

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2013-B-007 Lurasidon**

Stand: 18.03.2013

# I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

## Lurasidon

### [Behandlung von Schizophrenie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Phenothiazine: Fluphenazin, Perphenazin, Perazin Butyrophenone: Haloperidol, Bromperidol, Benperidol, Indol Derivate: Sertindol, Ziprasidon Thioxanthen Derivate: Flupentixol, Zuclopentixol Diphenylbutylpiperidin Derivate: Fluspirilen, Pimozid Diazepine, Oxazepine, Thiazepine, Oxepine: Clozapin, Olanzapin, Quetiapin Benzamide: Sulpirid, Amisulprid Andere Antipsychotika: Risperidon, Aripiprazol, Paliperidon
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	Es liegen keine Beschlüsse vor
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname (z.B.)	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lurasidon  ATC	Behandlung der Schizophrenie
Fluphenazin N05AB02 Dapotum®	Als Langzeittherapie zur Symptomsuppression bei chronisch schizophrenen Psychosen und Rezidivprophylaxe bei phasisch schizophrenen Psychosen
Perphenazin N05AB03 Decentan®	Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denk- und Ichstörungen
Perazin N05AB10 Taxilan®	- Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Ich-Störungen; – Katatone Syndrome; – Chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe der Schizophrenie);
Haloperidol N05AD01 Haldol®	Akute und chronische schizophrene Symptome
Bromperidol N05AD06 Impromen®	Akute, subakute und chronische Schizophrenien bei Erwachsenen ab 18 Jahre.
Benperidol N05AD07 Glianimon®	– Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denk-Störungen und Ich-Störungen; katatone Syndrome; delirante und andere exogen-psychotische Syndrome – chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression)
Sertindol <sup>1</sup> N05AE03 Serdolect®	Zur Behandlung der Schizophrenie. Aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken sollte Sertindol nur bei Patienten angewendet werden, die zumindest ein anderes Antipsychotikum nicht vertragen haben.
Ziprasidon <sup>1</sup> N05AE04 Zeldox®	Ziprasidon wird angewendet zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname (z.B.)	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lurasidon  ATC	Behandlung der Schizophrenie
Flupentixol N05AF01 Fluanxol®	Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen.
Zuclopetixol N05AF05 Cityl-Z®	Akute und chronische Schizophrenie, Manie, psychomotorische Erregungszustände und aggressive Verhaltensweisen bei Demenz; psychomotorische Erregungszustände bei geistiger Behinderung.
Fluspirilen N05AG01 Imap®	Akut produktive und chronisch schizophrene Psychosen (Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe).
Pimozid N05AG02 Orap®	Erhaltungstherapie bei chronischen Psychosen des schizophrenen Formenkreises.
Clozapin <sup>1</sup> N05AH02 Leponex®	Leponex ist zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenie und schizophrener Patienten angezeigt, die mit schweren, nicht zu behandelnden neurologischen unerwünschten Reaktionen auf andere Neuroleptika einschließlich eines atypischen Neuroleptikums reagieren. Therapieresistenz ist definiert als Ausbleiben befriedigender klinischer Besserung trotz Verwendung angemessener Dosen von mindestens zwei verschiedenen Neuroleptika einschließlich eines atypischen Neuroleptikums, die für eine angemessene Dauer verabreicht wurden. Leponex ist auch bei Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie angezeigt
Olanzapin <sup>1</sup> N05AH03 Zyprexa®	Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.
Quetiapin <sup>1</sup> N05AH04 Seroquel®	Behandlung der Schizophrenie.
Amisulprid <sup>1</sup> N05AL05 Solian®	Solian ist angezeigt für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen: – produktive Zustände mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen, Feindseligkeit, Misstrauen, – primär negative Zustände (Defektsyndrom) mit Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname (z.B.)	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lurasidon  ATC	Behandlung der Schizophrenie
Sulpirid <sup>1</sup> N05AL01 Dogmatil®	Akute und chronische Schizophrenien im Erwachsenen- und Kindesalter,
Risperidon <sup>1</sup> N05AX08 Risperdal®	RISPERDAL ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie.
Aripiprazol <sup>1</sup> N05AX12 Abilify®	ABILIFY ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre angezeigt.
Paliperidon <sup>1</sup> N05AX13 Invega®	INVEGA ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie.

<sup>1</sup>.sog Atypisches Neuroleptikum bzw. SGA

# **Abteilung Fachberatung Medizin**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

### **Vorgang: 2013-B-007 (Lurasidon)**

Auftrag von: Abt. Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 18.03.2013

# Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

---

## Inhalt

Indikation für die Recherche: .....	7
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	7
Systematische Recherche: .....	7
Literatur: .....	18
Anhang.....	19

## Indikation für die Recherche:

Schizophrenie

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Antipsychotika

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Evidenz-basierten systematischen Leitlinien und HTA-Berichten sowie nach systematischen Reviews zur Indikation „**Schizophrenie**“ durchgeführt. Leitlinien, HTA oder systematische Reviews wurden eingeschlossen, sofern sie Angaben zur Wirksamkeit oder zu Nebenwirkungen von Antipsychotika bei erwachsenen Patienten enthielten (verglichen mit Placebo oder anderen Antipsychotika). Ausgeschlossen wurden Reviews, die Wirksamkeit oder Nebenwirkungen nur eines Antipsychotikums untersuchten.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 6 Jahre (2007 bis 2012) eingeschränkt und die Recherche am **23.11.2012** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS-CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP, sowie auf den Internetseiten von G-BA, HSC-NIHR, IQWiG, und NICE. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **514** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **14** Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## Leitlinien

<p><b>Hasan et al.</b> World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Recherche bis: März 2012</li><li>- Erste Episode: Therapie mit Antipsychotika (Evidenz A, Empfehlung 1/2)<sup>1</sup> Erste Generation (FGA): Haloperidol. Zweite Generation (SGA): Risperidon, Olanzapin, Quetiapin (Evidenz A, Empfehlung 1) Hinweise auf weniger neurologische Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüche mit SGA (Evidenz C, Empfehlung 4) Niedrigere Dosierung als bei Patienten mit chronischer Erkrankung (Evidenz A, Empfehlung 1)</li><li>- Akute Episode bei bestehender Erkrankung: Therapie mit Antipsychotika (Evidenz A, Empfehlung 1) Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf früheren Erfahrungen, Nebenwirkungen. Hinweise auf weniger neurologische Nebenwirkungen mit einigen SGA (Evidenz C, Empfehlung 4). Niedrigste wirksame Dosierung (Evidenz C, Empfehlung 4)</li><li>- Langzeitbehandlung (Vermeidung von Rückfällen): [noch nicht publiziert]</li><li>- Behandlung von Negativsymptomen: FGA sind effektiv zur Therapie von sekundären Negativsymptomen (Evidenz A, Empfehlung 1), aber es gibt keine klare Evidenz zur Therapie von primären Negativsymptomen (Evidenz F). SGA sind FGA nicht generell überlegen bzgl. der Therapie von sekundären Negativsymptomen, aber SGA sind überlegen bzgl. der Therapie von primären Negativsymptomen (Evidenz B, Empfehlung 3). Die SGA Amisulprid und Olanzapin haben gute Evidenz (Evidenz A, Empfehlung 1) und die SGA Quetiapin und Ziprasidon einige Evidenz (Evidenz B, Empfehlung 3) zur Therapie von Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik.</li><li>- Behandlung von Non-Response<sup>2</sup> Clozapin ist erste Wahl bei Non-Response (Evidenz B, Empfehlung 3). Bei Unverträglichkeit anderes SGA, vorzugsweise Olanzapin, oder Risperidon (Evidenz B, Empfehlung 3) Kombination von Antipsychotika kann in Einzelfällen hilfreich sein (Evidenz C3, Empfehlung 4) Wenig Evidenz für den zusätzlichen Einsatz von Antidepressiva, ausgenommen etwas bessere Evidenz für</li></ul>
--	---

<sup>1</sup> Erläuterung Evidenzgrade und Empfehlungsstärken diese Leitlinie: siehe Seite 13

<sup>2</sup> "Treatment-resistant schizophrenia can be defined as a situation in which a significant improvement of psychopathology and/or other target symptoms has not been demonstrated despite treatment with two different antipsychotics from at least two different chemical classes (at least one should be an atypical antipsychotic) at the recommended antipsychotic dosages for a treatment period of at least 2–8 weeks per drug (Kane et al. 1988b; Lehman et al. 2004; Mcllwain et al. 2011; NICE 2010)." In assessing treatment-resistant schizophrenia or partial response to medication, multidimensional evaluation should consider persistent positive or negative symptoms, cognitive dysfunction with severe impairment, bizarre behaviour, recurrent affective symptoms, deficits in vocational and social functioning and a poor quality of life. (S. 320)



	Mirtazapin (Evidenz B bis F)
<p><b>Ministry of Health Malaysia.</b> Management of schizophrenia in adults. Stand: 2009. <a href="http://www.moh.gov.my/v/mhe">http://www.moh.gov.my/v/mhe</a>, Zugriff am 20.11.2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche bis: [keine genauen Angaben, jüngste Studie aus Januar 2009]</li> <li>- Akute Episode [keine Unterteilung nach Erst- oder Folgeepisoden]: Therapie mit Antipsychotika. Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf relativer Wirksamkeit und Nebenwirkungen (Empfehlung A) [Keine Angaben zur Dosierung]</li> <li>- Langzeitbehandlung (Vermeidung von Rückfällen) Dauertherapie mit Antipsychotika (Empfehlung A) [Keine Angaben zur Dosierung]</li> <li>- Behandlung von Negativsymptomen: Die SGA Olanzapin, Quetiapin, und Risperidon sind FGA überlegen bei der Behandlung persistierender Negativsymptome (Empfehlung B).</li> <li>- Behandlung von Non-Response Clozapin für Patienten, die auf zwei verschiedene Antipsychotika (davon mindestens 1 SGA) nicht angesprochen haben (Empfehlung A) Behandlung sollte Monotherapie sein, außer in Übergangsphase von einem Antipsychotika zu einem anderen (Empfehlung C) Kombination von Clozapin mit anderem Antipsychotikum kann geprüft werden (Empfehlung A) Kombination von Antipsychotika und Antidepressiva kann bei persistierender Negativsymptomatik erfolgen (Empfehlung A).</li> </ul> <p>Empfehlungsgrade: A: Mindestens eine Metaanalyse, ein systematischer Review oder RCT oder methodisch vergleichbare und direkt auf die Population anwendbare Evidenz. B: Evidenz aus guten klinischen Studien, direkt anwendbar auf die Zielpopulation, und mit überwiegender Konsistenz der Ergebnisse; oder aus Metaanalysen, systematischen Reviews oder RCTs abgeleitete Evidenz.</p>
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. London: NICE, 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche bis: Juli 2008</li> <li>- Erste Episode: Therapie mit Antipsychotika. Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf möglichen Nebenwirkungen Keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen verschiedenen Antipsychotika (9 Studien, N=1801).</li> <li>- Akute Episode bei bestehender Erkrankung: Therapie mit Antipsychotika. Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf möglichen Nebenwirkungen und früheren Erfahrungen. Wenig Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen verschiedenen Antipsychotika (72 Studien,</li> </ul>

	<p>N=16556).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Langzeitbehandlung (Vermeidung von Rückfällen): Therapie mit Antipsychotika. Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf möglichen Nebenwirkungen und ggfs. früheren Erfahrungen. Keine ausreichende Evidenz zugunsten bestimmter Antipsychotika, obwohl einige SGA einen leichten („modest“) Vorteil im Vergleich zu Haloperidol haben (17 Studien, N=3535).</li> <li>- Behandlung von Negativsymptomen: Keine Evidenz für signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Antipsychotika (10 Studien, N=1200).</li> <li>- Behandlung von Non-Response Clozapin für Patienten, die auf zwei verschiedene Antipsychotika (davon mindestens 1 SGA) nicht angesprochen haben Bei Non-Response auf Clozapin, Kombination von Clozapin mit anderem Antipsychotikum</li> </ul>
<p><b>Buchanan et al.</b> The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche bis: März 2008</li> <li>- Erste Episode: Therapie mit Antipsychotika (außer Clozapin und Olanzapin). Keine Hinweise auf unterschiedliche kurzfristige Wirksamkeit von Antipsychotika der 1. Generation (FGA) versus Antipsychotika der 2. Generation (SGA). Schwache Hinweise auf größere langfristige Wirksamkeit von SGA versus FGA. Keine Hinweise auf unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener SGA. Niedrigste wirksame Dosierung</li> <li>- Akute Episode bei bestehender Erkrankung: Therapie mit Antipsychotika (außer Clozapin) Auswahl nach Absprache mit Patienten basierend auf früheren Erfahrungen (Wirkungen, Nebenwirkungen, Adhärenz), Gesundheitszustand, langfristiger Planung. Keine ausreichenden empirischen Belege für größeren Nutzen der SGA versus FGA Niedrigste wirksame Dosierung</li> <li>- Langzeitbehandlung (Vermeidung von Rückfällen): Dauertherapie mit Antipsychotika. Unzureichende Daten für eine Empfehlung von SGA versus FGA. Niedrigste wirksame Dosierung</li> <li>- Behandlung von Negativsymptomen: Unzureichende Evidenz zur Empfehlung einer Pharmakotherapie zur Behandlung von Negativsymptomen.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Behandlung von Non-Response Clozapin für Patienten mit Positivsymptomatik, die auf 2 andere Antipsychotika nicht angesprochen haben Unzureichende Daten für die Kombination von Antipsychotika, Unzureichende Daten für Benzodiazepine und Antidepressiva bei Depression</li></ul>
--	--

## Systematische Reviews

<p><b>Hartling et al.</b> Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung: Wirksamkeit von Antipsychotika der ersten (FGA) versus der zweiten Generation (SGA) bei Schizophrenie</li> <li>- Recherche bis: März 2012</li> <li>- Einschluss von RCT für Wirksamkeit und Kohortenstudien mit <math>\geq 2</math> Jahren für Nebenwirkungen</li> <li>- Qualitätsbeurteilung/ Rating mit Cochrane Risk of Bias bzw. GRADE</li> <li>- 114 Studien eingeschlossen (110 RCT, 2 CT, 2 Kohorten)</li> <li>- Biasrisiko hoch bis unklar (keine Studie mit niedrigem Biasrisiko)</li> <li>- Deutliche Heterogenität bzgl. Medikation, Dosierung, Endpunkten, Endpunktmessung, Population</li> <li>- Vorliegende Ergebnisse erlauben keine eindeutigen Schlüsse bzgl. der relativen Wirksamkeit von FGA vs. SGA</li> <li>- Langfristige Daten zu Nebenwirkungen fehlen</li> </ul>
<p><b>Fusar-Poli et al.</b> Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von langwirksamen SGA Injektionen(SGALAI) bei Schizophrenie</li> <li>- Recherche bis: Oktober 2011</li> <li>- Einschluss von RCT</li> <li>- Formale Qualitätsbewertung, Sensitivitätsanalysen nach Qualität</li> <li>- 13 Studien eingeschlossen</li> <li>- Schwacher bis moderater Effekt zugunsten SGALAI versus Placebo (Hedges <math>g = 0.336</math>, 95%CI: 0.246-0.426, N=2627).</li> <li>- Kein signifikanter Unterschied SGALAI versus orale SGA (Hedges <math>g = 0.072</math>, 95%CI: -0.072-0.217, N=3686)</li> <li>- Signifikant höheres Risiko für extrapyramidale Symptome bei SGALAI versus Placebo und SGA.</li> <li>- Signifikant höheres Risiko für Gewichtszunahme bei SGALAI versus Placebo.</li> <li>- Erhebliche Heterogenität der Primärstudien</li> </ul>
<p><b>Citrome L. A</b> systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. Expert Opin Pharmacother 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA bei Schizophrenie</li> <li>- Recherche bis Juni 2011</li> <li>- Einschluss von Metaanalysen</li> <li>- Keine formale Qualitätsbeurteilung</li> <li>- 91 Metaanalysen zu 10 SGA eingeschlossen</li> <li>- Clozapin wirksamer als FGA, Hinweise auf bessere Wirksamkeit von Olanzapin und Risperidon versus FGA</li> <li>- Keine Hinweise auf Unterschiede zwischen anderen SGA</li> </ul>

<p><b>Kishimoto et al.</b> Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung. Wirksamkeit von SGA versus FGA zur Rückfallprophylaxe bei Schizophrenie</li> <li>- Recherche bis: Januar 2011</li>   <li>- Einschluss von RCT mit <math>\geq 6</math> Monaten Laufzeit</li> <li>- Keine formale Qualitätsbewertung, aber verschiedene Sensitivitätsanalysen (u.a. nach Verblindung, Laufzeit)</li>   <li>- 18 Studien eingeschlossen</li> <li>- Signifikant weniger Rückfälle bei SGA versus FGA (RR = 0.80, 95%CI: 0.70-0.91, N=4206), stabil für Sensitivitätsanalysen und verwandte sekundäre Endpunkte (Hospitalisierung, Therapieversagen)</li> <li>- Kein signifikanter Effekt zugunsten einzelner SGA versus FGA (bei Vorliegen von mindestens 3 Studien)</li> </ul>
<p><b>Darba et al.</b> Efficacy of second-generation antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials. Revista de Psiquiatria y Salud Mental 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA zur Behandlung von Negativsymptomen bei Schizophrenie</li> <li>- Recherche bis: November 2006</li>   <li>- Einschluss von RCT zum Vergleich SGA versus Placebo und SGA versus Haloperidol</li> <li>- Keine formale Qualitätsbeurteilung</li>   <li>- 18 Studien zu SGA versus Placebo und 10 Studien zu SGA versus Haloperidol eingeschlossen</li> <li>- Schwacher bis moderater Effekt zugunsten SGA versus Placebo (Cohens d = 0.40, 95%CI: 0.34-0.45, N=3957).</li> <li>- Schwacher Effekt zugunsten SGA versus Haloperidol (Cohens d = 0.15, 95%CI: 0.04-0.26, N=2085)</li> </ul>
<p><b>Leucht et al.</b> A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung: Wirksamkeit verschiedener SGA zur Behandlung von Schizophrenie</li> <li>- Recherche bis: September 2007</li>   <li>- Einschluss von RCT (einfach- oder doppelt-blind) zum direkten Vergleich von SGA</li> <li>- Formale Qualitätsbewertung und Sensitivitätsanalysen nach Qualität</li>   <li>- 293 Publikationen zu 78 Studien eingeschlossen (N=13558)</li> <li>- Teilweise schwache bis moderate Effekte zugunsten einzelner SGA, insbesondere Olanzapin (besser als Aripiprazol, Quetiapin, Risperidion und Ziprasidon)</li> <li>- Keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Negativsymptomatik</li> </ul>

<p><b>Leucht et al.</b> Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA versus FGA zur Behandlung von Schizophrenie</li> <li>- Recherche bis: Oktober 2006</li>   <li>- Einschluss von RCT (doppelt-blind) zum Vergleich von SGA versus FGA (Open-Label und Single-Blind Studien hatten signifikant positivere Effekte als doppelverblindete Studien)</li> <li>- Keine formale Qualitätsbeurteilung</li>   <li>- 239 Publikationen zu 150 Studien eingeschlossen (N=21533)</li> <li>- Symptomatik (Allgemein, Positiv, Negativ): Schwache bis moderate Effekte zugunsten von Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon versus FGA. Kein signifikanter Unterschied zwischen Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin versus FGA</li> <li>- Rückfall: Signifikante Effekte zugunsten von Olanzapin, Risperidon und Sertindole versus FGA. Keine signifikanten Effekte für Amisulprid, Aripiprazol und Clozapin versus FGA</li> <li>- Nebenwirkungen: Signifikant weniger EPS mit SGA versus Haloperidol. Bei Low-Potency FGA zeigt nur Clozapin eine signifikante Überlegenheit aus <math>\geq 2</math> Studien Signifikant mehr Gewichtszunahme mit SGA (außer Aripiprazol und Ziprasidon) versus Haloperidol. Kein signifikanter Unterschied zwischen SGA und Low-Potency FGA</li> </ul>
<p><b>Leucht et al.</b> How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung: Wirksamkeit von SGA bei Schizophrenie</li> <li>- Recherche bis: September 2006</li>   <li>- Einschluss von RCT zum Vergleich von SGA versus Placebo</li> <li>- Keine formale Qualitätsbeurteilung</li>   <li>- 38 Studien eingeschlossen</li> <li>- Moderater Effekt zugunsten SGA versus Placebo (Hedges g = 0.51, 95%CI: 0.43-0.58, N=5568)</li> <li>- Schwacher bis moderater Effekt zugunsten SGA versus Placebo bzgl. negativer Symptomatik (Hedges g = 0.39, 95%CI: 0.33-0.45, N=5403)</li> <li>- Kein signifikanter Unterschied bzgl. extrapyramidalen Symptome zwischen SGA und Placebo</li> </ul>
<p><b>Rummel-Kluge et al.</b> Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fragestellung: Unterschiede bzgl. extrapyramidalen Nebenwirkungen von verschiedenen SGA</li> <li>- Recherche bis: Juli 2009</li>   <li>- Einschluss von RCT (verblindet) mit direktem Vergleich von SGA</li> <li>- Formale Qualitätsbeurteilung mit Cochrane Risk of Bias</li>   <li>- Einschluss von 54 Studien</li> <li>- Signifikante Unterschiede zwischen SGA, insbesondere war Risperidon mit mehr extrapyramidalen Nebenwirkungen assoziiert</li> </ul>

**Rummel-Kluge 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.  
Schizophr Res 2010

- Fragestellung: Unterschiede bzgl. metabolischer Nebenwirkungen von verschiedenen SGA
- Recherche bis: Januar 2009
  
- Einschluss von RCT (verblindet) mit direktem Vergleich von SGA
- Formale Qualitätsbeurteilung mit Cochrane Risk of Bias
  
- Einschluss von 48 Studien
- Signifikante Unterschiede zwischen SGA, insbesondere waren Clozapin und Olanzapin mit größerer Gewichtszunahme, Steigerung des Cholesterins und des Glukosespiegel assoziiert, Ziprasidon hatte die geringsten metabolischen Nebenwirkungen.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

### Cochrane Library am 22.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	schizophreni*:ti or schizophreni*:ab (Word variations have been searched)	7555
#2	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]	3120
#3	#1 or #2: from 2007-2012	1734

Cochrane Reviews [206] | Other Reviews [78] | Clinical Trials [1361] | Methods Studies [26] | Technology Assessments [19] | Economic Evaluations [43] | Cochrane Groups [1]  
 90 Cochrane Reviews, 21 Other Reviews, 17 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

### MEDLINE (PubMed) am 23.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "schizophrenia/drug therapy"[MeSH Major Topic]	13212
#2	Search (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))	100688
#3	Search ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))	41237
#4	Search ((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])	40063
#5	Search ((#2) OR #3) OR #4	136952
#6	Search (#1) AND #5	326
#7	Search "schizophrenia/drug therapy"[MeSH Major Topic] Filters: Meta-Analysis	205
#8	Search "schizophrenia/drug therapy"[MeSH Major Topic] Filters: Meta-Analysis; Technical Report	205
#9	Search (#6) OR #8	423
#11	Search schizophreni*[Title]	56981
#12	Search in process[sb]	358537
#13	Search publisher[sb]	419311
#14	Search (#12) OR #13	777848
#15	Search (#11) AND #14	1905
#16	Search (#15) AND #5	150
#18	Search (#6) OR #8 Filters: Publication date from	214



	2007/01/01 to 2013/12/31	
#19	Search (#15) AND #5 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2013/12/31	144
#20	Search (#18) OR #19 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2013/12/31	358
#21	Search "cochrane database syst rev"	8493
#22	Search (#20) NOT #21	316

#22 316 Treffer in Datenbank aufgenommen

#### **MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 20.11.2012**

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "schizophrenia"[MeSH Terms]	79115
#2	Search schizophre* [Title/Abstract]	83576
#3	Search guideline* [Title]	43990
#4	Search (#1) OR #2	102954
#5	Search (#3) AND #4	178
#7	Search (#1) OR #2 Filters: Practice Guideline; Guideline	44
#8	Search (#5) OR #7	199
#9	Search (#5) OR #7 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	77

#9 20 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten von G-BA, HSC-NIHR, IQWiG, und NICE per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „schizophrenia“ in verschiedenen Variationen gesucht. Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **514** Quellen.

## Literatur:

**Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W.** The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36 (1): 71-93.

**Citrome L.** A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (11): 1545-73.

**Darba J, Minoves A, Rojo E, Jimenez F, Rejas J.** Efficacy of second-generation-antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* 2011; 4 (3): 126-43.

**Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA.** Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2012 Nov 16. [Epub ahead of print].

**Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS.** Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 Aug 14. [Epub ahead of print].

**Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Møller HJ.** World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13 (5): 318-78.

**Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU.** Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 2011 Nov 29. [Epub ahead of print].

**Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM.** How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009; 14 (4): 429-47.

**Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM.** Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9657): 31-41.

**Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo LC, Schwarz S, Davis JM.** A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166 (2): 152-63.

**Ministry of Health Malaysia.** Management of schizophrenia in adults. Stand: 2009. <http://www.moh.gov.my/v/mhe>, Zugriff am 20.11.2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Updated Edition. London: NICE, 2010.

**Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S.** 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* 2010; 123 (2-3): 225-33.

**Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S.** Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012; 38 (1): 167-77.

## Anhang

Category of Evidence	Description
A	<p>Full Evidence From Controlled Studies is based on:</p> <p>2 or more double-blind, parallel-group, randomized controlled studies (RCTs) showing superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo” in a study with adequate blinding)</p> <p>and</p> <p>1 or more positive RCT showing superiority to or equivalent efficacy compared with established comparator treatment in a three-arm study with placebo control or in a well-powered non-inferiority trial (only required if such a standard treatment exists)</p> <p>In the case of existing negative studies (studies showing non-superiority to placebo or inferiority to comparator treatment), these must be outweighed by at least 2 more positive studies or a meta-analysis of all available studies showing superiority to placebo and non-inferiority to an established comparator treatment. Studies must fulfil established methodological standards. The decision is based on the primary efficacy measure.</p>
B	<p>Limited Positive Evidence From Controlled Studies is based on:</p> <p>1 or more RCTs showing superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo”)</p> <p>or</p> <p>a randomized controlled comparison with a standard treatment without placebo control with a sample size sufficient for a non-inferiority trial</p> <p>and</p> <p>no negative studies exist</p>
C	<p>Evidence from Uncontrolled Studies or Case Reports/Expert Opinion</p> <p>C1 Uncontrolled Studies. Evidence is based on:</p> <p>1 or more positive naturalistic open studies (with a minimum of 5 evaluable patients)</p> <p>or</p> <p>a comparison with a reference drug with a sample size insufficient for a non-inferiority trial</p> <p>and</p> <p>no negative controlled studies exist</p> <p>C2 Case Reports. Evidence is based on:</p> <p>1 or more positive case reports</p> <p>and</p> <p>no negative controlled studies exist</p> <p>C3 Evidence is based on the opinion of experts in the field or clinical experience</p>
D	<p>Inconsistent Results</p> <p>Positive RCTs are outweighed by an approximately equal number of negative studies</p>
E	<p>Negative Evidence</p> <p>The majority of RCTs studies or exploratory studies shows non-superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a “psychological placebo”) or inferiority to comparator treatment</p>
F	<p>Lack of Evidence</p> <p>Adequate studies proving efficacy or non-efficacy are lacking.</p>
Recommendation Grade	Based on
1	Category A evidence and good risk-benefit ratio
2	Category A evidence and moderate risk-benefit ratio
3	Category B evidence
4	Category C evidence
5	Category D evidence

Aus: **Hasan et al.** World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012