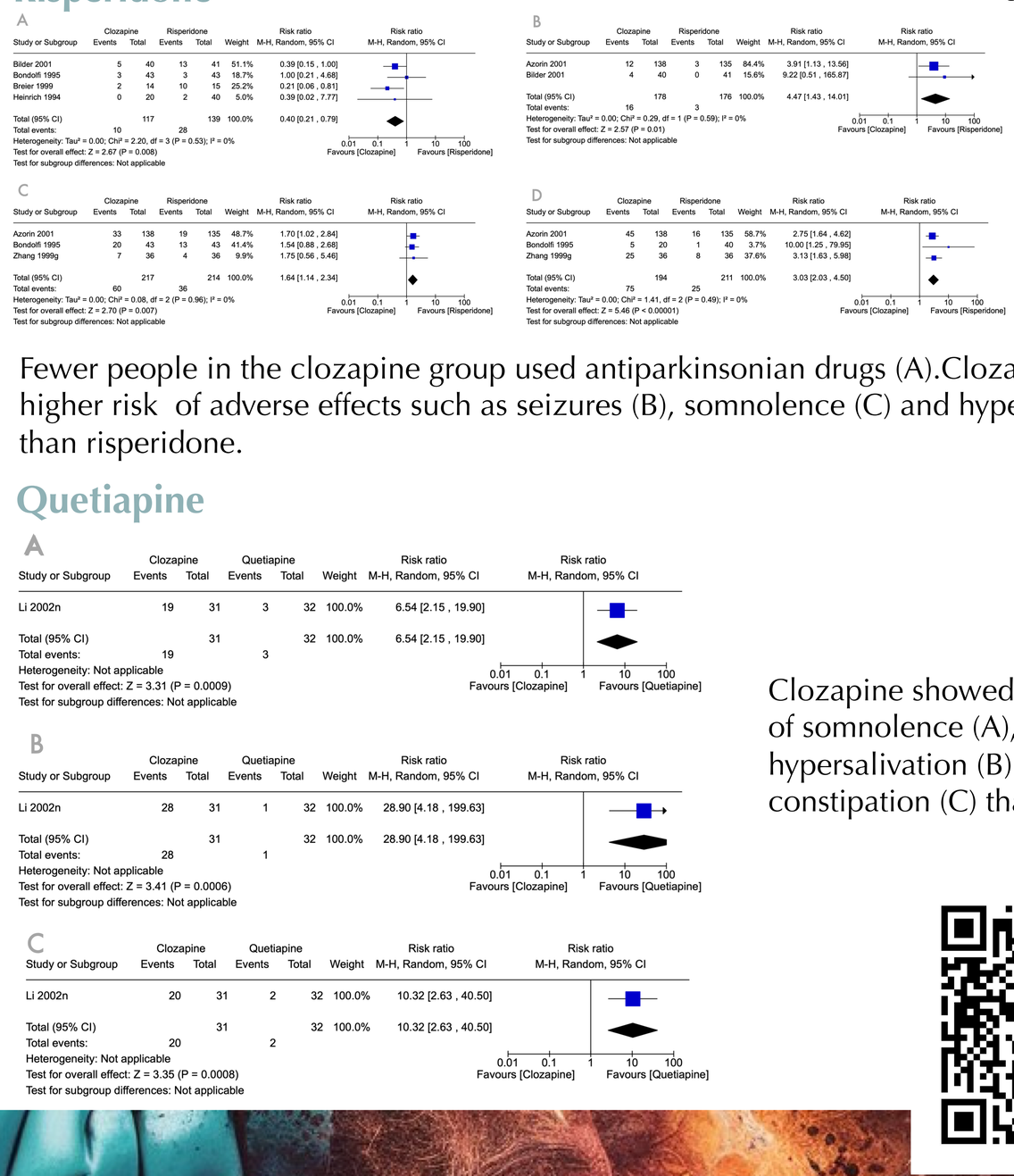
Clozapine showed significantly higher risk of metabolic effects, including weight gain and elevated triglyceride levels, compared to risperidone and olanzapine, respectively**.**

Olanzapine



Dry mouth was less frequent with clozapine than olanzapine (A). Clozapine was associated with a lower increase in prolactin levels (B), but higher rates of constipation (C), and hypersalivation (D) than olanzapine.

Risperidone



Fewer people in the clozapine group used antiparkinsonian drugs (A).Clozapine showed a higher risk of adverse effects such as seizures (B), somnolence (C) and hypersalivation (D) than risperidone.

Quetiapine

Clozapine showed a higher risk of somnolence (A), hypersalivation (B) and constipation (C) than quetiapine.

ICIM UDD
INSTITUTO DE CIENCIAS E INNOVACIÓN EN MEDICINA
Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo
casenjo@udd.cl

Anexo 4

Asenjo-Lobos et a.l Comparative efficacy and safety of clozapine vs risperidone in schizophrenia and related disorders: An updated systematic review

1. **Study reason of exclusion p.2 - 25**
2. **Studies awaiting classification p.26 - 137**
3. **Characteristics of studies included p.138 - 148**
4. **List of References associated to the included studies p.149 - 152**

Study Reason for Exclusion

Akdede 2006 Interventions: clozapine + risperidone vs clozapine +placebo
Atmaca 2003 Blinding: single blind
Baumann 1993 Outcomes: not interest for this review
Bian 2003 Design: not Randomized Clinical Trial (RCT)
Cao 2001 Blinding: not blinded
CATIE Blinding: open label trial for clozapine
Cheine 1997 Blinding: open label
Chen 1998a Design: not RCT
Chen 2002d Design: not RCT
Chen 2003e Interventions: clozapine + risperidone vs clozapine
Chen 2004d Interventions: risperidone + haloperidone vs clozapine
Chen 2005a Design: not RCT
Chen 2005d Interventions: clozapine + risperidone vs risperidone
Chen 2005i Interventions: clozapine + risperidone vs risperidone
Chen 2015ac Interventions: clozapine + risperidone vs risperidone
Chetty 2009 Outcomes: not interest for this review
Chouinard 1994 Allocation: not randomized; blinding: not blinded
Chowdhury 1999 Allocation: not randomized; Blinding: not blinded
Ctri 2020 Outcomes: not interest for this review
CTRI-2015-01-005438 Blinding: open label
CUtLASS-2 Blinding: single blind
Daniel 1994 Blinding: single blind
Deng 2006d Interventions: clozapine + inosine vs risperidone
Ding 2012a Design: not RCT
Du 2004a Outcomes: not interest for this review
Du 2004b Outcomes: not interest for this review
Ellis 2000 Participants: patients with Parkinson disease
Estrella 1996 Blinding: open label; Outcome: not interest for this review
EUCTR2006-002000-34 Blinding: open label
Fang 2009a Design: not RCT
Feng 2016f Interventions: clozapine + risperidone vs clozapine + quetiapine
Flynn 1997 Blinding: open trial
Freudenreich 2007 Allocation: not randomized
Gao 2010b Interventions: risperidone augmentation of clozapine vs placebo
Ge 2004 Design: not RCT
Grass 2006 Design: not RCT (Editor letter)
Gu 2010d Allocation: not randomized
Guan 2005 Design: not RCT
Han 2005b Interventions: risperidone + clonazepam vs clozapine
Hao 2004 Design: not RCT
He 2007d Interventions: risperidone + clonazepam vs clozapine
Honer 2000 Interventions: risperidone augmentation of clozapine
Hou 2001a Interventions: (risperidone or clozapine) vs placebo
Hu 2005 Interventions: (risperidone or clozapine) vs placebo
Hu 2014l Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Huang 2003d Design: not RCT
Huang 2009 Interventions: risperidone + clozapine vs risperidone
Josiassen 2003 Interventions: clozapine augmentation with risperidone vs clozapine augmentation with placebo
Kim 2006c Allocation: not randomized
Kuwilsky 2010 Blinding: open label
Li 2000 Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Li 2003h Interventions: clozapine vs risperidone + haloperidol
Li 2010j Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Li 2010w Interventions: risperidone + clozapine vs risperidone
Li 2015ap Wrong comparator: aripiprazole + clozapine vs risperidone
Liang 2002c Design: not RCT
Lindenmayer 1996 Blinding: open trial
Liu 2003f Design: Not RCT
Liu 2003h Interventions: clozapine vs (risperidone or quetiapine)
Liu 2003j Design: Not RCT
Liu 2003k Interventions: risperidone + haloperidol vs clozapine

Liu 2004b Design: Not RCT
Liu 2004k Design: Not RCT
Liu 2004m Interventions: risperidone + clonazepam vs clozapine
Liu 2005f Interventions: haloperidol + clozapine vs risperidone + clozapine
Liu 2011b Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Liu 2012e Interventions: risperidone + clonazepam vs haloperidol
Liu 2013v Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Liu 2015k Design: retrospective study
Liu 2016b Interventions: risperidone vs ziprasidone
Luo 2002 Blinding: open label
Lv 2004 Participants: adolescent
Ma 1999a Interventions: risperidone vs clozapine (and 7 cases with chlorpromazine)
Mao 2000 Design: Not RCT
McEvoy 2006 Blinding: open label for clozapine
McKenna 2002 Interventions: risperidone augmentation of clozapine vs placebo
Mei 2001 Design: Not RCT
Meng 2002 Design: prospective study
Mu 2002 Design: not RCT
Nct 2021 Outcomes: not interest for this review
NCT00056498 Allocation: clozapine not randomized; Intervention: clozapine with adjunctive risperidone vs clozapine with adjunctive placebo
NCT00063349 Participants: schizophrenia + cannabis use disorder
NCT00224315 Interventions: clozapine augmentation with ziprasidone vs clozapine augmentation with risperidone
NCT00272584 Interventions: clozapine augmentation with risperidone vs clozapine augmentation with placebo
NCT00289861 Interventions: clozapine augmentation with risperidone vs clozapine augmentation with placebo
NCT00573287 Participants: cannabis-related disorder and schizophrenia
NCT01639872 Participants: cannabis-related disorder and schizophrenia; Interventions: clozapine + adjunct treatment (risperidone with clozapine; aripiprazole with clozapine; sodium valproate with clozapine; modified electroconvulsive therapy (MECT) with clozapine; Magnetic Seizure Therapy(MST) with clozapine
NCT03510325 Blinding: single blind with raters blinded
NTR1761 Participants: cannabis use and schizophrenia
Ou 2007 Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Peng 2001a Design: not RCT
Procyshyn 2007 Allocation: clozapine not randomized; Interventions: clozapine + risperidone vs clozapine + placebo
Qin 2005 Interventions: risperidone + alprazolam vs clozapine
Richardson 2009 Interventions: adjunctive risperidone in clozapine partial responder's vs adjunctive placebo in clozapine partial responders
Sahni 2016 Blinding: open label
Schlogelhofer2006 Participants: adolescents
Sheng 2005a Outcomes: not interest for this review
Shi 2002 Interventions: risperidone + clozapine vs risperidone
Shi 2004 Outcomes: not interest for this review
Su 1997 Allocation: not randomized
Sun 2001a Design: not RCT
Sun 2004 Design: not RCT
Tan 2002 Design: not RCT
Tang 2002a Allocation: not randomized
Tiwari 2010 Outcomes: not interest for this review
Tong 2010 Design: not RCT
Uzun 2006 Design: not RCT
Wang 2002k Design: not RCT
Wang 2003d Design: not RCT
Wang 2004e Interventions: clozapine vs risperidone vs Clonazepam
Wang 2004w Interventions: citalopram vs placebo
Wang 2005o Interventions: clozapine+ risperidone vs risperidone
Wang 2015ah Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Wirshing 1999 Outcomes: not interest for this review
Wirshing 1999a Outcomes: not interest for this review
Wu 2002c Design: not RCT
Wu 2006a Blinding: not double blind
Wu 2006d Design: not RCT
Wu 2006i intervention: risperidone + clozapine vs risperidone
Wu 2013e Intervention: risperidone + clozapine vs clozapine
Xia 2015a Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine

Xie 2001 Interventions: risperidone + clozapine vs risperidone
Xie 2015 Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Xu 2001d Outcome: not interest for this review
Xu 2002a Design: not RCT; Outcome: not interest for this review
Xu 2008i Intervention: clozapine + risperidone vs clozapine
Xu 2014s Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Yan 2012d Interventions: clozapine+ risperidone vs risperidone
Yang 2004e Interventions: risperidone + clonazepam vs clozapine
Yang 2014t Design: not RCT
Yang 2016g Interventions: risperidone + clonazepam vs risperidone
Yang 2016q Design: cost-effectiveness study
Yang 2016s Interventions: risperidone + clonazepam vs risperidone
Yang 2016t Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Yao 2012b Interventions: risperidone + clozapine vs risperidone
Ye 2005b Allocation: not randomized
Yin 2002 Allocation: not randomized
Yu 2002b Design: not RCT
Yu 2005b Allocation: not randomized
Yue 2004b Allocation: not randomized
Zelaschi 2000 Design: not RCT
Zelaschi 2006 Design: naturalistic design; Blinding: open trial
Zeng 2001 Design: not RCT
Zeng 2002 Design: not RCT
Zhan 2014b Interventions: ziprasidone
Zhang 2002 Design: not RCT
Zhang 2002h Design: not RCT
Zhang 2005v Allocation: not randomized; Design: cost-effectiveness analysis
Zhang 2009e Allocation: not randomized
Zhang 2009w Allocation: not randomized
Zhang 2012ah Allocation: not randomized
Zhang 2013z Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Zhang 2015x Interventions: risperidone + clozapine vs clozapine
Zhao 2002a Interventions: risperidone vs clozapine + sulpiride
Zhao 2007d Allocation: not randomized
Zhao 2013b Interventions: risperidone + clozapine vs risperidone
Zhong 2003c Allocation: not randomized
Zhou 2000a Blindness: single blind
Zhou 2000c Allocation: not randomized
Zhou 2005g Allocation: not randomized
Zhou 2012f Design: not RCT
Zhu 1999a Allocation: not randomized
Zhu 2002h Outcomes: not interest for this review
Zhu 2002i Allocation: not randomized
Zhu 2004d Interventions: antipsychotic + venlafaxine vs antipsychotic
Zuo 2002 Design: no RCT; Outcomes: not interest for this review

References of the excluded studies

Akdede 2006

Akdede BB, Anil Yaciolu AE, Alptekin K, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, et al. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. Journal of Clinical Psychiatry 2006;67(12):1912-9.

Anil E. Risperidone augmented with clozapine for schizophrenia. Stanley Foundation Research Programs 2009.

Atmaca 2003

Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. Journal of Clinical Psychiatry 2003;64(5):598-604.

Baumann 1993

Baumann P, Billeter U, Kasas A, Blajev B, Juvet P, Souche A, et al. Pharmacogenetic investigations about risperidone and clozapine in schizophrenic patients. In: Proceedings of the 9th World Congress of Psychiatry; 1993 Jun 6-12; Rio de Janeiro, Brazil. Switzerland, 1993:76.

Bian 2003

Bian QT, Xie GR. A comparative study of quality of life in schizophrenia treated with chlorpromazine, clozapine or risperidone. Chinese Journal of Clinical Psychology 2003;7472(2):125-7.

Cao 2001

Cao D, Xie S. Different effects of clozapine and risperidone on levels of blood glucose in patients with schizophrenia. Modern Rehabilitation [现代康复] 2001;5(12):144-5.

CATIE

Addington D. Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. In: Proceedings of the 164th Annual General Meeting of the American Psychiatric Association; 2011 May 14-18; Honolulu, Hawaii. 2011.

Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Impact of secondgeneration antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2011;72(1):75-80.

Adkins DE, Khachane AN, McClay JL, Aberg K, Bukszar J, Sullivan PF, et al. Snp-based analysis of neuroactive ligand-receptor interaction pathways implicate pge2 as a novel mediator of antipsychotic treatment response: Data from the catie study. Schizophrenia Research 2012;135(1-3):200-1.

Adkins DE, Souza RP, Aberg K, Clark SL, McClay JL, Sullivan PF, et al. Genotype-Based Ancestral Background Consistently Predicts Efficacy and Side Effects across Treatments in CATIE and STAR*D. PLoS One 2013;8(2): e55239.

Ahmed A, Dodell-Feder D, Ilnicki A, Marino B. Investigating heterogeneity in response to antipsychotic treatment in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2016;41: S575.

Alkelai A, Greenbaum L, Rigbi A, Kanyas K, Lerer B. Genome-wide association study of antipsychoticinduced parkinsonism severity among schizophrenia patients. Psychopharmacology 2009;206(3):491-9.

Anonymous. A new comparison of antipsychotic drugs. Harvard Mental Health Letter 2006;22(7):7.

Anonymous. Comparison of drugs in patients with schizophrenia. Tagliche Praxis 2006;47(1):137-9.

Anonymous. Newer antipsychotics similar to older agents. Journal of Family Practice 2005;54(12):1026.

Arnold JG, Miller AL, Canive JM, Rosenheck RA, Swartz MS, Mintz J. Comparison of outcomes for African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites in the CATIE study. Psychiatric Services 2013;64(6):570-8.

Bahorik AL. The longitudinal impact of intrinsic motivation on substance use severity in schizophrenia and its patterns in men and women. Dissertation 2016;77(2-B E).

Berkowitz RL, Patel U, Ni Q, Parks JJ, Docherty JP. The impact of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (catie) on prescribing practices: An analysis of data from a large midwestern state. Journal of Clinical Psychiatry 2012;73(4):498-503.

Bick P, Knoesen N, Castle D. Clinical implications of the CATIE schizophrenia trials: day-to-day management lessons for Australasian psychiatrists. Australasian Psychiatry 2007;15(6):465-9.

Bornheimer LA. Factors involved in suicidal behavior among adults diagnosed with schizophrenia: A secondary analysis of data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). Dissertation 2016:147.

Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, et al. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. Pharmacogenomics journal 2016;16(4):352-6.

Butler EL, Laber EB, Davis SM, Kosorok MR. Incorporating Patient Preferences into Estimation of Optimal Individualized Treatment Rules. Biometrics 2018;74(1):18-26.

Caroff SN, Davis VG, Miller del D, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, et al. Treatment outcomes of patients with tardive dyskinesia and chronic schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2011;72(3):295-

303.
Carpenter WT. Schizophrenia: risperidone and olanzapine increase time to discontinuation compared with quetiapine and ziprasidone. Evidence-Based Mental Health 2006;9(4):106.
Chakos M, Patel JK, Rosenheck R, Glick ID, Hammer MB, Tapp A, et al. Concomitant psychotropic medication use during treatment of schizophrenia patients: Longitudinal results from the catie study. Clinical Schizophrenia and Related Psychoses 2011;5(3):124-34.
Chwastiak LA, Rosenheck RA, McEvoy JP, Stroup TS, Swartz MS, Davis SM, et al. The impact of obesity on health care costs among persons with schizophrenia. General Hospital Psychiatry 2009;31(1):1-7.
Clark SL, Adkins DE, Van den Oord EJCG. Analysis of efficacy and side effects in catie demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine. Schizophrenia Research 2011;132(2-3):114-20.
Covell NH. Antipsychotic medications do not differ substantially in ability to reduce violent behaviour in people with schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2009;12(1):13.
Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. European Neuropsychopharmacology 2015; InPress: InPress.
Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. Schizophrenia Research 2008;105(1-3):175-87.
Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'Italien G J, Sennfalt K, Baardewijk M. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the uk. Current Medical Research and Opinion 2008;24(11):3275-85.
Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'Italien GJ, Sennfalt K, Pugner K, et al. Cost-effectiveness of aripiprazole for the management of schizophrenia in the United Kingdom. Value in Health 2008;11: A119.
Davis SM, Koch GG, Davis CE, LaVange LM. Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome-driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):73-80.
Davis SM, Stroup TS, Koch GG, Davis CE, Rosenheck RA, Lieberman JA. Time to all-cause treatment discontinuation as the primary outcome in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (catie) schizophrenia study. Statistics in Biopharmaceutical Research 2011;3(2):253-65.
DeLisi LE, Nasrallah HA. The CATIE schizophrenia effectiveness trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):5-6.
Dunayevich E, Chen CY, Marder SR, Rabinowitz J. Restrictive symptomatic inclusion criteria create barriers to clinical research in schizophrenia negative symptoms: an analysis of the CATIE dataset. European Neuropsychopharmacology 2014;24(10):1615-21.
Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. American Journal of Psychiatry 2006;163(12):2090-5.
Fagiolini A, Goracci A. The long term--maximising potential for rehabilitation in patients with schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2007;17(Suppl 2): S123-S9.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Lee J, Remington G. Clinical and functional outcomes in people with schizophrenia with a high sense of well-being. Journal of Nervous and Mental Disease 2015;203(3):187-93.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: data from the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;151(1-3):203-8.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Effect of antipsychotic medication on overall life satisfaction among individuals with chronic schizophrenia: Findings from the NIMH CATIE study. European Neuropsychopharmacology 2014; InPress: InPress.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Life satisfaction among individuals with schizophrenia in the clinical antipsychotic trial of intervention effectiveness (CATIE) study. American Journal of Psychiatry 2013;170(9):1061-2.
Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. European Psychiatry 2014;29(7):449-55.
Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2014;130(4):290-9.
Fervaha G, Remington G. Validation of an abbreviated quality of life scale for schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2013;23(9):1072-7.
Fervaha G, Takeuchi H, Agid O, Lee J, Foussias G, Remington G. Determinants of patient-rated and clinicianrated illness severity in schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2015;76(7):924-30.
Gao L, Khan A, Lucic L, Rothman B. Use of reliable change index to evaluate clinical significance in the positive and negative syndrome scale (panss): A catie analysis. Schizophrenia Research 2014;153(Suppl. 1): S265.
Glazer WM, Conley RR, Citrome L. Are we treating schizophrenia effectively? Understanding the primary outcomes of the catie study. CNS Spectrums 2006;11(Suppl 10):1-11.
Glick HA, Li P, Harvey PD. The relationship between Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) schizophrenia severity scores and risk for hospitalization: an analysis of the CATIE Schizophrenia Trial.

Schizophrenia Research 2015;166(1-3):110-4.
Glick ID, Stekoll AH, Hays S. The role of the family and improvement in treatment maintenance, adherence, and outcome for schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology 2011;31(1):82-5.
Goldstein D. The genetics and pharmacogenetics of neurocognition in patients with schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2007;33(2):299.
Greenberg G, Rosenheck RA, Erickson SK, Desai RA, Stefanovics EA, Swartz M, et al. Criminal justice system involvement among people with schizophrenia. Community mental health journal 2011;47(6):727-36.
Gutierrez-Suela F. Selection of antipsychotic drugs in a psychiatric hospital based on the results of CATIE study [Seleccion de antipsicoticos en un hospital psiquiatrico basada en los resultados del estudio CATIE]. Farmacia Hospitalaria 2008;32(2):83-90.
Haddad PM, Dursun S. Selecting antipsychotics in schizophrenia: lessons from CATIE. Journal of Psychopharmacology 2006;20(3):332-4.
Heinrichs RW. Cognitive improvement in response to antipsychotic drugs: neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Archives of General Psychiatry 2007;64(6):631-2.
Heres S, Kissling W, Leucht S. Different antipsychotics produce similar, small improvements in psychosocial functioning at one year in people with schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2007;10(4):112.
Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, et al. The association between weight change and symptom reduction in the catie schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2011;128(1-3):166-70.
Hermes E, Rosenheck R. Choice of randomization to clozapine versus other second generation antipsychotics in the catie schizophrenia trial. Journal of Psychopharmacology 2012;26(9):1194-200.
Hermes E, Rosenheck R. Predictors of antipsychotic dose changes in the catie schizophrenia trial. Psychiatry Research 2012;199(1):1-7.
Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, Rosenheck RA. Minimum clinically important difference in the positive and negative syndrome scale with data from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE). Journal of Clinical Psychiatry 2012;73(4):526-32.
Hill SK, Sweeney JA, Hamer RM, Keefe RS, Perkins DO, Gu H, et al. Efficiency of the CATIE and BACS neuropsychological batteries in assessing cognitive effects of antipsychotic treatments in schizophrenia. Journal of the International Neuropsychological Society 2008;14(2):209-21.
Jackson J. Diagnostics for informative censoring: Application to antipsychotic trials with high dropout rates. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2018;27(Supplement 2):7-8.
Jakubovski E, Carlson JP, Bloch MH. Prognostic subgroups for remission, response, and treatment continuation in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) trial. Journal of Clinical Psychiatry 2015;76(11):1535-45.
Jenkins A, Apud JA, Zhang F, Decot H, Weinberger DR, Law AJ. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2014;39(9):2170-8.
Jenkins Aaron Apud Jose A, Zhang Fengyu Decot Heather Weinberger Daniel R, Law Amanda J. Identification of candidate single-nucleotide polymorphism in NRXNI related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2014;39(9):2170-8.
Jin Y, Pollock BG, Coley K, Miller D, Marder SR, Florian J, et al. Population pharmacokinetics of perphenazine in schizophrenia patients from CATIE: impact of race and smoking. Journal of Clinical Pharmacology 2010;50(1):73-80.
Johnson KL, Desmarais SL, Swartz MS, Van Dorn RA. Latent class analysis of discordance between results of drug use assessments in the CATIE data. Schizophrenia Research 2015;161(2-3):434-8.
Keefe R, Bilder RM, Harvey PD, Davis S, Palmer B, McEvoy JP, et al. Baseline neurocognitive assessment of 1364 patients with schizophrenia in the clinical antipsychotic trials for intervention effectiveness (CATIE) project. Schizophrenia Bulletin 2005; 31:361-2.
Keefe R. Neurocognitive efficacy in patients with chronic schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2006;16(Suppl 4): S577.
Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2006;31(9):2033-46.
Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Archives of General Psychiatry 2007;64(6):633-47.
Keefe RSE, Mohs RC, Bilder RM, Harvey PD, Green MF, Meltzer HY, et al. Neurocognitive assessment in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):45-55.
Kerfoot KE, Rosenheck RA, Petrakis IL, Swartz MS, Keefe RS, McEvoy JP, et al. Substance use and schizophrenia: Adverse correlates in the catie study sample. Schizophrenia Research 2011;132(2-3):177-82.
Kryszak D, Choudhary S, Eaton WW, Gregory PE, Cascella NG, Fasano A. Elevated levels of neuronal tissue transglutaminase (ttg)6 in aga-iga positive schizophrenic subjects. Gastroenterology 2012;142(5, Suppl. 1):S-17.
Lane C, Ranganathan M. Effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: CATIE phase 1. In:

Bhalla, Ish P [Ed]. Vol. 50. Oxford University Press, 2018:253-9.
Lee BS, McIntyre RS, Gentle JE, Park NS, Chiriboga DA, Lee Y, et al. A computational algorithm for personalized medicine in schizophrenia. Schizophrenia research 2018; 192:131-6.
Leiderman EA. Effectiveness trials in chronic schizophrenic patients: CATIE. What can we learn? [Estudio de efectividad en pacientes con esquizofrenia cronica: CATIE. inverted question markQue podemos aprender?]. Vertex 2009;20(84):129-35.
Levine S Z, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries D E, Lawson A H. Comparing symptom response among antipsychotic medications in CATIE. Journal of Clinical Psychopharmacology 2013; 33:123-6.
Levine SZ, Ascher-Svanum H, Faries DE, Lawson AH, Rabinowitz J. Comparing symptom response among antipsychotic medications in CATIE. Schizophrenia Research 2012;136: S253-4.
Levine SZ, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries D, Lawson T. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: Evidence from the catie study. Value in Health 2011;14(7): A287.
Levine SZ, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries DE, Lawson AH. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: Evidence from the catie study. Schizophrenia Research 2011;133(1-3):42-6.
Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D, Lawson AH, Ascher-Svanum H. Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to18months of treatment in the catie chronic schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2012;137(1-3):141-6.
Lieberman J, McEnvoy J, Stroup S. Protocol: comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia: revised in response to DSMB comments. National Institute of Mental Health 2000.
Lieberman J, McEvoy J, Stroup S. Trial design summary: comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia: draft. Protocol 2002.
Lieberman JA, Schneider LS, McEroy J, Pariot P, Stroup S, Adiao J, et al. Effectiveness trials of antipsychotic drugs. In: Proceedings of the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA. Marathon Multimedia, 2001.
Lieberman JA, Schneider LS, McEroy J, Pariot P, Stroup S, Adiao J, et al. Effectiveness trials of antipsychotic drugs. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Keefe R, Perkins DO, et al. CATIE trial results. European Neuropsychopharmacology 2006;16(Suppl 4): S184.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Dr. Lieberman and colleagues reply. American Journal of Psychiatry 2006;163(3):555-6.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England Journal of Medicine 2005;353(12):1209-23.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: primary efficacy and safety outcomes of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1): S32.
Lieberman JA, Stroup TS. Schizophrenia, VI: Treatments. American Journal of Psychiatry 2003;160(10):1748.
Lieberman JA. Research gaps and current research initiatives to improve the treatment of schizophrenia. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003.
Lin LA, Rosenheck R, Sugar C, Zbrozek A. Comparing Antipsychotic Treatments for Schizophrenia: A Health State Approach. Psychiatric Quarterly 2015;86(1):107-21.
Lin LA. Comparing antipsychotic treatments for schizophrenia: A health state approach. Dissertation 2012;73(2-B):863.
Liu Q, Jamba M, Patrick C, III, Padmanabhan S, Brennan MD. Targeted pharmacogenetic analysis of antipsychotic response in the catie study. Pharmacogenomics 2012;13(11):1227-37.
McEvoy JP, Stroup TS, Lieberman JA. Effectiveness and efficacy: staying on treatment and symptom reduction. In: T Scott Stroup // Jeffrey A Lieberman, editors(s). Antipsychotic Trials in Schizophrenia: The CATIE Project. Cambridge: Cambridge University Press, 2010:39-56.
McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in canada: A cost-effectiveness analysis. Journal of Evaluation in Clinical Practice 2010;16(4):744-55.
Melkote R, Singh A, Vermeulen A, Remmerie B, Savitz A. Relationship between antipsychotic blood levels and treatment failure during the CATIE study. Biological Psychiatry 2017;81(10 Suppl 1): S350.
Melkote R, Singh A, Vermeulen A, Remmerie B, Savitz A. Relationship between antipsychotic blood levels and treatment failure during the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. Schizophrenia research 2018; 201:324-8.
Meltzer HY, Bobo WV. Interpreting the efficacy findings in the CATIE Study: what clinicians should know. CNS Spectrums 2006;11(Suppl 7):14-24.
Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome

parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. Schizophrenia Research 2008;101(1-3):273-86.
Meyer JM, Davis VG, McEvoy JP, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Impact of antipsychotic treatment on nonfasting triglycerides in the CATIE schizophrenia trial phase 1. Schizophrenia Research 2008;103(1-3):104-9.
Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. Biological Psychiatry 2009;66(11):1013-22.
Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophrenia Research 2005;80(1):9-18.
Meyer JM. Antipsychotics and metabolics in the post-catie era. Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment 2010; 2010:23-42.
Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. British Journal of Psychiatry 2008;193(4):279-88.
Miller DD, McEvoy JP, Davis SM, Caroff SN, Saltz BL, Chakos MH, et al. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):33-43.
Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2009;35(2):336-46.
Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2008;165(8):978-87.
Mohamed S, Rosenheck RA, Lin H, Swartz M, McEvoy J, Stroup S. Randomized Trial of the Effect of Four Second-Generation Antipsychotics and One First-Generation Antipsychotic on Cigarette Smoking, Alcohol, and Drug Use in Chronic Schizophrenia. Journal of Nervous and Mental Disease 2015;203(7):486-92.
Mori N, McEvoy JP, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and the metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. Schizophrenia Research 2015;169(1-3):30-5.
Moriguchi S, Bies R R, Remington G, Suzuki T, Mamo D C, Watanabe K, et al. Estimated dopamine D(2) receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. Journal of Clinical Psychopharmacology 2013;33(5):682-5.
NCT00014001. Comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia (CATIE schizophrenia trial). https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2001.
Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS drugs 2009;23(8):649-59.
Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F, et al. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data. Schizophrenia Research 2015;161(2-3):429-33.
Nasrallah HA, Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Davis SM. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Bulletin 2009;35(Suppl 1):37.
Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. CNS Spectrums 2006;11(7 Suppl 7):32-9.
Olfson M, Ascher-Svanum H, Faries DE, Marcus SC. Predicting psychiatric hospital admission among adults with schizophrenia. Psychiatric Services 2011;62(10):1138-45.
Ostergaard SD, Foldager L, Mors O, Bech P, Correll C. The validity and sensitivity of PANSS-6 in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) study. Neuropsychopharmacology 2016;41: S419.
Ostergaard SD, Foldager L, Mors O, Bech P, Correll CU. The Validity and Sensitivity of PANSS-6 in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Study. Schizophrenia bulletin 2018;44(2):453-62.
Park T, Kuntz KM. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. Value in Health 2014;17(4):310-9.
Pathak S, Jiang Y, DiPetrillo L, Todtenkopf M, Liu Y, Silverman B, et al. Schizophrenia with history of alcohol use disorder suffers a worse course of psychosis: Results from NIMH catie study analyses. Neuropsychopharmacology 2016;41: S247-8.
Penn DL, Keefe RSE, Davis SM, Meyer PS, Perkins DO, Losardo D, et al. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Schizophrenia Research 2009;115(1):17-23.
Perlick DA, Rosenheck RA, Kaczynski R, Swartz MS, Canive JM, Lieberman JA. Impact of antipsychotic medication on family burden in schizophrenia: longitudinal results of CATIE trial. Schizophrenia Research 2010;116(2-3):118-25.
Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have

greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of catie data. Schizophrenia Research 2012;137(1-3):147-50.
Ramsey T L, Liu Q, Massey B W, Brennan M D. Genotypic variation in the SV2C gene impacts response to atypical antipsychotics the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;149(1-3):21-5.
Ramsey TL, Brennan MD. Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) haplotypes correlate with altered response to multiple antipsychotics in the CATIE trial. Schizophrenia Research 2014;160(1-3):73-9.
Resnick SG, Rosenheck RA, Canive JM, De Souza C, Stroup TS, McEvoy J, et al. Employment outcomes in a randomized trial of second-generation antipsychotics and perphenazine in the treatment of individuals with schizophrenia. Journal of Behavioral Health Services and Research 2008;35(2):215-25.
Rosenheck R, Lin H. Noninferiority of perphenazine vs. three second-generation antipsychotics in chronic schizophrenia. The Journal of nervous and mental disease 2014;202(1):18-24.
Rosenheck R, Swartz M, McEvoy J, Stroup TS, Davis S, Keefe RS, et al. Second-generation antipsychotics: Reviewing the cost-effectiveness component of the catie trial. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2007;7(2):103-11.
Rosenheck RA, Davis S, Covell N, Essock S, Swartz M, Stroup S, et al. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial. Schizophrenia Research 2009;107(1):22-9.
Rosenheck RA, Davis VG, Davis SM, Stroup S, McEvoy J, Swartz M, et al. Can a nonequivalent choice of dosing regimen biases the results of flexible dose double blind trials? The CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2009;113(1):12-8.
Rosenheck RA. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1): S32.
Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, Keefe RSE, Rajji TK, Suzuki T, et al. Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: Analysis of the CATIE data. Schizophrenia Bulletin 2013;39(3):564-74.
Schulte PFJ, De Haan L. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. Tijdschrift Voor Psychiatrie 2006;48(3):243-4.
Shortreed SM, Moodie EE. Estimating the optimal dynamic antipsychotic treatment regime: Evidence from the sequential multiple assignment randomized CATIE Schizophrenia Study. Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied statistics 2012;61(4):577-99.
Stefanovics EA, Krystal JH, Rosenheck RA. Symptom structure and severity: a comparison of responses to the positive and negative syndrome scale (PANSS) between patients with PTSD or schizophrenia. Comprehensive Psychiatry 2014;55(4):887-95.
Stroup S, Appelbaum P, Swartz M, Patel M, Davis S, Jeste D, et al. Decision-making capacity for research participation among individuals in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):1-8.
Stroup S. CATIE's Data Repository. Personal Communicatation 2018.
Stroup TS, Appelbaum PS, Gu H, Hays S, Swartz MS, Keefe RS, et al. Longitudinal consent-related abilities among research participants with schizophrenia: Results from the catie study. Schizophrenia Research 2011;130(1-3):47-52.
Stroup TS, CATIE SG. Statistical methods and analytic plan. CATIE Protocol 2005.
Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RSE, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2009;107(1):1-12.
Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, 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):611-22.
Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):15-31.
Stroup TS. Baseline decision making capacity in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2004;67(1):209.
Stroup TS. Comparison of ziprasidone versus other atypical drugs in prospectively defined, unresponsive patients. In: Proceedings of the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto, Canada. 2006.
Sullivan P, David G. Pharmacogenetic studies in CATIE, a large randomized clinical trial for schizophrenia. American Journal of Medical Genetics 2006;141B (7):707.
Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY, van den Oord E, Perkins D, Stroup TS, et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. [Erratum appears in Mol Psychiatry. 2009 Dec;14(12):1144]. Molecular Psychiatry 2008;13(6):570-84.
Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. British Journal of Psychiatry 2008;193(1):37-43.
Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, Davis SM, Capuano G, Rosenheck RA, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. American Journal of Psychiatry 2007;164(3):428-36.
Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, McEvoy JP, Nieri JM, Haak DC. Assessing clinical and functional outcomes in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):33-43.

Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RSE, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. Psychiatric Services 2008;59(5):500-6.
Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reimherr F, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. Schizophrenia Research 2008;100(1-3):39-52.
Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Effectiveness of different dosing regimens of risperidone and olanzapine in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2015;25(3):295-302.
Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Impact of once-versus twice-daily risperidone and olanzapine dosing on clinical outcomes: Findings from the catie schizophrenia study. International Journal of Neuropsychopharmacology 2014; 17:110-1.
Takeuchi H, Fervaha G, Remington G. Effect of Antipsychotic Dosing Regimen on Neurocognition in Schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology 2015;35(6):728-30.
Takeuchi H, Fervaha G, Uchida H, Suzuki T, Bies R R, Gronte D, et al. Impact of once- versus twice-daily perphenazine dosing on clinical outcomes: an analysis of the CATIE data. Journal of Clinical Psychiatry 2014;75(5):506-11.
Takeuchi H, Suzuki T, Bies RR, Remington G, Mamo DC, Pollock BG, et al. Estimated dopamine D2 receptor occupancy from plasma concentrations of atypical antipsychotics and subjective experience/drug attitude in schizophrenia: An analysis of the CATIE data. Schizophrenia Research 2013;150(2-3):373-9.
Takeuchi H. Optimal Antipsychotic Dose and Dosing Interval in the Treatment of Schizophrenia. Seishin Shinkeigaku Zasshi [Psychiatria et neurologia Japonica] 2015;117(7):562-7.
Tiwari Arun K, Brandl Eva J, Zai Clement C, Goncalves Vanessa F, Chowdhury Nabilah I, Freeman Natalie Lieberman Jeffrey A, et al. Association of Orexin Receptor Polymorphisms with Antipsychotic-induced Weight Gain. Biological Psychiatry 2015;77(9, Suppl. S):400S.
Tsai H-T, Caroff SN, Miller DD, McEvoy J, Lieberman JA, North KE, et al. A candidate gene study of tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial. American Journal of Medical Genetics 2010;153B (1):336-40.
Tsuboi T, Bies R R, Suzuki T, Mamo D C, Pollock B G, Graff-Guerrero A, et al. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry 2013; 45:178-82.
Valeri L, Bellavia A, Centorrino F, Jackson J, Fitzmaurice G. Explaining comparative efficacy of antipsychotic medications: A causal mediation approach. Biological Psychiatry 2017;81(10 Suppl 1): S34.
Van Dorn R A, Desmarais S L, Tueller S J, Jolley J M, Johnson K L, Swartz M S. Drug and alcohol trajectories among adults with schizophrenia: data from the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;148(1-3):126-9.
Van Dorn RA, Desmarais SL, Young MS, Lee B, Swartz MS. Longitudinal substance uses trajectories for persons with schizophrenia. Schizophrenia Research 2012;136: S372.
Van Dorn Richard A, Desmarais Sarah L, Young MS, Sellers Brian G, Swartz Marvin S. Assessing illicit drug use among adults with schizophrenia. Psychiatry Research 2012; 200:228-36.
Volavka J, Czobor P, Citrome L, Van Dorn RA. Effectiveness of antipsychotic drugs against hostility in patients with schizophrenia in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. CNS Spectrums 2014;19(5):374-81.
Volavka J, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Czobor P. Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies. European Psychiatry 2016; 31:13-9.
Wessels AM, Bies RR, Pollock BG, Schneider LS, Lieberman JA, Stroup S, et al. Population pharmacokinetic modeling of ziprasidone in patients with schizophrenia from the catie study. Journal of Clinical Pharmacology 2011;51(11):1587-91.
Wiste A, McGrath LM, Lee PH, Smoller JW. Genome-wide association study of smoking behavior among schizophrenics: Preliminary results. Biological Psychiatry 2011;69(9 Suppl S):250-1.
Witt K, Hawton K, Fazel S. The relationship between suicide and violence in schizophrenia: analysis of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) dataset. Schizophrenia Research 2014;154(1-3):61-7.
Yavorsky C, Opler M G, Khan A, Lucic L, Rothman B, Jovic S. Rescaling the positive and negative syndrome scale (PAN SS): Effects on percent change from baseline. Schizophrenia Bulletin 2013;39: S358.
Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, Yang S, Dickerson FB. Serological evidence of exposure to herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in the catie schizophrenia sample. Schizophrenia Research 2011;128(1-3):61-5.
Yoshida K, Bies RR, Suzuki T, Remington G, Pollock BG, Mizuno Y, et al. Tardive dyskinesia in relation to estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. Schizophrenia Research 2014;153(1-3):184-8.
Yuen E, Tek C. Effectiveness of clozapine versus other atypical antipsychotics: Clinical antipsychotic trials for interventions effectiveness (CATIE). In: Bhalla, Ish P [Ed]. Vol. 50. Oxford University Press, 2018:266-73.
Zhang F, Apud J, Bigos K, Decot H, Vakkalanka R, Weinberger D. Effect of genetic variation in kcnh2 on antipsychotic treatment in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2010;35: S323.
Zhang F, Bigos K, Weinberger D. Genome-wide analysis of antipsychotic drug response in schizophrenia. Proceedings of the 50th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2011 Dec 4-8; Waikoloa, Hawaii 2011;50:135.

Zhang F, Birnbaum R, Apud J, Radulescu E, Bigos K, Chen Q, et al. Schizophrenia risk associated DRD2 single nucleotide polymorphisms impact antipsychotic drug response and its gene expression in postmortem human brains. Neuropsychopharmacology 2014;39: S429-30.

Cheine 1997
Cheine MV, Wahlbeck K, Tuisku K, Joffe G. Risperidone versus clozapine in the treatment of neurolepticrefractory/ intolerant schizophrenia patients: a single-blind randomized trial: preliminary report of an ongoing study. Nordic Journal of Psychiatry 1997; 51:99.
Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Ahokas A, Joffe G, Rimon R. Risperidone versus clozapine in treatmentresistant schizophrenia: a randomized pilot study. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2000;24(6):911-22.
Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Ahokas A, Joffe G, Rimón R. Risperidone versus clozapine in treatmentresistant schizophrenia: a randomized pilot study. International Journal of Neuropsychopharmacology 2000;3(Suppl 1): S122.
Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Joffe G. Risperidone versus clozapine in treatment resistant schizophrenia: a randomised pilot trial. Schizophrenia Research 2000;41(1):197.

Chen 1998a
Chen S, Yang Y, Deng X. Comparison of efficacy and side effects between risperidone and clozapine on negative symptoms of schizophrenia. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 1998;11(4):254-6.

Chen 2002d
Chen L. A comparative study of EEG changes in patients treated by risperidone, chlorpromazine and clozpine [利培酮与氯丙嗪、氯氮平对脑电图影响的对照分析]. Journal of Qiqihar Medical College [Qiqihar Yixueyuan Xuebao] [齊齊哈爾醫學院學報] 2002;23(5):485-6.

Chen 2003e
Chen C. Risperidone combining clozapine treatment of refractory schizophrenia 84 cases [利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症84例]. Chinese Magazine of Clinical Medicinal Professional Research [中华临床医药杂志（广州)] 2003;68(6):11274-5.

Chen 2004d
陈宇晖, 李益民, 李绍志. Comparison of the efficacy of risperidone combined haloperidol and clozapine in the treatment of the symptoms of schizophrenia excited [利培酮联合氟派啶醇与氯氮平治疗精神分裂症兴奋症状的疗效比较]. Acta Academiae Medicinae Suzhou [苏州医学院学报] 2004;24(6):912-3, 917.

Chen 2005a
Chen Q, Tang Y, Mao P, Cai Z. Effects of clozapine and risperidone on the glucose-regulating mechanism of patients with schizophrenia. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005;9(4):116-8.

Chen 2005d
Chen B, Liu X, Zhang X. A study of risperidone combination with clozapine in the treatment of the schizophrenia [利培酮合并氯氮平治療精神分裂癥的研究]. Heath Psychology Journal 2005;13(2):116-7.

Chen 2005i
Chen Z. Small dose clozapine combined with risperidone in the treatment of schizophrenia clinical comparative study [小剂量氯氮平联用利培酮治疗精神分裂症临床对比研究]. In: Proceedings of the 2005 Zhejiang Psychiatry Annual Conference. 2005:368-70.

Chen 2015ac
陈国辉. 氯氮平治疗难治性精神分裂症的效果探讨. 广东微量元素科学 2015;22(10):57-9.

Chetty 2009
Chetty M, d'Esposito F, Zhang WV, Glen J, Dore G, Stankovic Z, et al. In vitro and in vivo evaluation of the inhibition potential of risperidone toward clozapine biotransformation. British Journal of Clinical Pharmacology 2009;68(4):574-9.

Chouinard 1994
Chouinard G, Vainer JL, Belanger MC, Turnier L, Beaudry P, Roy JY, et al. Risperidone and clozapine in the treatment of drug-resistant schizophrenia and neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 1994;18(7):1129-41.

Chowdhury 1999
Chowdhury AN, Mukherjee A, Ghosh K, Chowdhury S, Das Sen K. Horizon of a new hope: recovery of schizophrenia in India. International Medical Journal 1999;6(3):181-5.

CTRI-2015-01-005438
CTRI-2015-01-005438. Clozapine versus Risperidone in. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2015/01/005438 2015.

Ctri 2020
Ctri. Effect of clozapine on immunity in schizophrenia [Ctri-2020-02-023214]. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023214 2020.

CUtLASS-2
Anonymous. Clinician's desktop reference for clinical & cost utility of latest antipsychotics cutlass. http://www.iop.kcl.ac.uk/iop/extras/cutlass/Downloads/cutlass.pdf 2010.
Barnes T. RREC 2357 - health technology assessment programme: cost utility of the latest anti-psychotics and severe schizophrenia (CUTLASS): a multicentre, randomised-controlled study (MREC 98/8/53). National Research Register 2000.
Barnes T. RREC 2357 - health technology assessment programme: cost utility of the latest anti-psychotics and severe schizophrenia (CUtLASS): a multicentre, randomised-controlled study. National Research Register 2001;1.
Barnes, Thomas RED, Richard JD, Graham H, Karen PJ, Peter BL, et al. Effect of prior treatment with antipsychotic long-acting injection on randomised clinical trial treatment outcomes. British Journal of Psychiatry 2013;203(3):215-20.
Barnett JH, Croudace TJ, Jaycock S, Blackwell C, Hynes F, Sahakian BJ, et al. Improvement and decline of cognitive function in schizophrenia over one year: a longitudinal investigation using latent growth modelling. BMC psychiatry 2007; 7:16.
Davies LM, Barnes TRE, Jones PB, Lewis S, Gaughran F, Hayhurst K, et al. A randomized controlled trial of the cost-utility of second-generation antipsychotics in people with psychosis and eligible for clozapine. Value in Health 2008;11(4):549-62.
Hayhurst KP, Drake RJ, Massie JA, Dunn G, Barnes TR, Jones PB, et al. Improved quality of life over one year is associated with improved adherence in patients with schizophrenia. European Psychiatry 2014;29(3):191-6.
Hayhurst KP, Drake RJ, Massie JA, Dunn G, Lewis SW. Patients' subjective rating of mental health improvement in a randomised controlled trial. Psychiatry Research 2015;229(1-2):593-5.
Jones PB. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research Register 2001;3.
Kerwin R. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS) - a multi-centre, randomised controlled trial. National Research Register 2000.
Lewis S, Barnes T, Murray R, Davies L, Kerwin R, Taylor D, et al. First generation versus second generation (non-clozapine) antipsychotic drugs versus clozapine in schizophrenia: the Cutlass trials. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1): S31-2.
Lewis S, Davies L, Jones P, Barnes T, Murray R, Kerwin R, et al. A randomised, controlled trial of new atypical drugs versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia Research 2004;67(1):6-7.
Lewis S, Davies L, Jones P, Barnes T, Murray R, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Draft Final Report for NCCHTA 2003.
Lewis S. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS): a multi-centre, randomised, controlled trial. National Research Register 2000.
Lewis S. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS): a multi-centre, randomised, controlled trial. http://www.controlled-trials.com 2003.
Lewis S. The CUTLASS study: a multi-centre randomised controlled trial of atypical anti-psychotic drugs in severe schizophrenia. National Research Register 2000.
Lewis S. The CUTLASS study: a multi-centre randomised controlled trial of atypical anti-psychotic drugs in severe schizophrenia. National Research Register 2001;1.
Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2006;32(4):715-23.
Lewis SW, DAvies L, Jones P, Kerwin R, Barnes TRE, Murray RM, et al. The Cutlass study: a pragmatic, multicentre trial of the effectiveness and costs of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. Schizophrenia Research 2000;41(1):214.
Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Health

Technology Assessment 2006;10(17): iii-xi, 1-182.
McCue RE. Clozapine improves symptoms but not quality of life compared with other second-generation antipsychotics in people with treatment resistant schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2007;10(2):57.
Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS drugs 2009;23(8):649-59.
Spurrell M. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research Register 2001;3.
Spurrell M. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research Register 2002;1.

Daniel 1994
Daniel D. Crossover comparison of risperidone and clozapine on clinical, cognitive, and side effect measures in treatment-resistant psychosis. Psychopharmacology Bulletin 1994;30(4):629.
Daniel DG, Goldberg TE, Lubick LJ, Weinberger DR, Kleinman JE, Pickar D, et al. Self-reported cognitive impairment predicts patient preference between risperidone and clozapine. Schizophrenia Research 1995;15(1-2):147-8.
Daniel DG, Goldberg TE, Weinberger DR, Kleinman JE, Pickar D, Lubick LJ, et al. Different side effect profiles of risperidone and clozapine in 20 outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. American Journal of Psychiatry 1996;153(3):417-9.
Daniel DG. Comparison of risperidone and clozapine on clinical and cognitive functions in psychotic disorders. Biological Psychiatry 1994; 35:667.

Deng 2006d
Deng S. Clozapine joint 30 cases of the the inosine oral treatment of refractory schizophrenia [氯氮平联合肌苷口服液治疗难治性精神分裂症30例]. Herald of Medicine [医药导报] [醫藥導報] 2006;25(8):789-91.

Ding 2012a
丁智平. Electroencephalogram (EEG) in Patients Treated by Risperidone and Clozapine [利培酮与氯氮平对脑电图影响的对照观察]. 亚太传统医药 2012; 8:108-9.

Du 2004a
Du Z-H. A study on the change of serum thyroxin treated with risperdal or clozapine. Journal of Practical Medical Techniques [实用医技杂志] 2004;11(68):1020-1.

Du 2004b
Du Z-H, Wu H-L. Comparison of chlorpromazine, clozapine and risperidone in the effect on indices of liver function. Journal of Practical Medical Techniques [实用医技杂志] 2004;11(6A):885-6.

Ellis 2000
Ellis T, Cudkowicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in parkinson's disease. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2000;12(3):364-9.

Estrella 1996
Estrella MH, Soria FL, Gonzalez CJC, Butron MAL, Torres JA, Escareño RR. Cost-effectiveness of clozapine vs respiridone for treatment-resistant schizophrenic patients. In: Proceedings of the 10th World Congress of Psychiatry; 1996 Aug 23-28; Madrid, Spain. 1996.

EUCTR2006-002000-34
Sanz-Fuentenebro FJ, Taboada D, Molina V. Randomized trial of clozapine vs. Risperidone in treatmentnaïve first-episode schizophrenia: Preliminary results. Schizophrenia Research 2014;153(Suppl. 1):S117-8.
Sanz-Fuentenebro J, Taboada D, Palomo T, Aragues M, Ovejero S, Del Alamo C, et al. Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naive first-episode schizophrenia: results after one year. Schizophrenia Research 2013; 149:156-61.

Fang 2009a
方政华, 黄超. The cost of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia - Evaluation [第2代抗精神病药物治疗精神分裂症的成本-效果评价]. Medical Information 2009;22(4):522-4.

Feng 2016f
冯雪梅. 喹硫平利培酮联合氯氮平治疗对难治性精神分裂症患者疗效及血清催乳素水平的影响. 医学信息

2016;29(6):313.

Flynn 1997
Flynn SW, MacEwan GW, Altman S, Kopala LC, Smith GN, Honer WG. A comparison of two atypical antipsychotics in treatment resistant schizophrenia. Schizophrenia Research 1997;24(1-2):185.

Freudenreich 2007
Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. Schizophrenia Research 2007;92(1-3):90-4.

Gao 2010b
高彩虹. Starting risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia observed [Google Translate] [利培酮与氯氮平治疗首发性精神分裂症对照观察 []. Chinese Journal of Modern Drug Application [中国现代药物应用] 2010;4(7):138-9.

Ge 2004
Ge Q, Xiong L, Liang X. A comparative study of risperidone, clozapine and haloperidol in the treatment of patients with schizophrenia. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2004;17(2):79-81.

Grass 2006
Grass G, Hellmich M, Leweke MF. Clozapine alone versus clozapine and risperidone for refractory schizophrenia. New England Journal of Medicine 2006;354(17):1846.

Gu 2010d
贾永涛, 张海燕, 展咏. Clozapine and risperidone on cognitive function in patients with schizophrenia and psychotic symptoms of noon shadow [Google Translate] [氯氮平和利培酮对精神分裂症患者认知功能和精神症状影响的研究 []. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2010;22(11):1416-7.

Guan 2005
Guan D-H, Song H-F. A control study of social function improvement in schizophrenia patients with risperdal and clozapine [利培酮與氯氮平對精神分裂癥患者社會功能改善的對照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(9):506-7.

Han 2005b
Han Z, Wang L, Wang J. Efficacy of risperidone, clonazepam in the treatment of schizophrenia excited state [利培酮、氯硝西泮治疗精神分裂症兴奋状态的疗效分析]. Ningxia Medical Journal [宁夏医学杂志] 2005;27(9):631-2.

Hao 2004
Hao H, Liu J, Huang S. Cost-effectiveness analysis of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia. China Pharmacy [中國藥房] 2004;15(12):733-4.

He 2007d
He W. Clonazepam combined with risperidone in the treatment of schizophrenia Efficacy [氯硝西泮联合利培酮治疗精神分裂症疗效观察]. Modern Medicine and Health [现代医药卫生] 2007;23(4):527.

Honer 2000
Honer W, MacEwan GW, Williams R, Falkai P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, et al. A randomized, placebo - controlled, double - blind trial of augmentation of clozapine with risperidone. Schizophrenia Bulletin 2005; 31:487.
Honer W. Adding risperidone to clozapine for people with schizophrenia who are partially responsive to clozapine. Stanley Foundation Research Programs 2000.
Honer WG. The care-study: initial data from a double-blind randomised controlled study of augmenting clozapine with risperidone. In: Proceedings of the Thematic Conference of the World Psychiatric Association on "Treatments in Psychiatry: An Update"; 2004 Nov 10-13; Florence, Italy. 2004.

Hou 2001a
Hou J, Xu G, Ma C. The effects of clozapine and risperidone on serum prolactin levels of female schizophrenia. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2001;11(1):1-3.

Hu 2005
胡铜森. Comparative analysis of the positive symptoms of schizophrenia treated with risperidone [利培酮治疗精神分裂症阳性症状对照分析]. Chinese Journal of Behavioral Medical Science [中国行为医学科学] 2005;14(5):428.

Hu 2014l
胡小平. 氯氮平联合利培酮替代单用氯氮平治疗精神分裂症患者的研究. 中国民康医学 2014;26(24):21-2.

Huang 2003d
李小玉. 利培酮与氯氮平对心电图的影响比较. 医学美学美容（中旬刊） 2014;11(12):184.

Huang 2009
黄祖荣, 林家幸, 余木英. Study on curative effect of risperidone combining low dosage of clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenics [利培酮联合小剂量氯氮平治疗难治性精神分裂症的疗效研究]. Hebei Medicine [河北医学] 2009;15(2):133-6.

Josiassen 2003
Josiassen R, Joseph A, Kohegyi E, Paing W. Clozapine augmentation with risperidone in refractory schizophrenia. Schizophrenia Research 2003; 60:288.
Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. American Journal of Psychiatry 2005;162(1):130-6.

Kim 2006c
Kim J-H, Kim S-Y, Ahn YM, Kim YS. Subjective response to clozapine and risperidone treatment in outpatients with schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2006;30(2):301-5.

Kuwilsky 2010
Kuwilsky A, Krumm B, Englisch S, Dressing H, Zink M. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone. PharmacoPsychiatry 2010;43(6):216-20.

Li 2000
Li P. Controlled study of risperidone combining clozapine to treat negative symptoms of schizophrenia [利培酮合并氯氮平治疗精神分裂症阴性症状的对照研究]. Shandong Jingshen Yixue 2000;13(3):14-6.

Li 2003h
Li Y, Li S, Cheng Y. A comparative efficacy between risperdone combining little dosage haloperidol on short time and clozapine alone in the treatment of schizophrenia. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2003;16(4):196-8.

Li 2010j
李凡. Risperidone combined clinical analysis of clozapine treatment of schizophrenia [Google Translate] [利培酮联合氯氮平治疗精神分裂症的临床分析]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease [实用心脑肺血管病杂志] 2010;18(10):1482-3.

Li 2010w
李松林. Risperidone combined treatment of acute schizophrenia clozapine [Google Translate] [利培酮联合氯氮平治疗急性精神分裂症对照研究 []. Chinese Journal of Modern Drug Application [中国现代药物应用] 2010;4(9):169-70.

Li 2015ap
梁玉霞. 精神分裂症患者的临床治疗探析. 中国现代药物应用 2015;9(14):187-8.

Liang 2002c
梁绍材, 余国汉, 关炳波, 丁国安. Risperidone and clozapine on EEG control [利培酮与氯氮平对脑电图的影响对照]. Medical Journal of Chinese Civil Administration [中国民政医学杂志] 2002;14(3):162.

Lindenmayer 1996
Lindenmayer JP, Iskander A, Apergi FS, Park M. Cognitive profile and soft signs in clozapine versus

risperidone treatment. In: Proceedings of the 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1997 May 17-22; San Diego, California, USA. 1997.
Lindenmayer JP, Park M, Iskander A, Bark NM, Smith RM, Cooper TB. Clozapine versus risperidone in treatment refractory state psychiatric inpatients. In: Proceedings of the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1996 May 4-9; New York, USA. 1996:231.

Liu 2003f
Liu Y, Li H, Wang H. Effect and related factors of clozapine and risperidone on glucose-insulin homeostasis in schizophrenic patients. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2003;15(4):257-9, 66.

Liu 2003h
Liu X-P, Lin L. A comparative study of new-anti-psychopathic drugs lead to gain weight [新型抗精神病药所致体重增加的对照研究]. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2003;15(4):230-1.

Liu 2003j
Liu J. Control study of risperidone and clozapine on the impact of social function in schizophrenia [利培酮与氯氮平对精神分裂症患者社会功能影响的对照研究]. Acta Medicinae Sinica [华夏医学] 2003;16(2):174-6.

Liu 2003k
刘剑涛, 黄群明, 罗来兴, 张作泉. Control study of risperidone in combination with haloperidol in the treatment of acute schizophrenia excited state [利培酮联用氟哌啶醇治疗精神分裂症急性期兴奋状态的对照研究]. China Medicine Bulletin 2003;3(2):1-2.

Liu 2004b
Liu TF, Yang JZ. Risperidone vs clozapine for treatment of schizophrenia in 30 patients each. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies [中国新药与临床杂志] 2004;3(3):147-9.

Liu 2004k
Liu Y, Li H-F, Wang H-F, Wang K-X, Gao Z-S, Gu N-F. Influence of clozapine and risperidone on body weight, leptin level and lipid metabolism in schizophrenic patients. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies [中国新药与临床杂志] 2004;9(23):579-82.

Liu 2004m
刘南华, 张久英. Risperidone combined clonazepam treatment of schizophrenia [利培酮联合氯硝西泮治疗精神分裂症]. Journal of the Hainan Medical College 2004;10(6):394-5.

Liu 2005f
刘自力, 罗瑞聪, 肖丽珍. Ann DOLI risperidone combining clozapine treatment of refractory schizophrenia [安度利可、利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):281-2.

Liu 2011b
刘纪猛, 孙雅娜. Risperidone combined with low dose clozapine in the treatment of men refractory schizophrenia [利培酮联合小剂量氯氮平治疗男性难治性精神分裂症]. Strait Pharmaceutical Journal [海峡药学] 2011;23(07):101-3.

Liu 2012e
刘锟, 刘云, 宁南义, 孙建中, 孙亚军, 孙同勋, et al. Consolidation of short-term risperidone intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia randomized controlled study of the efficacy of behavior [Google Translate] [利培酮合并短期肌注氟哌啶醇治疗精神分裂症急性期激越行为疗效的随机对照研究]. 中国医药导报 2012;9(35):104-6.

Liu 2013v
刘蕴霞. Effect of aripiprazole, risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia on glucose and lipid metabolism [Google Translate] [阿立哌唑、利培酮和氯氮平治疗精神分裂症对糖脂代谢的影响研究].

Guide of Chinese Medicine [中国医药指南] 2013;11(20):538-9.

Liu 2015k
刘丹. 72例利培酮治疗精神分裂症的不良反应及护理效果观察. 中国现代药物应用 2015;9(16):193-4.

Liu 2016b
刘丽娟. 常用非典型抗精神病药物与首发精神分裂症患者代谢综合征的相关性. 中国医药指南 2016;14(05):21-2.

Luo 2002
Luo M, Teng L. Risperidone in the treatment of schizophrenia: an open trial clinical study [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症开放性对照研究]. Jiangxi Medical Journal [江西医药] 2002;37(6):403-4.

Lv 2004
Lv L-X, Guo S-Q, Chen W, Li Q, Cheng J, Zhang H-Y, et al. Effects of clozapine and risperidone on serum interleukin-2, -10,-18 in adolescent schizophrenia patients. Journal of Applied Clinical Pediatrics [实用儿科临床杂志] 2004;19(11):983-6.

Ma 1999a
马起民, 关恒永, 蒋龙, 张玉英, 尹秀茹, 郭金明, et al. Risperidone in the treatment of chronic schizophrenia observation [利培酮治疗慢性精神分裂症对照观察]. Heath Psychology Journal 1999;7(3):290-3.

Mao 2000
Mao Y, Da Z. Study of cost-effectiveness on risperidone vs clozapine in the treatment of inpatients with schizophrenia. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2000;12(4):211-3.

McEvoy 2006
McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, 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):600-10.
McEvoy JP. Comparison of clozapine versus other atypical drugs in prospectively defined, unresponsive patients. In: Proceedings of the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto, Canada. 2006.

McKenna 2002
McKenna PJ. An international study of improving treatment for the most severely ill with schizophrenia. National Research Register 2002;1.
McKenna PJ. An international study of improving treatment for the most severely ill with schizophrenia. National Research Register 2004;2.

Mei 2001
Mei Q, Zhu X, Shen J. A comparative study of social function in schizophrenic patients treated with risperidone or clozapine. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2001;11(2):83-5.

Meng 2002
Meng J, Tang MQ, Huang JS. Long-time following study on quality of life in 204 schizophrenics treated with risperidone or clozapine. Chinese Journal of Behavioral Medical Science [中国行为医学科学] 2002;11(4):397-9.

Mu 2002
沐志强, 宗元生, 罗英. Classical antipsychotics and clozapine-for-controlled study of risperidone in the treatment of chronic schizophrenia [经典抗精神病药及氯氮平换用利培酮治疗慢性精神分裂症的对照研究]. Heath Psychology Journal 2002;10(3):234-5.

NCT00056498
NCT00056498. Clozapine treatment of schizophrenic patients. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2003.
Weiner E, Conley RR, Ball MP, Feldman S, Gold JM, Kelly DL, et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. Neuropsychopharmacology 2010;35(11):2274-83.

NCT00063349

NCT00063349. Clozapine, cannabis and first episode schizophrenia. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2003.

NCT00224315
NCT00224315. Clozapine-augmentation with ziprasidone or risperidone, a randomized, prospective trial. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2005.
Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. Journal of Psychopharmacology 2009;23(3):305-14.

NCT00272584
Honer W. A randomized controlled trial of antipsychotic polypharmacy: clozapine plus risperidone. European Neuropsychopharmacology 2007;17(Suppl 4): S200.
Honer WG, Thornton AE, Chen EYH, Chan RCK, Wong JOY, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. New England Journal of Medicine 2006;354(5):472-82.
NCT00272584. International study of improving treatment for the most severely ill with schizophrenia. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2006.
NCT00289861
Freudenreich O. Risperidone added to clozapine for schizophrenia. Stanley Foundation Research Programs 2009.
NCT00289861. Risperidone augmentation in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2006.

NCT00573287
NCT00573287. First episode schizophrenia and cannabis-related disorder study. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2007.
Noordsy D, Jessica, Green A. Clozapine vs. risperidone for people with first episode schizophrenia and cooccurring cannabis use disorder. Schizophrenia Research 2010;117(2-3):165-66.
Noordsy D. First episode schizohrenia and cannabis abuse: is there a role for clozapine? In: Proceedings of the 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses; 2009 Nov 15-18; Barcelona, Spain. 2009.
Noordsy DL. Personal Communication. Personal Communication 2012.

NCT01639872
Green AI. Cannabis and schizophrenia-clozapine vs risperidone. CRISP Database (https://wwwcommons.cit.nih.gov/crisp/index.html Accessed 19th February 2001) 2001.
NCT01639872. Clozapine for cannabis use in schizophrenia. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639872 2012.

NCT02926976
NCT02926976. The Optimal Treatment for Treatment-resistant Schizophrenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926976 2016.

NCT03510325
NCT03510325. Chinese First Episode Schizophrenia's Optimal Dynamic Antipsychotic Treatment Regime. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510325 2018.

Nct 2021
Nct. Antipsychotic Response to Clozapine in B-SNIP Biotype-1 (Clozapine) [Nct04580134]. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04580134 2021.

NTR1761
Machielsen M, De Haan L. Differential effect of clozapine and risperidone on craving related brain activity in patients with schizophrenia and cannabis use disorder. Schizophrenia Bulletin 2011; 37:145.
Machielsen MW, Veltman DJ, van den Brink W, de Haan L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study. Schizophrenia Research 2018; 194:32-8.
Machielsen MW, Veltman DJ, van den Brink W, de Haan L. The effect of clozapine and risperidone on attentional bias in patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: An fMRI study. Journal of Psychopharmacology 2014;28(7):633-42.
de Haan L, Machielsen MWJ. Effect of different antipsychotic medications on craving and craving related brain activity in patients with schizophrenia and cannabis abuse or dependence: a randomized controlled study comparing clozapine and risperidone. http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp 2009.

Ou 2007
Ou G. A control study on risperdone combined with clozapine in the treatment of schizophrenia with

aggressive behavior [氯氮平联合利培酮治疗伴攻击行为精神分裂症患者对照研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2007;13(2):117-9.

Peng 2001a
Peng H, Kuang Y, Huang X. A control study of risperidone in combination with clozapine in treating refractory schizophrenia. Journal of Modern Clinical Medical Bioengineering 2001;7(2):100-2.

Procyshyn 2007
Procyshyn R, Wasan KM, Thornton AE, Barr AM, Chen EY, Falkai P, et al. An increase in serum lipids and not weight improves the symptoms of schizophrenia in subjects treated with clozapine. Schizophrenia Bulletin 2007;33(2):454-5.
Procyshyn RM, Wasan KM, Thornton AE, Barr AM, Chen EY, Pomarol-Clotet E, et al. Changes in serum lipids, independent of weight, are associated with changes in symptoms during long-term clozapine treatment. Journal of Psychiatry and Neuroscience 2007;32(5):331-8.

Qin 2005
Qin Y, Kang W, Song L. A comparative study of risperidone combining alprazolam and clozapine in the treatment of patients with schizophrenia [利培酮合并阿普唑侖治療急性期精神分裂癥的對照分析]. Heath Psychology Journal 2005;13(6):444-5.

Richardson 2009
Richardson CM, Feldman S, Kelly DL, Ball MP, Boggs DL, Weiner E, et al. Metabolic side effects of combined antipsychotic treatment: results from a double-blind trial of adjunctive risperidone in clozapine treated people with treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2009;35(Suppl 1):38-9.

Sahni 2016
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.

Schlogelhofer 2006
Schlogelhofer M, Amminger GP, Werneck-Rohrer S, Aschauer HN, Edwards J. Emotion recognition deficit in first-episode schizophrenic patients and atypical antipsychotics. Proceedings of the 19th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 2006 Sep 16-20; Paris, France 2006.

Sheng 2005a
Sheng Y. Effects of clozapine and risperidone on serum interleukin-2 and interleukin-6 of patients with first episode schizophrenia. Qilu Journal of Medicall Aboratory Sciences 2005;16(5):14-5.

Shi 2002
Shi J. Combined with risperidone and clozapine treatment of schizophrenia [利培酮与氯氮平联用治疗精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2002;12(3):154-5.

Shi 2004
Shi T, Zhang R, Guo X. Influences of risperidone and clozapine on plasma levels of cytokine in first-episode schizophrenics. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2004;30(5):339-41.

Su 1997
Su T-P, Breier A, Coppola R, Hadd K, Elman I, Adler C, et al. D2 receptor occupancy in risperidone and clozapine-treated schizophrenics. Biological Psychiatry 1996; 39:513-4.
Su T-P, Breier A, Coppola R, Hadd K, Elman I, Alder C. D2 receptor occupancy during risperidone and clozapine treatment in chronic schizophrenia: relationship to blood level, efficacy and EPS. Society for Neuroscience Abstracts 1996; 22:265.
Su TP, Malhotra AK, Hadd K, Breier A, Pickar D. D2 dopamine receptor occupancy: a crossover comparison of risperidone with clozapine therapy in schizophrenic patients. Archives of General Psychiatry 1997;54(10):972-3.

Sun 2001a
孙祺章, 梁景省, 余国汉, 黄雄. Controlled study of risperidone and clozapine in refractory schizophrenia negative symptoms [利培酮与氯氮平治疗难治性精神分裂症阴性症状的对照研究 //]. Journal of Qiqihar Medical College [Qiqihar Yixueyuan Xuebao] [齊齊哈爾醫學院學報] 2001;22(11):1247-8.

Sun 2004

Sun DJQSS. Effect of risperidone and clozapine on the blood sugar and blood fat in patients with schizophrenia. Journal of Hebei Medical College for Continuing Education 2004;21(2):8-10.

Tan 2002
谭友果, 刘成文, 刘勇, 甘枝勤. Longitudinal comparison starters adolescent schizophrenia drug efficacy [首发青少年精神分裂症药物疗效的纵向比较]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2002;28(5):365-7.

Tang 2002a
Tang M, Wang H, Huang J. Influences of treating schizophrenics with risperidone and clozapine on the quality of life of their spouses and parents. Nervous Diseases and Mental Hygiene 2002;2(2):67-9.
Tang M, Zhao G, Wang H. Comparison of quality of life of family with schizophrenic outpatients treated with risperidone or clozapine. Chinese Mental Health Journal [中国心理卫生杂志] 2002;16(5):350-3.

Tiwari 2010
Tiwari AK, Zai CC, Meltzer HY, Lieberman JA, Muller DJ, Kennedy JL. Association study of polymorphisms in insulin induced gene 2 (insig2) with antipsychotic-induced weight gain in european and african-american schizophrenia patients. Human Psychopharmacology 2010;25(3):253-9.

Tong 2010
童梓顺, 赵素华, 蒋泽宇. Schizophrenia treatment programs 7 drugs cost - effectiveness analysis [Google Translate] [精神分裂症7种药物治疗方案的成本-效果分析 []. Guangzhou Medical Journal [广州医药] 2010;41(2):1-4.

Uzun 2006
Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegovic-Smalc V. Treatment with six different antipsychotics: evaluation by scale for the assessment of negative symptoms (SANS). In: Proceedings of the 13th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia Research; 2006 Feb 4-10; Davos, Switzerland. 2006.

Wang 2002k
Wang W. Risperidone on the quality of life in patients with schizophrenia [利培酮对精神分裂症患者生活质量的影响]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2002;12(5):286-7.

Wang 2003d
Wang J, Zhao J, Wang J. A comparative study of risperidone and clozapine on life quality of schizophrenia. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2003;16(3):149-50.

Wang 2004e
Wang G, Cai ZJ, Wang LF. A multicenter study of risperidone treatment for acute agitation in patients with schizophrenia. Chinese Journal of Psychiatry 2004;37(2):88-91.

Wang 2004w
王长奇, 许瑞芬, 张杰. Hi Pu Miao treatment, double-blind, controlled study of chronic schizophrenia [喜普妙治疗慢性精神分裂症双盲对照研究]. Nervous Diseases and Mental Hygiene 2004;4(3):207-8.

Wang 2005o
Wang J, Guo H, Yu X. Controlled studies of risperidone combined with clozapine in negative symptoms of schizophrenia. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2005;11(3):225-7.

Wang 2015ah
王卫星. 利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症临床分析. 世界最新医学信息文摘 2015;15(26):59+91.

Wirshing 1999
Wirshing DA, Marder SR, Wirshing WC. Subjective response to atypical antipsychotic medications. Schizophrenia Research 1999;36(1-3):302.

Wirshing 1999a
Wirshing DA, Perkins V, Marder SR, Wirshing WC. Sexual side effects of atypical antipsychotic medications. In: Proceedings of the 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1999 May 15-20; Washington DC, USA. 1999.

Wu 2002c
Wu L. A control study of risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. Health Psychology Journal 2002;10(2):135-7.

Wu 2006a
Wu R-R, Zhao J-P, Liu Z-N, Zhai J-G, Guo X-F, Guo W-B, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. Psychopharmacology 2006;186(4):572-8.

Wu 2006d
Wu H. Control study of clozapine and risperidone on the quality of life in patients with schizophrenia [氯氮平与利培酮对精神分裂症患者生活质量的对照研究]. Journal of the Handan Medical College 2006;19(1):9-10.

Wu 2006i
无. Lee risperidone auxiliary clozapine treatment does not significantly improve severe schizophrenic symptoms [利哌酮辅助氯氮平治疗并不能明显改善严重精神分裂症症状]. China Prescription Drug [中国处方药] 2006;3(48):68.

Wu 2013e
吴殿龙. Diagnosis and treatment of refractory schizophrenia [Google Translate] [难治性精神分裂症的诊断与治疗体会]. Guide of Chinese Medicine [中国医药指南] 2013;11(20):596-7.

Xia 2015a
夏飞. 利培酮联合氯氮平治疗精神分裂症阴性症状的临床分析. 世界最新医学信息文摘 2015;15(45):81+65.

Xie 2001
Xie C, Ni X. The compared study of treating schizophrenia with risperidone combining clozapine. Journal of Preventive Medicine Information 2001;17(4):245-6.

Xie 2015
谢玲银, 张智勇. 利培酮联合氯氮平治疗难治性精神分裂症的临床研究. 中国医药科学 2015;5(15):88-90.

Xu 2001d
Xu C, Tang J, Zhang X. The effect of risperidone and clozapine treatment on serum interleukin 8, interleukin 15 in schizophrenics. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2001;13(3):132-5.

Xu 2002a
Xu D, Zhang Y, Huang W. The analysis of costs on rispredone versus clozapine during schizophrenia's hospitalization. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2002;14(1):13-4.

Xu 2008i
徐儒瑾, 万学东, 杜春秀, 吴乐平. Risperidone combined with clozapine treatment of refractory schizophrenia [利培酮联合氯氮平治疗难治性精神分裂症]. Chinese Journal of Modern Drug Application [中国现代药物应用] 2008;2(16):78.

Xu 2014s
徐莉. 氯氮平治疗难治性精神分裂症的效果分析. 医药前沿 2014;2014(14):55-6.

Yan 2012d
严国建, 王洪明, 段明君, 姚刚, 曾小莉. 利培酮联合氯氮平在长住院精神分裂症的随机对照研究. 现代生物医学进展 2012; 23:4530-2.

Yang 2004e
杨小男, 梅其一. The combination of risperidone clonazepam treatment of schizophrenia [利培酮合用氯硝西泮治疗精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2004;14(3):163.

Yang 2014t
杨明辉. 氯氮平与利培酮治疗精神分裂症的疗效和副反应比较. 航空航天医学杂志 2014;25(5):699-700.

Yang 2016g
杨巍. 利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症临床分析. 世界最新医学信息文摘 2016;16(59):119.

Yang 2016q
杨颖秀. 利培酮对治疗精神分裂症的成本-效果分析. 今日健康 2016;15(3):26.

Yang 2016s
杨海燕, 刘学文. 氯氮平辅助利培酮治疗难治性精神分裂症患者的效果观察. 中国民康医学 2016;28(17):9-11.

Yang 2016t
杨桂勤, 王莉娜, 费锡善. 利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症临床分析. 今日健康 2016;15(7):135.

Yao 2012b
姚献虎, 陈敬兰, 沈建华. 氯氮平联合利培酮治疗难治性精神分裂症临床对照研究. 中华全科医学 2012; 10:1526-7.

Ye 2005b
Ye S-C, Zhang W-Y, Zhang Y-M. Observation of developments of the level of serum prolactin of first-episode schizophrenia patients during the treatment [首發精神分裂癥患者治療過程中血清催乳素水平動態觀察]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):267-8.

Yin 2002
Yin Y, Son L. The impact of clozapine and risperidone on qtc. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2002;14(3):154-5.

Yu 2002b
Yu GH, Ding GA, Li X. Comparison of compliance between risperidone and clozapine while treating-resistant schizophrenia: a three year? s follow-up. Chinese Journal of Misdiagnostics [中国误诊学杂志] 2002;2(8):1143-4.

Yu 2005b
Yu D-S, Xu J, Sun D-H, Zeng Y-Y, Gao X-N, Jiang X-J. A comparative study of clozapine vs risperidone on body posture balance. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies [中国新药与临床杂志] 2005;24(2):125-8.

Yue 2004b
Yue Y, Song L, Xu Y. A comparative study on risperidone in the two-year treatment of schizophrenia. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2004;16(3):165-7.

Zelaschi 2000
Zelaschi NM, Rodriguez JL, Gaitan S, Panizzo S, Sobrera A, Lopez A, et al. A follow-up study comparing clinical and endocrine effects of clozapine and risperidone. In: Proceedings of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2000 May 13-18; Chicago, Illinois, USA. 2000.

Zelaschi 2006
Zelaschi Sr NM, Rodriguez Sr JL, Gaitan Sr S, Palacios Vallejos Sr ME, Zieher Sr LM. The effects of the switch of conventional neuroleptics to atypical antipsychotics: a follow-up study of patients with chronic schizophrenia. In: Proceedings of the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto, Canada. 2006.

Zeng 2001
Zeng ZX, Han MF. A comparison of the effects of risperidone and clozapine on electroencephalogram. Herald of Medicine [医药导报] [醫藥導報] 2001;20(8):499, 500.

Zeng 2002
Zeng Y, Fang Q, Gao X. The 4th day serum prolactin level predicting the effective dose taking risperidone or clozapine. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2002;12(5):277-9.
Zhan 2014b
占健, 张尧风, 刘磊峰, 张新风, 彭海燕. 齐拉西酮片对精神分裂症患者的疗效和认知功能的影响. 现代诊断与治疗 2014;25(7):1454-6.

Zhang 2002
Zhang X-Z, Yu J-L. Control studies of relapses between risperidone and clozapine in schizophrenia. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2002;8(3):145-7.

Zhang 2002h
Zhang X, Pang L, Huang Y. Sexual dysfunction of 220 schizophrenics. Health Psychology Journal 2002;10(4):247-8.

Zhang 2005v
张海燕, 展闯. Cost of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia - efficacy analysis [4种非典型抗精神病药物治疗精神分裂症的成本-疗效分析]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(12):756-7.

Zhang 2009e
Zhang P. Study of Management of Body Mass Gain with Antipsychiatrics [抗精神病药物对精神分裂症患者体质量的影响及干预]. Chinese Journal of Pharmaco Epidemiology [药物流行病学杂志] 2009;18(6):396-8.

Zhang 2009w
张灵娥, 张珍. Comparative analysis of risperidone and clozapine in the treatment of side effects of schizophrenia [Google Translate] [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症副反应对比分析]. 疾病监测与控制 2009;3(9):547-8.

Zhang 2012ah
张星亮, 李小云, 高玲玲. Effects of clozapine and risperidone on electrocardiogram [Google Translate] [氯氮平与利培酮对心电图的影响]. Proceeding of Clinical Medicine [临床医药实践] 2012;21(12):923-5.

Zhang 2013z
张涛, 卢梅, 马雪红. Alone and in combination clozapine effect on qt interval control study [Google Translate] [单用与联合使用氯氮平对心电图QT间期影响的对照研究]. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2013;26(02):120-1.

Zhang 2015x
张桂艳. 探讨抗精神病药物对精神分裂症患者心电图及心肌酶的影响. 世界最新医学信息文摘 2015;15(60):168-9.

Zhao 2002a
Zhao H. Controlled study of risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia [利培酮治疗精神分裂症阴性症状对照研究]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2002;12(5):287.

Zhao 2007d
Zhao Z, He Y, Chen H. Effect of risperidone and clozapine on blood lipometabolism of female first-episode schizophrenia [利培酮与氯氮平对女性首发精神分裂症患者血脂的影响]. Chinese Journal of Health Psychology [中国健康心理学杂志] 2007;15(4):359-60.

Zhao 2013b
赵小玲. Clozapine plus risperidone in the treatment of refractory schizophrenia efficacy and safety [Google Translate] [氯氮平联合利培酮治疗难治性精神分裂症疗效和安全性]. Asia-Pacific Traditional Medicine [亚太传统医药] 2013;9(06):191-2.

Zhong 2003c
钟华, 王海. Risperidone, chlorpromazine, clozapine comparative analysis of the impact on the electrocardiogram [利培酮、氯丙嗪、氯氮平对心电图影响的对照分析]. Journal of the Gannan Medical College [赣南医学院学报] 2003;23(6):644-5.

Zhou 2000a
Zhou Z, Shu Z, Yu Y. A control study of risperidone and clozapine in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. Aerospace Medicine 2000;11(2):69-71.

Zhou 2000c
Zhou Y, Zhao J. The relationship of schizophrenic symptoms with cognitive function impairment. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2000;10(5):260-2.

Zhou 2005g
Zhou P. Control study of risperidone and clozapine in treatment of schizophrenia health economics [维思通与氯氮平治疗精神分裂症卫生经济学对照研究]. Nervous Diseases and Mental Health [神经疾病与精神卫生] 2005;5(5):385-6.

Zhou 2012f
周凌云, 左笑丛, 张毕奎, 徐增益, 李静, 周亚男, et al. 长期服用非典型抗精神病药对患者体重指数、血浆瘦素和胰岛素低抗的影响. 中国药学杂志 2012;47(12):997-1000.

Zhu 1999a
Zhu X, Mei Q. A controlled study comparing drug compliance with risperidone and clozapine in treatment of schizophrenia. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 1999;9(3):151-2.

Zhu 2002h
Zhu H, Ma C, Hou J, Yin Q, Hu H, Guo Y. Study of serum il-6 and a-ifn in the pre-and post-treatment of 68 patients with first episode schizophrenia [精神分裂症患者治疗前后血清白介素-6和α-干扰素的研究]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2002;28(5):324-6.

Zhu 2002i
朱新国, 原天岗. Late treatment of schizophrenia is associated with the prevention and treatment of depression [精神分裂症治疗后期伴发情绪抑郁的防治]. Shanxi Clinical Medicine 2002;11(5):345-6.

Zhu 2004d
谌益华, 张宏耕, 陈列. Venlafaxine treatment of schizophrenia, depression [博乐欣治疗精神分裂症后抑郁的研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2004;16(2):87, 108.

Zuo 2002
Zuo J, Xun Z, Wang M. A comparison of social ability of patients with schizophrenia treated with risperidone and those treated with clozapine. Tianjin Pharmacy [天津药学] 2002;20(5):54-5.

Supplement 2. Characteristics studies awaiting classification

Anand 1999

Methods: -
Participants: -
Interventions: -
Outcomes: -
Notes: Full text is missing.

Cai 2000

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the fourth People's Hospital of WuHu, AnHui, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=50.
Age: 18-65 years.
Sex: 50 M.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, score of more than 60 on PANSS
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 8mg/day. N=25
2. Clozapine: initial dose 50-100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 450mg/day. N=25
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Phenhexol, benzodiazepines, propranolol, and phenolphthalein was allowed.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Cao 2001a

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication
Design: randomised trial, single site.
Setting: Taiyuan psychiatric hospital, Shanxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=120.
Age: 16-60years.
Sex: 42 M,78 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 4mg/day. N=60
2. Clozapine: nitial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 400mg/day. N=60
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Phenhexol and propranolol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described

Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Cao 2003b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Wuhan Mental Health Centre, Wuhan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80.
Age: Clozapine (23.4±3.4) years. Risperidone (24.7±4.4) years
Sex: Clozapine 24 M.16 F, Risperidone 21 M.19 F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious heart, liver and kidney diseases, other drug dependence or moderate to severe mental retardation, score of more than 40 on BPRS
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-8mg/day. N=40
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-500mg/day. N=40
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: BPRS
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Cao 2003c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Zhumadian District's Mental Hospital, H enan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone (37.5±8.7) years, Clozapine (36.9±7.9) years.
Sex: 36 M, 24F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 4.5mg/day. N=30
2. Clozapine: initial dose 50-75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 700mg/day. N=30
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Anticholinergic drugs, benzodiazepines and haloperidol were allowed.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS and CGI scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: none.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Cha 2002
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Second Hospital of Wuhan Iron and Steel Company Wuhan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone (33.49±6.81) years, Clozapine (35.14±7.04) years.
Sex: Risperidone 18 M, 12F, Clozapine 20 M, 10F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 40 on BPRS
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-4mg/day. N=30
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 50-600mg/day. N=30
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Benzhexol, benzodiazepines, anti-anxiety drugs, hepatoprotective drugs and leukocyte enhancing drugs were allowed.
Outcomes
Mental state: SAPS, SANS and BPRS scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chang 2004b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication
Design: randomised trial, single site.
Setting: outpatients, The Fourth Hospital of Zhenjiang Jiangsu, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=75.
Age: 18-55 years.
Sex: Risperidone 16 M, 24F, Clozapine 15 M, 20F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, epilepsy, Parkinson's disease, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=40
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 50-300mg/day. N=35
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Benzhexol was allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: Risperidone 1, Clozapine1.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chao 2014d
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: double-blind.

Duration: 12 months medication
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Wujin's Third Hospital of Changzhou, Jiangsu, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) schizophrenia. N=90.
Age: 20-61 years.
Sex: Risperidone 22M, 23F, Clozapine 20M, 25F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of patients with poor treatment compliance, serious suicidal, serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 3mg/day. N=45
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 200mg/day. N=45
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: none
Adverse effects: none
Metabolism: Fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC) and triglyceride (TC) before treatment and after treatment.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 1999c
Methods
Allocation: not stated.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks
Design: not stated.
Setting: not stated
Participants
Diagnosis: Schizophrenia, no further details. N=60.
Age: 34±10 years (Risperidone); 33±11 years (Clozapine)
Sex: Risperidone 12 M, 18F; Clozapine 14 M, 16 F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not stated
Interventions
1. Risperidone: 1-8 mg/ d
2. Clozapine: 50～400mg/ d
Outcomes
Mental state: BPRS
Adverse effects: TESS.
Notes Only abstract available.

Chen 2003d
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, People's Hospital of Wuhan University Wuhan, and Xiangya Second College of Central South University, Changsha, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=90.
Age: 18-45years, Risperidone (26±5) years, Clozapine (25±5) years, Sulpiride (25±5) years
Sex: Risperidone 18 M, 12F, Clozapine 17 M, 13F, Sulpiride17 M, 13F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PNASS

Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=30
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-500mg/day. N=30
3. Sulpiride adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 600-1200mg/day. N=30
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes Mental state: PANSS and WHO-QOL-100 scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: Risperidone 4, Clozapine 4, Sulpiride 6.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2003g
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, People's Hospital of Wuhan University Wuhan, and Xiangya Second College of Central South University, Changsha, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=60.
Age: 18-45years, Risperidone (26±5) years, Clozapine (25±5) years.
Sex: Risperidone 18 M, 12F, Clozapine 17 M, 13F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PNASS
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=30
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-500mg/day. N=30
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS and WHO-QOL-100 scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2003k
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Guangxi Longquanshan hospital, Guangxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=50.
Age: 18-46years, Risperidone (33±8.7) years, Clozapine (34±9.5) years.
Sex: Risperidone 15 M, 10F, Clozapine 15 M, 10F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described. score of more than 60 on PNASS
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 8mg/day. N=25
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, maximum dose of 500mg/day. N=25
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Benzhexol, propranolol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, CGI.

Adverse effects: ESRS, TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2004b
Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Guangxi Longquanshan hospital, Guangxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=75.
Age: 18-55years, Risperidone (39.26±10.23) years, Clozapine (38.76±11.85) years.
Sex: Risperidone 22 M, 15F, Clozapine 20 M, 15F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, side effects could not be tolerated, the guardian asked to stop the researcher, score of more than 60 on PNASS and score of more than 8 on Y-BOCS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=37
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=35
Add-on of other antipsychotics was used during the study: clomipramine.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS and Y-BOCS scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2004e
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Guangxi Longquanshan hospital, Guangxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=68.
Age: 18-50years, Risperidone (36±6) years, Clozapine (37±6) years.
Sex: Risperidone 20 M, 15F, Clozapine 19 M, 14F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, score of more than 60 on PNASS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day, 2-4mg/day on maintenance treatment. N=35
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day, 75-200mg/day on maintenance treatment. N=33.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: clomipramine.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS and General quality of life inventory (GQOLI) scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.

Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2005o

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Taiyuan psychiatric sanatorium, Shanxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=40.
Age: 17-56years, Risperidone (25.4±7.41) years, Clozapine (24.9±7.7) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described. Score of more than 60 on PNASS.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=20
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-450mg/day. N=20.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: clomipramine.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2007j

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Department of Psychiatry, The PLA 102 Hospital, Chang zhou, 213003, P.R. China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=120.
Age: 18-52years, Risperidone (36±6) years, chlorpromazine (36±6) years, Clozapine (36±6) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4-6mg/day. N=40
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-300mg/day. N=40.
3. chlorpromazine: therapeutic dose of 400-600mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: clomipramine.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2007l

Methods
Allocation: randomised.

Blindness: not described.
Duration: 24 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, The Second Affiliated Hospital of Hubei Xianning University, Xianning, Hubei, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80.
Age: 18-62years, Risperidone (29.7±11.5) years, Clozapine,18-62years, (27.4±12.8) years.
Sex: Risperidone: F18, M22. Clozapine: F17, M 23.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases. Score of more than 60 on PNASS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-6mg/day. N=40
2. Clozapine: initial dose 25-50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 250-450mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: not described.
Outcomes
Mental state: PANSS and scale.
Adverse effects: TESS.
Other Scale: CGI.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2010
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 16 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Inner Mongolia Mental Health Center, Hohhot, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: 18-60years, Risperidone (37.5±5.5) years, Clozapine (36.2±6.3) years.
Sex: Risperidone 18 M, 12F, Clozapine 20 M, 10F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, allergy to risperidone or clozapine, those who have received electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment (risperidone, clozapine) within 30 days before enrolment, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=30
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=30
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS and GAF scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2016au
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Xiangyang Anding Hospital, Xiangyang, Hubei, China.
Participants

Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=100.
Age: 25-55years, Risperidone (33.1±5.6) years, Clozapine (33.1±5.6) years.
Sex: 69 M, 31 F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, allergy to risperidone or clozapine, substance dependence, the stunted, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=50
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=50
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Benzhexol was allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS and BPRS scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Cheng 2002
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yantai Psychological Rehabilitation Hospital, Yantai, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone (27.8±8.4) years, Clozapine (26.9±9.0) years.
Sex: Risperidone 21 M, 19 F, Clozapine 23 M, 17 F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, substance dependence, score of more than 60 on PANSS
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=40
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=40
No add-on of other antipsychotics was used during the study. Benzhexol, propranolol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chou 1999
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 9 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Mianyang Mental Health Center, Mianyang, Sichuan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=96.
Age: 24-65 years, Risperidone (36.0±7.4) years, Clozapine (36.0±7.4) years.
Sex: 56M, 40F,
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, disease duration is more than 5 years, score of more than 60 on PANSS
Interventions

1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-8mg/day. N=51
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-600mg/day. N=46
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS scale
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Cui 2002
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Tianjin Anding Hospital, Tianjin. China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=306.
Age: Risperidone (35.29±15.36) years, Chlorpromazine (34.27±14.65) years, Clozapine (35.67±15.79) years.
Sex: Risperidone 54M, 52F, Chlorpromazine 50M, 48F, Clozapine 47M, 55F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases. Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 1-6mg/day. N=106
2. Clozapine: therapeutic dose of 150-600mg/day. N=102.
3. chlorpromazine: therapeutic dose of 300-600mg/day. N=98.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS scale.
Adverse effects: not described.
But ECG changes were described and compared among the three groups.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Dai 2014b
Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Department of psychosomatics, Yuxi Second People's Hospital, Yuxi, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=44.
Age: 16-65years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases(glaucoma), pregnant women or pregnancies.
Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: not described
2. Clozapine: not described.
Add-on of other antipsychotics was used during the study:
Ziprasidone was used as a synergistic treatment with clozapine.
Outcomes
Mental state: PANSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.

Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Deng 2012a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, The Third People's Hospital of Foshan, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=165.
Age: 18-45years, Clozapine, Risperidone, Olanzapine, Ziprasidone
Sex: Not statistically significant
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, severely suicidal, score of more than 60 on PNASS
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-12mg/day. N=35
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-600mg/day. N=35
3.Olanzapine: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 5-20mg/day. N=35
4.Ziprasidone: initial dose 40mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 60-180mg/day. N=35
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS scale
Adverse effects: not described.
Heart rate variability index was observed in the trial.
Leaving the study early: 25 people had poor treatment results and ended the trial.
Notes
Funding: Medical research project of Foshan Science and Technology Bureau (201008062)
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Denia 2014
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 2 years
Design: clinical trial but it is not clear
Setting: Psychiatric centers in the community of Madrid
Participants
Diagnosis: First episode schizophrenia (FES)
Age: Not informed
Sex: Not informed
History: Not informed
Ethnicity: Not informed
Exclusion: Not informed
Interventions 1. Clozapine
2. Risperidone
No further details
Outcomes Degree of prefrontal gray matter loss
Cognitive and functional impairment
Notes Preliminary Results
Di 2013
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.

Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Nanhu hospital of Xuzhou, Jiangsu 221006, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: 28-49years, Clozapine, Risperidone
Sex: male 27, female 33(35.8±13.6) year
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=30
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-600mg/day. N=30
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: not described
Adverse effects: not described.
Blood glucose, blood lipids, thyroid hormone were observed in the trial.
Leaving the study early: none.
Notes
Funding: none
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ding 2005a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The third hospital of Fushan, 528041, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=63.
Age: Risperidone (30.77±6=12.11) years, Clozapine (31.19±6=11.33) years.
Sex: Risperidone 19 M, 12F, Clozapine 15 M, 17F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, allergy to risperidone or clozapine, substance dependence, pregnant women or pregnancies,
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4.0±0.74mg/day. N=31
2. Clozapine: therapeutic dose of 340.56±122.43mg/day. N=32.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: not described
Adverse effects: not described.
Blood glucose and body weight were observed in the trial.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ding 2013a
Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The third hospital of Fushan, 528041, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=120.

Age: Risperidone27-35(38.6±6=10.5) years, Clozapine28-50(39.0±6=10.0) years, Aripiprazole28-50(38.5±6=11.4) years.
Sex: Risperidone 19 M, 21F, Clozapine 20 M, 1720F, Aripiprazole 21M, 19F
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, allergy to risperidone and clozapine or aripiprazole, substance dependence, Suicide attempters and actors, hyperlipidemia or hypertension or diabetes, pregnant women or pregnancies,
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day. N=40
2. Clozapine: therapeutic dose of 100-400mg/day. N=40.
3. Aripiprazole: therapeutic dose of 10-30mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol and zopiclone were allowed.
Outcomes
Mental state: not described
Adverse effects: not described.
Blood glucose, blood lipids, thyroid hormone were observed in the trial.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Du 2000
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Beijing Huilongguan Hospital, 100096, Beijing, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2R) schizophrenia. N=54.
Age: Risperidone18-50 years, Clozapine18-50 years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: allergy to risperidone and clozapine, cannot tolerate side effects of drugs, automatically discharged patients
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day. N=23.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-400mg/day. N=23.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepine, benhexol and Propranolol were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS, HAMA.
Adverse effects: not described.
Blood glucose, blood lipids, thyroid hormone were observed in the trial.
Leaving the study early
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Du 2003b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Guangzhou Mental Hospital, 510370, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2R) schizophrenia. N=76
Age: Risperidone18-45 years, Clozapine18-45 years, Chlorpromazine18-45 years. (34.41±9.46) years.
Sex: 46M, 30F.
History: not stated.

Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, allergy to risperidone or clozapine or chlorpromazine, substance dependence, the stunted, pregnant women or pregnancies.
Interventions 1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day. N=20.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-400mg/day. N=30.
3. Chlorpromazine: therapeutic dose of 200-400mg/day. N=26.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepine, benhexol and Propranolol were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS, GAS, WAIS, MIFE.
Adverse effects: TESS, RSESE.
Leaving the study early
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Du 2005c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 4 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Third People' s Hospital of Foshan, Guangdong,528041, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=68
Age: Risperidone18-57 years, Clozapine18-57 years.
Sex: Risperidone 19M, 15F, Clozapine18M, 16F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not take antipsychotic drugs one week before admission, history of cerebral diseases or serious physical diseases, patients who affect glucose metabolism indicators.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 3-6mg/day. N=34.
2. Clozapine: therapeutic dose of 350-500mg/day. N=34.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepine was allowed.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Oral glucose tolerance test was observed in the trial.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Du 2015b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 3 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Shenyang Anning Hospital, Liaoning 110164, China
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) schizophrenia. N=156
Age: Risperidone18-56 years, Clozapine18-56 years, Ziprasidone18-56 years, (35.92±4.75) years.
Sex: 92M, 64F, Clozapine18M, 16F.
History: not stated
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: Patients with hyperthyroidism or electrolyte disturbance, serious suicidal, eating disorders, serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of

6mg/day. N=52.
2. Clozapine: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=52.
3. Ziprasidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 20-80mg/day. N=52.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
EKG and heart function (the QTc interval, self-fatigue rating score, time required for reaching submaximal exercise heart rate, left ventricular end diastolic diameter, the ejection fraction) were observed in the trial.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Fan 2003
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Xi' a Mental Health Center, Shanxi 710061, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone17-55 (30.8±12.5) years, Clozapine18-54(29.8±11.9) years.
Sex: 60 Male.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not take antipsychotic or antidepressant drugs 2 weeks before admission, history of cerebral diseases or serious physical diseases, patients who affect glucose metabolism indicators.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 3-6mg/day. N=30.
2. Clozapine: therapeutic dose of 1500-500mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Blood glucose was observed in the trial.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Fan 2008
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Second Worker's Hospital of WIS CO, Wuhan 430085, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=117.
Age: Risperidone18-65 (33.9±2.5) years, Clozapine18-65(34.8±3.4) years, Quetiapine18-65 (31.8±2.3) years.
Sex: Risperidone 20M 19F, Clozapine25M 12F, Quetiapine 29M 12F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not take antipsychotic drugs 1 weeks before admission, history of cerebral diseases or serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-5mg/day. N=39.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 50-

400mg/day. N=37.
3. Quetiapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-500mg/day. N=41.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: not described.
Prolactin was observed in the trial.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Feng 2014e
Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Henan Luoyang Rongkang Hospital, 471013, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=120.
Age: Risperidone18-60 (28.95±8.48) years, Clozapine18-60(28.95±8.48) years, Aripiprazole 18-60 (28.95±8.48) years.
Sex: 64M 56F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: initial dose1.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3.5-5.5mg/day. N=40.
2. Clozapine: initial dose 20mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/day. N=40.
3. Aripiprazole: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 15-30mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: not described.
Total cholesterol, triglycerides and body mass index were observed in the trial.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Gan 1999
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, The 91st Central Hospital of PLA, 471013, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone18-59 years, Clozapine18-59years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, allergy to risperidone or clozapine score of more than 40 on BPRS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=30.

2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Gao 2006b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Ankang Hospital, Tianjin Public Security Bureau, Tianjin 300240, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=64.
Age: Risperidone44.07±10.34years, Clozapine44.07±10.34years.
Sex: 64M.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, allergy to risperidone or clozapine score of more than 60 on PANSS.
Interventions 1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day. N=30.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-450mg/day. N=34.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Gao 2014m
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Clinical Medicine of Qiqihar Medical University, Heilongjiang 161006, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=90.
Age: Risperidone 20-45years, Clozapine 20-45years, Aripiprazole 20-45years.
Sex: Risperidone 14M, 16F, Clozapine 17M, 13F, Aripiprazole 18M, 12F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=30.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/day. N=30.
3. Aripiprazole: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 15-30mg/day. N=30
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes

Mental state: PANSS, WAIS-RC, CMS.
Adverse effects: not descibed.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: Department of Education Science Research Project of Heilongjiang Provincial, 12531791.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Gao 2016f
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Xuzhou Municipal Hospital, Xuzhou 221000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2) schizophrenia. N=82.
Age: Risperidone 15-45(23.6±3.4) years, Clozapine 15-45(24.8±3.7) years.
Sex: Risperidone 27M, 14F, Clozapine 23M, 18F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, mental retardation, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 1-7mg/day. N=41.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 25-600mg/day. N=41.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS, MMSE.
Adverse effects: RSESE.
Benzodiazepines were allowed.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Goldman 1999
Methods
Allocation: not informed.
Blinding: double.
Duration:29 weeks
Design: not informed
Setting: Multicenter, no further details.
Participants
Diagnosis: Refractory patients with schizophrenia
Age: Not informed
Sex: Not informed
History: Not informed
Ethnicity: Not informed
Exclusion: Not informed
Interventions
1. Clozapine, no further details.
2. Risperidone, no further details.
Outcomes Clinical and neurocognitive assessment, no further details.
Notes Abstract proceeding available
Guan 2016
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 30 days medication.
Design: randomised trial, single site.

Setting: inpatients, Changchun Sixth Hospital, Jilin, 130000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 15-55(39.2±9.1) years, Clozapine 15-55(39.2±9.1) years.
Sex: 33M, 27F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 30 on BPRS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-7mg/day. N=30.
2. Clozapine: initial dose 100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: not described.
Prolactin and superoxide dismutase were observed in the trial.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Guo 1995
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xinxiang, Henan, 453002, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=58.
Age: Risperidone 16-35(23.86±6.37) years, Clozapine 16-35(22.22±5.43) years.
Sex: Risperidone 16M, 18F, Clozapine 9M, 15F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS.
Interventions 1. Risperidone: Conventional therapeutic dose, N=34.
2. Clozapine: Conventional therapeutic dose, N=24.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: not described.
IL-2 (4w,6w,6m) was observed in the trial.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Guo 2001b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xinxiang, Henan, 453002, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=63.
Age: Risperidone 16-50(25.1±6.5) years, Clozapine 17-51(23.5±7.5) years.
Sex: Risperidone 17M, 15F, Clozapine14M, 17F.

History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies, allergy to risperidone or clozapine, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day, N=32.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-400mg/day, N=31.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Propranolol and chlorhexidine were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, CGI.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Guo 2006b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xinxiang, Henan, 453002, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=115.
Age: Risperidone 10-16(14.56±1.46) years, Clozapine 8-16(14.27±1.71) years. Health Control: 9-16(14.58±1.60) years.
Sex: Patients: 48M, 67F. Health Control: 22M,28F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-8mg/day, N=59.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-550mg/day, N=56.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS, CGI.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: 9 Risperidone, 7 Clozapine.
IL-10 was observed in the trial.
Notes
Funding: Natural Science Foundation of Henan Province, 0123030400.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Guo 2010a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Nanning Social Welfare Institute, Guangxi, 530000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 18-45 years, Clozapine18-45 years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, score of more than

80 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4mg/day, N=30.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 250-550mg/day, N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Han 2000a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Jining, Shandong, 272000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=70.
Age: Risperidone 16-50(25.1±6.5) years, Clozapine 17-51(23.5±7.5) years.
Sex: Risperidone 18M, 17F, Clozapine17M, 18F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, allergy to risperidone or clozapine, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-6mg/day, N=35.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-600mg/day, N=35.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Propranolol, benzodiazepine and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS, SANS, SDSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

He 2005a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Henan Mental Hospital, Henan, 453002, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=85.
Age: Risperidone 18-55(34.52±7.12) years, Clozapine 17-51(31.52±7.23) years.
Sex: Risperidone 24M, 19F, Clozapine 23M, 19F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 5mg/day, N=43.

2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300mg/day, N=42.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepine and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Hong 2005
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Shantou Fourth People's Hospital, Guangdong, 515021, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone 17-58(27.9±9.0) years, Clozapine 16-56(28.0±9.1) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day, N=40.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-450mg/day, N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
EEG was observed in the trial.
Benzodiazepine was allowed.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Hu 2000
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Nantong Tongji Hospital, Jiangsu, 226005, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=112.
Age: Risperidone 16-60(32.8±10.3) years, Clozapine 14-57(30.7±9.0) years.
Sex: Risperidone 25M, 30F, Clozapine 26M, 31F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day, N=55.
2. Clozapine: initial dose 50-100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400-600mg/day, N=57.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: SANS.

Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Hu 2012g
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Huaihua Fourth People's Hospital, Hunan, 41800, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=126.
Age: 23-55years, Clozapine, Risperidone, Ziprasidone
Sex: M 70, F56.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PNASS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=42.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=42.
3.Ziprasidone: initial dose 20mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 80-120mg/day. N=42.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS scale
Adverse effects: not described.
Blood lipids (TC, TG, HDL, LDL) were observed in the trial.
Leaving the study early
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Hu 2012h
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, The Fifth People's Hospital of Kaifeng, Henan, 475003, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=178.
Age: Clozapine Male (29.6±4.7) years, Female (31.2±5.6) years, Risperidone Male (30.1±5.2) years, Female 30.8±6.1) years, Quetipine Male (29.3±4.5) years, Female (29.7±4.8) years.
Sex: Clozapine 43M, 25F, Risperidone 56M, 34F, Quetipine 12M, 8F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: Metabolic syndrome.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-8mg/day. N=90.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-400mg/day. N=68.
3.Quetipine: therapeutic dose of 150-750mg/day. N=20.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS scale
Adverse effects: not described.
Blood lipids (TC, TG, HDL, LDL, ApoA, ApoB) were observed in the trial.

Leaving the study early.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Huang 2000a
Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yangzhou Wutaisan hospital, Jiangsu, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=90.
Age: Risperidone (22.1±4.8) years, Clozapine (21.8±5.1) years, Chlorpromazine (22.2±5.2) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, epilepsy, not receiving electroconvulsive therapy.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=30
2. Clozapine: initial dose 25-50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=30.
3. Chlorpromazine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-500mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: BPRS scale.
Adverse effects: not described.
EEG changes were described and compared among the three groups.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Huang 2001b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Huizhou Second hospital, Guangdong, 516001, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=94.
Age: Risperidone (34.91±14.79) years, Clozapine (38.96±14.04) years.
Sex: Risperidone 23M, 21F, Clozapine 23M, 27F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, not take antipsychotic drugs 1 weeks before admission.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 1-5mg/day. N=44.
2. Clozapine: therapeutic dose of 150-500mg/day. N=50.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS, SPRAI scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain

study data. The authors did not respond to these attempts.

Ju 2013

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Rongfu Military hospital, Shanxi, 714200, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone 55-75 (63.3±6.2) years, Clozapine 56-76(63.6±6.1) years.
Sex: 80Male.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=40.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-275mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lee 2005b

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 12 weeks.
Design: Prospective study
Setting: inpatients in Seoul National Hospital
Participants
Diagnosis: Chronic Schizophrenia
Age: not described
Sex: not described
History: not described
Ethnicity: not described
Exclusion: not described
Interventions
1. Clozapine (n = 20)
2. Risperidone (n = 20)
3. Haloperidol (n = 20),
No further details
Outcomes Adverse effects: changes in body weight and glucose levels
Notes Poster Session
Lei 2002
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Lishui Second hospital, Zhejiang, 323000, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=41.
Age: Risperidone (43.8±8.6) years, Clozapine (45.1±11.7) years.
Sex: Risperidone 15M, 6F, Clozapine 12M, 8F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese

Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=21.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 250-500mg/day. N=20.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: SANS, SAPS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lei 2004
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Lishui Second hospital, Zhejiang, 323000, China
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=136.
Age: Risperidone Male (31.4±15.8) years, Female (31.4±13.2) years, Clozapine Male (26.5±5.8) years,
Female (34.0±8.3) years.
Sex: Risperidone 27M, 30F, Clozapine 41M, 38F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: abnormal glucose and lipid metabolism.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of (Male 4.0±0.9, Female 4.3±0.9) mg/day, maximum dosage 6mg/d. N=57.
2. Clozapine: therapeutic dose of (Male 325±89, Female 329±75) mg/day, maximum dosage 500mg/d. N=79.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Blood lipids (TC, TG, ApoA, ApoB) and glucose were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lei 2007
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Lishui Second hospital, Zhejiang, 323000, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=136.
Age: Risperidone Male (31.4±15.8) years, Female (31.4±13.2) years, Clozapine Male (26.5±5.8) years,
Female (34.0±8.3) years.
Sex: Risperidone 27M, 30F, Clozapine 41M, 38F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: abnormal glucose and lipid metabolism.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of (Male 4.0±0.9, Female 4.3±0.9) mg/day, maximum dosage 6mg/d. N=57.
2. Clozapine: therapeutic dose of (Male 325±89, Female 329±75) mg/day, maximum dosage 500mg/d. N=79.

Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Blood lipids (TC, TG, ApoA, ApoB) and glucose were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2000b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Zhumadian mental hospital, Henan, 463000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=120.
Age: Risperidone (46.3±29.8) years, Clozapine (46.3±29.8) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 6mg/day, N=60.
2. Clozapine: therapeutic dose of 400mg/day, N=60.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes Mental state: PANSS
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2001d
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the Binzhou people' s hospital. Shandong, 256610, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 17-56(27.4±7.51) years, Clozapine (26.9±7.80) years, Sulpiride 17-56(25.2±1.72) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 6-8mg/day, N=20.
2. Clozapine: initial dose 50-100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-400mg/day, N=20.
3.Sulpiride: initial dose 100-200mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 800-1200mg/day, N=20.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol was allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS

Adverse effects: TESS, ESER.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2002h
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Taiyuan mental hospital. Shanxi, 030045, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=72.
Age: not described.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 6mg/day, N=36.
2. Clozapine: initial dose 50-100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300mg/day, N=36.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol was allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS
Adverse effects: TESS, ESER.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2003e
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 7 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yantai mental hospital. Shandong, 265200, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=74.
Age: 17-49(25.2±5.9) years.
Sex: 74 Female.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of antipsychotic drugs, history of cerebral diseases or serious physical diseases, score of more than 71 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day, N=37.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day, N=37.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, WAIS-RC, CMS.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2004g

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Luoyang Second Rongkang hospital. Henan, 471013, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=52.
Age: Risperidone (35.76±5.65) years, Clozapine (32.35±10.03) years.
Sex: 52 males.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: take antipsychotic drugs 3 months before admission, history of cerebral diseases or serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose is maintenance dose, N=26.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose is maintenance dose, N=26.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Body weight gain was observed in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2006t

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Beijing Mingkang hospital. Beijing, 102206, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=100
Age: Risperidone21-65(34.8±17.5) years, Clozapine21-65(30.3±8.4) years.
Sex: Risperidone 35M, 15F, Clozapine 31M, 19F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, drug contraindications, score of more than 60 on PANSS.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4.7±1.1mg/day, N=50.
2. Clozapine: initial dose 100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 425±140mg/day, N=50.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2008v

Methods
Allocation: randomised.

Blindness: not described.
Duration: 6 months medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Hanjing oilfield hospital. Hubei, 433124, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=108
Age: Risperidone18-55(29.6±6.3) years, Clozapine18-55(29.6±6.3) years, Quetiapine18-55(29.6±6.3) years.
Sex: 56M, 52F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day, N=35.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/day, N=36.
3. Quetiapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-500mg/day, N=37.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzoids were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, WHO.QOL-100.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2009f
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Hanjing oilfield hospital. Hubei, 433124, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R), first episode schizophrenia. N=62
Age: Risperidone17-38(Mean25.3) years, Clozapine17-38(Mean 25.3) years.
Sex: 33M, 29F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies, score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-4mg/day, N=31.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-400mg/day, N=31.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines, anti-anxiety drugs were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2009t
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.

Setting: inpatients, Wuhan mental health centre, Hubei 430022, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=265.
Age: Risperidone 30.2±11.4years, Clozapine 28.7±9.4years, Aripiprazole 24.8±8.4years.
Sex: Risperidone 38M, 40F, Clozapine 40M, 41F, Aripiprazole 40M, 35F (Except for shedding patients).
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or allergy to 3 drugs above score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=89.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/day. N=92.
3. Aripiprazole: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 15-30mg/day. N=84
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Propranolol, scopolamine, benzodiazepine and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: not described.
Leptin, BMI, FBG, 2hFBG and TC, TG were observed in the trial.
Leaving the study early.
Notes
Funding: Wuhan Municipal Health Bureau, WX08D21.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2010c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Qinghai Third Hospital, Qinghai, 810007, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=82.
Age: Risperidone 60.5±3.5years, Clozapine 62.4±3.3years.
Sex: Risperidone 32M, 18F, Clozapine 20M, 12F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases. score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 1-2mg/day. N=50.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 250-300mg/day. N=32.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Scopolamine, benzodiazepine and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: none.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2012aa
Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 24 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, PLA 102th Hospital, Changzhou, Jiangsu, 213003, China.

Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=121.
Age: Risperidone 24.8±7.2years, Clozapine 24.8±7.2years, Chlorpromazine 24.8±7.2years.
Sex: not described.
History: not described.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases (Blood disease, heart disease), unable to complete hand operator, participate in other trials. Sscore of more than 60 on PANSS.
Health control: 42, 22.3±3.4years, Male.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 3-8mg/day. N=42.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-600mg/day. N=41.
3. Chlorpromazine: therapeutic dose of 200-600mg/day. N=38.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Scopolamine, benzodiazepine and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, WHO-NCTB.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2012g
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Linfen Les Invalides Rehabilitation Hospital, Shanxi, 041000, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 28-49(36±8) years, Clozapine 31-49(36±7) years.
Sex: M 32, F 28.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=30.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400-600mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepine was allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2014bs
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Suzhou Guangji Hospital, Jiangsu, 215000, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) schizophrenia. N=48.
Age: Risperidone 17-59years, Clozapine 17-59years. Aripiprazole17-59years.

Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=20.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 350-400mg/day. N=14.
3. Aripiprazole: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 15-25mg/day. N=14.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS, WCST.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2015co
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 8 weeks medication (2-week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Suzhou Guangji Hospital, Jiangsu, 215000, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) schizoaffective disorder. N=64.
Age: Risperidone 19-49(30.9±2.1) years, Clozapine 19-49(30.9±2.1) years.
Sex: M 38, F 26.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-8mg/day. N=32.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-350mg/day. N=32.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: Lithium carbonate (1.0g/d).
Benzhexol and clonazepam were allowed.
Outcomes
Mental state: HAMD, BRMS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2016ar
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 6 months medication (2-week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Zhongshan xiaolan People's Hospital of Southern Medical School, Guangdong, 528415, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) schizoaffective disorder. N=150.
Age: Risperidone 20-60(40.29±15.86) years, Clozapine 21-59(40.17±15.62) years, Chlorpromazine 21-60(40.32±15.79) years.
Sex: Risperidone M 28, F 22, Clozapine M 27, F 23, Chlorpromazine M 26, F 24.
History: not described

Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=50.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-300mg/day. N=50.
3. Chlorpromazine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-30mg/day. N=50.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Blood lipids (TC, TG) and drug concentration were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: none.
Notes
Funding: The effect of antidepressant drugs on first-episode schizophrenia patients with depressive symptoms, 2014A1FC080.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liang 2005a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan, 610041, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 15-66(29.5±10.6) years, Clozapine16-65(30.4±9.2) years.
Sex: Risperidone 15M, 15F, Clozapine 18M, 12F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, Obesity due to other causes.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects; therapeutic dose is maintenance dose. N=30.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects; therapeutic dose is maintenance dose. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Propranolol, scopolamine, benzodiazepine and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Body weight gain was observed in the trial.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liang 2005c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yanbian Social Mental Hospital, Jilin, 133000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone (22.4±5.2) years, Clozapine (23.1±5.9) years.
Sex: Risperidone 20M, 10F, Clozapine 22M, 8F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, epilepsy, glaucoma, blood disease, substance dependence, pregnant women or pregnancies, receiving electroconvulsive therapy 2 weeks before hospitalization.

Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 6-8mg/day. N=30.
2. Clozapine: initial dose 50-100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Propranolol, scopolamine, benzodiazepine and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liao 2004
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The mental health institute of Shenzhen, 518020, Guangdong, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone (25.89±7.44) years, Clozapine (26.19±8.22) years.
Sex: 30M, 30F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: fever, history of Infectious disease, Blood diseases.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4.00±0.63mg/day. N=30.
2. Clozapine: therapeutic dose of 436±50.89mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Blood analysis was described and compared among the two groups.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lieberman 2001a
Methods
Allocation: randomised.
Blinding: double.
Duration:12 weeks.
Design: RCT.
Setting: multicentric (3 sites)- USA
Participants
Diagnosis: treatment resistant schizophrenia.
N=224.
Age: n.i
Sex: n.i
History: n.i
Exclusion: n.i
Interventions
1.Clozapine.
2.Risperidone doses: 6 mg/day and 16 mg/day.
3.Haloperidol.
Outcomes
Global functioning: CGI.
Mental state: PANSS total score.
Social functioning: NOSIE.
Quality of life: Quality of Life Interview.

Adverse effects: extrapyramidal: ESRS.
Notes Only abstract available.
Lin 2007c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Anning Hospital, Haikou, Hainan, 571100, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=88.
Age: Risperidone 18-39(34.42±5.5) years, Clozapine 20-45(33.47±6.13) years, Chlorpromazine 19-48(35.18±5.25) years.
Sex: Risperidone M 12, F 18, Clozapine M 12, 16F, Chlorpromazine M 16, F 14.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, blood glucose changes caused by other factors.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-7mg/day. N=30.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/day. N=28.
3. Chlorpromazine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-600mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Blood glucose changes between 3 drugs were compared in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: none.
Notes Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 1999b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 10 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Jining mental hospital, Shandong 272151, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=92.
Age: Risperidone 20-45 (29.75±4.57) years, Clozapine 20-45(30.57±5.35) years.
Sex: Risperidone 22M, 20F, Clozapine 26M, 23F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-8mg/day. N=42.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-600mg/day. N=49.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS, SAPS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2001b

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 10 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Jining mental health hospital, Shandong 272051, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=106.
Age: Risperidone 18-54 (23.57±6.99) years, Clozapine 18-55(23.88±7.56) years, Risperidone+ Clozapine 18-56 (22.5±6.68) years.
Sex: Risperidone 20M, 13F, Clozapine 20M, 12F, Risperidone+ Clozapine: 20M, 12F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=33.
2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 450-600mg/day. N=32.
3. Risperidone+ Clozapine: risperidone's initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-5mg/day, while clozapine's dose was 50-100mg/d. N=32.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol was allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2003e

Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Jining mental health hospital, Shandong 272051, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=72.
Age: Risperidone 18-58 (32.5±6.8) years, Clozapine 18-55(31.6±6.6) years.
Sex: Risperidone 16M, 16F, Clozapine 15M, 15F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4-6mg/day. N=32.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-500mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, WHO, QOL-100.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2004l

Methods

Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Zhaoqing third Hospital, Guangdong, 526060, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=90.
Age: Risperidone 26.13±10.29years, Clozapine 26.92±11.52years, Chlorpromazine 27.03±9.11years.
Sex: Risperidone 16M, 14F, Clozapine 17M, 13F, Chlorpromazine: 19M, 11F.
History: /
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, diabetes, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4.05±1.13mg/day. N=30.
2. Clozapine: therapeutic dose of 306.87±91.29mg/day. N=41.
3. Chlorpromazine: therapeutic dose of 412.39±83.45mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol and benzodiazepines were allowed.
Body weight, 1hFBG, 2hFBG, 3hFBG and TC, TG were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: none.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2005c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 12 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Heze Thirth People's Hospital, Shandong, 274000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=70.
Age: Risperidone 24-65(Mean 36.12) years, Clozapine 23-64(Mean35.5) years.
Sex: Risperidone 22M, 13F, Clozapine 24M, 11F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious diseases.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=35.
2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 425-500mg/day. N=35.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol, Propranolol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2005h
Methods
Allocation: randomised
Blindness: not described
Duration: 8 weeks
Design: not described
Country: China

Participants
Diagnosis: (CCMD-3) schizophrenia, first-episode
N=60
Age: not reported (分组信息中有报告)
Sex:35 male and 25 female
Setting: inpatients
History: duration ill not reported (分组信息中有报告), age at onset not reported
Excluded: Patients with history of diabetes or family history of diabetes and hypertension, tumors, hyperthyroidism and other diseases, eating disorders and other obesity-related physical diseases, pregnant and lactating women.
Interventions
1. Clozapine
Dose range 200-450mg/d, Mean treatment dose (307.7 ±62.9) mg/ d
N=30
2. Risperidone
Dose range 2-8mg/d, Mean treatment dose (4.2 ±1.2) mg/ d
N=30
Outcomes
Leaving the study early
Adverse effects: weight, glucose.
Notes
Liu 2005l
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described
Duration: 3 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Baotou Baogang thirth Hospital, Inner Mongolia, 014010, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 18-52(30.5±4.2) years, Clozapine 19-54(31.6±6.3) years.
Sex: Risperidone 16M, 14F, Clozapine 14M, 16F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of cerebral diseases or serious physical diseases, substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4-6mg/day. N=30.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-450mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Trihexyphenidy and benzodiazepine were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, GQOLI-74.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: none.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2006d
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Henan mental hospital, Henan, 453002, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=120.
Age: Risperidone 9-16(12.3±1.23) years, Clozapine 9-16(12.3±1.23) years.
Sex: 58M, 62F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of nervous and cardiovascular diseases.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 0.5-5mg/day. N=60.

2. Clozapine: therapeutic dose of 50-150mg/day. N=60.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Anticholinergic drugs were allowed.
EKG changes were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2009
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 12 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Jining mental hospital, Shandong, 272051, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=100.
Age: Risperidone 18-60(31.5±5.6) years, Clozapine 18-65(31.3±8.3) years, Aripiprazole 18-62(32.3±9.1) years.
Sex: Risperidone 17M, 17F, Clozapine 16M, 17, Aripiprazole 18M, 13F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies
Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=34.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-450mg/day. N=33.
3. Aripiprazole: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 15-30mg/day. N=33
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
PRL, glucose and body weight were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: Project of JIning Science and Technology Bureau (2005-26).
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2010i
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: Cross-sectional study.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the Sixth People's Hospital of Hebei, B aoding, 071000, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=112.
Age: not described.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6.5mg/day. N=54.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-500mg/day. N=28.
3. Aripiprazole: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 10-30mg/day. N=30
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.

Benzhexol, benzodiazepines, promethazine, atenolol, compound Linzhi Capsules, compound Salvia, phenolphthalein were allowed.
Cost-effectiveness analysis was observed in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2014u
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Linfen mental hospital, Shanxi, 041000, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3). Schizoaffective disorder N=84.
Age: Risperidone 20-48 (31.5±4.2) years, Clozapine 20-48 (31.5±4.2) years.
Sex: 44M, 40F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-8mg/day. N=42.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-350mg/day. N=42.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: Lithium carbonate (1.0g/d).
Benzhexol and clonazepam were allowed.
Outcomes
Mental state: HAMD, BRMS, PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2016bf
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 1 year medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Linyi mental health centre, Shandong 276000, China.
Participants
Diagnosis: not described, schizophrenia. N=62.
Age: Risperidone 21-45(30.1±4.7) years, Clozapine 22-46(30.4±5.1) years.
Sex: Risperidone M 15, F 16, Clozapine M 17, f 14.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=31.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 50-400mg/day. N=31.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
FBS, ApoA, ApoB, HDL, LDL and TC, TG were observed in the trial.

Outcomes Leaving the study early.
Notes Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lu 2002e
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Zibo mental hospital, Shandong, 255100, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=77.
Age: Risperidone (25.3±7.8) years, Clozapine (25.3±7.8) years.
Sex: 44M, 33F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, mental retardation, substance dependence, pregnant women or pregnancies
Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-4mg/day. N=40.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-400mg/day. N=31.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, WAIS-RC, CMS, CT.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lu 2005
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, JIning mental hospital. Shandong, 272051, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=96
Age: Risperidone18-52(30.2±7.2) years, Clozapine18-52(30.2±7.2) years, Quetiapine18-52(30.2±7.2) years.
Sex: 53M, 43F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day, N=33.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/day, N=32.
3. Quetiapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-500mg/day, N=31.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes Mental state: PANSS, WHO.QOL-100.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lu 2005d
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 3 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Baotou Baogang third hospital. Inner Mongolia, 014010 China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60
Age: Risperidone18-52(30.5±4.2) years, Clozapine18-45(31.6±6.3) years.
Sex: Risperidone 16M, 14F, Clozapine 14M, 16F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day, N=30.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-450mg/day, N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes Mental state: PANSS, GQOLI-74.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lu 2006h
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Chanping mental health centre, Beijing, 102206, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=96
Age: Risperidone18-52(30.2±7.2) years, Clozapine18-52(30.2±7.2) years, Quetiapine18-52(30.2±7.2) years.
Sex: 53M, 43F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day, N=33.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/day, N=32.
3. Quetiapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-500mg/day, N=31.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes Mental state: PANSS, WHO.QOL-100.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lu 2016e
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Longyan third hospital, Fujian, 364000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3). Schizoaffective disorder N=66.
Age: Risperidone 28-55 (36.29±1.11) years, Clozapine 28-55 (36.29±1.11) years.
Sex: Risperidone 21M, 12F, Clozapine 22M,11F.
History: not stated.

Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=33.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-600mg/day. N=33.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Blood analysis was compared in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Leaving the study early.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Luan 2004
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the Second Hospital of Xinxiang Medical School, Henan, 453002, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=130
Age: Risperidone17-51(24.4±5.2) years, Clozapine20-47(24.1±5.6) years, Quetiapine18-45(25.7±5.9) years.
Sex: Risperidone 17M, 25F, Clozapine 35M, 23F, Quetiapine 12M, 18F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of physical diseases (heart disease), take antipsychotic drugs 1 week before admission.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-6mg/day, N=42.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day, N=58.
3. Quetiapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-600mg/day, N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes ECG.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Luo 2006a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Jian third hospital, Jiangxi, 343000 China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=91
Age: Risperidone17-60(27.44±9.49) years, Clozapine18-42(27±7.2) years.
Sex: Risperidone 30M, 15F, Clozapine 34M, 12F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-4mg/day, N=45.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-600mg/day, N=46.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.

Benzhexol, propranolol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, GQOLI-74, CGI.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ma 2010b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Liaoning mental health centre, Liaoning, 112300, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=70.
Age: Risperidone31-62 (36.8±8.4) years, Clozapine31-63(36.9±8.6) years.
Sex: Risperidone 29M, 6F, Clozapine 28M, 7F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, N=35.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, N=35.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Malykhin 2003
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 5 weeks.
Design: superiority, parallel group, randomised trial, single site.
Setting: outpatients attending day treatment, USA.
Participants
Diagnosis: ICD-1 0 diagnosis of schizoaffective disorder, male or female patients: at least 18 years of age,
baseline Young Mania Rating Scale (YMRS) total score >20, baseline Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score >60.
N=60
Age: n.i
Sex: n.i.
History: n.i.
Exclusion: n.i.
Interventions
1. Clozapine 150-400 mg/day
N=30
2. Risperidone 4-6 mg/day
N=30
Outcomes
Mental state: PANSS.
Global state: GCI.
Adverse events and extrapyramidal symptoms (with AIMS-3D).
Notes Only abstract available.
Miao 2014b
Methods

Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yichun Third Hospital, Jiangxi, 336000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=150.
Age: Risperidone 18-60(28.95±8.48) years, Clozapine 18-60(28.95±8.48) years. Aripiprazole18-60(28.95±8.48) years.
Sex: M 80, F 70.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: metabolic diseases, suicidal, anxiety disorder, take antipsychotic drugs 3 months before admission.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3.5-5.5mg/day. N=50.
2. Clozapine: initial dose 20mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/day. N=50.
3. Aripiprazole: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 15-30mg/day. N=50.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines were allowed.
BMI, Leptin, FBG, 2hFBG, TG, TC were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Leaving the study early: none.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Nan 2001
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Peijing Huilongguan Hospital, Peijing, 100096, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) and International Classification of diseases (ICD-10) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone (36.4±6.7) years, Clozapine (36.4±6.7) years.
Sex: 48M, 32F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious diseases.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=40.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS, SANS, SAPS, WCST, WQS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ni 2001
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 8 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Zhejiang Mental Health Institute, Zhejiang, 311122, China.

Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2) schizophrenia. N=326.
Age: Risperidone (38.9±9.4) years, Clozapine (40.2±8.7) years, Risperidone+ Clozapine (39.4±9.2) years.
Sex: Risperidone 62M, 49F, Clozapine 58M, 48F, Risperidone+ Clozapine: 60M, 49F.
History: not stated
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4.3±1.2mg/day. N=111.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 375±112mg/day. N=106.
3. Risperidone+ Clozapine: initial dose 1mg/day+25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 1.5±1.3mg/day+150±72mg/day.
Benhexol, propranolol and benzodiazepines were allowed.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ni 2014a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Nantong Zilang Hospital, Jiangsu, 226006, China.
Participants
Diagnosis: not described, schizophrenia. N=84.
Age: Risperidone 29-67(48.63±7.21) years, Clozapine 29-67(48.63±7.21) years.
Sex: 48M, 36F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, using other antipsychotic drugs.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=42.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-225mg/day. N=42.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Niu 2003
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R), schizophrenia. N=40.
Age: Risperidone 25-60(47.55±10.41) years, Clozapine25-60(39.8±9.58) years.

Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4mg/day. N=20.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400mg/day. N=20.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Other scale: WAIS-R, WMS, Trail Making Test A, Wisconsin Card Sort Test, a verbal fluency test.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Peng 2001
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Shenzhen Institute of Meatal Hospital, Guangdong, 518020, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R), schizophrenia. N=68.
Age: Risperidone 16-56(27.9±9.0) years, Clozapine18-57(28.2±9.2) years.
Sex:. Clozapine 19M,15F; Risperidone 18M, 16F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 3-6mg/day. N=34.
2. Clozapine: therapeutic dose of 300-450mg/day. N=34.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Prolactine and T3, T4 levels.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Peng 2004a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Shenzhen Kangning Hospital, Guangdong, 518020, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R), schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone 17-58(27.9±9.0) years, Clozapine16-56(28.0±9.1) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 3-6mg/day. N=40.
2. Clozapine: therapeutic dose of 300-450mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.

Benzodiazepines were allowed.
PRL and body weight were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ping 2002
Methods
Participants
Interventions
Outcomes
Notes Full text is missing.
Ping 2004
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 2 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yangzhou Wutaishan Hospital, Jiangsu, 225003, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3), schizophrenia. N=136.
Age: Risperidone (25.7±7.3) years, Clozapine (24.9±8.7) years.
Sex: 78M, 58F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of physical diseases, such as hypertension, diabetes.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4.2±1.7mg/day. N=68.
2. Clozapine: therapeutic dose of 325±86mg/day. N=68.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Body weight was analysed in the trial.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Qian 2004
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, the Second Hospital of Xinxiang Medical School, Henan, 453002, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=132.
Age: Risperidone (32.1±10.6) years, Clozapine (30.6±9.8) years, Quetiapine (31.5±11.5) years.
Sex: Risperidone 23M, 20F, Clozapine 25M, 19F, Quetiapine 20M, 25F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day, N=43.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-550mg/day, N=44.
3. Quetiapine: therapeutic dose of 200-600mg/day, N=45.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.

Cost-effectiveness analysis of 3 drugs was compared in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ren 2000a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Baotou fourth Hospital, Inner Mongolia, 014040, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=48.
Age: Risperidone31-59 (48.3±10.8) years, Clozapine 31-59 (48.3±10.8) years.
Sex: Risperidone 21M, 3F, Clozapine 18M, 6F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4-8mg/day, N=24.
2. Clozapine: therapeutic dose of 400-600mg/day, N=24.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Anticholinergic drugs were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS, SANS, CGI.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ren 2004
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Daqing third Hospital, Heilongjiang, 163712, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=69.
Age: Risperidone18-39 (26±7.2) years, Clozapine 19-41 (28±8.3) years.
Sex: Risperidone 18M, 14F, Clozapine 20M, 13F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-5mg/day, N=35.
2. Clozapine: therapeutic dose of 100-450mg/day, N=34.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, QOL.
Leaving the study early.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ren 2004d
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Daqing third Hospital, Heilongjiang, 163712, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=69.
Age: Risperidone18-39 (26±7.2) years, Clozapine 19-41 (28±8.3) years.
Sex: Risperidone 18M, 14F, Clozapine 20M, 13F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-5mg/day, N=35.
2. Clozapine: therapeutic dose of 100-450mg/day, N=34.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, QOL.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Shao 1999
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, PLA 102th Hospital, Changzhou, Jiangsu, 213003, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=103.
Age: Risperidone16-66years, Clozapine 18-65 years.
Sex: Risperidone 46M, 8F, Clozapine 40M, 9F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, epilepsy, Parkinson, leukopenia.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5-1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 0.5-6mg/day, N=54.
2. Clozapine: initial dose 50-100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 50-500mg/day, N=49.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines, benhexol, scopolamine and propranolol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: RSESE.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Shen 2014
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 4 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.

Setting: inpatients, Tianjing Anding Hospital, Tianjing, 300222, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=82.
Age: Risperidone 22-64(42.2±2.9) years, Clozapine 22-64(42.2±2.9) years.
Sex: 54M, 28F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5-1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-5mg/day, N=41.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day, N=41.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
BMI, C-peptide, FBG, insulin resistance, TG, CHOL were observed in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Sheng 2003
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 12 weeks medication (3-7 days wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Shandong mental health centre, Shandong, 250014, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3-R) schizophrenia. N=167.
Age: Risperidone 46.5±9.2years, Clozapine 47.8±8.2years, Chlorpromazine 51.2±7.9 years.
Sex: Risperidone 32M, 26F, Clozapine 38M, 27F, Chlorpromazine: 26M, 18F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4mg/day. N=58.
2. Clozapine: therapeutic dose of 400mg/day. N=65.
3. Chlorpromazine: therapeutic dose of 500mg/day. N=44.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol was allowed.
Fasting blood glucose was compared between 3 drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Shi 2000
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R), schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone(4mg) 21-55(34.8±9.5) years, Risperidone(6mg) 18-58(38.5±12.3) years, Clozapine18-49(37.1±9.2) years.
Sex: Risperidone(4mg) M 8, F12, Risperidone(6mg) M 6, F14, Clozapine M 5, F15.

History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4mg/day. N=20.
2. Risperidone: therapeutic dose of 6mg/day. N=20
3. Clozapine: therapeutic dose of 400mg/day. N=20.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: ESRS.
Leaving the study early.
Notes Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Shi 2001
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 8 weeks medication (4-7 days wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Qidong Third Hospital, Jiangsu, 226200, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10), schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone 16-55(29.8±7.2) years, Clozapine16-55(29.5±9.3) years.
Sex: Risperidone M 18, F22, Clozapine M 18, F 22.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3.7±1.4mg/day. N=40.
2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 510±98mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol, propranolol and scopolamine were allowed
Outcomes
Mental state: PANSS, BPRS, CGI, SANS.
Adverse effects: ESRS.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Shi 2013b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 8 weeks medication (14 days wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Rongjun Hospital of Hebei, Baoding, Hebei, 071000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 33.29±1.67years, Clozapine (Orally Disintegrating Tablets) 32.13±1.82years
Sex: Risperidone M 11, F19, Clozapine M 14, F 16.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-6mg/day. N=30.

2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Speer 1997
Methods
Allocation: Not informed
Blindness: Not informed
Duration: 6 weeks
Design: Not informed
Setting: Not informed
Participants Diagnosis: Patients with schizophrenia, no further details.
Age: Not informed
Sex: Not informed
History: Not informed
Ethnicity: Not informed
Exclusion: Not informed
Interventions
1. Clozapine at 300-400 mg/d.
N =5.
2. Risperidone at 4-8 mg/d.
N = 10
Outcomes
Mental state: PANSS score.
Global state: CGI score.
Notes Only abstract available.
Su 1996
Methods
Allocation: Not informed
Blindness: Not informed
Duration: 5-6 weeks
Design: parallel design study
Setting: Not informed
Participants
Diagnosis: chronic schizophrenia.
Age: 30.5: t 9.2 years
Sex: male and female
History: Not informed
Ethnicity: Not informed
Exclusion: Not informed
Interventions
1. Clozapine (400-450 mg/day, n = 10)
2. Risperidone (4-8 mg/day, n = 10)
Outcomes Adverse effects: Weight gain
Notes Only abstract available

Sun 2000a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Fuyang third hospital, Anhui, 236015, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R). schizophrenia N=120.
Age: Risperidone 18-45 (26.65±3.83) years, Clozapine 18-45(27.15±4.75) years.
Sex: Risperidone 58M, Clozapine 59M.

History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, epilepsy, substance dependence, Leukopenia.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-8mg/day. N=58.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/day. N=59.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and clonazepam were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS, SAPS, SANS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Sun 2016p
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 1 month medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Benxi Kangning Hospital, Liaoning, 117019, China
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3). schizophrenia N=120.
Age: Risperidone 18-53 (29.1±8.0) years, Clozapine 18-53 (29.1±8.0) years, Risperidone+ Clozapine 18-53 (29.1±8.0) years.
Sex: M 63, F 57.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, epilepsy, substance dependence, patients with family history of diabetes, patients with elevated body weight and blood glucose caused by other diseases, allergic or intolerant to drugs.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day. N=40.
2. Clozapine: therapeutic dose of 50-300mg/day. N=40.
3. Risperidone+ Clozapine: therapeutic dose of 2-6mg/day+50-300mg/day. N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tang 2007b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Lishui Second Hospital, Liaoning, 323000, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3). schizophrenia N=67.
Age: Risperidone 16-55 (23±5.8) years, Clozapine 17-58 (24±6.3) years.
Sex: Risperidone M 16, F 18, Clozapine M 15, F 18.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies, comorbidity other mental disorder.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5ml/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-5ml/day. N=34.

2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/day. N=33.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol, propranolol and benzodiazepines were allowed
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tian 2005b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Shuangyashan mental hospital, Heilongjiang, 155113, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3). schizophrenia N=60.
Age: Risperidone 12-18 years, Clozapine 12-18 years.
Sex: M 28, F 32.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose <3mg/day. N=30.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose <300mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tian 2008
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Dazhou Minkang hospital, Sichuan, 635100, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=42.
Age: Risperidone (25.37±6.11) years, Clozapine (27.46±6.20) years, Quetiapine (21.43±3.87) years.
Sex: Risperidone 7M, 7F, Clozapine 8M, 6F, Quetiapine 5M, 9F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, receiving drug therapy 3 months before hospitalisation, family history of obesity.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose. N=14.
2. Clozapine: therapeutic dose. N=14.
3. Quetiapine: therapeutic dose. N=14.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines, Beta blockers were allowed.
Body weight was compared and analysed in the trial.
Outcomes Mental state: BPRS.

Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tong 2005
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 3 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Nanping mental hospital, Fujian, 353000, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone (24.3±7.5) years, Clozapine (25.8±8.4) years.
Sex: Risperidone 15M, 15F, Clozapine 15M, 15F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious physical diseases, family history of mental disorder or mental retardation.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4.1±1.8. N=30.
2. Clozapine: therapeutic dose of 324.0±87.0. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzhexol and benzodiazepines, Beta blockers were allowed.
IQ and MQ were compared and analysed in the trial.
Outcomes Mental state: WAIS-RC, WMS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 1999
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Taian mental health centre, Shandong, 271000, China
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R). Schizophrenia N=61.
Age: Risperidone 17-51(23.4±6.5) years, Clozapine 16-50 (22±6.8) years.
Sex: Risperidone 16M, 14F, Clozapine 16M, 15F.
History: /
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=30.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 250-325mg/day. N=31.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines, benhexol, phenolphthalein and propranolol were allowed.
Outcomes
Mental state: SAPS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2000a
Methods
Allocation: randomised.

Blindness: Not informed
Duration: 8 weeks.
Design: Clinical Trial
Setting: Not informed
Participants
Diagnosis: patients with first-episode psychosis and the length of the current psychotic episode must have been no more than 2 years. Patients had to meet the CCMD-2-R criteria for schizophrenia, schizophreniform disorder or brief psychotic disorder.
Age: Not informed
Sex: Not informed
History: Not informed
Ethnicity: Not informed
Exclusion: Not informed
Interventions
1. Clozapine
2. Risperidone
No further details
Outcomes
Global state: CGI
Mental state: PANSS
Adverse side-effects: TESS scale.
Notes Only abstract available

Wang 2000c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Zibo social welfare institute, Shandong, 256410, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R). Schizophrenia N=32.
Age: Risperidone (28.95±10.32) years, Clozapine (29.26±9.73) years.
Sex: Risperidone 9M, 7F, Clozapine 10M, 6F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 3.6±0.8mg/day. N=16.
2. Clozapine: therapeutic dose of 425±136mg/day. N=16.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines, benhexol and propranolol were allowed.
Outcomes
Mental state: SAPS, SANS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2000k
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing, 100996, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Schizophrenia N=60.
Age: Risperidone 18-63(22.7±5.4) years, Clozapine 16-59(24.7±7.4) years.
Sex: Risperidone 14M, 16F, Clozapine 17M, 13F.
History: not stated.

Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose <6mg/day. N=30.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose <450mg/day. N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: SAPS, SANS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2001b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Suzhou Guangji Hospital, Jiangsu, 215008, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R). Schizophrenia N=120.
Age: Risperidone 18-60(32.38±7.43) years, Clozapine 18-60(34.59±8.68) years.
Sex: Risperidone 24M, 36F, Clozapine 26M, 34F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases or substance dependence, using other antipsychotic drugs (LAI), allergy to risperidone, participate in other drug trials within the last 4 weeks, pregnant women or pregnancies, WBC<4000/mm3
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-4mg/day. N=60.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-400mg/day. N=60.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS, ESRS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2001c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing, 100096, China
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R). Schizophrenia N=60.
Age: Risperidone 19-47(32.1±9.5) years, Clozapine 19-50(35.7±8.9) years, Chlorpromazine 26-54(39.1±9.6) years.
Sex: Risperidone 10M, 10F, Clozapine 9M, 11F, Chlorpromazine 12M, 8F
Health Control: 8M, 7F, (36.4±9.2) years.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4mg/day. N=20.

2. Clozapine: therapeutic dose of 300mg/day. N=20.
3. Chlorpromazine: therapeutic dose of 500mg/day. N=20.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Serum glutamate content (SGC) was observed in the trial.
Outcomes
Mental state: SANS, SAPS, BPRS.
Other scale: WCST.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2001e
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 12 weeks medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing, 100096, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) and Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R), schizophrenia. N=73.
Age: Risperidone 18-50(36.4±6.7) years, Clozapine 18-50(36.4±6.7) years.
Sex: M 46, F37.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, such as epilepsy, encephalitis, blood disease, heart disease.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day. N=not described.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-400mg/day. N=not described.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: SAPS, SANS.
Other scales: WCST, WMS.
Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2002g
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not stated.
Duration: 6 months medication (1 week wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, People's Hospital of Wuhan University, Wuchang, Wuhan, 430060, China.
Participants
Diagnosis: Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R), schizophrenia. N=50.
Age: Risperidone 18-45(26.33±7.57) years, Clozapine 18-45(24.77±5.33) years.
Sex: Risperidone M 13, F11, Clozapine M 14, F12.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day. N=24.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-500mg/day. N=26.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzhexol and benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other scales: WHO.QOL-100.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.

Notes
Funding: none.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2002i
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Binzhou People's hospital, Shandong, 256610, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=70.
Age: Risperidone 24-65(36.0±7.5) years, Clozapine23-64(35.6±7.5) years
Sex: Risperidone male 21, female 14, Clozapine male 23, female 12.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤6mg/day. N=35.
2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤500mg/day. N=35.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines, benhexol and propranolol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2003o
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Jining Mental hospital, Shandong, 272051, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=100.
Age: Risperidone+ Sulpiride16-60(29.74±8.33) years, Clozapine+ Sulpiride16-60(31.14±9.76) years
Sex: Risperidone+ Sulpiride, male 28, female 22, Clozapine+ Sulpiride, male 26, female 24.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, receiving drug therapy 2 weeks before hospitalisation.
Interventions
1. Risperidone+ Sulpiride: initial dose 1mg/d/+300mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/d+500-1000mg/d. N=50.
2. Clozapine+ Sulpiride: initial dose 75mg/d+300mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-300mg/d+500-1000mg/d. N=50.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain

study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2004q

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Kailuan Mental hospital, Tangshan, Hebei, 063001, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=204.
Age: Risperidone15-65(31.4±11.2) years, Clozapine16-63(31.7±11.7) years
Sex: Risperidone, male 82, female 40, Clozapine, male 51, female 31.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3.5±1.6mg/d. N=122.
2. Clozapine: initial dose 50mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 292.4±115.4mg/d. N=82.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Blood glucose (0w, 2w, 4w, 6w, 8w, 12w) was analysed in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: none.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2005ai

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (3d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Tanshan fifth hospital, Hebei, 063004, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=132.
Age: Risperidone (33.5±12.4) years, Clozapine (32.6±12.2) years
Sex: Risperidone male 50, female 28, Clozapine male 35, female 19.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3.8±1.6mg/day. N=78
2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 307.1±122.9mg/day. N=54
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benhexol was allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, GQOLI,
Adverse effects: TESS, ESRS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: Tangshan Technology Research and Development Plan (20051108002).
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2005j

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Second Xiangya Hospital of Central South University, 410011, Hunan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=64.
Age: Risperidone 18-50(26±6) years, Clozapine18-50(27±7) years.
Sex: Risperidone male 18, female 15, Clozapine male 15, female 16.
Health Control: male 15, female 16, 18-49 (26±7) years.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 1-7mg/day. N=33
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 25-600mg/day. N=31
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, WMS-R.
Leaving the study early.
The recognition, MQ of WMS-R and P300 were compared between 2drugs in the trial.
Notes
Funding: Henan Natural Science Funding (994024500).
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2006b

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical School, 453002, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=105.
Age: Risperidone 18-50(26±6) years, Clozapine18-50(27±7) years, Chlorpromazine 18-50(29±8) years.
Sex: Risperidone male 18, female 15, Clozapine male 15, female 16, Chlorpromazine: male 11, female 11.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 1-7mg/day. N=33.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 25-600mg/day. N=31.
3. Chlorpromazine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 25-600mg/day. N=22.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Drug dosage and efficacy were compared in the trial.
Benzodiazepines and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
The recognition, MQ of WMS-R and P300 were compared between 3drugs in the trial.
Notes
Funding: Henan Natural Science Funding (994024500).
Declarations of interest made by researchers conducting this study:

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2009e

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The102th Hospital of PLA, Changzhou, Jiangsu, 213003, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=94.
Age: Risperidone (26.46±7.58) years, Clozapine (28.51±8.62) years, Olanzapine (29.01±9.43) years.
Sex: Risperidone male 22, female 9, Clozapine male 23, female 10, Olanzapine: male 21, female 9.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=31.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/day. N=33.
3. Olanzapine: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 5-20mg/day. N=30.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines and benhexol were allowed.
The body, serum leptin, insulin, insulin antibody, fasting plasma glucose, HbA1C, total cholesterol and triglyceride were analysed in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2010af

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Fuzhou Third Hospital, Jiangxi, 344000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=110.
Age: Risperidone 20-58(30±6) years, Clozapine20-58 (30±6) years.
Sex: Risperidone male 30, female 27, Clozapine male 28, female 25.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, abnormal blood analysis.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=57.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/day. N=53.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
The blood analysis was compared and analysed between 2drugs in the trial.
Outcomes Mental state: PANSS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2010f

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Ning'an Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Linwu, 751401, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=144.
Age: Risperidone (42.07±8.34) years, Clozapine (42.07±8.34) years.
Sex: male 104, female 40.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese (136 Han nationality).
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/day. N=76.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-400mg/day. N=68.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other scale: GAF.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2010z

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Tongling Third Hospital, Anhui, 244000, Hunan, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=58.
Age: Risperidone 17-52(26.2±3.9) years, Clozapine17-52(25.9±4.3) years.
Sex: Risperidone male 14, female 16, Clozapine male 15, female 13.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, receiving drug therapy 2 weeks before hospitalisation.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4.8±1.3mg/day. N=30
2. Clozapine: therapeutic dose of 372±28mg/day. N=28
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benhexol and alprazolam were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Other scales: WMS-RC, WCST, CT.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2011b

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Eighth Hospital of Zhengzhou, 450006, Henan, China.
Participants

Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=187.
Age: Risperidone 18-60(29.55±4.61) years, Clozapine18-60(30.37±3.51) years, Ziprasidone 18-60(26.92±5.06) years .
Sex: Risperidone male 37, female 27, Clozapine male 33, female 28, Ziprasidone: male 35, female 27.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-5mg/day. N=64.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=61.
3. Ziprasidone: initial dose 20mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 80-120mg/day. N=62.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Blood lipids (TC, TG, HDL, LDL) were compared between 3 drugs in the trial.
Benzodiazepines propranolol and benhexol were allowed.
Outcomes Mental state: PANSS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2011c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Third Hospital of Jiangyin, 214400, Jiangsu, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=200.
Age: Risperidone 15-65(Mean 31.5) years, Clozapine16-63(Mean 31.9) years.
Sex: Risperidone male 64, female 36, Clozapine male 51, female 49.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤6mg/day (Mean 3.5mg/d). N=100.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤500mg/day (Mean 292.4mg/d). N=100.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Blood glucose (0w, 2w, 4w, 6w, 8w, 12w) were compared between 2 drugs in the trial.
Outcomes Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2014bc
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Wuhan Second Welfare Institute, 430000, Hubei, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=30.
Age: Risperidone 35-62(43.6±7.45) years, Clozapine18-60(42.8±8.4) years.
Sex: not described.

History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases or substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage of 6mg/d (Mean 6.4mg/d). N=15.
2. Clozapine: adjusted dosage of 300mg/d (Mean 291.2mg/d). N=15.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
White blood cell drugs, laxative, propranolol and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2015aj
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 4 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, YIchang Youfu hospital, Hubei, 443000, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3). Schizoaffective disorder N=34.
Age: Risperidone+ Lithium carbonate 20-65 years, Clozapine+ Lithium carbonate 20-65 years.
Sex: 20 M, 14 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-5mg/day. N=17. Lithium carbonate 250mg/d (adjust appropriately according to the disease).
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300mg/day. N=17. Lithium carbonate 250mg/d (adjust appropriately according to the disease).
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes Mental state: PANSS, BRMS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2015x
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Railway Bureau Dalian Nursing Home, 116035, Shenyang, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=63.
Age: Risperidone (39.2±12.8) years, Clozapine (39.2±12.8) years, Aripiprazole (39.2±12.8) years.
Sex: male 32, female 31.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, high blood lipids, high blood glucose, high blood pressure, pregnant women or pregnancies, family history of mental disorder.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/day. N=21.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=21.
3. Aripiprazole: initial dose 10-30mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects. N=21.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.

Blood glucose (FBG), blood lipids (TG, CHOL) and thyroxine (T3, T4, fT3, fT4, TSH) were compared between 3drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Weng 1998
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Brain Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, 210029, China.
Participants
Diagnosis: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 15-59(34.2±9.7) years, Clozapine 15-59(35.7±7.2) years.
Sex: Risperidone 15M, 15F, Clozapine15M, 15F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described
Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: initial dose1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day, N=30.
2. Clozapine: initial dose 100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-400mg/day, N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: ESRS, TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wu 2001a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Suzhou Guangji Hospital, Jiangsu, 215008, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=97.
Age: Risperidone1 (26.36±7.55) years, Clozapine (25.50±5.96) years, Risperidone2 (26.12±5.01) years.
Sex: Risperidone1 male 16, female 17, Clozapine male 10, female 20, Risperidone2: male 14, female 20
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of receiving risperidone or clozapine.
Interventions
1. Risperidone1: therapeutic dose of 4mg/day. N=34.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-400mg/day. N=30.
3. Risperidone2: therapeutic dose of 2mg/day. N=33.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines, anticholinergic drugs and anti-anxiety drugs were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.

Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wu 2004d
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Taian Demobilized Veterans Mental Hospital, Shandong, 271000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=95.
Age: Risperidone 18-49(30.13±13.14) years, Clozapine 18-49(30.13±13.14) years.
Sex: male 49, female 45.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (Epilepsy, leukopenia), pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial small dose, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2.94±1.49mg/d (Maximum dose 5mg/d). N=48.
2. Clozapine: initial small dose, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 319.64±140.40mg/d (Maximum dose 550mg/d). N=46.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines, anticholinergic drugs and anti-anxiety drugs were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wu 2015g
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Ankang Hospital of Tianjin Public Security Bureau, Tianjin, 300240, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) schizophrenia. N=92.
Age: Risperidone 18-60(26.60±9.80) years, Clozapine 18-60(29.80±8.40) years.
Sex: Risperidone male 24, female 24, Clozapine male22, female 22.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (hypertension, diabetes, obesity), receiving drug therapy 3 months before hospitalization.
Interventions
1. Risperidone: initial dose of 1mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-5mg/d (Maximum dose 6mg/d). N=48.
2. Clozapine: initial dose of 50mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-600mg/d (Maximum dose 600mg/d). N=44.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines were allowed.
Blood glucose (FBG), blood lipids (TG, CHOL) and BMI were compared between 2drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wu 2016ad

Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Qingdao mental health centre, Shandong, 266034, China.
Participants
Diagnosis: not described schizophrenia. N=122.
Age: Risperidone 20-62(31.2±3.2) years, Clozapine 20-62(31.2±3.2) years.
Sex: male 62, female 60.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose of 1mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d. N=61.
2. Clozapine: initial dose of 50mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/d. N=61.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Blood cells (WBC, RBC, Plt) were compared between 2drugs in the trial.
Outcomes Mental state: PANSS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wu 2016q

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Jiangxi mental hospital, 330000, Jiangxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=78.
Age: Risperidone 18-61(37.6±5.9) years, Clozapine 19-64(39.8±7.7) years, Aripiprazole 18-66(38.5±8.2) years.
Sex: Risperidone male 12, female14, Clozapine male 16, female 10, Aripiprazole male 9, female 17.
Health controls: male 17, female 13, 20-60(37.5±6.3)
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, abnormal thyroid function, taking other antipsychotic drugs or immune-modulators, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d. N=26.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/d. N=26.
3. Aripiprazole: initial dose 10mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤30mg/d. N=26.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Thyroxine (T3, T4, fT3, fT4, TSH) were compared between 3drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiao 2000

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yongzhou Zhishan Hospital, Hunan, 425006, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=218.
Age: Risperidone (38.9±9.4) years, Clozapine (40.2±8.7) years.
Sex: Risperidone 63M, 49F, Clozapine 58M, 48F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4.3±1.2mg/d (Maximum dose 8mg/d), N=112.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 375±120mg/d (Maximum dose 500mg/d), N=106.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiao 2015a

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Wuhan Wuchang Hospital, Hubei, 430063, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 19-56(25.5±2.5) years, Clozapine 19-56(25.5±2.5) years.
Sex: 32M, 28F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤8mg/d, N=30.
2. Clozapine: initial dose 50-100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: ESRS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xie 2005

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Rongjun Hospital of Hebei, Hebei, 071000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=68.

Age: Risperidone (47.3±13.6) years, Clozapine (46.8±12.9) years.
Sex: male 68, female 0.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d. N=34.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400-600mg/d. N=34.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines and anticholinergic drugs were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xin 2001
Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Hospital for Prevention and Treatment of Psychiatric Diseases of Wenshang, Shandong, 272526, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=96.
Age: Risperidone18-60(33.6±10.1) years, Clozapine18-60 (32.7±9.3) years, Risperidone+Clozapine: 18-60(31.5±8.9) years.
Sex: Risperidone+ Clozapine: male 19, female 13, Risperidone male 22, female 10, Clozapine: male 20, female 12.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (epilepsy, Parkinson's Disease), patients with impulse, destruction, self-harm or suicide, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone+Clozapine: initial dose 1mg/d+25mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤4mg/d+100mg/d. N=32.
2. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤6mg/d. N=32.
3. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤400mg/d. N=32.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiong 2006
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Guangxi Zhuang Autonomous Region Longquanshan Hospital, Hunan, 545005, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=50.
Age: Risperidone (27.2±4.3) years, Clozapine (25.9±6.7) years.
Sex: 50 M, 0 F.
History: not stated.

Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1-2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of (Maximum dose 6mg/d, Mean 1.8mg/d), N=25.
2. Clozapine: initial dose 25-50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of (Maximum dose 450mg/d, Mean 189.5mg/d), N=25.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Estazolam, propranolol and atropine were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xu 2002c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Rongjun Hospital of Hebei, Hebei, 071000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=68.
Age: Risperidone (47.3±13.6) years, Clozapine (46.8±12.9) years.
Sex: 68 M, 0 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases, other serious physical diseases, substance dependence.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d, N=34.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400-600mg/d, N=34.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines and anticholinergics were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xu 2004a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Tangshan Fifth Hospital, Hebei, 063004, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=204.
Age: Risperidone 15-65 (31.4±11.2) years, Clozapine 16-63 (31.7±11.7) years.
Sex: Risperidone 82 M, 40 F, Clozapine 51 M, 31 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: not described, N=122.
2. Clozapine: not described, N=82.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Blood glucose (0w, 2w, 4w, 6w, 8w, 12w) was observed in the trial.

Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xu 2007a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 15 weeks medication (14d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Shanghai civil administration No. 3 hospital for psychopath, Shanghai 200000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone (45.20±11.26) years, Clozapine (42.80±10.01) years.
Sex: Risperidone 22 M, 18 F, Clozapine 22 M, 18 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (epilepsy, Parkinson's Disease), patients with impulse, self-harm or suicide, taking antidepressants, other antipsychotics, or electroconvulsive therapies 3 weeks before admission, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4mg/d, N=40.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400mg/d, N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Other scales: WAIS-R, WMS, Trail Making Test A, Wisconsin Card Sort Test, and a verbal fluency test.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early:
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xue 2014
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical School, 453002, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=179.
Age: Risperidone 14-46(31.3±1.4) years, Clozapine14-46(31.3±1.4) years, Chlorpromazine 14-46(31.3±1.4) years.
Sex: male 104, female 75.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases (tumor, hypertension, severe endocrine disease).
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 3-6mg/day. N=61.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-400mg/day. N=59.
3. Chlorpromazine: therapeutic dose of 300-500mg/day. N=59.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.

Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yan 2002
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 9 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Tianjin Anning Hospital, Tianjin, 300300, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone (35.7±9.8) years, Clozapine (35.7±9.8) years.
Sex: 54 M, 26 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, receiving treatment with clozapine or risperidone.
Score of more than 60 on PANSS.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4mg/d, N=42.
2. Clozapine: therapeutic dose of 375mg/d, N=38.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepines were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 1998c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Guangji Hospital of Suzhou, Jiangsu, 215008, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone 25-60(36.82±9.24) years, Clozapine 27-58(37.58±8.68) years.
Sex: Risperidone 22 M, 18 F, Clozapine 21 M, 19F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-8mg/d, N=40.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400mg/d, N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: SANS, SPAS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2002e

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Dali mental health centre, Yunnan, 671000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=99.
Age: Risperidone16-64(33.4±14.3) years, Clozapine17-63 (32.3±13.5) years, Risperidone+Clozapine: 21-57(27.5±10.5) years.
Sex: Risperidone+ Clozapine: male 19, female 10, Risperidone male 20, female 15, Clozapine: male 20, female 15.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (epilepsy, Parkinson's Disease), receiving treatment with clozapine or risperidone or stopping them for more than 2 weeks, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone+Clozapine: initial dose 0.5mg/d+25mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤4mg/d+200mg/d. N=29.
2. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤6mg/d. N=35.
3. Clozapine: initial dose 50-100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤400mg/d. N=35.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benhexol, benzodiazepine and propranolol were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2004b

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Affiliated Second Hospital of Lanzhou Medical College, Gansu, 730030, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=95.
Age: Risperidone (24±7) years, Clozapine (26±6) years, Haloperidol: (25±6) years.
Sex: Haloperidol: male 20, female 10, Risperidone male 22, female 12, Clozapine: male 21, female 10.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (tumor, diabetes), pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Haloperidol: initial dose 0.5mg/d, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 10-20mg/d. N=30.
2. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/d. N=34.
3. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-450mg/d. N=31.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benhexol and benzodiazepine were allowed.
Plasma leptin and BMI were compared between 3drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2004f

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Affiliated Second Hospital of Xinxiang Medical College, Henan, 453002, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=39.
Age: Risperidone 6-14years, Clozapine 6-14years, Chlorpromazine 6-14 years.
Sex: male 18, female 21.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, receiving treatment with other antipsychotics.
Interventions
1. Chlorpromazine: therapeutic dose of 100-250mg/d. N=13.
2. Risperidone: therapeutic dose of 1-5mg/d. N=13.
3. Clozapine: therapeutic dose of 50-150mg/d. N=13.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Anticholinergics were allowed.
Outcomes ECG changes.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2005b

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 16 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing, 100096, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 18-60(37.5±5.5) years, Clozapine 18-60(36.2±6.3) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, receiving treatment with other antipsychotics 30 days before hospitalisation, pregnant women or pregnancies, allergy to clozapine and risperidone.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-8mg/d, N=30.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/d, N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol and benzodiazepine were allowed.
The scales changes were compared in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other scales: GAF, WCST, WMS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: Key scientific research projects of Beijing Huilongguan Hospital.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2005e

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.

Setting: inpatients, Yunan Mental Hospital, Yunan, 650301, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=40.
Age: Risperidone (46.91±12.10) years, Clozapine (48.3±11.56) years.
Sex: Risperidone 16 M, 3 F, Clozapine 16 M, 4 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, receiving treatment with other antipsychotics 30 days before hospitalisation, pregnant women or pregnancies, allergy to clozapine and risperidone.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d, N=19.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/d, N=20.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early:
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2005h
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yunan Mental Hospital, Yunan, 650301, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=40.
Age: Risperidone (46.91±12.10) years, Clozapine (48.3±11.56) years.
Sex: Risperidone 16 M, 3 F, Clozapine 16 M, 4 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, mental retardation, depression.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d, N=19.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/d, N=20.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2010e
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 2 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Guangyuan mental health centre, Sichuan, 628001, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=64.
Age: Risperidone 19-62(38.5±2.7) years, Clozapine 19-62(38.5±2.7) years.
Sex: M 36, F 28.
History: not stated.

Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, receiving treatment with other antipsychotics 7 days before hospitalisation, other mental disorders.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d, N=32.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-450mg/d, N=32.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol and benzodiazepine were allowed.
P300 changes were observed in the trial.
Outcomes Mental state: PANSS.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ye 2004a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Guangzhou brain hospital, Guangdong, 510370, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 22-57(34.63±9.86) years, Clozapine 23-59(35.67±10.27) years.
Sex: Risperidone M 19, F 11, Clozapine M 22, F 8.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, substance dependence, drug allergy, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5-1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d (Maximum dose 8mg/d), N=30.
2. Clozapine: initial dose 50-75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-450mg/d (Maximum dose 600mg/d), N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol, propranolol and benzodiazepine were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yin 2004a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yueyang Kangfu Hospital, Hunan, 414000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=61.
Age: Risperidone 18-58(36.68±7.86) years, Clozapine 18-58(35.87±8.16) years.
Sex: Risperidone M 19, F 12, Clozapine M 20, F 10.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, substance dependence, drug allergy, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/d, N=31.
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-500mg/d, N=30.

Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol, propranolol and benzodiazepine were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yu 1999a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Guangzhou Mental Hospital, Guangdong, 510370, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=135.
Age: Risperidone 39-70(50.6±11.2) years, Clozapine 38-72(52.4±12.2) years.
Sex: Risperidone M 33, F 35, Clozapine M 32, F 35.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-5mg/d, N=68.
2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400-800mg/d, N=67.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benzodiazepine were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS, SANS.
Other scales: SDSS, CGI.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yu 2012d
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Helen nursing home for mental patients, Heilongjiang, 152300, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone (64.1±9.7) years, Clozapine (63.6±8.3) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, substance dependence, other mental disorders.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤6.5mg/d, N=30.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤300mg/d, N=30.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.

Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yuan 2002

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Wuxi Seventh Hospital, Jiangsu, 214151, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=84.
Age: Risperidone 18-39(17.42±5.51) years, Clozapine 21-38 (26.47±6.13) years, Chlorpromazine 19-38(28.16±6.28) years.
Sex: Risperidone male 12, female 14, Clozapine male 12, female 16, Chlorpromazine: male 16, female 14.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, blood glucose and weight changes caused by other factors.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3.0-5.5mg/day. N=26.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-500mg/day. N=28.
3. Chlorpromazine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400-600mg/day. N=30.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Body weight and glucose were compared in the trial.
Outcomes Mental state: BPRS.
Notes Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zeng 2015

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 3 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Fourth People's Hospital of Yibin, 644002, Sichuan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=234.
Age: Risperidone 18-54(35.2±10.1) years, Clozapine 18-54(35.1±8.9) years, Aripiprazole 18-54(34.8±9.4) years.
Sex: Risperidone male 39, female 39, Clozapine male 38, female 40, Aripiprazole male 37, female 41.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: receiving treatment with other antipsychotics 12 weeks before hospitalisation.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 6mg/day. N=78.
2. Clozapine: initial dose 100mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 400mg/day. N=78.
3. Aripiprazole: initial dose 5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 30mg/day. N=78.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
The scale scores were compared between 3drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other scales: WAIS-RC, CMS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhan 2002

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Second Hospital of Jining Medical School, Shandong, 272051, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=66.
Age: Risperidone18-60 (31.4±10.5) years, Clozapine 18-60(32.6±10.8) years.
Sex: Risperidone 17 M, 15 F, Clozapine 19 M, 13 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-4mg/d, N=32.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-400mg/d, N=34.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Other scales: NOSIE, NORS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhan 2014

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Jinzhou Mental Health Centre, Hubei, 434000, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=257.
Age: Risperidone 18-60(33.8±9.3) years, Clozapine18-60(33.6±9.2) years, Ziprasidone 18-60(34.3±9.5) years.
Sex: Risperidone male 55, female 32, Clozapine male 53, female 31, Ziprasidone: male 52, female 34.
History: nor stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 2mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=87.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=84.
3. Ziprasidone: initial dose 40mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 120-160mg/day. N=86.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
The recognition and BDNF were compared between 3drugs in the trial.
Benzodiazepines and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Other scales: WMS-RC.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 1997c

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Neuropsychiatric Hospital of Harbin, Heilongjiang, 650056, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=64.
Age: Risperidone 16-51(24.0±6.6) years, Clozapine17-54(23.7±7.3) years.
Sex: Risperidone male 17, female 16, Clozapine male 14, female 17.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/day. N=33.
2. Clozapine: initial dose 25-50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 250mg/day. N=31.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: SANS, SAPS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2002k

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, ZIbo Mental Hospital Shandong, 255100, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=77.
Age: Risperidone 18-45(25.3±7.8) years, Clozapine 18-45(25.3±7.8) years.
Sex: male 44, female 33.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, mental retardation, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-4mg/day. N=40.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 150-400mg/day. N=37.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benhexol and benzodiazepine were allowed.
Outcomes Mental state: PANSS.
Other scales: WAIS-RC, CMS, CT.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2003i

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 2 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Nantong Tongji Hospital, Jiangsu, 226005, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=85.

Age: Risperidone 16-60(32.80±10.31) years, Clozapine 14-57(29.73±9.92) years.
Sex: Risperidone male 19, female 23, Clozapine male 20, female 23.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: not described.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≥4mg/day. N=40.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≥400mg/day. N=37.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes Mental state: SANS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2004m
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing,100088, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=70.
Age: not described.
Sex: not described.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≥4mg/day. N=34.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≥400mg/day. N=36.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other scales: GAF, HAMD.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2005b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Mental Health Center, Heibei Provincial Corps Hospital, Armed Police Forces, Hebei, 050081, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=58.
Age: Risperidone 17-52(26.2±3.9) years, Clozapine 17-52(25.9±4.3) years.
Sex: Risperidone M 16, F 14, Clozapine M 15, F 13.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, taking psychiatric drugs 2 weeks before enrolment.
Interventions 1. Risperidone: therapeutic dose of 4.8±1.3mg/d, N=30.
2. Clozapine: therapeutic dose of 372±+28mg/d, N=28.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol and alprazolam were allowed.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Other scales: WMS-RC, WCST, CT.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2005i

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing, 100096, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=70.
Age: Risperidone (43.5. ±12.2) years, Clozapine (43.5±12.2) years.
Sex: M 45, F 20.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-6mg/d, N=34(17 cases with depressive symptoms).
2. Clozapine: therapeutic dose of 200-400mg/d, N=36(22 cases with depressive symptoms).
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other scales: HAMD, GAF.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2008o

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (3-7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Ziyang Mental Hospital, Sichuan, 641300, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=90.
Age: Risperidone 20-60(30.6±7.3) years, Clozapine20-60(30.6±7.3) years, Ziprasidone 20-60(30.6±7.3) years.
Sex: male 43, female 47.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d(≤8mg/d). N=30.
2. Clozapine: initial dose 25-50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-400mg/d(≤600mg/d). N=30.
3. Ziprasidone: initial dose 20mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 80-160mg/d. N=30.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
The blood glucose, blood lipids, white blood cells were compared between 3drugs in the trial.
Benzodiazepines and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2008y

Methods Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 4 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics, not taking thyroxine, prednisone and other drugs that affect endocrine within 15 days).
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, 91 Central Hospital of PLA, Henan, 454003, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=61.
Age: Risperidone 18-50(31.25±8.69) years, Clozapine 18-50(31.25±8.69) years.
Sex: male 60.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, mental retardation, allergic to clozapine and risperidone, extremely excited patients.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/d. N=30.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-600mg/d. N=31.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Serum estradiol, progesterone, testosterone and prolactin were compared between 2drugs in the trial.
Alprazolam and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Leaving the study early.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2015bn

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 2 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Xinjiang Second Division Yanqi Hospital, Xinjiang, 841100, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=116.
Age: Risperidone (35.4±5.1) years, Clozapine (33.6±7.1) years, Sulpiride (30.4±6.8) years, Olanzapine (35.7±4.2) years.
Sex: Risperidone 13M 16F, Clozapine 14M, 15F, Sulpiride 12M, 17F, Olanzapine 14M, 15F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-5mg/d. N=29.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/d. N=29.
3.Sulpiride: adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 600-1000mg/d. N=29.
4. Olanzapine: not described.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Blood lipids (TG, CHOL), C peptide, insulin, fasting blood glucose, BMI were compared between 4drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2017c

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.

Duration: 12 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Shalingzi Hospital of Zhangjiakou, Hebei, 075131, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of Diseases (ICD-10) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone 18-60years, Clozapine 18-60years.
Sex: 45M 35F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (hypertension, diabetes, obesity).
Interventions 1. Risperidone: initial dose 1mg/day, adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤6mg/d. N=40.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/d. N=40.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Liver function (TBA, T-Bil, D-Bil, I-Bil, 7weeks), blood lipids (TC, TG, HDL-C, LDL-C, 12months), FBS (12 months), BMI (12 months) were compared between 2drugs in the trial.
Outcomes Mental state: PANSS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhao 2005e
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Liaocheng Fourth Hospital, Shandong, 252000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3-R) schizophrenia. N=80.
Age: Risperidone 25-60(36.82±9.24) years, Clozapine 25-60(37.58±8.68) years.
Sex: Risperidone 26 M, 14F, Clozapine 21 M, 19F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies, allergy to clozapine and risperidone.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-8mg/d, N=40.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-700mg/d, N=40.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Outcomes
Mental state: SANS, SAPS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhao 2012
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, The Eighth Hospital of Zhengzhou, Henan, 450006. China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=187.
Age: Risperidone 18-60(29.55±4.61) years, Clozapine18-60(30.37±3.51) years, Ziprasidone 18-60(26.92±5.06) years.
Sex: Risperidone male 37, female 27, Clozapine male 33, female 28, Ziprasidone: male 35, female 27.
History: not stated.

Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial small dose, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-5mg/day. N=64.
2. Clozapine: initial small dose, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/day. N=61.
3. Ziprasidone: initial small dose, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 80-120mg/day. N=62.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
The blood lipids (TC, TG, HDL, LDL), drug concentration and body weight were compared between 3drugs in the trial.
Benzodiazepines, propranolol and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhao 2012j
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Xinzhou Rongjun Mental Hospital, Shanxi, 034000, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=109.
Age: Risperidone 18-46(23±7) years, Clozapine18-45(24±8) years.
Sex: Risperidone male 35, female 14, Clozapine male 36, female 13.
Health Controls: 18 M, 12F, 18-46(21±8) years.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of physical diseases (hypertension, heart disease, electrolyte imbalance), taking antipsychotics 14d before admission.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of ≤6mg/d(4.25±0.75mg/d). N=49.
2. Clozapine: therapeutic dose of ≤400mg/d(300±48mg/d). N=49.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
The EKG changes (heart rate, QT, ST-T, T wave, pre-term contraction) were compared between 2drugs in the trial.
Outcomes Mental state: BPRS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhao 2013j
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 months medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Zhengzhou Eighth Hospital, Henan, 450000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=180.
Age: Risperidone 18-60(29.55±4.61) years, Clozapine 18-60(30.37±3.51) years, Ziprasidone 18-60(26.92±5.06) years.
Sex: Risperidone male 35, female 25, Clozapine male 31, female 28, Ziprasidone male 30, female 31.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial small dose, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-5mg/d(4.5±1.3mg/d). N=60.

2. Clozapine: initial small dose, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 200-400mg/d(261.2±47.6mg/d). N=59.
3. Ziprasidone: initial small dose, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 80-120mg/d(100±20mg/d). N=61.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Blood drug concentration, body weight and blood lipids (TC, TG, HDL, LDL) were compared between 3drugs in the trial.
Benzodiazepines propranolol and benhexol were allowed.
Outcomes Mental state: PANSS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zheng 2001b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Minqing mental hospital, 350800, Fujian, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=271.
Age: Risperidone15-63 (26.4±7.3) years, Clozapine 16-51(25.4±8.1) years.
Sex: Risperidone 72 M, 66 F, Clozapine 64 M, 69 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, receiving long-acting antipsychotic medication.
Interventions 1. Risperidone: initial dose 0.5-1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-4(3.5±1.3) mg/d, N=138.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300(278.4±73.8) mg/d, N=133.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol was used in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other scales: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zheng 2003c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 4 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, People's Hospital of Wuhan University, Hubei, 430060, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=68.
Age: Risperidone (24±8) years, Clozapine (25±7) years.
Sex: Risperidone 16 M, 18 F, Clozapine 18 M, 16 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (hypertension, diabetes, hyperthyroidism, tumor), suicide attempter, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 4-6mg/d. N=34.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-450mg/d. N=34.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
The blood glucose (FBG, 1hFBG, 2hGBG, 3hFBG), blood lipids (TC, CHOL), C-peptide, leptin and BMI were compared between 2drugs in the trial.

Benzodiazepines and benhexol were allowed.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: Risperidone 2, Clozapine 4.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhou 2003i
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Huzhou Third People's Hospital, Zhejiang, 313000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=221.
Age: Risperidone 18-40(27.6±6.3) years, Clozapine 18-40(27.9±7.4) years, Chlorpromazine: 18-40(27.9±7.4) years, Sulpiride: 18-40(27.5±7.5) years.
Sex: Risperidone 29M, 24F, Clozapine 30M, 27F, Chlorpromazine: 29M, 26F, Sulpiride: 31M, 25F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, family history of diabetes, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects. N=53.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects. N=57.
3. Chlorpromazine: adjusted dosage based on symptoms and side effects. N=55.
4. Sulpiride: adjusted dosage based on symptoms and side effects. N=56.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines and benhexol were allowed.
The blood glucose (FBG, 0w, 6w, 12w) were compared between 4drugs in the trial.
Outcomes Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhou 2005c
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: patients, Ningxia Mental Health Centre, Ningxia Hui Autonomous Region, 750401, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=118.
Age: Risperidone (23.8±11.1) years, Clozapine (24.6±10.2) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases, substance dependence, allergic to drugs.
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects (2w), reaching the therapeutic dose. N=58.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects (2w), reaching the therapeutic dose. N=60.
No add-on of other antipsychotics weren used during the study.
The blood lipids (TC, TG, HDL, 0w, 4w, 8w, 12w) and drug dosages were compared between 2 drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.

Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhou 2010h
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Huaian Third Hospital, 223003, Jiangsu, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=50.
Age: Risperidone (25.7±5.9) years, Clozapine (24.7±4.5) years.
Sex: Risperidone 16 M, 9 F, Clozapine 14 M, 11 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 1.8-6mg/d, N=25.
2. Clozapine: therapeutic dose of 100-423mg/d, N=25.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Estazolam (2-6mg/d), atropine and propranolol were used in the trial.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Other scales: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhou 2013l
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Nanjing Qinglongshan Mental Hospital, 211123, Jiangsu, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=68.
Age: Risperidone 20-57(29±17.62) years, Clozapine 20-57(29±17.62) years.
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, substance dependence, taking psychiatric drugs 4 weeks before admission.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 2-5mg/d, N=34.
2. Clozapine: therapeutic dose of 75-250mg/d, N=34.
Add-on of other antipsychotics was used during the study: none.
Benhexol and propranolol were allowed in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other scales: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhou 2016k

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 6 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Mental Hospital of Guangzhou Civil Administration Bureau, 510430, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=120.
Age: Risperidone 26-60 (32.6±6.8) years, Clozapine 26-60 (34.6±9.7) years .
Sex: Risperidone 25 M, 35 F, Clozapine 30 M, 30 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases (hypertension, diabetes, hyperthyroidism, obesity, eating disorder), allergy to risperidone and clozapine, pregnant women or pregnancies.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 3-6mg/d. N=60.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 300-600mg/d. N=60.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benzodiazepines were allowed in the trial.
The blood glucose (FBG, 1hFBG, 2hGBG, 0w, 6w) and blood lipids (TC, TG, 0w, 6w) were compared between 2 drugs in the trial.
Outcomes Mental state: PANSS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhou 2016l

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Laibin Second Hospital, 546100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of Diseases (ICD-10) schizophrenia. N=60.
Age: Risperidone 21-59 (39.31±1.49) years, Clozapine 20-57 (39.12±1.38) years.
Sex: Risperidone 18 M, 12 F, Clozapine 17 M, 13 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral or physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-8mg/d (Mean 7.4mg/d). N=30.
2. Clozapine: initial dose 25mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 100-250mg/d (Mean 175mg/d). N=30.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhou 2016m

Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.

Setting: inpatients, Shenzhen Kangning Hospital, 518020, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of Diseases (ICD-10) schizophrenia. N=168.
Age: Risperidone 23-65 (32.20±10.71) years, Clozapine 25-64 (32.15±10.76) years .
Sex: Risperidone 50 M, 34 F, Clozapine 54 M, 30 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, substance dependence, pregnant women or pregnancies, uncooperative patients.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/d. N=84.
2. Clozapine: initial dose 50mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 250-500mg/d. N=84.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Scopolamine and psychological care were used in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhu 2002f
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Yiwu Third Hospital, Zhejiang, 322000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=68.
Age: Risperidone 17-60 (28.5±7.3) years, Clozapine 17-60 (29±5.6) years.
Sex: Risperidone 14 M, 18 F, Clozapine 16 M, 20 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases (epilepsy, Parkinson's disease), substance dependence, pregnant women or pregnancies, highly sensitive to alcohol and drugs.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 1mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 2-6mg/d. N=32.
2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of 175-500mg/d. N=36.
No add-on of other antipsychotics weren used during the study.
Anti-tremor paralysis drugs, Benzodiazepines and white blood cell drugs were used in the trial.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhu 2003
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=72.

Age: Risperidone (44.07±10.34) years, Clozapine (44.07±10.34) years.
Sex: 52 M, 20 F.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases (epilepsy, encephalitis).
Interventions
1. Risperidone: adjusted dosage based on symptoms and side effects (2w), therapeutic dose of 2-6mg/d. N=38.
2. Clozapine: adjusted dosage based on symptoms and side effects (2w), therapeutic dose of 200-400mg/d. N=34.
No add-on of other antipsychotics weren used during the study.
GAF and PANSS changes were compared in the trial.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Other Scales: GAF.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhu 2003a
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication (7d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Wuhan Youfu Hospital, Hubei, 430023 China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) Treatment resistant schizophrenia. N=30.
Age: Risperidone 35-62(43.6±7.45) years, Clozapine 35-62(43.6±7.45) years .
Sex: not described.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 6mg/d. N=15.
2. Clozapine: therapeutic dose of 300mg/d. N=15.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Propranolol, benhexol, laxative and white blood cell drugs were used in the trial.
Outcomes
Mental state: BPRS, PANSS.
Adverse effects: TESS.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhu 2003b
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 8 weeks medication.
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Huzhou third Hospital, Zhejiang, 313000, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=104.
Age: Risperidone 18-40(26.9±6.5) years, Clozapine18-40 (26.7±6.4) years, Chlorpromazine 18-40(27.1±6.6) years .
Sex: Risperidone male 19, female 17, Clozapine male 20, female 15, Chlorpromazine: male 18, female 15.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases, blood glucose and weight changes caused by other factors.
Interventions
1. Risperidone: therapeutic dose of 4-5mg/day. N=36.

2. Clozapine: therapeutic dose of 20-250mg/day. N=35.
3. Chlorpromazine: therapeutic dose of 400-450mg/day. N=33.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
Benhexol (4mg/d) and clonazepam (4mg/d) were allowed in the trial.
The blood lipids (TC, TG, HDL-C, LDL-C, 0w, 4w, 8w) were compared between 3 drugs in the trial.
Outcomes Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhu 2004
Methods
Allocation: randomised.
Blindness: not described.
Duration: 12 weeks medication (14d wash-out if using other antipsychotics).
Design: randomised trial, single site.
Setting: inpatients, Hospital Affiliated to Coal Health School, Henan, 467013, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=187.
Age: Risperidone 20-73(36.9±10.2) years, Clozapine 21-65 (34.7±11.1) years.
Sex: Risperidone male 72, female 18, Clozapine male 81, female 16.
History: not stated.
Ethnicity: 100% Chinese
Exclusion: history of serious cerebral diseases or physical diseases.
Interventions
1. Risperidone: initial dose 0.5mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤5 (3.1±1.2) mg/d. N=90.
2. Clozapine: initial dose 75mg/day, then adjusted dosage based on symptoms and side effects, therapeutic dose of ≤550 (320±131) mg/d. N=97.
No add-on of other antipsychotics was used during the study.
The EKG changes (heart rate, QT interval, abnormal Q wave, right bundle branch block, myocardial blood supply, 0w, 2w, 4w, 6w, 8w, 12w) were compared between 2 drugs in the trial.
Outcomes
Mental state: not described.
Adverse effects: not described.
Leaving the study early: not described.
Notes
Funding: not described.
Declarations of interest made by researchers conducting this study:
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

References of studies awaiting classification

Anand 1999
Anand R, Alphs L, Azorin JM, Remington G, Péré J-J, Bourdeix I. Superior efficacy of clozapine in chronic, severe schizophrenia: comparison with risperidone. Journal of Clinical Psychiatry 1999;60(Suppl 12):3-50.

Cai 2000
Cai C, Wan C, Cheng F. The controlled investigation of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia. Health Psychology Journal 2000;8(2):152-4.

Cao 2001a
曹静, 刘霖. Controlled study of risperidone and clozapine in treatment of schizophrenia [维思通与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. Shanxi Clinical Medicine 2001;10(9):675-6.

Cao 2003b
Cao W, Liu X-L, Wei H-Y. A comparative study of the therapeutic effects of clozapine and risperidone in the treatment of schizophrenia. Herald of Medicine [医药导报] [醫藥導報] 2003;22(10):679-80.

Cao 2003c
Cao HJ, You HF, Fan FL, Zhang J. The control study of risperidone and clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. Chinese Journal of Medicine Research 2003;3(4):316-9.

Cha 2002
Cha A, Xu Y, Zhu XH. The curative effect comparison of risperidone and clozapine to treat recurrent schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗复发性精神分裂症的疗效比较]. Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry [中国冶金工业医学杂志] 2002;19(3):143-4.

Chang 2004b
Chang X. Efficacy of risperidone in the treatment of schizophrenia [维思通治疗精神分裂症的疗效观察]. Nervous Diseases and Mental Health [神经疾病与精神卫生] 2004;4(4):298-9.

Chao 2014d
巢亚琴. 氯氮平与利培酮对首发精神分裂症患者血糖和脂代谢的对比研究. 医学理论与实践 2014;23(23):3123-4.

Chen 1999c
Chen ZA, Lan LM, Zhu PJ. Risperidone vs clozapine in treatment of schizophrenia. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies [中国新药与临床杂志] 1999;18(5):277-80.

Chen 2003d
Chen Z. Risperidone, clozapine, sulpiride impact on the quality of life in patients with schizophrenia [利培酮、氯氮平、舒必利对精神分裂症患者生活质量的影响]. In: Proceedings of the 4th Chinese Association of Mental Health Conference [中国心理卫生协会第四届学术大会论文汇编]. 2003:27-30.

Chen 2003g
Chen Z, Wang G, Wang H. Comparative study on the quality of life of schizophrenia treated with risperidone and clozepine. Journal of the Hubei Medical University 2003;24(2):197-9.

Chen 2003k
陈昌钦. Controlled study of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗首发精神分裂症的对照研究]. Acta Medicinae Sinica [华夏医学] 2003;16(4):467-8.

Chen 2004b
Chen Q. Risperidone schizophrenia combined clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive symptoms associated with the control study [利培酮合并氯丙咪嗪治疗伴强迫症状的分裂症对照研究]. Nervous Diseases and Mental Health [神经疾病与精神卫生] 2004;4(4):296-8.

Chen 2004e
陈强, 黄承繁. Risperidone and clozapine on quality of life in patients with schizophrenia [利培酮和氯氮平对精神分裂症患者生活质量的影响]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2004;8(18):3640-1.

Chen 2005o
陳情. Risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia analysis [利培酮與氯氮平治療精神分裂癥對照分析]. Journal of the Shanxi Medical College for Continuing Education [山西职工医学院学报] 2005;15(1):46-7.

Chen 2007j
Chen Q, Song Z, Xu L. A comparative study of the effects of clozapine, risperidone and chlorpromazine on sugar metabolism in schizophrenic treatment [氯氮平、利培酮、氯丙嗪对糖代谢影响的对照研究]. Chinese Journal of Health Psychology [中国健康心理学杂志] 2007;15(4):382-3.

Chen 2007l
Chen P. Comparative study of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia, efficacy and compliance [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症的疗效与依从性对比研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2007;19(5):199-200.

Chen 2010
陈丽霞, 田常青. Risperidone in the treatment of refractory schizophrenia randomized controlled study [Google Translate] [利培酮治疗难治性精神分裂症随机对照研究 []. 疾病监测与控制 2010;4(2):102-4.

Chen 2016au
陈鹏飞. 利培酮治疗精神分裂症的疗效观察. 世界最新医学信息文摘 2016;16(52):138-9.

Cheng 2002
程绍忠, 迟秀芝, 李清华, 姜翕球. Controlled study of risperidone and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Heath Psychology Journal 2002;10(1):44-6.

Chou 1999
Chou X, Chen Q, Li J. A clinical controlled study between risperidone and clozapine in the treatment of chronic schizophrenia. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 1999;12(4):244-6.

Cui 2002
Cui B, Shen J, Tian H, Wang Y, Guo X. A comparative study of the effects of risperidone, chlorpromazine and clozapine to patients with schizophrenia by the electrocardiograms. Tianjin Pharmacy [天津药学] 2002;14(3):54-5.

Dai 2014b
戴兴. 齐拉西酮联合小剂量氯氮平治疗44例难治性精神分裂症效果评价. 大家健康(学术版) 2014;8(9):176-7.

Deng 2012a
邓文, 徐彩霞, 王建国, 杨宇, 刘锐, 谢国军. Different second-generation antipsychotic effects on heart rate variability in patients with schizophrenia [Google Translate] [不同第二代抗精神病药物对精神分裂症患者心率变异性影响]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases [Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi; 中国神经精神疾病杂志] 2012;38(11):680-2.

Denia 2014
Denia DT, Sanz-Fuentenebro FJ, Álvarez TP, Rodríguez VM. Effects on cognition of clozapine in treatmentnaïve first-episode schizophrenia (FES): Preliminary results. Schizophrenia Research 2014;153(Suppl. 1): S371.

Di 2013
狄邦成. Changes in blood glucose in patients with schizophrenia before and after drug treatment, and levels of

thyroxine triglycerides [Google Translate] [精神分裂症患者药物治疗前后血糖、甘油三酯和甲状腺素水平的变化]. Medical Journal of Chinese Civil Administration [中国民康医学] 2013;25(03):25-7.

Ding 2005a
Ding Z, Yu Z, Xu G. Control studies of increase of blood sugar induced by neo-antipsychotics. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2005;11(4):309-10.

Ding 2013a
丁振江, 谭颖芬, 黎润仪, 祁富生, 杨宇. Before and after the change in patients with schizophrenia taking antipsychotics glucose, lipids and thyroid hormone analysis [Google Translate] [精神分裂症患者服用抗精神病药物前后血糖、血脂及甲状腺素的变化情况分析]. Journal of Qiqihar Medical [齐齐哈尔医学院学报] 2013;34(14):2031-3.

Du 2000
Du L. Risperidone, clozapine for schizophrenia with symptoms of anxiety efficacy control study [利培酮、氯氮平对精神分裂症伴发焦虑症状疗效对照研究]. Hebei Mental Health 2000;13(2):139-41.

Du 2003b
杜文佳, 余金龙, 郑洪波, 钟潇琦, 马崔. Chlorpromazine, clozapine and risperidone in the treatment of cognitive function in schizophrenia [氯丙嗪、氯氮平和利培酮治疗对精神分裂症认知功能的影响]. International Medicine and Health Guidance News [国际医药卫生导报] 2003;9(16):86-8.

Du 2005c
Du Z, Wu H. Effects of clozapine and risperidone on the glucose metabolism in schizophrenic patients. Qilu Journal of Medicall Aboratory Sciences 2005;16(1):8-9.

Du 2015b
杜红兴. 不同抗精神病药物对精神分裂症患者心功能影响的随访研究. 中国民康医学 2015;27(23):11-12+19.

Fan 2003
Fan C, Leiying, Wang K. The effect of clozapine and risperidone on blood sugar of patients with schizophrenia. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2003;16(3):131-2.

Fan 2008
Fan B-F, Chen C-F, Xu Y. The effects of quetiapine, risperidone and clozapine for schizophrenia on serum prolactin level [奎硫平、利培酮和氯氮平对精神分裂症血清催乳素的影响比较]. Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry [中国冶金工业医学杂志] 2008;25(1):14-5.

Feng 2014e
冯金河, 陈平勋. 对比分析阿立哌唑、利培酮和氯氮平对精神分裂症患者的影响. 中国民康医学 2014;26(9):48-9.

Gan 1999
Gan JL. A control study of risperidone and clozapine in the treatment of first episode schizophrenia. Medical Journal of Chinese Civil Administration 1999;11(1):4-7, 61.

Gao 2006b
Gao J, Zhang W. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized controlled study [利培酮与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2006;12(5):346-7.

Gao 2014m
高思梦, 滕辉, 何兰, 宋运娜. 阿立哌唑、利培酮和氯氮平对认知功能影响的比较研究. 中国民康医学 2014;26(1):1-2+5.

Gao 2016f
高磊. 氯氮平与利培酮对精神分裂症患者认知功能的影响比较. 临床合理用药杂志 2016;9(3):7-8.

Goldman 1999
Goldman RS, Lencz T, Turkel E, Bates JA, Green MF, Carter C, et al. The effects of clozapine and risperidone

on memory and executive function in treatment refractory patients with schizophrenia. In: Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 1999 Dec 12-16; Acapulco, Mexico. USA, 1999.

Guan 2016
关鹏. 利培酮和氯氮平对精神分裂症患者PRL和SOD的影响探讨. 中国实用医药 2016;11(02):119-21.

Guo 1995
Guo S, Lu L, Cheng W. Effect of clozapine and risperidone on interleukin-2 on schizophrenia. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2003;15(1):35-8.

Guo 2001b
Guo HR, Zhang SR, Sun FG. Clinical controlled study of risperidone and clozapine in treatment of schizophrenia. Journal of Xinxiang Medical College 2001;18(3):174-6.

Guo 2006b
Guo S. Risperidone and clozapine in the treatment of the Children episode schizophrenia patient's serum IL-10 in the study [利培酮和氯氮平治疗儿童首发精神分裂症患者血清IL-10变化的研究]. Chinese Journal of Nervous and Mental Disorders [中国神经精神疾病杂志] 2006;32(5):443-6.

Guo 2010a
郭桂胜, 刘丽. Risperidone and clozapine on the quality of schizophrenia of the spirit [Google Translate] [利培酮与氯氮平对首发精神分裂症患者精神质量的影响 []. Home Medicine [家庭医药(医药论坛)] 2010; 3:171-2.

Han 2000a
韩鹏. Efficacy of risperidone and clozapine treatment of refractory schizophrenia [利培酮及氯氮平治疗难治性精神分裂症疗效观察]. Journal of Jining Medical College 2000;23(3):75.

He 2005a
He Y-Q, Ma S-H, Du J. A controlled study on hostility and side effects in clozapine and risperidone for treatment of patients with schizophrenia. Journal of Xinxiang Medical College 2005;22(2):118-20.

Hong 2005
Hong M-N, Wu M-J, Liu M-F. Effects of clozapine and risperidone on EGG. Journal of Practical Medical Techniques [实用医技杂志] 2005;12(5B):1308-9.

Hu 2000
胡_____锡澄, 陶荣芬. Risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia analysis [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症对照分析]. Journal of the Handan Medical College 2000;13(2):91.

Hu 2012g
胡祖林. Ziprasidone and clozapine, risperidone-controlled study on lipid metabolism in patients with schizophrenia [Google Translate] [齐拉西酮与氯氮平、利培酮对精神分裂症患者脂代谢影响的对照研究]. China Contemporary Medicine [当代医学] 2012;18(01):35-6.

Hu 2012h
胡红霞, 赵倩, 白天山, 崔素华, 任玉红, 王旭红, et al. Risperidone and clozapine, quetiapine comparing lipid metabolism in patients with schizophrenia on [Google Translate] [利培酮和氯氮平、喹硫平对精神分裂症患者脂代谢影响比较]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology [中国卫生检验杂志] 2012;22(12):2878-9.

Huang 2000a
Huang A. A comparative analysis of EEG changes after taking risperidone, chlorpromazine and clozapine. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2001;13(1):19, 20.
黄玉海, 罗碧明. Risperidone and chlorpromazine, clozapine drug-control study [维思通与氯丙嗪、氯氮平药物对照研究]. Heath Psychology Journal 2000;8(2):210-1.

Huang 2001b
黄群明, 李君, 朱雄伟, 梅其一. Risperidone and clozapine treatment of schizophrenic patients hospitalized

behavior control study [利培酮和氯氮平治疗精神分裂症病人的住院行为对照研究 //]. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2001;13(3):152-4.

Ju 2013
巨怀林 郭平利. Risperidone and clozapine in treatment of elderly schizophrenia [Google Translate] [利培酮与氯氮平治疗老年精神分裂症对照研究]. Public Medical Forum Magazine [基层医学论坛] 2013;17(31):4129-31.

Lee 2005b
Lee JN, Yang BH, Nam CW. The influences of risperidone and clozapine on body weight and glucose level in patients with chronic schizophrenia - comparison with haloperidol. European Neuropsychopharmacology 2005;15(Suppl 3):S457.

Lei 2002
Lei X, Liang T, Zhang X. A controlled study on risperidone and clozapine in treatment of schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. China Pharmacist 2002;5(3):169-71.

Lei 2004
雷光文, 衡爱萍, 齐琳, 刘光雄. Second-generation antipsychotics sugar, blood lipids and apolipoproteins [第2代抗精神病药对糖、血脂和载脂蛋白的影响]. Chinese Journal of Misdiagnostics [中国误诊学杂志] 2004;4(10):1665.

Lei 2007
雷金梅. Risperidone female schizophrenia patients ECG [利培酮对女性精神分裂症病人心电图的影响]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease [中西医结合心脑血管病杂志] 2007;5(11):1157-8.

Li 2000b
李小新. Control study of risperidone and clozapine in the treatment of chronic schizophrenia [利培酮和氯氮平治疗慢性精神分裂症的对照研究]. Henan Medical Information 2000;8(12):52-3.

Li 2001d
Li J, Dai X. A comparative study of rispredone and sulpride in treating schizophrenia. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2001;13(3):136-8.

Li 2002h
Li Y. The compliance control analysis of risperidone and clozapine in treatment of schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症的依从性对照分析]. Journal of the Shanxi Medical College for Continuing Education [山西职工医学院学报] 2002;12(1):20-1.

Li 2003e
Li T, Xue XM, Gong CF. A comparison study on the efficacy of risperidone vs clozapine in cognition of schizophrenia. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2003;15(11):653-6.

Li 2004g
Li Z. A comparative study of clozapine and risperdone lead to putting on weight. Heath Psychology Journal 2004;12(5):396-7.

Li 2006t
Li M-H, Zhao Z-A, Xu D-G. A comparative study on interior risperidone and clozapine in patients with schizophrenia [利培酮(卓夫)、氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2006;18(15):664-5.

Li 2008v
Li W-X. Influence on the psychopathology and the quality of life of schizophrenia treated with risperidone, clozaplne and quetiapine [利培酮、氯氮平、奎的平对精神分裂症患者精神症状和生活质量的影响]. Medical Information 2008;21(12):2253-5.

Li 2009f
李万秀. Risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia observation on the effects [Google Translate] [利培酮与氯氮平治疗首发精神分裂症的疗效对比观察 []. Journal of the Heze Medical College [菏泽医学专科学校学报] 2009;21(4):15-6.

Li 2009t
李轶琛, 钟宝亮, 马筠, 龚传鹏, 徐杨, 周晓亮, et al. Effects of 6-month aripiprazle, risperidone or clozapine treatment on glucose and lipid metabolism and body weight in patienls wim schizophrenia [阿立哌唑、利培酮和氯氮平对精神分裂症患者糖脂代谢及体质量影响的6个月临床观察]. Chinese Mental Health Journal [中国心理卫生杂志] 2009;23(8):569-74.

Li 2010c
李永红. Risperidone treatment in elderly schizophrenia clinical observation [利培酮治疗老年精神分裂症临床观察]. Qinghai Medical Journal [青海医药杂志] 2010;40(08):41-2.

Li 2012aa
李宁, 施辉, 江娟, 高志勤, 宋梓祥, 崔雪莲. Effects of different drugs on troops neurobehavioral function in patients with schizophrenia [Google Translate] [不同药物对部队精神分裂症患者神经行为功能的影响研究]. Journal of Psychiatry [精神医学杂志] 2012;25(02):92-4.

Li 2012g
李萍, 王恩霞, 郭雪梅. Controlled clinical studies of refractory schizophrenia clozapine and risperidone [Google Translate] [氯氮平和利培酮治疗难治性精神分裂症的临床对照研究]. Journal of Practical Medical Techniques [实用医技杂志] 2012;19(12):1313-4.

Li 2014bs
李佳. 阿立哌唑、利培酮和氯氮平对首发精神分裂症认知功能影响的比较分析. 医药前沿 2014;2014(11):182.

Li 2015co
李海芳. 利培酮治疗难治性分裂情感性精神病的临床疗效. 现代诊断与治疗 2015; N/A (01):97-8.

Li 2016ar
李欣, 高永双, 万静, 薛坤喜, 杜宝国. 氯氮平、利培酮与氯丙嗪对精神分裂症患者血药浓度与脂代谢的影响分析. 中国现代药物应用 2016;10(13):135-7.

Liang 2005a
Liang XM. Research on the effects of clozapine and risperidone on weight gain in patients with schizophrenia [氯氮平与利培酮对精神分裂症患者体重增加影响的研究]. Nervous Diseases and Mental Health [神经疾病与精神卫生] 2005;5(5):367-8.

Liang 2005c
梁在益, 黄香淑. Risperidone and clozapine treatment episode schizophrenia analysis [维思通与氯氮平治疗首发精神分裂症对照分析]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(9):509-10.

Liao 2004
Liao C, Yang H, Gao H. Effects of clozapine and risperidone on blood routine examinations of patients with schizophrenia [氯氮平与利培酮对精神分裂症患者血常规影响的比较研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2004;10(3):156-7.

Lieberman 2001a
Lieberman JA. Risperidone and clozapine in chronic schizophrenia. CRISP Database (https://wwwcommons.cit.nih.gov/crisp/index.html Accessed 19th February 2001) 2001.

Lin 2007c
Lin W-C. Effects of antipsychotic chlorderazin, clozapine and risperidone on blood glucose [氯丙嗪、氯氮平和

利培酮对血糖的影响]. Journal of the Hainan Medical College 2007;13(1):45-6, 9.

Liu 1999b
Liu Q, Man C, Li X. A control study of risperidone and clozapine to treating the positive symptoms of schizophrenia. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 1999;12(2):98-9, 100.

Liu 2001b
Liu Q, Li X. A comparative study on the efficacy of combining risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2001;14(1):28-30.

Liu 2003e
Liu F, Dai M. The effects of risperidone and clozapine to patients with schizophrenia's life quality. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2003;16(4):203-4.

Liu 2004l
刘俊彪, 吴靖华. Chlorpromazine, clozapine, risperidone on glucose metabolism in patients with first-episode schizophrenia, the effects of blood lipids and weight [氯丙嗪、氯氮平、利培酮对首发精神分裂症患者糖代谢、血脂和体重的影响]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2004;30(4):293-5.

Liu 2005c
Liu Y. A comparative study of risperidone and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Journal of Heze Medical College 2005;17(1):13-4.

Liu 2005h
Liu K. Relationship between plasma leptin, c-peptide and weight gain, glucose regulation induced by clozapine [瘦素、C-肽与氯氮平所致体重增加及糖代谢异常的关系]. Dissertation 2005:1-46.
刘可智, 焦志安. Control study of clozapine and risperidone in schizophrenia patient weight [氯氮平与利培酮对精神分裂症患者体重影响的对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(9):513-4.

Liu 2005l
刘桂芳, 邹锦山. Risperidone and clozapine on quality of life in patients with schizophrenia [维思通与氯氮平对精神分裂症患者生活质量的影响]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):289-90.
劉桂芳, 鄒錦山. Risperidone and clozapine on quality of life in patients with schizophrenia ring [維思通與氯氮平對精神分裂癥患者生活質量的影響响]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):289-90.

Liu 2006d
Liu T, Wang H, Gu X. Effects of risperidone on electrocardiogram of child schizophrenics [利培酮对儿童精神分裂症患者心电图的影响]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2006;12(3):195-6.

Liu 2009
刘朝军, 田素英, 张传芝, 卢世臣, 韩鹏. Influences on serum prolactin, blood glucose and body we ight for patients with first-episode schizophrenia treated with aripiprazole [阿立哌唑对首发精神分裂症患者代谢的影响]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2009;19(4):244.

Liu 2010i
刘卉兰, 张香云, 栗克清, 桑文华, 张彦恒, 田桂平, et al. Clozapine, risperidone and aripiprazole adverse drug reactions cost - effectiveness analysis [Google Translate] [氯氮平、利培酮和阿立哌唑药物不良反应成本-效果分析]. Chinese Journal of Health Psychology [中国健康心理学杂志] 2010;18(6):646-8.

Liu 2014u
刘元华. 利培酮治疗难治性分裂情感性精神病临床研究. 中国处方药 2014;12(5):27-8.

Liu 2016bf
刘召英. 利培酮和氯氮平对精神分裂症患者血糖和脂代谢的影响. 中国卫生标准管理 2016;7(12):103-4.

Lu 2002e
Lu Y, Ren Q, Tian M. A comparison of cognitive function in the first-onset schizophrenia treated with risperidone and clozapine. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2002;15(4):206-7.

Lu 2005
Lu S, Zhang S-A, Ren Y. Comparative study on the psychopathology and the quality of life of schizophrenia treated with risperidone, clozapine and quetiapine [3种非典型抗精神病药对精神分裂症患者精神症状和生活质量的影响]. Journal of Nursing Science [护理学杂志] 2005;20(3):57-9.

Lu 2005d
吕紀珍. Effects of risperidone and clozapine on quality of life in patients with schizophrenia [Google Scholar] [维思通与氯氮平对精神分裂症患者生活质量的影响]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):289-90.

Lu 2006h
Lu X. Atypical antipsychotics on psychiatric symptoms and quality of life in patients with schizophrenia [非典型抗精神病药对精神分裂症患者精神症状及生活质量的影响]. China and Foreign Medical Journal 2006;4(6):62-4.

Lu 2016e
卢正优, 陈爱娣, 王凌, 张琳, 郭洋溢. 氯氮平与利培酮对精神分裂症患者血常规影响的对比观察. 基层医学论坛 2016;20(34):4790-1.

Luan 2004
Pan M, Zhang S, Zhao Z. Influence of three antipsychotic drugs on electrocardiogram in patients with schizophrenia. Journal of Xinxiang Medical College 2004;21(5):403-4.

Luo 2006a
Luo G, Li P, Liu Z. Comparison between the effects of clozapine and risperdone on quality of life of psychopath [氯氮平与维思通对分裂症患者生活质量影响的对照研究]. 中国现代临床医学 2006;5(1):34-6.

Ma 2010b
马迅. Controlled clinical study of risperidone and clozapine in treatment refractory schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗难治性精神分裂症的临床对照研究]. Medical Journal of Chinese Civil Administration [中国民康医学] 2010;22(21):2752-3.

Malykhin 2003
Malykhin N. Comparative efficacy of risperidone, clozapine and haloperidol in the treatment of schizoaffective disorders with manic symptoms. European Neuropsychopharmacology 2003;13(4): S304.

Miao 2014b
缪从毅, 涂军. 阿立哌唑、利培酮和氯氮平对精神分裂症患者糖脂代谢和体质量的影响对比. 中国伤残医学 2014;22(4):146.
罗红霞, 宋新勤, 李云, 薛树龙. 定期主动随访在精神分裂症恢复中的作用研究. 中国伤残医学 2014;22(4):146-7.

Nan 2001
Nan Z, Wang J, Ji H. A controlled study of risperidone and clozapine both influences cognitive function of patients with schizophrenia. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2001;14(4):198-200.

Ni 2001
倪建良, 蒋良潮, 洪霞, 杨华, 郑小平. Discussion on the efficacy of clozapine, risperidone, and combined treatment of schizophrenia [氯氮平、利培酮及合用治疗精神分裂症疗效探讨]. Health Psychology Journal 2001;9(3):181-2.

Ni 2014a
倪小云. 用利培酮口服液治疗精神分裂症的效果观察. 当代医药论丛 2014;12(13):148.

Niu 2003
Niu Y, Huang W, Hao X. Controlled study of clozapine and risperidone in the treatment of schizophrenia [氯氮平和利培酮治療精神分裂癥患者比較研究]. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2003;15(5):270, 276-278.

Peng 2001
Peng J, Liu T, Wang Y. Effects of clozapine and risperidone treatment on the serum prolactin, t3 and t4 levels. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2001;11(5):259-60.

Peng 2004a
Peng J, Xu Y, Wang Y. Effects of clozapine and risperidone on the serum prolactin levels and body weight regulation. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2004;14(5):268-9.

Ping 2002
冯雪雁, 彭华. Risperidone and clozapine combined clinical analysis of the treatment of refractory schizophrenia [维思通与氯氮平合并治疗难治性精神分裂症的临床分析]. International Chinese Neuropsychiatry Medicine Journal 2002;3(2):109-10.

Ping 2004
冯义萍. Clozapine and risperidone on body weight [氯氮平与利培酮对体重的影响]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2004;14(2):101.

Qian 2004
Qian D, Pan B, Yang G. Cost-effectiveness analysis of 3 kinds of therapeutic schemes for schizophrenia. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospital of China 2004;4(2):110-1.

Ren 2000a
任进军, 苏俊玲, 李秉泉. Comparative study of risperidone and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia [利培酮和氯氮平治疗难治性精神分裂症对比研究]. Baotou Medical Journal 2000;24(2):5-6.

Ren 2004
Ren k, Zhao X, Jiang X. Effects of risperidone and clozapine on life quality of schizophrenics. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2004;10(1):3-4.

Ren 2004d
Ren K, Zhao X, Jiang X. Effects of risperidone and clozapine on life quality of schizophrenics [利培酮与氯氮平对精神分裂症患者的生活质量影响研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2004;10(1):3-4.

Shao 1999
邵亚琴. Risperidone extrapyramidal reactions [利培酮的锥体外系反应]. Journal of Southeast China National Defense Medicinal Science 1999;1(1):28-9.

Shen 2014
沈玥. 利培酮、氯氮平长期治疗对糖脂代谢的影响. 医学信息 2014;27(10):299.

Sheng 2003
Sheng Y, Liu T, Li Y. A comparison study of the blood sugar in the treatment of schizophrenic patients with risperidone, clozapine and chlorpromazine. Qilu Journal of Medicall Aboratory Sciences 2003;14(1):11-2.

Shi 2000
Shi F, Cheng X, Zhang Y. Controlled study of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2000;12(1):27-9.

Shi 2001
施晓辉. Risperidone and clozapine treatment of schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Communications 2001;15(6):652-3.

Shi 2013b
石岩, 赵龙, 张娜, 安然, 张蕾, 王楠. Tablets and risperidone in the treatment of schizophrenia and clozapine orally disintegrating [Google Translate] [氯氮平口腔崩解片与利培酮治疗精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese Civil Administration [中国民康医学] 2013;25(19):38-9.

Speer 1997
Speer AM, Risch SC, Hamner MB, Molloy M, Ulmer HG, De Vane CL, et al. The effect of an atypical antipsychotic (risperidone) on temporal lobe and prefrontal cortex activity in schizophrenia. Schizophrenia Research 1997;24(1-2):173.

Su 1996
Su T-P, Elman I, Malhotra AK, Adler CM, Pickar D, Breier AF. Comparison of weight gain during risperidone and clozapine treatment in chronic schizophrenia. In: Proceedings of the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1996 May 4-9; New York, USA. 1996:235.

Sun 2000a
Sun T. A controlled study comparing risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia. Health Psychology Journal 2000;8(3):290-2.

Sun 2016p
孙静. 氯氮平联合利培酮治疗40例精神分裂症的临床观察. 中国现代药物应用 2016;10(19):178-9.

Tang 2007b
Tang Q-P, Zhang J, Li H, Yang L-F. A comparison clinical study of risperidone oral solution and clozapine in the treatment of the acute phase of schizophrenia [利培酮口服液和氯氮平片治疗精神分裂症急性期的对照研究]. Chinese New Drugs Journal [中国新药杂志] 2007;16(2):155-7.

Tian 2005b
田瑞芳. Risperidone and clozapine in the treatment of childhood schizophrenia Efficacy [利培酮与氯氮平治疗儿童精神分裂症疗效观察]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2005;11(3):261.

Tian 2008
Tian H, Zhu Q. A comparative study of new antipsychopathic drugs lead to gain weight [三种非典型抗精神病药物所致体重增加的对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2008;20(18):2119, 2122.

Tong 2005
童寿明, 甘火琴, 刘跃玉. Clozapine risperidone schizophrenia IQ, memory comparison [氯氮平利培酮对精神分裂症智商、记忆商影响的比较]. Chinese Journal of Behavioral Medical Science [中国行为医学科学] 2005;14(7):634.

Wang 1999
Wang J, Wang Y, Yu J, Zhu Z. A cross-check analysis of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia. Journal of Taishan Medical College 1999;20(4):334-6.

Wang 2000a
Wang L, Wang Z. Risperidone versus clozapine treatment in first-episode psychosis. In: Proceedings of the 2nd International Conference on Early Psychosis; 2000 Mar 31 - Apr 2; New York, New York, USA. 2000.

Wang 2000c
Wang J, Zhao Q, Wang X. Controlled study on pituitary treatment of schizophrenia's negative symptom. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2000;12(4):195-7.

Wang 2000k
Wang S. Risperidone and clozapine treatment of schizophrenic patients influencing factors and side effects [维思通与氯氮平治疗精神分裂症疗效影响因素及副作用比较]. Hebei Mental Health 2000;13(1):12-4.

Wang 2001b
Wang X. Risperidone and clozapine treatment of schizophrenia [维思通与氯氮平治疗精神分裂症对照研究].

Acta Academiae Medicinae Suzhou [苏州医学院学报] 2001;21(3):310-3.

Wang 2001c
Wang S-L, Weng Y-Z, Huang S-Z, Han X-L, Li K-J. Relationship between therapeutic effect of risperidone, clozapine, chlorpromazine and pre-and post-treatment changes in glutamate level in patients with schizophrenia [抗精神病药治疗精神分裂症的疗效与血清谷氨酸含量变化的关系]. Chinese New Drugs Journal [中国新药杂志] 2001;10(2):102-4.

Wang 2001e
Wang J, Nan Z, Bai J. The relationship of schizophrenic cognitive function impairment with positive and negative symptoms. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2001;11(6):346-8.

Wang 2002g
Wang G, Chen Z, Wang H. Comparative study on quality of life of schizophrenics treated with risperidone or clozapine. Chinese Mental Health Journal [中国心理卫生杂志] 2002;16(3):200-2.

Wang 2002i
Wang R, Geng Y, Pan D, Zhang S. A comparative trial of efficacy of risperidone vs clozapine in treatment of refractory schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Chinese Journal of Pharmaco Epidemiology [药物流行病学杂志] 2002;11(5):230-1.
Wang R, Geng Y, Pan D. A comparative trial on the efficacy of risperidone and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2002;15(4):221-2.

Wang 2003o
王建军. Risperidone and clozapine combined sulpiride treatment of schizophrenia [利培酮与氯氮平合并舒必利治疗精神分裂症对照研究]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2003;16(4):234-5.

Wang 2004q
Wang S, Sun T, Zhang Y. Impact of risperidone and clozapine on blood glucose [维思通与氯氮平对血糖影响的对照研究]. International Chinese NeuroPsychiatry Medicine Journal 2004;5(1):28-9.

Wang 2005ai
王树阳, 刘忠, 边军, 徐建国. Risperidone on the quality of life in patients with schizophrenia [利培酮对精神分裂症患者生活质量的影响]. Nervous Diseases and Mental Health [神经疾病与精神卫生] 2005;5(2):153-4.

Wang 2005j
Wang C-H, Li Y, Ma J-D, Wang L-H, Pan M, Mu J-L. Comparison of cognitive function and p300 potentials in first-episode schizophrenia treated with risperidone and clozapine [利培酮及氯氮平對首發精神分裂癥患者認知功能及P300的影響]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2005;31(4):267-71.

Wang 2006b
Wang C, Li Y, Li Y. Comparative study on the life quality of first-episode schizophrenics treated with risperidone, clozapine and chlorpromazine [利培酮氯氮平氯丙嗪对首发精神分裂症患者生活质量的影响]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2006;12(2):87-9.
Wang C, Li Y, Pan M. A clinical study of risperidone, clozapine and chlorpromazine in patients with firstepisode schizophrenia [利培酮氯氨平氯丙嗪治疗首发精神分裂症临床研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2006;12(1):7-9.
Wang M, Lin Y, Liu K. Effects of clozapine and risperidone on the body weight and blood glucose in patients with schizophrenia [氯氮平和利培酮对精神分裂症患者体重和血糖的影响]. Chinese Journal of Health Psychology [中国健康心理学杂志] 2006;14(3):315-6.
Wang M. Clozapine and risperidone on schizophrenia body weight, blood glucose [氯氮平和利培酮对精神分裂症患者体重、血糖的影响]. Nervous Diseases and Mental Hygiene 2005;5(6):445-6.

Wang 2009e
汪卫华, 赵汉清, 王焕林, 崔庶, 汪广剑, 仲爱芳, et al. Antipsychotics on metabolism compared [Google Translate] [抗精神病药对代谢的影响比较]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2009;19(1):55-7.

Wang 2010af
王艳. Clinical comparison of clozapine and risperidone in schizophrenia blood [氯氮平与利培酮对精神分裂症血常规影响的临床对比]. Chinese Community Doctors [中国社区医师(医学专业)] 2010; 34:178.

Wang 2010f
王淑芳, 邢君. Risperidone and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia were compared [Google Translate] [利培酮和氯氮平治疗难治性精神分裂症的临床对照分析 []. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2010;22(16):2052-4.

Wang 2010z
王玲, 汤静. Comparison of the effects of risperidone and clozapine treatment on cognitive function in patients with schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗对精神分裂症患者认知功能影响的对照研究]. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2010;23(04):235-6.

Wang 2011b
王体宾, 孔德荣, 张岩滨, 李峥, 胡雄, 霍军, et al. Comparison of the effects of ziprasidone and clozapine, risperidone on lipid metabolism in patients with schizophrenia [齐拉西酮与氯氮平、利培酮对精神分裂症患者脂代谢影响的对照研究]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases [中国实用神经疾病杂志] 2011;14(12):1-3.

Wang 2011c
王振华. Comparison of risperidone and clozapine effect on blood glucose [比较利培酮与氯氮平对血糖的影响]. Seek Medical and Ask the Medicine [求医问药(下半月)] 2011;9(04):57.

Wang 2014bc
王水轮. 利培酮治疗难治性精神分裂症15例. 中国保健营养（下旬刊） 2014;2014(5):2823-4.

Wang 2015aj
王文芳. 利培酮联合碳酸锂治疗分裂情感性精神病的对照研究. 世界最新医学信息文摘 2015;15(94):96-7.

Wang 2015x
王炎. 不同抗精神病药物对精神分裂症患者血糖、血脂及甲状腺素水平的影响. 抗感染药学 2015;12(02):318-20.

Weng 1998
Weng Y. A controlled trial of risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenia. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 1998;8(2):83-5.

Wu 2001a
Wu T, Li Y, Li M. Efficacy of very low dosage of risperidone in the treatment of first-episode schizophrenia. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2001;11(3):152-4.

Wu 2004d
吴金凤, 李志刚. Risperidone and clozapine treatment of schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2004;16(4):213-4.

Wu 2015g
吴莉珍. 利培酮与氯氮平对精神分裂症患者体质量及糖脂代谢的影响. 临床心身疾病杂志 2015;21(2):6-8.

Wu 2016ad
吴艳鹏, 王丹阳. 氯氮平与利培酮对精神分裂症血常规影响的临床对比. 心理医生 2016;22(19):54-5.

Wu 2016q
吴琼芳, 成晓洁, 李凯, 喻芳, 张雷鸣. 不同抗精神病药物对精神分裂症患者甲状腺激素水平的影响. 江西医药 2016;51(12):1432-4.

Xiao 2000
肖晓梅 425006, 宋学纯 425006, 蒋华英 425006. Risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia

observed [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症对照观察]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2000;10(4):229.

Xiao 2015a
肖瑶. 利培酮与氯氮平治疗精神分裂症对照分析. 中外女性健康研究 2015; N/A (18):210.

Xie 2005
Xie BQ, Wang ZM, Han QL. A control study of risperidone and clozapine in the treatment the chronic schizophrenia [利培酮與氯氮平治療慢性精神分裂癥對照研究]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2005;18(2):76-7.

Xin 2001
Xin X, Du B, Zeng Z. A controlled clinical study of risperidone and low dose of clozapine in treating schizophrenia [利培酮合并小剂量氯氮平治疗精神分裂症32例]. Herald of Medicine [医药导报] [醫藥導報] 2001;20(8):501-2.

Xiong 2006
Xiong M. Risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia in control [利培酮与氯氮平治疗首发精神分裂症的对照观察]. Journal of the Youjiang Medical College for Nationalities 2006;(5):768-9.

Xu 2002c
许洪伟. A control study of risperidone and clozapine in the treatment the chronic schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗慢性精神分裂症对照研究]. 山东精神医 2005;18(2):76-7.

Xu 2004a
Xu JG. Control study of risperidone and clozapine impact on blood sugar [维思通与氯氮平对血糖影响的对照研究]. In: Proceedings of the 1st Chinese National Conference of Psycho-Neuroscience; 2004 Unknown Dates; Changsha, China. 2004:89.

Xu 2007a
Xu J-W, Shen X, Xu W-A. A controlled study of clozapine and risperidone in the treatment of schizophrenia [氯氮平和利培酮治疗精神分裂症患者的研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2007;19(17):707-8, 10.

Xue 2014
薛丹. 利培酮、氯氮平与氯丙嗪的疗效和不良反应及相关因素的研究. 中国实用医药 2014;9(13):156-7.

Yan 2002
严明, 吴宝庆. Risperdal controlled clinical study of chronic schizophrenia with clozapine treatment [维思通与氯氮平治疗慢性精神分裂症的临床对照研究]. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2002;14(6):350-1.

Yang 1998c
Yang Z, Xu H, Song Y. A controlled study of efficacy of risperidone and clozapine on treating schizophrenia whose predominant clinical features were negative symptoms. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 1998;11(3):151-2, 9.

Yang 2002e
Yang J. Clozapine, risperidone, and control of two drugs side effects observed [氯氮平、利培酮以及两药合用副反应的对照观察]. Hebei Mental Health 2002;15(2):66-9.

Yang 2004b
Yang B, Wang YD, Zhang L. Effects of clozapine, risperidone and haloperidol on plasma leptin in first-episode schizophrenic patients. Journal of the Fourth Military Medical University 2004;25(14):1323-5.

Yang 2004f
杨玲, 杨庆南, 侯永花, 刘涛, 严宏力. Impact of antipsychotic drugs on the electrocardiogram of children with

schizophrenia [抗精神病药物对精神分裂症患儿心电图的影响]. Journal of Applied Clinical Pediatrics [实用儿科临床杂志] 2004;19(12):1076-7.

Yang 2005b
Yang F-D, Li S-M, Zhang X-L, Li J, Tian Y-Y, Yao F-X, et al. A randomized, open label and parallel-control study for the treatment of refractory schizophrenia with risperidone and clozapine [利培酮和氯氮平治療難治性精神分裂癥的隨機對照研究]. Chinese New Drugs Journal [中国新药杂志] 2005;14(5):610-3.

Yang 2005e
Yang L, Li Z, Li Z. A controlled study of negative symptoms in schizophrenia treated with risperidone and clozapine [利培酮和氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症对照研究]. 中国医药卫生 2005;6(9):1-2.

Yang 2005h
Yang L, Li Z. A controlled study of negative symptoms in schizophrenia treated with risperidone and clozapine [利培酮和氯氮平治疗阴性症状为主的精神分裂症对照研究]. China Modern Medical and Clinical [中华现代医学与临床] 2005;2(4):38-41.

Yang 2010e
杨梅. Risperidone and Clozapine in the treatment of schizophrenia and the impact of p300 [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症的疗效及对p300的影响]. China Modern Doctor [中国现代医生] 2010;48(35):13-4.

Ye 2004a
Ye L, Feng R, Wang D. Contrast study of risperidone and clozapine in the treatment of chronic schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗慢性精神分裂症的对照研究]. International Chinese NeuroPsychiatry Medicine Journal 2004;5(2):91-2.

Yin 2004a
尹浩然, 方亚明, 黄若华, 杨小曲. Risperidone and clozapine in treatment of schizophrenia controlled clinical observation [利培酮与氯氮平治疗精神分裂症的临床对照观察 //]. China Medical Engineering [中国医学工程] 2004;12(3):87-8.

Yu 1999a
余国汉, 黄雄. Risperidone and clozapine treatment of refractory schizophrenia [利培酮和氯氮平治疗难治性精神分裂症对照观察]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 1999;25(6):366-7.

Yu 2012d
于信兵. Risperidone and clozapine treatment of aged women control study of 60 cases of schizophrenia [Google Translate] [利培酮与氯氮平治疗老年期女性精神分裂症的60例对照研究]. Medical Journal of Chinese Civil Administration [中国民康医学] 2012;24(09):1052-3.

Yuan 2002
袁国桢, 黄寅平, 李香. Antipsychotics on weight and blood glucose [抗精神病药对体重和血糖的影响]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2002;12(6):369-70.

Zeng 2015
曾荟宇. 阿立哌唑、利培酮和氯氮平治疗精神分裂症的临床效果分析. 中国医药科学 2015;5(07):86-9.

Zhan 2002
詹来英. Risperidone and clozapine for schizophrenia behavior change control analysis [利培酮与氯氮平对精神分裂症患者行为改变的对照分析]. Modern Rehabilitation [现代康复] 2002;6(19):2943.

Zhan 2014
占健, 张尧风, 刘长城, 张新风, 聂所成, 涂哲明, et al. 三种非典型抗精神病药对精神分裂症患者BDNF及认知功能的影响. 海峡药学 2014;26(5):71-3.

Zhang 1997c

Zhang C. A controlled study comparing risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 1997;7(2):74-5.

Zhang 2002k
Zhang Q. A comparison of cognitive function in the first-onset schizophrenia treated with risperidone and clozapine [利培酮与氯氮平对首发精神分裂症认知功能的影响]. Journal of Qiqihar Medical College [Qiqihar Yixueyuan Xuebao] [齊齊哈爾醫學院學報] 2002;23(8):852-3.

Zhang 2003i
张培新. Risperidone and clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia [维思通与氯氮平对精神分裂症阴性症状的疗效比较]. Journal of Nantong Medical 2003;23(4):465.

Zhang 2004m
Zhang JX. Randomized controlled study of risperidone and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia with depressive symptoms [利培酮和氯氮平治疗难治性精神分裂症伴抑郁症状的随机对照研究]. In: Proceedings of the 1st Chinese National Conference of Psycho-Neuroscience; 2004 Unknown Dates; Changsha, China. 2004:111-2.

Zhang 2005b
Zhang L-Y, Chen Y-F. Effects of antipsychotic drug on cognitive function in schizophrenia patients. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2005;15(1):21-2.

Zhang 2005i
Zhang J-X, Zhu F-Y, Shi X-M, Zhang X-M, Wei Li-H, Ji Z-F, et al. Controlled study of risperidone versus clozapine in treatment of refractory schizophrenia with depressive symptoms [利培酮和氯氮平治療伴抑郁癥狀的難治性精神分裂癥對照研究]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2005;15(4):201-2.

Zhang 2008o
Zhang W-M. Contrast study of treating schizophrenia by ziprasidone, clozapine and risperidone [齐拉西酮与氯氮平、利培酮治疗精神分裂症的对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2008;20(11):1122-4.

Zhang 2008y
张东卫, 甘景梨, 高存友, 段惠峰. A pilot study on the sexual hormones level of male patients with schizophrenia [抗精神病药物对男性精神分裂症患者性激素水平的影响]. Qianwei Journal of Medicine [实用医药杂志] 2008;25(9):1117-20.

Zhang 2015bn
张建勇. 长期服用精神科药物对糖脂代谢的影响因素分析及探讨. 中国社区医师 2015;31(17):58+60.

Zhang 2017c
张晓燕. 氯氮平对精神分裂症患者血清总胆汁酸及糖、脂代谢的影响. 海南医学院学报 2017; 23:1-5.

Zhao 2005e
趙長印, 張君, 湯慶軍. Controlled study of risperidone and clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia [利培酮與氯氮平治療精神分裂癥陰性癥狀對照研究]. Journal of Community Medicine [社区医学杂志] 2005;3(2):8-10.

Zhao 2012
Zhao Q, Kong D, Zhang X, Zhang Y, Hu H, Wang T, et al. Research on influnce of Ziprasidone and clozapine risperdal in treatment of patients with schizophrenia, blood drug concentration and lipid metabolism. Journal of Medical Forum 2012;33(8):12-5.

Zhao 2012j
赵新苗. Risperidone, clozapine influence on qt dispersion in patients with schizophrenia and in the prevention of sudden death in value [Google Translate] [利培酮、氯氮平对精神分裂症患者QT离散度的影响及其对猝死的预防价值]. Journal of Shanxi Medical College for Continuing Education [山西职工医学院学报]

2012;22(06):39-41.

Zhao 2013j
赵青霞, 李爱玲. Ziprasidone and clozapine, risperidone-controlled study in patients with serum concentration and lipid metabolism in schizophrenia [Google Translate] [齐拉西酮与氯氮平、利培酮治疗精神分裂症患者血药浓度与脂代谢的对照研究]. In: 第十二届全国中西医结合精神疾病学术会议. 2013:3.

Zheng 2001b
郑秀霞, 黄继辉, 黄周忠. Adverse controlled study of risperidone and clozapine treatment of schizophrenia [利培酮和氯氮平治疗精神分裂症副反应对照研究]. Strait Pharmaceutical Journal 2001;13(3):79-80.

Zheng 2003c
Zheng YJ, Wang GH, Cheng ZL. Effects of clozapine and risperidone on the glucose metabolism in firstepisode schizophrenic patients. Chinese Journal of Psychiatry 2003;36(4):207-10.

Zhou 2003i
周虎江, 朱毅平, 卢胜利. Clozapine treatment of schizophrenia drugs blood glucose changes control study [氯氮平等治疗精神分裂症药物血糖改变对照研究]. Liaoning Journal of Practical Diabetology 2003;11(1):21-2.

Zhou 2005c
Zhou B, Tang Y, Zhu L. Effects of risperidone vs clozapine on blood-lipid of first-episode schizophrenia. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2005;11(4):315-6.

Zhou 2010h
周秀芳. clozapine and risperidone in the treatment of schizophrenia clinical study [Google Translate] [氯氮平与利培酮治疗精神分裂症临床研究 []. China Foreign Medical Treatment [中外医疗] 2010; 24:117.

Zhou 2013l
周长凤. Controlled study of risperidone and clozapine in the treatment of female schizophrenia [Google Translate] [利培酮与氯氮平治疗女性精神分裂症的对照研究]. Medical Journal of Chinese Civil Administration [中国民康医学] 2013;25(22):19+39.

Zhou 2016k
周海平, 钟远惠, 李桂云, 付美华. 利培酮与氯氮平对精神分裂症患者糖脂代谢的影响. 临床心身疾病杂志 2016;22(1):4-6.

Zhou 2016l
周景方. 利培酮、氯氮平口崩片治疗精神分裂症疗效分析及不良反应对比. 海峡药学 2016;28(1):157-8.

Zhou 2016m
周建军, 秦性好. 利培酮治疗精神分裂症的不良反应观察及护理干预. 中国现代药物应用 2016;10(14):225-6.

Zhu 2002f
Zhu D. Risperidone and clozapine treatment episode schizophrenia [利培酮与氯氮平治疗首发精神分裂症对照分析]. Journal of Qiqihar Medical College [Qiqihar Yixueyuan Xuebao] [齊齊哈爾醫學院學報] 2002;23(5):503-4.

Zhu 2003
Zhu F, Lin R, Zhang J. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized controlled study [利培酮和氯氮平治療難治性精神分裂癥的隨機對照研究]. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2003;15(3):168-71.

Zhu 2003a
朱倩芸, 张绍文, 皮峻峰. Risperidone in the treatment of 15 cases of refractory schizophrenia [利培酮治疗难治性精神分裂症15例]. Herald of Medicine [医药导报] [醫藥導報] 2003;6(S1):13-4.

Zhu 2003b

朱毅平, 卢胜利. A study about blood lipid levels in schizophrenia patients treated with clozapine, chlorpromazine and risperidone [氯氮平、氯丙嗪和利培酮治疗精神分裂症脂类代谢的对照研究]. Chinese New Drugs Journal [中国新药杂志] 2003;12(3):212-4.

Zhu 2004

Zhu JP. Comparison of risperidone and clozapine on the electrocardiogram [利培酮与氯氮平对心电图影响的比较]. In: Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志]. Vol. 10. 2004:205-6.

Supplement 3. Characteristics of studies included

Azorin 2001

Methods	Allocation: randomly (balanced by country, with a block size of six). Blindness: double- blind, no further details. Duration: 12 weeks Design: prospective, double-blind, parallel-group study Country: France and Canada
Participants	Diagnosis: DSM-IV criteria for schizophrenia and poor previous treatment response (baseline score of at least 4 on CGI, at least 45 on BPRS (total score), and at least 4 on two or more of the four core symptoms (unusual thought content, hallucinations, conceptual disorganization, suspiciousness). N= 273 Age: aged 18–65 years; Mean age: 37.8±10.4(SD)CLO; 39.5±11.3(SD)RIS. Sex: 182 Male and 74 Female. Setting: 41 centres; in France (N=29) and Canada (N=12). History: mean duration ill: 13 years CLO and 15.5 years RIS, Nº of hospitalizations: 8 CLO and 7 RIS, nº of previous episodes: 6 CLO and 4 RIS. Excluded: Patients were excluded if they had a history of medical conditions or drug treatment that might put them at special risk or bias the assessment of their clinical or mental status (e.g., epilepsy requiring continuous treatment, active blood dyscrasias, leukopenia, chronic obstructive lung disease or pulmonary emphysema, cardiovascular disease or recent myocardial infarction, significantly impaired renal or hepatic function, active problems with urinary retention or narrow angle glaucoma, toxic psychosis, chemical dependence, or moderate to severe mental retardation).Those previously treated with clozapine or risperidone, patients likely to require continuous treatment with other psychotropic agents, anticholinergics, or drugs likely to lower white blood cell count, as were women of childbearing potential who were not practicing a medically approved form of birth control.
Interventions	1. Clozapine Fixed/flexible dose: Flexible Allowed dose range:200-900 mg/d Mean dose:642 mg/d(median of ITT) N=138 2. Risperidone Fixed/flexible dose: Flexible Allowed dose range:2-15mg/d Mean dose:9 mg/d (median of ITT) N=135
Outcomes	Death. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy. Global state: CGI. Mental state: PANSS total score, BPRS total score, PANSS positive and negative subscore. Adverse effects: at least one adverse effect, extrapyramidal side-effects, sleep disorders, seizures, weight gain, white blood cell count, and other miscellaneous.
Notes	None

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised (balanced by country, with a block size of six). No further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported

Blinding of participants and personnel Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, no further details
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported
Incomplete outcome data (Attrition bias	Unclear risk	Loss follow up were informed and theirs causes. ITT and LOCF analysis. Comment: ITT "considered patients randomly assigned with at least one post-dose BPRS evaluation"
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All prespecified outcomes were reported.
Other bias	Unclear risk	Study supported by a grant from Novartis Pharma S.A.

Bilder 2002

Methods	Allocation: randomised, no further details Blindness: double-blind, blinds raters Duration: 14 weeks Design: clinical trial, parallel Country: two centres in New York and two in North Carolina.
Participants	Diagnosis: Treatment-resistant schizophrenia (DSM-IV) (1. Persistent positive symptoms -hallucinations, delusions, or marked thought disorder) after at least 6 contiguous weeks of treatment, presently or documented in the past, with one or more typical antipsychotics at doses ≥600 mg/day of chlorpromazine; 2. a poor level of functioning over the past 2 years, defined by the lack of competitive employment or enrolment in an academic or vocational program andnot having age-expected interpersonal relations with someone outside the biological family of origin with whom ongoing regular contacts were maintained and to have have a baseline total score ≥60 on PANSS. N= 157 Age:18 to 60 years old, mean age: 40.8 ± 9.2 Sex: 133 males (84.7%) – 24 females (15.3%) Setting: inpatients History: mean duration of illness was 19.5 years (SD=8.4), and the mean number of hospitalizations was 10.5 (SD=8.3). Excluded: history of non response to clozapine, risperidone, or olanzapine, defined as an unambiguous lack of improvement despite a contiguous adequate trial of risperidone or olanzapine for at least 6 weeks, or clozapine for at least 14 weeks.
Interventions	1. Clozapine: flexible dose. Allowed dose range: 200-800 mg/day.Mean dose: 526.6 mg/day (at the end of the last six weeks). N=40. 2. Haloperidol: flexible dose. Allowed dose range: 10-30 mg/day. Mean dose: 25.7 mg/day (at the end of the last six weeks). N=37. 3. Olanzapine: flexible dose. Allowed dose range: 10-40 mg/day. Mean dose: 30.4 mg/day (at the end of the last six weeks). N=39. 4. Risperidone: flexible dose. Allowed dose range: 4-16 mg/day. Mean dose: 11.6 mg/day (at the end of the last six weeks). N=41

Outcomes	Global state: CGI Mental state: PANSS total, positive and negative subscores, BPRS total score. Cognitive functioning: Global Neurocognitive Score. Adverse effects: extrapyramidal effects (akathisia, dyskinesia, parkinsonism, use of antiparkinson medication, AIMS, Hillside Akathisia Scale, SAS), cardiac effects, weigh change, white blood cell count, salivation, sleep disorder and other miscellaneous. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy. Unable to use: Quality of life scale (no data). Cognitive functioning (PANSS cognitive subscore, at endpoint and change, was reported as factor score and the neurocognitive global score at endpoint was reported as Z-score, which didn't allow its use as comparator)
Notes	Study sponsored by Ely Lilly.

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised, no further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, no further details
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported
Incomplete outcome data (Attrition bias	Low risk	Causes of dropouts were reported. ITT and LOCF was done.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse effects partially reported "Spontaneously reported adverse events with an incidence of 5% in either treatment group or with a statistically significant difference (P < .05) between groups"
Other bias	High risk	The study was sponsored by Eli Lilly and company.

Bondolfi 1998

Methods	Allocation: randomised, no further details. Blindness: double blind Duration: 8 weeks Design: parallel clinical trial Country: Switzerland and France.

Participants	Diagnosis: DSM III-R criteria for chronic schizophrenia:(50 paranoid, 24 disorganized,7 undifferentiated,5 residual), resistant to or intolerant of conventional antipsychotics. Total score of 60 -120 on PANSS. N=86 N=86 Age:18-65 years, mean Age :37.25 years Gender: 61 male, 25 female. Setting: inpatient. History: age at first hospitalisation mean CLO=25.0, mean RIS=26.0, age at onset mean CLO=23.5, mean RIS=22.4. Exclusion: Women of reproductive age who were not using adequate contraception; pregnant or lactating woman, patients with epilepsy, other substantial organic or neurologic disease, or clinically relevant abnormal ECGs or laboratory test, patients with history of alcohol or drug abuse within the previous 12 months, and patients who had been in trials of investigational new drugs during the preceding 4 weeks.
Interventions	1. Clozapine: flexible dose. Allowed dose range: 150-400 mg/day.Mean dose: 291.2 mg/day. N=43. 2. Risperidone: flexible dose. Allowed dose range: 3-10 mg/day.Mean dose: 6.4 mg/day. N=43
Outcomes	Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy. Mental state: PANSS total score, PANSS positive and negative subscore. Adverse effects: cardiac effects (any significant cardiac effect), extrapyramidal side-effects (akinesia, dystonia, parkinsonism, use of antiparkinson medication), prolactin associated side-effects (sexual dysfunction), sedation, weight (as "weight gain" reported adverse event), white blood cell count.
Notes	None

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised, no further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double (double dummy protocol), no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	Low risk	Missing reported. ITT and LOCF analysis.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse events were reported always if they were reported by 5% or more of either treatment group.

Other bias	High risk	Study supported by a grant from industry of both study drugs. The study used low clozapine doses.

Breier 1999

Methods	Allocation: randomised, no further details Blindness: double blind, no further details Duration: 6 weeks Design: parallel group, randomised trial, single site Country: USA
Participants	Diagnosis: Patients met the DSM-IV criteria for chronic schizophrenia (clinical interview for DSM IIIR). Patients with partial response to neuroleptics was selectioned. N= 29 Age: 18 – 55 years (mean clozapine=37.7, mean risperidone=32.4). Gender: 19 male, 10 female. Setting: not reported. History: duration ill mean clozapine=13.9 years, mean risperidone=11.1 years, age at onset mean CLO=23.7, mean RIS=21.3 Exclusion: patienst with concurrent drug abuse, alcoholism, organic brain disorder, mental retardation, or a medical condition that contraindicates use of clozapine or risperidone.
Interventions	1. Clozapine: flexible dose. Allowed dose range: 200-600 mg/day.Mean dose: 403.6 mg/day. N=14. 2. Risperidone: flexible dose. Allowed dose range: 2-9 mg/day. Mean dose: 5.9 mg/day. N=15
Outcomes	Mental state: BPRS total score, PANSS positive and negative subscore. Adverse effects: extrapyramidal side-effects (use of antiparkinson medication, SAS), prolactin.
Notes	None

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised, no further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	High risk	Missing was not reported. Exclusion of 5 patients after randomisation. Not ITT analysis.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All prespecified outcomes were reported.
Other bias	Unclear risk	Quote: "Nineteen of the 29 patients underwent a drug-free period before random assignment" this could lead to performance bias. The author belongs to the pharmaceutical industry Eli Lilly & Co.

Ghaleiha 2011

Methods	Allocation: random, 1:1:1 ratio using a computer-generated code Blindness: double blind study Duration: 8 weeks Design: double blind study of parallel groups Country: Iran
Participants	Diagnosis: in the active phase of illness, and met DSM-IV-TR criteria for schizophrenia (American Psychiatric Association, 2000). Minimum score of 60 on the PANSS. N=51 Age: 20 to 45 years: CLO 37.12 (9.39 SD); RISP 32.06 (5.80 SD) Sex: 18 female and 33 males (CLO 11 male and 5 females; RISP 10 male and 6 female) Setting: inpatients History: Duration ill (years) clozapine: 7.77(5.85 SD) and risperidone: 7.95(6.01 SD). Exclusion: People with clinically significant organic and neurologic disorder, serious psychotic disorders other than schizophrenia. Pregnant or lactating women and women of reproductive age without adequate contraception.
Interventions	1. Clozapine Fixed dose: 300 mg/day Allowed dose range: n.i Mean dose: n.i N=17 2. Risperidone Fixed dose: 15 mg/day Allowed dose range: n.i. Mean dose: n.i. N=17
Outcomes	Leaving the study early (any reason). Mental state: PANSS total, positive and negative score.
Notes	None

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomised. "Patients were randomised to receive haloperidol or clozapine or risperidone in a 1:1:1 ratio using a computer-generated code."
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	Low risk	Three patients drop out the study, all for substance abuse (one in clozapine and one in risperidone group). ITT analysis was performed.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All prespecified outcomes were reported.
Other bias	Low risk	No other resource of bias was identified.

Heinrich 1994

Methods	Allocation: Random Blindness: Double-blind Duration: 28 days Design: Double-blinded, parallel-group, active control (clozapine), fixed dose, multicenter. Country: Germany
Participants	Diagnosis:(ICD-9) acute schizophrenia, disorganised, catatonic, paranoid, unspecified type. Schizoaffective psychosis, schizodominant type. N=59. Age: 19-65 years. Sex: 31 male and 28 female Setting: Inpatiens of the Hospital, Dusseldorf (Germany) History: n.i Excluded:First manifestation of schizophrenia before the age of 10; psychoses other than schizophrenia; early childhood brain damage; treatment with depot-neuroleptics < 4 weeks previously; lack of sufficient wash-out in patients treated with neuroleptics or tricyclic antidepressants before entry into the study; pregnancy, lactation; severe illness; haematological, hepatic or cardiovascular disorders; pulmonary embolus; closed-angle glaucoma; allergy or anamnesis of allergic reactions; anamnesis of hyperthermia due to anaesthetics or neuroleptics; alcoholism;addiction; delirium; acute alcohol or drug intoxication; inability to comply.
Interventions	1. Clozapine: fixed dose: 400 mg/day. N=20. 2. Risperidone: fixed dose: 4 mg/day. N=20. 3. Risperidone: fixed dose: 8 mg/day. N=19.
Outcomes	Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy. Global state: CGI. Mental state: BPRS total score, BPRS subscore. Adverse effects: at least one adverse effect, cardiac effects (pre terminal negative T-wave), extrapyramidal side-effects (extrapyramidal symptoms, use of antiparkinson medication, SAS), sedation.
Notes	**None**

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised, no further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Low risk	Double, risperidone and clozapine tablets were identical in appearance.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	Low risk	Causes of missing were reported. A drop out higher to the 40% was observed although ITT and LOCF analysis was applied.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	There was incomplete information about some adverse events as body weight, blood pressure, ECG. Adverse events considered only the most frequent spontaneously reported adverse experience.
Other bias	Low risk	No other resource of bias was identified.

MacGurk 2005

Methods	Allocation: Random Blindness: Double-blind Duration: 29 weeks Design: Randomized Double-blind Trial Country: USA (Hillside Hospital, University of California Los Angeles (UCLA), Western Psychiatric Institute and Clinic (WPIC).
Participants	Diagnosis: (DSM-IV) schizophrenia (n=93) or schizoaffective disorder (n=14), treatment resistance. N=107. Age: 18-60 years (mean=42 years). Gender: 84 male, 23 female. Setting: in- and outpatient. History: duration ill not reported, age at onset mean CLO=23 years, mean RIS= 22 years. Exclusion: people with prior treatment with clozapine or risperidone for 3 weeks or longer, history of poor medication compliance, dependence on drugs of abuse or alcohol within the past 6 months, and receipt of mood stabilizers or antidepressants that could not be discontinued.
Interventions	1. Clozapine: flexible dose. Allowed dose range: 500-800 mg/day.Mean dose: 456.7 mg/day. N=53. 2. Risperidone: flexible dose. Allowed dose range: 6-16 mg/day.Mean dose: 6.8 mg/day. N=54
Outcomes	Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy. Mental state: BPRS total score. Adverse effects: white blood cell count.
Notes	None

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised, stratified by "narrow" or "broad" inclusion criteria. No further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, "double-dummy" design.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	High risk	30/47 missing from clozapine and 32/50 risperidone. ITT was not performed.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All pre-specified outcomes were reported.
Other bias	Low risk	No other resource of bias was identified.

Mi 2008

Methods	Allocation: random Blindness: double blind Duration: 6 weeks Design: not reported Country: China

Participants	Diagnosis: (CCMD-2-R) Paranoid or Undifferentiated schizophrenia N=63 Age: 18-50 years old Sex:44 male and 19 female Setting: inpatients History: not reported Excluded: (1) Schizophrenia other than paranoid and undifferentiated types; (2) Patients with severe or unstable cerebral organic disease or severe physical disease; (3) Patients who are allergic or intolerant to clozapine or risperidone; (4) Patients with low white blood cells or patients with previous low blood cell levels caused by clozapine in routine examination.
Interventions	1. Clozapine Dose range 200-500mg/d, Mean dose (329.1 ±92.9) mg/ d. N=31 2. Risperidone Dose range 2.5-8mg/d, Mean dose (3.9 ±1.1) mg/ d. N=32
Outcomes	Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy. Mental state: PANSS total, positive and negative score. Cognitive functioning: Simple and completed Maze Test, Wisconsin Card Sorting Test (WCST).
Notes	None

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised, no further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double blind. No further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	Unclear risk	Losses to follow-up (3 out of 63 cases) were reported and the causes of drop-out. No ITT analysis. The low proportion of drop-out and not related to the intervention, which may suggest a low risk of bias. However, this assumption is not guaranteed without conducting appropriate, and the absence of ITT analysis and imputation methods analyses, could lead to a higher probability of risk of bias.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All pre-specified outcomes were reported.
Other bias	Low risk	No other resource of bias was identified.

Ren 2002

Methods	Allocation: random -ball drawing out of box. Blindness: double Duration: 12 weeks Design: Parallel group Country:China

Participants	Diagnosis: (CCMD - II - R) schizophrenia N=120 Age: mean clozapine=33.5 years, mean risperidone=35.4 years. Gender: not reported. Setting: outpatient. History duration ill:6.2 years CLO; 6.4 years RIS. Exclusion: Not reported.
Interventions	1. Clozapine Dose range 350±92mg/d N=60 2. Risperidone Dose range 3.2±0.6mg/d N=60
Outcomes	Mental state: PANSS positive and negative score. Cognitive functioning: Simple and completed Maze Test, WCST.
Notes	**None**

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Allocation: random, ball drawing out of a covered box.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No further details.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double blind. No further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Assessors were blinded. No further details.
Incomplete outcome data (Attrition bias	Unclear risk	Losses to follow-up were not stated.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All pre-specified outcomes were reported.
Other bias	Unclear risk	The allowed dose ranges were not indicated.

Zhang 1999

Methods	Allocation: random Blindness: double blinded Duration: 8 weeks Design: RCT Country: China
Participants	Diagnosis: (CCMD - II - R) schizophrenia, schizophrenia-like psychosis, BPRS ≥35 N=72 Age: 16-60y (27.88±9.18) Sex: 46 male and 26 female Setting: inpatients History: 1-252 months (53.27±67.64), age at onset not reported. Exclusion: not reported.

Interventions	1. Clozapine Dose range 150-525mg/d N=36 2. Risperidone Dose range 4-7mg/d N=36
Outcomes	Mental state: BPRS total score. Adverse effects: cardiac, extrapyramidal effects (akathisia, myotonia, tremor), seizures, weight gain, salivation problems, sleep disorders and other miscellaneous.
Notes	**None**

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomised, no further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double blind. No further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	Low risk	There were not losses to follow-up.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All prespecified outcomes were reported
Other bias	Low risk	No other sources of bias were identified.

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale
BPRS: Brief Psychiatric Rating. Scale
CCMD: Chinese Classification of Mental Disorders
CGI: Clinical Global Impression
CLO: clozapine
DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
ECG: Electrocardiogram
ITT: Intention to treat
LOCF: Last Observation Carried forward
PANSS: The Positive and Negative Syndrome Scale
RCT: randomized clinical trial
RIS: risperidone
SAS: Simpson-Angus Scale
SD: Standard Deviation

List of references associated to the included studies

Azorin 2001

Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Pere JJ, Giguere M, et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2001;158(8):1305-13.

Bilder 2002

Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, 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):1018-28.
Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. European Neuropsychopharmacology 2001;11(3):256.
Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. In: Proceedings of the International Congress on Schizophrenia Research; 2001 April 28 - May 2; Whistler, British Columbia, Canada. 2001.
Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophrenia Research 2002;53(3 Suppl 1):194.
Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, McEvoy J, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. Psychiatric Services 2001;52(11):1510-4.
Citrome LL, Volavka J, Czobor P, Nolan K, Lieberman JA, Lindenmayer J-P, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003.
Citrome LL, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer J-P, McEvoy JP, et al. Atypical antipsychotics and hostility in schizophrenia: A double-blind study. In: Proceedings of the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA. Marathon Multimedia, 2001.
Citrome LL, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer J-P, McEvoy JP, et al. Atypical antipsychotics and hostility in schizophrenia: a double-blind study. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEnvoy J, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. Journal of Clinical Psychopharmacology 2002;22(3):244-51.
De Luca V, Vincent JB, Muller DJ, Hwang R, Shinkai T, Volavka J, et al. Identification of a naturally occurring 21 bp deletion in alpha 2c noradrenergic receptor gene and cognitive correlates to antipsychotic treatment. Pharmacological Research 2005;51(4):381-4.
Hoptman MJ, Volavka J, Czobor P, Gerig G, Chakos M, Blocher J, et al. Aggression and quantitative MRI measures of caudate in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. Journal of NeuroPsychiatry and Clinical Neurosciences 2006;18(4):509-15.
Horowitz TL. Comparative neuropsychological effects of clozapine, risperidone, and haloperidol in treatmentrefractory schizophrenia. Dissertation 2000:134.
Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Citrome LL, Sheitman BB, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol in schizophrenia treated with atypicals. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome LL, Sheitman BB, et al. Effects of atypicals on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003.
Lindenmayer J-P, Czobor P, Yolayka J, Lieberman JA, McEvoy JP, Citrome LL, et al. Do atypicals change the syndrome profile in treatment-resistant schizophrenia? In: Proceedings of the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA. Marathon

Multimedia, 2001.
Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in schizophrenia patients treated with typical and atypical antipsychotics. International Journal of Neuropsychopharmacology 2002;5(Suppl 1): S169.
Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. American Journal of Psychiatry 2003;160(2):290-6.
Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, et al. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2004;65(4):551-6.
Lindenmayer JP, Volavka J, Lieberman JA, Citrome LL, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Do atypicals change the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia? In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Mohr P, Volavka J, Lieberman JA, Czobor P, McEnvoy J, Lindenmayer J-P, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in refractory schizophrenia. European Psychiatry 2000;15(Suppl 2):284S.
Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome LL, et al. Aggression and psychopathology in treatment-resistant inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Journal of Psychiatric Research 2005;39(1):109-15.
Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. Journal of Clinical Psychiatry 2004;65(1):57-61.
Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome LMJP, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. Journal of Clinical Psychopharmacology 2004;24(2):225-8.
Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy J, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in refractory schizophrenia. In: Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2000 Dec 10-14; San Juan, Puerto Rico. 2000.
Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy JP, et al. "Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder": erratum. American Journal of Psychiatry 2002;159(12):2132.
Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. American Journal of Psychiatry 2002;159(2):255-62.
Volavka J, Nolan KA, Kline L, Czobor P, Citrome L, Sheitman B, et al. Efficacy of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia and schizoaffective disorder assessed with nurses observation scale for inpatient evaluation. Schizophrenia Research 2005;76(1):127-9.

Bondolfi 1998

Bondolfi G, Baumann P, Dufour H. Treatment-resistant schizophrenia - clinical experience with new antipsychotics. European Neuropsychopharmacology 1996;6(Suppl 2): S21-5.
Bondolfi G, Baumann P, Patris M, May J, Billeter U, Dufour H, et al. A randomized double-bind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 1995;5(3):349.
Bondolfi G, Baumann P, Patris M, May JP, Billeter U, Dufour H. A randomised double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia. In: Proceedings of the 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1995 May 20-25; Miami, Florida, USA. 1995:185.
Bondolfi G, Baumann P, Patris M, May JP, Billeter U, Dufour H. A randomized double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia. In: Proceedings of the Workshop on Critical Issues in the Treatment of Schizophrenia; 1995 Mar 10-12; Florence, Italy. 1995:174-5.
Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, et al. Risperidone versus clozapine in treatmentresistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. American Journal of Psychiatry 1998;155(4):499-504.
Marder SR. Antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia. In: Marder SR, chairperson. Atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. I. Unique patient populations. Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59:259-65.

Meltzer HY. Risperidone and clozapine for treatment-resistant schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1999;156(7):1126-7.

Breier 1999

Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. American Journal of Psychiatry 1999;156(2):294-8.

Ghaleiha 2011

Ghaleiha A, Honarbakhsh N, Boroumand MA, Jafarinia M, Tabrizi M, Rezaei F, et al. Correlation of adenosinergic activity with superior efficacy of clozapine for treatment of chronic schizophrenia: A double blind randomised trial. Human Psychopharmacology 2011;26(2):120-4.

Heinrich 1994

Anonymous. Risperidone vs clozapine. Biological Therapies in Psychiatry 1994;17(12):47-8.
Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Hruschka H. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 1994;18(1):129-37.
Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, Kinzler E. Experimental comparison of the efficacy and compatibility of clozapine and risperidone in acute schizophrenia. Clinical Neuropharmacology 1992;15(Suppl 1 Pt B):375B.
Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, Kinzler E. Experimental comparison of the efficacy and compatibility of risperidone and clozapine in acute schizophrenia. In: Proceedings of the 17th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 1990 Sep 10-14; Kyoto, Japan. 1991:37-9.
Heinrich K. Risperidone versus clozapine in acute schizophrenia. In: Proceedings of the 1st International Risperidone Investigators' Meeting; 1992 Mar 9-10; Paris, France. 1992:27-8.
Klieser E, Kinzler E. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double-blind, randomised trial. Clinical Report 1991.
Klieser E, Lehmann E, Heinrich K. Risperidone in comparison with various treatments of schizophrenia. In: Kane JM////, editors(s). Serotonin in Antipsychotic Treatment. Mechanisms and Clinical Practice. New York, USA: Marcel Dekker Inc., 1996:331-43.
Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Wurthmann C, Heinrich K. Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology 1995;15(1 Suppl 1): S45-51.
Klieser E, Rappard F. Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with acute exacerbations of schizophrenia. European Psychiatry 1994;9(Suppl 1):154S.

MacGurk 2005

Bellack AS, Schooler NR, Marder SR, Kane JM, Brown CH, Yang Y. Do clozapine and risperidone affect social competence and problem solving? American Journal of Psychiatry 2004;161(2):364-7.
Chengappa KN. New antipsychotics-clinical trials and followup. CRISP Database (https://wwwcommons.cit.nih.gov/crisp/index.html Accessed 19th February 2001) 2001.
Marder SR, Schooler NR, Kane JM, Petrides G, Chengappa KN, Wirshing WC, et al. Tolerability of clozapine and risperidone during a twenty-nine-week trial. Schizophrenia Research 2003; 60:293-4.
McGurk SR, Carter C, Goldman R, Green MF, Marder SR, Xie H, et al. The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2005;162(5):1013-6.
McGurk SR, Goldman RS, Carter C, Green MF, Schooler N, Marder SR, et al. A double-blind comparison of clozapine and risperidone on spatial working memory in treatment-resistant schizophrenia. In: Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2000 Dec 10-14; San Juan, Puerto Rico. 2000.
McGurk SR, Goldman RS, Carter C, Green MF, Schooler R, Marder SR, et al. A double-blind comparison of clozapine and risperidone on spatial working memory in treatment resistant schizophrenia. Schizophrenia Research 2001;49(1-2 Suppl):238.

Schooler N, Marder S, Kane J, Chengappa KNR, Wirshing W, Umbricht D, et al. Clozapine and risperidone: a 29-week randomized clinical trial. Schizophrenia Research 1999;36(1-3):296.
Schooler NR, Marder SR, Chengappa KN, Petrides G, Ames D, Wirshing WC, et al. Clozapine and risperidone in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized double-blind comparison. Journal of Clinical Psychiatry 2016; 77:628-34.
Schooler NR, Marder SR, Kane JM, Wirshing WC, Chengappa KNR, Petrides G, et al. Clozapine and risperidone in moderately refractory schizophrenia: a six-month double-blind comparison. In: Proceedings of the 9th International Congress on Schizophrenia Research; 2003 Mar 29-Apr 2; Colorado Spings, Colorado, USA. Colorado Spings, Colorado, USA: Elsevier Science Bv, 2003:302.

Mi 2008

Mi G, Chen Z, Luan X. Effect of risperidone and clozapine on cognitive function in patients with schizophrenia using maze test and WSCT [迷宫测验与Wcst检测利培酮和氯氮平对精神分裂症患者认知功能的影响]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2008;21(6):425-8.

米国琳, 蒋燕敏, 栾习云, 陈忠, 陈彦方. A comparative study of P 300 potentials in schizophrenia treated with risperidone and clozapine [利培酮和氯氮平对精神分裂症患者p_ (300) 影响的随机对照研究]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2009;22(4):259-61.

Ren 2002

Ren Q, Lu Y. Comparison of quality of life of schizophrenic outpatients treated with risperdal or clozapine. Chinese Mental Health Journal [中国心理卫生杂志] 2002;16(3):198-9.

任清涛, 刘素贞, 马秀青. Double-blind controlled study of the impact of clozapine and risperidone on the quality of life of patients with schizophrenia [氯氮平与利培酮对精神分裂症病人生活质量影响的双盲对照研究]. Nervous Diseases and Mental Hygiene 2001;1(2):40.

任清涛, 路英智, 田明萍, 蔡大庆. Double-blind controlled study of the impact of clozapine and risperidone on the quality of life of patients with schizophrenia [氯氮平与利培酮对精神分裂症病人生活质量影响的双盲对照研究]. Chinese Mental Health Journal [中国心理卫生杂志] 2002;16(3):199.

Zhang 1999

张宝山, 刘宝泉, 尚风枝, 宋春爱, 黄车白, 张荣凤, et al. Risperdal and chlorine oxygen level treatment of schizophrenia, double-blind, controlled study [维思通与氯氧平治疗精神分裂症双盲对照研究]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 1999;12(2):7-9.

Anexo 5

Asenjo-Lobos et al. Comparative efficacy and safety of clozapine vs olanzapine in schizophrenia and related disorders: An updated systematic review

Supplement 1 : Study reason for exclusion	**P2 - P16**
Supplement 2 : Studies awaiting classification and ongoing studies	**P17 - P46**
Supplement 3 : Characteristics of studies included	**P47- P60**
Supplement 4 : List of references associated with the included studies	**P61 – P65**

Supplement 1. Study reason of exclusion

Agelink 2001 Allocation: not randomized.
Anon 2007 Participants: children.
Atmaca 2003 Blindness: single blind.
CATIE Allocation: not randomized for clozapine, blindness: Open trial.
CUtLASS-2 Design: not randomized clinical trial (Pragmatic study), blindness: single blind.
David 1999 Design: not randomized clinical trial, this study analyzed data from other studies.
de Haan 2008 Participants: schizophrenic with substance abuse.
de Luca 2005 Allocation: randomized, Outcomes: not of interest for this review, this study was part of study of Volavka 2002 (from Bilder 2001).
Fan 2010 Allocation: not randomized.
Fan 2012c Allocation: not randomized.
Fleming 1999 Design: not randomized clinical trial (fixed-crossover study), Blindness: single blind.
Gaertner 1999 Allocation: not randomized.
Gallinat 2001 Design: not randomized clinical trial.
Intersept 2003 Blindness: single blind.
Kumar 2003 Design: not randomized clinical trial, data from prospective study was analyzed.
Kumra 2008 Participants: children.
Lan 2012b Intervention: olanzapine vs risperidone.
Liu 2005f Intervention: haloperidol + clozapine vs risperidone + clozapine.
McEvoy 2006 Blindness: open label.
Meng 2007 Allocation: not randomized.
Mortimer 2001a Blindness: single blind.
Mulqueen 2000 Participants: children.
NCT00001656 Participants: children.
NCT00048828 Participants: children.
NCT00169065 Blindness: open label.
NCT00918021 Interventions: clozapine+ olanzapine.
NCT03510325 blindness: single blind
OPTiMiSE Blindness: open label.
Repo 2012 Intervention: clozapine vs clozapine + olanzapine
Richardson 1999 Design: not randomized, blindness: open label clozapine, olanzapine non respondent switch to clozapine
Schlogelhofer 2006 Participants: children.
Schuld 2000 Allocation: not randomized, blindness: single.
Sharma 2002a Allocation: not randomized.
Shaw 2006 Participants: children.
Sun 2013d Design: not randomized clinical trial (retrospective study).
Tamminga 1997b Intervention: sertindol vs haloperidol
Tiwari 2010 Outcomes: not of interest for this review.
Tollefson 1999 Design: not parallel study.
Tong 2010 Outcomes: not of interest for this review.
Uzun 2006 Allocation: not randomized.
Wang 2006p Participants: people with bipolar disorders.
Wang 2007w Participants: people with schizophrenia and mania.
Wang 2012au Allocation: not randomized.
Wang 2012bj Participants: children.
Wang 2015ci Interventions: Clozapine vs Clozapine + olanzapine + amisulpride
Wang 2016au Interventions: Olanzapine vs Olanzapine + Clozapine.
Wu 2006a Blindness: open trial
Yi 2012a Design: not randomized clinical trial (retrospective study), Interventions: olanzapine vs risperidone.
Zelaschi 2006 Design: not randomized clinical trial (naturalistic study), Blindness: open label.
Zhang 2005v Allocation: not randomized.
Zhang 2008q Blindness: open trial
Zhang 2008s Interventions: clozapine vs clozapine + olanzapine
Zhang 2009s Outcomes: not interest for this review.
Zhang 2010g Blindness: open trial.
Zhou 2009e Allocation: not randomized.
Zhou 2012f Allocation: not randomized.
Zhu 2016m Outcomes: not of interest.

References of the excluded studies

Agelink 2001

Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, et al. Effects of newer atypical

antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. Journal of Clinical Psychopharmacology 2001;21(1):8-13.

Anon 2007
Anonymous. Safety concerns prompt changes to study of drugs for early-onset schizophrenia. Brown University Child and Adolescent Psychopharmacology Update 2007;9(10):1, 6-7.

Atmaca 2003
Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. Journal of Clinical Psychiatry 2003;64(5):598-604.

CATIE
Addington D. Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. In: Proceedings of the 164th Annual General Meeting of the American Psychiatric Association; 2011 May 14-18; Honolulu, Hawaii. 2011.
Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Impact of the second generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2011;72(1):75-80.
Adkins DE, Khachane AN, McClay JL, Aberg K, Bukszar J, Sullivan PF, et al. Snp-based analysis of neuroactive ligand-receptor interaction pathways implicate pge2 as a novel mediator of antipsychotic treatment response: Data from the CATIE study. Schizophrenia Research 2012;135(1-3):200-1.
Adkins DE, Souza RP, Aberg K, Clark SL, McClay JL, Sullivan PF, et al. Genotype-Based Ancestral Background Consistently Predicts Efficacy and Side Effects across Treatments in CATIE and STAR*D. PLoS One 2013;8(2): e55239.
Ahmed A, Dodell-Feder D, Ilnicki A, Marino B. Investigating heterogeneity in response to antipsychotic treatment in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2016;41: S575.
Alkelai A, Greenbaum L, Rigbi A, Kanyas K, Lerer B. Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. Psychopharmacology 2009;206(3):491-9.
Anonymous. A new comparison of antipsychotic drugs. Harvard Mental Health Letter 2006;22(7):7.
Anonymous. Comparison of drugs in patients with schizophrenia. Tagliche Praxis 2006;47(1):137-9.
Anonymous. Newer antipsychotics similar to older agents. Journal of Family Practice 2005;54(12):1026.
Arnold JG, Miller AL, Canive JM, Rosenheck RA, Swartz MS, Mintz J. Comparison of outcomes for African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites in the CATIE study. Psychiatric Services 2013;64(6):570-8.
Bahorik AL. The longitudinal impact of intrinsic motivation on substance use severity in schizophrenia and its patterns in men and women. Dissertation 2016;77(2-B E).
Berkowitz RL, Patel U, Ni Q, Parks JJ, Docherty JP. The impact of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) on prescribing practices: An analysis of data from a large midwestern state. Journal of Clinical Psychiatry 2012;73(4):498-503.
Bick P, Knoesen N, Castle D. Clinical implications of the CATIE schizophrenia trials: day-to-day management lessons for Australasian psychiatrists. Australasian Psychiatry 2007;15(6):465-9.
Bornheimer LA. Factors involved in suicidal behavior among adults diagnosed with schizophrenia: A secondary analysis of data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). Dissertation 2016:147.
Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, et al. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. Pharmacogenomics Journal 2016;16(4):352-6.
Butler EL, Laber EB, Davis SM, Kosorok MR. Incorporating Patient Preferences into Estimation of Optimal Individualized Treatment Rules. Biometrics 2018;74(1):18-26.
Caroff SN, Davis VG, Miller del D, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, et al. Treatment outcomes of patients with tardive dyskinesia and chronic schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2011;72(3):295-303.
Carpenter WT. Schizophrenia: risperidone and olanzapine increase time to discontinuation compared with quetiapine and ziprasidone. Evidence-Based Mental Health 2006;9(4):106.
Chakos M, Patel JK, Rosenheck R, Glick ID, Hammer MB, Tapp A, et al. Concomitant psychotropic medication use during treatment of schizophrenia patients: Longitudinal results from the CATIE study. Clinical Schizophrenia and Related Psychoses 2011;5(3):124-34.
Chwastiak LA, Rosenheck RA, McEvoy JP, Stroup TS, Swartz MS, Davis SM, et al. The impact of obesity on health care costs among persons with schizophrenia. General Hospital Psychiatry 2009;31(1):1-7.
Clark SL, Adkins DE, Van den Oord EJCG. Analysis of efficacy and side effects in CATIE demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine. Schizophrenia Research 2011;132(2-3):114-20.
Covell NH. Antipsychotic medications do not differ substantially in ability to reduce violent behaviour in people with schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2009;12(1):13.
Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. European

Neuropsychopharmacology 2015; In Press.
Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. Schizophrenia Research 2008;105(1-3):175-87.
Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'Italien G J, Sennfalt K, Baardewijk M. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK. Current Medical Research and Opinion 2008;24(11):3275-85.
Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'Italien GJ, Sennfalt K, Pugner K, et al. Cost-effectiveness of aripiprazole for the management of schizophrenia in the United Kingdom. Value in Health 2008;11: A119.
Davis SM, Koch GG, Davis CE, LaVange LM. Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome-driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):73-80.
Davis SM, Stroup TS, Koch GG, Davis CE, Rosenheck RA, Lieberman JA. Time to all-cause treatment discontinuation as the primary outcome in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia study. Statistics in Biopharmaceutical Research 2011;3(2):253-65.
DeLisi LE, Nasrallah HA. The CATIE schizophrenia effectiveness trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):5-6.
Dunayevich E, Chen CY, Marder SR, Rabinowitz J. Restrictive symptomatic inclusion criteria create barriers to clinical research in schizophrenia negative symptoms: an analysis of the CATIE dataset. European Neuropsychopharmacology 2014;24(10):1615-21.
Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. American Journal of Psychiatry 2006;163(12):2090-5.
Fagiolini A, Goracci A. The long term--maximising potential for rehabilitation in patients with schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2007;17(Suppl 2): S123-S9.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Lee J, Remington G. Clinical and functional outcomes in people with schizophrenia with a high sense of well-being. Journal of Nervous and Mental Disease 2015;203(3):187-93.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: data from the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;151(1-3):203-8.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Effect of antipsychotic medication on overall life satisfaction among individuals with chronic schizophrenia: Findings from the NIMH CATIE study. European Neuropsychopharmacology 2014; In Press.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Life satisfaction among individuals with schizophrenia in the clinical antipsychotic trial of intervention effectiveness (CATIE) study. American Journal of Psychiatry 2013;170(9):1061-2.
Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. European Psychiatry 2014;29(7):449-55.
Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2014;130(4):290-9.
Fervaha G, Remington G. Validation of an abbreviated quality of life scale for schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2013;23(9):1072-7.
Fervaha G, Takeuchi H, Agid O, Lee J, Foussias G, Remington G. Determinants of patient-rated and clinician-rated illness severity in schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2015;76(7):924-30.
Gao L, Khan A, Lucic L, Rothman B. Use of reliable change index to evaluate clinical significance in the positive and negative syndrome scale (panss): A CATIE analysis. Schizophrenia Research 2014;153(Suppl. 1): S265.
Glazer WM, Conley RR, Citrome L. Are we treating schizophrenia effectively? Understanding the primary outcomes of the CATIE study. CNS Spectrums 2006;11(Suppl 10):1-11.
Glick HA, Li P, Harvey PD. The relationship between Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) schizophrenia severity scores and risk for hospitalization: an analysis of the CATIE Schizophrenia Trial. Schizophrenia Research 2015;166(1-3):110-4.
Glick ID, Stekoll AH, Hays S. The role of the family and improvement in treatment maintenance, adherence, and outcome for schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology 2011;31(1):82-5.
Goldstein D. The genetics and pharmacogenetics of neurocognition in patients with schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2007;33(2):299.
Greenberg G, Rosenheck RA, Erickson SK, Desai RA, Stefanovics EA, Swartz M, et al. Criminal justice system involvement among people with schizophrenia. Community mental health journal 2011;47(6):727-36.
Gutierrez-Suela F. Selection of antipsychotic drugs in a psychiatric hospital based on the results of CATIE study [Seleccion de antipsicoticos en un hospital psiquiatrico basada en los resultados del estudio CATIE]. Farmacia Hospitalaria 2008;32(2):83-90.
Haddad PM, Dursun S. Selecting antipsychotics in schizophrenia: lessons from CATIE. Journal of Psychopharmacology 2006;20(3):332-4.
Heinrichs RW. Cognitive improvement in response to antipsychotic drugs: neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Archives of General

Psychiatry 2007;64(6):631-2.
Heres S, Kissling W, Leucht S. Different antipsychotics produce similar, small improvements in psychosocial functioning at one year in people with schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2007;10(4):112.
Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2011;128(1-3):166-70.
Hermes E, Rosenheck R. Choice of randomization to clozapine versus other second generation antipsychotics in the CATIE schizophrenia trial. Journal of Psychopharmacology 2012;26(9):1194-200.
Hermes E, Rosenheck R. Predictors of antipsychotic dose changes in the CATIE schizophrenia trial. Psychiatry Research 2012;199(1):1-7.
Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, Rosenheck RA. Minimum clinically important difference in the positive and negative syndrome scale with data from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE). Journal of Clinical Psychiatry 2012;73(4):526-32.
Hill SK, Sweeney JA, Hamer RM, Keefe RS, Perkins DO, Gu H, et al. Efficiency of the CATIE and BACS neuropsychological batteries in assessing cognitive effects of antipsychotic treatments in schizophrenia. Journal of the International Neuropsychological Society 2008;14(2):209-21.
Jackson J. Diagnostics for informative censoring: Application to antipsychotic trials with high dropout rates. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2018;27(Supplement 2):7-8.
Jakubovski E, Carlson JP, Bloch MH. Prognostic subgroups for remission, response, and treatment continuation in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) trial. Journal of Clinical Psychiatry 2015;76(11):1535-45.
Jenkins A, Apud JA, Zhang F, Decot H, Weinberger DR, Law AJ. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2014;39(9):2170-8.
Jenkins Aaron Apud Jose A, Zhang Fengyu Decot Heather Weinberger Daniel R, Law Amanda J. Identification of candidate single-nucleotide polymorphism in NRXNI related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2014;39(9):2170-8.
Jin Y, Pollock BG, Coley K, Miller D, Marder SR, Florian J, et al. Population pharmacokinetics of perphenazine in schizophrenia patients from CATIE: impact of race and smoking. Journal of Clinical Pharmacology 2010;50(1):73-80.
Johnson KL, Desmarais SL, Swartz MS, Van Dorn RA. Latent class analysis of discordance between results of drug use assessments in the CATIE data. Schizophrenia Research 2015;161(2-3):434-8.
Keefe R, Bilder RM, Harvey PD, Davis S, Palmer B, McEvoy JP, et al. Baseline neurocognitive assessment of 1364 patients with schizophrenia in the clinical antipsychotic trials for intervention effectiveness (CATIE) project. Schizophrenia Bulletin 2005; 31:361-2.
Keefe R. Neurocognitive efficacy in patients with chronic schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2006;16(Suppl 4): S577.
Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2006;31(9):2033-46.
Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Archives of General Psychiatry 2007;64(6):633-47.
Keefe RSE, Mohs RC, Bilder RM, Harvey PD, Green MF, Meltzer HY, et al. Neurocognitive assessment in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):45-55.
Kerfoot KE, Rosenheck RA, Petrakis IL, Swartz MS, Keefe RS, McEvoy JP, et al. Substance use and schizophrenia: Adverse correlates in the CATIE study sample. Schizophrenia Research 2011;132(2-3):177-82.
Kryszak D, Choudhary S, Eaton WW, Gregory PE, Cascella NG, Fasano A. Elevated levels of neuronal tissue transglutaminase (TTG)6 in aga-iga positive schizophrenic subjects. Gastroenterology 2012;142(5, Suppl. 1):S-17.
Lane C, Ranganathan M. Effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: CATIE phase 1. In: Bhalla, Ish P [Ed]. Vol. 50. Oxford University Press, 2018:253-9.
Lee BS, McIntyre RS, Gentle JE, Park NS, Chiriboga DA, Lee Y, et al. A computational algorithm for personalized medicine in schizophrenia. Schizophrenia research 2018; 192:131-6.
Leiderman EA. Effectiveness trials in chronic schizophrenic patients: CATIE. What can we learn? [Estudio de efectividad en pacientes con esquizofrenia cronica: CATIE. inverted question markQue podemos aprender?]. Vertex 2009;20(84):129-35.
Levine S Z, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries D E, Lawson A H. Comparing symptom response among antipsychotic medications in CATIE. Journal of Clinical Psychopharmacology 2013; 33:123-6.
Levine SZ, Ascher-Svanum H, Faries DE, Lawson AH, Rabinowitz J. Comparing symptom response among antipsychotic medications in CATIE. Schizophrenia Research 2012;136: S253-4.
Levine SZ, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries D, Lawson T. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: Evidence from the CATIE study. Value in Health 2011;14(7): A287.
Levine SZ, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries DE, Lawson AH. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: Evidence from

the CATIE study. Schizophrenia Research 2011;133(1-3):42-6.
Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D, Lawson AH, Ascher-Svanum H. Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2012;137(1-3):141-6.
Lieberman J, McEnvoy J, Stroup S. Protocol: comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia: revised in response to DSMB comments. National Institute of Mental Health 2000.
Lieberman J, McEvoy J, Stroup S. Trial design summary: comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia: draft. Protocol 2002.
Lieberman J, McEvoy J, Stroup S. Trial design summary: comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia: draft. Protocol 2002.
Lieberman JA, Schneider LS, McEroy J, Pariot P, Stroup S, Adiao J, et al. Effectiveness trials of antipsychotic drugs. In: Proceedings of the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA. Marathon Multimedia, 2001.
Lieberman JA, Schneider LS, McEroy J, Pariot P, Stroup S, Adiao J, et al. Effectiveness trials of antipsychotic drugs. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Keefe R, Perkins DO, et al. CATIE trial results. European Neuropsychopharmacology 2006;16(Suppl 4): S184.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Dr. Lieberman and colleagues reply. American Journal of Psychiatry 2006;163(3):555-6.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England Journal of Medicine 2005;353(12):1209-23.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: primary efficacy and safety outcomes of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1): S32.
Lieberman JA, Stroup TS. Schizophrenia, VI: Treatments. American Journal of Psychiatry 2003;160(10):1748.
Lieberman JA. Research gaps and current research initiatives to improve the treatment of schizophrenia. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003.
Lin LA, Rosenheck R, Sugar C, Zbrozek A. Comparing Antipsychotic Treatments for Schizophrenia: A Health State Approach. Psychiatric Quarterly 2015;86(1):107-21.
Lin LA. Comparing antipsychotic treatments for schizophrenia: A health state approach. Dissertation 2012;73(2-B):863.
Liu Q, Jamba M, Patrick C, III, Padmanabhan S, Brennan MD. Targeted pharmacogenetic analysis of antipsychotic response in the CATIE study. Pharmacogenomics 2012;13(11):1227-37.
McEvoy JP, Stroup TS, Lieberman JA. Effectiveness and efficacy: staying on treatment and symptom reduction. In: T Scott Stroup // Jeffrey A Lieberman, editors(s). Antipsychotic Trials in Schizophrenia: The CATIE Project. Cambridge: Cambridge University Press, 2010:39-56.
McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: A cost-effectiveness analysis. Journal of Evaluation in Clinical Practice 2010;16(4):744-55.
Melkote R, Singh A, Vermeulen A, Remmerie B, Savitz A. Relationship between antipsychotic blood levels and treatment failure during the CATIE study. Biological Psychiatry 2017;81(10 Suppl 1): S350.
Melkote R, Singh A, Vermeulen A, Remmerie B, Savitz A. Relationship between antipsychotic blood levels and treatment failure during the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. Schizophrenia research 2018; 201:324-8.
Meltzer HY, Bobo WV. Interpreting the efficacy findings in the CATIE Study: what clinicians should know. CNS Spectrums 2006;11(Suppl 7):14-24.
Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. Schizophrenia Research 2008;101(1-3):273-86.
Meyer JM, Davis VG, McEvoy JP, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Impact of antipsychotic treatment on nonfasting triglycerides in the CATIE schizophrenia trial phase 1. Schizophrenia Research 2008;103(1-3):104-9.
Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. Biological Psychiatry 2009;66(11):1013-22.
Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophrenia Research 2005;80(1):9-18.
Meyer JM. Antipsychotics and metabolics in the post-CATIE era. Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment 2010; 2010:23-42.

Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomized trial. British Journal of Psychiatry 2008;193(4):279-88.
Miller DD, McEvoy JP, Davis SM, Caroff SN, Saltz BL, Chakos MH, et al. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):33-43.
Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2009;35(2):336-46.
Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2008;165(8):978-87.
Mohamed S, Rosenheck RA, Lin H, Swartz M, McEvoy J, Stroup S. Randomized Trial of the Effect of Four Second-Generation Antipsychotics and One First-Generation Antipsychotic on Cigarette Smoking, Alcohol, and Drug Use in Chronic Schizophrenia. Journal of Nervous and Mental Disease 2015;203(7):486-92.
Mori N, McEvoy JP, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and the metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. Schizophrenia Research 2015;169(1-3):30-5.
Moriguchi S, Bies R R, Remington G, Suzuki T, Mamo D C, Watanabe K, et al. Estimated dopamine D (2) receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. Journal of Clinical Psychopharmacology 2013;33(5):682-5.
NCT00014001. Comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia (CATIE schizophrenia trial). https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2001.
Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS drugs 2009;23(8):649-59.
Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F, et al. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data. Schizophrenia Research 2015;161(2-3):429-33.
Nasrallah HA, Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Davis SM. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Bulletin 2009;35(Suppl 1):37.
Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. CNS Spectrums 2006;11(7 Suppl 7):32-9.
Olfson M, Ascher-Svanum H, Faries DE, Marcus SC. Predicting psychiatric hospital admission among adults with schizophrenia. Psychiatric Services 2011;62(10):1138-45.
Ostergaard SD, Foldager L, Mors O, Bech P, Correll C. The validity and sensitivity of PANSS-6 in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) study. Neuropsychopharmacology 2016;41: S419.
Ostergaard SD, Foldager L, Mors O, Bech P, Correll CU. The Validity and Sensitivity of PANSS-6 in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Study. Schizophrenia bulletin 2018;44(2):453-62.
Park T, Kuntz KM. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. Value in Health 2014;17(4):310-9.
Pathak S, Jiang Y, DiPetrillo L, Todtenkopf M, Liu Y, Silverman B, et al. Schizophrenia with history of alcohol use disorder suffers a worse course of psychosis: Results from NIMH CATIE study analyses. Neuropsychopharmacology 2016;41: S247-8.
Penn DL, Keefe RSE, Davis SM, Meyer PS, Perkins DO, Losardo D, et al. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Schizophrenia Research 2009;115(1):17-23.
Perlick DA, Rosenheck RA, Kaczynski R, Swartz MS, Canive JM, Lieberman JA. Impact of antipsychotic medication on family burden in schizophrenia: longitudinal results of CATIE trial. Schizophrenia Research 2010;116(2-3):118-25.
Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data. Schizophrenia Research 2012;137(1-3):147-50.
Ramsey T L, Liu Q, Massey B W, Brennan M D. Genotypic variation in the SV2C gene impacts response to atypical antipsychotics the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;149(1-3):21-5.
Ramsey TL, Brennan MD. Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) haplotypes correlate with altered response to multiple antipsychotics in the CATIE trial. Schizophrenia Research 2014;160(1-3):73-9.
Resnick SG, Rosenheck RA, Canive JM, De Souza C, Stroup TS, McEvoy J, et al. Employment outcomes in a randomized trial of second-generation antipsychotics and perphenazine in the treatment of individuals with schizophrenia. Journal of Behavioral Health Services and Research 2008;35(2):215-25.
Rosenheck R, Lin H. Noninferiority of perphenazine vs. three second-generation antipsychotics in chronic schizophrenia. The Journal of nervous and mental disease 2014;202(1):18-24.
Rosenheck R, Swartz M, McEvoy J, Stroup TS, Davis S, Keefe RS, et al. Second-generation antipsychotics: Reviewing the cost-effectiveness component of the CATIE trial. Expert Review of Pharmacoeconomics and

Outcomes Research 2007;7(2):103-11.
Rosenheck RA, Davis S, Covell N, Essock S, Swartz M, Stroup S, et al. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial. Schizophrenia Research 2009;107(1):22-9.
Rosenheck RA, Davis VG, Davis SM, Stroup S, McEvoy J, Swartz M, et al. Can a nonequivalent choice of dosing regimen biases the results of flexible dose double blind trials? The CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2009;113(1):12-8.
Rosenheck RA. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1): S32.
Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, Keefe RSE, Rajji TK, Suzuki T, et al. Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: Analysis of the CATIE data. Schizophrenia Bulletin 2013;39(3):564-74.
Schulte PFJ, De Haan L. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. Tijdschrift Voor Psychiatrie 2006;48(3):243-4.
Shortreed SM, Moodie EE. Estimating the optimal dynamic antipsychotic treatment regime: Evidence from the sequential multiple assignment randomized CATIE Schizophrenia Study. Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied statistics 2012;61(4):577-99.
Stefanovics EA, Krystal JH, Rosenheck RA. Symptom structure and severity: a comparison of responses to the positive and negative syndrome scale (PANSS) between patients with PTSD or schizophrenia. Comprehensive Psychiatry 2014;55(4):887-95.
Stroup S, Appelbaum P, Swartz M, Patel M, Davis S, Jeste D, et al. Decision-making capacity for research participation among individuals in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):1-8.
Stroup S. CATIE's Data Repository. Personal Communicatation 2018.
Stroup TS, Appelbaum PS, Gu H, Hays S, Swartz MS, Keefe RS, et al. Longitudinal consent-related abilities among research participants with schizophrenia: Results from the CATIE study. Schizophrenia Research 2011;130(1-3):47-52.
Stroup TS, CATIE SG. Statistical methods and analytic plan. CATIE Protocol 2005.
Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RSE, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2009;107(1):1-12.
Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, 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):611-22.
Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):15-31.
Stroup TS. Baseline decision making capacity in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2004;67(1):209.
Stroup TS. Comparison of ziprasidone versus other atypical drugs in prospectively defined, unresponsive patients. In: Proceedings of the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto, Canada. 2006.
Sullivan P, David G. Pharmacogenetic studies in CATIE, a large randomized clinical trial for schizophrenia. American Journal of Medical Genetics 2006;141B (7):707.
Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY, van den Oord E, Perkins D, Stroup TS, et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. [Erratum appears in Mol Psychiatry. 2009 Dec;14(12):1144]. Molecular Psychiatry 2008;13(6):570-84.
Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. British Journal of Psychiatry 2008;193(1):37-43.
Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, Davis SM, Capuano G, Rosenheck RA, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. American Journal of Psychiatry 2007;164(3):428-36.
Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, McEvoy JP, Nieri JM, Haak DC. Assessing clinical and functional outcomes in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):33-43.
Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RSE, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. Psychiatric Services 2008;59(5):500-6.
Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reimherr F, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. Schizophrenia Research 2008;100(1-3):39-52.
Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Effectiveness of different dosing regimens of risperidone and olanzapine in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2015;25(3):295-302.
Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Impact of once-versus twice-daily risperidone and olanzapine dosing on clinical outcomes: Findings from the CATIE schizophrenia study. International Journal of Neuropsychopharmacology 2014; 17:110-1.
Takeuchi H, Fervaha G, Remington G. Effect of Antipsychotic Dosing Regimen on Neurocognition in Schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology 2015;35(6):728-30.
Takeuchi H, Fervaha G, Uchida H, Suzuki T, Bies R R, Gronte D, et al. Impact of once- versus twice-daily

perphenazine dosing on clinical outcomes: an analysis of the CATIE data. Journal of Clinical Psychiatry 2014;75(5):506-11.
Takeuchi H, Suzuki T, Bies RR, Remington G, Mamo DC, Pollock BG, et al. Estimated dopamine D2 receptor occupancy from plasma concentrations of atypical antipsychotics and subjective experience/drug attitude in schizophrenia: An analysis of the CATIE data. Schizophrenia Research 2013;150(2-3):373-9.
Takeuchi H. Optimal Antipsychotic Dose and Dosing Interval in the Treatment of Schizophrenia. Seishin Shinkeigaku Zasshi [Psychiatria et neurologia Japonica] 2015;117(7):562-7.
Tiwari Arun K, Brandl Eva J, Zai Clement C, Goncalves Vanessa F, Chowdhury Nabilah I, Freeman Natalie Lieberman Jeffrey A, et al. Association of Orexin Receptor Polymorphisms with Antipsychotic-induced Weight Gain. Biological Psychiatry 2015;77(9, Suppl. S):400S.
Tsai H-T, Caroff SN, Miller DD, McEvoy J, Lieberman JA, North KE, et al. A candidate gene study of tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial. American Journal of Medical Genetics 2010;153B (1):336-40.
Tsuboi T, Bies R R, Suzuki T, Mamo D C, Pollock B G, Graff-Guerrero A, et al. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry 2013; 45:178-82.
Valeri L, Bellavia A, Centorrino F, Jackson J, Fitzmaurice G. Explaining comparative efficacy of antipsychotic medications: A causal mediation approach. Biological Psychiatry 2017;81(10 Suppl 1): S34.
Van Dorn R A, Desmarais S L, Tueller S J, Jolley J M, Johnson K L, Swartz M S. Drug and alcohol trajectories among adults with schizophrenia: data from the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;148(1-3):126-9.
Van Dorn RA, Desmarais SL, Young MS, Lee B, Swartz MS. Longitudinal substance uses trajectories for persons with schizophrenia. Schizophrenia Research 2012;136: S372.
Van Dorn Richard A, Desmarais Sarah L, Young MS, Sellers Brian G, Swartz Marvin S. Assessing illicit drug use among adults with schizophrenia. Psychiatry Research 2012; 200:228-36.
Volavka J, Czobor P, Citrome L, Van Dorn RA. Effectiveness of antipsychotic drugs against hostility in patients with schizophrenia in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. CNS Spectrums 2014;19(5):374-81.
Volavka J, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Czobor P. Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies. European Psychiatry 2016; 31:13-9.
Wessels AM, Bies RR, Pollock BG, Schneider LS, Lieberman JA, Stroup S, et al. Population pharmacokinetic modeling of ziprasidone in patients with schizophrenia from the CATIE study. Journal of Clinical Pharmacology 2011;51(11):1587-91.
Wiste A, McGrath LM, Lee PH, Smoller JW. Genome-wide association study of smoking behavior among schizophrenics: Preliminary results. Biological Psychiatry 2011;69(9 Suppl S):250-1.
Witt K, Hawton K, Fazel S. The relationship between suicide and violence in schizophrenia: analysis of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) dataset. Schizophrenia Research 2014;154(1-3):61-7.
Yavorsky C, Opler M G, Khan A, Lucic L, Rothman B, Jovic S. Rescaling the positive and negative syndrome scale (PAN SS): Effects on percent change from baseline. Schizophrenia Bulletin 2013;39: S358.
Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, Yang S, Dickerson FB. Serological evidence of exposure to herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. Schizophrenia Research 2011;128(1-3):61-5.
Yoshida K, Bies RR, Suzuki T, Remington G, Pollock BG, Mizuno Y, et al. Tardive dyskinesia in relation to estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. Schizophrenia Research 2014;153(1-3):184-8.
Yuen E, Tek C. Effectiveness of clozapine versus other atypical antipsychotics: Clinical antipsychotic trials for interventions effectiveness (CATIE). In: Bhalla, Ish P [Ed]. Vol. 50. Oxford University Press, 2018:266-73.
Zhang F, Apud J, Bigos K, Decot H, Vakkalanka R, Weinberger D. Effect of genetic variation in kcnh2 on antipsychotic treatment in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2010;35: S323.
Zhang F, Bigos K, Weinberger D. Genome-wide analysis of antipsychotic drug response in schizophrenia. Proceedings of the 50th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2011 Dec 4-8; Waikoloa, Hawaii 2011;50:135.
Zhang F, Birnbaum R, Apud J, Radulescu E, Bigos K, Chen Q, et al. Schizophrenia risk associated DRD2 single nucleotide polymorphisms impact antipsychotic drug response and its gene expression in postmortem human brains. Neuropsychopharmacology 2014;39: S429-30.

CUtLASS-2

Anonymous. Clinician's desktop reference for clinical & cost-utility of latest antipsychotics cutlass. http://www.iop.kcl.ac.uk/iop/extras/cutlass/Downloads/cutlass.pdf 2010.
Barnes T. RREC 2357 - health technology assessment programme: cost-utility of the latest anti-psychotics and severe schizophrenia (CUTLASS): a multicentre, randomized-controlled study (MREC 98/8/53). National Research Register 2000.
Barnes T. RREC 2357 - health technology assessment programme: cost-utility of the latest anti-psychotics and severe schizophrenia (CUtLASS): a multicentre, randomized-controlled study. National Research Register 2001;1.

Barnes, Thomas RED, Richard JD, Graham H, Karen PJ, Peter BL, et al. Effect of prior treatment with antipsychotic long-acting injection on randomized clinical trial treatment outcomes. British Journal of Psychiatry 2013;203(3):215-20.
Barnett JH, Croudace TJ, Jaycock S, Blackwell C, Hynes F, Sahakian BJ, et al. Improvement and decline of cognitive function in schizophrenia over one year: a longitudinal investigation using latent growth modelling. BMC Psychiatry 2007; 7:16.
Davies LM, Barnes TRE, Jones PB, Lewis S, Gaughran F, Hayhurst K, et al. A randomized controlled trial of the cost-utility of second-generation antipsychotics in people with psychosis and eligible for clozapine. Value in Health 2008;11(4):549-62.
Hayhurst KP, Drake RJ, Massie JA, Dunn G, Barnes TR, Jones PB, et al. Improved quality of life over one year is associated with improved adherence in patients with schizophrenia. European Psychiatry 2014;29(3):191-6.
Hayhurst KP, Drake RJ, Massie JA, Dunn G, Lewis SW. Patients' subjective rating of mental health improvement in a randomized controlled trial. Psychiatry Research 2015;229(1-2):593-5.
Jones PB. Cost-utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research Register 2001;3.
Kerwin R. Cost-utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS) - a multi-centre, randomized controlled trial. National Research Register 2000.
Lewis S, Barnes T, Murray R, Davies L, Kerwin R, Taylor D, et al. First-generation versus second-generation (non-clozapine) antipsychotic drugs versus clozapine in schizophrenia: the Cutlass trials. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1): S31-2.
Lewis S, Davies L, Jones P, Barnes T, Murray R, Kerwin R, et al. A randomized, controlled trial of new atypical drugs versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia Research 2004;67(1):6-7.
Lewis S, Davies L, Jones P, Barnes T, Murray R, Kerwin R, et al. Randomized controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Draft Final Report for NCCHTA 2003.
Lewis S. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS): a multi-centre, randomized, controlled trial. National Research Register 2000.
Lewis S. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS): a multi-centre, randomized, controlled trial. http://www.controlled-trials.com 2003.
Lewis S. The CUTLASS study: a multi-centre randomized controlled trial of atypical anti-psychotic drugs in severe schizophrenia. National Research Register 2000.
Lewis S. The CUTLASS study: a multi-centre randomized controlled trial of atypical anti-psychotic drugs in severe schizophrenia. National Research Register 2001;1.
Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2006;32(4):715-23.
Lewis SW, DAvies L, Jones P, Kerwin R, Barnes TRE, Murray RM, et al. The Cutlass study: a pragmatic, multicentre trial of the effectiveness and costs of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. Schizophrenia Research 2000;41(1):214.
Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomized controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Health Technology Assessment 2006;10(17): iii-xi, 1-182.
McCue RE. Clozapine improves symptoms but not quality of life compared with other second-generation antipsychotics in people with treatment-resistant schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2007;10(2):57.
Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS drugs 2009;23(8):649-59.
Spurrell M. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research Register 2001;3.
Spurrell M. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research Register 2002;1.

David 1999
David SR, Meehan KM, Sutton VK, Taylor CC. Treatment of negative symptoms with olanzapine in comparison with other novel antipsychotic agents. European Neuropsychopharmacology 1999;9: S292.

de Haan 2008
de Haan L. Effect of clozapine and olanzapine on the use of drugs and alcohol by patients with schizophrenia and related disorders. http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp 2008.
de Luca 2005
De Luca V, Vincent JB, Muller DJ, Hwang R, Shinkai T, Volavka J, et al. Identification of a naturally occurring 21 bp deletion in alpha 2c noradrenergic receptor gene and cognitive correlates to antipsychotic treatment. Pharmacological Research 2005;51(4):381-4.

Fan 2010
范建华, 覃宗厚, 吴国伟. Olanzapine and clozapine treatment and rehabilitation of schizophrenia [Google Translate] [奥氮平与氯氮平治疗康复期精神分裂症的对照研究 []. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2010;22(3):279-80, 282.

Fan 2012c
范祚君, 姚美艳. Control study of schizophrenia olanzapine [Google Translate] [奥氮平治疗首发精神分裂症的对照研究]. Seek Medical and Ask the Medicine [求医问药(下半月)] 2012;10(11):990.

Fleming 1999
Fleming K, Potkin SG, Alva G, Carreon D. Dissociation of improvement in neurocognition and negative symptomatology with olanzapine and clozapine conference abstract. Schizophrenia Research 1999;36(1-3):279.

Gaertner 1999
Gaertner I, Gaertner HJ, Lampe D. Therapeutic drug monitoring of clozapine and olanzapine. Similarities and differences. Psychopharmakotherapie 1999;6(3):105-9.

Gallinat 2001
Gallinat J, Riedel M, Juckel G, Sokullu S, Frodl T, Moukhtieva R, et al. P300 and symptom improvement in schizophrenia. Psychopharmacology 2001;158(1):55-65.

Intersept 2003
Alphs L, Anand R, Islam MZ, Meltzer HY, Kane JM, Krishnan R, et al. The International Suicide Prevention Trial (InterSePT): rationale and design of a trial comparing the relative ability of clozapine and olanzapine to reduce suicidal behavior in schizophrenia and schizoaffective patients. Schizophrenia Bulletin 2004;30(3):577-86.
Bourgeois M, Swendsen J, Young F, Amador X, Pini S, Cassano GB, et al. Awareness of disorder and suicide risk in the treatment of schizophrenia: results of the international suicide prevention trial. American Journal of Psychiatry 2004;161(8):1494-6.
Glick ID, Zaninelli R, Hsu C, Young FK, Weiss L, Gunay I, et al. Patterns of concomitant psychotropic medication use during a 2-year study comparing clozapine and olanzapine for the prevention of suicidal behavior. Journal of Clinical Psychiatry 2004;65(5):679-85.
Kane J, Alphs LD, Meltzer HY, Green AI, Hsu C, Anand R, et al. The relationship between clinical response and changes in weight for clozapine and olanzapine-treated patients. International Journal of Neuropsychopharmacology 2002;5(Suppl 1): S171.
Kerwin R. A prospective randomized international parallel-group comparison of clozaril versus olanzapine in the reduction of suicide attempts in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder at risk for suicide. National Research Register 2000.
Meltzer H. Decreasing suicide in schizophrenia: the intersept study. European Psychiatry 2002;17(Suppl 1):26s.
Meltzer HY, Alphs L, Anand AR, Islam MZ, Potkin SG. The intersept trial: reduced suicidality with clozapine treatment. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Meltzer HY, Alphs L, Greem AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Archives of General Psychiatry 2003; 60:82-91.
Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. "Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International suicide prevention trial (InterSePT)": erratum. Archives of General Psychiatry 2003;60(7):735.
Meltzer HY, Baldessarini RJ. Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. Journal of Clinical Psychiatry 2003;64(9):1122-9.
Meltzer HY. An evidence-based approach to reducing the risk of suicide in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2004;14(Suppl 3): S145.
Meltzer HY. Reducing risk of suicide in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2003;13(4): S163.
Meltzer HY. Reducing suicidality in schizophrenia and schizoaffective disorder. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003.
Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. Journal of Clinical Psychiatry 1999;60(Suppl 12):47-50.
Meltzer HY. Treatment of suicidality in schizophrenia. Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 932:44-58; dis.

Mortimer A. Randomized prospective parallel group comparison of clozapine vs olanzapine in the reduction of suicidality in patients with schizophrenia/schizoaffective disorder. National Research Register 2002;1.
Novartis PG. New treatment for suicidal behavior in schizophrenia or schizoaffective disorder. International suicide prevention trial (InterSePT): reduced suicidality in schizophrenia with clozapine treatment [CLO-8176]. Report 2003.
Potkin SG, Alphs L, Hsu C, Krishn n K, Ranga R, Anand R, et al. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. Biological Psychiatry 2003;54(4):444-52.
Sakinofsky I, Heila H, Krishnan R. Estimating suicidality as an outcome measure in clinical trials of suicide in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2004;30(3):587-98.
Wagstaff A, Perry C. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. CNS drugs 2003;17(4):273-80.
Young F, Meltzer H, Alphs L, Anand R, Green A, Potkin S, et al. The intersept study: reduced suicidal behavior in schizophrenic clozapine-treated patients. International Journal of Neuropsychopharmacology 2002;5(Suppl 1): S77.

Kumar 2003
Kumar V, Salem J, Hsu C, Zaninelli, Judge RA. Long-term effects on negative symptoms in patients treated with clozapine or olanzapine. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003: Nr557.

Kumra 2008
Anonymous. Clozapine more effective than high-dose olanzapine in early-onset schizophrenia. Brown University Child and Adolescent Psychopharmacology Update 2007;9(10):1-4.
Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Cullen K, et al. Clozapine versus "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2008;18(4):307-16.
Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "highdose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. Biological Psychiatry 2008;63(5):524-9.
Kumra S. Is there a role for clozapine in children and adolescents with schizophrenia? Schizophrenia Research 2010;117(2-3):166.

Lan 2012b
兰开荣, 吴筱芬. Olanzapine in the treatment of schizophrenia 30 cases [Google Translate] [奥氮平治疗精神分裂症30例]. China Pharmaceuticals [中国药业] 2012;21(01):70-1.

Liu 2005f
刘自力, 罗瑞聪, 肖丽珍. Ann DOLI risperidone combining clozapine treatment of refractory schizophrenia [安度利可、利培酮合并氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):281-2.

McEvoy 2006
McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, 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):600-10.
McEvoy JP. Comparison of clozapine versus other atypical drugs in prospectively defined, unresponsive patients. In: Proceedings of the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto, Canada. 2006.

Meng 2007
Meng Y. A controlled study on olanzapine vs. clozapine in the treatment of schizophrenics [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2007;13(6):497-9.

Mortimer 2001a
Mortimer A. A prospective, randomized, international, parallel-group comparison of clozaril/leponex vs zyprexa in the reduction of suicidality in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who are at risk of suicide. National Research Register 2001;3.
Mortimer A. Randomized prospective parallel group comparison of clozapine vs olanzapine in the reduction of suicidality in patients with schizophrenia/schizoaffective disorder. National Research Register 2001;3.

Mulqueen 2000
Mulqueen AW, Wudarsky M, Nicolson RJ, Gochman P, Hamburger S, Lenane M, et al. Weight gain in

pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. In: Proceedings of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2000 May 13-18; Chicago, Illinois, USA. 2000.
Mulqueen AW, Wudarsky M, Nicolson RJ, Gochman P, Hamburger S, Lenane M, et al. Weight gain in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.

NCT00001656
Magnuson WG. Childhood onset psychotic disorders: characterization and treatment with atypical neuroleptics / Treatment of childhood-onset psychotic disorders with olanzapine or clozapine. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001656 2001.
NCT00048828 {published data only}
NCT00048828. Treating refractory childhood schizophrenia. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2002.
NCT00169065 {published data only}
NCT00169065. Clozapine vs olanzapine: an effectiveness study. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2005.
NCT00918021 {published data only}
NCT00918021. Polypharmacy in clozapine-resistant schizophrenia. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2009.
NCT03510325 {published data only}
NCT03510325. Chinese First Episode Schizophrenia's Optimal Dynamic Antipsychotic Treatment Regime. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03510325 2018.

OPTiMiSE
Arango C. Optimise-ing the treatment of first-episode schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2018;44(Suppl. 1): S49.
Arango Celso Kapur Shitij Kahn Rene S. Going Beyond "trial-and-error" in Psychiatric Treatments: OPTiMiSE-ing the Treatment of First Episode of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2015;41(3):546-8.
EUCTR2010-020185-19-DE. Optimising treatment of patients suffering from schizophrenia in Europe. http://apps.who.int/trialsearch/ 2010.
Kahn R. Optimising the treatment and management of first-episode schizophrenia: The optimise clinical trial. Schizophrenia Bulletin 2018;44(Suppl. 1): S50.
Leboyer M, Jamain S. Genetic, immunological and biochemical markers of treatment response in schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2018;44(Suppl. 1): S51.
Leucht S, Winter-van Rossum I, Heres S, Arango C, Fleischhacker WW, Glenthoj B, et al. The optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe (OPTiMiSE) trial: rationale for its methodology and a review of the effectiveness of switching antipsychotics. Schizophrenia Bulletin 2015;41(3):549-58.
NCT01248195. Optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248195 2010.

Repo 2012
Repo-Tiihonen E, Hallikainen T, Kivisto P, Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy in clozapine resistant schizophrenia: A randomized controlled trial of tapering antipsychotic co-treatment. Mental Illness 2012; 4:1-4.

Richardson 1999
Richardson CM, Zaremba S, Kelly DL, Conley RR. Clozapine treatment after olanzapine nonresponse: effects on hostility. Schizophrenia Research 1999;36(1-3):294.
Schlogelhofer 2006 {published data only}
Schlogelhofer M, Amminger GP, Werneck-Rohrer S, Aschauer HN, Edwards J. Emotion recognition deficit in first-episode schizophrenic patients and atypical antipsychotics. Proceedings of the 19th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 2006 Sep 16-20; Paris, France 2006.
Schuld 2000 {published data only}
Schuld A, Kuhn M, Haack M, Kraus T, Hinze Selch D, Lechner C, et al. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. PharmacoPsychiatry 2000;33(3):109-11.

Sharma 2002a
Sharma T, Kumari V, Hughes C, Soni W, Mehrotra R, Binneman B. Cognitive effects of clozapine and olanzapine in patients with chronic schizophrenia. Schizophrenia Research 2002;53(3 Suppl 1):195.
Shaw 2006 {published data only}
Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. Archives of General Psychiatry 2006;63(7):721-30.

Sun 2013d

孙国胜, 普跃梅, 余贵美, 卢贵寿. Study of olanzapine on glucose and lipid metabolism in psychiatric patients [Google Translate] [奥氮平对精神病患者糖脂代谢影响研究]. China Contemporary Medicine [当代医学] 2013;19(06):9-10.

Tamminga 1997b
Tamminga CA, Mack RJ, Granneman R, Silber CJ, Kashkin KB. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety. International Clinical Psychopharmacology 1997;12(Suppl 1):S29-35.

Tiwari 2010
Tiwari AK, Zai CC, Meltzer HY, Lieberman JA, Muller DJ, Kennedy JL. Association study of polymorphisms in insulin-induced gene 2 (insig2) with antipsychotic-induced weight gain in European and African-American schizophrenia patients. Human Psychopharmacology 2010;25(3):253-9.

Tollefson 1999
Burns P, Tollefson GD, Dellva MA, Mattler CA, Kinon BJ, Grundy SL. A controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation syndrome with conversion to either olanzapine or placebo. In: Proceedings of the 2nd Annual Meeting of the College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists; 1999 Mar 25-28; Lake Tahoe, California, USA. 1999.
Dellva MA, Tollefson GD, Mattler CA, Kinon BJ, Grundy SL. A controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation syndrome with conversion to either olanzapine or placebo. Schizophrenia Research 1999;36(1-3):277-8.
Eli LandC. HGDY - olz v placebo. Data on File 2001.
Mallinckrodt C, David S, Burns P, Breier A. Long-term efficacy and safety of olanzapine in patients with inadequate initial response to haloperidol or olanzapine. In: Proceedings of the 11th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 1998 Oct 31 - Nov 4; Paris, France. 1998.
Tollefson GD, Dellva MA, Mattler CA, Kane JM, Wirshing DA, Kinon BJ, et al. Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. Journal of Clinical Psychopharmacology 1999;19(5):435-43.
Tollefson GD, Dellva MA, Mattler CA, Kinon BJ, Grundy SL. A controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation syndrome with conversion to either olanzapine or placebo. In: Proceedings of the 11th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 1998 Oct 31 - Nov 4; Paris, France. 1998.

Tong 2010
童梓顺, 赵素华, 蒋泽宇. Schizophrenia treatment programs 7 drugs cost - effectiveness analysis [Google Translate] [精神分裂症7种药物治疗方案的成本-效果分析 []. Guangzhou Medical Journal [广州医药] 2010;41(2):1-4.

Uzun 2006
Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegovic-Smalc V. Treatment with six different antipsychotics: evaluation by scale for the assessment of negative symptoms (SANS). In: Proceedings of the 13th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia Research; 2006 Feb 4-10; Davos, Switzerland. 2006.

Wang 2006p
Wang Z, Chen Z-Y, Jin Y-J. An observation study for olanzapine and clozapine in the treatment of irritability and agitation [奥氮平与氯氮平对照治疗兴奋激越症状的临床观察]. Chinese New Drugs Journal [中国新药杂志] 2006;15(2):132-4.

Wang 2007w
王艳君. Olanzapine and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症的对照研究]. Shiyong Pharmacy and Clinical Remedies [实用药物与临床] 2007;10(6):348-9.

Wang 2012au
王艳红, 李秋霞, 潘十伟, 刘乔. A comparative study of schizophrenia treatment olanzapine and clozapine [Google Translate] [奥氮平和氯氮平治疗精神分裂症的比较研究]. Asia-Pacific Traditional Medicine [亚太传统医药] 2012;8(05):149-50.

Wang 2012bj
王永柏. 奥氮平治疗儿童精神分裂症临床分析. 中国医药 2012;07(9):1157-9.
Wang 2015ci {published data only}

王卫星. 氯氮平、奥氮平与其他抗精神分裂症药物联用临床效果对比分析. 临床医学专集 2015;NA:1545.

Wang 2016au
王方昀, 王瑜. 奥氮平联合氯氮平治疗难治性精神分裂症患者79例疗效观察. 中国社区医师 2016;32(29):103+105.

Wu 2006a
Wu R-R, Zhao J-P, Liu Z-N, Zhai J-G, Guo X-F, Guo W-B, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. Psychopharmacology 2006;186(4):572-8.

Yi 2012a
易东晓. Clinical observation of 98 cases of olanzapine in the treatment of schizophrenia [Google Translate] [奥氮平治疗98例精神分裂症的疗效观察]. Strait Pharmaceutical Journal [海峡药学] 2012;24(12):135-6.

Zelaschi 2006
Zelaschi Sr NM, Rodriguez Sr JL, Gaitan Sr S, Palacios Vallejos Sr ME, Zieher Sr LM. The effects of the switch of conventional neuroleptics to atypical antipsychotics: a follow-up study of patients with chronic schizophrenia. In: Proceedings of the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto, Canada. 2006.

Zhang 2005v
张海燕, 展闯. Cost of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia - efficacy analysis [4种非典型抗精神病药物治疗精神分裂症的成本-疗效分析]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(12):756-7.

Zhang 2008q
Zhang Y, Xu F-K, Xiang W. Cognitive effects of olanzapine and clozapine in chronic schizophrenia [奥氮平和氯氮平对慢性精神分裂症的认知功能的疗效]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2008;20(17):1959-61, 63.

Zhang 2008s
Zhang Y-K, Zhao L-Q, Huang Q. The influencing of olanzapine to the blood drug level of clozapine and the treatment effect of schizophrenia [再普乐对氯氮平血药浓度及治疗精神分裂症疗效的影响]. Modern Preventive Medicine 2008;35(12):2356-7.

Zhang 2009s
张毅, 徐斐康, 向伟, 陈红芳, 丁伟蓉, 陈美娟. Effects of olanzapine and clozapine on cognitive function in chronic schizophrenia [奥氮平和氯氮平对慢性精神分裂症的认知功能的影响]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2009;22(1):8-10.

Zhang 2010g
张毅, 陈美娟, 徐斐康, 沈辉, 钱竹书, 王佩青, et al. antipsychotics on cognitive function of patients with schizophrenia [Google Translate] [抗精神病药对精神分裂症患者认知功能的影响]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2010;20(1):23-5.

Zhou 2009e
周宝卿, 张玉莲, 张珍. olanzapine and clozapine treatment of schizophrenia Comparative Study [Google Translate] [奥氮平和氯氮平治疗精神分裂症的比较研究 []. Journal of Baotou Medical College [包頭醫學院學報] 2009; 4:56-7.

Zhou 2012f
周凌云, 左笑丛, 张毕奎, 徐增益, 李静, 周亚男, et al. 长期服用非典型抗精神病药对患者体重指数、血浆瘦素和胰岛素低抗的影响. 中国药学杂志 2012;47(12):997-1000.

Zhu 2016m {
朱玲. 奥氮平对精神分裂症患者血清神经递质白介素及微量元素的影响. 中国实用神经疾病杂志 2016;19(12):20-2.

Supplement 2. Characteristics studies awaiting classification and ongoing studies

Chen 2003b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks (1-week wash-out if using other antipsychotics).
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Xuzhou Mental Hospital, Jiangsu, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=64.
Age: mean (63.3±2.1) years in olanzapine group, mean (63.5±3.4) years in clozapine group.
Sex: 35 M, 29 F.
History: duration of disease: mean (4.7±1.2) years in olanzapine group, mean (4.3±3.1) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Olanzapine: 1-week wash-out, dose escalation from 5mg/day for 3 days to treatment dose (5-25mg/d) for remainder of study. N=30
2. Clozapine: 1-week wash-out, dose escalation from 50mg/day for one week to treatment dose 300mg/d, the maximum dose is 500mg/d. N=34
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale, CGI, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2005c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the 4th people's Hospital of Shantou, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=60.
Age: (29±7) years in olanzapine group, (30±9) years in clozapine group.
Sex: 36 M, 24 F.
History: (1.6±3) years in olanzapine group, (2.1±3) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: (1) Children, pregnant and lactating women; (2) Patients with severe brain, heart, liver, kidney and other physical diseases, blood diseases, tumors or glaucoma.
Interventions
1. Olanzapine: 5mg qn on the first day, increased to 10mg qn on the next day; the maximum dose is 20mg qn. N=30
2. Clozapine: dose escalation from 50mg/d to 500mg/d in one week, the maximum dose is 400mg/d. N=30
The dose was adjusted depending on the condition and did not use any other antipsychotic in either group.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: We contacted the study's primary and co-authors by e-mail to clarify the study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Cheng 2013a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.

Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Henan Mental Hospital, Xinxiang, China.
Participants
Diagnosis: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) schizophrenia. Refractory schizophrenia.
N=37.
Age: 18-45 years, mean (29.44±6.47) years in olanzapine group, 18-45 years, (29.05±5.60) years in clozapine group.
Sex: 20 M, 17 F.
History: duration of disease: (4.0±2.04) years in olanzapine group, (4.66±1.88) years in clozapine group. All the participants had used two or more atypical antipsychotics for standard treatment, each treatment for more than 6 weeks.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: other mental disorders, alcohol or drug abuse, and other serious diseases of important organs.
Interventions
1. Olanzapine: dose escalation from 5-10mg/d to 20mg/d in 2 weeks, to 40mg/d according to the condition in the next 10 weeks. N=18
2. Clozapine: dose escalation from 50mg/d (25mg bid) to 200mg~500mg/d in two weeks. N=19
The patients in the two groups were not treated with other antipsychotics. Benzhexol and propranolol tablets could be used to improve adverse reactions.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Dai 2004
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Guangzhou Psychiatric Hospital, Guangzhou, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=83 (74 participants completed a follow-up study and were included in the analysis).
Age: 18~35 years.
Sex: 49 M, 25 F.
History: Olanzapine group: the first onset at (11.98±2.26) years, (2.8±1.2) times of hospitalization, (1.65±0.87) years of disease history.
Clozapine group: the first onset at (24.51±8.21) years, (2.8±1.1) times of hospitalization, (1.79±0.64) years of disease history.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with severe organic diseases, drug dependent, pregnant or lactating women.
Interventions
1. Olanzapine: dose escalation from 5mg/d to 5-10mg/d in 1 week, the maximum dose was 20mg/d according to the condition. N=38
2. Clozapine: therapeutic dose was 200~400mg/d. N=36
During treatment, benzodiazepines can be used according to the condition of the disease. A combination of multiple benzodiazepines are prohibited, and anticholinergics are not used preventively.
Outcomes
Mental state: change scores on the BPRS scale.
Severity of disease: CGI-S.
Adverse effects: TESS.
Quality of life: WHO-QoL-BREF.
Leaving the study early:
Olanzapine group: 4 patients (2 switch to other methods due to failure to control psychotic symptoms in 1.5 months;2 because of economic difficulties)
Clozapine group: 5 patients (2 switch to other methods due to failure to control psychotic symptoms in 1.5 months ;3 because of serious adverse effects)
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: We contacted the study's primary and co-authors by e-mail to clarify the study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Deng 2000

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: Guangzhou Psychiatric Hospital, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=80.
Age: 16~60 years, 16~35 years, mean (28±6) years in Olanzapine group; 18~49 years, mean (32±10) years in Clozapine group.
Sex: 48 M, 32 F.
History: duration of disease: 3 months ~ 5 years, mean (1.5 ± 3) years in Olanzapine group; 5 months ~ 7 years, mean (2.2 ± 3) years in the Olanzapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: children, pregnant or lactate women, and patients with serious diseases of the liver, kidney, heart and blood system, tumor or glaucoma.
Interventions
1. Olanzapine group: dose escalation from 5mg/d to 10mg/d in 1 week, ≤ 30mg/d according to the condition. N=40
2. Clozapine group: dose escalation from 50mg/d to 300mg/d in 1 week. ≤600mg/d according to the condition. N=40
Symptomatic treatment could be used to improve adverse reactions.
Benzodiazepines could be used for insomnia
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Deng 2012a

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: outpatients or inpatients, The Third People's Hospital of Foshan, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=78 (70 cases completed and be included in the analysis).
Age: 18~45 years.
Sex: not reported.
History: ≤ 3 years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Take antipsychotic drugs within one week before enrolment or inject long-acting antipsychotic drugs within one month; Patients with physical and brain diseases; Alcohol and drug dependence; Pregnant or lactating women; Severe Aggressive behavior or suicide attempts, etc.
Interventions
1. Olanzapine group: The starting dose is 10 mg Qd. dose range: 5 ~ 20 mg / d. N=35
2. Clozapine group: dose escalation from 25mg/d to 200~400mg/d gradually. N=35
Symptomatic treatment could be used to improve adverse reactions.
Benzodiazepines could be used for insomnia
Outcomes
Primary outcome: Change of Heart rate and Heart Rate Variability (HRV)
Adverse effects: not reported.
Leaving the study early: 8 patients dropped out (5 from the Olanzapine group and 3 from Clozapine group)
Notes
Funding: 2010 Medical Science and Technology Research Project of Foshan Science and Technology Bureau (No. 201008062).
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Gao 2006

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The Third People's Hospital of Heze, Shandong, Guangdong, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=64.
Age: 26~65 years, mean (37.2±8.6) years in Olanzapine group; 25~62 years, mean (36.6±9.1) years in Clozapine group.
Sex: not reported.
History: total course of disease ≥ 5 years, have used at least two or more typical antipsychotic drugs with different structures in sufficient quantity and full course of treatment, but no noticeable effect.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: physical and organic disease.
Interventions
1. Olanzapine group: dose escalation from 5mg/d to15mg/d within 1 week, the maximum dose ≤ 600mg/d. N=32
2. Clozapine group: dose escalation from 50mg/d to 300mg/d. The maximum dose ≤ 600mg/d. N=32
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Gao 2010a

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Ankang Hospital of Tianjin Police Bureau, Tianjin, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. Refractory schizophrenia. N=65.
Age: mean (38.42±5.13) years in Olanzapine group; mean (36.43±5.31) years in Clozapine group.
Sex: 65 M.
History: mean (13.4±3.2) years in Olanzapine group; mean (14.4±4.3) years in Clozapine group. The patients had been received at least 3 antipsychotics for no less than 6 weeks with sufficient dosage in the past 5 years, 2 of which have different Chemical structures and improvement were not significant in terms of mental symptoms.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: serious physical and organic disease.
Interventions
1. Olanzapine group: 14d wash-out before medication, dose escalation from 5mg/d to 20mg/d, increase once a week, the average dose (12.3±3.4) mg/d. N=34
2. Clozapine group: 14d wash-out before medication, dose escalation from 75mg/d to 450mg/d, increase once every three days, the average dose (350.35±15.28) mg/d. N=31
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Kerwin 2001

Methods
Allocation: randomized, no further details.
Blindness: no information.
Duration: no information.
Design: clinical trial, no further details.
Setting: no information.

Participants: People with schizophrenia or schizoaffective illness with suicidal ideas/behaviour. No further details.
Interventions
1. Clozapine
2. Olanzapine
No further details.
Outcomes: No information.
Notes
Funded by Novartis.
The only available report is from the National Research Register UK.

Lai 2015b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: Inpatients, the fifth people's hospital in Zigong, Sichuan, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=64.
Age: 16~65 years, mean (34.4±5.8) years.
Sex: not reported.
History: Duration of disease: 1~5 years, mean (2.7±1.2) years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with drug allergies, patients with excessive alcohol consumption, patients with poor adherence to continuous treatment, and patients with other mental illnesses.
Interventions
1. Olanzapine group: dose escalation from 5mg/d to 15mg/d gradually in one week, the maximum dose 30 mg/d. N=32
2. Clozapine group: dose escalation from 50mg/d to 300mg/d, gradually in one week, the maximum dose 625mg/d. N=32
During treatment, no other antipsychotic drugs will be given. According to the patient's specific condition, appropriate amount of propranolol hydrochloride or clonazepam can be used for symptomatic treatment.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify study design items and obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2001c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Zhejiang, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia, Schizophrenialike psychosis, Schizoaffective psychosis. Not treated with antipsychotics one week before the appointment. N=88.
Age: 16~65 years.
Sex: not reported.
History: <10 years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with mental disorders due to organic, physical disease or drug, patients with drug or alcohol dependence, patients with serious physical disease, pregnancy.
Interventions
1. Olanzapine group: The initial dose is 5 mg/d, which is adjusted to 10 mg/d on the fourth day, and then increased or decreased to 5-10mg on the seventh day.
N=48
2. Clozapine group: initial dose 100mg/d, adjust to 250 mg/d on the fourth day, to 400mg/d on the seventh day, increase or decrease 25-200mg/d according to the condition in the second week. N=40
Other psychotics and antidepressants cannot be used; medicines to cure physical disease can be used as little as possible. anticholinergic could be used in the first two weeks, or benzhexol be used≤ 6mg/d.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS, BPRS and SDSS scale.
Adverse effects: TESS.

Leaving the study early: 20 cases dropped out, 9 from olanzapine group, 11 from Clozapine group.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2009d
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial.
Setting: not reported.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. Refractory schizophrenia. N=80.
Age: 18~60 years, mean (31±9.3) years in olanzapine group, 18~58 years, mean (29±8.9) years in clozapine group.
Sex: 48 M, 32 F.
History: 5-16 years, mean (6.5±3.2) years in olanzapine group, 5~17 years, mean (8.7±3.2) years in clozapine group. More than or equal to 2 kinds of antipsychotics with different chemical structures had been used, the equivalent dose of chlorpromazine was larger than or equal to 600mg/d, and the continuous medication time was longer than 3 months, but the effect was not obvious (more than or equal to obvious positive symptoms). Domestic olanzapine or clozapine were not used before the study.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with drug or alcohol dependence, patients with serious physical disease, pregnancy, patients with history of drug allergy.
Interventions 1. Olanzapine group: 7d wash-out, initial dose 5mg/d, adjust to 10-20mg/d in 2 weeks, the maximus dose 25mg/d, mean (15.5±2.8) mg/d. N=40
2. Clozapine group: 7d wash-out, initial dose 25-50mg/d, increase gradually in 2 weeks, the maximum dose 500mg/d, mean (360±14.2) mg/d. N=40
Other psychotics cannot be used. Benzhexol can be taken for extrapyramidal reactions, tranquilizers for insomnia, propranolol for tachycardia.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS, BPRS and SDSS scale.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liang 2002
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Guangzhou Brain Hospital, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=39.
Age: 18~50 years, mean (35.3±14.5) years in olanzapine group, 19~54years, mean (37.1±11.4) years in clozapine group.
Sex: 23 M, 16 F.
History: mean 5.2 years in olanzapine group, mean 6.7 years in clozapine group. Psychotics were not used in one week before the study.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with physical disease or other mental disorders.
Interventions
1. Olanzapine group: dose escalation of 5mg/day to 10-15mg/d in 3-7 days. N=19
2. Clozapine group: dose escalation of 50mg/day to 300-400 mg/d in 2 weeks. N=20
Other psychotics and therapy cannot be used except for low-dose of tranquilizers.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Curative effect: CGI.
Adverse effects: TESS.

Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lin 2016g
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Yantai City Laizhou Rongjun Hospital, Laizhou, China.
Participants
Diagnosis: International Classification of diseases (ICD-10) schizophrenia. Psychotics were never used or stopped for more than two weeks. N=70.
Age: 18-60 years. mean (43.18±9.39) years in olanzapine group, 19~54years, mean (46.45±8.10) years in clozapine group.
Sex: 70 M.
History: mean (48.73±16.88) years in olanzapine group, mean (54.42±15.39) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with serious physical disease or history of drug allergy.
Interventions
1. Olanzapine group: initial dose 5mg/day, the maximum dose 20mg/d. N=35
2. Clozapine group: initial dose 50mg/day, the maximum dose 200mg/d. N=35
Increase to treatment dose in two weeks according to conditions and adverse effects. During treatment, other drugs cannot be used except Zopiclone or Zolpidem for people with sleep disorders.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effects: glucose and lipid metabolism.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2004
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University College of Medicine, Zhejiang China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. First onset or acute phase of relapse. N=58 (55 completed and be included in analysis).
Age: 16-55 years.17~40 years, mean (24.0±5.9) years in olanzapine group, 18~39years, mean (26±4.8) years in clozapine group.
Sex: 32 M, 23F.
History: 2~144 months, mean (26.7±28.7) years in olanzapine group, 3~156 months, mean (30±33.2) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with serious physical disease, brain organic disease, pregnant and lactating women.
Interventions
1. Olanzapine group: 1w wash-out, initial dose 5mg/day, increase dose gradually according to the condition, dose range 10-20mg/d. N=30
2. Clozapine group: 1w wash-out, initial dose 25mg/day, increase dose gradually according to the condition, dose range 150-400mg/d. N=25
During treatment, other drugs couldn't be used except for benzodiazepines for serious sleep disorders. When drug adverse effect appeared; symptom treatment medicine could be used according to the condition.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: 3 cases dropped out (all form clozapine group).
Notes

Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2008i

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Jining Mental Hospital, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=96 (84 completed and be included in analysis).
Age: 20~50 years, mean (29.6±7.8) years in olanzapine group, 20~50 years, mean (28.6±8.9) years in clozapine group.
Sex: 56 M, 28F.
History: 1~60 months, mean (15.1±8.6) years in olanzapine group, 1~60 months, mean (16.0±8.0) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with serious physical disease, alcohol or drug abuse or pregnant, lactating women, with serious suicide and aggressive behavior.
Interventions
1. Olanzapine group: initial dose 5mg/day, increase dose to 15~30mg/d gradually, mean (23.6±2.1) mg/d. N=41
2. Clozapine group: initial dose 50mg/day, increase dose to 450~600mg/d gradually, mean (538.1±40.7) mg/d. N=43
Other antipsychotic drugs, antidepressants, and mood stabilizers couldn't be taken during treatment. Benzhexol could be taken for extrapyramidal reactions, propranolol for tachycardia, 10% chloral hydrate for insomnia.
Outcomes
Mental state: change scores SAPS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: 12 cased dropped out, 7 cases from olanzapine group and 5 from clozapine group.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2015f

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Mudanjiang Neuropsychiatric Hospital in Heilongjiang Province, Mudanjiang, China
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=102.
Age: 24-55 years, mean (32.67±8.59) years in olanzapine group, 26~57years, mean (34.97±9.62) years in clozapine group.
Sex: 42 M,60F.
History: duration of disease: 4~30 months, mean (15.91±9.37) years in olanzapine group, 3.5~36 months, mean (16.87±10.45) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: history of allergy to drug used in the trial.
Interventions
1. Olanzapine group: initial dose 10mg qd, increase dose to 20mg qd gradually, the interval between increasing the medicine should not be less than 24 hours. N=51
2. Clozapine group: initial dose 25mg tid, increase dose to 200~400mg/d gradually, maintenance dose 100-200 mg/d. N=51
Outcomes
Mental state: Thinking and ability to execute tests (no details about the measure tool).
Adverse effect: incidence of side effects (no details about the measure tool).
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2016ax

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Hailun Mental Hospital of Heilongjiang, Heilongjiang, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80.
Age: 16-58 years, mean 27.7 years in olanzapine group, 15~57 years, mean 26.9 years in clozapine group.
Sex: 43 M, 37F.
History: length of disease:3 months~11years, mean 7.1 years in olanzapine group, 2 months~13years, mean 7.1 years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: serious physical disease and other psychosis.
Interventions
1. Olanzapine group: initial dose 5-10mg qd, increase dose to10-15mg qd in 7 days. N=40
2. Clozapine group: initial dose 50mg tid, increase dose to 300-475 mg/d gradually. N=40
People with sleep disorders and drug side effects can use benzodiazepines and symptomatic treatment.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Luo 2014a

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 70 days.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the Fourth People's Hospital of Wulumuqi, Wulumuqi, China
Participants
Diagnosis: schizophrenia (the diagnostic criteria was not reported). N=70.
Age: 30-49 years, mean 41.5 years.
Sex: 34 M, 36F.
History: not take any antipsychotic.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Olanzapine group: 5mg/d in the first 10 days, increase dose after 7 days, dose range 5-25mg/d. n=35
2. Clozapine group: initial dose 25mg/d, 25-400mg/d. n=35
Not take any other antipsychotic during treatment.
Outcomes
Mental state: change scores BPRS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ma 2010f

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Mental Health Center of Liaoning Province, Liaoning, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=88.

Age:18-65 years, mean (29.89±8.67) years in olanzapine group, 15~57years, mean (30.13±8.52) years in clozapine group.
Sex: not reported.
History: length of treatment: mean (4.2±1.7) years in olanzapine group, mean (4.3±1.9) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: mental disease due to physical disease, epilepsy, drug, and psychoactive substance.
Interventions
1. Olanzapine group: one- week wash-out. initial dose 5mg qd, increase dose to10-20mg/d in 4 weeks, mean (12.6±4.7) mg/d. N=43
2. Clozapine group: one- week wash-out. initial dose 25mg/d, increase dose to 175-500 mg/d, mean (300±125) mg/d. N=45
A small number of β-blockers, benzodiazepines and anticholinergic drugs could be used.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ma 2016j
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: The Fourth Department of Psychiatry, Shihezi Luzhou Hospital, China
Participants
Diagnosis: schizophrenia (diagnostic criteria was not reported). N=100.
Age: 20-70 years, mean (45.29±15.86) years in olanzapine group, 21-69 years, mean (45.17±15.62) years in clozapine group.
Sex: 55M, 45F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Olanzapine group: initial dose 5mg/d, dose escalation from the third day according to the condition. dose range 10-20mg/d. N=50
2. Clozapine group: initial dose 25mg/d, dose escalation from the third day according to the condition. dose range 300-600mg/d. N=50
3. If the patient was rehospitalized, there should be a two-week wash-out first. During the treatment period, no other antischizophrenics could be used. If the patient had severe symptoms of insomnia, sleep- aid medicine could be used.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale, WHO-DAS II.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Meng 2016c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 2 years.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: The Fourth Department of Psychiatry, Shihezi Luzhou Hospital, China
Participants Diagnosis: schizophrenia (diagnostic criteria was not reported). N=80.
Age: 15-68 years, mean (32.5±4.5) years in olanzapine group,16-67 years, mean (33.4±4.7) years in clozapine group.
Sex: 52M, 28F.
History: Duration of disease: 1-5 years, mean (2.6±0.7) years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with incomplete clinical data, patients with unstable vital signs, patients with heart, liver and kidney dysfunction, patients with non-maintenance schizophrenia, and those without signed informed consent.
Interventions
1. Olanzapine group: initial dose 5-20mg, qd. N=40

2. Clozapine grou: 100-500mg, qd. N=40
Dose could be adjusted according to the condition.
Outcomes
Primary outcome: clinical efficacy.
Adverse effect: no details about measurement scale.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Mergl 1999
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: double.
Duration: not stated.
Design: parallel group, randomized trial.
Setting: not stated
Participants
Diagnosis: diagnosis criteria not stated. Schizophrenic (no responders to typical neuroleptics) N=16.
Age: not stated.
Sex: not stated.
History: not stated.
Ethnicity: not stated.
Exclusion: not stated.
Interventions
Clozapine
Olanzapine
Outcomes
Extrapyramidal symptoms
Notes
Only abstract of the 11th World Congress of Psychiatry; 1999 Aug 6-11; Hamburg, Germany.

Oliemeulen 2000
Methods
Allocation: randomized.
Blinding: not stated.
Duration:8 weeks.
Participants Diagnosis:(DSM-IV) resistant schizophrenia or other psychotic disorder.
N:40
Interventions
1.Olanzapine.
2.Clozapine.
Outcomes
Mental state: PANSS total score, positive and negative sub score
Notes
Only abstract available.

Pan 2006
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80.
Age: 16-58 years, mean 27.7 years in olanzapine group, 15-57 years, mean 26.9 years in clozapine group.
Sex: 43M, 37F.
History: Length of disease: 3 months -11 years, mean 7.1 years in olanzapine group; 2 months -13 years, mean 7.1 years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.

Exclusion: Patients with serious physical disease and other mental disorders.
Interventions
1. Olanzapine group: initial dose 5-10mg/d, increase to 10-15mg/d in 7 days. N=40
2. Clozapine group: initial dose 50 mg/d, increase to 300-475 mg/d. N=40
3-day wash-out. People with sleep disorders and side effects can use benzodiazepines and symptomatic treatment.
Outcomes Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Shen 2004
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: Jining Mental Hospital, Shandong, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=80.
Age: 21-55 years, mean (34. 8±9.5) years in olanzapine group,18-58 years, mean (38.5±12.3) years in clozapine group.
Sex: 49M, 31F.
History: Length of disease: mean (1.5±3.2) years in olanzapine group; 2 months -13 years, mean (2.2±3.0) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: pregnant and lactating women and patients with severe liver, kidney, heart, blood, tumor, glaucoma and other diseases.
Interventions
1. Olanzapine group: dose escalation from 5mg/d to 10mg/d in one week, increase dose according to the condition, the maximum dose 30mg/d. N=40
2. Clozapine group: dose escalation from 100mg/d to 300mg/d in one week, increase dose according to the condition, the maximum dose 600mg/d. N=40
3. During the treatment period, other antipsychotics were forbidden, extrapyramidal reactions, tachycardia, sleep disorders, etc. could be treated with trihexyphenidyl, propranolol, alprazolam, etc.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Shi 2008
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Yangpu Mental Health Center, Shanghai, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: 18-60 years. Mean (23±6.9) years in olanzapine group, mean (39±7.3) years in clozapine group.
Sex: 37M, 23F.
History: Length of disease: mean (2.7±3.1) years in olanzapine group; 2 months -13 years, mean (1.9±3.7) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: pregnant and lactating women and patients with severe liver, kidney, heart, blood, tumor, glaucoma and other diseases.
Interventions
1. Olanzapine group: start from 5mg/d, increase to 10mg/d at the second day, the maximum dose ≤ 20mg/d. N=30
2. Clozapine group: start from 50mg/d, increase to 300mg/d in 1 week, the maximum dose ≤ 600mg/d, mean (480.6±179.5)

mg/d. N=30
3. The dose was adjusted depending on the condition in both groups, and other antipsychotics were not used in combination.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tan 2009b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: outpatients, Psychiatric Hospital of Changshou District, Chongqing, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80.
Age: 16-58 years, mean (29.5±8.6) years in olanzapine group, 18-52 years, mean (26.3±5.5) years in clozapine group.
Sex: 46M, 34F.
History: Length of disease: 1-6 years, mean (4.6±1.2) years in olanzapine group; 9 months -10 years, mean (5.2±3.5) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease and other mental disorders.
Interventions
1. Olanzapine group: 7d wash-out, the initial dose 5mg/day. Increase to 10-20 mg/d in seven days, N=40
2. Clozapine group: 7d wash-out, the initial dose 50 mg/day. Increase to 200-300 mg/d in seven days. N=40
3. Those with sleep disorders and adverse drug reactions could take benzodiazepines and accept symptomatic treatment for a short period of time.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tang 2007
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Linyi Mental Health Center, Shandon, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. Have used at least two or more typical antipsychotics with different structures in sufficient amount and full course of treatment, but the effect was not obvious; (3) The total course of disease is more than 5 years; N=76.
Age: 23-58 years, mean (35.1±9.7) years in olanzapine group; 20-60 years, mean (34.6±9.6) years in clozapine group.
Sex: 41M, 39F.
History: duration of disease: mean (5.9±5.4) years in olanzapine group; mean (5.5±4.7) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with physical disease and brain organic disease.
Interventions
1. Olanzapine group: the initial dose 5mg/day. Increased to 15 mg/d in seven days, the maximum 30 mg/d. N=38
2. Clozapine group: the initial dose 50 mg/day. Increased to 300 mg/d in seven days. the maximum 625 mg/d. N=38
3. Other antipsychotics should not be used in combination. Depending on the condition, propranolol hydrochloride, clonazepam and other drugs could be used for symptomatic treatment.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.

Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wan 2007b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 10 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Qingdao Mental Health Center, Shandon, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: 60-75 years, mean (64.2±4.3) years in olanzapine group, 61-76 years, mean (34.6±9.6) years in clozapine group.
Sex: 34M, 26F.
History: duration of disease: 15-30 years, mean (20.8±6.3) years in olanzapine group; 16-31 years, mean (21.5±6.4) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with serious physical disease, obvious abnormality in laboratory examination.
Interventions
1. Olanzapine group: 3-7d wash-out. treatment dose 5-20 mg/day, mean (10.3±2.1) mg/d. N=30
2. Clozapine group: 3-7d wash-out. treatment dose 200-500 mg/day, mean (300.6±90.1) mg/d. N=30
3. Benzodiazepines, trihexyphenidyl and propranolol could be used as combination treatment.
Outcomes
Mental state: BPRS, PANSS.
Quality of Life: GQOLI-74.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2003c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, two sites.
Setting: inpatients, Xi'an Mental Health Center Shanxi, China； Department of Psychosomatics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Shanxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=122.
Age: 18-60 years.22-60 years, mean (31.42±8.14) years in olanzapine group, 4 months -3.5 years, mean (2.24±1.42) years in clozapine group.
Sex: 94M, 28F.
History: Length of disease: 3 months -4 years, mean (2.34±1.6) years in olanzapine group; 16-31 years, mean (21.5±6.4) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with organic brain diseases, mental disorders associated with physical diseases, and mental disorders due to psychoactive substances, etc.
Interventions
1. Olanzapine group: 7d wash-out. Dose range 5-20 mg/day, start from 5mg/d, increase to 10mg/d within 1 week, then increase dose depending on the condition, the maximum dose 20mg/d. N=61
2. Clozapine group: 7d wash-out. Dose range 50～300mg/d, start from 50mg/d, and increase to 300mg/d within 1 week, and increase depending on the condition of the disease, the maximum does 450mg/d. N=61
3. During the treatment, no other antipsychotic drugs were used. In some cases, alprazolide or clonazepam was used before going to bed, and those with obvious extrapyramidal reactions or salivation were combined with benzhexol.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.

Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2004g
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Heze Third people's Hospital, Shandong, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2R) schizophrenia. N=96.
Age:15-61 years, mean (35.8±7.3) years in olanzapine group, 16-69 years, mean (2.24±1.42) years in clozapine group.
Sex: 56M, 40F.
History: Length of disease: 3 months -23 years, mean (5.2±2.1) years in olanzapine group; 5 months -25 years, mean (4.7±3.2) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients used antipsychotic drugs 2 weeks before admission. Patients with severe physical disease, drug dependence, epilepsy and traumatic brain injury. Patients with abnormal EEG before admission. Patients treated with other antipsychotics after admission.
Interventions
1. Olanzapine group: The administration was started from a small dose; olanzapine was increased to 5-20 mg/d according to the condition. N=48
2. Clozapine group: The administration was started from a small dose; clozapine was increased to 175-450 mg/d within 2 weeks according to the condition. N=48
Other antipsychotics were not used during the period.
Outcomes Primary outcome: EEG.
Mental state: change scores BPRS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2005p
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Shenyang Mental Health Center, Shenyang, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=123（120 patients completed the trial and included in analysis）.
Age: mean (27.2±5.1) years in olanzapine group, mean (26.2±4.1) years in clozapine group.
Sex: 76M, 44F.
History: Length of disease: mean (1.7±2.4) years in olanzapine group; mean (1.8±2.5) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with allergy history to drugs.
Interventions
1. Olanzapine group: 1-week wash-out. 5mg/d at the first day, then 10mg/d at the second day, the maximum dose 30 mg/d. N=60
2. Clozapine group: 1-week wash-out. The initial dose was 25mg/d, increased to 300mg/d within a week, the maximum dose was not more than 600mg/d. N=60
No combination with other antipsychotics. Injected clonazepam intramuscularly when necessary to control severe excitement.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.

Leaving the study early: 3 cases dropped out, 1 from Olanzapine group, 2 from Clozapine group.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2008ae
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 months.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=70 (63 patients completed the trial and be included in analysis).
Age: 18-55 years: mean (27.4±5.8) years in olanzapine group, mean (27.9±7.0) years in clozapine group.
Sex: 32M, 31F.
History: Duration of disease: mean (3.3±2.5) years in olanzapine group; mean (3.2±2.3) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Those with severe organic disease, pregnant or lactating women, those with alcohol drug dependence.
Interventions
1. Olanzapine group: Dose range 10～20mg/d, mean (15.3±4.7) mg/d. N=32
2. Clozapine group: Dose range 150～400mg/d, mean (335.0±63.6) mg/d. N=31
3.Benzhexol or benzodiazepines could be used in combination, but not other antipsychotic drugs.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale,
Social function: endpoint scores of SDSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: 7 cases dropped out, 4 cases from clozapine group, 3 from olanzapine group
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2009e
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Department of Psychiatry, the 102nd hospital of PLA, Changzhou, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. First onset. N=63.
Age: mean (29.01±9.43) years in olanzapine group, mean (28.51±8.62) years in clozapine group.
Sex: 44M, 19F.
History: Length of disease: mean (3.98±4.13) years in olanzapine group; mean (5.25±6.83) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Those with organic disease such as Diabetes, cardiovascular disease, tumor, et al, pregnant or lactating women.
Interventions
1. Olanzapine group: Initial dose 5mg/d, increase to 5-20mg/d in one week. N=30
2. Clozapine group: Initial dose 50mg/d, increase to 150-450mg/d in one week. N=33
3. Benzhexol or benzodiazepines could be used in combination.
Outcomes
Primary outcomes: Metabolic effects
Leaving the study early: not reported
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2009s
Methods

Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, The Fourth People's Hospital of Liangyungang, Jiangsu, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=60.
Age: 25-68 years, mean (47.8±11.45) years in olanzapine group, 24-67years, mean (48±11.10) years in clozapine group.
Sex: 51M, 9F.
History: Length of disease: 5-41 years, mean (23.88±9.47) years in olanzapine group; 5-39 years, mean (23.97±9.14) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with allergic history to olanzapine and clozapine, with serious physical diseases, with organic brain diseases, used long-acting antipsychotics recently (within 1 month), and patients with obvious abnormalities in laboratory tests
Interventions
1. Olanzapine group: 1-week wash-out. Initial dose 5mg/d, increase 5mg in 3-5 days, treatment dose 10-25mg/d, mean (11.3±3.48) mg/d. N=30
2. Clozapine group: 1-week wash-out. Initial dose 25-75mg/d, increase 25-50mg in 3-5 days, treatment dose 300-400mg/d. N=30
Outcomes
Mental state: SANS, BPRS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2015ab
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 months.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, The Fourth People's Hospital of Liangyungang, Jiangsu, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=78.
Age: > 18 years. 16-68 years, mean (32±2.5) years in olanzapine group, 16-70 years, mean (32±2.9) years in clozapine group.
Sex: 57M, 21F.
History: Length of disease: 1-4 years, mean (2.1±1.2) years in olanzapine group; 1.5-4years, mean (2.2±1.2) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with excessive alcohol consumption; patients with drug allergies; patients with other mental illnesses; patients with poor compliance and unable to continue treatment.
Interventions
1. Olanzapine group: 5-20mg/d. N=39
2. Clozapine group: 100-500mg/d. N=39
3. Dosage was adjusted according to the patient's condition.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: Scale used was not reported.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2016as
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 months.
Design: parallel group, randomized trial, one site.

Setting: inpatients or outpatients, The Fifth Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, a female psychiatric ward, Luoyang, Henan Province, China
Participants
Diagnosis: schizophrenia (Diagnosis criteria not reported). N=60.
Age: 17-51 years, mean (34.15±2.27) years in olanzapine group, 18-52 years, mean (35.2±2.31) years in clozapine group.
Sex:35M, 25F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Olanzapine group: The initial dose 5 mg/d, gradually increased to 30 mg/d in the first week. N=30
2. Clozapine group: The initial dose 50 mg/d, gradually increased to 300 mg/d in the first week, the maximum dose 625 mg/d. N=30
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: Scale used was not reported.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiao 2006a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Neuropsychiatric Hospital of Jilin Province, Jilin, China
Participants
Diagnosis: International Classification of Diseases (ICD-10) schizophrenia. N=82 (67 cases complete and be included in analysis).
Age: 18-67 years.
Sex:41M, 41F.
History: length of disease: 6.7±5.0 years in olanzapine group; 6.8±5.1 years in olanzapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Pregnant or breastfeeding women, patients with diabetes, heart disease, liver disease, blood disease and other severe or unstable physical symptoms.
Interventions
1. Olanzapine group: 3-day wash-out. The initial dose 10 mg/d. The dose could be reduced in patients whose score reduction rate for BPRS ≥50%, <75% at the 4th week. N=33
2. Clozapine group: 3-day wash-out. The initial dose 25-50 mg/d, increase to 300-350 mg/d. The dose could be reduced in patients whose score reduction rate for BPRS ≥50%, <75% at the 4th week. N=34
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: 15 cases dropped out, 8 cases from olanzapine group, 7 cases from clozapine group dropped.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiao 2009c
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80.
Age: 16-58 years, mean ~27.7 years in olanzapine group. 15-57 years, mean~26.9 years.in clozapine group.
Sex:43M, 37F.
History: length of disease:3 months ~11 years, mean ~7.1 years in olanzapine group; 2 months ~ 13 years, mean 7.1 years in olanzapine group.

Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease and other mental disorder.
Interventions
1. Olanzapine group: 3-day wash-out. The initial dose 5-10 mg/d, increase to 10-15mg/d in 7 days. N=40
2. Clozapine group: 3-day wash-out. The initial dose 50 mg/d, increase to 300-475 mg/d. N=40
3.Those with sleep disorders and side effects may use benzodiazepines and symptomatic treatment for a short period of time.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiao 2009e
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: outpatients and inpatients, Mental Health Center of Shantou University Medical College, Shantou, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=64.
Age: mean (29.1±10.1) years in olanzapine group. mean (30.7±10.9) years in clozapine group.
Sex:37M, 27F.
History: duration of disease: mean (24.0±22.7) months in olanzapine group; mean (25.7±24.3) months in olanzapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe organic disease, pregnant or lactating women, with alcohol or drug dependence, with severe aggressive behavior or suicide attempt.
Interventions
1. Olanzapine group: 1-week wash-out. 10-20 mg/d, mean (16.3±4.2) mg/d. N=32
2. Clozapine group: 1-week wash-out. 50-550 mg/d, mean (278.1±91.4) mg/d. N=32
3. Other antipsychotics couldn't be used as combination. benzodiazepines and anticholinergic drugs could be used.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Quality of life: GQOLI-74
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: Fund Project: Key Science and Technology Plan Project of Shantou City, Guangdong ([2006]82)
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiao 2016a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: outpatients or inpatients, Kangning Hospital of Chaoyang City, Liaoning, China
Participants
Diagnosis: schizophrenia (Diagnostic criteria not specified). N=212.
Age: 22-68 years, mean (44.3±7.9) years in olanzapine group. 22-65 years, mean (42.3±7.6) years in clozapine group.
Sex:122M, 90F.
History: duration of disease:3 ~28 years, mean (11.2±5.6) years in olanzapine group; 3~ 29 years, mean (11.3±5.9) years in olanzapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with allergic to drugs; not cooperate with treatment; suffering from severe heart, liver, and with kidney dysfunction.
Interventions 1. Olanzapine group: initial dose 8 mg/d,15mg/d after 1 week. N=106
2. Clozapine group: initial dose 50 mg/d, maximum ≤560 mg/d. N=106
3. During the treatment, patients of both groups were treated with antidepressants and antipsychotics.
Outcomes

Quality of life: The scale was not reported.
Adverse effect: The scale was not reported.
Leaving the study early: Not reported.
Notes
Funding: Not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2005f
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Yunnan Mental Health Center, Yunnan Province, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=44 (43 complete and be included in analysis).
Age: 23-60 years, mean (38.21±13.04) years.
Sex: 31M, 12F.
History: length of disease:1 ~86 months, mean (24.0±22.7) years in olanzapine group; 2 ~ 95 months, mean (25.7 ±24.3) years in olanzapine group. The patients had been treated with more than 2 antipsychotic drugs with different chemical structures in the current disease. the dose had reached the therapeutic level, and the treatment course of each drug had reached more than 4 weeks, and the effect was still poor.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with physical and brain diseases, mental retardation, drug addiction, drug allergy, and alcoholism.
Interventions
1. Olanzapine group: 1- week wash-out. initial dose 5 mg/d, increase 5mg every 3-4 days, the maximum dose ≤25mg/d, mean (13.81±4.72) mg/d. N=21
2. Clozapine group: 1- week wash-out. initial dose 50 mg/d, increase 50mg every 3-4 days, increase to 300-400mg/d in the 4th week, the maximum dose ≤600mg/d, mean (314±26.45) mg/d. N=22
3.No other antipsychotic drugs, antidepressants, or antimanic medicications were used in the two groups during treatment.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2005g
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Yunnan Mental Health Center, Anning, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=43.
Age: 23-60 years.
Sex: 31M, 12F.
History: The patients had been treated with more than 2 antipsychotic drugs with different chemical structures in the current disease. the dose had reached the therapeutic level, and the treatment course of each drug had reached more than 4 weeks, and the effect was still poor. Duration of disease 17.61±10.43 years. 2～10 times of hospitalizations.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with physical and brain diseases, mental retardation, psychoactive substance addiction, drug allergy.
Interventions
1. Olanzapine group: 1- week wash-out. initial dose 5 mg/d, increase 5mg every 3-4 days, the maximum dose ≤25mg/d, mean (13.81±4.72) mg/d. N=21
2. Clozapine group: 1- week wash-out. initial dose 50 mg/d, increase 50mg every 3-4 days, increase to 300-400mg/d in the 4th week, the maximum dose ≤600mg/d, mean (314±26.45) mg/d. N=22
Outcomes
Mental state: PANSS.

Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2013c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Luoyang Rongkang Hospital, Henan, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=72.
Age: 23-60 years.
Sex: 40M, 32F.
History: The patients had been treated with more than 2 antipsychotic drugs with different chemical structures in the current disease. the dose had reached the therapeutic level, and the treatment course of each drug had reached more than 4 weeks, and the effect was still poor. Length of disease 17.61±10.43 years. 2～10 times of hospitalizations.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with physical and brain diseases, mental retardation, psychoactive substance addiction, drug allergy.
Interventions
1. Olanzapine group: 1- week wash-out. initial dose 5 mg/d, increase 5mg every 3-4 days, the maximum dose ≤25mg/d, mean (13.81±4.72) mg/d. N=36
2. Clozapine group: 1- week wash-out. initial dose 50 mg/d, increase 50mg every 3-4 days, increase to 300-400mg/d in the 4th week, the maximum dose ≤600mg/d, mean (314±26.45) mg/d. N=36
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2015ae
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Haerbin puning Hospital, Heilongjiang, China
Participants
Diagnosis: International Classification of Diseases (ICD-10) hebephrenic schizophrenia. N=67.
Age: 18-49 years, mean (31.6±12.5) years in olanzapine group; 23-51 years, mean (30.2±11.7) years in clozapine group.
Sex: 34M, 33F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with organic mental disorder and other mental disorders.
Interventions
1. Olanzapine group: initial dose 5 mg/d, increase to 10-25 mg/d within 2 weeks. N=34
2. Clozapine group: initial dose 50 mg/d, increase to 250-350mg/d within 2 weeks. N=33
Outcomes
Mental state: PANSS.
Treatment effect: CGI
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yao 2014
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 3 months.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, The First Specialty Hospital of Harbin City, Heilongjiang, China
Participants
Diagnosis: schizophrenia (diagnostic criteria not reported). N=61.
Age: 20-40 years
Sex: 34M, 27F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions 1. Olanzapine group: mean~20mg/d. N=30
2. Clozapine group: mean ~350mg/d. N=31
Outcomes
Mental state: BPRS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2004n
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 3 months.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, The First Specialty Hospital of Harbin City, Heilongjiang, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia and chizophrenialike psychosis. N=160.
Age: 13 - 54 years old, mean (31±10) years in olanzapine group;
Sex: 34M, 27F. 18-55 years old. Mean (41±12) years in olanzapine group.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
All medications were taken as a single medication and started from a small dose.
1. olanzapine group: the dose of olanzapine was gradually increased from 5 mg/d to 10-20 mg/d; n= 80
2. clozapine group: the therapeutic dose of clozapine was gradually increased from 25 mg to 200-550 mg/d.n=80
Outcomes
Primary outcome: change of EEG
Adverse effect: Not reported.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2005t
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Nanyang Mental Hospital, Henan, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=80

Age: 15~49 years.
Sex: 45M, 35F.
History: Duration of disease: 3-36 months. mean (3.3±2.5) years in olanzapine group; mean (3.2±2.3) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe disease, pregnant or lactating women, patients with alcohol drug dependence.
Interventions
1. Olanzapine group: starting dose 5mg/d, increase to 10-20mg/d in 1 week. N=45
2. Clozapine group: starting dose 25mg/d, increase to 200-500mg/d in 2-4 weeks. N=35
3. patients with anxiety, insomnia could take benzodiazepines according to the condition.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Quality of life: GQOLI.
Adverse effect: no details.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2009j
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, the 3rd people's hospital of Heze, Shandong, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2R) schizophrenia. N=96
Age: 15~61years, mean~35.8 years in Olanzapine group; 16~69 years, mean~34.6 years in Clozapine group.
Sex: 56M, 40F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: 1) Patients who had used antipsychotic drugs 2 weeks before admission. 2) Patients with severe physical disease, drug dependence, epilepsy and brain trauma. 3) Patients with abnormal EEG before admission. 4) Patients treated with other antipsychotics after admission
Interventions
1. Olanzapine group: start from small dosage, increase to 5-20 mg/d in 2 weeks. No combination with other antipsychotics. N=48
2. Clozapine group: start from small dosage, increase to 175-450 mg/d in 2 weeks. No combination with other antipsychotics. N=48
Outcomes
Primary outcome: change of EEG.
Mental state: BPRS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2015bn
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: Not reported.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, Xinjiang 2nd Division Yanqi Hospital, Xinjiang, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. N=58
Age: mean (35.7±4.2) years in olanzapine group; mean (33.6±7.1) years in clozapine group.
Sex: 28M, 30F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease, such as hypertension, epilepsy, liver and kidney dysfunction.
Interventions

1. Olanzapine group: start from small dosage, increase to treatment dosage in 2 weeks. N=29
2. Clozapine group: start from small dosage, increase to treatment dosage in 2 weeks. Treatment dose 200-400mg/d. N=29
Outcomes
Primary outcome: Glucose and lipid metabolism
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2015o
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients, The People's Hospital of Qingyuan City, Qingyuan, China
Participants
Diagnosis: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) schizophrenia. N=200
Age: 18~60years.
Sex: 93M, 107F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with other mental disorders, serious physical diseases, alcohol abuse, long-term treatment with other drugs, pregnant and lactating women, and patients with contraindications to the drugs in this study
Interventions
1. Olanzapine group: start from 5mg/d, increase to 10-20 mg/d gradually, mean (12.5±2.5) mg/d. N=100
2. Clozapine group: start from 20mg, bid or tid, increase to 200-400 mg/d gradually, mean (312±32) mg/d. N=100
3. Benzhexol and benzodiazepine could be used as supplementary treatment.
Outcomes Mental state: PANSS.
Severity of illness: CGI-S, CGI-I.
Social function: PSP
Adverse effect: TESS
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: Fund Project: Qingyuan Science and Technology Plan Project (2014B032)
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zheng 2001
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 4 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, one site.
Setting: inpatients and outpatients, Shantou University Mental Health Center, Shantou, China
Participants
Diagnosis: Chinese Classification of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. N=36
Age: 19~52 years.
Sex: 23M, 17F.
History: Length of disease: 2~8 years. Not response to more than 3 different kinds of antipsychotics.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Olanzapine group: start from 5-10 mg/d, then 5-20 mg/d. N=18
2. Clozapine group: start from small dosage, increase to 300-550 mg/d gradually. N=18
3.During the observation period, other antipsychotics were not used, but small doses of sleep aids were allowed.

Outcomes
Mental state: BPRS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhu 2012d

Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial.
Setting: not reported.
Participants
Diagnosis: (CCMD-3) N=60
Age: Mean age olanzapine group=35.2±4,5; Mean age clozapine group=32.8±3,6 years old.
Sex: 13 M /17F (olanzapine);14M /16F (clozapine)
History: Length of disease=6.5±3.1 (olanzapine); 5.6±2.8 (clozapine)
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with serious medical illness, pregnancy, and lactating women, epilepsy, drug allergies, drug or alcohol dependence.
Interventions
Clozapine: initial dose 25 mg·d/1, maximum dose 400 mg/d, average (225 ± 36) mg/d N=30
Olanzapine: initial dose 5 mg/d, maximum dose 20 mg/d-1, average (9 ± 3) mg·/d N=30
Outcomes
Mental state: PANSS,
Quality of life: GQOLI
Adverse effects: TESS
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ongoing Study

Title: Effects of early clozapine treatment on remission rates in acute schizophrenia (EARLY)

Methods	Allocation: randomized. Blindness: double Duration: 3 months Design: Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, controlled design Setting: in and outpatients.
Participants	Diagnosis: DSM-V diagnosis of schizophrenia confirmed by the Mini international Neuropsychiatric Interview. N=220 Age: 18 to 65 years Sex: man/woman History: - Exclusion: Treatment-naïve or treatment-resistant schizophrenia, diagnosis of primary substance dependency other than nicotine, documented previous non-response to an 8-week drug trial with olanzapine or any documented previous treatment with clozapine, Intolerance to one of the study drugs, pregnancy/lactation (female patients)
Interventions	Clozapine (75 to 600 mg/d) N=110 Olanzapine (2.5 to 20 mg/d) N=110N=135
Outcomes	Mental state: PANSS Global state: CGI Social functioning: Personal and Social Performance scale (PSP), Global Assessment of Functioning scale (GAF), SF-12 score items Quality of life: quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q-18) Subjective Wellbeing under Neuroleptics short form (SWN-K) Adverse effects: Blood count, ECG, weight gain, lipids, glucose, Cleveland Clinic Constipation Score (CCCS), Extrapiramydal symptoms: Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Hans Rating Scale (SHRS).
Starting date	2019

Contact	Elias.Wagner@med.uni-muenchen.de Clinical project management

References of studies awaiting classification

Chen 2003b
Chen F, Liang L, Zhu XH. A control study of elderly patients with schizophrenia treated with olanzapine or clozapine. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2003;13(5):298-9.

Chen 2005c
Chen J, Li Z. A controlled study of olanzapine versus clozapine in schizophrenia. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2005;11(3):217-8.

Cheng 2013a
成军, 李红, 石玉中. The efficacy of high-dose olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia [Google Translate] [高剂量奥氮平治疗难治性精神分裂症的疗效]. China Journal of Health Psychology [中国健康心理学杂志] 2013;21(09):1287-9.

Dai 2004
Dai J-P, Zhao Z-H, Mai G-Y. Comparative study on the influence of olanzapine and clozapine on efficacy and quality of life in schizophrenia. Chinese Journal of Behavioral Medical Science [中国行为医学科学] 2004;13(4):396-8.

Deng 2000
Deng H, Zheng H, He Z. A comparative trial of olanzapine versus clozapine in the treatment of schizophrenia. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2000;12(3):143-5.

Deng 2012a
邓文, 徐彩霞, 王建国, 杨宇, 刘锐, 谢国军. Different second-generation antipsychotic effects on heart rate variability in patients with schizophrenia [Google Translate] [不同第二代抗精神病药物对精神分裂症患者心率变异性影响]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases [Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi; 中国神经精神疾病杂志] 2012;38(11):680-2.

Gao 2006
Gao G-Z, Li C-R. A comparative study of olanzapine versus clozapine in the treatment of treatment-resistant schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Shandong Jingshen Yixue 2006;19(2):96-7.

Gao 2010a
高军, 张伟. Olanzapine and clozapine treatment of refractory schizophrenia [Google Translate] [奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症的对照研究 []. Qianwei Journal of Medicine 2010;27(7):577-8.

Kerwin 2001
Kerwin R. Clozaril prevention in suicide study. National Research Register 2001;1.

Lai 2015b
赖欢, 胡显琼, 张莉娟. 奥氮平治疗维持性精神分裂症的效果分析. 现代养生 2015; N/A (22):292.

Li 2001c
Li H. Clinical response and olanzapine serum concentrations, the controlled clinical study between olanzapine and clozapine for the treatment of psychotic disorders [奥氮平治疗精神病性障碍的疗效与血药浓度的相关性及其与氯氮平的临床对照研究]. Dissertation 2001:1-43.

Li 2009d
李晓菊, 罗捷, 段彪, 夏先容. Made of olanzapine and clozapine treatment of refractory schizophrenia [Google Translate] [国产奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症的对照研究 []. Chongqing Medical Journal [重庆医学] 2009;38(7):783-4.

Liang 2002
Liang S, Yu G, Ding G. Controlled study of olanzapine and clozapine in the treatment of schizophrenia. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2002;15(4):193-4.

Lin 2016g
林晓东, 侯强, 王志敏, 李金明, 袁迎娣, 于君, et al. 奥氮平与氯氮平治疗男性精神分裂症患者的疗效及对糖脂代谢的影响. 临床精神医学杂志 2016;26(3):192-4.

Liu 2004
Liu W, Li H, Zheng L. A controlled study on olanzapine and clozapine in the treatment of the acute phase of schizophrenia. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2004;16(5):282-4.

Liu 2008i
Liu Q-H, Li X-L, Zhan L-Y. A control study of olanzapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2008;18(3):193-4.

Liu 2015f
刘喜林. 精神分裂症的临床经验总结. 中国继续医学教育 2015;7(13):141-2.
Liu 2016ax {published data only}
刘颂民. 奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症对照观察. 心理医生 2016;22(9):122.

Luo 2014a
罗瑾, 武芳, 赵娟. 门诊患者使用奥氮平药物治疗精神分裂症的用药分析. 中国现代药物应用 2014;8(5):147.
Ma 2010f {published data only}
马迅. Olanzapine and clozapine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia to clinical control study [Google Translate] [奥氮平与氯氮平治疗以阴性症状为主的精神分裂症的临床对照研究 []. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2010;22(17):2233, 2235.

Ma 2016j
马英. 奥氮平对精神分裂症患者认知功能的影响探析. 中国处方药 2016;14(6):64-5.

Meng 2016c
孟庆顺. 奥氮平用于维持性精神分裂症患者治疗中的临床效果分析. 世界最新医学信息文摘 2016;16(65):106-7.

Mergl 1999
Mergl RP, Gallinat J, Riedel M, Schröter A, Tigges P, Hegerl U. Digitised hand movement analysis of EPMS. In: Proceedings of the 11th World Congress of Psychiatry; 1999 Aug 6-11; Hamburg, Germany. Vol. 2. 1999:164.

Oliemeulen 2000
Oliemeulen EAP, Jogems-Kosterman BJM, Van Hoof JJM. Is olanzapine a substitute for clozapine? Schizophrenia Research 1999;36(1-3):146-7.
Oliemeulen EAP, Van Hoof JJM, Jogem-Kosterman BJM, Hulsttijn W, Tuynman-Qua HG. Is olanzapine a substitute for clozapine? The effects on psychomotor performance. Schizophrenia Research 2000;41(1):187.

Pan 2006
Pan SM, Zhao LJ. A study of olanzapine and clozapine in treatment of schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症对照观察]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine 2006;16(1):32-3.

Shen 2004
Shen LC. A comparative trial of olanzapine versus clozapine in the treatment of schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Chinese Clinical Medicine and Nursing [中华临床医药与护理] 2004;2(8):9-11.

Shi 2008
施冬青, 王军, 伍毅. Olanzapine and clozapine treatment of schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2008;21(2):135-6.

Tan 2009b
谭会, 王建明. Olanzapine in the treatment of domestic clinical control study of schizophrenia [Google Translate] [国产奥氮平治疗精神分裂症临床对照研究 []. Chongqing Medical Journal [重庆医学] 2009;38(7):787-8.

Tang 2007
Tang Z-K, Chen D-C, Meng X-L. A comparative study of olanzapine versus clozapine in the treatment of treatment-resistant schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2007;19(12):1021-2.

Wan 2007b
万好, 李玉芳, 李军, 崔谊. Olanzapine on efficacy in patients with late-onset schizophrenia and quality of life [奥氮平对晚发精神分裂症患者的疗效及生活质量影响]. China Healthcare Innovation [中国医疗前沿] 2007;2(23):81-2.

Wang 2003c
Wang K, Zhang K. A study of olanzapine and clozapine in the treatment of schizophrenia. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2003;16(3):141-3.

Wang 2004g
Wang H. Controlled study of the effect of olanzapine and clozapine on electroencephalogram of schizophrenic patients. Journal of the North China Coal Medical College 2004;6(3):289-90.

Wang 2005p
Wang Y-B, Xu H-C, Sun Y, Yang M-S, Wang X-H, Li Y-C. Effectiveness of olanzapine in treatment of schizophrenia [奥氮平治療精神分裂癥臨床觀察]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2005;15(4):224-5.

Wang 2008ae
Wang X-L, Li Y-M, Hu Y-C, Mei Q-Y. A comparative study between olanzapine and clozapine in treatment of schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2008;18(5):503, 603.

Wang 2009e
汪卫华, 赵汉清, 王焕林, 崔庶, 汪广剑, 仲爱芳, et al. Antipsychotics on metabolism compared [Google Translate] [抗精神病药对代谢的影响比较]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2009;19(1):55-7.

Wang 2009s
王祥. Olanzapine control study of negative symptoms of schizophrenia [Google Translate] [奥氮平治疗精神分裂症阴性症状的对照研究 []. Journal of Medical Theory and Practice 2009;22(11):1293-5.

Wang 2015ab
王清溪. 奥氮平用于维持性精神分裂症治疗的临床效果观察. 中国处方药 2015;13(05):67.

Wang 2016as
王敬巍. 奥氮平用于维持性精神分裂症治疗的临床效果分析. 系统医学 2016;1(8):13-4.

Xiao 2006a
Xiao Y. Controlled clinical observation of olanzapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症的临床对照观察]. Journal of Chinese Rural Physician [中国社区医师：综合版] 2006;8(11):21.

Xiao 2009c {published data only}
肖勃, 谢文娇, 丘春柳, 林坚, 郭文璇, 邱开封. Olanzapine and clozapine in the treatment of schizophrenia controlled clinical observation [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症临床对照观察]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2009;16(1):32-5.

Xiao 2009e
Xie W-J, Xiao B, Qiu C-L, Lin J, Guo W-X, Qiu K-F. Observation of adverse reactions and influence on patients' life quality of olanzapine and clozapine in treating schizophrenics [精神分裂症患者应用奥氮平氯氮平的不良反应及其对生活质量的影响]. Nanfang Journal of Nursing [南方护理学报] 2008;15(6):66-8.
肖勃, 谢文娇, 丘春柳, 林坚, 郭文璇, 邱开封. A controlled study between olanzapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症临床对照观察]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2009;19(2):106-7.

Xiao 2016a
肖湘凌. 奥氮平和氯氮平治疗精神分裂症的不良反应及药物对生活质量的影响. 中国实用医药 2016;11(29):164-5.

Yang 2005f
Yang L-S, Li Z-C. A controlled study of refractory schizophrenia treated with olanzapine and clozapine [奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Chinese Journal of the Practical Chinese with Modern Medicine [中华实用中西医杂志] 2005;18(4):535-7.

Yang 2005g
Yang L, Li Z, Wang W. A controlled study of olanzapine and clozapine in refractory schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2005;11(2):110-2.

Yang 2013c
杨安军, 杨九州, 娄渊敏. Made of refractory schizophrenia olanzapine and clozapine treatment [Google Translate] [国产奥氮平与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine [中国伤残医学] 2013;21(09):265-7.

Yang 2015ae
杨建华. 奥氮平与氯氮平治疗青春型精神分裂症的对照研究. 中外医疗 2015; N/A (10):125-7.

Yao 2014
姚立峰, 果冰冰, 牟天天. 氯氮平与奥氮平对改善精神分裂症患者生活质量的对照分析. 医药前沿 2014;6(16):192-3.

Zhang 2004n
Zhang HY, Lin QC, Lin JC, Guo YB. A study of olanzapine and clozapine in EEG [再普乐与氯氮平引起脑电图改变对比研究]. International Medicine and Health Guidance News [国际医药卫生导报] 2004;10(14):113-4.

Zhang 2005t
张子平, 谢元元. Olanzapine treatment of schizophrenia 40 cases [奥氮平治疗精神分裂症40例]. Shandong Medical Journal [山东医药] 2005;45(20):50.

Zhang 2009j
张丽, 邵秀敏. olanzapine and clozapine Comparative study of effects on the EEG [Google Translate] [奥氮平与氯氮平对脑电图影响的对照研究 []. Journal of the Heze Medical College [菏泽医学专科学校学报] 2009;21(2):34-5.

Zhang 2015bn
张建勇. 长期服用精神科药物对糖脂代谢的影响因素分析及探讨. 中国社区医师 2015;31(17):58+60.

Zhang 2015o
张智勇, 谢玲银, 黄伟波. 奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症的疗效与安全性研究. 中国医学创新 2015;12(32):36-9.

Zheng 2001
Zheng H, Xu CT. A clinical study of clozapine and olanzapine in treatment of resistant schizophrenia [氯氮平

与奥氮平治疗难治性精神分裂症的临床观察]. Journal of Qiqihar Medical College [Qiqihar Yixueyuan Xuebao][齊齊哈爾醫學院學報] 2001;22(8):865.

Zhu 2012d
朱倩芸, 皮峻峰. The impact on quality of life of olanzapine in patients with schizophrenia [Google Translate] [奥氮平对精神分裂症患者生活质量的影响]. Herald of Medicine [医药导报] 2012;31(03):334-6.

References to ongoing studies
Falkai 2018
Effects of early clozapine treatment on remissionrates in acute schizophrenia (EARLY). Ongoing study. 2019. Contact author for more information.

Supplement 3. Characteristics of studies included

Tollefson 2001

Methods	Allocation: randomized allocated in a 1:1 ratio Blindness: double blind, no further details Duration: 18 weeks (first 2-8 days of washout) Design: RCT, parallel Country: Multicenter – United of Kingdom
Participants	Diagnosis: patients with treatment resistant DMS-IV schizophrenia with BPRS 1-7 total score 45 or more and a score of 4 on at least 2 positive symptom psychosis items. Treatment resistance was defined as retrospective failure to respond adequately to 2 previous antipsychotic treatments, each from a different chemical class, given for at least 6 weeks at a dose of at least 500 mg chlorpromazine equivalents or highest tolerated dose. N=180 Age: 18 -72 years old, mean age: 38.8 +-10.6 Sex: 115 M and 65 F - (61 OL vs 54 CL Female/29 OL vs 36 CL Male) Setting: in and outpatients History: onset of illness: 22.8 (5.6) years, median (range) length of patient's current episodes was 187 (6 –13,313) days, with 16 (17.8%) clozapine-treated patients and 9 (10.0%) olanzapine- treated patients having a current episode of less than 6 weeks duration. A large proportion of patients (43.4%) had more than 10 previous schizophrenic episodes before entry into the study. Duration of illness: n.i. Excluded: n.i
Interventions	1. Clozapine Allowed dose range: 200-600 mg/day Mean dose: 303.6 (108.7) mg/day (starting dosage of 200 mg/day after 1-week titration period). N= 90 2. Olanzapine Allowed dose range: 15-25 mg/day Mean dose: 20.5 (2.8) mg/day (starting dosage of 15 mg/day) N= 90
Outcomes	Global state (CGI) Mental state: PANSS total, positive and negative subscores, BPRS total score. Adverse effects: extrapyramidal effects (SAS, AIMS, BAS), death, prolactin plasmatic levels, weight change, white blood cell count, salivation problems, sleep disorders and other miscellaneous. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy
Notes	Study developed by Eli Lilly and Company. No declaration of interest.

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized, no further information.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Low risk	Double, no further details
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported
Incomplete outcome data (Attrition bias	High risk	Causes of dropouts were reported. ITT was not done. Quote: "All endpoint analyses used a last observation carried forward (LOCF) algorithm"

Selective reporting (reporting bias)	High risk	Spontaneously reported adverse events that were reported by at least 5% of the patients in either treatment group or with a statistically significant difference in the rate of reporting (*P* less, 0.05) between treatment groups. The study protocol was not available for this study, it is not possible to verify that all predefined outcomes were reported. Some standard deviation are missing.
Other bias	High risk	Study provided by industry (Eli-Lilly and Co). No other source of bias was found.

Bilder 2001

Methods	Allocation: randomized, no further details Blindness: double-blind, blinds raters Duration: 14 weeks Design: RCT, parallell Country: Multicenter - USA (two center in New York and two in North Carolina)
Participants	Diagnosis: Treatment-resistant schizophrenia (DSM-IV) (1. Persistent positive symptoms -hallucinations, delusions, or marked thought disorder) after at least 6 contiguous weeks of treatment, presently or documented in the past, with one or more typical antipsychotics at doses ≥600 mg/day of chlorpromazine; 2. a poor level of functioning over the past 2 years, defined by the lack of competitive employment or enrolment in an academic or vocational program and not having age-expected interpersonal relations with someone outside the biological family of origin with whom ongoing regular contacts were maintained and to have a baseline total score ≥60 on PANSS. N= 157 Age:18 to 60 years old, mean age: 40.8 ± 9.2 Sex: 133 M (84.7%) – 24 F (15.3%) Setting: inpatients History: mean duration of illness was 19.5 years (SD=8.4), and the mean number of hospitalizations was 10.5 (SD=8.3). Excluded: history of nonresponse to clozapine, risperidone, or olanzapine, defined as an unambiguous lack of improvement despite a contiguous adequate trial of risperidone or olanzapine for at least 6 weeks, or clozapine for at least 14 weeks.
Interventions	1. Clozapine Allowed dose range: 200–800 mg/day Mean dose: 526.6 (SD=140.3) N=40 2. Olanzapine Allowed dose range: 10–40 mg/day Mean dose: 30.4 (SD=6.6) N=39
Outcomes	Cognitive functioning: Global Neurocognitive Score, PANSS cognitive sub score. Mental state: PANSS total, positive and negative sub scores, BPRS total score. Adverse effects: extrapyramidal effects (use of antiparkinsonian medication, ESRS), lipid levels, prolactin associated side effects, white blood cells count, weight change, seizures, glucose. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy.
Notes	None.

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	High risk	Randomized. No further details. "The olanzapine arm was added in November 1997 and required a modified randomization procedure". "It entails the potential for a bias that could manifested as a cohort effect."
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and	Low risk	Double. "Tablets looked alike"

personnel (Performance bias) All outcomes		
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Raters blinded.
Incomplete outcome data (Attrition bias	High risk	Causes of dropouts were reported. ITT was not done.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse effects partially reported. Quality of life scale was declared as assessment in methods, however, was not informed in results.
Other bias	Low risk	None.

Bitter 1999

Methods	Allocation: randomized, no further details Blindness: double blind, no further details Duration: 18 weeks Design: RCT, parallel Country: Multicenter - Hungary (6 centers) and South Africa (2 centers)
Participants	Diagnosis: criteria for schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV), BPRS of at least 42 and patients had to failed to respond to standard acceptable treatment with a conventional antipsychotic medication (at least one treatment trial of 4 – 6 weeks duration at 400 – 600 mg— equivalents of chlorpromazine). N=147 Age: 18-75 years old. Mean: 37.6 years. Sex: 88 M and 59 F. Setting: inpatients History: n.i Excluded: history of failure on clozapine due to adverse event or lack of efficacy were excluded from the study, diagnosis of DSM-IV substance-related disorder, serious suicidal risk, pregnancy or breast-feeding, a history of seizures, a history of leukopenia without known etiology, leukocyte count less than 3.5 GI/L and/or neutrophilic granulocyte count less than 2.0 GI/L upon entering the study, or current jaundice or active hepatitis B.
Interventions	1. Clozapine; titrated in a fixed manner from 25 to 150 mg over the first 7 days of therapy/flexible dose: increment of 50 mg. Allowed dose range:100-500 mg/d Mean dose: 216.2(SD107.9) mg/day. N=72 2. Olanzapine: the starting dose of olanzapine was 10 mg/day/flexible dose: increment of 2.5 or 5 mg. Allowed dose range: 5 -25 mg/d Mean dose: 17.2 (SD 4.8) mg/day, N=75
Outcomes	Global state: CGI Mental state: PANSS total, positive and negative sub scores, BPRS total score. Adverse effects: extrapyramidal effects (akathisia, dyskinesia, parkinsonism, use of antiparkinsonian medication, AIMS, Hillside Akathisia Scale, SAS), cardiac effects, weigh change, white blood cell count, salivation, sleep disorder and other miscellaneous. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy.
Notes	Study sponsored by Eli Lilly and Company.

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized, no further details

Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported
Incomplete outcome data (Attrition bias	Low risk	Causes of dropouts were reported. ITT and LOCF was done.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse effects partially reported "Spontaneously reported adverse events with an incidence of 5% in either treatment group or with a statistically significant difference (P < .05) between groups"
Other bias	High risk	The study was sponsored by Eli Lilly and company.

Conley 2003

Methods	Allocation: Randomized, no further details Blindness: double blind, no further details Duration: 8 weeks (first phase) Design: Crossover Country: n.i
Participants	Diagnosis: Schizophrenia DSM-IV, treatment resistant, BPRS of 45 or more, CGI of 4 or more. N=13 Age: 40.26 ± 8.87 years clozapine, 35.91 ± 9.02 Olanzapine Sex: 8 M and 5 F (4F/4M CLO, 1 F/4M OL). Setting: inpatient History: The mean age at first hospitalization for olanzapine was 37.58 SD 8.96 years and the mean age for clozapine was 20.87 SD 4.7. Those treated with olanzapine and clozapine had a mean of 12.0 ± 9.27 and 9.6 ± 2.88 previous hospitalizations, respectively. Excluded: n.i
Interventions	1. Clozapine 450 mg fixed dose. Allowed dose range: lowering to 300 mg/d Mean dose: n.i N=5 2. Olanzapine 50 mg fixed dose. Allowed dose range: lowering to 30 mg/d Mean dose: n.i N=8
Outcomes	Global state: CGI. Psychopathological state: BPRS total score, positive and negative subscore. Adverse effects: at least one adverse effect; cardiac effects, death, extrapyramidal side effects (use antiparkinsonian medication, SAS), seizures, weight, lipids level, glucose, sedation. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy.
Notes	None.

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized, no further details
Allocation	Unclear risk	Not reported

concealment (selection bias)		
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported
Incomplete outcome data (Attrition bias	High risk	Causes of dropouts were reported. LOCF for patients completing at least two weeks was used. ITT was not done.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse events that occurred only in one person were not reported.
Other bias	Low risk	None.

Kluge 2007

Methods	Allocation: randomized, 1:1 ratio Blindness: double blind, no further details Duration: 6 weeks Design: RCT, parallel Country: single center n.i
Participants	Diagnosis: DMS IV criteria for schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder with a Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS0--6) score of 24 or higher N=30 Age: 18 to 65 years old (CLOZ 36.7 ± 13.0 years; OLAN 32.8 ± 8.3 years) Sex:18 F and 12M (8F/7M CLO and 10F/5M OL) Setting: inpatients History: Age at onset (clozapine, 30 ± 8 years; olanzapine, 28 ± 11 years) Excluded: n.i
Interventions	1. Clozapine During the first two weeks of treatment, the dose range was restricted clozapine 25–200 mg daily. Allowed dose range: 25-400 mg/day Mean dose: 266.7 ± 77.9 mg (during the last 4 treatment weeks) N=15 2. Olanzapine During the first two weeks of treatment, the dose range was restricted olanzapine 10–15 mg daily. Allowed dose range: 5-25 mg/day Mean dose: 21.2 ± 2.5 mg (during the last 4 treatment weeks) N=15
Outcomes	Global state: CGI-Severity Mental state: BPRS total score, positive, negative. Adverse effects: cardiac effects, extrapyramidal symptoms (SAS), Weight change, salivation problems and other miscellaneous. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy.
Notes	None.

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized, no further details
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported

Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double 1: 1 ratio, no further details
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	It was not reported for the outcomes of interest in this study.
Incomplete outcome data (Attrition bias	High risk	Causes of dropouts were reported. For change from baseline to end point analyses, the last observation carried forward (LOCF) principle was used. ITT analysis not stated.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse events evaluation was partially reported: The authors described measures e.g. EEG, blood pressure and heart rate weekly, however, of them only heart rate is relevant for this study.
Other bias	High risk	Study was funded by Lily Deutschland GmbH, Bad Hornburg, Germany. Declare that the pharmaceutical was not involved in the interpretation of data, writing the manuscript, or in the decision to submit the paper for publication. Five from 11 authors declared conflict of interest.

Krakowski 2006

Methods	Allocation: randomized, block randomization scheme with a block size of 3 with no baseline stratification Blindness: double Duration: 12 weeks Design: RCT, parallel group Country: n.i

Participants	Diagnosis: schizophrenia or schizoaffective disorder DSMD IV. clearly confirmed episode of physical assault directed at another person during this hospitalization and some persistence of aggression, as evidenced by the presence of some other aggressive event, whether physical or verbal or against property. N= 110 Age: 18 to 60 years (35.1 ± 12.3 years CLO/35.6 ± 9.4 years OL) Sex: 90 Male and 20 female Setting: inpatients History: median length of hospitalization of 48 days at that point, duration illness 15.7 ± 9.5 CLO and 16.8 ± 11.2 OL; prior psychotic hospitalization 12.3 ± 9.8 CLO and 11.4 ± 9.6 OL, age at onset n.i. Excluded: patients had been hospitalized for more than a year; if they had a history of nonresponse to clozapine, olanzapine, or haloperidol (defined as a lack of improvement despite a contiguous adequate trial of medication); if they had a history of clozapine, olanzapine, or haloperidol intolerance; or if they had medical conditions that would be adversely affected by any of these 3 medications. Patients who received a depot antipsychotic within 30 days before randomization.
Interventions	1. Clozapine 6 weeks escalation to 500 mg/d and fixed doses, after 6 weeks flexible Allowed dose range: 200 – 800 mg/d Mean dose:565,5±112.7mg/d (last 6 weeks variable dose period) N=37 2. Olanzapine 6 weeks escalation to 20 mg/d and fixed doses,after 6 weeks flexible Allowed dose range:10 – 35 mg/d Mean dose: 24.7±6.1 mg/d (last 6 weeks variable dose period) N=37
Outcomes	Mental state (PANSS total, and positive and negative subscores) Adverse effects: Weight change, Lipids levels, Glucose Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy.
Notes	Ely Lily and Novartis provided medications. Also, Ely Lily gave a supplemental funding for the encapsulation of the medication. Declare that " Overall experimental design, data acquisition, statistical analyses, and interpretation of the results were implemented with no input from NIMH (funder) or the pharmaceutical sponsors".

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized, block randomization scheme with a block size of 3 with no baseline stratification.
Allocation	Unclear risk	Not reported

concealment (selection bias)		
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double blind. No further details. " Study procedures were identical for all three groups to conceal medication assignment."
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	"Raters blind to treatment group performed all clinical research assessments"
Incomplete outcome data (Attrition bias	Low risk	Causes of dropouts were reported. ITT was done.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse events evaluation was partially reported: Authors described a measure using ECG, but it was not stated in results.
Other bias	Low risk	None.

Metzler 2008

Methods	Allocation: Random, using a randomization list previously generated Blindness: Double, using double-dummy method. Duration: 6 months Design: RCT, parallel Country: Multicenter - USA
Participants	Diagnosis: patients with treatment-resistant schizophrenia or schizoaffective disorder, diagnosed according to DSM-IV criteria. All participants will be refractory according to the Kane et al (1988) criteria. The criteria of Kane et al. for treatment resistance are as follows: three or more trials with antipsychotic drugs of adequate dose and duration (this is usually 4-6 weeks). N=40 Age: 37.2 (SD 9.2) years in clozapine group and 36.4 (SD 11.1) years in olanzapine group Sex:27 M and 13 F. Setting: Outpatient community mental health treatment facilities. History: age onset 22.5(7.3 SD) CLO and 19.4 (10.5 SD) OL; duration ill: 14.7(7.8 SD) CLO and 16.6 (12.7SD) OL, Nº previous hospitalization 5.9 (4 SD) CLO and 6.8 (7.8 SD) OL. Excluded: Patients were excluded from the study if they had a history of no responsiveness to adequate trials of conventional doses of either clozapine or olanzapine or if they had a history of substantial neurologic disorder, cardiac disease, or active substance abuse.

Interventions	1. Clozapine Titration 25-400 mg- increase up to 900 mg. Initiated at a dose of 25 mg/day increasing daily until a target dose of 400 mg/day on days 17 and 18. After that the increase could be up to 900 mg Allowed dose range:300-900 mg/day. Mean dose: 564 (243 SD) mg/day at 6 months. N = 21 2. Olanzapine Initiated at a dose of 10 mg/day for 7 days, increasing until a dose of 20 mg/day on days 15--18. After that the increase could be up to 45 mg. Allowed dose range:25-45 mg/day. Mean dose: 33.6 (11.2 SD) mg/day at 6 months. N=19
Outcomes	Global state: CGI. Mental state (PANSS total, and positive and negative sub scores, SPS global, SANS global). General Functioning: GAF Adverse effects: extrapyramidal effects (AIMS, SAS), weigh change. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy.
Notes	"Supported in part by an investigator-initiated grant from Eli Lilly, the William K. Warren Foundation, and the Riuer Foundation." Four from 9 authors declare conflict of interest.

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomized, using a randomization list previously generated.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Incomplete report. "Study medications were packaged by an off-site pharmacy according to batch numbers that corresponded to patient identification codes"
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, using double-dummy method. No further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	High risk	Causes of dropouts were reported. ITT was done.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Outcomes stated in methods were reported totally in results, except BARS.
Other bias	High risk	Partially supported by pharmaceutical and some authors have a relationship with this company.

Moresco 2004

Methods	Allocation: randomized, no further detail Blindness: double blind, no further detail Duration: 8 weeks Design: RCT, parallel Country: Italy
Participants	Diagnosis: Diagnosis: DSM-IV schizophrenia, treatment resistance to two previous antipsychotic medications, BPRS score of 27 or more. N=23 Age: 18 years or more (CLO mean 38.3 (9.1 SD) year; OL mean 34.1(7.6 SD) year). Sex: 16 M and 7 F. Setting: inpatients. History: n.i. Excluded: n.i.
Interventions	1. Clozapine Flexible dose Allowed dose range: 300-400 mg/day Mean dose:325.4 (SD 9.7) mg/day N=12 2. Olanzapine Flexible dose Allowed dose range: 15-20mg/day Mean dose: 18.3 (SD 0.5) mg/day N=11
Outcomes	Global state: CGI severity. Mental state (PANSS total score, BPRS total score, PANSS positive and negative subscores). Adverse effects: cardiac effects, extrapyramidal side-effects (SAS, AIMS), white blood cells count. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy.
Notes	None

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized, no further details.

Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double, no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	"Randomization was blind to personnel".
Incomplete outcome data (Attrition bias	High risk	Dropouts informed. ITT not performed.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No information about assessment of the adverse events (only described in methods assessment of extrapyramidal symptoms).
Other bias	High risk	Supported by Eli-Lilly company.

Naber 2001

Methods	Allocation: randomized, no further details. Blindness: double blind, no further details Duration: 26 weeks Design: RCT, parallel Country: Multicenter (8 sites in Germany)

Participants	Diagnosis: DSM IV criteria for schizophrenia with a minimum score of 24 on BPRS, no responder to at least antipsychotic (no CL or OL) or intolerant to prior antipsychotic treatment. N=114 Age: 18-59 years; mean: 34.0 ± 10.6 years. Sex: 69 M and 45 F. Setting: inpatients (minimum 2 weeks) after they were outpatients. History: age of onset 26.9 ± 7.8 SD, 4.5 ± 4.7 SD previous episodes; duration ill: n.i. Excluded: people had received prior olanzapine treatment at any time or prior clozapine treatment within the last 3 months before the beginning of the study. Female pregnant or lactating patients were excluded from the study as well as patients with a history of substance abuse or dependence within the past 3 months and patients with serious, unstable somatic illnesses.
Interventions	Clozapine Flexible dose Allowed dose range:100-400 mg/d Mean dose:209± 91 mg/d N=57 2. Olanzapine Flexible dose Allowed dose range:5-25mg/d Mean dose:16.2± 4.8 mg/d N=57
Outcomes	Global state: CGI. Mental state (PANSS total score, BPRS total score, PANSS positive and negative subscore, BPRS positive and negative subscore). Quality of life: SWN. Relapses. Adverse effects: at least one adverse effect, cardiac effects, extrapyramidal side effects (SAS), weight change. Leaving the study early: any reason, adverse events, inefficacy.
Notes	Bender 2005 analyzes a subsample of this study, and gave details about methods that was not reported in Naber 2005 e.g.:"Randomization schedule was generated by a validated computer program", "Medication was blinded in capsule form and packaged in blister wallets".

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized, no further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported.
Blinding of participants and personnel (Performance	Unclear risk	Double. "Medication was blinded in capsule form and packaged in blister wallets."

bias) All outcomes		
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	Low risk	Causes of dropouts were reported. ITT analyses and LOCF was used. Note: ITT considered the patients with at least one post-baseline value.
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse event was recorded from spontaneously report. Probably reporting bias.
Other bias	High risk	Study funded by Lilly Deutschland GmbH. Authors have disclosure financial interests/relationships or affiliations with Eli Lilly and Company.

Wang 2002

Methods	Allocation: random, no further details Blindness: double blind Duration: 8 weeks Design: RCT Country: China
Participants	Diagnosis: (CCMD-3) schizophrenia, BPRS of 36 or more. N=61 Age: range 18-55 years Sex:29 M and 32 F Setting: in and outpatient. History: duration ill mean= 4.2 years, age at onset: not reported. Excluded: mental disorders due to brain organic disease, mental disorders associated with physical diseases, mental disorders due to psychoactive substance.
Interventions	1. Clozapine Dose range 25~400mg/d N=31 2.Olanzapine Dose range 5-20mg/d N=30
Outcomes	Mental state (BPRS total). Adverse effects: extrapyramidal side-effects, weigh gain, white blood cells count, salivation problems, sleep disorders, and other miscellaneous.
Notes	None

Bias	**Authors'judgement**	**Support for judgement**
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized, no further details.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	There was insufficient information provided to determine if study medication allocation was concealed.

Blinding of participants and personnel (Performance bias) All outcomes	Unclear risk	Double blind, no further details.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not reported.
Incomplete outcome data (Attrition bias	Unclear risk	Losses to follow-up (two cases) were disclosed, but how to deal with the missing data was not described.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All prespecified outcomes were reported.
Other bias	Low risk	None.

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale
BPRS: Brief Psychiatric Rating. Scale
CCMD: Chinese Classification of Mental Disorders
CGI: Clinical Global Impression
CLO: clozapine
DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
ECG: Electrocardiogram
ITT: Intention to treat
LOCF: Last Observation Carried forward
PANSS: The Positive and Negative Syndrome Scale
RCT: randomized clinical trial
RIS: risperidone
SAS: Simpson-Angus Scale
SD: Standard Deviation
M: Male
F: Female
n.i: not indicated
CLO: clozapine
OL: olanzapine

Supplement 4. List of References associated to the included studies

Tollefson 2001

Beasley CM, Beuzen JN, Birkett MA, Kiesler GM, Tollefson GD, Wood AJ. Olanzapine versus clozapine: an international double-blind study of the treatment of resistant schizophrenia. In: Proceedings of the 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 1999 May 15-20; Washington DC, USA. 1999:136-7.

Beasley CM, Beuzen JN, Birkett MA. Olanzapine versus clozapine: an international double-blind study in the treatment of patients with treatment-resistant schizophrenia. In: Proceedings of the 36th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 1997 Dec 8-12; Waikoloa, Hawaii, USA. 1997.

Beasley CM, Beuzen JN, Birkett MA. Olanzapine versus clozapine: an international double-blind study in the treatment of patients with treatment-resistant schizophrenia. In: Proceedings of the 39th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit; 1999 Jun 1-4; Boca Raton, Florida, USA. 1999.

Beasley CM, Beuzen JN, Birkett MA. Olanzapine versus clozapine: an international double-blind study in the treatment of patients with treatment-resistant schizophrenia. In: Proceedings of the 11th World Congress of Psychiatry; 1999 Aug 6-11; Hamburg, Germany. 1999.

Beuzen JN, Birkett M, Kiesler G, Wood A. Olanzapine vs. clozapine in resistant schizophrenic patients - results of an international double- blind randomized clinical trial. In: Proceedings of the 21st Collegium International Neuro-Psychopharmacological Congress; 1998 Jul 12-16; Glasgow, UK. 1998.

Beuzen JN, Birkett MA, Kiesler GM. An investigation of subgroup effects in a study of olanzapine versus clozapine in the treatment of resistant schizophrenic patients. In: Proceedings of the 11th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 1998 Oct 31 - Nov 4; Paris, France. 1998.

Beuzen JN, Wood AJ, Kiesler GM, Birkett M, Tollefson GD. Olanzapine vs. clozapine: an international double-blind study in the treatment of patients with treatment-resistant schizophrenia. In: Proceedings of the 11th World Congress of Psychiatry; 1999 Aug 6-11; Hamburg, Germany. 1999.

David SR, Meehan KM, Sutton VK, Taylor CC. Treatment of negative symptoms with olanzapine in comparison with other novel antipsychotic agents. International Journal of Neuropsychopharmacology 2000;3(Suppl 1): s140.

Dossenbach M, Bitter I, Slabber M, Pretorius J, Bartko GY, Banics Z, et al. Olanzapine versus clozapine in patients nonresponsive or intolerant to standard acceptable treatment for schizophrenia. In: Proceedings of the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2000 May 13-18; Chicago, Illinois, USA. 2000.

Dossenbach M, Bitter I, Slabber M, Pretorius J, Bartko GY, Banics Z, et al. Olanzapine versus clozapine in patients nonresponsive or intolerant to standard acceptable treatment for schizophrenia. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.

Dossenbach M, Slabber M, Martenyi F, Bartko G, Bitter I. Olanzapine vs. clozapine in patients non responsive or intolerant to standard acceptable treatment of schizophrenia. In: World Congress of Psychiatry. Vol. 2. 1999:148.

Jean-Noel B, Wood AJ, Kiesler GM, Birkett M, Tollefson GD. Olanzapine vs. clozapine: an international double blind study in the treatment of resistant schizophrenia. Proceedings of the 11th World Congress of Psychiatry; 1999 Aug 6-11; Hamburg, Germany 1999;2:143.

Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ, =Lilly RSSG. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. Biological Psychiatry 2001;49(1):52-63.

Bilder 2001

Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, 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):1018-28.

Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. European Neuropsychopharmacology 2001;11(3):256.

Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. In: Proceedings of the International Congress on Schizophrenia Research; 2001 April 28 - May 2; Whistler, British Columbia, Canada. 2001.
Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on treatment-resistant patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophrenia Research 2002;53(3 Suppl 1):194.
Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, McEvoy J, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. Psychiatric Services 2001;52(11):1510-4.
Citrome LL, Volavka J, Czobor P, Nolan K, Lieberman JA, Lindenmayer J-P, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003.
Citrome LL, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer J-P, McEvoy JP, et al. Atypical antipsychotics and hostility in schizophrenia: A double-blind study. In: Proceedings of the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA. Marathon Multimedia, 2001.
Citrome LL, Volavka J, Czobor P, Sheitman BB, Lindenmayer J-P, McEvoy JP, et al. Atypical antipsychotics and hostility in schizophrenia: a double-blind study. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEnvoy J, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. Journal of Clinical Psychopharmacology 2002;22(3):244-51.
Hoptman MJ, Volavka J, Czobor P, Gerig G, Chakos M, Blocher J, et al. Aggression and quantitative MRI measures of caudate in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. Journal of NeuroPsychiatry and Clinical Neurosciences 2006;18(4):509-15.
Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Citrome LL, Sheitman BB, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol in schizophrenia treated with atypicals. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome LL, Sheitman BB, et al. Effects of atypicals on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003.
Lindenmayer J-P, Czobor P, Yolayka J, Lieberman JA, McEvoy JP, Citrome LL, et al. Do atypicals change the syndrome profile in treatment-resistant schizophrenia? In: Proceedings of the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA. Marathon Multimedia, 2001.
Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in schizophrenia patients treated with typical and atypical antipsychotics. International Journal of Neuropsychopharmacology 2002;5(Suppl 1): S169.
Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. American Journal of Psychiatry 2003;160(2):290-6.
Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, et al. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2004;65(4):551-6.
Lindenmayer JP, Volavka J, Lieberman JA, Citrome LL, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Do atypicals change the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia? In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Mohr P, Volavka J, Lieberman JA, Czobor P, McEnvoy J, Lindenmayer J-P, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in refractory schizophrenia. European Psychiatry 2000;15(Suppl 2):284S.
Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome LL, et al. Aggression and psychopathology in treatment-resistant inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder.

Journal of Psychiatric Research 2005;39(1):109-15.
Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. Journal of Clinical Psychiatry 2004;65(1):57-61.
Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome LMJP, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. Journal of Clinical Psychopharmacology 2004;24(2):225-8.
Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy J, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in refractory schizophrenia. In: Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2000 Dec 10-14; San Juan, Puerto Rico. 2000.
Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, McEvoy JP, et al. "Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder": erratum. American Journal of Psychiatry 2002;159(12):2132.
Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. American Journal of Psychiatry 2002;159(2):255-62.
Volavka J, Nolan KA, Kline L, Czobor P, Citrome L, Sheitman B, et al. Efficacy of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia and schizoaffective disorder assessed with nurses observation scale for inpatient evaluation. Schizophrenia Research 2005;76(1):127-9.

Bitter 1999

Bitter I, Brook S, Dossenbach M, Janka Z, Banki CsM, Selemani S, et al. Olanzapine versus clozapine in patients non-responsive or intolerant to standard acceptable treatment of schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 1999;9: S288.
Bitter I, Dossenbach MRK, Brook S, Feldman PD, Metcalfe S, Gagiano CA, et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2004; 28:173-80.
Bitter I, Slabber M, Pretorius J, Bartko GY, Danics Z, Dossenbach M, et al. Olanzapine versus clozapine in patients non responsive or intolerant to standard acceptable treatment of schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology 2000;3(Suppl 1): S141.

Conley 2002

Conley RR, Kelly DL, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter WT. High dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia: A pilot double-blind crossover study. Biological Psychiatry 2002;51(8):59.
Conley RR, Kelly DL, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter WTJ. The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, crossover study. Journal of Clinical Psychopharmacology 2003;23(6):668-71.
Kelly DL, Conley RR, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter Jr WT. Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Annals of Clinical Psychiatry 2003;15(3-4):181-6.
Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. Human psychopharmacology 2006;21(6):393-8.

Kluge 2007

Kluge M, Himmerich H, Wehmeier PM, Rummel-Kluge C, Dalal M, Hinze-Selch D, et al. Sleep propensity at daytime as assessed by multiple sleep latency tests (mslt) in patients with schizophrenia increases with clozapine and olanzapine. Schizophrenia Research 2012;135(1-3):123-7.
Kluge M, Schacht A, Himmerich H, Rummel-Kluge C, Wehmeier P M, Dalal M, et al. Olanzapine and clozapine differently affect sleep in patients with schizophrenia: results from a double-blind, polysomnographic study and review of the literature. Schizophrenia Research 2014;152(1):255-60.
Kluge M, Schuld A, Himmerich H, Dalal M, Schacht A, Wehmeier PM, et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. Journal of Clinical Psychopharmacology 2007;27(6):662-6.

Kluge M, Schuld A, Schacht A, Himmerich H, Dalal MA, Wehmeier PM, et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems is closely linked to weight gain and drug-induced fever. Psychoneuroendocrinology 2009;34(1):118-28.

Krakowski 2006
Krakowski M I, Czobor P. Depression and impulsivity as pathways to violence: implications for antiaggressive treatment. Schizophrenia Bulletin 2014;40(4):886-94.
Krakowski M, Czobor P, Citrome L. Weight gain, metabolic parameters, and the impact of race in aggressive inpatients randomized to double-blind clozapine, olanzapine or haloperidol. Schizophrenia Research 2009;110(1-3):95-102.
Krakowski M, Czobor P. A prospective longitudinal study of cholesterol and aggression in patients randomized to clozapine, olanzapine and haloperidol. In: Proceedings of the 15th Biennial Winter Workshop in Psychoses; 2009 Nov 15-18; Barcelona, Spain. 2009.
Krakowski M, Czobor P. Cholesterol and cognition in schizophrenia: A double-blind study of patients randomized to clozapine, olanzapine and haloperidol. Schizophrenia Research 2011;130(1-3):27-33.
Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Archives of General Psychiatry 2006;63(6):622-9.
Krakowski MI, Czobor P, Nolan KA. Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. Journal of Clinical Psychopharmacology 2008;28(5):485-93.
Krakowski MI, Czobor P. A prospective longitudinal study of cholesterol and aggression in patients randomized to clozapine, olanzapine, and haloperidol. Journal of Clinical Psychopharmacology 2010;30(2):198-200.
Krakowski MI, Czobor P. Executive function predicts response to antiaggression treatment in schizophrenia: A randomized controlled trial. Journal of Clinical Psychiatry 2012;73(1):74-80.
Krakowski MI, Czobor P. Neurocognitive impairment limits the response to treatment of aggression with antipsychotic agents. Schizophrenia Bulletin 2011; 37:311-2.
Krakowski MI. Clozapine and olanzapine in violent schizophrenics. CRISP Database (https://wwwcommons.cit.nih.gov/crisp/index.html Accessed 19th February 2001) 2001.
NCT01123408. Clozapine and Olanzapine Treatment of Aggression. http://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT01123408 2010.

Metzler 2008
Jayathilake K, Meltzer DO, Small J, Meltzer HY. Comparison of clozapine and high dose olanzapine in treatment resistant schizophrenia in a double blind, randomized, 6-month clinical trial. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1): S202.
Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2008;69(2):274-85.
NCT00179231. Olanzapine versus clozapine in treatment refractory schizophrenia. https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2005.

Moresco 2004
Moresco RM, Cavallaro R, Messa C, Bravi D, Gobbo C, Galli LLG, et al. Cerebral D2 and 5-HT2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine or clozapine. Journal of Psychopharmacology 2004;18(3):355-65.

Naber 2001
Bender S, Balcar A Dittmann-, Schall U, Klimke A, Riedel M, Vorbach U, et al. Effects of olanzapine versus clozapine on executive functions in schizophrenia. Schizophrenia Research 2002;53(3 Suppl 1):194.
Bender S, Dittmann-Balcar A, Schall U, Wolstein J, Klimke A, Riedel M, et al. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs clozapine. International Journal of Neuropsychopharmacology 2006;9(2):135-45.

Collie A, Maruff P, Snyder PJ. Does atypical antipsychotic medication improve executive function in schizophrenia? International Journal of Neuropsychopharmacology 2006;9(5):629-30.
Dittmann-Balcar A, Bender S, Schall U, Klimke A, Mueller N, Vorbach U, et al. Effects of olanzapine versus clozapine on executive functions in schizophrenia. Schizophrenia Research 2003; 60:131.
Naber D, Bandelow B, Bender S, Klimke A, Kuhn K, Lambert M, et al. Subjective well-being under neuroleptic treatment with olanzapine versus clozapine: first results from a double-blind clinical trial using the swn self-rating scale. Schizophrenia Research 2001;49(1-2):240.
Naber D, Degner D, Bender S, Klimke A, Kuhn KU, Lambert M, et al. Olanzapine vs. clozapine: findings on subjective well-being from a double-blind clinical trial. Schizophrenia Research 2002;53(3 Suppl 1):176.
Naber D, Riedel M, Klimke A, Vorbach E-U, Lambert M, Kühn K-U, et al. Randomized double blind comparison of olanzapine vs clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2005;111(2):106-15.
Naber D. Subjective effects of antipsychotic treatment [editorial]. Acta Psychiatrica Scandinavica 2005;111(2):81-3.

Wang 2002d
Wang C, Feng Y, Wang L. A double-blind randomized controlled study of olanzapine and clozapine on treatment of schizophrenia [奥氮平与氯氮平治疗精神分裂症的双盲对照研究 //]. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2002;14(3):143-5.

Anexo 6

Asenjo-Lobos et al. Comparative efficacy and safety of clozapine vs quetiapine in schizophrenia and related disorders: An updated systematic review.

1. **Study reason of exclusion p.2-53**
2. **Studies awaiting classification and ongoing studies. p.54-59**

Supplement 1: Study reason of exclusion

Study Reason for exclusion
Atmaca 2003 Blinding: single blind
Byerly 1999 Blinding: single blind
CATIE Blinding: clozapine open label
CTRI-2016-02-006660 Blinding: open label
CUtLASS-2 Blinding: open label
Du 2003c Blindness: not blinded
Du 2010d Allocation: not randomized
Feng 2016f Interventions: risperidone+clozapine vs quetiapine+clozapine
Genc 2007 Blinding: single blind. Interventions: clozapine + amisulpride and clozapine+ quetiapine
Guan 2014c Allocation: not randomized
Guan 2016f Interventions: clozapine vs quetiapine + MECT
Haro 2009 Interventions: quetiapine and amisulpride
He 2014f Interventions: clozapine is not used as comparator
Kang 2006 Interventions: clozapine vs risperidone with clonazepam
Kuang 2007 Allocation: not randomized
Kufferle 1997 Allocation: not randomized, Blinding:no blinding
Lan 2006b Allocation: not randomized
Li 2002g Allocation: not randomized
Li 2002m Allocation: not randomized
Li 2010ad Allocation: not randomized
Liang 2014s Interventions: clozapine vs quetiapine+sulpiride
Liu 2003h Interventions: clozapine vs (quetiapine or risperidone)
Liu 2005a Interventions: clozapine vs clozapine + quetiapine
McEvoy 2006 Blinding: open label
Schlogelhofer 2006 Participants: children with schizophrenia.
Shen 2004a Allocation: not randomized
Sun 2007c Allocation: not randomized
Sun 2012f Interventions: clozapine vs quetiapine+haloperidol+valproate
Tong 2010 Outcomes: not interest for this review
Uzun 2006 Allocation: not randomized
Wang 2004i Allocation: not randomized
Wang 2005am Allocation: not randomized
Wang 2006ac Allocation: not randomized
Wang 2006i Allocation: not randomized
Wang 2008o Allocation: not randomized
Wang 2010g Allocation: not randomized
Wang 2013bd Allocation: not randomized
Wei 2006e Allocation: not randomized
Wen 2015 Allocation: clozapine not randomized
Wen 2015f Allocation: clozapine not randomized
Xu 2003a Allocation: not randomized
Yang 2015o Interventions: quetiapine vs clozapine+perphenazine
Yang 2015q Interventions: clozapine vs quetiapine+haloperidol
Zhang 2005d Allocation: not randomized
Zhang 2005f Allocation: not randomized
Zhang 2005v Allocation: not randomized
Zhang 2010g Blindness: not blinded
Zhang 2013z Interventions: clozapine + risperidone vs clozapine+ quetiapine vs clozapine alone.
Zhang 2014t Allocation: not randomized
Zheng 2007d Interventions: clozapine + quetiapine vs risperidone
Zheng 2008c Interventions: clozapine + quetiapine vs risperidone
Zheng 2014e Interventions: quetiapine + placebo vs quetiapine + clozapine

Zhou 2003b Allocation: not randomized
Zhou 2003d Allocation: not randomized
Zhou 2005e Allocation: not randomized

MECT : Modified electroconvulsive therapy

References of excluded Studies

Atmaca 2003

Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. Journal of Clinical Psychiatry 2003;64(5):598-604.

Byerly 1999

Byerly M, Weber M. Clozapine versus quetiapine for schizophrenia. Stanley Foundation Research Programs 1999.

CATIE

Addington D. Impact of second generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. In: Proceedings of the 164th Annual General Meeting of the American Psychiatric Association; 2011 May 14-18; Honolulu, Hawaii. 2011.
Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Impact of secondgeneration antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2011;72(1):75-80.
Adkins DE, Khachane AN, McClay JL, Aberg K, Bukszar J, Sullivan PF, et al. Snp-based analysis of neuroactive ligand-receptor interaction pathways implicates pge2 as a novel mediator of antipsychotic treatment response: Data from the catie study. Schizophrenia Research 2012;135(1-3):200-1.
Adkins DE, Souza RP, Aberg K, Clark SL, McClay JL, Sullivan PF, et al. Genotype-Based Ancestral Background Consistently Predicts Efficacy and Side Effects across Treatments in CATIE and STAR*D. PLoS One 2013;8(2):e55239.
Ahmed A, Dodell-Feder D, Ilnicki A, Marino B. Investigating heterogeneity in response to antipsychotic treatment in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2016;41:S575.
Alkelai A, Greenbaum L, Rigbi A, Kanyas K, Lerer B. Genome-wide association study of antipsychoticinduced parkinsonism severity among schizophrenia patients. Psychopharmacology 2009;206(3):491-9.
Anonymous. A new comparison of antipsychotic drugs. Harvard Mental Health Letter 2006;22(7):7.
Anonymous. Comparison of drugs in patients with schizophrenia. Tagliche Praxis 2006;47(1):137-9.
Anonymous. Newer antipsychotics similar to older agents. Journal of Family Practice 2005;54(12):1026.
Arnold JG, Miller AL, Canive JM, Rosenheck RA, Swartz MS, Mintz J. Comparison of outcomes for African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites in the CATIE study. Psychiatric Services 2013;64(6):570-8.
Bahorik AL. The longitudinal impact of intrinsic motivation on substance use severity in schizophrenia and its patterns in men and women. Dissertation 2016;77(2-B E).
Berkowitz RL, Patel U, Ni Q, Parks JJ, Docherty JP. The impact of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (catie) on prescribing practices: An analysis of data from a large midwestern state. Journal of Clinical Psychiatry 2012;73(4):498-503.
Bick P, Knoesen N, Castle D. Clinical implications of the CATIE schizophrenia trials: day-to-day management lessons for Australasian psychiatrists. Australasian Psychiatry 2007;15(6):465-9.
Bornheimer LA. Factors involved in suicidal behavior among adults diagnosed with schizophrenia: A secondary analysis of data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). Dissertation 2016:147.
Brandl EJ, Tiwari AK, Zai CC, Nurmi EL, Chowdhury NI, Arenovich T, et al. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in the CATIE sample. Pharmacogenomics journal 2016;16(4):352-6.
Butler EL, Laber EB, Davis SM, Kosorok MR. Incorporating Patient Preferences into Estimation of Optimal Individualized Treatment Rules. Biometrics 2018;74(1):18-26.
Caroff SN, Davis VG, Miller del D, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, et al. Treatment outcomes of patients with tardive dyskinesia and chronic schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2011;72(3):295-303.
Carpenter WT. Schizophrenia: risperidone and olanzapine increase time to discontinuation compared with quetiapine and ziprasidone. Evidence-Based Mental Health 2006;9(4):106.
Chakos M, Patel JK, Rosenheck R, Glick ID, Hammer MB, Tapp A, et al. Concomitant psychotropic medication

use during treatment of schizophrenia patients: Longitudinal results from the catie study. Clinical Schizophrenia and Related Psychoses 2011;5(3):124-34.
Chwastiak LA, Rosenheck RA, McEvoy JP, Stroup TS, Swartz MS, Davis SM, et al. The impact of obesity on health care costs among persons with schizophrenia. General Hospital Psychiatry 2009;31(1):1-7.
Clark SL, Adkins DE, Van den Oord EJCG. Analysis of efficacy and side effects in catie demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine. Schizophrenia Research 2011;132(2-3):114-20.
Covell NH. Antipsychotic medications do not differ substantially in ability to reduce violent behaviour in people with schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2009;12(1):13.
Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. European Neuropsychopharmacology 2015;InPress:InPress.
Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. Schizophrenia Research 2008;105(1-3):175-87.
Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'Italien G J, Sennfalt K, Baardewijk M. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the uk. Current Medical Research and Opinion 2008;24(11):3275-85.
Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'Italien GJ, Sennfalt K, Pugner K, et al. Cost-effectiveness of aripiprazole for the management of schizophrenia in the United Kingdom. Value in Health 2008;11:A119.
Davis SM, Koch GG, Davis CE, LaVange LM. Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome-driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):73-80.
Davis SM, Stroup TS, Koch GG, Davis CE, Rosenheck RA, Lieberman JA. Time to all-cause treatment discontinuation as the primary outcome in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (catie) schizophrenia study. Statistics in Biopharmaceutical Research 2011;3(2):253-65.
DeLisi LE, Nasrallah HA. The CATIE schizophrenia effectiveness trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):5-6.
Dunayevich E, Chen CY, Marder SR, Rabinowitz J. Restrictive symptomatic inclusion criteria create barriers to clinical research in schizophrenia negative symptoms: an analysis of the CATIE dataset. European Neuropsychopharmacology 2014;24(10):1615-21.
Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. American Journal of Psychiatry 2006;163(12):2090-5.
Fagiolini A, Goracci A. The long term--maximising potential for rehabilitation in patients with schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2007;17(Suppl 2):S123-S9.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Lee J, Remington G. Clinical and functional outcomes in people with schizophrenia with a high sense of well-being. Journal of Nervous and Mental Disease 2015;203(3):187-93.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: data from the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;151(1-3):203-8.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Effect of antipsychotic medication on overall life satisfaction among individuals with chronic schizophrenia: Findings from the NIMH CATIE study. European Neuropsychopharmacology 2014;InPress:InPress.
Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Life satisfaction among individuals with schizophrenia in the clinical antipsychotic trial of intervention effectiveness (CATIE) study. American Journal of Psychiatry 2013;170(9):1061-2.
Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. European Psychiatry 2014;29(7):449-55.
Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2014;130(4):290-9.
Fervaha G, Remington G. Validation of an abbreviated quality of life scale for schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2013;23(9):1072-7.
Fervaha G, Takeuchi H, Agid O, Lee J, Foussias G, Remington G. Determinants of patient-rated and clinicianrated illness severity in schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry 2015;76(7):924-30.
Gao L, Khan A, Lucic L, Rothman B. Use of reliable change index to evaluate clinical significance in the positive and negative syndrome scale (panss): A catie analysis. Schizophrenia Research 2014;153(Suppl. 1):S265.

Glazer WM, Conley RR, Citrome L. Are we treating schizophrenia effectively? Understanding the primary outcomes of the catie study. CNS Spectrums 2006;11(Suppl 10):1-11.
Glick HA, Li P, Harvey PD. The relationship between Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) schizophrenia severity scores and risk for hospitalization: an analysis of the CATIE Schizophrenia Trial. Schizophrenia Research 2015;166(1-3):110-4.
Glick ID, Stekoll AH, Hays S. The role of the family and improvement in treatment maintenance, adherence, and outcome for schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology 2011;31(1):82-5.
Goldstein D. The genetics and pharmacogenetics of neurocognition in patients with schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2007;33(2):299.
Greenberg G, Rosenheck RA, Erickson SK, Desai RA, Stefanovics EA, Swartz M, et al. Criminal justice system involvement among people with schizophrenia. Community mental health journal 2011;47(6):727-36.
Gutierrez-Suela F. Selection of antipsychotic drugs in a psychiatric hospital based on the results of CATIE study [Seleccion de antipsicoticos en un hospital psiquiatrico basada en los resultados del estudio CATIE]. Farmacia Hospitalaria 2008;32(2):83-90.
Haddad PM, Dursun S. Selecting antipsychotics in schizophrenia: lessons from CATIE. Journal of Psychopharmacology 2006;20(3):332-4.
Heinrichs RW. Cognitive improvement in response to antipsychotic drugs: neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Archives of General Psychiatry 2007;64(6):631-2.
Heres S, Kissling W, Leucht S. Different antipsychotics produce similar, small improvements in psychosocial functioning at one year in people with schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2007;10(4):112.
Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, et al. The association between weight change and symptom reduction in the catie schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2011;128(1-3):166-70.
Hermes E, Rosenheck R. Choice of randomization to clozapine versus other second generation antipsychotics in the catie schizophrenia trial. Journal of Psychopharmacology 2012;26(9):1194-200.
Hermes E, Rosenheck R. Predictors of antipsychotic dose changes in the catie schizophrenia trial. Psychiatry Research 2012;199(1):1-7.
Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, Rosenheck RA. Minimum clinically important difference in the positive and negative syndrome scale with data from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE). Journal of Clinical Psychiatry 2012;73(4):526-32.
Hill SK, Sweeney JA, Hamer RM, Keefe RS, Perkins DO, Gu H, et al. Efficiency of the CATIE and BACS neuropsychological batteries in assessing cognitive effects of antipsychotic treatments in schizophrenia. Journal of the International Neuropsychological Society 2008;14(2):209-21.
Jackson J. Diagnostics for informative censoring: Application to antipsychotic trials with high dropout rates. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2018;27(Supplement 2):7-8.
Jakubovski E, Carlson JP, Bloch MH. Prognostic subgroups for remission, response, and treatment continuation in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) trial. Journal of Clinical Psychiatry 2015;76(11):1535-45.
Jenkins A, Apud JA, Zhang F, Decot H, Weinberger DR, Law AJ. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2014;39(9):2170-8.
Jenkins Aaron Apud Jose A, Zhang Fengyu Decot Heather Weinberger Daniel R, Law Amanda J. Identification of candidate single-nucleotide polymorphism in NRXNI related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2014;39(9):2170-8.
Jin Y, Pollock BG, Coley K, Miller D, Marder SR, Florian J, et al. Population pharmacokinetics of perphenazine in schizophrenia patients from CATIE: impact of race and smoking. Journal of Clinical Pharmacology 2010;50(1):73-80.
Johnson KL, Desmarais SL, Swartz MS, Van Dorn RA. Latent class analysis of discordance between results of drug use assessments in the CATIE data. Schizophrenia Research 2015;161(2-3):434-8.
Keefe R, Bilder RM, Harvey PD, Davis S, Palmer B, McEvoy JP, et al. Baseline neurocognitive assessment of 1364 patients with schizophrenia in the clinical antipsychotic trials for intervention effectiveness (CATIE) project. Schizophrenia Bulletin 2005;31:361-2.
Keefe R. Neurocognitive efficacy in patients with chronic schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2006;16(Suppl 4):S577.
Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2006;31(9):2033-46.
Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of

antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Archives of General Psychiatry 2007;64(6):633-47.
Keefe RSE, Mohs RC, Bilder RM, Harvey PD, Green MF, Meltzer HY, et al. Neurocognitive assessment in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):45-55.
Kerfoot KE, Rosenheck RA, Petrakis IL, Swartz MS, Keefe RS, McEvoy JP, et al. Substance use and schizophrenia: Adverse correlates in the catie study sample. Schizophrenia Research 2011;132(2-3):177-82.
Kryszak D, Choudhary S, Eaton WW, Gregory PE, Cascella NG, Fasano A. Elevated levels of neuronal tissue transglutaminase (ttg)6 in aga-iga positive schizophrenic subjects. Gastroenterology 2012;142(5, Suppl. 1):S-17.
Lane C, Ranganathan M. Effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: CATIE phase 1. In: Bhalla, Ish P [Ed]. Vol. 50. Oxford University Press, 2018:253-9.
Lee BS, McIntyre RS, Gentle JE, Park NS, Chiriboga DA, Lee Y, et al. A computational algorithm for personalized medicine in schizophrenia. Schizophrenia research 2018;192:131-6.
Leiderman EA. Effectiveness trials in chronic schizophrenic patients: CATIE. What can we learn? [Estudio de efectividad en pacientes con esquizofrenia cronica: CATIE. inverted question markQue podemos aprender?]. Vertex 2009;20(84):129-35.
Levine S Z, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries D E, Lawson A H. Comparing symptom response among antipsychotic medications in CATIE. Journal of Clinical Psychopharmacology 2013;33:123-6.
Levine SZ, Ascher-Svanum H, Faries DE, Lawson AH, Rabinowitz J. Comparing symptom response among antipsychotic medications in CATIE. Schizophrenia Research 2012;136:S253-4.
Levine SZ, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries D, Lawson T. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: Evidence from the catie study. Value in Health 2011;14(7):A287.
Levine SZ, Rabinowitz J, Ascher-Svanum H, Faries DE, Lawson AH. Extent of attaining and maintaining symptom remission by antipsychotic medication in the treatment of chronic schizophrenia: Evidence from the catie study. Schizophrenia Research 2011;133(1-3):42-6.
Levine SZ, Rabinowitz J, Faries D, Lawson AH, Ascher-Svanum H. Treatment response trajectories and antipsychotic medications: Examination of up to18months of treatment in the catie chronic schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2012;137(1-3):141-6.
Lieberman J, McEnvoy J, Stroup S. Protocol: comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia: revised in response to DSMB comments. National Institute of Mental Health 2000.
Lieberman J, McEvoy J, Stroup S. Trial design summary: comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia: draft. Protocol 2002.
Lieberman JA, Schneider LS, McEroy J, Pariot P, Stroup S, Adiao J, et al. Effectiveness trials of antipsychotic drugs. In: Proceedings of the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10; New Orleans, Louisiana, USA. Marathon Multimedia, 2001.
Lieberman JA, Schneider LS, McEroy J, Pariot P, Stroup S, Adiao J, et al. Effectiveness trials of antipsychotic drugs. In: Proceedings of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23; Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2002.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Keefe R, Perkins DO, et al. CATIE trial results. European Neuropsychopharmacology 2006;16(Suppl 4):S184.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Dr. Lieberman and colleagues reply. American Journal of Psychiatry 2006;163(3):555-6.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England Journal of Medicine 2005;353(12):1209-23.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: primary efficacy and safety outcomes of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1):S32.
Lieberman JA, Stroup TS. Schizophrenia, VI: Treatments. American Journal of Psychiatry 2003;160(10):1748.
Lieberman JA. Research gaps and current research initiatives to improve the treatment of schizophrenia. In: Proceedings of the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 17-22; San Francisco, California, USA. 2003.
Lin LA, Rosenheck R, Sugar C, Zbrozek A. Comparing Antipsychotic Treatments for Schizophrenia: A Health

State Approach. Psychiatric Quarterly 2015;86(1):107-21.
Lin LA. Comparing antipsychotic treatments for schizophrenia: A health state approach. Dissertation 2012;73(2-B):863.
Liu Q, Jamba M, Patrick C, III, Padmanabhan S, Brennan MD. Targeted pharmacogenetic analysis of antipsychotic response in the catie study. Pharmacogenomics 2012;13(11):1227-37.
McEvoy JP, Stroup TS, Lieberman JA. Effectiveness and efficacy: staying on treatment and symptom reduction. In: T Scott Stroup // Jeffrey A Lieberman, editors(s). Antipsychotic Trials in Schizophrenia: The CATIE Project. Cambridge: Cambridge University Press, 2010:39-56.
McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in canada: A cost-effectiveness analysis. Journal of Evaluation in Clinical Practice 2010;16(4):744-55.
Melkote R, Singh A, Vermeulen A, Remmerie B, Savitz A. Relationship between antipsychotic blood levels and treatment failure during the CATIE study. Biological Psychiatry 2017;81(10 Suppl 1):S350.
Melkote R, Singh A, Vermeulen A, Remmerie B, Savitz A. Relationship between antipsychotic blood levels and treatment failure during the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. Schizophrenia research 2018;201:324-8.
Meltzer HY, Bobo WV. Interpreting the efficacy findings in the CATIE Study: what clinicians should know. CNS Spectrums 2006;11(Suppl 7):14-24.
Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. Schizophrenia Research 2008;101(1-3):273-86.
Meyer JM, Davis VG, McEvoy JP, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Impact of antipsychotic treatment on nonfasting triglycerides in the CATIE schizophrenia trial phase 1. Schizophrenia Research 2008;103(1-3):104-9.
Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. Biological Psychiatry 2009;66(11):1013-22.
Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophrenia Research 2005;80(1):9-18.
Meyer JM. Antipsychotics and metabolics in the post-catie era. Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment 2010;2010:23-42.
Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomized trial. British Journal of Psychiatry 2008;193(4):279-88.
Miller DD, McEvoy JP, Davis SM, Caroff SN, Saltz BL, Chakos MH, et al. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):33-43.
Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2009;35(2):336-46.
Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2008;165(8):978-87.
Mohamed S, Rosenheck RA, Lin H, Swartz M, McEvoy J, Stroup S. Randomized Trial of the Effect of Four Second-Generation Antipsychotics and One First-Generation Antipsychotic on Cigarette Smoking, Alcohol, and Drug Use in Chronic Schizophrenia. Journal of Nervous and Mental Disease 2015;203(7):486-92.
Mori N, McEvoy JP, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and the metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. Schizophrenia Research 2015;169(1-3):30-5.
Moriguchi S, Bies R R, Remington G, Suzuki T, Mamo D C, Watanabe K, et al. Estimated dopamine D(2) receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. Journal of Clinical Psychopharmacology 2013;33(5):682-5.
NCT00014001. Comparative effectiveness of antipsychotic medications in patients with schizophrenia (CATIE schizophrenia trial). https://www.ClinicalTrials.gov/ct/show/ 2001.
Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS drugs 2009;23(8):649-59.

Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F, et al. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data. Schizophrenia Research 2015;161(2-3):429-33.
Nasrallah HA, Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Davis SM. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Bulletin 2009;35(Suppl 1):37.
Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. CNS Spectrums 2006;11(7 Suppl 7):32-9.
Olfson M, Ascher-Svanum H, Faries DE, Marcus SC. Predicting psychiatric hospital admission among adults with schizophrenia. Psychiatric Services 2011;62(10):1138-45.
Ostergaard SD, Foldager L, Mors O, Bech P, Correll C. The validity and sensitivity of PANSS-6 in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) study. Neuropsychopharmacology 2016;41:S419.
Ostergaard SD, Foldager L, Mors O, Bech P, Correll CU. The Validity and Sensitivity of PANSS-6 in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Study. Schizophrenia bulletin 2018;44(2):453-62.
Park T, Kuntz KM. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. Value in Health 2014;17(4):310-9.
Pathak S, Jiang Y, DiPetrillo L, Todtenkopf M, Liu Y, Silverman B, et al. Schizophrenia with history of alcohol use disorder suffers a worse course of psychosis: Results from NIMH catie study analyses. Neuropsychopharmacology 2016;41:S247-8.
Penn DL, Keefe RSE, Davis SM, Meyer PS, Perkins DO, Losardo D, et al. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Schizophrenia Research 2009;115(1):17-23.
Perlick DA, Rosenheck RA, Kaczynski R, Swartz MS, Canive JM, Lieberman JA. Impact of antipsychotic medication on family burden in schizophrenia: longitudinal results of CATIE trial. Schizophrenia Research 2010;116(2-3):118-25.
Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of catie data. Schizophrenia Research 2012;137(1-3):147-50.
Ramsey T L, Liu Q, Massey B W, Brennan M D. Genotypic variation in the SV2C gene impacts response to atypical antipsychotics the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;149(1-3):21-5.
Ramsey TL, Brennan MD. Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) haplotypes correlate with altered response to multiple antipsychotics in the CATIE trial. Schizophrenia Research 2014;160(1-3):73-9.
Resnick SG, Rosenheck RA, Canive JM, De Souza C, Stroup TS, McEvoy J, et al. Employment outcomes in a randomized trial of second-generation antipsychotics and perphenazine in the treatment of individuals with schizophrenia. Journal of Behavioral Health Services and Research 2008;35(2):215-25.
Rosenheck R, Lin H. Noninferiority of perphenazine vs. three second-generation antipsychotics in chronic schizophrenia. The Journal of nervous and mental disease 2014;202(1):18-24.
Rosenheck R, Swartz M, McEvoy J, Stroup TS, Davis S, Keefe RS, et al. Second-generation antipsychotics: Reviewing the cost-effectiveness component of the catie trial. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2007;7(2):103-11.
Rosenheck RA, Davis S, Covell N, Essock S, Swartz M, Stroup S, et al. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial. Schizophrenia Research 2009;107(1):22-9.
Rosenheck RA, Davis VG, Davis SM, Stroup S, McEvoy J, Swartz M, et al. Can a nonequivalent choice of dosing regimen bias the results of flexible dose double blind trials? The CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2009;113(1):12-8.
Rosenheck RA. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the CATIE schizophrenia trial. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1):S32.
Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, Keefe RSE, Rajji TK, Suzuki T, et al. Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: Analysis of the CATIE data. Schizophrenia Bulletin 2013;39(3):564-74.
Schulte PFJ, De Haan L. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. Tijdschrift Voor Psychiatrie 2006;48(3):243-4.
Shortreed SM, Moodie EE. Estimating the optimal dynamic antipsychotic treatment regime: Evidence from the sequential multiple assignment randomized CATIE Schizophrenia Study. Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied statistics 2012;61(4):577-99.
Stefanovics EA, Krystal JH, Rosenheck RA. Symptom structure and severity: a comparison of responses to the positive and negative syndrome scale (PANSS) between patients with PTSD or schizophrenia.

Comprehensive Psychiatry 2014;55(4):887-95.
Stroup S, Appelbaum P, Swartz M, Patel M, Davis S, Jeste D, et al. Decision-making capacity for research participation among individuals in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2005;80(1):1-8.
Stroup S. CATIE's Data Repository. Personal Communicatation 2018.
Stroup TS, Appelbaum PS, Gu H, Hays S, Swartz MS, Keefe RS, et al. Longitudinal consent-related abilities among research participants with schizophrenia: Results from the catie study. Schizophrenia Research 2011;130(1-3):47-52.
Stroup TS, CATIE SG. Statistical methods and analytic plan. CATIE Protocol 2005.
Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RSE, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2009;107(1):1-12.
Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, 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):611-22.
Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):15-31.
Stroup TS. Baseline decision making capacity in the CATIE schizophrenia trial. Schizophrenia Research 2004;67(1):209.
Stroup TS. Comparison of ziprasidone versus other atypical drugs in prospectively defined, unresponsive patients. In: Proceedings of the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto, Canada. 2006.
Sullivan P, David G. Pharmacogenetic studies in CATIE, a large randomized clinical trial for schizophrenia. American Journal of Medical Genetics 2006;141B(7):707.
Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY, van den Oord E, Perkins D, Stroup TS, et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1.[Erratum appears in Mol Psychiatry. 2009 Dec;14(12):1144]. Molecular Psychiatry 2008;13(6):570-84.
Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. British Journal of Psychiatry 2008;193(1):37-43.
Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, Davis SM, Capuano G, Rosenheck RA, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. American Journal of Psychiatry 2007;164(3):428-36.
Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, McEvoy JP, Nieri JM, Haak DC. Assessing clinical and functional outcomes in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Schizophrenia Bulletin 2003;29(1):33-43.
Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RSE, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. Psychiatric Services 2008;59(5):500-6.
Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reimherr F, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. Schizophrenia Research 2008;100(1-3):39-52.
Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Effectiveness of different dosing regimens of risperidone and olanzapine in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology 2015;25(3):295-302.
Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Impact of once-versus twice-daily risperidone and olanzapine dosing on clinical outcomes: Findings from the catie schizophrenia study. International Journal of Neuropsychopharmacology 2014;17:110-1.
Takeuchi H, Fervaha G, Remington G. Effect of Antipsychotic Dosing Regimen on Neurocognition in Schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology 2015;35(6):728-30.
Takeuchi H, Fervaha G, Uchida H, Suzuki T, Bies R R, Gronte D, et al. Impact of once- versus twice-daily perphenazine dosing on clinical outcomes: an analysis of the CATIE data. Journal of Clinical Psychiatry 2014;75(5):506-11.
Takeuchi H, Suzuki T, Bies RR, Remington G, Mamo DC, Pollock BG, et al. Estimated dopamine D2 receptor occupancy from plasma concentrations of atypical antipsychotics and subjective experience/drug attitude in schizophrenia: An analysis of the CATIE data. Schizophrenia Research 2013;150(2-3):373-9.
Takeuchi H. Optimal Antipsychotic Dose and Dosing Interval in the Treatment of Schizophrenia. Seishin Shinkeigaku Zasshi [Psychiatria et neurologia Japonica] 2015;117(7):562-7.
Tiwari Arun K, Brandl Eva J, Zai Clement C, Goncalves Vanessa F, Chowdhury Nabilah I, Freeman Natalie Lieberman Jeffrey A, et al. Association of Orexin Receptor Polymorphisms with Antipsychotic-induced

Weight Gain. Biological Psychiatry 2015;77(9, Suppl. S):400S.
Tsai H-T, Caroff SN, Miller DD, McEvoy J, Lieberman JA, North KE, et al. A candidate gene study of tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial. American Journal of Medical Genetics 2010;153B(1):336-40.
Tsuboi T, Bies R R, Suzuki T, Mamo D C, Pollock B G, Graff-Guerrero A, et al. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry 2013;45:178-82.
Valeri L, Bellavia A, Centorrino F, Jackson J, Fitzmaurice G. Explaining comparative efficacy of antipsychotic medications: A causal mediation approach. Biological Psychiatry 2017;81(10 Suppl 1):S34.
Van Dorn R A, Desmarais S L, Tueller S J, Jolley J M, Johnson K L, Swartz M S. Drug and alcohol trajectories among adults with schizophrenia: data from the CATIE study. Schizophrenia Research 2013;148(1-3):126-9.
Van Dorn RA, Desmarais SL, Young MS, Lee B, Swartz MS. Longitudinal substance use trajectories for persons with schizophrenia. Schizophrenia Research 2012;136:S372.
Van Dorn Richard A, Desmarais Sarah L, Young MS, Sellers Brian G, Swartz Marvin S. Assessing illicit drug use among adults with schizophrenia. Psychiatry Research 2012;200:228-36.
Volavka J, Czobor P, Citrome L, Van Dorn RA. Effectiveness of antipsychotic drugs against hostility in patients with schizophrenia in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. CNS Spectrums 2014;19(5):374-81.
Volavka J, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Czobor P. Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies. European Psychiatry 2016;31:13-9.
Wessels AM, Bies RR, Pollock BG, Schneider LS, Lieberman JA, Stroup S, et al. Population pharmacokinetic modeling of ziprasidone in patients with schizophrenia from the catie study. Journal of Clinical Pharmacology 2011;51(11):1587-91.
Wiste A, McGrath LM, Lee PH, Smoller JW. Genome-wide association study of smoking behavior among schizophrenics: Preliminary results. Biological Psychiatry 2011;69(9 Suppl S):250-1.
Witt K, Hawton K, Fazel S. The relationship between suicide and violence in schizophrenia: analysis of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) dataset. Schizophrenia Research 2014;154(1-3):61-7.
Yavorsky C, Opler M G, Khan A, Lucic L, Rothman B, Jovic S. Rescaling the positive and negative syndrome scale (PAN SS): Effects on percent change from baseline. Schizophrenia Bulletin 2013;39:S358.
Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, Yang S, Dickerson FB. Serological evidence of exposure to herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in the catie schizophrenia sample. Schizophrenia Research 2011;128(1-3):61-5.
Yoshida K, Bies RR, Suzuki T, Remington G, Pollock BG, Mizuno Y, et al. Tardive dyskinesia in relation to estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. Schizophrenia Research 2014;153(1-3):184-8.
Yuen E, Tek C. Effectiveness of clozapine versus other atypical antipsychotics: Clinical antipsychotic trials for interventions effectiveness (CATIE). In: Bhalla, Ish P [Ed]. Vol. 50. Oxford University Press, 2018:266-73.
Zhang F, Apud J, Bigos K, Decot H, Vakkalanka R, Weinberger D. Effect of genetic variation in kcnh2 on antipsychotic treatment in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2010;35:S323.
Zhang F, Bigos K, Weinberger D. Genome-wide analysis of antipsychotic drug response in schizophrenia. Proceedings of the 50th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2011 Dec 4-8; Waikoloa, Hawaii 2011;50:135.
Zhang F, Birnbaum R, Apud J, Radulescu E, Bigos K, Chen Q, et al. Schizophrenia risk associated DRD2 single nucleotide polymorphisms impact antipsychotic drug response and its gene expression in postmortem human brains. Neuropsychopharmacology 2014;39:S429-30.

CTRI-2016-02-006660

CTRI-2016-02-006660. Role of Quetiapine and Clozapine in Treatment Resistant Schizophrenia (TRS). http://apps.who.int/trialsearch/ 2016.
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):770-6.

CUtLASS-2

Anonymous. Clinician's desktop reference for clinical & cost utility of latest antipsychotics cutlass. http://www.iop.kcl.ac.uk/iop/extras/cutlass/Downloads/cutlass.pdf 2010.
Barnes T. RREC 2357 - health technology assessment programme: cost utility of the latest anti-psychotics and

severe schizophrenia (CUTLASS): a multicenter, randomized-controlled study (MREC 98/8/53). National Research Register 2000.
Barnes T. RREC 2357 - health technology assessment programme: cost utility of the latest anti-psychotics and severe schizophrenia (CUtLASS): a multicenter, randomized-controlled study. National Research Register 2001;1.
Barnes, Thomas RED, Richard JD, Graham H, Karen PJ, Peter BL, et al. Effect of prior treatment with antipsychotic long-acting injection on randomized clinical trial treatment outcomes. British Journal of Psychiatry 2013;203(3):215-20.
Barnett JH, Croudace TJ, Jaycock S, Blackwell C, Hynes F, Sahakian BJ, et al. Improvement and decline of cognitive function in schizophrenia over one year: a longitudinal investigation using latent growth modelling. BMC psychiatry 2007;7:16.
Davies LM, Barnes TRE, Jones PB, Lewis S, Gaughran F, Hayhurst K, et al. A randomized controlled trial of the cost-utility of second-generation antipsychotics in people with psychosis and eligible for clozapine. Value in Health 2008;11(4):549-62.
Hayhurst KP, Drake RJ, Massie JA, Dunn G, Barnes TR, Jones PB, et al. Improved quality of life over one year is associated with improved adherence in patients with schizophrenia. European Psychiatry 2014;29(3):191-6.
Hayhurst KP, Drake RJ, Massie JA, Dunn G, Lewis SW. Patients' subjective rating of mental health improvement in a randomized controlled trial. Psychiatry Research 2015;229(1-2):593-5.
Jones PB. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research Register 2001;3.
Kerwin R. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS) - a multi-centre, randomized controlled trial. National Research Register 2000.
Lewis S, Barnes T, Murray R, Davies L, Kerwin R, Taylor D, et al. First generation versus second generation (non-clozapine) antipsychotic drugs versus clozapine in schizophrenia: the Cutlass trials. Neuropsychopharmacology 2005;30(Suppl 1):S31-2.
Lewis S, Davies L, Jones P, Barnes T, Murray R, Kerwin R, et al. A randomized, controlled trial of new atypical drugs versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia Research 2004;67(1):6-7.
Lewis S, Davies L, Jones P, Barnes T, Murray R, Kerwin R, et al. Randomized controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Draft Final Report for NCCHTA 2003.
Lewis S. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS): a multi-centre, randomized, controlled trial. National Research Register 2000.
Lewis S. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS): a multi-centre, randomized, controlled trial. http://www.controlled-trials.com 2003.
Lewis S. The CUTLASS study: a multi-centre randomized controlled trial of atypical anti-psychotic drugs in severe schizophrenia. National Research Register 2000.
Lewis S. The CUTLASS study: a multi-centre randomized controlled trial of atypical anti-psychotic drugs in severe schizophrenia. National Research Register 2001;1.
Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2006;32(4):715-23.
Lewis SW, DAvies L, Jones P, Kerwin R, Barnes TRE, Murray RM, et al. The Cutlass study: a pragmatic, multicentre trial of the effectiveness and costs of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. Schizophrenia Research 2000;41(1):214.
Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomized controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. Health Technology Assessment 2006;10(17):iii-xi, 1-182.
McCue RE. Clozapine improves symptoms but not quality of life compared with other second-generation antipsychotics in people with treatment resistant schizophrenia. Evidence-Based Mental Health 2007;10(2):57.
Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS drugs 2009;23(8):649-59.
Spurrell M. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research Register 2001;3.
Spurrell M. Cost utility of the latest antipsychotics in severe schizophrenia (CUtLASS). National Research

Register 2002;1.

Du 2003c
Feng D-J, Zhou T, Xiong L-H, Thian D-F. A study of quetiapine and clozapine in treatment of chronic schizophrenia [奎的平与氯氮平治疗慢性精神分裂症对照研究]. Journal of the Luzhou Medical College 2003;26(6):511-2.

Du 2010d
杜淑艳. quetiapine and clozapine in the treatment of female control study of schizophrenia [Google Translate] [奎硫平与氯氮平治疗女性分裂症对照研究 []. China Contemporary Medicine [当代医学] 2010;16(12):145-6.

Feng 2016f
冯雪梅. 喹硫平利培酮联合氯氮平治疗对难治性精神分裂症患者疗效及血清催乳素水平的影响. 医学信息 2016;29(6):313.

Genc 2007
Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. Advances in Therapy 2007;24(1):1-13.

Guan 2014c
关冬云. 喹硫平与氯氮平治疗女性精神分裂症对照研究. 临床心身疾病杂志 2014;20(4):34-6.
Guan 2016f {published data only}
管声宇. 女性难治性精神分裂症应用喹硫平合并无抽搐电休克治疗的效果探讨. 医学信息 2016;29(7):307-8.

Haro 2009
Haro J. Amisulpride and quetiapine for schizophrenia. Stanley Foundation Research Programs 2009.
He 2014f
何堂礼. 喹硫平合并无抽搐电休克治疗女性难治性精神分裂症的临床疗效. 中国社区医师 2014;21:79-80.

Kang 2006
Kang MX. Clinical study on efficacy of quetiapine combined with clonazepam treated with acute agitation in schizophrenia patients [奎硫平合用氯硝西泮治疗精神分裂症急性兴奋临床观察]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2006;16(4):221-2.

Kuang 2007
Kuang Y-H, Zhao L. A comparative study on the efficacy and weight gain between quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [喹硫平与氯氮平对精神分裂症患者疗效及体重的影响]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2007;20(4):217-8.

Kufferle 1997
Kufferle B, Tauscher J, Asenbaum S, Vesely C, Podreka I, Brucke T, et al. IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptors in psychotic patients treated with the novel antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. Psychopharmacology 1997;133:323-8.

Lan 2006b
Lan G-X, Li Z-C, Liu R, Deng G, Wu Y-M, Xie G-P. A comparative study on quetiapine and clozapine's effect and safety indexes on the treating of schizophrenia [奎硫平与氯氮平治疗精神分裂症疗效和安全性对比研究]. Journal of the Gannan Medical College [赣南医学院学报] 2006;26(6):850-1, 69.

Li 2002g
Li D, Zheng M, Zheng J. A comparative study between quetiapine and clozapine in the treatment of

schizophrenia. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2002;12(5):267-8.

Li 2002m
李定国, 郑明勋, 郑君杰, 尚敏, 刘似鸿, 李和平, et al. Open controlled study of quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [奎硫平与氯氮平治疗精神分裂症开放对照研究]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2002;28(5):373-4.

Li 2010ad
李莹, 王继红, 孙群星, 曹红军. Quetiapine and clozapine on cognitive function in schizophrenic patients of the efficacy and [Google Translate] [奎硫平与氯氮平对精神分裂症患者疗效及认知功能的影响 []. Chronic Pathematology Journal [慢性病学杂志] 2010;12(7):612-3.

Liang 2014s
梁春生, 闻荣海. 喹硫平联合舒必利治疗难治性精神分裂症的效果观察. 中国实用神经疾病杂志 2014;17(19):89-91.

Liu 2003h
Liu X-P, Lin L. A comparative study of new-anti-psychopathic drugs lead to gain weight [新型抗精神病药所致体重增加的对照研究]. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2003;15(4):230-1.

Liu 2005a
Liu C-X, Liu S-H, Tu Z-M, Liu B. A study of quetiapine with small doze of clozapine in treatment of resistant schizophrenia [奎硫平合并小剂量氯氮平治疗难治性精神分裂症的临床对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(12):748-9.

McEvoy 2006
McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, 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):600-10.
McEvoy JP. Comparison of clozapine versus other atypical drugs in prospectively defined, unresponsive patients. In: Proceedings of the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2006 May 20-25; Toronto, Canada. 2006.

Schlogelhofer 2006
Schlogelhofer M, Amminger GP, Werneck-Rohrer S, Aschauer HN, Edwards J. Emotion recognition deficit in first-episode schizophrenic patients and atypical antipsychotics. Proceedings of the 19th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 2006 Sep 16-20; Paris, France 2006.

Shen 2004a
Shen J, Feng Z, Guo J, Wang W, Wang Z. Comparative study on therapy of schizophrenia with quetiapine and clozapine. Tianjin Pharmacy [天津药学] 2004;16(1):38-9.

Sun 2007c
Sun L. Quetiapine and clozapine treatment of schizophrenia [喹硫平与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. China Practical Medical [中国实用医药] 2007;2(21):97.

Sun 2012f
孙晓刚. 奎硫平合并氟哌啶醇、丙戊酸钠与氯氮平治疗难治性分裂症对照研究. 中国民康医学 2012;24(13):1566-7.

Tong 2010
童梓顺, 赵素华, 蒋泽宇. Schizophrenia treatment programs 7 drugs cost - effectiveness analysis [Google

Translate] [精神分裂症7种药物治疗方案的成本-效果分析 []. Guangzhou Medical Journal [广州医药] 2010;41(2):1-4.

Uzun 2006
Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegovic-Smalc V. Treatment with six different antipsychotics: evaluation by scale for the assessment of negative symptoms (SANS). In: Proceedings of the 13th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia Research; 2006 Feb 4-10; Davos, Switzerland. 2006.

Wang 2004i
Wang M, Han F, Ma H. Comparation of quetiapine and clozapine in treatment of patients with first-onset schizophrenia. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004;9(5):551-4.

Wang 2005am
王秀芳, 王伟红, 王继芹. Analysis of quetiapine in treatment of first-episode schizophrenia [舒思治疗首发精神分裂症的疗效对照分析]. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2005;18(4):235-6.

Wang 2006ac
Wang J, Yan R. Effects of quetiapine vs. clozapine on the quality of life in first-episode schizophrenics [奎硫平与氯氮平对首发精神分裂症患者生活质量的影响]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2006;12(6):416-7.

Wang 2006i
Wang J, Yan R. Effects of quetiapine vs. clozapine on the quality of life in first-episode schizophrenics [奎硫平与氯氮平对首发精神分裂症患者生活质量的影响]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2006;12(6):416-7.

Wang 2008o
Wang J-B, Wu H-M. A comparative study of social function in schizophrenia patients treated with seroquel (quetiapine) or clozapine [思瑞康与氯氮平各治疗20例精神分裂症患者社会功能改善的研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2008;20(11):1137, 1139.

Wang 2010g
王秀梅, 李刚, 李忠义. Quetiapine and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia [Google Translate] [奎硫平与氯氮平治疗难治性精神分裂症的对照研究 []. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2010;22(7):819-20.

Wang 2013bd
王静波, 吴化民. Comparative Study of Seroquel and clozapine treatment of schizophrenia improve social function [Google Translate] [对思瑞康与氯氮平治疗精神分裂症社会功能改善比较的研究]. China Practical Medical [中国实用医药] 2013;8(12):27-8.

Wei 2006e
Wei S. Quetiapine and clozapine in the treatment of senile schizophrenia [奎硫平与氯氮平治疗老年期精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychiatry 2006;16(1):43.

Wen 2015
闻荣海, 刘史. 氯氮平添加齐拉西酮或喹硫平治疗难治性精神分裂症的对比研究. 中国民康医学 2015;27(2):4-6.

Wen 2015f
闻荣海, 刘史. 氯氮平添加齐拉西酮或喹硫平治疗难治性精神分裂症的对比研究. 中国民康医学 2015;27(02):4-6.

Xu 2003a

Xu LZ, Ouyang JL, Gao SZ. Effects of domestic quetiapine vs clozapine in treatment of schizophrenia. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies [中国新药与临床杂志] 2003;7477(9):542-5.

Yang 2015o
杨秀珍, 杨元珍, 朱万明. 喹硫平治疗慢性精神分裂症康复期患者47例疗效观察. 海南医学 2015;26(11):1661-3.

Yang 2015q
杨建华. 喹硫平合并氟哌啶醇治疗难治性精神分裂症患者的对照研究. 中国民康医学 2015;27(08):75-6.

Zhang 2005d
Zhang M, Zhang H-F, Gu W. A comparative study of quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [奎的平與氯氮平治療精神分裂癥的對照研究]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2005;18(2):86-8.

Zhang 2005f
Zhang H, Zhang M, Gu W. A comparative study of social function in schizophrenia patients treated with seroquel(quetiapine) or clozapine [思瑞康改善精神分裂癥患者社會功能的作用]. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2005;18(2):91-3.

Zhang 2005v
张海燕, 展闯. Cost of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia - efficacy analysis [4种非典型抗精神病药物治疗精神分裂症的成本-疗效分析]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(12):756-7.

Zhang 2010g
张毅, 陈美娟, 徐斐康, 沈辉, 钱竹书, 王佩青, et al. antipsychotics on cognitive function of patients with schizophrenia [Google Translate] [抗精神病药对精神分裂症患者认知功能的影响]. Linchuang Jingshen Yixue Zazhi [临床精神医学杂志] 2010;20(1):23-5.

Zhang 2013z
张涛, 卢梅, 马雪红. Alone and in combination clozapine effect on qt interval control study [Google Translate] [单用与联合使用氯氮平对心电图QT间期影响的对照研究]. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2013;26(02):120-1.

Zhang 2014t
张微. 喹硫平与氯氮平治疗精神分裂症的临床对照分析. 中国民康医学 2014;26(16):33-4.

Zheng 2007d
郑景莉, 王保国, 付爱玲, 李蓓. The quetiapine United Clozapine treatment of negative symptoms of schizophrenia-control study [奎硫平联合氯氮平治疗精神分裂症阴性症状对照研究]. Medical Recapitulate 2007;13(23):1878-9.

Zheng 2008c
郑孝荣. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia, efficacy and safety analysis [阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效与安全性分析]. Modern Practical Medicine 2008;20(6):457-8.

Zheng 2014e
郑跃文, 压青. 奎硫平联合氯氮平治疗精神分裂症阴性症状的疗效. 中国保健营养（下旬刊） 2014;24(7):4166-7.

Zhou 2003b

Zhou P, Gong F, Fan C. A control of treating chronic schizophrenia with seroquel or clozapine [思瑞康与氯氮平治疗慢性精神分裂症的对照研究]. Jiangxi Medical Journal [江西医药] 2003;38(6):395-6.

Zhou 2003d

Zhou R, Dai X. A comparative study of quetiapine and clozapine in the treatment of patients with schizophrenia. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2003;15(4):215-7.

Zhou 2005e

Zhou B. A comparative study of quetiapine and clozapine in treatment of schizophrenia [奎硫平和氯氮平治療精神分裂癥的比較研究]. Journal of Baotou Medical College [包頭醫學院學報] 2005;21(2):141-2._

Supplement 2. Studies awaiting classification and ongoing studies

An 2003a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The People's Hospital of Yishui, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=60 (55 cases completed and be analysed).
Age: 16~35 years.
Sex: 29 M, 26 F.
History: Not any antipsychotic be taken 2 weeks before admission. Course ≤ 5 years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease, with brain organic disease, with alcohol and drug dependence, pregnant and lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: dose escalation to treatment dose (300-600 mg/d) in the first week. N=28
2. Clozapine: dose escalation to treatment dose (300-500 mg/d) in the first week. N=27
All participants did not take other antipsychotics during treatment.
Outcomes
Primary outcome: cytokines.
Mental state: change scores PANSS scale.
Leaving the study early: 5 cases dropped.
out, 2 from quetiapine group and 3 from clozapine group.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Cai 2005
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, The 3rd Hospital of Quanzhou, Fujian, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=84.
Age: 17~49 years.
Sex: 45 M, 39 F.
History: Course ≤ 5 years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with mental disorder due to physical disease and brain organic disease, with alcohol and drug dependence, with mental retardation, pregnant and lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: 7-d wash-out, direct administration to uncooperative patients without going through the wash-out period. start from 50 mg/d, increase by 50-100 mg daily to treatment dose within 1 week. The maximum dose 700 mg/d, the mean dose 498±78 mg/d. N=43
2. Clozapine: 7-d wash-out, direct administration to uncooperative patients without going through the wash-out period. start from 50 mg/d, increase by 25-50 mg daily to treatment dose within 1 week. The maximum dose 500 mg/d, the mean dose 360±93 mg/d. N=41
No other antipsychotics were combined during the treatment. benzodiazepines, benzhexol, and propranolol could be used according to the condition.
Outcomes

Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2010o
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Chongqing Mental Hospital, Chongqing, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=80.
Age: 17~60 years.
Sex: 47 M, 33 F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease, pregnant and lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: start from 50 mg/d, increase to 400-750 mg/d, bid or tid. N=40
2. Clozapine: start from 50 mg/d, increase to 300-400 mg/d, bid or tid. N=40
Benzodiazepines, β-receptor blockers, and anticholinergic drugs could be used according to the condition. No other antipsychotics were combined during the treatment.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Chen 2016as
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Brain Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. Refractory schizophrenia.
N=64.
Age: 23~58 years, mean (36.5±9.3) years in quetiapine group; 22~58 years, mean (35.5±8.7) years in clozapine group.
Sex: 34M, 30 F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with schizoaffective psychosis, manic episodes, dependence on psychoactive substances, use of longacting antipsychotics, pregnant and lactating women, and severe physical illness.
Interventions
1. Quetiapine: Participants took ziprasidone 40 mg/d after 1-week wash-out , increased to 120-160 mg/d in 10 days, at the

same time combined quetiapine 150-300 mg/d. N=32
2. Clozapine: Participants took ziprasidone 40 mg/d after 1-week wash-out , increased to 120-160 mg/d in 10 days, at the same time combined clozapine 75-150 mg/d. N=32
No other antipsychotics were combined during the treatment except Benzodiazepines, β-receptor blockers, and anticholinergic drugs.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Severity: CGI-SI.
Quality of life: SF-36.
Adverse effect: TESS
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Dan 2010
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Hubei Gezhouba Central Hospital, Guangxi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=48.
Age: not reported.
Sex: 30M, 18 F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: 300-400 mg/d. N=24
2. Clozapine: 300-425mg/d. N=24
Outcomes
Primary outcomes: lipid metabolism, body weight.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Du 2010c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not blinded.
Duration: 24 weeks, 12-week acute treatment and 24-week fixed-dose follow-up.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Shanghai Mental Health Centre, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201108, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. Patients at the residual period and the decline period of schizophrenia, and with mainly negative symptoms.
N=80.
Age: 18~60 years
Sex: not reported.
History: The course of the disease 2-10 years and onset at least once.

Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients who had taken antipsychotic drugs in the 30 days before enrolment, patients with refractory schizophrenia; severe organic diseases and neurological diseases; mental retardation; dependent on alcohol and substances; treatment history of MECT in the past 6 months; pregnant or lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: dose escalation from a small dose, 600-800 mg/d, mean (738.8±214.6) mg/d. N=40? (no details)
2. Clozapine: dose escalation from a small dose, 350-400 mg/d, mean dose (384.3±119.4) mg/d. N=40? (no details)
If extrapyramidal side effects occur in the acute phase, anticholinergic drugs can be used not exceed 2 weeks. No other antipsychotic drugs were combined in the treatment. Patients who reached clinical stability after 12 weeks of acute treatment (PANSS scale reduction rate≥ 50% or PANSS scale score ≤ 60 points) continued to maintain a fixed dose of drugs for 24 weeks. During the treatment period, the drug dose remained constant until the end of the study.
Outcomes
Mental state: change scores PANSS scale.
Cognitive function: WCST, Verbal Fluency Test, Adult Verbal Learning Test, CPT, WMS, WAIS, TMT, FTr.
Leaving the study early: 32 cases from quetiapine group and 29 cases from clozapine group completed (no details about drop-out cases).
Notes

Fan 2005e
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Tongji Hospital of Nantong, Jiangsu, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=36.
Age: 18~65 years, mean (26.6±14.7) years in Quetiapine group; 19~62 years, mean (23.7±13.2) years in Clozapine group.
Sex: 21M, 15F.
History: The course of the disease: 2 months-12 years, mean (3.6±2.3) years in Quetiapine group; 3 months – 9 years, mean (3.1±1.9) years in Clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical diseases, alcohol or drug abuse; pregnant or lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: The initial dose 50 mg/d, gradually increase to the therapeutic dose within 2 weeks, the maximum dose 600 mg/d, the average (322 ± 9715) mg/d. N=18
2. Clozapine: The initial dose 50 mg/d, gradually increase to the therapeutic dose within 2 weeks, the maximum dose 600 mg/d, the average (347±114) mg/d. N=18
Outcomes
Mental state: BPRS, SANS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Fan 2008
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Second Hospital of Wugang Workers, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=78.

Age: 18~65 years.
Sex: 54M, 24F.
History: The course of the disease: mean (7.2±4.4) years in Quetiapine group; mean (7.2±3.2) years in Clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with physical diseases and other mental disorders.
Interventions
1. Quetiapine: The initial dose 50 mg/d, increase to the 200-500mg/d, mean (310 ±140) mg/d. N=41
2. Clozapine: The initial dose 50 mg/d, increase to 400 mg/d, mean (300±120) mg/d. N=37
Outcomes
Primary outcome: prolactin.
Mental state: PANSS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Fang 2009a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Department of Psychiatry, Hunan Brain Hospital, Changsha, Hunan, China.
Participants
Diagnosis: schizophrenia (diagnostic criteria not reported).
N=91.
Age: mean (31.8±9.8) years in Quetiapine group; mean (32.1±10.6) years in Clozapine group
Sex: 43M, 48F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: 200-600 mg/d, mean (368 ±78.6) mg/d. N=46
2. Clozapine: 200-550 mg/d, mean (340±82.4) mg/d. N=45
Outcomes Primary outcome: Cost effectiveness evaluation.
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Fu 2005
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The eighth hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=68 (65 cases completed and were analysed).
Age: >16 years.
Sex: 31M, 34F.

History: course of disease:1month～22 years, mean (3. 2 ±4. 2) years in quetiapine group. 1month～22 years, mean (2. 8 ±3. 2) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe heart, liver, kidney, nervous system, endocrine, blood diseases and hypertension, glaucoma, pregnancy, lactating women, etc.; have used antipsychotics, antidepressants, and antimanic within 1 week before enrolment; patients who cannot accept washing after taking medicine; patients who have received electroconvulsive therapy within 2 weeks before enrolment; patients who have serious suicide attempts; patients who have poor compliance, allergic to the study drug.
Interventions
The original treatment drugs were discontinued, and placebo was used for wash-out for 7 days.
1. Quetiapine: The initial doses 50 mg /d, Bid, which can be increased to 300 mg /d within 1 week. Adjust the dose according to the patient's response. The maximum dose 750 mg /d, mean (465 ± 132) mg/d; N=33
2. Clozapine: The initial doses 50 mg/d, Bid, which can be increased to 300 mg/d within 1 week. Adjust the dose according to the patient's response. the maximum dose 600 mg /d, mean (235 ±172) mg/d. N=32
For people with severe insomnia, benzodiazepines can be taken in small doses, and anticholinergic drugs can be used in combination with extrapyramidal adverse reactions. No other antipsychotic, antidepressant, or antimanic drugs were used during the study.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: 3 cases dropped (1 from quetiapine group, 2 from clozapine group).
Notes

Gao 2003a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Brain Hospital of Hunan Province, Changsha, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=60.
Age:18~50 years.
Sex: 31M, 29F.
History: course of disease ≤ 5 years. first hospitalisation. never used antipsychotic drugs.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: The initial doses 50 mg /d, the maximum dose 600 mg /d, mean (455 ± 113) mg/d; N=30
2. Clozapine: The initial doses 50 mg/d, the maximum dose 550 mg /d, mean (225 ±104) mg/d. N=30
Benzodiazepines, benhexyl or propranolol can be used as appropriate in treatment.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Guo 2004a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 4 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.

Setting: inpatients, Tianjin Anding Hospital, Tianjin, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=60.
Age:20~45 years.
Sex: 26M, 34F.
History: duration of disease: 1 month～21 years, mean (79.4 ±83.8) months in quetiapine group; 1 month ~ 21 years, mean (78.8 ±83.1) months in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with physical diseases such as cardiovascular and cerebrovascular diseases, pregnant, lactating, and puerperium women.
Interventions
1. Quetiapine: start from 50 mg /d, increase gradually, treatment dose 400~600 mg/d, mean (544 ± 54) mg/d; N=30
2. Clozapine: start from 75 mg /d, increase gradually, treatment dose 500~600 mg/d, mean (542 ± 50) mg/d; N=30
Do not combine with other antipsychotics, use benzodiazepines if necessary.
Outcomes
Primary outcome: change of ECG.
Mental state: BPRS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

He 2003b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The People's Hospital of Binzhou, Shandong 25661, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=80.
Age:18~52 years.
Sex: 49M, 31F.
History: course of disease: mean (11.7 ±8.4) years in Quetiapine group; mean (13.1 ±10.2) months in Clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: initial dose 25 mg bid, increase by 50mg every other day, dose range 300~400 mg/d; N=40
2. Clozapine: initial dose 25 mg bid, increase by 50mg every other day, dose range 300~400 mg/d; N=40
Benzodiazepines and anticholinergic drugs can be used according to the condition in treatment.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Hu 2012h
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.

Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The Fifth People's Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475003, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=88.
Age: (29.3 ± 4.5) years in male patients and (29.7 ± 4.8) years in male patients in Quetiapine group. (29.6 ± 4.7) years in male patients and (31.2 ± 5.6) years in male patients in Clozapine group.
Sex: 55M, 33F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
The treatment drugs all start from a small dose, adjust the dose according to the condition, reach the therapeutic dose within 2 weeks.
1. Quetiapine: treatment dose 150 ~750 mg/d; N=20
2. Clozapine: treatment dose 200 ~400 mg/d; N=68
Outcomes
Primary outcome: Lipid metabolism.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Huang 2003c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, The 2nd affiliated hospital of Xinjiang medical, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=75.
Age: 18~56 years.
Sex: 39M, 36F.
History: course of disease: 3 month ~ 5 years, mean (2.6 ± 1.7) years in quetiapine group; 4 month ~ 6 years, mean (2.7 ± 1.9) months in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with physical disease, brain organic disease, drug and alcohol dependence.
Interventions
Before the treatment of two groups, stop the prior medicine to 7-day wash-out. initial dose 50 mg/d, adjust dose according to the effect and adverse effect 3 days later.
1. Quetiapine: dose range 100~600 mg/d, mean (318 ±123) mg/d; N=38
2. Clozapine: dose range 100~600 mg/d, mean (327 ±125) mg/d; N=37
Benzodiazepines and anticholinergic drugs can be used according to the condition in treatment.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Huang 2006c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The seventh people hospital of Hangzhou, HangZhou, Zhejiang, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=92.
Age: mean (32.43+12.11) years in quetiapine group, mean (31.19 +11.33) years in clozapine group.
Sex:48M, 44F.
History: course of disease: mean (1.19 ± 2.11) years in quetiapine group; mean (1.17 ± 1.14) months in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease, brain organic disease, drug abuse, pregnant and lactating women, and with drug allergy.
Interventions
1. Quetiapine: monotherapy, mean (600 ±150.85) mg/d; N=46
2. Clozapine: monotherapy, mean (340.56 ±122.43) mg/d; N=46
Combination of low-dose benzodiazepines for people with agitation and sleep disorders.
Outcomes
Primary outcome: glucose metabolism.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2002i
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Xiaogan Rehabilitation Hospital, Hubei, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=64.
Age:≥18 years.
Sex: 37M, 27F.
History: course of disease: mean (7.3 ± 4.8) years in quetiapine group; mean (6.7 ± 4.5) months in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe heart, liver, and kidney disease, severe endocrine disease, severe nervous system disease, blood disease, glaucoma, pregnant or lactating women.
Interventions
Before the treatment of two groups, stop the prior antipsychotics before 7-day wash-out. Benzodiazepines can be used according to the condition in treatment.
1. Quetiapine: initial dose 100-200 mg/d, the maximum 600 mg/d; N=30
2. Clozapine: initial dose 50-100 mg/d, the maximum 400 mg/d;
N=34
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2003k
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the Second Rongkang Hospital, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=76（75 completed and be analysed）.
Age: 20-50 years, mean (34.7±8.7) years in quetiapine group; 19-51 years, mean (36.2±8.31) years in clozapine group.
Sex: 60M, 16F.
History: course of disease: mean (7.3 ± 4.8) years in quetiapine group; mean (6.7 ± 4.5) months in clozapine group. Not take any antipsychotic in 1 week before admission and inject long-acting antipsychotics in 1 month before admission.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with brain organic disease, severe heart, liver, and kidney disease, severe endocrine disease, glaucoma, pregnant or lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: initial dose 25 mg/d, increase the dose every 2-3 days, reach the treatment dose in 2 weeks, mean dose (375±77.5) mg/d; N=37
2. Clozapine: initial dose 25 mg/d, increase the dose every 2-3 days, reach the treatment dose in 2 weeks, mean dose (375±30.6) mg/d; N=38
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: 1 case from Quetiapine group dropped out.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2003l
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the People's Hospital of Binzhou, Shandong, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=62.
Age:18-50 years.
Sex: 36M, 26F.
History: course of disease < 2 years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with mental retardation, brain organic disease, and mental disorders due to physical disease.
Interventions
1. Quetiapine: initial dose 50 mg/d, increase to the treatment dose 300-400 mg/d in 10 days; N=32
2. Clozapine: initial dose 50 mg/d, increase to the treatment dose 300-400 mg/d in 10 days; N=30
Benzhexol and Benzodiazepines can be used according to the condition.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Cognitive function: WAIS-RC, CMS.
Leaving the study early: 3 cases drop out (2 cases from quetiapine group and 1 from clozapine group).
Notes

Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2005h
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 3 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453002,China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) and International Classification of Diseases (ICD-10) schizophrenia.
N=67(60 completed and be analysed).
Age:18-55 years.
Sex: 24M, 36F.
History: course of disease < 2 years, without systematic treatment.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
Both groups of patients were treated with conventional dose, added to the therapeutic dose within 1 to 2 weeks, took the medicine twice a day in the morning and evening.
1. Quetiapine: dose range 150~650 mg/d, mean (362. 09 ±153. 25) mg/d; N=30
2. Clozapine: dose range 100 ～550 mg/d, mean (255. 96 ±78. 45) mg/; N=30
If extrapyramidal reactions occur during treatment, Benzhexol can be combined; benzodiazepines can be combined for sleep disorders, and propranolol for rapid heart rhythm; other antipsychotics, antidepressants, and mood stabilizers, etc. cannot be used.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Quality of life: WHO QOL.
Leaving the study early: 7 cases drop out (3 cases from quetiapine group and 4 from clozapine group).
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2005o
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients. The third Hospital of Yichun, jiangXi, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=58.
Age: mean (24±8) years in quetiapine group, mean (23±7) years in clozapine group.
Sex: 25M, 33F.
History: course of disease: mean (1.6±3) years in quetiapine group, mean (1.8±2.8) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
Both groups of patients were treated with conventional dose, added to the therapeutic dose within 1 to 2 weeks, took the medicine twice a day in the morning and evening.
1. Quetiapine: starting dose 50mg/d, increase to 275~450 mg/d, mean (330 ± 58) mg/d; N=30

2. Clozapine: starting dose 50mg/d, increase to 225~400 mg/d, mean (300 ± 43) mg/; N=28
Both groups of patients were not combined with other antipsychotics.
Outcomes Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2008v
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients or outpatients, The Central Hospital of Jianghan Oil Field, Qianjiang, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=73
Age:18-55 years.
Sex: not clear.
History: course of disease < 2 years, without systematic antipsychotic treatment.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with mental disorders caused by organic brain diseases and physical diseases, alcohol or drugs dependence, pregnant and lactating women.
Interventions
Both groups of patients were treated with conventional dose, took the medicine twice or three times a day. Benzhexol can be combined in a short period (≤7days); other antipsychotics cannot be used.
1. Quetiapine: 100~500 mg/d; N=37
2. Clozapine: 150~450 mg/d; N=36
Outcomes
Mental state: PANSS.
Quality of life: QOL-100.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2010v
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Yichun Rehabilitation Hospital, Heilongjiang, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=80
Age:22~40 years.
Sex: 43M, 37F.
History: course of disease: mean (3.2 ±1.3) years in quetiapine group, mean (2.7 ±1.4) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients with severe physical diseases or nervous system disease, drugs abuse.
Interventions

Both groups of patients cannot be used other antipsychotics. If necessary, intravenous clonazepam is injected to control severe symptoms of excitement.
1. Quetiapine: starting dose 200mg/d, 400mg/d the second day, the maximum dose ≤800mg/d; N=40
2. Clozapine: starting dose 25mg/d, add to 300mg/d in 1 week, the maximum dose ≤600mg/d; N=40
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effect: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Li 2012w
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Anning Hospital, Tianjin, China.
Participants
Diagnosis: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) schizophrenia.
N=67
Age:18~60 years.
Sex: not reported.
History: course of disease > 5 years, onset at least once. All patients had received adequate dosage of classic antipsychotics for at least 3 months before enrolment, and clinical judgments showed no significant improvement or intolerable adverse reactions.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Patients who have taken clozapine or quetiapine within 30 days before enrolment; with severe organic diseases and neurological diseases; mental retardation; alcohol, drug abuse or dependence; MECT treatment history within the past 6 months; pregnant and lactating women; allergic to clozapine and quetiapine.
Interventions
Two groups of patients took the method of slowing down the original drug and gradually replacing with clozapine and quetiapine respectively in two weeks.
1. Quetiapine: starting dose 100mg/d, the maximum dose 800mg/d, the mean dose (676.6±125.5) mg/d; N=33
2. Clozapine: starting dose 25mg/d, the maximum dose 400mg/d, the mean dose (375.6±123.5) mg/d; N=34
Outcomes
Mental state: PANSS, HAMD.
Cognitive function: WCST, CPT, WMS, WAIS.
Leaving the study early: not reported
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liang 2008b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The Seventh People's Hospital of Dalian, Dalian, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=60
Age:16~40 years, mean (35.71±12.77) years.

Sex: 38M, 22F.
History: First episode.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
Two groups of patients took the medicine from small dose to therapeutic dose about 10 days later. Benzodiazepines and benzhexol can be added, not other antipsychotics and drugs that affect endocrine.
1. Quetiapine: therapeutic dose 300 ~ 600 mg/d, mean 400 mg/d; N=30
2. Clozapine: therapeutic dose 200 ~ 400 mg/d, mean 350 mg/d; N=30
Outcomes
Primary outcome: fasting blood glucose.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liang 2014r
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients or outpatients, Department of Psychology, Zhongshan People's Hospital, Guangdong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=90
Age: 29~61 years, mean (34±8.16) years.
Sex: not reported.
History: Take typical antipsychotics before admission, poor efficacy, intolerable adverse effects.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: People with intellectual disabilities, serious underlying diseases, alcohol or drug abuse, pregnant or lactating women, and drug allergies.
Interventions
After enrolment, the original typical antipsychotic was gradually reduced until stop, and replaced by clozapine and quetiapine in two weeks.
1. Quetiapine: dose range 50~750 mg/d, mean (582.12±46.40) mg/d; N=45
2. Clozapine: therapeutic dose 25 ~ 600 mg/d, mean (245.26±78.31) mg/d; N=45
Outcomes
Mental state: PANSS.
Cognitive function: WCST, CPT, WMS, WAIS.
Adverse effects: TESS
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lin 2007a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Department of Psychiatry, Third People's Hospital of Qinghai Province, Qinghai, China.
Participants

Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=62
Age: ≥ 60 years.
Sex: 31M, 31F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine:1- week wash-out, starting dose 25 mg/d, effective dose range 150~300 mg/d; N=32
2. Clozapine: 1- week wash-out, starting dose 50 mg/d, effective dose range 250~300 mg/d; N=30
Anticholinergics and benzodiazepines can be used in two groups.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2004a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Linyi Mental Health Center, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=72 （67 completed and be analysed）
Age: mean (36.86 ±8.78) years in Quetiapine group. Mean (37.44 ±
8.63) years in Clozapine group.
Sex: 46M, 26F.
History: length of disease: (8.64±6.73) years in quetiapine group. (9.36±7.21) years in clozapine group. Mean number of hospitalizations: (3.61 ±2.05) years in quetiapine group, (3.67 ±2.22) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical illness, alcohol or drug abuse, pregnant or lactating women, and drug allergies.
Interventions
1. Quetiapine:1- week wash-out, starting dose 100 mg/d, increase to 400-700 mg/d in 10 days gradually, take twice a day; N=34
2. Clozapine: 1- week wash-out, starting dose 50 mg/d, increase to 400-600 mg/d in 10 days gradually, take twice a day; N=33
Benzodiazepines, propranolol and benzhexol can be used in two groups according to the condition.
Outcomes
Mental state: SANS, BPRS.
Adverse effects: TESS
Leaving the study early: 5 cases drop-out (2 from quetiapine group, 3 from clozapine group) were included in adverse effects analysis.
Notes Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Liu 2007k
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.

Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, The Second People's Hospital of Shangqiu, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=98
Age: 25~54 years, mean (35.3 ±9.8) years in quetiapine group. 21~57 years, mean (33.6 ±8.9) years in clozapine group.
Sex: 58M, 40F.
History: length of disease≥5 years. At least two typical antipsychotic drugs with different chemical structures have been used. the dose was equivalent to chlorpromazine 800mg/d or more. The course of treatment was more than 6 weeks, but the effect was poor.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with brain organic disease, severe physical illness, mental retardation, alcohol or drug abuse.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, increase to 400-600 mg/d in 7-10 days gradually, mean (532±92) mg/d; N=49
2. Clozapine: starting dose 50 mg/d, increase to 300-500 mg/d in 7-15 days gradually; N=49
During the treatment, patients with insomnia and tachycardia were treated with benzodiazepines and propranolol respectively, and those with constipation and other side effects were treated with symptomatic treatment, and other antipsychotics cannot be used.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Lu 2005
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients or outpatients, Jining Mental Hospital, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=63
Age: 18~52 years, mean (30. 2 ±7. 2) years.
Sex: not clear.
History: length of disease ≤ 2 years. Not treated with antipsychotics.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with mental disease due to brain organic disease and physical illness, alcohol or drug abuse, pregnant and lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: 100-500 mg/d, qd or bid; N=31
2. Clozapine: 150-450mg/d, bid or tid; N=32
During the treatment, Benzhexol or benzodiazepines was allowed to use according to the condition (≤7d), and other antipsychotics cannot be used.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Quality of life: QOL-100.
Adverse effects: not reported.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Luan 2004
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=88
Age: 18~45 years, mean (25.7 ±5.9) years in quetiapine group. 20~47 years, mean (24.1 ±5.6) years in clozapine group.
Sex: 47M, 41F.
History: length of disease: 1month ~13 years in quetiapine group; 1 month ~ 17 years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with brain organic disease, severe physical illness, mental retardation, alcohol or drug abuse.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, increase to 300-600 mg/d in 2 weeks gradually, mean (370±105.7) mg/d; N=30
2. Clozapine: starting dose 25 mg/d, increase to 200-400 mg/d in 2 weeks gradually, mean (325±87.2) mg/d; N=58
During the treatment, benzhexol and benzodiazepines could be combined with when necessary.
Outcomes
Primary outcome: ECG.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Luo 2005b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Departments of Psychiatry and Psychology of Wuhan Youfu Hospital, Wuhan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=40
Age: (34.62 ±7.4) years in Quetiapine group. (35.94 ±9.6) years in Clozapine group.
Sex: 0M,40F.
History: length of disease: (14.46 ±5.4) years in quetiapine group; (13.78 ±5.2) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, the maximum dose 600 mg/d, mean (342±62.4) mg/d, bid; N=20
2. Clozapine: mean (384.3±76.8) mg/d, bid; N=20
Two groups of patients were given monotherapy. During the treatment, Benzhexol, benzodiazepines and propranolol was used according to condition.
Outcomes
Mental state: BPRS, PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain

study data. The authors did not respond to these attempts.

Ma 2005b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Hangzhou Police Station Hospital, Hangzhou, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=83
Age: 19-64 years, mean (31 ±18) years in quetiapine group. 21-61 years, mean (34 ±16) years in clozapine group.
Sex: 52M,31F.
History: length of disease: 3-21 years, mean (7 ±12) years in quetiapine group;4-26 years, mean (9 ±16) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions 1. Quetiapine: 2-week wash-out, starting dose 50 mg/d, increase to (375 -600) mg/d within 2 weeks, mean (470±82) mg/d;
N=42
2. Clozapine: 2-week wash-out, starting dose 50 mg/d, increase to (275 -500) mg/d within 2 weeks, mean (327±74) mg/d;
N=41
Patients with severe insomnia can take small doses of benzodiazepines, if there are extrapyramidal adverse reactions, benzhexol can be combined. any other antipsychotics, antidepressants, or antimanic drugs cannot be used during the study
Outcomes
Mental state: BPRS, PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Pang 2002a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Psychiatric Health Center of Heze, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD) schizophrenia.
N=110
Age: 18-60 years.
Sex: not reported.
History: length of disease: 1 month-1 year.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: First, little dose was given. Effective dose was attained within one week; N=57
2. Clozapine: First, little dose was given. Effective dose was attained within one week; N=53
Outcomes
Mental state: BPRS, CGI, SAPS, SANS, SDSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes

Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Qian 2004
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The Second Affiliated Hospital Xinxiang Medical College, Xinxiang, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=89
Age: mean (31.5 ±10.6) years in quetiapine group. mean (30.6 ±9.8) years in clozapine group.
Sex: 45M, 44F.
History: not take any other antipsychotics in two weeks before enrolment.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with serious physical diseases, brain diseases, substance dependence, mental diseases and lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: (200 -600) mg/d, mean (375±80.5) mg/d; N=45
2. Clozapine: (200 -550) mg/d, mean (345±86.5) mg/d; N=44
Outcomes
Primary outcome: economic effectiveness.
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Ruan 2005
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Hangzhou Police Station Hospital, Hangzhou, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. refractory schizophrenia.
N=60
Age: 32-63 years.
Sex: no details.
History: length of disease: 9-26 years. After more than 2 kinds of typical antipsychotics belonging to 2 chemical categories, sufficient dosage and course of treatment, there were no improvements.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: 1-week wash-out with placebo, then 1-week medicine adjusting, (400-600) mg/d, mean 500 mg/d; N=30
2. Clozapine: 1-week wash-out with placebo, then 1-week medicine adjusting, (300-500) mg/d, mean 385 mg/d; N=30
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.

Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Sheng 2006a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the third people's hospital of Jingmen， Hubei, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia. refractory schizophrenia.
N=63
Age: 18-45 years.
Sex: 30M,33F.
History: length of disease > 3 months.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: 400-800 mg/d, mean 540 mg/d; N=31
2. Clozapine: 200-500 mg/d, mean 325 mg/d; N=32
Outcomes
Mental state: PANSS.
Cognitive function: WAIS-RC, Digital write-off test, WSCT.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: 5 cases drop-out (2 from quetiapine group, 3 from clozapine group), all data included in analysis.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Song 2006a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 10 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Mental Health Center of Shenyang, Liaoning, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=80
Age: 19-58 years.
Sex: 39M, 41F.
History: length of disease: mean (2.7±2.0) years in quetiapine group; mean (2.7±1.8) years in clozapine group. Number of relapses: mean (2.1±1.3) times in quetiapine group; mean (2.3±1.0) times in clozapine group. After treatment with clozapine at a dose of 300-450 mg/d for 6 weeks, the clinical symptoms improved (PANSS≥60、GAS≤ 60、CGI-SI≥40).
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease, pregnant and lactating women.
Interventions 1. Quetiapine: after 6 weeks of clozapine treatment, clozapine was decreased at a rate of 25-50/d and quetiapine was
increased 100 mg/d in 1-3 days. After 1 week, it was added to the therapeutic dose. N=40
2. Clozapine: The dose of clozapine remains unchanged. N=40
Outcomes

Mental state: PANSS, GAS.
Severity of disease: CGI-SI
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Song 2008c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Xiaogan Rehabilitation Hospital, Hubei, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) residual schizophrenia and deteriorated schizophrenia.
N=70
Age: 22-66 years, mean (48.4±10.2) years in quetiapine group;.23-61 years, mean (47.6±12.3) years in clozapine group
Sex: 70M, 0F.
History: length of disease ≥5 years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with organic disease, alcohol and drug abuse.
Interventions
1. Quetiapine: after 3-d wash-out, starting dose 100mg/d, increase to therapeutic dose in 10 days, the maximum dose 800mg/d, mean (616±145) mg/d. N=35
2. Clozapine: after 3-d wash-out, starting dose 50mg/d, increase to therapeutic dose in 10 days, the maximum dose 500mg/d, mean (320±82) mg/d. N=35
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tang 2003a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Xiaogan Rehabilitation Hospital, Hubei, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=60
Age: 18-60 years
Sex: 38M, 32F.
History: length of disease: mean (1.6±3) years in quetiapine group; mean (2.1±3) years in clozapine group. Not take any antipsychotics 1 week before admission.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: children, pregnant and lactating women, patients with severe liver, kidney, heart, blood disease or tumor, glaucoma.
Interventions

1. Quetiapine: starting dose 50mg/d, increase to 100mg/d the second day, then increase 100mg every 1-3 days to 400-600 mg/d, the maximum dose ≤800mg/d. N=30
2. Clozapine: starting dose 50mg/d, increase to 300mg/d in 1 week, the maximum dose ≤ 600mg/d. N=30
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tang 2005a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Lin Yi Mental Health Center, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=72
Age: 18-60 years
Sex: 42M, 30F.
History: length of disease ≥ 1year. The second hospitalization (the first hospitalization achieved clinical recovery, and the condition was stable for more than half a year)
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: pregnant and lactating women, patients with severe liver, kidney, heart, blood disease, tumour, glaucoma.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 100mg/d, the maximum dose 600mg/d. mean (465 ±146) mg/ d. N=36
2. Clozapine: starting dose 50mg/d, the maximum dose 525mg/d. mean (250 ±175) mg/ d. N=36
During treatment, benzodiazepines, benzhexol or propranolol, clonazepam, etc. can be used as appropriate.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: 3 cases drop out (1 from quetiapine group and 2 from clozapine group).
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tian 2007a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 3 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Sanmenxia Mental Health Center, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=90
Age: 17-56 years, mean (31.4±3.9) years in quetiapine group; 18-55 years, mean (27.9±5.4) years in clozapine group.
Sex: 50M, 40F.
History: age of onset: 17-45 years, mean (26.7±4.8) years in quetiapine group; 18-44 years, mean (27.9±5.4) years in clozapine group. Times of hospitalizations: 1-7 times, mean (3.1±1.3) times in quetiapine group; 2-8 years, mean (3.2±1.3) years in clozapine group.

Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: pregnant and lactating women, patients with severe liver, kidney, heart, blood disease, tumour, glaucoma.
Interventions
1. Quetiapine: 150-750 mg/d, bid. N=45
2. Clozapine: 200-450 mg/ d, bid. N=45
During treatment, benzhexol can be used for extrapyramidal symptoms, and Benzodiazepines for sleep disorders. Other antipsychotics cannot be combined.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Quality of life: GQOLI-74.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Tian 2008
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 3 months.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Sanmenxia Mental Health Center, Henan, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia, first – episode.
N=28
Age: mean (21.43 ±3.87)) years in quetiapine group; mean (27.46 ±6.20) years in clozapine group.
Sex: 13M, 15F.
History: duration of disease: mean (1.59±1.61) years in quetiapine group; mean (1.67±1.45) years in clozapine group. Not use any antipsychotic in 3 months before admission.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: pregnant and lactating women, patients with severe liver, kidney, heart, blood disease, tumor, glaucoma.
Interventions
1. Quetiapine: no details. N=14
2. Clozapine: no details. N=14
During treatment, benzhexol, benzodiazepines, β-receptor blockers can be used according to the condition. Other antipsychotics cannot be combined.
Outcomes
Primary outcome: Body weight.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2002l
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Kunming Psychiatry Hospital, Yunnan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=81
Age: 19-47years, mean (34.72±8.41) years in quetiapine group; 17-48 years, mean (32.93±8.45) years in clozapine group.

Sex: 47M, 34F.
History: duration of disease: 5 months-17 years, mean (59.61±50.76) years in quetiapine group; 4 months-19 years, mean (64.58±59.89) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with residual and deteriorated schizophrenia, live, kidney, heart, blood disease, brain disease, and epilepsy.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50mg bid, increase every other day, increase to 400 mg/d in a week, bid, increase to 800mg/d at the second or third week if necessary. N=36
2. Clozapine: 100mg/d in the first 1-3 days, increase every three days, to 200mg/d at the first weekend. Adjust the dosage according to the patient's tolerance. N=45
During treatment, Benzodiazepines can be used for insomnia. Other antipsychotics cannot be combined.
Outcomes
Mental state: PANSS, BPRS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2003g
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the second affiliated hospital of Xinxiang medical college, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) schizophrenia.
N=112（108 completed and were analysed）
Age: 18-50 years.
Sex: 63M, 49F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease, brain organic disease, pregnant and lactating women, patients with obvious abnormal examination, previous history of allergy to similar drugs,
Patients need other antipsychotics and ECT.
Interventions
1. Quetiapine: The patients who didn't take antipsychotics before enrolment took quetiapine directly. The patients who took other antipsychotic before enrolment need to stop the drug and 1w wash-out, then took quetiapine. N=55
2. Clozapine: The patients who didn't take antipsychotics before enrolment took clozapine directly. The patients who took other antipsychotic before enrolment need to stop the drug and 1w wash-out, then took Clozapine. N=53
3. The patients with severe EPS or insomnia can combined with anticholinergic drugs or benzodiazepines.
Outcomes Mental state: PANSS.
Clinical efficacy: CGIGI.
Adverse effects: ESRS.
Leaving the study early: 4 cases drop out (3 from Quetiapine group, 1 from Clozapine group).
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2004d
Methods

Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Xinyang mental hospital, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=63 (59 completed and were analyzed)
Age: 16-50 years.
Sex: no details.
History: duration of disease <2 years, without systematic treatment.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
Both groups were administered routinely, added to the therapeutic dose within 1 to 2 weeks, and taken twice a day. Benzhexol and benzodiazepines can be combined in the treatment.
1. Quetiapine: 200-500mg/d, mean (310.15±98.33) mg/d. N=30
2. Clozapine: 200-600 mg/d, mean (380.45±90.16) mg/d. N=29
Outcomes
Mental state: PANSS.
Quality of life: GQOLI-74.
Leaving the study early: 4 cases drop out (1 from Quetiapine group, 3 from Clozapine group).
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2005e
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration:8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Zhumadian Mental Hospital, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=62
Age: 18-60 years.
Sex: 29M, 33F.
History: duration of disease: 3 months-8 years, mean (1.9±1.6) years in quetiapine group; 3 months-9 years, mean (2.1±1.7) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe organic disease, alcohol or drug abuse, pregnant and lactating women, with drug allergy.
Interventions
1. Quetiapine: 50 mg/d, increase to 400-600 mg/d, mean (340 ± 86) mg/d. N=31
2. Clozapine: 50 mg/d, increase to 300-500 mg/d, mean (322 ±82) md/d. N=31
Patients with extrapyramidal side effects (EPS) are combined with benzhexol. Other antipsychotics cannot be combined.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2008ak
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Zhumadian College of Health, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=60
Age: 18-60 years.
Sex: 27M, 33F.
History: duration of disease: mean (2.3±0.8) years in quetiapine group; mean (2.1±0.9) years in clozapine group.
Times of onset: mean (1.5±0.3) times in quetiapine group; mean (1.7±0.5) times in clozapine group. Not use any other antipsychotic in 2 weeks before admission.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 100 mg/d, increase to therapeutic dose gradually, the maximum dose 700 mg/d, mean (433 ± 28) mg/d. N=30
2. Clozapine: starting dose 50 mg/d, increase to therapeutic dose gradually, the maximum dose 1200 mg/d, mean (375 ± 29) mg/d. N=30
Other antipsychotics cannot be combined. Benzhexol and benzodiazepine can be used if necessary.
Outcomes
Mental state: BPRS.
Cognitive function: WMS-RC, WCST,CT.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wang 2009w
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration:12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Pingshan Hospital, Hainan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=80
Age: 23-62 years, mean (45.6±8.5) years in quetiapine group, 22-60 years, mean (46.2±11.5) years in clozapine group.
Sex: 0M, 80F.
History: duration of disease≥2 years
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with organic disease, alcohol and drug abuse.
Interventions
1. Quetiapine: 5d wash-out, starting dose 100 mg/d, increase to therapeutic dose in 12 days, the maximum dose 500 mg/d, mean (511 ± 108) mg/d. N=40
2. Clozapine: 5d wash-out, starting dose 25 mg/d, increase to therapeutic dose in 12 days, the maximum dose 450 mg/d, mean (298 ± 76) mg/d. N=40
Benzodiazepines or propranolol can be used as appropriate, other antipsychotics and electroconvulsive therapy cannot be used.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.

Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Wu 2006j
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients or outpatients, Wuxi Mental Health Center, Jiangsu, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=60
Age: 18-60 years.
Sex: 38M, 22F.
History: duration of disease: mean (1.6 ±3.0) years in quetiapine group; mean (2.1 ±3.0) years in clozapine group. Mean relapse times: (1.9±1.0) times in quetiapine group; mean (2.1 ±1.2) times in clozapine group. After adequate clozapine treatment for 6 weeks, the clinical efficacy is improved or less; the positive and negative symptom scale (PANSS) ≥ 60 points, the gross assessment scale (GAS) <60 points; the clinical efficacy total rating scale CGI-SI) ≥4 points
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease, pregnant and lactating women.
Interventions
1. Quetiapine: clozapine was reduced at a rate of 25-50 mg/d, and the administration was stopped after 1 week. Quetiapine 50 mg/d was added on the 4th day, and increased to 400 mg/d on the 7th day, and the treatment dose was 400-600 mg/d. N=30
2. Clozapine: 5d wash-out, starting dose 25 mg/d, increase to therapeutic dose in 12 days, the maximum dose 450 mg/d, mean (298 ± 76) mg/d. N=30
Benzodiazepines or propranolol can be used as appropriate, other antipsychotics and electroconvulsive therapy cannot be used.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Severity of disease: GAS, CGI-SI.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiang 2005
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Wuhan Mental Health Center, Hubei, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=61
Age: 16-65 years.
Sex: 35M, 26F.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patient with severe heart, liver, kidney disease, severe endocrine disease, severe nervous system disease, essential hypertension, aplastic anaemia, glaucoma; pregnant or lactating women; alcohol abuse or drug dependence; used

antipsychotics antimanic drugs, and antidepressants within 1 week before enrolment; those who have received ECT (electroconvulsive therapy) examination 2 weeks before enrolment; those who have serious suicide attempts; those who have participated in other drug trials within the last month.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, increase to 100 mg/d at the second day, increase 100 mg every 2 or 3 days to 300-600 mg/d, the maximus dose ≤800 mg/d. N=31
2. Clozapine: starting dose 50 mg/d, increase to 300 mg/d in 10 days, adjust dosage according to the condition, the maximum dose ≤ 600 mg/d, bid. N=30
Other antipsychotics cannot be used in two groups.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiao 2009d
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration:12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Mental Hospital and Psychological centre of Chenzhou, Hunan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=164
Age: 18-45 years.
Sex: 81M, 83F.
History: duration of disease: 3 months - 5 years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with serious organic diseases; patients with alcohol and drug dependence; pregnant or lactating or planning pregnancy women; patients whose laboratory test results ≥ 1.5 times the upper limit of normal and having clinical significance; patients allergic or hyperallergic to study drugs.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 100 mg/d, increase dose every 2 or 3 days to therapeutic dose in about 10 days, the maximus dose 700 mg/d, mean (502±76) mg/d. N=82
2. Clozapine: starting dose 25 mg/d, increase dose every 2 or 3 days to therapeutic dose in about 2 weeks, the maximus dose 500 mg/d, mean (350±75) mg/d, bid. N=82
3. Short-term use of alprazolam for anxiety and insomnia, and propranolol for tachycardia. Other antipsychotics cannot be used in two groups.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Quality of life: GQOLI.
Social function: SDSS.
Leaving the study early: 4 cases drop out (1 from quetiapine group and 3 from clozapine group).
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xiao 2012e
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.

Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Department of Psychiatry, Lvfeng Central Health Center, Chongqing, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=175
Age: not reported.
Sex: not reported.
History: not reported.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: 100- 800 mg/d, mean (349.4±65.7) mg/d. N=88
2. Clozapine: 50-500mg/d, mean (381.3±84.1) mg/d. N=87
Outcomes
Mental state: BPRS? PANSS? (Inconsistent)
Adverse effects: TESS? (no details)
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xu 2002b
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Xinyang Psychiatric Hospital, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=80
Age: 16～57 years, mean (28.3±10.2) years in quetiapine group; 17～56 years, mean (27.8 ±9.2) years in clozapine group.
Sex: 42M, 38F.
History: duration of disease: 2 months～10 years, mean (6.8 ±4.9) years in quetiapine group; 3 months ～13 years, mean (6.7 ±5.9) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patient with severe physical disease and other mental disease.
Interventions
1. Quetiapine: 3-day wash- out. starting dose 50 mg/d, increase to 300-500 mg/d in 7 days. N=40
2. Clozapine: 3-day wash- out. starting dose 50 mg/d, increase to 300-500 mg/d gradually. N=40
3. Benzodiazepines and symptomatic treatment can be used for those with side effects and sleep disorders.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Xu 2002e
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.

Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Zaozhuang Mining Group Corporation Dongjiao Specialist Hospital, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=50
Age: 18～59 years, mean (28.5±6.3) years in quetiapine group; 18～59 years, mean (29.5 ±7.2) years in clozapine group.
Sex: 11M, 39F.
History: duration of disease: mean (4.5 ±2.9) years in quetiapine group; mean (3.6 ±2.9) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patient with brain organic disease.
Interventions
1. Quetiapine: 1-week wash- out. starting dose 50 mg/d, the maximum dose 600 mg/d, mean (414±63) mg/d. N=25
2. Clozapine: 1-week wash- out. starting dose 25 mg/d, the maximum dose 500 mg/d, mean (325±83) mg/d. N=25
3. Anticholinergics and benzodiazepines can be used as appropriate.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2003
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Wuzhishan branch hospital of Anning hospital, Hainan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=86
Age: 20-60 years, mean~29 years.
Sex: 50M, 36F.
History: duration of disease: 2-5 years.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: 1-week wash-out. 25 mg, bid, increase to therapeutic dose 300-400 mg/d, dose range 200-600 mg/d. N=45
2. Clozapine: 1-week wash-out. 25 mg, bid, increase to therapeutic dose 200-300 mg/d, dose range 200-400 mg/d. N=41
3. During the treatment, dosage was adjusted according to the condition and adverse effects.
Outcomes
Mental state: SANS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2004
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.

Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients or outpatients, the mental hospital of Henan province, Henan, China.
Participants Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia, refractory schizophrenia.
N=56
Age: 25-55 years, mean (34.4±9.2) years in quetiapine group; 25-56 years, mean (33.5±8.8) years in clozapine group.
Patients had used at least 3 antipsychotics within 5 years, 2 of them had different chemical structures, and each drug was used for no less than 6 weeks, with sufficient dosage and no significant relief of psychotic symptoms.
Sex: 34M, 22F.
History: duration of disease: mean 9.2 years in quetiapine group, mean 8.9 years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease, brain organic disease, history of alcohol and drug abuse.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, increase to 400-600 mg/d in 7 days. N=28
2. Clozapine: starting dose 50 mg/d, increase to 300-500 mg/d gradually. N=28
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2006f
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, the second people's hospital of Shangqiu, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia, refractory schizophrenia.
N=68
Age: 25-54 years, mean (35.3±9.8) years in Quetiapine group; 21-57 years, mean (33.6±8.9) years in clozapine group.
Sex: 40M, 28F.
History: duration of disease ≥ 5 years. The patients have used at least 2 typical antipsychotics with different chemical structures, the dose was equivalent to chlorpromazine 800mg/d or more, the course of treatment was more than 6 weeks, but the effect was poor.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with brain organic disease, severe physical disease, mental retardation, history of alcohol and drug abuse.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, increase to 400-600 mg/d in 7 -10days. N=34
2. Clozapine: starting dose 50 mg/d, increase to 300-500 mg/d in 7-15 days. N=34
3. During the treatment, patients with insomnia and tachycardia were treated with benzodiazepines and propranolol respectively, and those with adverse reactions such as constipation were treated symptomatically, and other antipsychotics were not used.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.

Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yang 2007f
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=120
Age: 18-60 years, mean (29.0±1.2) years in quetiapine group; 16-58 years, mean (28.4±1.4) years in clozapine group.
Sex: 58M, 62F.
History: duration of disease: mean (1.8±1.5) years in quetiapine group; 21-57 years, mean (1.6±1.8) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with brain organic disease, severe physical disease, history of alcohol and drug abuse, pregnant and lactating women, history of drug allergy.
Interventions
1. Quetiapine: 1-week wash-out. starting dose 50 mg/d, increase to 200-500 mg/d in 1 -2 weeks. Mean dose (310.15±98.33). N=60
2. Clozapine: 1-week wash-out. starting dose 50 mg/d, increase to 200-600 mg/d in 1-2 weeks. Mean dose (380.45±90.16). N=60
3. During the treatment, benzhexol, propranolol, and benzodiazepines can be used according to the condition.
Outcomes Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yu 2004a
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 40 weeks, 8-week medication and 40-week follow-up.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, the mental hospital of Guangzhou, Guangzhou, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2) schizophrenia.
N=80
Age: 18-56 years, mean (28.6±11.3) years in quetiapine group; 18-55 years, mean (26.2±10.2) years in clozapine group.
Sex: 41M, 39F.
History: duration of disease:3 months -12 years, mean (5.8±3.3) years in quetiapine group; 3 months -14 years, mean (1.6±1.8) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical disease.
Interventions
1. Quetiapine: 1-week wash-out. starting dose 50 mg/d, increase to 400-750 mg/d in 2 weeks. N=40
2. Clozapine: 1-week wash-out. starting dose 50 mg/d, increase to 200-600 mg/d in 2 weeks. N=40
3. During the treatment, benzhexol, propranolol, and benzodiazepines can be used according to the condition.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Clinical efficacy: CGI-SI.

Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: 12 cases from clozapine group drop out.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yu 2005
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients and outpatients, Laizhou VA hospital of Yantai, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia, refractory schizophrenia.
N=58
Age: 23-55 years, mean (31.88±9.2) years in quetiapine group; 22-56 years, mean (33.6±8.9) years in clozapine group.
Sex: 36M, 22F.
History: duration of disease: mean ~9.1 years in quetiapine group; mean ~9.0 years in clozapine group. In the past 5 years, the patients had used more than 2 antipsychotics of different chemical structures, equivalent to the dose of chlorpromazine 600mg /d, continuous application of each drug> 6w, but the effect was very poor or ineffective;
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with severe physical and brain organic disease, alcohol and drug abuse.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, increase to 400-600 mg/d in 1 week. N=29
2. Clozapine: starting dose 50 mg/d, increase to 300-550 mg/d gradually. N=29
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Yuan 2005a
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the mental hospital of Linyi, Shandong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia.
N=130
Age: 19-60 years, mean (36.9±6.7) years in quetiapine group; 18-62 years, mean (31.56±11.5) years in clozapine group.
Sex: 79M, 51F.
History: duration of disease: 2~25 years, mean (6.4±4.8) years in quetiapine group; 0.5-25 years, mean (5.14±4.03) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patients with brain trauma, brain diseases, poisoning, coma, drug poisoning, drug dependence and history of epilepsy.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, increase to 450-600 mg/d. N=65
2. Clozapine: starting dose 25 mg/d, increase to 100-550 mg/d gradually. N=65

Outcomes
Primary outcome: change of EEG.
Mental state: PANSS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2005c
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Henan mental hospital, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-2-R) schizophrenia. Y-BOCS ≥8.
N=87 (82 complete and be analyzed)
Age: 17-57 years, mean (38.27±11.25) years in quetiapine group; 18-55 years, mean (38.76±11.85) years in clozapine group.
Sex: 37M,45F.
History: duration of disease: 2 months ~17 years, mean (6.35±3.78) years in quetiapine group; 2 months ~20 years, mean (6.18±3.74) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Those who developed obsessive-compulsive symptoms after treatment with antipsychotics and were still treated with antipsychotics for the past 2 months; those who meet the diagnostic criteria for obsessive-compulsive disorder; and those with severe organic diseases.
Interventions
1. Quetiapine: 100 mg/d, increase to 400-600 mg/d within 2 weeks. N=42
2. Clozapine: 25 mg/d, increase to 200-400 mg/d within 2 weeks. N=40
3. If there were extrapyramidal side effects and insomnia, the patients can be combined with benzhexol and diazepam, and other antipsychotics and anti-compulsive drugs were prohibited.
Outcomes
Mental state: PANSS, Y-BOCS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: 5 cases drop out (2 from quetiapine group, 3 from clozapine group).
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2005e
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the veteran Kangning hospital, Henan, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=95
Age: ≥18 years.
Sex:37M,45F.
History: duration of disease: 1 month ~30 years, mean (7.4±6.1) years in quetiapine group; 1 month ~32 years, mean (9.5±7.6) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.

Exclusion: not reported.
Interventions 1. Quetiapine: start from 50 mg/d, increase to 400-600 mg/d within 2 weeks. N=49
2. Clozapine: start from 25 mg/d, increase to 250-400 mg/d within 2 weeks. N=46
Outcomes
Primary outcome: change of EKG.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2006x
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Ningxia Ningan hospital, Ningxia, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=80
Age: ≥18 years.
Sex: not reported.
History: duration of disease > 5 years. Patients did not take any antipsychotic one week before treatment, and did not inject long-acting antipsychotics intramuscularly within one month
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: not reported.
Interventions
1. Quetiapine: start from 60 mg/d, increase to300 mg/d within1 week, the maximum dose ≤600 mg/d. N=40
2. Clozapine: start from 50 mg/d, increase to 350 mg/d within 1 week, the maximum dose ≤600 mg/d. N=40
Outcomes
Mental state: BPRS, SANS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhang 2011h
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, The sixth People's Hospital of Datong City Shanxi Province Datong, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=96
Age: 18-45 years.
Sex: 52M, 44F.
History: duration of disease: mean (2.1±3) years in quetiapine group. Mean (1.9±3) years in clozapine group. The patients did not take any antipsychotic within 1 week before admission
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: Children, pregnant and lactating women; patients with severe brain, heart, liver, kidney and other physical diseases, blood diseases, tumours or glaucoma; Patients allergic to quetiapine and clozapine.

Interventions
1. Quetiapine: start from 100 mg/d, increase to 300 mg/d in 1 week, the maximum dose ≤750mg/d, bid; N=48
2. Clozapine: start from 50 mg/d, increase to 300 mg/d in 1 week, the maximum dose ≤600mg/d, bid; N=48
3. Both groups adjusted the dosage depending on the condition, and did not use other antipsychotics in combination. If necessary, benzodiazepines and propranolol could be used for symptomatic treatment.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhao 2005c
Methods Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 8 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, the third people's hospital of Liaoning, Liaoning, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=79
Age: 18-60 years.
Sex: 37M, 42F.
History: Have not taken antipsychotics 1 week before admission, and have not injected long-acting antipsychotics within 1 month.
Ethnicity: 100% Chinese.
Exclusion: patient with physical disease, alcohol and drug dependence, pregnant and lactating women. .
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50-100 mg/d, increase to 400-600 mg/d in 2 weeks, the maximum dose ≤ 1000 mg/d. N=39
2. Clozapine: starting dose 25-50 mg/d, increase to 200-400 mg/d in 2 weeks, the maximum dose ≤ 600 mg/d. N=40
3. During the treatment, other antipsychotics cannot be combined.
Outcomes
Mental state: PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Zhu 2006e
Methods
Allocation: randomized.
Blindness: not reported.
Duration: 6-12 weeks.
Design: parallel group, randomized trial, single site.
Setting: inpatients, Department of Psychiatry, Youfu Hospital of Wuhan, Hubei, China.
Participants
Diagnosis: Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders (CCMD-3) schizophrenia.
N=40
Age: mean (34.62±7.40) years in quetiapine group; mean (35.94 ±7.40) years in clozapine group.
Sex: 0M, 40F.
History: duration of disease: mean (14.46 ±5.40) years in quetiapine group; mean (13.78±5.20) years in clozapine group.
Ethnicity: 100% Chinese.

Exclusion: patient with brain organic disease.
Interventions
1. Quetiapine: starting dose 50 mg/d, the maximum dose 600 mg/d, mean (342.3±62.4) mg/d, bid. N=20
2. Clozapine: mean (384.2±76.8) mg/d, bid. N=20
3. During the treatment, benzhexol, estazolam, and propranolol can be used according to the condition.
Outcomes
Mental state: BPRS, PANSS.
Adverse effects: TESS.
Leaving the study early: not reported.
Notes
Funding: not reported.
Declarations of interest made by researchers conducting this study: not reported.
Contact of authors: we contacted the study primary and co-authors by e-mail to clarify items of study design and to obtain study data. The authors did not respond to these attempts.

Supplement 2: Reference of studies awaiting assessment

An 2003a
An BF, Liu X, Cheng J. A comparative study between quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia and the relation with the plasma levels of IL-2, SIL-2R. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2003;16(3):152-4.

Cai 2005
Cai Q. Clinical Observation of quetiapine in the treatment of schizophrenia [奎硫平治疗精神分裂症临床观察]. 中国医学杂志 2005;3(8):465-6.

Chen 2010o
陈勇, 聂小旭. Quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [喹硫平与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. Journal of Laboratory Medicine and Clinical Sciences [检验医学与临床] 2010;7(16):1684-5.

Chen 2016as
陈强, 周芳珍, 农玉贤. 奎硫平联合齐拉西酮或氯氮平治疗难治性精神分裂症的临床观察. 临床精神医学杂志 2016;26(1):53.

Dan 2010
但雪姣. Quetiapine and clozapine on blood lipids, body weight control study [Google Translate] [奎硫平与氯氮平对血脂、体重影响对照研究]. Journal of Chinese Rural Physician [中国社区医师：综合版] 2010;1:30.

Du 2010c
杜永慧, 张毅, 徐斐康, 沈辉, 钱竹书, 王佩青, et al. Quetiapine and clozapine on cognitive function in patients with chronic stable schizophrenia [喹硫平和氯氮平对慢性稳定期精神分裂症患者认知功能的影响]. Journal of Psychiatry [精神医学杂志] 2010;23(05):327-9.

Fan 2005e
Fan J-H, Li W-J. A study of quetiapine in treatment of negative symptoms dominant schizophrenia [奎硫平治疗阴性症状为主的精神分裂症的疗效观察]. Sichuan Mental Health [四川精神卫生] 2005;18(3):178.

Fan 2008
Fan B-F, Chen C-F, Xu Y. The effects of quetiapine, risperidone and clozapine for schizophrenia on serum prolactin level [奎硫平、利培酮和氯氮平对精神分裂症血清催乳素的影响比较]. Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry [中国冶金工业医学杂志] 2008;25(1):14-5.

Fang 2009a
方政华, 黄超. The cost of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia - Evaluation [第2代抗精神病药物治疗精神分裂症的成本-效果评价]. Medical Information 2009;22(4):522-4.

Fu 2005
Fu H, Yu H, Huo J. A comparative study of quetiapine vs clozapine in the treatment of schizophrenia. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2005;11(4):313-4.

Gao 2003a
Gao CZ, Gao Z. A study of quetiapine in the treatment of first-onset schizophrenia. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2003;13(4):221-2.

Guo 2004a
郭杰, 王伟, 沈建华, 路戌庄. Quetiapine and clozapine on ECG [奎硫平和氯氮平对心电图的影响]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2004;14(1):40-1.

He 2003b
He J, Chen YX. A controlled study on quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenic patients. Medical Journal of Chinese Civil Administration 2003;15(6):335-6.

Hu 2012h
胡红霞, 赵倩, 白天山, 崔素华, 任玉红, 王旭红, et al. Risperidone and clozapine, quetiapine comparing lipid metabolism in patients with schizophrenia on [Google Translate] [利培酮和氯氮平、喹硫平对精神分裂症患者脂代谢影响比较]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology [中国卫生检验杂志] 2012;22(12):2878-9.

Huang 2003c
Huang S-P, Ma Z-W, Guo B-Y. Effectiveness of quetiatine vs clozapine in the treatment of schizophrenia. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2003;9(4):206-7.

Huang 2006c
Huang X, Liu J. Effects of clozapine and seroquel on the glucose metabolism in schizophrenic patients [氯氮平和思瑞康对精神分裂症患者血糖代谢的影响]. Jiangxi Medical Journal [江西医药] 2006;41(5):264-6.

Li 2002i
Li Y. Quetiapine and clozapine treatment of schizophrenia [奎硫平和氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2002;28(5):390-1.

Li 2003k
Li CH. A study of quetiapine and clozapine in treatment of schizophrenia [奎的平与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 2003;29(4):306-7.

Li 2003l
Li C-M, Guo L. A comparison of cognitive function in the first-onset schizophrenia treated with quetiapine and clozapine. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2003;15(12):718, 721.

Li 2005h
Li Y-F, Feng Y-G. A double blind comparing study between the effects of quetiapine and clozapine on the life quality of the patients with schizophrenia. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):262-4.

Li 2005o
Li H. A controlled study of schizophrenia treated with quetiapine and clozapine [奎硫平与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. China Modern Medical and Clinical [中华现代医学与临床] 2005;3(7):33-4.
Li H. A controlled study of schizophrenia treated with quetiapine and clozapine [奎硫平与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. Chinese Journal of Medicine [中国医药学刊] 2005;2(12):2-3.

Li 2008v
Li W-X. Influence on the psychopathology and the quality of life of schizophrenia treated with risperidone, clozaplne and quetiapine [利培酮、氯氮平、奎的平对精神分裂症患者精神症状和生活质量的影响]. Medical Information 2008;21(12):2253-5.

Li 2010v
李松林. Quetiapine clinical control of clozapine treatment of schizophrenia [Google Translate] [奎硫平和氯氮平

治疗精神分裂症临床对照分析 []. Chinese Journal of Modern Drug Application [中国现代药物应用] 2010;4(11):141-2.

Li 2012w
李国胜, 孔艳芳. 氯氮平和喹硫平对慢性精神分裂症患者疗效及认知功能影响的对照研究. 精神医学杂志 2012;3:217-8.

Liang 2008b
Liang L, Wang D-L, Shen Y-G. Influence of quetiapine and clozapine on fasting blood glucose of first-episode schizophrenia [氯氮平 奎硫平对首发精神分裂症患者空腹血糖影响的对照分析]. Shiyong Pharmacy and Clinical Remedies [实用药物与临床] 2008;11(5):296, 291.

Liang 2014r
梁颂游. 慢性精神分裂症患者应用氯氮平和喹硫平的疗效及认知功能变化. 中国实用神经疾病杂志 2014;17(16):3-5.

Lin 2007a
Lin H. Kai-dimensional treatment of elderly patients with schizophrenia clinical observation [启维治疗精神分裂症老年患者临床观察]. Qinghai Medical Journal 2007;37(4):67-8.

Liu 2004a
Liu Y, Xu M, Chen X. A controlled study of quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms [奎的平与氯氮平治疗以阴性症状为主的精神分裂症对照研究]. Shandong Jingshen Yixue 2004;17(1):6-8.

Liu 2007k
Liu B. Clinical study on quetiapine in treatment of refractory schizophrenia [奎硫平治疗难治性精神分裂症的疗效观察]. China Modern Doctor [中国现代医生] 2007;45(18):24-5.

Lu 2005
Lu S, Zhang S-A, Ren Y. Comparative study on the psychopathology and the quality of life of schizophrenia treated with risperidone, clozapine and quetiapine [3种非典型抗精神病药对精神分裂症患者精神症状和生活质量的影响]. Journal of Nursing Science [护理学杂志] 2005;20(3):57-9.
Lu X. Atypical antipsychotics on psychiatric symptoms and quality of life in patients with schizophrenia [非典型抗精神病药对精神分裂症患者精神症状及生活质量的影响]. China and Foreign Medical Journal 2006;4(6):62-4.

Luan 2004
Pan M, Zhang S, Zhao Z. Influence of three antipsychotic drugs on electrocardiogram in patients with schizophrenia. Journal of Xinxiang Medical College 2004;21(5):403-4.

Luo 2005b
Luo Y, Zhang S-W, Wang A-Q. The comparative study of quetiapine and clozapine in the treatment of female schizophrene. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):269-70.

Ma 2005b
Ma B-F, Pan J-D, Chen L-M. A randomized trial of clozapine and domestic quetiapine for chronic schizophrenic patients [国产奎硫平与氯氮平治疗慢性精神分裂症的随机对照研究]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy 2005;22(6):510-3.

Pang 2002a
Pang D, Wang C, Cui A. Effect of quetiapine fumarate and clozapine on clinical rehabilitation of schizophrenia:a controlled study. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2002;6(7):1007.

Qian 2004
Qian D, Pan B, Yang G. Cost-effectiveness analysis of 3 kinds of therapeutic schemes for schizophrenia. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospital of China 2004;4(2):110-1.

Ruan 2005
Ruan J. Quetiapine and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia [奎硫平与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(12):747-8.

Sheng 2006a
Sheng D. Quetiapine and clozapine on cognitive function in schizophrenia [奎硫平与氯氮平对精神分裂症认知功能的影响]. Journal of Clinical Psychiatry 2006;16(5):304.

Song 2006a
Song F. Replace quetiapine clozapine treatment of schizophrenia [奎硫平替换氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Medical Academic Forum [健康大视野：医学分册] 2006;14(7):91.

Song 2008c
宋桂清, 李云峰. Quetiapine and clozapine in the treatment of chronic schizophrenia [奎硫平与氯氮平治疗慢性精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2008;20(23):2790.

Tang 2003a
Tang Y. A controlled study of schizophrenia treated with quetiapine and clozapine. Shanghai Archives of Psychiatry [上海精神医学] [上海精神醫學] 2003;15(1):27-9.

Tang 2005a
Tang Z-K, Xu C-M, Chen D-C. A comparative study of quetiapine and clozapine in the treatment of recurrent schizophrenia. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2005;18(3):167-8.

Tian 2007a
Tian C, Li Z. Control studies on the curative effect and influence of quetiapine and clozapine on quality of life of schizophrenics [奎硫平与氯氮平对精神分裂症患者的疗效及生活质量对照研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2007;13(2):133-4.

Tian 2008
Tian H, Zhu Q. A comparative study of new antipsychopathic drugs lead to gain weight [三种非典型抗精神病药物所致体重增加的对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2008;20(18):2119, 2122.

Wang 2002l
Wang Y. Quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [奎的平与氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. Medical Journal of Chinese Civil Administration [中国民政医学杂志] 2002;14(5):282-4.

Wang 2003g
Wang Y-B, Wang D-P, Yan C-L. A control study of quetiapine and clozapine in the treatment of first - episode schizophrenia. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2003;9(3):154-6.

Wang 2004d
Wang X. Comparative study of effects of quetiapine and clozapine on quality of life of schizophrenics [奎硫平与氯氮平对精神分裂症患者生活质量影响的对照研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2004;10(3):167-8.

Wang 2005e
Wang Y, Sun M, Shao X. A comparative study between quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [奎硫平與氯氮平治療精神分裂癥的對照研究]. Heath Psychology Journal 2005;13(4):271-2.

Wang 2008ak
Wang Y-C, Wang J-L. Effects of queitapine on cognitive function in schizophrenia patients [奎硫平对精神分裂症认知功能的影响]. China Practical Medical [中国实用医药] 2008;3(18):61-2.

Wang 2009w
王闻. Quetiapine and clozapine in the treatment of chronic schizophrenia [Google Translate] [喹硫平与氯氮平治疗慢性精神分裂症对照研究 []. China Tropical Medicine [中国热带医学] 2009;9(9):1784-5.

Wu 2006j
Wu Y. Quetiapine replacement control study of clozapine in the treatment of schizophrenia [奎硫平替换氯氮平治疗精神分裂症的对照研究]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2005;15(2):106-7.

Xiang 2005
Xiang D-F, Liu X-L. Treatment of 31 cases of schizophrenia with quetiapine. Herald of Medicine [医药导报] [醫藥導報] 2005;24(1):40-2.

Xiao 2009d
肖敏, 杜辉. Effects of quetiapine and clozapine on social function and quality of life in patients with schizophrenia [喹硫平和氯氮平对精神分裂症患者社会功能及其生活质量影响的对照研究]. Shandong Archives of Psychiatry [山东精神医学] 2009;22(3):198-200.

Xiao 2012e
肖师惠. Controlled clinical studies of women with schizophrenia quetiapine fumarate treatment with clozapine [Google Translate] [富马酸喹硫平与氯氮平治疗女性精神分裂症临床对照研究]. 中国卫生产业 2012;10:68.

Xu 2002b
徐美勤, 彭海银. A study of Quetiapine in treatment of schizophrenia [奎硫平治疗精神分裂症临床研究]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2002;12(4):227-8.

Xu 2002e
马洪芝, 王丽, 殷红艳, 杨坡, 谢天华. Quetiapine and clozapine in treatment of schizophrenia [奎硫平与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2007;17(3):198.

Yang 2003
Yang W. Kai-dimensional treatment of the negative symptoms of schizophrenia comparative efficacy [启维治疗精神分裂症阴性症状的疗效比较]. Chinese Journal of Clinical Medicine Research [中国临床医药研究杂志] 2003;108:11298-300.

Yang 2004
Yang F-S, Yang Y-L, Zhang Z-H. Control study on quetiapine and clozapine in treatment of refractory schizophrenia [奎硫平与氯氮平治疗难治性精神分裂症对照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2004;16(1):12-3.

Yang 2006f
Yang Y-L. Control study of quetiapine and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia [奎硫平与氯

氮平治疗难治性精神分裂症的对照研究]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease [实用心脑肺血管病杂志] 2006;14(4):276-7.

Yang 2007f
Yang X, Wang Z, Lu Y. Comparative study of curative effects and influence on cognitive function of quetiapine and clozapine in schizophrenia [奎硫平与氯氮平对精神分裂症的疗效及认知功能影响的比较研究]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2007;13(1):29-30.

Yu 2004a
余国汉, 李, 梁绍才, 何柱国. Quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia efficacy and adherence comparison [奎硫平与氯氮平治疗精神分裂症疗效及依从性比较]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2004;14(1):39-40.

Yu 2005
Yu J, Hao Z, Sun Y. Control study on quetiapine and clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases [临床心身疾病杂志] 2005;11(1):31-2.

Yuan 2005a
Yuan F-J, Gao M-Z, Liu X. A contrast observation of quetiapine and clozapine in affecting electroencephalogram. Journal of Practical Medical Techniques [实用医技杂志] 2005;12(2B):482-4.

Zhang 2005c
Zhang Y, Jiang Y, Zhao S. A comparative study of quetiapine combined with clomipramine in treatment of schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms. Health Psychology Journal 2005;13(4):260-2.

Zhang 2005e
Zhang R-X, Cao Y-F. A comparative study of EKG changed by quetiapine and clozapine in the treatment of schizophrenia [奎硫平與氯氮平對精神分裂癥病人心電圖影響的對照研究]. Medical Journal of Chinese People's Health [中国民康医学] 2005;17(6):290-1.

Zhang 2006x
Zhang Y. Quetiapine and clozapine in the treatment of chronic schizophrenia [奎硫平和氯氮平治疗慢性精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychiatry 2006;16(5):300.

Zhang 2011h
张谦. Quetiapine and clozapine in treatment of schizophrenia [喹硫平与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. 北方药学 2011;8(06):6-7.

Zhao 2005c
赵业华, 方竟红, 王尚宏, 安成革, 马迅, 李洪星. A study of quetiapine and clozapine in treatment of schizophrenia [奎硫平与氯氮平治疗精神分裂症对照研究]. Journal of Clinical Psychological Medicine [临床精神医学杂志] 2005;15(4):231-2.

Zhu 2006e
Zhu Q. Fumarate quetiapine in the treatment of women with schizophrenia 20 cases [富马酸奎硫平治疗女性精神分裂症20例]. Herald of Medicine [医药导报] [醫藥導報] 2006;25(8):792-3_