

Evidence tabel voor update medicatieprotocol psychoses/schizofrenie bij kinderen en adolescenten

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Risperidone</b>											
Haas et al 2009	A2	RCT (8- weken) + 1 week wash-out	Adolescenten 13-17 jr. diagnose DSM-IV schizofrenie, op dit moment gehospitaliseerd vanwege een acute episode.	n=259 n=257 intention-to-treat groep n=172 voltooiden de studie	DSM-IV voor schizofrenie gemiddelde leeftijd 15.6	<u>regimen A:</u> risperidone 1.5-6.0 mg/dag (n=132) <u>regimen B:</u> risperidone 0.15-0.6 mg/dag (n=127)		<u>effectiviteit:</u> -PANSS totaal symptoom score van baseline tot endpoint <u>veiligheid:</u> -verschillende bijwerkingen -lichaams-gewicht	<u>effectiviteit:</u> PANSS <i>effect size</i> : 0.49 p<0.001 voor regimen A vergeleken met regimen B. <u>veiligheid:</u> - <i>Treatment-emergent adverse events</i> kwam voor in 74% (regimen A) en 65% (regimen B) van de patienten. In totaal stopte 4% met de studie vanwege bijwerkingen. - Gemiddelde gewichtstoename was 3.2 kg in A en 1.7 kg) in B	Regimen A liet een verbetering zien voor totale PANSS score. Beide behandelingen werden goed getolereerd	Genoeg power (n=257), redelijk korte studie voor de assessment van veiligheid

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Risperidone</b>											
Madaan et al 2009	A1	Systematische review	Dubbel blinde studies over de behandeling met risperidone in adolescenten met diagnose schizofrenie.  + open label en retrospectieve studies	3 dubbel blinde studies n= 489 (Haas 2007, Pandina 2007, Sikich 2004) - 5 open-label studies - 1 retrospectieve report	Schizofrenie behandeld met risperidone in adolescenten, dubbel blinde studies (voor FDA-goedkeuring), en enkele open label studies en 1 retrospectieve studie besproken	risperidone 2 studies lage vs. hoge dosis  1 vergelijkende studie met olanzapine en haloperidol	2 placebo gecontroleerde studies  (1 vergelijkende studie)	<u>effectiviteit:</u> PANSS, CGI, CGAS, BPRS-C, CPRS  <u>veiligheid:</u> Bijwerkingen, EPS, prolactine, gewichtstoename.	Risperidone is effectief voor de behandeling van schizofrenie in alle drie de studies. De veiligheid en tolerantie was goed genoeg.	FDA keurde risperidone goed voor de behandeling van schizofrenie voor adolescenten. Desalniettemin, meer onderzoek is nodig voor lange-termij effecten.	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Olanzapine</b>											
Kryzhanovskaya et al 2009	A2	RCT (6-wk + 2-14 dagen wash-out + optionele 26 wk open-label)	Inpatients en outpatients 13-17 jr diagnose schizofrenie (DSM-IV-TR) en een BPRS-C score van >35	n=107 n=64 voltooiden de studie	Gemiddelde leeftijd voor de placebo groep was 16.3 en voor de olanzapine groep 16.1. Er waren geen sign. verschillen bij de baseline metingen	randomisatie 2:1 flexibele doseringen van olanzapine (n=72)	placebo (n=35)	<u>1. effectiviteit:</u> - BPRS-C score -CGISSI <u>2. effectiviteit:</u> - PANSS totaal - OAS fysieke agressie -CGI-S <u>1.tolerantie:</u> - <i>treatment-emergent adverse events</i> <u>2.tolerantie:</u> -metabole parameters -lab waarden -vitale tekens -gewichts toename	- Meer olanzapine patiënten voltooiden de studie vergeleken met de placebo groep (68% vs. 43%) - Significant betere score voor BPRS-C, CGISSI en PANSS score (p=0.003, p=0.004 en 0.005 resp.) Sign. hogere veranderingen in gewicht, tri-glyceriden, ureumzuur, lever prolactine in de olanzapine groep	In de olanzapine groep was de verbetering van schizofrenie symptomen beter vergeleken met de placebo. Voor gewicht, tri-glyceriden, ureumzuur, lever functie, en prolactine werden sign. verhogingen geobserveerd. Vergeleken met studies in volwassenen, hadden de adolescenten meer gewichtstoename en meer verhoging van de prolactine levels.	korte-termijn (6 weken)

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Olanzapine</b>											
Fremaux et al 2007 [article in French]	B	systematische review	Kinderen en adolescenten, artikelen 1996-2004 over olanzapine met psychiatrische aandoeningen.	<u>resistentie</u> (n=19), 3 studies <u>1e episode</u> (n=34), 2 studies <u>adolescenten</u> (n=322), 5 studies <u>bipolar disorder</u> : (n= 35) (4 studies)	Vergelijkende studies	olanzapine		respons, (verbetering)	<u>resistentie</u> In 13 van de 19 patiënten was een verbetering te zien <u>1e episode</u> In 27 van de 34 was een verbetering te zien <u>adolescenten</u> 4 open label studies lieten een verbetering zien voor olanzapine, risperidone en haloperidol. Een grote dubbel blinde studie bevestigde de superioriteit van olanzapine boven haloperidol voor een lange periode (104 wk)	Maakt niet uit voor welke psychiatrische aandoening, wanneer olanzapine werd vergeleken met haloperidol en risperidone, was het even effectief als risperidone en even of meer effectief als haloperidol, maar minder effectief dan clozapine. Bijwerkingen waren gewichtstoename, meer dan bij volwassenen. Er was meer gewichtstoename met olanzapine dan met risperidone of haloperidol	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Aripirazole</b>											
Findling et al 2008a	A2	RCT (6-week trial)	13-17 jr. Diagnose schizofrenie DSM-IV + PANSS score >70	n=302 85% voltooide de studie	Gemiddelde leeftijd 15.5, geen sign. verschillen in baseline karakteristieken.	randomisatie 1:1:1 aripirazole 10 mg and 30 mg/dag	placebo	<u>1. effectiviteit:</u> -PANSS score <u>2. effectiviteit:</u> - CGI - CGAS-score - PQLSQ <u>1. veiligheid:</u> -bijwerkingen <u>2. veiligheid</u> -gewichtsverandering -EPS scores -prolactine -metabole veranderingen	Voor beide aripirazole groepen was de PANSS score sign. gedaald vergeleken met de placebo. Bijwerkingen in 5% van de gevallen voor beide aripirazole groepen en een 2 keer zoveel EPS vergeleken met de placebo voor, <i>somnolence</i> en tremor. Gemiddelde veranderingen voor prolactine -8.45, -11.93 en -15.14 ng/ml resp. voor placebo en beide aripirazole groepen. Gemiddelde gewichtsverandering was -0.8, 0.0 en 0.2 kg resp.	Beide aripirazole doseringen waren superieur aan de placebo voor de acute behandeling van schizofrenie in adolescenten. De tolerantie was redelijk goed voor beide doseringen.	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Multiple antipsychotics</b>											
Corell et al 2007	B kleine sample sizes en open label studies	systematische review	Studies voor meerdere SGA's voor meerdere aandoeningen > 11 maanden in kinderen.	n totaal = 783 (10 studies); n=26 (3,3%) voor schizofrenie en n=52 (6,6%) voor <i>bipolar disorder</i>	Vergelijkende studies	<u>schizofrenie:</u> - olanzapine - quetiapine  <u>bipolar dis.:</u> - quetiapine - risperidone risperidone + lithium	Open-label studies	<u>primary outcome measure:</u> tardive dyskinesia (TD) incidentie	Voor alle studies (10) was de incidentie van TD: 0.3-0.4% Voor schizofrenie en bipolar disorder was de incidentie 0.0%	De incidentie van TD was erg laag en vergelijkbaar met andere studies	Weinig psychose studies

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Multiple antipsychotics</b>											
Kumra et al 2008	A2	RCT	10-18 jr, DSM-IV criteria voor schizofrenie en resistentie of intolerantie voor ten minste 2 antipsychotica	n= 39	Geen sign. verschillen bij baseline	Vergelijking met with flexibele doseringen van clozapine of 'high-dose' (tot 30 mg/dag) olanzapine	Vergelijkend	<u>1. effectiviteit:</u> - respons verbetering gedefinieerd als: verlagng van >30% BPRS-score - CGI score van 1 of 2. <u>2. bijwerkingen</u> - serieuze bijwerkingen - gewichtstoename en metabole abnormaliteiten)	- Sign. meer patiënten voldeden aan de respons criteria (66% vs. 33%, resp. voor clozapine vs. olanzapine - 5 serieuze bijwerkingen. (1 in olanzapine: episode van neutropenia en 4 in clozapine: obstructie bovenste gedeelte van de darm, dorst en <i>polyuria</i> , ernstige gewichtstoename, en abnormaal verhoogde nuchtere glucose levels) - Sign. gewichtstoename en metabole veranderingen. (triglyceriden, cholesterol, en nuchtere glucose levels) in beide groepen.	Clozapine blijkt het meest effectief voor de behandeling van schizofrenie. Voor beide behandelingen werd gewichtstoename en metabole veranderingen gerapporteerd. Interventies om gewichtstoename en metabole bijwerkingen te beperken worden geadviseerd.	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Multiple antipsychotics</b>											
Kennedy et al 2007	A1	Cochrane review	Kinderen en jongeren met de diagnose <i>childhood onset</i> (COS) schizofrenie (<13 jaar)	Zes relevante trials	Heterogeneous data	Vergelijking: <u>atypical vs. typical</u> (clozapine vs. haloperidol, Kumra 1996) (risperidone vs. chlorpromazine Xiong 2004), (risperidone vs. haloperidol Yao 2003) <u>atypical vs. atypical</u> (clozapine vs. olanzapine, Shaw 2006) <u>typical vs. typical</u> (haloperidol vs. fluphenazine Engelhardt 1973 en Faretra 1970)	Vergelijking	-Klinische respons -Bijwerkingen (EPS, BMI, overig) -sociaal functioneren	Kumra 1996: clozapine deed het beter dan haloperidol op de CGAS schaal. Maar in de clozapine groep was 3 keer meer <i>drowsiness</i> (RR 3.3, CI 1.23-8.85) en de helft van de kinderen had <i>neutropenia</i> (RR 12 CI 0.75-192.86) in resistente COS patiënten. <u>Xiong 2004, Yao 2003, Shaw 2006, Engelhardt 1973 en Faretra 1970</u> rapporteerden allen geen sign. verschillen tussen behandelingen	Er was weinig evidentie waaruit conclusies konden worden getrokken. Enkele voordelen werden gevonden voor het gebruik van atypical clozapine in vergelijking met haloperidol, maar de voordelen worden gecompenseerd door een verhoogd risico van serieuze bijwerkingen. Grotere en robustere trials zijn nodig.	



Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Multiple antipsychotics</b>											
Jensen et al 2007	B (kleine sample size en slechts 2 RCT)	Systematische review	19 dubbel-blinde RCT's en 22 open-label studies  DBD: 12 studies PDD: 10 studies psychoses/schizofrenie: 6 studies Mania/bipolar: 6 studies veiligheid en tolerantie: 3 studies Tics: 4 studies	Zes relevante trials (2 RCT en 4 open-label)  n (totaal) = 174	Kinderen en adolescenten  psychoses: schizofrenie or bipolar disorder 2 RCT en 4 open-label studies	Voor psychoses: 2 RCT en 4 open-label studies: (n) 1. clozapine vs. haloperidol (n=21) 2. risperidone, olanzapine, haloperidol (n=34) 3. clozapine (36) 4. olanzapine (20) 5. olanzapine, risperidone, haloperidol (43) 6. clozapine (20)	Allemaal vergelijkende of open-label studies	Effectiviteit gemeten met verschillende scores.  Veiligheid en tolerantie, bijwerkingen (EPS, gewichtstoename)	1. BPRS score verbeterde in de clozapine groep 32% vs. 15% in de haloperidol groep (p=0.03) 2. BPRS verbeterde 50% voor risperidone, 56% voor olanzapine en 36% voor haloperidol, CGI verbeterde veel resp. 74%, 88% en 53%. Geen sign. verschillen in EPS, meer gewichtstoename in SGA's groepen. 3. positieve symptomen in 65% 4. symptoom ernst ↓ ≥20% in 68% na 6 wk. en 74% na 1 jr, geen significant verschil in EPS, gewichtstoename na 1 jr 12.8 kg 5. PANSS score ↓ 11.3%, 24.1% en 39.5% en 7,7%, 14.0% en 19.2% in voor resp. olanzapine, risperidone en haloperidol. Meer EPS met haloperidol vs. SGA's p<0.01	In beide RCT's was de respons op de SGA's: clozapine, risperidone en olanzapine beter in vergelijking met haloperidol voor verbetering van schizofrenie symptomen. Er wordt geconcludeerd dat er nog niet genoeg lange termijn studies zijn voor de verschillende psychiatrische aandoeningen.	

										6. ↓ freq van administratie of emergency oral/injectable medicatie and seclusion (p<0.001) Bijwerkingen zijn niet gerapporteerd.		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Multiple antipsychotics</b>											
Masi et al 2006	B	Systematische review (weinig tot geen RCT's)	Kinderen < 12 jaar met schizofrenie, (atypical) antipsychotica, <i>Very Early Onset of Schizophrenia</i> (VEOS)	<u>Clozapine:</u> (n totaal =26), allen zijn open label studies of case reports <u>risperidone:</u> (n totaal = 36) 1 dubbel blinde studie, rest open-label of case-reports <u>olanzapine:</u> (n totaal = 72) 1 dubbel blinde studie, rest open label, retrospective en case reports.	-	Clozapine risperidone olanzapine	Vergelijkende of niet gecontroleerde studies	<u>effectiviteit:</u> BPRS, CGI, AIMS, CGAS, PANSS, SANS, SAPS <u>bijwerkingen</u> (gewichtstoename, EPS, <i>sedation</i> , <i>drooling</i> , <i>drowsiness</i> , <i>enuresis</i> , <i>akathisia</i> , <i>neutropenia</i> , EEG abnormaliteiten, lever enzym levels, <i>lethargy</i> , duizeligheid, vermoeidheid	<u>clozapine:</u> weinig evidentie, lijkt een effectieve optie voor VEOS in <i>refractory-cases</i> , Bijwerkingen zijn aanwezig en moeten worden gemonitord <u>risperidone:</u> Bewijs voor effectiviteit, meest voorkomende bijwerkingen: <i>sedation</i> en gewichtstoename <u>olanzapine:</u> Bewijs voor effectiviteit, kan worden beschouwd als de <i>first line</i> behandeling in VEOS.	Er is bewijs voor effectiviteit van risperidone and olanzapine voor de behandeling van VEOS, en clozapine lijkt een goede optie in <i>treatment-refractory cases</i> . Er waren geen studies voor quetiapine, ziprasidone and aripiprazole. Er zijn wel bijwerkingen en vooral, gewichtstoename is een belangrijk issue.	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Multiple antipsychotics</b>											
Shaw et al 2006	A2	RCT (8 wk + 2 jr follow-up open label)	7-16 jr, DSM-IV criteria voor schizofrenie, resistent voor ten minste 2 antipsychotica	n=25, 0 lost to follow-up, 1 patiënt maakte de trial niet af	Geen verschillen in demografische karakteristieken bij baseline, behalve voor angst (vooral OCD) dat kwam meer voor in de clozapine groep	clozapine (n=12) en olanzapine (n=13)	vergelijking	<u>1. effectiviteit</u> -CGI-score -SANS <u>2. effectiviteit</u> -BPRS -Bunney-Hamburg psychose, depressie, mania en angst ratings <u>2.</u> -bijwerkingen (EPS, AIMS, BMI, en haematologie tests, lever functie tests)	Iedereen, op 1 na voltooide alle deelnemers de trial. Clozapine had een sign. verbetering voor alle uitkomstmaten voor effectiviteit. Er veel waren behandelings effecten, maar het was alleen significant voor negatieve symptomen in vergelijking met een antipsychotica-vrije baseline. (p=0.04; effect size, 0.89) Na 2 jaar follow-up (15 patiënten ontvingen clozapine) bleef de klinische verbetering in stand maar meer bijwerkingen kwamen voor, incl. <i>lipid anomalies</i> (6) en <i>seizures</i> (1)	Ookal wordt er niet definitief aangetoond dat clozapine superieur is aan olanzapine, voor de behandeling van <i>treatment-refractory COS</i> , suggereren de auteurs toch een beter klinisch profiel voor respons voor clozapine, hier staat tegenover dat er meer bijwerkingen waren in de clozapine groep.	

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type Follow-up	Inclusie criteria	Steekproef-grootte / lost-to-follow-up	Patiënten kenmerken, vergelijkbaarheid groepen	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (primair, secundair, andere)	Resultaten (effect sizes)	Conclusies	Opmerkingen
<b>Multiple antipsychotics</b>											
Armenteros et al 2006	A1	Systematische review en meta-analyse	Artikelen in PsychINFO en MEDLINE tot 2003 -behandeling met antipsychotica - 5-18 jaar -diagnose schizofrenie -prospectief design -rating instrumenten gerbuikt	15 artikelen voldeden aan de inclusie criteria  6 dubbel-blinde studies 2 single blinde studies 6 open trial 1 case series	Alle studies waren voldoende beoordeeld op de kwaliteit-score.  Studies met atypische medicijnen waren vaker open-trials, dus minder van kwaliteit.	Verschillende atypische and typische antipsychotica	2 placebo gecontroleerde studies	Verschillende rating instrumenten voor respons en verbetering van schizofrenie	De gemiddelde respons rate voor de 8 studies met atypische antipsychotica was 55.7% vs. 72.3% voor 13 studies met typische antipsychotica (p<0.10). De effect size was in het voordeel van de typische antipsychotica, (0.36), ook na correctie voor kwaliteit scores. De gemiddelde gewichtstoename was 1.4 en 4.5 kg voor typische antipsychotica en atypische antipsychotica resp. Sedation kwam meer voor bij de atypicals (typicals 38.3% vs atypicals 53% p<0.06). De prevalentie van EPS was gelijk voor beide groepen (typicals 57,4%; atypicals 56.5%)	Antipsychotica lijken effectief voor de behandeling van schizofrenie voor kinderen en adolescenten. Typische antipsychotica blijken effectiever en geven minder gewichtstoename dan atypische antipsychotica . Maar, er zijn meer en grotere trials nodig voor meer evidentie.	

**Afkortingen:**

AIMS:	Abnormal Involuntary Movement Scale
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
CGAS:	Clinical Global Assessment Score
CGI-s:	Clinical Global Impression-score
CGISSI:	Clinical Global Impression and Severity of Illness
COS:	Childhood Onset Schizophrenia
DBD:	Disruptive Behaviour Disorder

DSM-IV:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
EPS:	Extra pyramidal symptoms
OAS:	Overt Aggression Scale
PANSS:	Positive and Negative Symptom Scale
PDD:	Pervasive Development Disorder
PQLESQ	Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
RCT:	Randomized Clinical Trial
SGA's:	Second Generation Antipsychotics
SANS:	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
TD:	Tardive dyskinesia
VEOS:	Very Early Onset Schizophrenia

## Literatuur

Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15:141-148, 2006.

Correll CU, Kane JM. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:647-656, 2007.

Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, Marcus R, McQuade RD, Iwamoto T, Carson WH. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165:1432-1441, 2008.

Fremaux T, Reymann JM, Chevreuil C, tue-Ferrer D. [Prescription of olanzapine in children and adolescent psychiatric patients]. *Encephale* 33:188-196, 2007.

Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, Pandina G, Kusumakar V. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry* 194:158-164, 2009.

Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16:104-120, 2007.

Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004027, 2007.

Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougale C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, Bauer T, Xu W, Wang W, Carlson J, Tohen M. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:60-70, 2009.

Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Cullen K, Regan J, Kane JM. Clozapine versus "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:307-316, 2008.

Madaan V. Risperidone: a review of efficacy studies in adolescents with schizophrenia. *Drugs Today (Barc)* 45:55-62, 2009.

Masi G, Mucci M, Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs* 20:841-866, 2006.

Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, Tossell JW, Lenane M, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 63:721-730, 2006.

Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De JS, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, porto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 165:1420-1431, 2008.