

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lurasidon (Latuda®)

Takeda GmbH

Modul 3 A

*Behandlung der Schizophrenie
bei Erwachsenen ab 18 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	48
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	61
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	65
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	73
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	90
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	90
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	94
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	97
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	101
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	105
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	110
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	115
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	117
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	119
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	122
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	123
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	123
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	127
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Studienprogramm von Lurasidon	12
Tabelle 3-2: Leitlinienrecherche	14
Tabelle 3-3: Störungen psychischer Funktionen bei schizophrenen Erkrankungen	19
Tabelle 3-4: Erhöhung der Gesamt- und Suizidmortalität sowie Zahl verlorener Lebensjahre bei psychischen Erkrankungen und Substanzmissbrauch (19).....	19
Tabelle 3-5: Mit der Schizophrenie assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren	21
Tabelle 3-6: Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen von Lurasidon, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin (40-44)	21
Tabelle 3-7: Klassifikationssysteme zur Diagnosestellung der Schizophrenie.....	31
Tabelle 3-8: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) für Deutschland, ICD10 F20 Schizophrenie (Quelle: (161)).....	37
Tabelle 3-9: Zusammenfassung der erwarteten Vorteile von Lurasidon gegenüber den Vergleichstherapien.....	47
Tabelle 3-10: Inzidenz der Schizophrenie in epidemiologischen Studien	52
Tabelle 3-11: Prävalenz der Schizophrenie in wissenschaftlichen Studien auf Basis von engfassten Diagnosekriterien.....	54
Tabelle 3-12: Berücksichtigte Arzneimittel bei der Ermittlung der Prävalenz im Morbi-RSA	55
Tabelle 3-13: Übersicht zu Grundlagenbescheiden HMG054 von 2011-2013 und den daraus kalkulierten Prävalenzraten.....	56
Tabelle 3-14: Anzahl der hospitalisierten Fälle nach ICD-10: F20	57
Tabelle 3-15: Prävalenzberechnung anhand der hospitalisierten Fälle nach ICD-10: F20 im Jahr 2012	58
Tabelle 3-16: Übersicht über die Prävalenzraten der Schizophrenie	59
Tabelle 3-17: Schätzung zur Entwicklung der Prävalenz der Schizophrenie innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	61
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	62
Tabelle 3-19: Berechnung GKV Mitglieder ab 18 Jahre für das Jahr 2013.....	62
Tabelle 3-20: Übersicht zur Prävalenzrate für GKV Bevölkerung und Gesamtbevölkerung ab 18 Jahren für das Jahr 2013	63
Tabelle 3-21: Kontraindikationen für Lurasidon	63
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	64
Tabelle 3-23: Recherchestrategie für die Suche in bibliografischen Datenbanken	66
Tabelle 3-24 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche.....	72

Tabelle 3-25:Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	91
Tabelle 3-26: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	94
Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	95
Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	98
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	102
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	104
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	105
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	106
Tabelle 3-33: Darstellung der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient	108
Tabelle 3-34: Verordnungen atypischer Antipsychotika im Jahr 2012 gesamt	110
Tabelle 3-35: Verordnungen atypischer Antipsychotika im Jahr 2012 und 2013, GKV-Patienten mit Schizophrenie.....	111
Tabelle 3-36: Verordnungen typischer und atypischer Antipsychotika im Jahr 2012 und 2013, GKV-Patienten mit Schizophrenie.....	111
Tabelle 3-37: Geschätzter Patientenanteil mit typischer und atypischer Antipsychotika-sowie Kombinationstherapie im Jahr 2012 und 2013, GKV Patienten mit Schizophrenie ...	112
Tabelle 3-38: Prognose der mit Lurasidon behandelten GKV-Patienten in der Zielpopulation für 2015.....	114
Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile, Prognose für 2015.....	115
Tabelle 3-40: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP).....	123

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anteil von Personen mit metabolischem Syndrom gemäß ATP-III- bzw. IDF- Kriterien (28, 29); Zahlenwerte gemäß (25).....	20
Abbildung 2: Beispiele zum zeitlichen Verlauf einer schizophrenen Erkrankung und ihre Häufigkeit; eigene Darstellung nach (140)	35
Abbildung 3: Gewichtszunahme nach Behandlung mit verschiedenen Antipsychotika. Abbildung mit angepasster Beschriftung und Hervorhebung der Wirkstoffe, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht; entnommen aus (67) (Figure 4, S. 955).....	42
Abbildung 4: Metaanalyse über Gewichtszunahme nach 10 Wochen unter Antipsychotika nach (198) und (199); Abbildung aus (200).....	42
Abbildung 5: Inzidenz als Verteilung der Anzahl stationärer Erstaufnahmen schizophrener Erkrankter nach Alter und Geschlecht (16, 230)	51
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche	71

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin (-Rezeptor)
ABC-Studie	Age, Beginning, Course-Studie
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
APA	American Psychiatric Association
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
ATP	Adult Treatment Panel
BAP	British Association for Psychopharmacology
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMI	Body Mass Index
BVA	Bundesversicherungsamt
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CT	Controlled Terms (vordefinierte Suchbegriffe)
CYP2B6	Cytochrom-P-450 2B6
CYP2C8	Cytochrom-P-450 2C8
CYP3A4	Cytochrom-P-450 3A4
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
DB	Double blind (doppelblind)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-II	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2. Auflage
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. Auflage
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
DxG	Diagnosegruppe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EOS	Early Onset of Schizophrenia (früher Beginn der Schizophrenie)
EPA	European Psychiatric Association
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
EPS	Extrapyramidalmotorische Störung
EU	Europäische Union
EU FEST	European First Episode Schizophrenia Trial
EURD	European Union (EU) reference dates (EU-Referenzdaten)
FB	Festbetrag
FGA	First Generation Antipsychotic
FRS	First Rank Symptoms (erstrangige Symptome nach Schneider)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichtserstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H ₁	Histaminrezeptor, Subtyp 1
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c} (glykosyliertes Hämoglobin)
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International statistical Classification of Diseases and related health problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Revision
ICD-9	International statistical Classification of Diseases and related health problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 9. Revision
IDF	International Diabetes Federation
IU	International Unit (internationale Einheit)
k.A.	Keine Angabe
Kap.	Kapitel
LAI	Long-Acting Injectable
LDL	Low Density Lipoprotein
LSD	Lysergsäurediethylamid
m.w.N.	Mit weiteren Nachweisen
Max	Maximum
Min	Minimum
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NCCMH	National Collaborating Centre for Mental Health
NI	Niereninsuffizienz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OL	Open Label

Abkürzung	Bedeutung
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
PASS	Post-Authorization Safety Study (Sicherheitsstudie nach der Zulassung)
P-gp	P-glykoprotein
PY	Publication Year (Jahr der Veröffentlichung)
RDC	Research Diagnostic Criteria
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
SGA	Second Generation Antipsychotic
SGB	Sozialgesetzbuch
SOHO-Studie	Schizophrenia Outpatient Health Outcome Studie
TI	Title (Titel)
USA	United States of America
VEOS	Very Early Onset of Schizophrenia (sehr früher Beginn der Schizophrenie)
VerfO	Verfahrensordnung
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gemäß der Fachinformation, ist Lurasidon „für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert“ (1).

Entsprechend dem Anwendungsgebiet wurden die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin und Ziprasidon

Die „Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V“ bestimmt, dass, falls mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden kann (2).

Da direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien gegen Olanzapin, Risperidon und Quetiapin vorliegen, wird der Zusatznutzen gegenüber diesen Komparatoren dargelegt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 24.04.2013 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden (Vorgangsnummer 2013-B-007) (3). Anhand der Kriterien gemäß § 6, 5. Kap. Verfahrensordnung des G-BA, wurden zu diesem Zeitpunkt Olanzapin und Risperidon, als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde in der Niederschrift vom 24.04.2013 festgehalten (3). Unter Berücksichtigung der 17. AMG Novelle wurde das Ergebnis des Beratungsgesprächs am 29.08.2013 durch den Unterausschuss Arzneimittel überprüft und die Liste der als zweckmäßige Vergleichstherapie geeigneten Präparate um die Wirkstoffe Amisulprid, Aripiprazol, Paliperidon, Quetiapin, und Ziprasidon erweitert (4).

Takeda stimmt der Wahl der Vergleichstherapie durch den G-BA zu.

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Zusatznutzen gegenüber Olanzapin, Risperidon und Quetiapin dargestellt (5-8). Die Begründung für die konkrete Auswahl der drei Ver-

gleichspräparate steht im Zusammenhang mit dem umfassenden Entwicklungsprogramm für Lurasidon. Dieses Studienprogramm ist das bislang wahrscheinlich umfangreichste im Anwendungsgebiet der Schizophrenie und umfasst insgesamt sieben 6-Wochen-Studien und fünf Langzeitstudien (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Studienprogramm von Lurasidon

	Studie	Lurasidon tägliche Fixdosis (mg)					Aktiver Komparator	Patientenzahl	Studienort
Phase II	D1050006 (9)		40		^a 120			149	USA
	D1050049* (10)	20	40	80			Haloperidol 10mg/Tag	356	USA
	D1050196 (11)			80				180	USA
Phase III – 6-Wochen-Studien	D1001002*		40	80			Risperidon 4mg/Tag	460	Multi-regional
	PEARL 1 D1050229 (12)		40	80	120			500	Multi-regional
	PEARL 2 D1050231 (13)		40		120		Olanzapin 15mg/Tag	478	Multi-regional
	PEARL 3 D1050233 (14)			80		160	Quetiapin XR 600mg/Tag	488	Multi-regional

	Studie	Lurasidon flexible Tagesdosis (mg)	Aktiver Komparator	Dauer der Beobachtung	DB/OL**	Patientenzahl	Studienort
Phase III – Langzeitstudien	PEARL 2 D1050231 (15)	40–120		28 Wochen	OL	254	Multi-regional
	PEARL 3 D1050234 (16)	80–160	Quetiapin XR 200–800mg/Tag	52 Wochen	DB	353	Multi-regional
	Switch D1050289 (17)	40–120		24 Wochen	OL	244	USA
	Safety D1050237 (18)	40–120	Risperidon 2–6mg/Tag	52 Wochen	DB	629	Multi-regional

* fehlgeschlagen für Wirksamkeitsendpunkte

** DB = double blind, OL = open label

Im Studienprogramm zu Lurasidon mit aktiven Komparatoren wurden Olanzapin, Risperidon und Quetiapin als Vergleichstherapien verwendet. Lurasidon wurde in zwei vierarmigen Kurzzeitstudien über je 6 Wochen zur Akuttherapie des schizophrenen Schubs (D1050231 und D1050233) und in zwei zweiarmigen Langzeitstudien über je 12 Monate (D1050234 und D1050237) untersucht; eine weitere 6-Wochen-Studie zum Vergleich von Lurasidon und Risperidon mit Placebo (D1001002, NCT00711269) wurde als fehlgeschlagen eingestuft und nicht publiziert, da weder Lurasidon noch Risperidon gegenüber Placebo einen Wirksamkeitsvorteil demonstrieren konnten. Die beiden Kurzzeitstudien D1050231 und D1050233 waren jeweils auf den Vergleich zweier fixer Lurasidon-Dosierungen gegen Placebo ausgelegt und enthielten einen zusätzlichen aktiven Komparator als Sensitivitätsindikator. Damit wurde ein direkter Vergleich gegen Olanzapin bzw. Quetiapin Retard (Quetiapin XR) durchgeführt. Die zweiarmige Langzeitstudie D1050234 war eine Langzeit-Extensionsphase der Akutstudie D1050233 mit Quetiapin XR als direktem Komparator. In der Langzeitstudie D1050237 wurde Lurasidon mit Risperidon als direktem Komparator verglichen.

Olanzapin, Risperidon und Quetiapin sind auch deshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie besonders geeignet, da sie zu den am häufigsten angewendeten atypischen Antipsychotika in Deutschland gehören und somit relevant für den Versorgungskontext sind. Im Jahr 2012 entfielen auf Olanzapin, Risperidon und Quetiapin 110,1 Millionen verordnete Tagesdosen, dies entspricht 71,4 % von insgesamt 154,1 Millionen verordneten Tagesdosen atypischer Antipsychotika (19). Innerhalb dieser Gruppe zeigt Quetiapin mit 29,1 % den höchsten Marktanteil an den verordneten Tagesdosen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es hat ein Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Lurasidon stattgefunden. Die Auswahl der für den Nachweis des Zusatznutzens verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien, wird im obigen Abschnitt begründet.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage der Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.1 dienen der Beratungsantrag, das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie das Ergebnis der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der geänderten Rechtslage.

Zusätzlich zur systematischen Leitlinien- und Evidenzrecherche, die der G-BA im Rahmen der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat, erfolgte eine Recherche hinsichtlich der jüngst publizierten Leitlinien in Deutschland, auf europäischer Ebene und in den USA.

Dabei wurde bei relevanten Leitlinien-Portalen, Fachgesellschaften und *Health Technology Assessment* (HTA)-Organisationen gesucht. Die Suche fand am 28. August 2014 statt.

Tabelle 3-2: Leitlinienrecherche

Organisation	Internetadresse
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	http://www.awmf.org/
National Guideline Clearing House	http://www.guideline.gov/
National Institute for Health and Care Excellence	http://nice.org.uk/
Agency for Healthcare Research and Quality	http://www.ahrq.gov/
British Association for Psychopharmacology	http://www.bap.org.uk
European Psychiatric Association	http://www.europsy.net/
World Psychiatric Association	http://www.wpanet.org/index.php
World Federation of Societies of Biological Psychiatry	http://www.wfsbp.org/
American Psychiatric Association	http://www.psych.org/

Die aktuelle Verordnungssituation in Deutschland wurde anhand des IMS[®] VIP Verschreibungsindex für Pharmazeutika und der vertragsärztlichen Medikamentenverordnungen im Arzneiverordnungs-Report ermittelt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Latuda® 18,5 mg / 37 mg / 74 mg. Stand Juli 2014.
2. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV) 2010. 2324-8]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-007. 2013. p. 5.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2013-B-007 Lurasidon: Information zur Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Zur Behandlung der Schizophrenie“. 2013.
5. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Seroquel®. Stand August 2014 [01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/001458>.
6. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Risperdal®. Stand Dezember 2013 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/006013>.
7. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Zyprexa®. Stand April 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/000024>.
8. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Seroquel Prolong®. Stand August 2014 [01.09.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010829>.
9. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*. 2013;225(3):519-30.
10. Meyer JM, Loebel AD, Schweizer E. Lurasidone: a new drug in development for schizophrenia. *Expert opinion on investigational drugs*. 2009;18(11):1715-26.
11. Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, Phillips D, Severs J, Cucchiaro J, et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(6):829-36.
12. Nasrallah HA, Silva R, Phillips D, Cucchiaro J, Hsu J, Xu J, et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(5):670-7.
13. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *The American journal of psychiatry*. 2011;168(9):957-67.
14. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophrenia research*. 2013;145(1-3):101-9.
15. Stahl SM, Cucchiaro J, Simonelli D, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(5):507-15.

16. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia research*. 2013;147(1):95-102.
17. Citrome L, Weiden PJ, McEvoy JP, Correll CU, Cucchiaro J, Hsu J, et al. Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective patients switched from other antipsychotics: a 6-month, open-label, extension study. *CNS spectrums*. 2013:1-10.
18. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *International clinical psychopharmacology*. 2012;27(3):165-76.
19. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Heidelberg: Springer; 2013. p. 821-64.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“) genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die für das erkrankte Individuum, sein unmittelbares soziales Umfeld und die gesamte Gesellschaft außerordentlich gravierende Folgen hat (1). In einem Editorial der Zeitschrift Nature (2 [S. 95]) wurde die Schizophrenie als „*möglicherweise schlimmste Krankheit, die die Menschheit betrifft*¹“ apostrophiert. Die Schizophrenie ist dafür verantwortlich, dass weltweit ohne größere regionale oder ethnische Unterschiede etwa 1 % der Bevölkerung irgendwann in ihrer Lebenszeit an einem Leiden erkranken, das erhebliche und lebenslange Konsequenzen für den Patienten und sein Umfeld hat (3). Die Erstmanifestation der Schizophrenie tritt typischerweise im Jugend- oder jüngeren Erwachsenenalter auf und markiert den Übergang eines integrierten und produktiven Mitglieds der Gesellschaft zu einem Menschen, der auf die Unterstützung und das Verständnis seines Umfeldes angewiesen ist (2).

Bis ins 20. Jahrhundert bestand die Behandlung der Schizophrenie nicht in erster Linie im Versuch, die psychischen Symptome zu lindern und die Integration des Patienten in die Gesellschaft zu erleichtern, sondern hatte eher die entgegengesetzte Intention: Den Patienten, dessen klinisches Bild als bedrohlich oder dämonisch empfunden wurde, von der Gesellschaft fernzuhalten. Diese „gesellschaftszentrische“ Sichtweise der Schizophrenie spiegelt sich über die Jahrhunderte auch in der „Behandlung“ der betroffenen Patienten wider: Schizophrene wurden in Abhängigkeit von den religiösen, kulturellen und politischen Rahmenbedingungen ihrer Zeit und Region verbrannt, gefoltert, getötet oder eingesperrt, weil man in ihrer „Besessenheit“ eine Bedrohung sah. Erst im 19. Jahrhundert begann sich das Verständnis der Schizophrenie als Krankheit durchzusetzen, wobei die Suche nach den anatomischen und physiologischen Grundlagen des Seelischen auch bald (ca. gegen Ende des 19. Jahrhunderts) von den namhaften Psychiatern dieser Epoche wie Charcot und Freud als gescheitert erklärt wurde (4-6). Da die von der Psychiatrie zunächst, in Ermangelung eines greif- und therapierbaren anatomisch-physiologischen Korrelats, als Behelfsmethoden praktizierten psychotherapeutischen Verfahren weitgehend wirkungslos blieben, setzte im frühen 20. Jahrhundert das Zeitalter der sogenannten „heroischen“ Behandlungsverfahren (iatrogene Malariainfektion, Insulin-

¹ „Schizophrenia is arguably the worst disease affecting mankind“

und Cardiazolschock, Elektrokrampftherapie) ein (7, 8). Diese Behandlungen hatten nicht in erster Linie eine Besserung der mentalen Verfassung der Schizophrenen zum Ziel, sondern dienten vielmehr hauptsächlich dazu, diese „handhabbarer“ zu machen. Dieses therapeutische Prinzip gipfelte in der Leukotomie, d. h. dem blinden Durchtrennen der *Substantia alba* im Frontalhirn durch einen periorbitalen Zugang. Der Begründer dieser Methode, der Portugiese António Egas Moniz, wurde dafür 1949 mit dem bis heute umstrittenen Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet, und die Methode fand bis in die 1950er Jahre erhebliche Verbreitung mit weltweit etwa 100.000 Eingriffen. Seit etwa 40 Jahren ist die Leukotomie aber – aus gutem Grund – obsolet (9-11).

Erst mit Einführung der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie durch die Antipsychotika der ersten Generation (zunächst Chlorpromazin, dann Haloperidol) kann man ernsthaft von einer „patientenzentrierten“ Behandlung sprechen.

Symptome und Diagnostik der Erkrankung

Die Schizophrenie ist durch produktive Symptome wie Wahnbildungen und Halluzinationen bei gleichzeitigem Realitätsverlust gekennzeichnet (12). Es handelt sich um eine komplexe Störung mit wechselhaften Symptomen, die teils akut, teils schleichend auftreten und mit einer Beeinträchtigung des Denkens, der Wahrnehmung und Realitätserfassung, der Gefühle, des Handelns und der Affekte verbunden sind (13). In der modifizierten deutschen Version der ICD-10 ist Schizophrenie als eine Krankheit charakterisiert, die sich durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmungen manifestiert (14).

Die Diagnose einer Schizophrenie basiert wesentlich auf den sehr unterschiedlichen psychopathologischen Symptomen, die nicht eindeutig pathognomonisch sind. Für die Diagnosestellung hat sich eine Einteilung nach Positiv- und Negativsymptomen etabliert. Dabei sind Wahn, Halluzinationen, Erregtheit, zerfahrenes und bizarres Denken unter den Positivsymptomen zu gruppieren (Tabelle 3-3, Funktionsbereiche 2-4). Zu den Negativsymptomen gehören Ausdrucksarmut, Affektverflachung, Sprachverarmung, Antriebsverlust und Apathie (Tabelle 3-3 Funktionsbereiche 5-7) (14, 15). Die Diagnose erfolgt durch psychopathologische Exploration, die Anamnese des Patienten und die Fremdanamnese der Angehörigen (15, 16).

Tabelle 3-3: Störungen psychischer Funktionen bei schizophrenen Erkrankungen

Funktionsbereich	Beispiele für Störungen
1 Kognitive Funktionen	Aufmerksamkeits-, Konzentrationsstörungen
2 Inhaltliches & formales Denken	Wahn, Gedankenabreißen oder Einschieben in den Gedankenfluss, Konkretismus, Assoziationslockerung
3 Ich-Funktionen	Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
4 Wahrnehmung	Halluzinationen (insbesondere kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen)
5 Intentionalität und Antrieb	Apathie
6 Psychomotorik	Haltungsstereotypen
7 Affektivität	Verflachter oder inadäquater Affekt, Depression, Anhedonie (hat sozialen Rückzug zur Folge)

Eigene Darstellung in Anlehnung an (16)

Mortalität und „Disease Burden“

An Schizophrenie Erkrankte haben eine stark reduzierte Lebensqualität sowie eine erhöhte Mortalität und Morbidität (17, 18). Die Belastung von Individuum und Gesellschaft durch die Schizophrenie ist erheblich: Die Gesamtmortalität der Patienten wird nach einem Meta-Review an insgesamt 1,7 Millionen Patienten und 250.000 Todesfällen (19) durch die Schizophrenie in einer ähnlichen Größenordnung beeinflusst wie durch starkes Rauchen (siehe Tabelle 3-4), wobei der Einfluss der Schizophrenie durch multivariate Testung hier adjustiert und damit unabhängig von der Tatsache war, dass schwerer Nikotinabusus bei Patienten mit Schizophrenie sehr häufig ist. Mittlerweile gilt die Mortalität in der klinischen Schizophrenieforschung auch als messbarer und zuverlässig validierter klinischer Endpunkt (20).

Tabelle 3-4: Erhöhung der Gesamt- und Suizidmortalität sowie Zahl verlorener Lebensjahre bei psychischen Erkrankungen und Substanzmissbrauch (19)

Diagnose (Beispiele)	Gesamtmortalität (95 %- Konfidenzintervall)	Suizidmortalität (95 %- Konfidenzintervall)	Verlorene Lebensjahre	
			Männer	Frauen
Opioidmissbrauch	14,7 (12,8-16,5)	13,5 (10,5-17,2)	9	17,3
Alkoholkrankheit	4,6 (2,7-7,7)	(k.A.)	17,1	10,8
Starkes Rauchen	2,6 (k.A.)	(k.A.)	8,7	7,6
Schizophrenie	2,5 (2,2-2,7)	12,9 (0,7-174,3)	15	12
Depression	1,6 (1,6-1,7)	19,7 (12,2-32,0)	(k.A.)	
Bipolare Störung	2,2	17,1 (9,8-29,5)	9-14	9-12

k.A. = keine Angabe

Die erhöhte Mortalität ist dabei keine Folge der Schizophrenie als solche, sondern der häufig vorhandenen, typischen Begleiterkrankungen. In erster Linie gelten dabei folgende Krankheiten als maßgeblich (20-22):

- *Diabetes mellitus* Typ 2 und metabolisches Syndrom
- HIV-Infektion und andere sexuell übertragbare Erkrankungen
- Kardiovaskuläre Erkrankungen

Weitere Faktoren, die zur erhöhten Mortalität von Patienten mit Schizophrenie beitragen, sind Suizidalität, Substanzmissbrauch, Nikotinabusus, Bewegungsmangel und Fehlernährung (20-27). Die Prävalenz des prognostisch besonders bedeutsamen metabolischen Syndroms liegt dabei bei Patienten mit Schizophrenie je nach Altersgruppe und Klassifikationssystem 2- bis 4-mal so hoch wie bei Nicht-Schizophrenen (Abbildung 1). Obwohl die Suizidrate bei an Schizophrenie erkrankten Menschen um etwa das Zehnfache erhöht ist, ist die um mindestens zehn Jahre verminderte Lebenserwartung der Erkrankten vor allem auf eine deutlich erhöhte kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität zurückzuführen (siehe Abbildung 1, Tabelle 3-4, Seite 19).

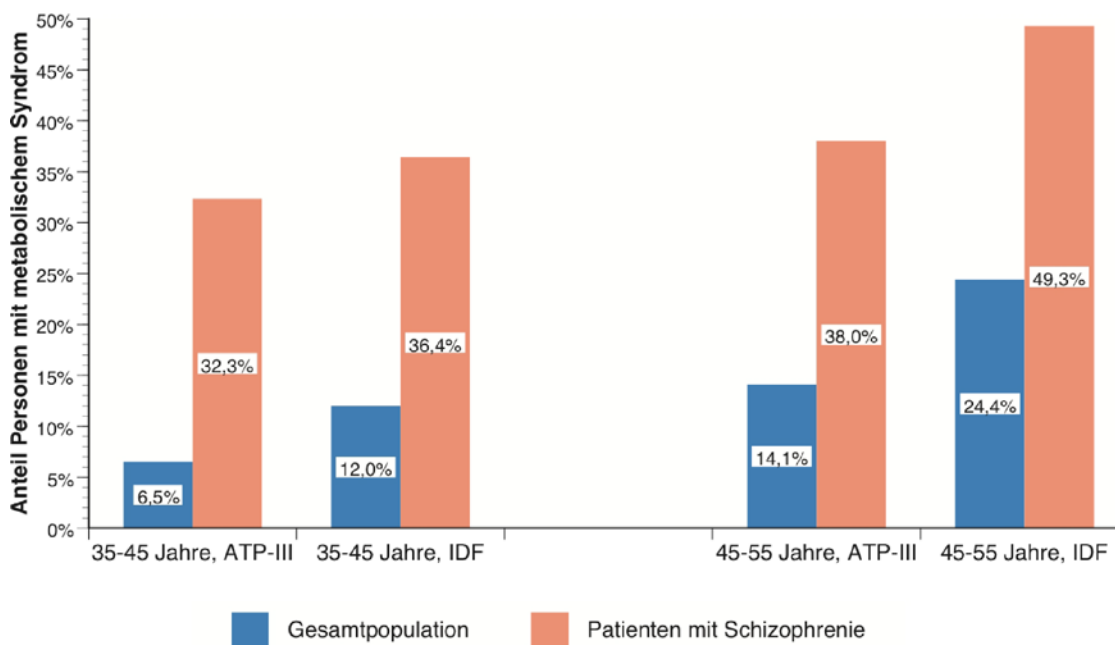


Abbildung 1: Anteil von Personen mit metabolischem Syndrom gemäß ATP-III- bzw. IDF-Kriterien (28, 29); Zahlenwerte gemäß (25)

Die Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Risikofaktoren durch die Schizophrenie zeigt Tabelle 3-5 (25, 26, 30-36):

Tabelle 3-5: Mit der Schizophrenie assoziierte kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskulärer Risikofaktor	Prävalenz in der europäischen Gesamtbevölkerung	Prävalenz bei Patienten mit Schizophrenie	Relatives Risiko
Übergewicht (BMI > 30)	10-30 %	45-55 %	1,5-2
Rauchen	22 %	50-80 %	2-3
Diabetes	10 %	10-15 %	≤ 2
Hypertonus	33 %	19-58 %	≤ 3
Dyslipidämie	54 %	25-69 %	≤ 5
Metabolisches Syndrom	25 %	37-63 %	2-4

Die gezeigte Häufigkeit von Begleiterkrankungen bei Schizophrenie führt dazu, dass Antipsychotika häufig mit Medikationen unter internistischer Indikation kombiniert werden müssen; über die genannten Risikofaktoren hinaus leiden Patienten mit Schizophrenie z. B. auch gehäuft unter venerischen und anderen Infektionen, Parodontitis, HIV-Infektionen und Hepatitiden (21, 37); zudem kann z. B. Clozapin selbst ein Nierenversagen auslösen (38, 39). Insofern ist die Möglichkeit, ein Antipsychotikum mit Arzneimitteln zur Behandlung internistischer Begleiterkrankungen zu kombinieren, ein sehr bedeutsames Kriterium bei der Auswahl der Medikation. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, inwieweit das, bei Patienten mit Schizophrenie sehr verbreitete, Rauchen den Metabolismus des Antipsychotikums beeinflusst. Die Wechselwirkungen und Kontraindikationen der im vorliegenden Dossier bewerteten Antipsychotika sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen von Lurasidon, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin (40-44)

Kontraindikation/ Begleitmedikation	Lurasidon	Olanzapin	Risperidon	Quetiapin
Nierenfunktion	Leichte Einschränkung: Keine Dosisanpassung erforderlich Moderate/schwere Einschränkung: Dosisanpassung Terminale NI: Behandlung mit 18,5 mg/Tag unter Nutzenabwägung möglich	Bei NI niedrigere Anfangsdosis von 5mg/Tag	Anwendung bei NI mit Vorsicht (Anfangs- und Folgedosis halbieren, langsamere Aufdosierung)	Keine Einschränkung Dosisanpassung nicht erforderlich
Leberfunktion	Leichte Einschränkung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Moderate/schwere Einschränkung: Dosisanpassung.	Bei mittelgradiger Leberinsuffizienz Anfangsdosis 5mg. Häufig Transaminasenerhöhung. Vorsicht bei Patienten mit manifesten Lebererkrankungen.	Anwendung bei Leberinsuffizienz mit Vorsicht (Anfangs- und Folgedosis halbieren, langsamere Aufdosierung).	Eingeschränkte Leberfunktion: Dosisanpassung erforderlich. Vorsichtige Anwendung.

Kontraindikation/ Begleitmedikation	Lurasidon	Olanzapin	Risperidon	Quetiapin
Hyperglykämie/ Diabetes	Geringe Risikoerhöhung.	Gelegentlich Auslösung einer Hyperglykämie bzw. Verschlechterung, wahrscheinlich bedingt durch vorherige Gewichtszunahme.	Gelegentlich Hyperglykämie/Diabetes und/oder Verschlechterung. Regelmäßige Kontrolle notwendig.	Häufig Erhöhung des Blutzuckerspiegels, gelegentlich Diabetes mellitus.
CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren	Ggf. Dosisanpassung bei leichten bis mäßigen CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren Kontraindikation: Stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren.	Keine Einschränkung der Anwendung.	Plasmaspiegelveränderungen durch z. B. Verapamil, Carbamazepin.	Kontraindikation: CYP3A4-Inhibitoren. Vorsicht mit CYP3A4-Induktoren.
Rauchen	Kein Einfluss auf die Pharmakokinetik.	Beschleunigter Metabolismus.	Kein Einfluss auf die Pharmakokinetik.	Kein Einfluss auf die Pharmakokinetik.
QTc-Intervall	In klinischen Studien keine bedeutsame EKG-Veränderung, dennoch Vorsicht bei Patienten mit kardialen Risiken und Kombination mit QT-verlängernden Substanzen.	Klinisch relevante QTc-Verlängerung (0,1-1 %). Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die das QTc-Intervall verlängern.	Gelegentlich QTc-Verlängerung. Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die das QTc-Intervall verlängern.	QTc-Verlängerung gelegentlich. Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die das QTc-Intervall verlängern.
Orthostatische Hypotonie	Überwachung von Patienten mit Anfälligkeit für Hypotonie. Vorsichtige Anwendung bei Patienten mit kardiovaskulären u. zerebrovaskulären Erkrankungen.	Gelegentlich bei älteren Patienten. Regelmäßige Blutdruckmessung bei Patienten über 65 Jahre.	Gelegentlich. Vorsicht bei bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen.	Häufig. Vorsicht bei bekannter kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung; Dosisanpassung.
CYP1A2-Inhibitoren oder -Induktoren	Keine Einschränkung der kombinierten Anwendung.	Induktion des Metabolismus durch Carbamazepin, Rauchen, Hemmung des Metabolismus durch z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxazin.	Keine Einschränkung der Anwendung.	Keine Einschränkung der Anwendung.

Kontraindikation/ Begleitmedikation	Lurasidon	Olanzapin	Risperidon	Quetiapin
Anticholinerge Wirkungen	Keine Einschränkung in der Anwendung und in Kombination mit anticholinergen Substanzen.	Vorsicht z. B. bei Patienten mit Prostatahypertrophie oder paralytischem Ileus, akute Absetzsymptome (0,01-0,1 %).	In der Regel keine Einschränkung der Anwendung und in Kombination mit anticholinergen Substanzen.	Keine Einschränkung der Anwendung.
Engwinkelglaukom	Keine Einschränkung der Anwendung	Kontraindikation	Selten Glaukom	In der Regel keine Einschränkung

Über die *somatische* Komorbidität und die Erhöhung der Mortalität hinaus wird das klinische Bild und das Krankheitsmanagement der Schizophrenie durch die *psychiatrische* Komorbidität erheblich kompliziert: Es gibt eine ausgeprägte Koprävalenz von Schizophrenie und post-traumatischen Belastungsstörungen (29 %), Panikattacken (25 %), Zwangsstörungen (25 %) und Angststörungen (15 %) (45). Ein weiterer wichtiger Komplex der Komorbidität ist der bei Schizophrenen ausgeprägte Substanzmissbrauch, hauptsächlich von Cannabis, Alkohol und Kokain (46, 47).

Mangelnde Therapieadhärenz ist in der Patientengruppe der Schizophreniekranken ein grundsätzliches Problem, welches durch die teilweise drastischen Nebenwirkungen der verfügbaren Therapieoptionen verstärkt wird. Auch in Bezug auf das Suizidrisiko ist die Therapieadhärenz wichtig: Eine Unterbrechung der antipsychotischen Medikation um mehr als 30 Tage vergrößert die Suizidrate gegenüber einer kontinuierlichen Medikation um mehr als das Dreifache (48).

Einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität und das Suizidrisiko von Patienten mit Schizophrenie hat weiterhin die objektiv vorhandene und/oder subjektiv erlebte Stigmatisierung (49-51). Die Patienten leiden an sozialer Isolation, verlieren an Selbstwertgefühl und zeigen häufiger ein kriminelles Verhalten, welches mit Drogenmissbrauch und Arbeitslosigkeit assoziiert ist. Durch die Erkrankung entstehen hohe indirekte Kosten durch Produktivitätsverlust, Behinderung, vorzeitigen Tod, Belastung der Angehörigen und Kriminalität (18).

Kosten der Schizophrenie

Insgesamt verursacht die Schizophrenie substanzielle direkte und indirekte Krankheitskosten. Diese setzen sich zusammen aus Kosten für die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, die Arzneimitteltherapie, häusliche Betreuung und privaten Ausgaben sowie der verlorenen Produktivität bei Patienten und Betreuungspersonen (52-54). Für die EU wurden die direkten und indirekten Krankheitskosten von psychotischen Erkrankungen im Jahr 2010 auf annähernd 100 Milliarden Euro geschätzt (55).

In Deutschland verursacht die Schizophrenie direkte Krankheitskosten von 14.000-18.000 € pro Patient und Jahr (56), und die durch die Schizophrenie verursachten Gesamtkosten wurden auf bis zu 9,2 Milliarden Euro bzw. 3,6 % der gesamten Gesundheitsausgaben geschätzt

(57). Dabei machen die Ausgaben für institutionelle Unterbringung und stationäre Behandlung – beides in der Regel Konsequenz einer erfolglosen bzw. unterbrochenen ambulanten medikamentösen Therapie – den mit Abstand größten Teil der direkten Krankheitskosten aus (58), und lediglich 4-5 % der Gesamtkosten entfallen auf Ausgaben für Arzneimittel (59). Dabei kann als gesichert gelten, dass klinisch stabile Patienten deutlich geringere Kosten verursachen als instabile (60).

Den hohen Folgekosten der Schizophrenie wird auch dadurch Rechnung getragen, dass diese Krankheit in der Krankheitsauswahl des BVA für das Ausgleichsjahr 2013 geführt ist (61, 62). Somit erhalten die Krankenkassen für kranke Versicherte Zuschläge, welche Folgekosten abdecken sollen, die mit dieser Krankheit verbundenen sind. Dabei ist eine stationäre Aufnahme aufgrund der Schizophrenie keine Voraussetzung für die Zahlung des Zuschlags. Vielmehr wird dadurch der chronische Verlauf der Erkrankung widerspiegelt, der neben den kostenintensiven Hospitalisierungen auch hohe Betreuungskosten in Tageskliniken und für psychotherapeutische Behandlungen umfasst. So sind laut Bekanntmachung zum Gesundheitsfond Nr. 16/2013 für 2014 monatliche Zuschläge für die Risikogruppe HMG054 (Schizophrenie) in Höhe von 388,63 Euro vorgesehen; d. h. 4.663,61 Euro jährlich (63).

Therapeutische Möglichkeiten

Alle derzeit verfügbaren Antipsychotika wirken auf die zentralnervösen Signaltransduktionsketten, indem sie an bestimmte Rezeptorpopulationen binden und dort die Wirkung der körpereigenen Signalmoleküle blockieren; deutlich überwiegend üben die Antipsychotika dort keine eigenen Wirkungen aus, wirken also als reine kompetitive Antagonisten. Ausnahmen sind diesbezüglich die Serotonin-5-HT₁-Rezeptoren, an denen einige Antipsychotika einen erwünschten agonistischen Effekt ausüben (ausgeprägt bei Aripiprazol und Lurasidon, weniger stark bei Clozapin, Quetiapin und Risperidon), sowie die Histamin-H₁-Rezeptoren; der Agonismus diverser *Second Generation Antipsychotic* (SGA) an diesem Rezeptor ist für die unerwünschten und teilweise therapielimitierenden metabolischen Effekte dieser Wirkstoffe (besonders ausgeprägt bei Clozapin, Olanzapin und Quetiapin) verantwortlich (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Die relativ vielfältige Rezeptorbindung ist in Zusammenhang mit der nicht vollständig geklärten Ätiopathogenese der Schizophrenie dafür verantwortlich, dass neben der erwünschten Hauptwirkung stets auch unerwünschte Effekte der Behandlung in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Die jeweilige Bedeutung dieser Haupt- und Nebenwirkungen der Antipsychotika steht dabei in einem engen Zusammenhang mit der Phase der Behandlung (3):

- In der Akutphase müssen vor allem Positiv- und intrusive Symptome kontrolliert und reduziert werden, und relevant bzw. limitierend sind in dieser Phase in erster Linie die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen.
- In der Langzeit-Rezidivprophylaxe dagegen müssen zur Reintegration und Rehabilitation der Patienten neben den Positiv- auch die Negativ und vor allem die kognitiven Symptome der Schizophrenie beherrscht werden; in dieser Phase spielen eher die „in-

ternistischen“ Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Diabetes mellitus/ metabolisches Syndrom, QTc-Verlängerung und Hyperprolaktinämie eine wesentliche Rolle.

Clozapin als erstes Antipsychotikum der zweiten Generation bot erstmals die Möglichkeit, auch die sogenannte Negativsymptomatik der Schizophrenie zu beeinflussen, hatte und hat aber erhebliche Nebenwirkungen (Agranulozytose, Gewichtszunahme, Entwicklung eines metabolischen Syndroms), die die therapeutische Anwendung limitieren können (64-66). Deshalb gibt es seit Einführung von Clozapin intensive Bemühungen, das Wirksamkeits- und vor allem auch das Nebenwirkungsprofil der Antipsychotika der zweiten Generation (SGA) zu optimieren.

Generell ist die vergleichende Beurteilung von SGA schwierig, da es aufgrund der weltweiten regulatorischen Anforderungen deutlich mehr placebokontrollierte als Head-to-Head-Studien gibt. Daher wird bei der Bewertung häufig auf Metaanalysen zurückgegriffen, wie sie zuletzt von *Leucht et al.* vorgelegt wurden (67). In Ermangelung ausreichend zahlreicher direkter Vergleiche sind solche Analysen zweifellos notwendig, ihre Ergebnisse müssen aber aus methodischen Gründen mit Vorsicht interpretiert werden, da die Brückenkomparatoren (i. d. R. Placebo) besonders bei Substanzen, zu denen nur wenige vergleichende Studien vorliegen, eine erhebliche Rolle spielen. Zudem erfolgt eine Gewichtung der Ergebnisse meist nur nach der Patientenzahl in den Studien, nicht aber nach deren methodischer Qualität (68). Insgesamt können damit Metaanalysen zwar Hinweise in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von Substanzen geben, erlauben aber in keinem Fall die Vorhersage der Reaktion eines bestimmten Patienten auf den einen oder anderen Wirkstoff.

Die letzten Neueinführungen im Anwendungsgebiet Schizophrenie in Deutschland waren die Zulassung von Aripiprazol (Abilify®) im Juni 2004 (69) sowie von Paliperidon (Invega®) im Juni 2007 (70). Dabei ist zu beachten, dass Paliperidon ein aktiver Metabolit von Risperidon ist und diesem weitgehend im Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil entspricht (71). Dieser relative „Stillstand“ in der Arzneitherapie der Schizophrenie ist keinesfalls dahingehend zu deuten, dass die gegenwärtig verfügbaren Präparate bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit keinen Verbesserungsbedarf haben. Vielmehr ist die Behandlungsrealität der Schizophrenie in vielfacher Hinsicht außerordentlich unbefriedigend, und es gibt deutlichen Raum für Verbesserungen hinsichtlich

- der Wirksamkeit,
- der Verträglichkeit im Hinblick auf typische, klassenspezifische Nebenwirkungen sowie
- der Adhärenz.

Die Behandlungsrealität verschafft sich nicht zuletzt Ausdruck in den im Vergleich zu anderen Anwendungsgebieten erheblich höheren Abbruchraten in der Schizophreniebehandlung. Sehr aufschlussreiche Ergebnisse dazu liefern unter anderem zwei große multizentrische Studien, in denen die Wirksamkeit von FGA und SGA untersucht wurde, nämlich die CATIE-

(*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) (72) und die EUFEST-Studie (*European First Episode Schizophrenia Trial*) (73), deren Resultate durch diverse weitere Studien unterstützt werden (74, 75).

In der CATIE-Studie an schwer chronisch Kranken lag die Rate von Therapieabbrüchen innerhalb der ersten 18 Monate der Therapie bei 1061/1432 Patienten (74,1 %), die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen hatten (72). In einer ähnlichen Größenordnung von 50-70 % wurden die Abbruchraten auch von anderen Autoren angegeben (74, 75). Sowohl in der CATIE-Studie (mit etwa 20 %) als auch in der Untersuchung von *McEvoy et al.* (mit ca. 10 %) wurde die mangelnde Verträglichkeit explizit nur bei einer Minderheit der Abbrüche als Ursache genannt; allerdings machte hier die „Entscheidung des Patienten“ jeweils die Mehrheit der Abbruchgründe aus. Es ist zu vermuten, dass mindestens ein Teil dieser Abbrüche aus Patientenentscheidung ebenfalls auf Nebenwirkungen zurückzuführen war; mittelbar wird dies dadurch bestätigt, dass in anderen Untersuchungen typischerweise um die 50 % der Therapieabbrüche auf Unverträglichkeitsreaktionen zurückzuführen waren (76, 77).

In der EUFEST-Studie erreichten zwar 46-67 % der Patienten einen Rückgang der Symptome um ≥ 50 %, aber nur etwa ein Drittel erzielte eine Remission (78); die Abbruchraten der Therapie innerhalb von 12 Monaten lag in dieser Studie bei 72 % für Haloperidol, 40 % für Amisulprid, 33 % für Olanzapin, 53 % für Quetiapin und 45 % für Ziprasidon (73). Gleichzeitig wurde in der EUFEST-Studie in einer entsprechend untersuchten Subgruppe ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Einstellung der Patienten zur Medikation einerseits und dem Abbrechen der bzw. dem Ansprechen auf die Behandlung andererseits gezeigt (79). Die Abbrüche standen weiterhin mit einer längeren, aber milder verlaufenen Erkrankung und dem Auftreten einer Akathisie in tendenziellem (nicht signifikantem) Zusammenhang.

Grundsätzlich ist bei der Bewertung von Angaben zur Adhärenz die notorische Unzuverlässigkeit der Schizophreniepatienten zu bedenken. Dabei sind nicht nur die Angaben von Patienten, sondern auch die Einschätzungen der Ärzte generell um erhebliche Größenordnungen zu optimistisch: Bei einer elektronischen Prüfung der Medikamentenentnahme aus dem Tablettenbehälter fanden *Byerly et al.* bei weniger als der Hälfte der Patienten, die von ihren Ärzten als voll adhärent eingeschätzt wurden, tatsächlich eine vollständige Entnahme der verschriebenen Medikation; dieser Anteil könnte möglicherweise sogar noch zu optimistisch geschätzt sein, da eine entnommene Tablette nicht zwingen auch *eingenommen* wird (80).

Insgesamt werden in klinischen Studien Rückfallraten bis zu 80 % berichtet, und die Nichteinnahme der Medikation durch den Patienten erhöht das Rückfallrisiko um das Fünffache (81). In prognostischer Hinsicht sind Rezidive außerordentlich ungünstig: Nach einer Untersuchung von *Lieberman et al.* beträgt die mittlere Dauer bis zum Erzielen einer Remission nach dem ersten Rezidiv 47 Tage, nach dem zweiten Rezidiv 77 Tage und nach dem dritten Rezidiv bereits 130 Tage (82). Bedenkt man, dass ein akuter psychotischer Schub derzeit im Mittel zu einem einmonatigen Krankenhausaufenthalt führt (siehe Tabelle 3-8, Seite 37), so verursacht er bereits direkte Krankheitskosten von ca. 6.000 € (berechnet aufgrund eines mittleren Tagespflegesatzes von ca. 200 € (83)). Einer der wichtigsten Faktoren zur Prävention von Rezidiven ist daher die kontinuierliche Einnahme der antipsychotischen Medikation (84).

Die eminente Bedeutung der Therapieabbrüche in der Psychiatrie belegt auch die Entwicklung und Anwendung von Depotformulierungen (sogenannten LAI-Zubereitungen) durch einige Hersteller; diese bringen allerdings deutlich höhere Therapiekosten mit sich (85-88). So zeigt die Analyse der IMS-Pharmascope-Daten vom Juli 2014, dass die Tagestherapiekosten der Depotformulierungen die durchschnittlichen Behandlungskosten mit oralen SGA um mehr als das 10-fache übersteigen. Dies dürfte einer der wichtigsten Gründe dafür sein, dass die Verordnungshäufigkeit der LAI in den letzten Jahren stagniert.

Durch die intramuskuläre Anwendung und die konstante Freisetzung des Wirkstoffs im Körper ist keine tägliche Tabletteneinnahme nötig. Somit kann der Patient die Therapie nicht selbstständig und verfrüht absetzen oder die Einnahme vergessen. Jedoch gibt es auch deutliche Nachteile dieses Therapieregimens, da auf Nebenwirkungen nicht kurzfristig reagiert werden kann und zudem viele Schizophreniepatienten diese Anwendungsform aufgrund der Einschränkung ihrer Selbstbestimmung ablehnen (89). Einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil haben die Depots in Studiensettings nach einer aktuellen Metaanalyse (90), und es gibt darüber hinaus auch keine vergleichenden Studien, in denen eine bessere Therapieadhärenz der Depotformulierungen unter Praxisbedingungen in der ambulanten Schizophreniebehandlung verlässlich nachgewiesen wird.

Die Ansprechraten auf die medikamentöse Schizophreniebehandlung sind relativ variabel: In der CATIE-Studie waren, je nach Wirkstoff, nur bis zu 6 % sogenannte „optimal responders“ (d. h. Patienten, bei denen überdurchschnittlich hohe Wirksamkeit und unterdurchschnittliche Unverträglichkeitsreaktionen auftraten) und bis zu 10 % „non-responders“ mit der umgekehrten Konstellation. Der deutlich überwiegende Anteil der Patienten zeigte ein teilweises Ansprechen auf die Behandlung, und die Wirksamkeit und Verträglichkeit variierten innerhalb und auch zwischen den einzelnen Wirkstoffgruppen erheblich (91).

Aufgrund dieser Untersuchung, aber auch nach der Bewertung zahlreicher anderer Autoren, gehört die Umstellung der Medikation bei Patienten, die eine gemilderte, aber nicht optimale Symptomatik und/oder mehr oder weniger ausgeprägte unerwünschte Wirkungen zeigen, zum therapeutischen Alltag in der Behandlung der Schizophrenie (92-97).

In einer kürzlich vorgestellten US-amerikanischen Studie wurde die Adhärenz zur Therapie mit verschiedenen atypischen Antipsychotika untersucht (98). Dabei wurden Krankenversicherungsdaten von Schizophreniepatienten retrospektiv ausgewertet und die Abbruchraten sowie Therapietreue und Einnahmeverhalten analysiert. Der Vorteil der amerikanischen Patientenpopulation ist, dass neben der Verfügbarkeit aller in Deutschland zugelassenen zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT), auch Lurasidon bereits seit einiger Zeit auf dem Markt erhältlich ist. Somit ist eine vergleichende Beobachtung der entsprechenden Parameter von Lurasidon und anderen atypischen Neuroleptika in der ärztlichen Routineversorgung möglich. Es zeigte sich, dass die mit Lurasidon behandelten Patienten eine signifikant längere, kontinuierliche Therapie erhielten, eine signifikant höhere Therapieadhärenz aufwiesen und signifikant geringere Abbruchraten hatten (98).

In einer aktuellen Studie zur Umstellung wurden insgesamt 240 Patienten von ihrer bestehenden Medikation (35,8 % mit „sedierenden“ [Olanzapin, Quetiapin], 64,2 % mit „nichtsedierenden“ [alle anderen SGA] Präparaten) auf Lurasidon (initial 40-80 mg/d, danach flexibel bis 120 mg/d) umgestellt; die Vormedikation wurde ausgeschlichen (50 % Dosisreduktion an Tag 7 [nach Einstellen des Lurasidon-*Steady State*], Absetzen nach der 2. Woche). In lediglich 19 Fällen (7,9 %) schlug die Umstellung fehl. Dabei gab es keinen signifikanten Zusammenhang mit der Art der Vormedikation (sedierend [11,6 %] vs. nichtsedierend 5,8 %). Es gab – in Übereinstimmung mit früher publizierten Ergebnissen – keinerlei Signale für negative Konsequenzen der Umstellung auf den Glukose-, Insulin-, Lipid- oder Prolaktinhaushalt; im Gegenteil zeigte sich eine Gewichtsreduktion und eine Normalisierung des Lipidstoffwechsels. Darüber hinaus fand sich nach der Umstellung eine statistisch signifikante und quantitativ relevante Besserung der Schizophrenie-Symptomatik (gemessen mit der „Positive and Negative Syndrome Scale“ [PANSS]) um etwa 10 % sowie eine Verbesserung der Lebensqualität und der kognitiven Funktionen (99-101). Insgesamt zeigte die vorliegende Literatur schlüssig, dass

- der weitaus größte Teil der „stabilen“ Patienten unter SGA-Medikation einen lediglich suboptimalen Status bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit ihrer Medikation aufweist;
- die antipsychotische Behandlung in der Mehrzahl abgebrochen wird;
- Therapieabbrüche für den weit überwiegenden Teil von Rückfällen und Hospitalisierungen von Schizophreniepatienten verantwortlich sind;
- die Folgekosten von Therapieabbrüchen und Rückfällen ein Vielfaches der Medikamentenkosten ausmachen;
- Umstellungen und Kombinationen der Medikation von einem auf ein (oder mehrere) andere(s) SGA praktikabel und häufig erfolgreich sind.
- insbesondere Lurasidon die kontinuierliche Medikamenteneinnahme fördern sowie die Abbruchraten senken kann, und somit in der Lage ist, zwei Risikofaktoren für Rückfälle und Hospitalisierung zu reduzieren

Es gibt derzeit keinerlei verlässliche Marker, die – für einen bestimmten Patienten oder populationsbasiert – die Vorhersage des Ansprechens auf eine Behandlung erlauben würden. Eine der entscheidenden Determinanten des Erfolgs jedweder Pharmakotherapie ist das Befolgen der ärztlichen Dosierungsanweisung durch den Patienten. Der therapeutische Bedarf würde somit idealerweise von einer Substanz erfüllt, die bezüglich der Wirksamkeit dem Olanzapin äquivalent oder überlegen ist, ohne aber dessen unerwünschte metabolische Effekte aufzuweisen.

Während die typischen Nebenwirkungen der einzelnen Atypika verhältnismäßig vorhersagbar sind (so z. B. die Gewichtszunahme und die metabolischen Effekte von Clozapin und Olan-

zapin bzw. der Eingriff in den Prolaktinhaushalt durch Risperidon/Paliperidon) (67, 102, 103), ist es derzeit nicht möglich, individuell verlässlich die Wirkung einer bestimmten Substanz vorherzusagen, und das klinische Bild eines Patienten gibt hier allenfalls sehr grobe Anhaltspunkte. Zum therapeutischen Alltag des Psychiaters gehört daher das Prinzip von „Versuch und Irrtum“, und oft genug ist die verfügbare Palette von Wirkstoffen ausgereizt, ohne dass für einen bestimmten Patienten eine wirksame und verträgliche Modalität gefunden werden konnte (104-108).

Diagnostik und Klassifikation

Differentialdiagnostisch müssen gemäß Leitlinien hirnorganische Veränderungen wie zum Beispiel Entzündungen, Tumore oder Traumata ausgeschlossen werden (109). Des Weiteren sollen Stoffwechselstörungen, hormonelle und medikamentös bedingte Störungen abgeklärt werden, sowie eine Untersuchung auf Drogenmissbrauch erfolgen.

Die Erkrankung kann mithilfe verschiedener Klassifikationssysteme beschrieben werden. Die von der WHO entwickelte „*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*“ (ICD) liegt für Deutschland in der derzeit gültigen 10. Version (ICD-10-GM; *German Modification*) vor (14, 110). Das von der *American Psychiatric Association* (APA) entwickelte „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“ (DSM) existiert neben der ICD-10 und ist auf psychische Erkrankungen beschränkt. Die 5. Fassung wurde im Mai 2013 als DSM-V veröffentlicht (111). Sowohl ICD-10 als auch DSM-V basieren primär auf einer beschreibenden, phänomenologischen Zuordnung der einzelnen Störungsbilder. Beide Systeme enthalten aufgrund der unklaren Ursachen der Schizophrenie keine ätiologischen Zuordnungen (13).

Zahlreiche andere Instrumente zur diagnostischen Erfassung und Klassifikation schizophrener Störungen wie die „*Research Diagnostic Criteria*“ (RDC), die St. Louis Kriterien oder die sog. Erstrangsymptome nach Kurt Schneider haben keine klinische Bedeutung. Die St. Louis Kriterien und die RDC waren wichtige Meilensteine der psychiatrischen Diagnostik und gelten als Ausgangspunkt für die Entwicklung der ICD-10 und des DSM-III und seiner Nachfolger (112). Die Schneiderschen Erstrangsymptome (FRS, engl. *First Rank Symptoms*) haben sich als diagnostisch unspezifisch erwiesen (113).

In Deutschland erfolgt die Kodierung der Schizophrenie auf Basis der ICD-10 (14, 110). Das DSM-V findet vorrangig in der Forschung Anwendung (17). Die ICD-10 unterscheidet neun Symptomgruppen (a) bis (i). Die Gruppen (a) bis (d) sind dabei von besonderer Bedeutung für die Diagnosestellung (114). Das System des DSM-V differenziert sechs Symptomgruppen (111). Gemäß der ICD-10 wird die Diagnose Schizophrenie gestellt, wenn für die Dauer von mindestens einem Monat mindestens eines der Symptome aus den Gruppen (a) bis (d) vorliegt oder mindestens zwei Symptome aus (e) bis (h) beobachtet werden (Tabelle 3-7) (115). Nach dem DSM-V wird eine Schizophrenie diagnostiziert, wenn Zeichen der Störung für mindestens sechs Monate vorlagen. Mindestens zwei Symptome aus Gruppe A müssen für die

Dauer mindestens eines Monats vorhanden sein. Eine gesicherte Diagnose kann nur gestellt werden, wenn mindestens eines der positiven Kernsymptome Wahn, Halluzinationen oder desorganisierte Sprechweise vorhanden sind (111). Gegenüber dem DSM-IV wurde im DSM-V die Einteilung in die klassischen fünf Subtypen (paranoid, desorganisiert, undifferenziert, residual, kataton) vollständig aufgegeben (111), während diese in der älteren ICD-10 noch aufrechterhalten werden (14, 114) (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Klassifikationssysteme zur Diagnosestellung der Schizophrenie

Klassifikations-system	ICD-10	DSM-V
Symptomgruppen	(a) Gedankenlautwerden, Gedanken-eingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung (b) Kontrollwahn, Beeinflussungs-wahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen (c) Kommentierende oder dialogische Stimmen (d) Anhaltender, kulturell unange-messener oder völlig unrealistischer Wahn (e) Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von flüchtigen Wahngedanken oder überwertigen Ideen (f) Gedankenabreißen oder Einschie-bungen in den Gedankenfluss, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt (g) Katatone Symptome wie Erre-gung, Haltungsstereotypien oder wächserne Biegsamkeit, Negativis-mus, Mutismus, Stupor (h) „Negative“ Symptome wie auffäl-lige Apathie, verflachte oder inadä-quate Affekte (i) Deutliche und konstante Verände-rung im persönlichen Verhalten (Inter-essensverlust, Ziellosigkeit, Müßig-keit, sozialer Rückzug)	A. Charakteristische Symptome 1. Wahn 2. Halluzinationen 3. Desorganisierte Sprechweise (häufiges Entgleisen, Zerfahrenheit) 4. Grob desorganisiertes oder katatones Verhalten 5. Negative Symptome, d. h. flacher Affekt, Alogie (Sprachverarmung) oder Willensschwäche B. Soziale/berufliche Leistungseinbußen Einer oder mehrere Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge sind seit Beginn der Störung deutlich unter dem früheren Niveau (bzw. bei Störung in der Kindheit/Adoleszenz wird das zu erwartende Niveau nicht erreicht) C. Dauer Die Störungen halten mindestens 6 Monate an. Dabei müssen floride Symptome über einen Monat vorhanden sein („A-Kriterien“). Prodromale und residuale Perioden können durch ausschließlich negative Symptome gekennzeichnet sein, A-Symptome können sich jedoch abgeschwächt manifestieren (seltsame Überzeugungen, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse) D. Ausschluss einer schizoaffektiven oder affektiven Störung Keine majore Depression und keine manische oder gemischte Episode sind zusammen mit den floriden Symptomen aufgetreten. Falls eine affektive Episode aufgetreten ist, war ihre Gesamtdauer im Verhältnis zu der floriden/residualen Phase nur kurz E. Ausschluss Substanzeinfluss/medizinische Krankheitsfaktoren Keine körperliche bzw. substanzinduzierte Ursache. F. Beziehung zu einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung Bei einer Vorgeschichte mit autistischer/tiefgreifender Entwicklungsstörung wird die Diagnose Schizophrenie nur dann gestellt, wenn einen Monat lang ausgeprägte Wahnphänomene oder Halluzinationen vorhanden sind
Diagnosestellung	Es liegen (> 1 Monat) mindestens eines der Symptome aus den Gruppen (a)-(d) oder mindestens zwei Symptome aus den Gruppen (e)- (h) vor	Es liegen Symptome der Störung ≥ 6 Monate vor, davon mindestens zwei aus Gruppe A. Eines der Kernsymptome Wahn, Halluzinationen oder desorganisierte Sprechweise sollte vorliegen.

Unterschiedene Untertypen nach Symptomkonstellation	F.20.0 Paranoide Schizophrenie F.20.1 Hebephrene Schizophrenie F.20.2 Katatone Schizophrenie F.20.3 Undifferenzierte Schizophrenie F.20.4 Postschizophrene Depression F.20.5 Schizophrenes Residuum F.20.6 Schizophrenia Simplex F.20.8 Sonstige Schizophrenie F.20.9 Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	Keine Subtypisierung mehr (Katatonie ist nur noch ein unspezifischer „Specifier“)
--	---	---

Ursachen

Bei der Entstehung der Schizophrenie (da es sich um eine heterogene Gruppe von Störungen handelt, spricht man heute besser von Schizophrenien oder schizophrenen Störungen) spielt eine Kombination aus genetischen, neurobiologischen, psychologischen und sozialen Faktoren eine Rolle (116). Als das meist-akzeptierte Erklärungsmodell in der Literatur wird das „Vulnerabilität-Stress-Coping-Modell“ angesehen, welches neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren berücksichtigt. Das Modell geht dabei von einer individuellen, permanent vorhandenen Vulnerabilität (im Sinne einer angeborenen Disposition für die Manifestation einer Schizophrenie) aus. Durch exogene oder endogene Stressoren biologischer und psychosozialer Natur kann dies zu einer Situation führen, in welcher die betreffende Person über keine bewährten Bewältigungsstrategien („Coping“) mehr verfügt und es somit zum Ausbruch der Krankheit kommt (117). Rössler *et. al.* sprechen von einer Wechselbeziehung zwischen Genetik und Umwelt bei Genese und Verlauf der Erkrankung. Schizophrenie beginne vermutlich bereits pränatal, hinterlasse erste Spuren in der kognitiven, sozialen und motorischen Entwicklung während der Kindheit, um sich im späteren Verlauf zur Schizophrenie zu entwickeln. Multiple Risiko-Gene interagieren mit Umweltfaktoren wie fetaler Hypoxie, Jahreszeit der Geburt, Situation im Elternhaus, städtischem Leben sowie alltäglichem Stress und können somit die Erkrankung auslösen (18).

Genetische Faktoren tragen dabei mit etwa 80 % zur Krankheitsdisposition bei und können somit als einer der wichtigsten Gründe für die Entstehung der Krankheit gesehen werden (118). Adoptions-, Zwillings-, und Familienstudien konnten bei eineiigen Zwillingen eine Übereinstimmung von 60-70 % für das Vorliegen von Schizophrenie zeigen. Bei zweieiigen Zwillingen unterscheidet sich die Übereinstimmungsrate nicht von der von unterschiedlich alten Geschwistern (119, 120). Da die Übereinstimmung bei eineiigen Zwillingen nicht 100 % beträgt, ist davon auszugehen, dass für die Entstehung der Erkrankung, wie bereits eingangs erwähnt, noch weitere Faktoren verantwortlich sind. Studien zur Hirnmorphologie zeigen bei an Schizophrenie Erkrankten Veränderungen im Gehirn, wie erweiterte Hirnkammern oder Hirnsubstanzminderungen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Veränderungen in der frühen Entwicklungsphase entstehen und eine normale Entwicklung behindern (121, 122).

Neben biologischen Komponenten werden unter anderem auch psycho-soziale Faktoren für die Entstehung von Schizophrenie als relevant angesehen. Dabei können Stressfaktoren, wie eine dauerhafte Überforderung in Schule und Beruf, emotional belastende zwischenmenschliche Beziehungen, oder traumatische Erlebnisse bei vorhandener Vulnerabilität zum Ausbruch der Schizophrenie führen (123, 124). Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang z. B. posttraumatische Störungen nach Kriegserlebnissen, aber auch Migrationssituationen und zahlreiche andere psychosoziale Stressoren (125-130). Neben den genannten Auslösern einer Schizophrenie kann auch Drogenkonsum, in Verbindung mit vorliegender Vulnerabilität, den Ausbruch der Krankheit begünstigen. Dabei sind vor allem Kokain, LSD und Cannabis als Gefahrenfaktoren zu nennen. Studien in Bezug auf Cannabiskonsum haben gezeigt, dass Personen mit Schizophrenie wahrscheinlicher Cannabis konsumieren oder konsumiert haben (131-133); auf individueller Basis geht man heute davon aus, dass ein Cannabiskonsum das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, in etwa verdoppelt, und insgesamt dürfte die Elimination des Cannabiskonsums zu einer Reduktion der Schizophrenieinzidenz um etwa 8 % führen (134).

Basierend auf der heute vorliegenden Evidenz ist ein multidimensionales Entstehungskonzept der Schizophrenie anerkannt; es gibt keinen einzelnen Faktor, der eine notwendige oder hinreichende Voraussetzung für die Entstehung einer Schizophrenie darstellt und sich daher als Ansatzpunkt einer kausal orientierten Therapie anbieten würde.

Verlauf

Die Krankheit tritt erstmals überwiegend im Alter von 15-30 Jahren auf; die Erstmanifestation tritt bei männlichen Patienten mit 15-24 Jahren typischerweise etwas früher auf als bei weiblichen mit 15 bis 29 Jahren; dies wird, ebenso wie ein zweiter menopausaler Erkrankungsgipfel bei Frauen, einer Schutzwirkung des Östrogens gegenüber der Manifestation der Schizophrenie zugeschrieben (116). Nur in seltenen Fällen beginnt die Schizophrenie vor der Pubertät bzw. nach dem 50. Lebensjahr (135, 136).

In eine Langzeitstudie von Ciompi wurde in 50 % der Fälle ein akuter Ausbruch der Schizophrenie beschrieben, während in der anderen Hälfte vor Ausbruch der Erkrankung Prodromalsymptome vorausgehen (137). Nach neueren Untersuchungen dagegen geht der Manifestation der Schizophrenie bei 75 % der Patienten eine etwa einjährige Phase voraus, in der Prodromalsymptome zu beobachten sind (138, 139). Diese treten mitunter flüchtig auf, können in den meisten Fällen jedoch über mehrere Jahre andauern. Die Symptome reichen dabei von schwindendem Antrieb und Motivation in Schule oder Beruf, Störung von Konzentration und Aufmerksamkeit, Vernachlässigung der Körperhygiene, Angst und Misstrauen bis hin zu Ruhelosigkeit und Schlafstörungen. Die Prodromalsymptome werden nicht selten als pubertäre Krisen verkannt. Dies erhöht den Leidensdruck der Erkrankten bereits in einer sehr frühen Phase. Werden die Symptome vor Erstmanifestation bzw. Re-Manifestation erkannt, können durch eine Frühbehandlung Ersterkrankungen bzw. Rückfälle zum Teil vermieden werden (140). Bei der Erstmanifestation der Schizophrenie treten bei 70 % der Patienten ausschließlich Negativsymptome auf, bei 20 % Negativ- und Positivsymptome und bei 10 % ausschließlich Positivsymptome (141).

Nach Abklingen der Ersterkrankung ist der Verlauf der Schizophrenie unterschiedlich. Ein Teil der Erkrankten weist eine einzelne Krankheitsepisode auf und bleibt danach symptomfrei, deutlich häufiger ist dagegen ein episodischer Verlauf mit akuten psychotischen Schüben und zwischenzeitlichen (Teil-) Remissionen.

Bereits in den 1970er Jahren wurde in mehreren großen europäischen Langzeitstudien ein „Drei-Phasen-Verlaufsmodell“ beschrieben, das von einer Phase der initialen Verschlechterung, einer Stabilisierungsphase und einer Besserung der Erkrankung ausgeht (142). Der Patient kann zwischen den einzelnen Krankheitsepisoden symptomfrei bleiben, er kann aber auch in ein chronisches Stadium mit negativen Symptomen eintreten (schizophrenes Residuum). In diesem Fall hinterlassen die Episoden bleibende und zunehmende Veränderungen der Persönlichkeit (143).

Der Verlauf der Schizophrenie wird in Deutschland nach ICD-10 GM klassifiziert. Nach dieser Definition kann der Verlauf der Schizophrenie episodisch, kontinuierlich mit zunehmenden oder stabilen Residuen sein oder es können eine oder mehrere Episoden mit vollständiger oder unvollständiger Remission auftreten (14). Abbildung 2 zeigt mögliche Verlaufsformen einer Schizophrenie.

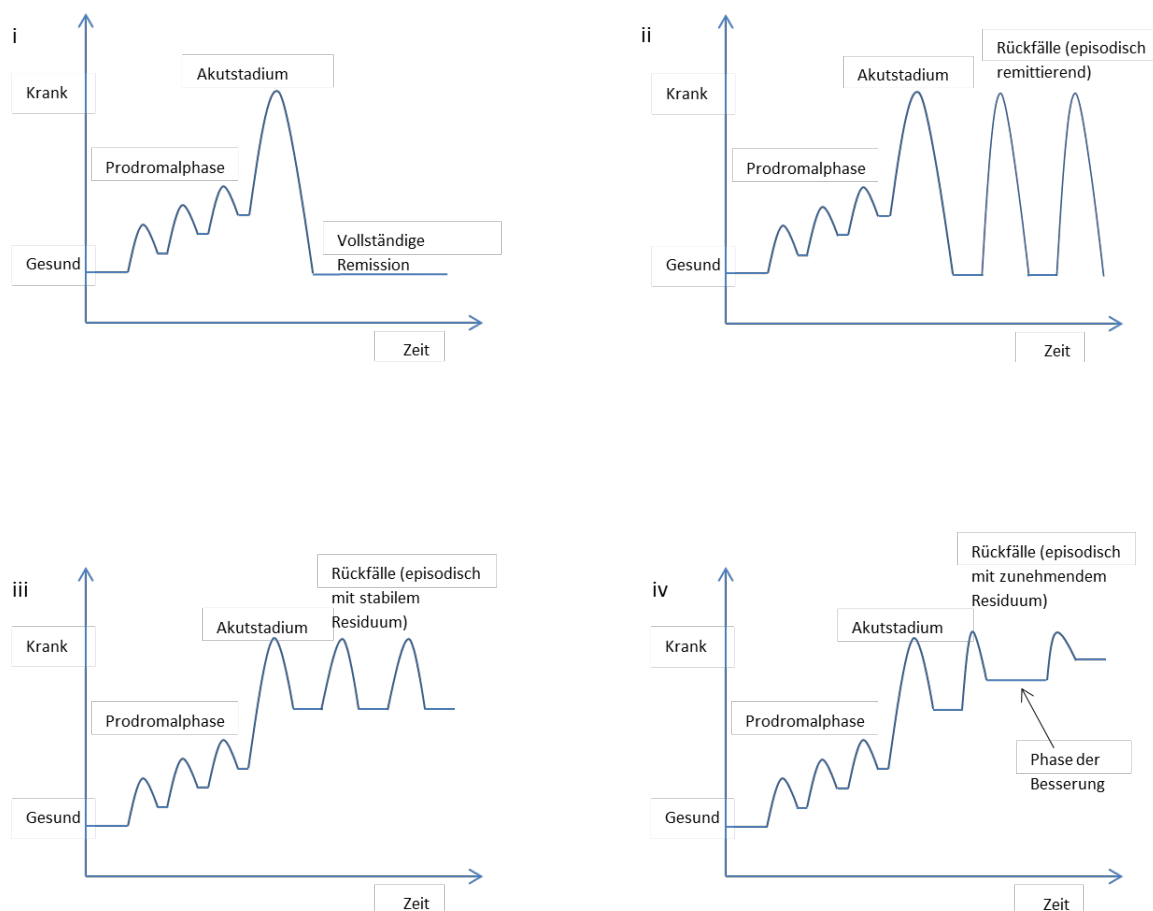


Abbildung 2: Beispiele zum zeitlichen Verlauf einer schizophrenen Erkrankung und ihre Häufigkeit; eigene Darstellung nach (140)

i) akute Episode ohne bleibende psychosoziale Beeinträchtigungen, ii) mehrere akute Episoden ohne bleibende psychosoziale Beeinträchtigungen zwischen den Episoden, iii) mehrere Episoden mit persistierenden psychosozialen Beeinträchtigungen zwischen den Episoden, iv) mehrere Episoden mit zunehmenden psychosozialen Beeinträchtigungen nach jeder Episode

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Literatur wurde lange Zeit von einer Gleichverteilung zwischen den Geschlechtern bei Neuerkrankungen ausgegangen. *Aleman et al.* extrahierten die geschlechterspezifischen Inzidenzraten von 38 Studien. Die durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass Männer ein etwas höheres Neuerkrankungsrisiko von 1,4:1 aufweisen (144). Dies wurde auch von *McGrath et al.* bestätigt (145, 146).

Weitere Unterschiede zwischen den Geschlechtern lassen sich in Bezug auf das Ersterkrankungsalter und die Verlaufsformen der Schizophrenie feststellen. So sind Männer bei Erstmanifestation im Durchschnitt 3-4 Jahre jünger als Frauen. Bei Männern zeigt sich ein Ersterkrankungsgipfel zwischen 20-25 Jahren, bei Frauen erst zwischen 25-35 Jahren (116, 138, 147, 148). Bei Erkrankung in jungen Jahren weisen Männer im Vergleich zu Frauen oft die ungünstigeren Krankheitsverlaufsformen auf. In der Altersgruppe der 45-50-Jährigen dreht sich das Erkrankungsverhältnis zwischen den Geschlechtern um und Frauen weisen in diesem Alter ungünstigere Verlaufsformen auf (138, 148, 149). Ausgehend von den gehäuften Erkrankungen von Frauen in der Menopause wird eine Schutzwirkung durch Östrogene vermutet. Die Empfindlichkeit der Dopamin-Rezeptoren, die eine Rolle in Bezug auf das schizophrene Krankheitsgeschehen spielen, wird durch Östrogenkonzentrationen moduliert. Mit dem Abfall der weiblichen Östrogenkonzentrationen in der Menopause wird der zweite Erkrankungsgipfel bei Frauen in diesem Alter erklärt (116, 138).

Definition der Zielpopulation

Lurasidon (Latuda[®]) ist gemäß Fachinformation zugelassen für die Behandlung der Schizophrenie für Erwachsene ab 18 Jahren (40). Demgemäß wird als Zielpopulation Erwachsene ab 18 Jahre mit Schizophrenie gewählt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Schizophrenie ist in den allermeisten Fällen eine chronische Erkrankung, die mit erheblichen Beeinträchtigungen der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung einhergeht. Der Krankheitsverlauf ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Häufig kommt es zu rezidivierenden psychotischen Episoden, die entweder vollständig remittieren können oder aber eine anhaltende, den Patienten beeinträchtigende Restsymptomatik hinterlassen. Ziel der Schizophrenie-Therapie ist es daher, mit einem umfassenden, multimodalen und interdisziplinären Ansatz die Häufigkeit, Dauer und Intensität der psychotischen Episoden und somit die Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Zudem sollen die psychosoziale Funktion, die Unabhängigkeit und die Lebensqualität des Patienten verbessert werden (12, 109). In der deutschen S3-Leitlinie ist ein klar patientenzentriertes Behandlungsziel definiert (109): „*Behandlungsziel ist der*

- *von Krankheitssymptomen weitgehend freie,*
- *zu selbstbestimmter Lebensführung fähige,*
- *therapeutische Maßnahmen in Kenntnis von Nutzen und Risiken abwägende Patient.“*

Die aktuelle Leitlinien der „*Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde*“ (DGPPN) sowie der „*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*“ (WFSBP) empfehlen die Erstellung eines patientenindividuellen Gesamtbehandlungsplans, in dem die spezifischen Modalitäten, die Ziele und der Ablauf der Behandlung festgelegt werden (109, 150, 151).

Grundlage für ein erfolgreiches Krankheitsmanagement der Schizophrenie ist die Herstellung einer therapeutischen Allianz zwischen Patient, Betreuungspersonen und Behandler(in) (152, 153), in deren Rahmen Krankheitseinsicht hergestellt und möglichst einvernehmlich und unter Kenntnis und Reflektion aller wichtigen Haupt- und Nebenwirkungen ein Behandlungskonzept festgelegt wird.

Fehlende Krankheitseinsicht ist ein typisches und häufiges Merkmal der Schizophrenie (154, 155), und insbesondere die Positivsymptomatik kann von Patienten im Sinne eines primären Krankheitsgewinns als positiv bewertet werden, was signifikante Widerstände gegen die Behandlung aufwerfen kann (156). Zudem kann aber auch eine grundsätzlich negative Einstellung von Patient(in) und Umfeld gegenüber einer Psychopharmakotherapie der erfolgreichen Herstellung und Aufrechterhaltung der erforderlichen therapeutischen Allianz im Wege ste-

hen (157). Grundsätzlich ist die Einstellung von Patienten und Betreuungspersonen gegenüber der Behandlung aber meist positiv, und maßgeblich wird dieses beeinflusst durch die antipsychotische Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen (158-160).

Das Behandlungskonzept soll grundsätzlich interdisziplinär angelegt werden und drei Komponenten umfassen: Pharmakotherapie, psychotherapeutische Interventionen und Rehabilitation (18). Durch die systematische Implementierung dieses interdisziplinären Modells – aber sicherlich auch durch höheren Wirtschaftlichkeitsdruck in den psychiatrischen Kliniken – wurde die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer für die Behandlung einer akuten psychotischen Episode in den letzten Dekaden signifikant gesenkt, sie ist aber mit aktuell 32,1 Tagen in Deutschland immer noch substantiell (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) für Deutschland, ICD10 F20 Schizophrenie (Quelle: (161))

	Jahr								
	2000	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Absolute Fallzahl									
insgesamt	91.209	95.697	94.534	94.175	92.906	92.675	88.911	89.460	88.927
männlich	51.408	55.763	55.181	54.816	54.118	54.428	52.255	52.737	52.689
weiblich	39.800	39.934	39.352	39.359	38.788	38.247	36.656	36.723	36.237
Durchschnittliche Verweildauer (in Tagen)	41,5	36,2	35,8	35,9	34,7	34,2	33,7	33,1	32,1

Die Anwendung des multimodalen Behandlungskonzepts führt in der Mehrzahl der Fälle dazu, dass die Symptomatik zumindest gemildert und die Lebensqualität und soziale Funktionsfähigkeit gesteigert werden; dieser Effekt ist aber von einer konsequenten Umsetzung der Therapieempfehlungen durch Patienten und/oder Angehörige bzw. Betreuungspersonen abhängig. Diese ist jedoch nur bei einem Teil der Patienten gegeben, so dass 40 bis über 70 % die medikamentöse Behandlung eigenmächtig absetzen (72, 162) und insgesamt nur 50-70 % der verordneten Dosis eingenommen werden (163, 164). Ein Hauptgrund für diese Non-Compliance gegenüber dem Therapiekonzept – sowie auch einer ablehnenden Haltung gegenüber der Psychopharmakotherapie insgesamt – sind Nebenwirkungen der Antipsychotika; dabei stehen bei den *First Generation Antipsychotics* (FGA) extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen und sexuelle Funktionsstörungen, bei den SGA dagegen vornehmlich die Gewichtszunahme im Vordergrund (16).

Die Pharmakotherapie zielt darauf ab, akute Symptome der Schizophrenie zu reduzieren bzw. zu eliminieren und zusätzlich über eine Verbesserung des Antriebs, der Affektivität und der

Kognition des Patienten überhaupt erst die Voraussetzungen zur Wahrnehmung der weiteren Behandlungskomponenten zu schaffen (12, 18). Psychotherapeutische Interventionen unterstützen den Patienten sowie die Angehörigen im Umgang mit der Erkrankung, bei der Bewältigung sozialer Probleme und der erfolgreichen Umsetzung rehabilitativer Maßnahmen. Als dritte, eher langfristig ausgerichtete Behandlungskomponente fördert die Rehabilitation die Patienten bei der Reintegration in die Gesellschaft und in das Berufsleben (18). Die Wahl der Medikation ist von der Phase und Schwere der Erkrankung sowie der individuellen Situation des Patienten abhängig und muss mögliche Beeinträchtigungen der Langzeitadhärenz durch Komplikationen oder Nebenwirkungen ebenso beachten wie potenzielle Suizidrisiken.

Neben Wahn und Halluzinationen stellen kognitive Beeinträchtigungen eine zentrale Dimension der Erkrankung dar. Kognitive Defizite haben bei an Schizophrenie erkrankten Patienten einen äußerst negativen Effekt auf die Lebensqualität sowie die soziale und berufliche Integration. Sie werden heute als maßgeblich die langfristige Prognose des Erkrankten bestimmende Krankheitsdimension betrachtet (165). Integrales Ziel der heutigen Therapie ist die effektive Beeinflussung aller Krankheitsdimensionen (Positiv- und Negativsymptome, affektive Störungen, kognitive Defizite), um dem Patienten langfristig wieder eine Teilnahme am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen.

Dieses Ziel kann auch in der modernen Pharmakotherapie der Schizophrenie nicht als vollständig zufriedenstellend erfüllt gelten; zum Einen sprechen nicht alle Patienten gleich gut auf die Behandlung mit einem bestimmten Medikament an, und zum anderen sind auch unter den verschiedenen SGA – die als Wirkstoffklasse erstmals die Behandlung der Negativsymptomatik erschlossen haben – die Effekte auf Negativsymptome und besonders Kognition sehr unterschiedlich stark ausgeprägt. Bezüglich dieser beiden Kriterien ist bis heute das Ansprechen auf verfügbare Medikamente häufig unbefriedigend und die Zahl der verfügbaren wirksamen Optionen begrenzt; eine allgemein akzeptierte standardisierte Vorgehensweise für die effektive Beherrschung von Negativsymptomen und kognitiven Störungen bei der Schizophrenie steht daher aktuell noch aus (166-168). Dieses Defizit ist umso bedenklicher, als gerade die Negativsymptome und Kognitionsstörungen der Bewältigung der sozialen Aspekte der Krankheit und der Reintegration des Schizophrenen in die Alltagswelt im Wege stehen (169).

Neben der Wirksamkeit stellt das Nebenwirkungsprofil ein Hauptkriterium für die Wahl der Therapie dar, insbesondere bei vergleichbarer Wirksamkeit von Substanzen. In der Indikation Schizophrenie sind Art und Schweregrad der unerwünschten Arzneimittelwirkungen besonders entscheidend, da Antipsychotika grundsätzlich das Potenzial für erhebliche Nebenwirkungen bergen und, da die medikamentöse Therapie schizophrener Störungen grundsätzlich auf Langfristigkeit angelegt ist, diese als Determinante der Lebensqualität des Patienten mit zunehmender Therapiedauer immer bedeutsamer werden. Bei durchschnittlich etwa 50 % der Schizophrenie-Patienten resultieren Nebenwirkungen in einer mangelnden Therapieadhärenz und insbesondere bei Ersterkrankten sind die Abbruchraten der Therapien hoch (76, 77). *Di-bonaventura et al.* beschrieben eine starke Korrelation zwischen Nebenwirkungen, insbesondere einer medikamentös induzierten Gewichtszunahme, und mangelnder Adhärenz bis zum Abbruch der Therapie (170).

Der Abbruch der Behandlung durch den Patienten hat über das reine Rezidiv der schizophrenen Symptomatik hinaus außerordentlich weitreichende Konsequenzen: Die Wiederaufnahme in die stationäre Behandlung erfolgt nicht selten unfreiwillig (und in knapp 40 % der Fälle wegen einer „deutlichen Fremdgefährdung“) (171); dies kann die Stigmatisierung des Patienten verstärken und die wichtige „therapeutische Allianz“ zwischen Patient und Psychiater untergraben (172). Ein wichtiger empirisch belegter Risikofaktor für Zwangseinweisungen ist dabei die Non-Compliance bezüglich der antipsychotischen Medikation (173).

Die grundsätzlichen Therapieziele sind damit die gleichzeitige Besserung von Positiv- und Negativsymptomatik sowie kognitiver Defizite bei konstant guter Verträglichkeit. Erst das gemeinsame Erreichen dieser Ziele wird im Resultat eine langfristige Therapieadhärenz und damit eine dauerhafte Stabilisierung der schizophrenen Patienten – mit entsprechend drastischer Reduktion der direkten und indirekten Krankheitskosten ermöglichen.

Aktuelle Behandlungssituation

Obwohl sich die Pharmakotherapie über die letzten Jahrzehnte weiterentwickelt hat, hat sich die Behandlungsstrategie der Schizophrenie – Pharmakotherapie plus Psychotherapie und ggf. Rehabilitation – nicht grundlegend verändert (16, 109, 174). Die Patienten erleben trotz der Therapien soziale Krisen und schwere psychische Beeinträchtigungen, verbunden mit erkrankungsbedingten oder durch Arzneimittel ausgelösten Beschwerden. Psychotherapeutische Interventionen sollen den Patienten mit Wissen und Fähigkeiten zur Bewältigung der Erkrankung unterstützen. Dabei kommen z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren, Psychoedukation, Familienintervention, Training sozialer Fertigkeiten und kognitive Remediation zur Anwendung. Die Vielzahl an etablierten oder neu eingeführten kognitiven und psychotherapeutischen Behandlungsansätzen wird allerdings weiterhin nur als komplementär zur grundlegenden medikamentösen Therapie angesehen (175-179).

Antipsychotika bilden seit mehr als 50 Jahren die Basis der Schizophrenie-Behandlung (77, 109, 150, 151, 180). Grundsätzlich werden Antipsychotika in klassische (oder typische) Antipsychotika (auch Antipsychotika der ersten Generation) und die neueren sog. „atypischen“ Antipsychotika (auch Antipsychotika der zweiten Generation) eingeteilt. Atypische Antipsychotika mit ihrem Prototypen Clozapin unterscheiden sich von klassischen Substanzen zunächst durch das geringere Risiko für die Auslösung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen. Daneben schreibt man ihnen eine bessere Wirkung gegen Negativ- und affektive Symptome zu. Die beiden Gruppen lassen sich jedoch nicht – weder hinsichtlich ihres pharmakologischen Profils noch hinsichtlich ihrer klinischen Wirkungen – scharf trennen (181). Wegen ihrer insgesamt besseren Verträglichkeit, vor allem hinsichtlich der geringeren Inzidenz von EPS, und hier insbesondere der gefürchteten, oft irreversiblen Spätdyskinesien, gelten atypische Antipsychotika dennoch seit etwa 20 Jahren als Therapie der ersten Wahl bei Schizophrenien (73). Klassische Antipsychotika sollen hingegen heute nur noch bei mangelnder Wirksamkeit atypischer Antipsychotika verabreicht werden (109, 110, 150, 151).

Insbesondere im Hinblick auf die Behandlung der Negativsymptomatik, welche häufig auch nach Remission der Positivsymptomatik zumindest teilweise persistiert, besteht weiter konkreter therapeutischer Bedarf. Klassische Antipsychotika zeigen keine oder nur geringe Wirksamkeit gegen primäre Negativsymptome und sind daher für Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik grundsätzlich wenig geeignet (182). Die Wirksamkeit atypischer Antipsychotika auf die Negativsymptomatik wurde nur in wenigen Studien vergleichend untersucht (182). *Leucht et al.* berechneten in einer Metaanalyse eine bessere Wirksamkeit für Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon, während Aripiprazol, Quetiapin, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin nur mit den typischen Antipsychotika vergleichbare oder schlechtere Ergebnisse erbrachten (183).

Klassische Antipsychotika haben zudem keine oder nur geringe Wirksamkeit gegen die mit Schizophrenien assoziierten kognitiven Beeinträchtigungen (184). *Mishara und Goldberg* analysierten 34 Studien klassischer Antipsychotika und zeigten, dass im Vergleich zu Placebo lediglich eine leichte Verbesserung kognitiver Symptome erreicht werden konnte (185). In einer weiteren Metaanalyse über 14 randomisierte kontrollierte Studien atypischer und klassischer Antipsychotika konnte eine Überlegenheit der Antipsychotika der zweiten Generation hinsichtlich der Verbesserung der kognitiven Funktionen, insbesondere der Lernfähigkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit, gezeigt werden (186). Allerdings wird die Eindeutigkeit dieser Überlegenheit kontrovers diskutiert (174). So waren in der großen „*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*“ (CATIE)-Studie die beiden atypischen Antipsychotika Olanzapin und Risperidon der klassischen Substanz Perphenazin hinsichtlich der Verbesserung kognitiver Defizite nach 18 Monaten Beobachtungsdauer sogar signifikant unterlegen (187); auf die methodischen Einwände gegen die Ergebnisse dieser Studie – u. a. auch das erstaunlich positive Abschneiden der FGA – wurde allerdings weiter oben schon verwiesen. Alle untersuchten Substanzen hatten dabei quantitativ nur geringfügige Effekte. Kognitive Störungen gelten daher heute als eine Krankheitsdimension mit besonders großem Forschungsbedarf.

In den derzeit vorliegenden vergleichenden Wirksamkeitsanalysen atypischer Antipsychotika findet sich keine methodisch ausreichend validierte und eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Substanz gegenüber den anderen, was sich auch in den generellen Empfehlungen der Leitlinien ausdrückt. Grundsätzlich kann global aus statistischer Sicht eine vergleichbare Wirksamkeit der verschiedenen SGA nicht widerlegt werden, was insbesondere für die neueren Substanzen gilt (188); es gibt aber in einzelnen Untersuchungen durchaus bemerkenswerte Unterschiede, und das unterschiedliche Ansprechen verschiedener Patienten auf die verfügbaren Substanzen gilt als allgemein anerkannt. Aus dieser Tatsache leitet sich das Erfordernis einer individualisierten Behandlung der Schizophrenie her. Als Ausnahme gilt Clozapin, das als Reservetherapeutikum bei Therapieresistenz eine allen anderen verfügbaren Substanzen überlegene Wirksamkeit hat. Wegen erheblicher unerwünschter Wirkungen, vor allem aber wegen des hohen Agranulozytoserisikos, kommt Clozapin in der Regel jedoch nur zur Anwendung, wenn alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind (189). Diese Option kommt allerdings, obwohl sie in allen gültigen Leitlinien vorgesehen ist, heute nicht ausreichend regelmäßig zur Anwendung (190).

Aufgrund verschiedener Rezeptoreigenschaften weisen die unterschiedlichen Antipsychotika eine hohe Variabilität in ihren Nebenwirkungsprofilen auf (191). Typisch sind Nebenwirkungen, welche häufig Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben, wie zum Teil massive Gewichtszunahme, Erhöhung der Serum-Prolaktinkonzentrationen, EPS, Sedierung und metabolische wie kardiovaskuläre Folgeerscheinungen. Durch den Einsatz von atypischen Antipsychotika konnte aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils und der besseren Verträglichkeit die durchschnittliche Adhärenz im Vergleich zu den klassischen Substanzen zwar gesteigert werden (z. B. 73), trotzdem besteht weiterhin ein erheblicher Verbesserungsbedarf in der Vermeidung von Nebenwirkungen. Daher betonen *Tandon et al.*, dass ein unverändert starkes Interesse an besseren Antipsychotika der zweiten Generation besteht, bei denen die Wirksamkeit insbesondere mit weniger unerwünschten Wirkungen verbunden ist (174).

Besonders belastend wird von vielen Patienten die mit einer Behandlung mit Antipsychotika sehr häufig verbundene Gewichtszunahme empfunden (192, 193), welche unter Olanzapin exzessive Ausmaße von 30 kg und mehr erreichen kann (194, 195). Auch *Lieberman et al.* wiesen in ihrer Studie eine besonders hohe Gewichtszunahme bei Einnahme von Olanzapin nach. Im Vergleich mit den weiteren untersuchten atypischen Antipsychotika Perphenazin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon nahmen Patienten bei Einnahme von Olanzapin im Durchschnitt 0,9 kg pro Monat zu (72). In beiden genannten Studien konnte auch für Quetiapin und Risperidon eine Zunahme des Gewichts nachgewiesen werden (72, 183). Zum selben Ergebnis kamen *Rummel-Kluge et al.* (196, 197). *Leucht et al.* berichteten in mehreren Metaanalysen von Antipsychotika der ersten und der zweiten Generation für sieben der neun atypischen Antipsychotika eine Zunahme des Gewichts, darunter Olanzapin, Quetiapin und Risperidon (67, 183). Unter Lurasidon zeigte sich dagegen in den bisher vorliegenden Untersuchungen keine oder allenfalls eine marginale Gewichtszunahme (67) (Abbildung 3).

Gewichtszunahme (Standard-Mittelwertdifferenz, 95%-KI)

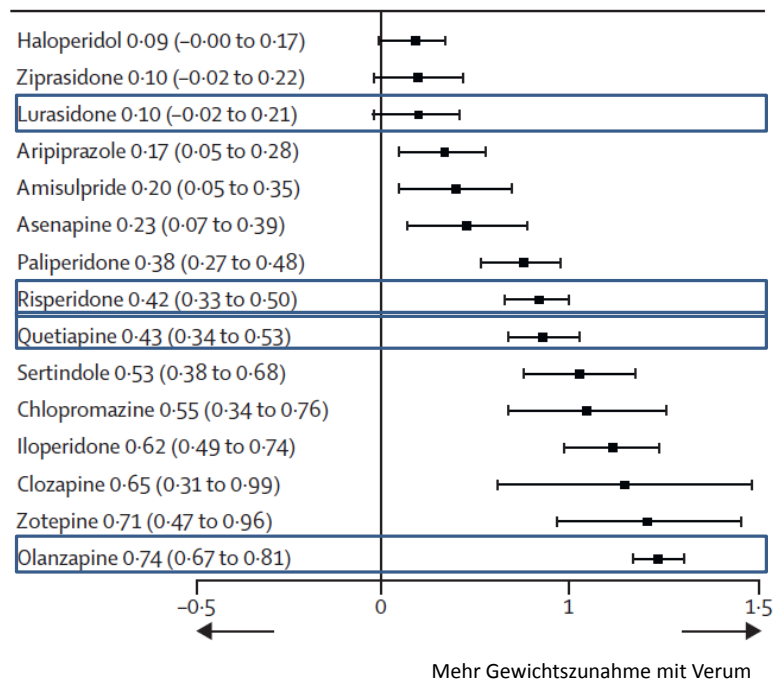


Abbildung 3: Gewichtszunahme nach Behandlung mit verschiedenen Antipsychotika. Abbildung mit angepasster Beschriftung und Hervorhebung der Wirkstoffe, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht; entnommen aus (67) (Figure 4, S. 955)

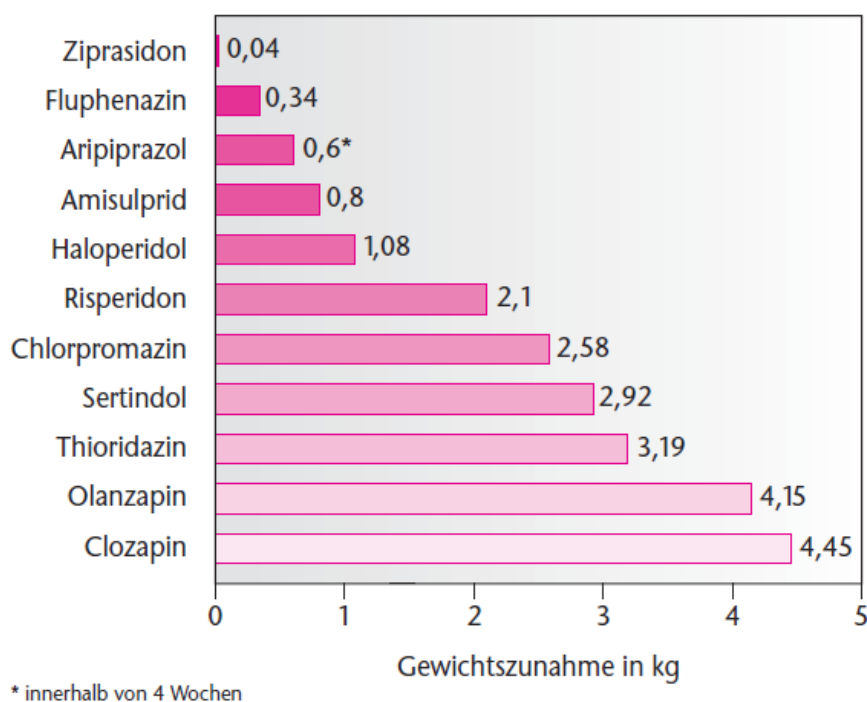


Abbildung 4: Metaanalyse über Gewichtszunahme nach 10 Wochen unter Antipsychotika nach (198) und (199); Abbildung aus (200)

Die Gewichtszunahme ist nicht nur *per se* im Hinblick auf die Adhärenz ein signifikantes Problem, sondern stellt darüber hinaus einen Risikofaktor zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms dar. Ein metabolisches Syndrom geht mit einem 5- bis 6-mal höheren Risiko für Diabetes mellitus und einem 3- bis 6-mal höheren Risiko für koronare Herzerkrankungen einher (201-203). Bestimmte atypische Antipsychotika fördern die Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Beispielsweise induziert Olanzapin eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von glykosyliertem Hämoglobin (HbA_{1c}), einem Langzeitindikator für überhöhte Blutzuckerkonzentrationen, von Gesamtcholesterin und der Triglyceride (72). Meyer *et al.* bestätigen dies: So konnte nach dreimonatiger Einnahme von Olanzapin ein signifikanter Anstieg des Anteils der Patienten festgestellt werden, die die Kriterien eines metabolischen Syndroms aufwiesen (204).

Eine Meta-Analyse von Rummel-Kluge *et al.* belegte neben der Gewichtszunahme auch eine Erhöhung der mittleren Cholesterin- und Glukosekonzentrationen nach Einnahme von Olanzapin (197). Das Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, war unter Olanzapin am höchsten, Quetiapin war mit einem moderat und Risperidon mit einem leicht erhöhten Risiko assoziiert (31, 193, 196). Gewichtszunahme und Adipositas erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung, begleitet von erhöhten Werten bei Gesamtcholesterin, Triglyceriden und HDL-Cholesterin.

Daumit *et al.* untersuchten das Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei Einnahme von Antipsychotika. Dabei griffen die Autoren auf die Patientendaten der CATIE-Studie zurück, um das Zehn-Jahres-Risiko für eine Manifestierung einer koronaren Herzerkrankung abzuschätzen. Die Unterschiede zwischen den verabreichten Antipsychotika in Bezug auf das Zehn-Jahres Risiko waren signifikant. Das Risiko war für die Einnahme von Olanzapin und Quetiapin am höchsten, bei Einnahme von Perphenazin, Risperidon und Ziprasidon nahm das Risiko ab. Besondere Risiken bestanden – medikationsspezifisch unterschiedlich beeinflusst – für Patienten mit einem Ausgangsrisiko für koronare Herzerkrankung von unter zehn Prozent und bei Teilnehmern über 49 Jahren (30).

Das Auftreten einer Hyperprolaktinämie ist ein weiterer unter einer Antipsychotika-Therapie häufig auftretender unerwünschter Effekt (205). Nach Leucht wird das Auftreten vermutlich noch unterschätzt, da dieser Befund nur nach aktiver Nachfrage des Behandlers erhoben wird (200). Die Behandlung mit klassischen Antipsychotika ist häufig mit dem Auftreten erhöhter Prolaktinkonzentrationen assoziiert, bei den atypischen Antipsychotika ist das Auftreten variabel (206). Allerdings ist der Einfluss einer antipsychotischen Behandlung auf die Prolaktinkonzentration kein Klasseneffekt. So werden unter Behandlung mit den atypischen Antipsychotika Amisulprid und Risperidon in der Regel sogar stärkere Erhöhungen der Prolaktinkonzentration beobachtet als unter Haloperidol (67, 207).

Unter Risperidon ist mit einer Häufigkeit des Auftretens einer Hyperprolaktinämie von 70 %-100 % zu rechnen, bei Olanzapin und Quetiapin finden sich Raten von 10 %-40 % (208). Unter den neuen atypischen Antipsychotika zeigen Lurasidon und Asenapin nur sehr geringe Effekte auf die Sekretion von Prolaktin (208). Bei Männern kann eine Hyperprolaktinämie zu Symptomen eines Hypogonadismus wie erektiler Dysfunktion, Anorgasmie und einge-

schränkter Libido sowie einer Gynäkomastie, ggf. sogar mit Laktation, führen. Bei Frauen führt die Hyperprolaktinämie zu menstrualen Beschwerden wie Amenorrhoe und Oligomenorrhoe (209). Frauen mit Kinderwunsch und Schwangere sollten nur Antipsychotika mit sehr geringen Effekten auf die Sekretion von Prolaktin erhalten (208). Bezogen auf den Mineralstoffwechsel zeigten *Kishimoto et al.*, dass Hyperprolaktinämie ein unabhängiger Risikofaktor für den Verlust von Knochenmasse sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist (210). Die genannten Nebenwirkungen sind je nach Ausprägung und Begleitmorbidität behandlungspflichtig und können durch Antipsychotika ohne relevante Beeinträchtigung des Prolaktinspiegels vermieden werden (208).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Bereich der atypischen Antipsychotika der Handlungsbedarf in der Minimierung der Gewichtszunahme, der Vermeidung einer Hyperprolaktinämie, der Verhinderung eines metabolischen Syndroms und der damit verbundenen Verringerung der kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungsrisiken besteht.

Ein verbessertes Nebenwirkungsprofil wirkt sich maßgeblich auf die Therapieadhärenz und damit den Langzeit-Erfolg der Behandlung aus. Voraussetzung für den Behandlungserfolg ist gleichzeitig, neben der Minimierung der Nebenwirkungen, auch ein breites Wirksamkeitsspektrum mit Verbesserung der Negativsymptomatik sowie der kognitiven Leistung. Geringere Nebenwirkungen und eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik erhöhen die Lebensqualität der Patienten mit einer Schizophrenie und ermöglichen ein selbstbestimmtes Leben.

Correll fasst die Anforderungen an ein neues Antipsychotikum wie folgt zusammen: Im Vergleich zur derzeit verfügbaren Therapie sollte ein neuer Wirkstoff zumindest die gleiche Wirksamkeit in der Behandlung der Positivsymptome, der Agitiertheit und Aggression besitzen. Eine Verbesserung wird für die Behandlung negativer und kognitiver Symptome und therapieresistenter Patienten sowie der Rückfallvermeidung gefordert (211).

Lurasidon als neue Behandlungsmöglichkeit

Lurasidon weist ein günstiges Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil auf und erzielt gute Therapieergebnisse. Ausgeprägte metabolische Effekte und Gewichtszunahmen sind bei Lurasidon selten. Das günstige metabolische Profil der Substanz lässt sich am ehesten durch die fehlende Affinität zu H₁-Histamin-Rezeptoren erklären. Die Affinität eines Antipsychotikums zu diesem Rezeptor steht am stärksten mit dem Risiko einer Gewichtszunahme in Zusammenhang (212).

Das Rezeptorbindungsprofil von Lurasidon unterscheidet sich von allen anderen bislang verfügbaren Antipsychotika in der Ausprägung der Rezeptoraffinitäten. Die Details sind in Modul 2 dargestellt. Im Überblick kann zusammengefasst werden, dass Lurasidon mit hoher Affinität spezifisch an Dopaminrezeptoren und andere mutmaßlich an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligte Neurotransmitter-Rezeptoren im Zentralnervensystem bindet (213, 214). Am Serotonin-Rezeptor 5-HT₁ wirkt Lurasidon als partieller Agonist und an den Serotonin-

Rezeptoren 5-HT₂ und 5-HT₇ als Antagonist. Lurasidon blockiert auch α_{2c} -adrenerge Rezeptoren und α_{2a} -adrenerge Rezeptoren, bindet aber nicht an histaminerge oder muskarinerge Rezeptoren, wodurch die metabolischen und anticholinergen Nebenwirkungen, die die Verwendung vieler Antipsychotika limitieren, weitestgehend vermieden werden.

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Lurasidon stehen im Hinblick auf Wirkungen und Nebenwirkungen in Einklang mit den klinisch beobachteten Profilen. Lurasidon bessert sowohl die Negativ- als auch die Positivsymptomatik, hat positive Effekte auf die Kognition und weist insgesamt eine gute Verträglichkeit auf; diese kann in Zusammenhang mit den guten Therapieergebnissen als Grundlage für eine gute Therapieadhärenz gesehen werden. Das umfangreiche Kurz- und Langzeitstudienprogramm, in dem Lurasidon mit anderen, etablierten Antipsychotika sowie Placebo verglichen wurde, erbrachte insgesamt die folgenden wichtigen Ergebnisse:

- Lurasidon führt in einer Dosierung von 40 und 120 mg/Tag zu einem raschen Rückgang der Symptome, der dem unter Olanzapin vergleichbar ist, und führt in einer Dosierung zwischen 40 und 160 mg/Tag innerhalb von 12 Monaten zu einer signifikant niedrigeren Hospitalisierungsrate gegenüber Quetiapin; gegenüber beiden Substanzen weist Lurasidon zudem signifikante metabolische Vorteile auf (102, 215-217).
- Lurasidon ist in einer Dosierung von 40 bzw. 80 mg/Tag geeignet zur Umstellung der Medikation bei Patienten mit Schizophrenie und zeigt dabei ein Sicherheitsprofil, von dem Patienten mit metabolischen Problemen wie Übergewicht, Dyslipoproteinämien oder metabolischem Syndrom profitieren können. Auch bei der Umstellung von „stabilen“ Patienten zeigte sich anschließend in der Kurz- und Langzeitbetrachtung (über ein Jahr) eine Verbesserung der schizophrenen Symptomatik sowie der Lebensqualität (99-101).
- Lurasidon war in Kurzzeitstudien über den gesamten zugelassenen Dosierungsbereich von 40 mg bis 160 mg pro Tag sowohl gegen die Positivsymptomatik wie auch gegen die Negativsymptomatik wirksam (215, 217-220).
- Lurasidon bewirkte eine signifikante Reduktion der Symptome gegen Placebo bereits ab dem dritten Beobachtungstag (219), der insbesondere in der akuten Episode bedeutsam ist. So zeigte sich z. B. in der PEARL-3-Kurzzeitstudie ein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo bereits am dritten Tag nach Behandlungsbeginn (215). Auch in der Dauertherapie über 12 Monate zur Rückfallprävention kommt es nicht zu einem Nachlassen der Wirkung auf die Symptomatik oder einer Verschlechterung der klinischen Scores (216).
- Lurasidon zeigte in einer randomisierten Doppelblindstudie eine statistisch signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen (gemessen mit der computerbasierten CogState-Testbatterie) bei schizophrenen Störungen im Vergleich zu Placebo und der aktiven Vergleichssubstanz Quetiapin. Patienten, die nach der 6-Wochen-Studie aus dem Placebo- in den Lurasidon-Arm wechselten, zeigten im Lauf der 6-monatigen

Extensionsphase der PEARL-3-Studie ebenso eine signifikante Besserung wie die Patienten, die auf Lurasidon geblieben waren; bei den Patienten mit anhaltender Quetiapin-Medikation zeigte sich dagegen eine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten (184). Dieser Effekt war in einer Subgruppe von Patienten, die zu Beobachtungsbeginn als „auswertbar“ klassifiziert worden waren (d. h. noch nicht maximal beeinträchtigt waren), besonders ausgeprägt, ließ sich aber auch in der Gesamtgruppe nachweisen.

- Lurasidon hat in zahlreichen Studien ein vorteilhaftes Sicherheits-, Verträglichkeits- und kardiometabolisches Profil gezeigt (84, 215, 216, 221).
- Lurasidon ist durch die einmal tägliche Verabreichung einfach in der Anwendung (221). Dabei hat die Verabreichung am Abend Vorteile in Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere der Akathisie (Sitzunruhe) (215, 216)

Bei Behandlung mit Lurasidon kommt es weder kurz- noch langfristig zu mehr als minimaler Gewichtszunahme und minimalen metabolischen Beeinträchtigungen. *Leucht et. al.* konnten in einer Metaanalyse zur Effektivität und Verträglichkeit von 15 antipsychotischen Medikamenten für Lurasidon im Vergleich zu Placebo keine Gewichtszunahme feststellen. Das Fehlen von negativen Auswirkungen auf Zucker- und Fettstoffwechsel ist ein Merkmal, in dem sich Lurasidon positiv von den meisten anderen Antipsychotika abhebt (67).

Kontrollierte Studien konnten ebenso keine klinisch relevante QTc-Strecken-Verlängerung unter Lurasidon feststellen. In dieser Hinsicht war Lurasidon in der Meta-Analyse von Leucht sämtlichen anderen Substanzen überlegen (67).

Insgesamt zeigt die vorliegende Evidenz, dass Lurasidon in einer Dosierung zwischen 40 und 160 mg/Tag durch das günstige Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil und das einfache Dosierungsschema eine wertvolle neue Behandlungsoption der Schizophrenie darstellt (84, 102, 217-219, 221).

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs

Trotz einer Vielzahl bereits existierender pharmakologischer Therapien zur Behandlung der Schizophrenie kann die individualtherapeutische Entscheidungssituation durch die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe weiter verbessert werden. Insbesondere das unterschiedliche Ansprechen der einzelnen Patienten auf Antipsychotika, deren unterschiedliche Nebenwirkungen und die individuellen persönlichen und sozialen Ressourcen bestimmen den Bedarf an einer breiten Auswahl wirksamer Substanzen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Im Hinblick auf die für die langfristige Stabilisierung der Patienten herausragend wichtige Adhärenz sind vor allem Medikamente vorteilhaft die für den individuellen Patienten eine ausgewogene Mischung von guter klinischer Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bieten. Dieser Aspekt hat eine besonders große Bedeutung für den Therapieerfolg und könnte durch Vermeidung von Hospitalisierungen und Rezidiven insgesamt Kosten im Gesundheitssystem einsparen.

Durch die im Mittel sehr geringe Gewichtszunahme, die fast vollständig fehlenden metabolischen Nebenwirkungen und das Fehlen einer signifikanten QT-Strecken-Verlängerung wird erwartet, dass Lurasidon besser als die derzeitigen Arzneimittel den therapeutischen Bedarf bei der Therapie von Patienten mit Schizophrenie decken kann, insbesondere wenn diese bereits einschlägige Risikofaktoren für die genannten Nebenwirkungen aufweisen oder unter Therapie mit einem anderen Antipsychotikum deswegen Adhärenzprobleme hatten. Das verbesserte Nebenwirkungsprofil kann somit zu einer höheren Therapieadhärenz führen und die Anzahl an Rezidiven, Krankenhauseinweisungen und Notaufnahmen reduzieren.

Nachfolgende Tabelle 3-9 stellt dar, inwieweit Lurasidon den therapeutischen Bedarf in der Schizophrenie-Therapie decken kann.

Tabelle 3-9: Zusammenfassung der erwarteten Vorteile von Lurasidon gegenüber den Vergleichstherapien

Substanz	Vorteile von Lurasidon
Olanzapin	In Studien gezeigt: • Geringere Gewichtszunahme • Geringere metabolische Effekte • Geringe Sedierung • Niedrigere Glukosekonzentrationen • Verbesserte Lebensqualität Potenziell relevant in der klinischen Anwendung: • Bessere Adhärenz • Geringere Rückfall-/Hospitalisierungsraten • Keine Dosisanpassung bei Rauchern
Risperidon	In Studien gezeigt: • Fehlende QT Strecken-Verlängerung • Geringere Gewichtszunahme • Geringere metabolische Effekte • Geringe Sedierung • Geringere Prolaktinerhöhung • Verbesserte Lebensqualität Potenziell relevant in der klinischen Anwendung: • Bessere Adhärenz • Geringere Rückfall-/Hospitalisierungsraten

Substanz	Vorteile von Lurasidon
Quetiapin	In Studien gezeigt: • Geringere Gewichtszunahme • Geringere metabolische Effekte • Geringe Sedierung • Verbesserung der Kognition • Niedrigere Glukosekonzentrationen • Geringere Rückfallrate (nicht signifikant) • Geringere Hospitalisierungsraten • Verbesserte Lebensqualität Potenziell relevant in der klinischen Anwendung: • Bessere Adhärenz • Vorteile in der Rehabilitation mittelschwer Erkrankter durch Besserung der kognitiven Fähigkeiten

Durch fehlende Einführungen auch kleiner Innovationen in der Substanzklasse der SGA auf den deutschen Markt in den letzten Jahren stehen den Fachärzten keine neuen Wirkstoffe zur Verfügung, um Patienten mit ungenügendem Ansprechen oder schlechter Verträglichkeit suffizient behandeln zu können. Es gibt somit einen erheblichen und dringenden Bedarf an innovativen Behandlungsverfahren der Schizophrenie, die in Bezug auf die Wirksamkeit und/oder Sicherheit/Verträglichkeit Vorteile gegenüber verfügbaren Wirkstoffen bieten und das therapeutische Arsenal der Psychiatrie bereichern.

Da es in der vergangenen Dekade keine wirkliche Neueinführung gegeben hat, ist der gesamte Markt der Antipsychotika generisch. Systembedingt stellt diese Tatsache seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ein substanzielles wirtschaftliches Risiko für den Hersteller dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In der wissenschaftlichen Literatur findet sich eine hohe Varianz der epidemiologischen Daten zur Schizophrenie, was im Wesentlichen auf das Fehlen pathognomonischer Merkmale und die daraus resultierende Schwierigkeit, für Schizophrenie ein einheitliches klinisches Pro-

fil zu erstellen, zurückzuführen ist. Es handelt sich nach dem heutigen Kenntnisstand nicht um eine Entität, sondern um eine heterogene Gruppe von Störungen, die daher besser als Schizophrenien zu bezeichnen sind. (116, 130). Die verschiedenen zur Anwendung gebrachten Klassifikationssysteme (ICD-9, ICD-10, DSM-II/III/IV/V, RDC) und Methoden sind hinsichtlich einer Diagnosekategorisierung zwar miteinander vergleichbar. Allerdings differieren die betrachteten Studien zum Teil in Falldefinitionen und Methoden der Diagnosestellung (115). So ist neben einer eng gefassten Schizophrenie-Definition (F 20 der ICD-10), in vielen Studien ein weiter gefasster Ansatz vorzufinden (F20, F22.0, F23.xx, F29). Darüber hinaus erschweren Unterschiede in den epidemiologischen Maßen (Punkt-, 1-Jahres- und Lebenszeitprävalenz), in den betrachteten Altersgruppen und bei den untersuchten Populationen den Vergleich (222).

Um eine bevölkerungsbezogene Schätzung zur Prävalenz und Inzidenz der Schizophrenie in Deutschland zu erhalten, wurden eine systematische Literaturrecherche ab Erscheinungsjahr 1990 sowie eine umfangreiche Handsuche durchgeführt. Neben deutschen Primärstudien wurden repräsentative Metaanalysen und systematische Reviews internationaler Studien mit einer engen Definition der Erkrankung in die Analyse eingeschlossen.

Inzidenz der Schizophrenie

Durch die systematische Literaturrecherche ließen sich nur wenige Studien zur 1-Jahresinzidenz der Schizophrenie in Deutschland identifizieren, weshalb zusätzlich Metaanalysen und Reviews internationaler Studien mit aufgenommen wurden.

In einer der ersten deutschen Studien zur Inzidenz analysierten *Dilling et al.* die Diagnosedaten aus den nervenärztlichen Praxen, Gesundheitsämtern und psychiatrischen Abteilungen der Krankenhäuser von drei oberbayerischen Landkreisen (424.000 Einwohner) (223). Anhand der Erstkonsultationen und Erstaufnahmen im ersten Halbjahr 1971 ermittelten die Autoren eine 6-Monate-Behandlungsinzidenzrate von 24 pro 100.000. Da es sich hierbei um Angaben für ein Halbjahr handelt und die Angaben zur Weite der Diagnosekriterien fehlen, sind die Daten mit einer gewissen Unsicherheit behaftet und nicht ohne Weiteres auf einen 1-Jahres-Zeitraum zu extrapolieren.

Wichtige Erkenntnisse zur Epidemiologie der Schizophrenie in Deutschland wurden in der ABC (*Age, Beginning, Course*)-Studie zur Schizophrenie (224) erarbeitet. Ein Ziel dieser Untersuchung war es, geschlechtsspezifische Unterschiede im Erstaufnahmealter der Patienten (Alter 12-59 Jahre) aufzuklären und den Verlauf der Erkrankung näher zu untersuchen (141). Zu diesem Zweck wurden die Erstaufnahmen im 2-Jahreszeitraum von 1987-89 im Raum Rhein-Neckar, Mannheim, Heidelberg, Vorderpfalz (1,5 Mio. Einwohner) registriert. Gemäß breiter Krankheitsdefinition wurden im Untersuchungszeitraum 392 Schizophreniepatienten in den teilnehmenden Zentren aufgenommen. Unter Berücksichtigung nur der Patienten mit einer engen Krankheitsdefinition gemäß ICD-9 (295: Schizophrene Psychosen) ergab sich eine Inzidenz in der untersuchten Altersgruppe 12-59 Jahre von 16,5 pro 100.000 bzw. eine kumulative Inzidenz von 13,2 pro 100.000 in der Altersgruppe bis 60 Jahre.

In der WHO *Study on the Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders*, (“WHO-10-Länder-Studie”) wurden in 12 Zentren in 10 Ländern alle Patienten mit Symptomen einer psychischen Erkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren registriert. Insgesamt erfüllten 1379 Personen der Altersgruppe 15-54 Jahre die Einschlusskriterien (225). Es zeigte sich, dass die Inzidenzraten auch länderübergreifend in relativ engen Grenzen schwankten, es aber durchaus Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren gab. Bei Verwendung der breiten Schizophrenie-Definition nach ICD-9 lag die jährliche Inzidenzrate bei 9-42 und bei Betrachtung der engen Definition nach CATEGO S+ bei 2-14 pro 100.000 Einwohner aus der Altersgruppe der 15-54-Jährigen (226). In dieser Studie wurde bereits dokumentiert, dass die Erkrankung in Entwicklungsländern gegenüber entwickelten Ländern einen günstigeren Verlauf nimmt.

In einem systematischen Review fassten *Goldner et al.* die Ergebnisse der Studien zur Inzidenz zusammen, die im Zeitraum 1980-2000 veröffentlicht wurden (227). Dabei wurden 8 Studien identifiziert, die eine Stichprobengröße von mind. 450 Patienten mit einem Mindestalter von 15 Jahren und klare Definitionskriterien für die Krankheitsdiagnose hatten. Daraus ermittelten die Autoren eine 1-Jahres-Inzidenzrate von 11,1 pro 100.000 (95 %-KI 7,5-16,3).

In einer systematischen Übersichtsarbeit von *McGrath et al.* wurde unter Einschluss von 55 Inzidenzstudien aus dem Publikationszeitraum von 1965-2001 ein Median der Jahresinzidenzrate der Allgemeinbevölkerung von 15,2 je 100.000 (Interdezilabstand 7,7-43,0) berechnet (145). Dieser Wert wurde in einer späteren Übersichtsarbeit der gleichen Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2008 bestätigt (146). In einer Subanalyse dieses Datensatzes identifizierten *Saha et al.* Unterschiede in der Schizophrenie-Inzidenz in Abhängigkeit vom wirtschaftlichen Entwicklungsstand des Landes (228). So ergab sich eine Inzidenzrate von 20,0 pro 100.000 Einwohner (Interdezilabstand 0,4–35,0) für die am wenigsten entwickelten Länder, 11,0 (5,0–26,0) für Entwicklungsländer und 16,0 (8,0–48,0) für entwickelte Länder. Somit ist für Deutschland aufgrund dieser Analyse eine Inzidenzrate von 16,0/100.000 anzunehmen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es bei den Neuerkrankungen im Alter der Erstmanifestation (Abbildung 5). Männer erkranken im Schnitt 3-4 Jahre früher als Frauen bzw. sind bei Erstaufnahme 3-4 Jahre jünger (16, 149, 229, 230). *Angermeyer und Kühn* fanden bei einer deskriptiven Zusammenfassung von 53 Studien heraus, dass Frauen sowohl bei der Erstaufnahme also auch bei Ersterkrankung mit Schizophrenie 4-5 Jahre älter waren als Männer. (148). Der Gipfel der Ersterkrankungen liegt bei Männern zwischen 20 und 25 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen zwischen 25 bis 35 Jahre, allerdings weisen Frauen noch einen weiteren, leichten Gipfel der Ersterkrankungen auf. Dieser manifestiert sich in der Altersgruppe der 45- bis 50-jährigen.

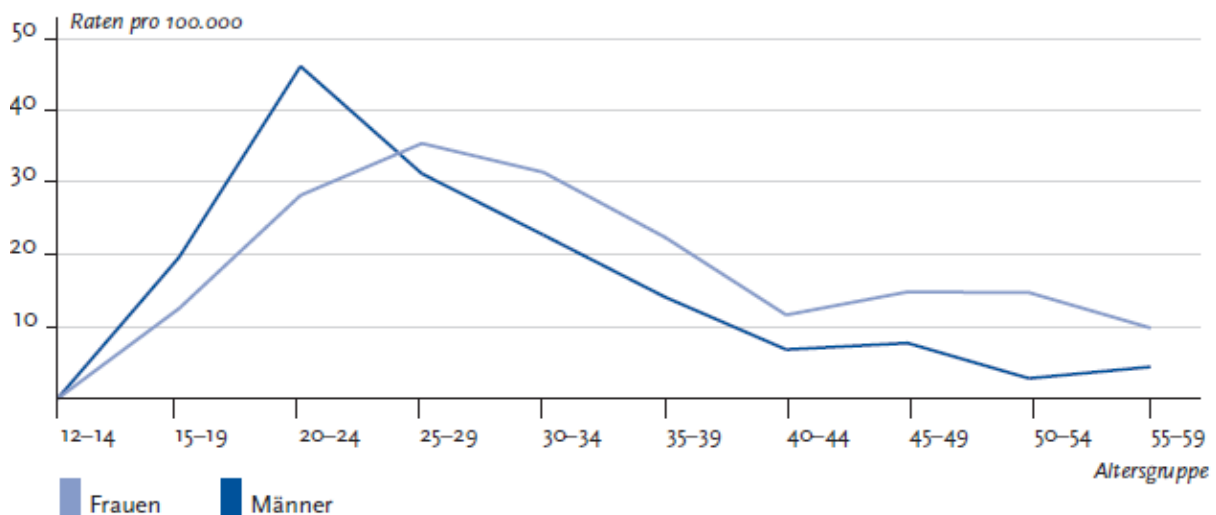


Abbildung 5: Inzidenz als Verteilung der Anzahl stationärer Erstaufnahmen schizophrener Erkrankter nach Alter und Geschlecht (16, 230)

Obwohl lange Zeit nicht von einer unterschiedlichen Verteilung der Erkrankungshäufigkeit zwischen den Geschlechtern ausgegangen worden war, zeigten systematische Übersichtsarbeiten zur Inzidenz einen leicht höheren Anteil von Männern bei den Neuerkrankungen (144-146, 231). Dabei wird von *McGrath et al.* und *Aleman et al.* ein Verhältnis von ca. 1,4:1 bei Männern gegenüber Frauen angegeben (144-146). *Van der Werf et al.* berichten für Männer ein leicht erhöhtes Lebenszeitrisko an Schizophrenie zu erkranken von 1,15:1 (231). Auch wenn die genannten Übersichtsarbeiten einen höheren Anteil an Neuerkrankungen für Männer erwarten, muss hier angemerkt werden, dass diese Ergebnisse weiterer Validierung bedürfen und somit von keiner Generalisierung auszugehen ist. Die Daten aus der Analyse von van der Werf bleiben in der Zusammenfassung unberücksichtigt, da diese in Bezug auf 10.000 Personenjahre berechnet wurden und nicht ohne weiteres mit den anderen Angaben vergleichbar sind (231).

Die Inzidenzschätzungen aus den internationalen Metaanalysen betragen ohne Berücksichtigung der weniger aussagekräftigen WHO-10-Länder-Studie 11,1-16,0/100.000. Die einzige erfasste deutsche Studie mit einer großen Bezugspopulation aus der Rhein-Neckar-Region berichtet je nach berücksichtigter Altersgruppe vergleichbare Inzidenzraten von 13,2-16,5 pro 100.000 Einwohner. Es wird im weiteren Vorgehen eine mittlere Inzidenz von 13,8 (11,1-16,5) angenommen. Weiterhin wird angenommen, dass die Inzidenz für Männer und Frauen gleich hoch ist, aber geschlechtsspezifische Unterschiede beim Erkrankungsalter bestehen.

Tabelle 3-10: Inzidenz der Schizophrenie in epidemiologischen Studien

Populationsbezug	Erhebungszeitraum	Art der Erhebung	Inzidenz pro 100.000	Referenz
Oberbayern (424.000 Einwohner)	1. Halbjahr 1971	Bevölkerungsanteil in psychiatrischen Einrichtungen	24 (alle Altersgruppen)	(223)
Rhein-Neckar-Region, Vorderpfalz (1,5 Mio. Einwohner)	1987-89	Stationäre Erstaufnahmen	16,5 (Alter 12-59 Jahre) 13,2 (Alter bis 60 Jahre)	(141)
International 10-Länder-Studie		Erstkontakte mit psychiatrischen oder medizinischen Einrichtungen	2-14 (CATEGO S+) 9-42 (ICD-9) (Alter 15-54 Jahre)	(225, 226)
International	1978-1995	Systematisches Review 8 Studien	11,1 (Alter > 15 Jahre) (95 %-KI: 7,5-16,3)	(227)
International	1947-1995	Systematisches Review 55 Studien	15,2 (Alter k.A.) (Interdezilabstand 7,7-43,0)	(145)
				(146)
International	k.A.	Systematisches Review 52 Studien	16,0 (Alter k.A.) (Interdezilabstand 8,0-48,0)	(228)

k.A. = keine Angabe

Prävalenz der Schizophrenie

Wie bereits einleitend berichtet, fehlen auch für die Prävalenz der Schizophrenie aktuelle Untersuchungen. Gesamtdeutsche Studien mit einer großen, repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung oder Versichertendaten der GKV, die auf einer engen Krankheitsdefinition (z. B. ICD-10 F20.xx) beruhen, stehen nicht zur Verfügung. In diesem Abschnitt werden allgemeine Angaben sowie die verfügbaren deutschen Studienergebnisse zur Prävalenz zusammengetragen, mit den Daten aus internationalen systematischen Übersichtsarbeiten ergänzt und die Kerndaten anschließend zusammenfassend in Tabelle 3-11 dargestellt. In den beiden anschließenden Kapiteln erfolgt eine Prävalenzermittlung mit Hilfe des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) und eine Validierung der Ergebnisse anhand der registrierten Hospitalisierungsfälle.

Im Themenheft zur Schizophrenie der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes wird die weltweite Lebenszeitprävalenz in der Altersgruppe der 15- bis 60-Jährigen mit 0,7 % bis 1,4 % angegeben, jedoch ohne eine konkrete Quellenangabe (16). Bei der 1-Jahresprävalenz der Schizophrenie bezieht sich dieser vom Robert Koch-Institut herausgegebene Bericht auf eine Metaanalyse mehrerer europäischer Bevölkerungssurveys zu psychischen Erkrankungen (232) und gibt für die 1-Jahresprävalenz einen Median von 0,8 % an. Diese Analyse basiert jedoch zum einen auf einer weit gefassten Definition (Diagnosekategorien ICD-10: F20.xx,

F22.0, F23.xx, F29) und weist zum anderen keine separaten Daten für die deutsche Bevölkerung aus. Somit kann bei den Angaben nur von einer näherungsweisen Schätzung für Deutschland ausgegangen werden.

Das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, vierte Ausgabe (DSM-IV) berichtet, dass die Lebenszeitprävalenz normalerweise auf 0,5-1 % geschätzt wird (233). Die Behandlungsleitlinie Schizophrenie der *Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde* (DGPPN) nennt eine Lebenszeitprävalenz, abhängig von der Enge oder Weite der Definition der Krankheitsdiagnose, von 0,5-1,6 % (109). Bei diesen Angaben handelt es sich eher um allgemeingültige und allgemein anerkannte Angaben, als um eine konkrete Schätzung für Deutschland.

In einer der ersten deutschen Untersuchungen zur Prävalenz wurden die Patienten, die im ersten Halbjahr 1971 in drei oberbayerischen Landkreisen psychiatrisch behandelt wurden, erfasst („Oberbayern-Studie“) (223). *Dilling et al.* ermittelten eine Periodenprävalenz von 0,15 % und eine Punktprävalenz von 0,07 %. Dabei handelt es sich jedoch um Angaben zur Behandlungsprävalenz, d. h. nur um den Anteil der Patienten an der Bevölkerung, welcher im Untersuchungszeitraum in einer psychiatrischen Einrichtung behandelt wurde. Somit ist von einer Unterschätzung der Zahl der Erkrankten auszugehen.

In einer weiteren frühen Studie aus dem Erhebungszeitraum von 1974-1979 in der Region Traunstein wurde anhand einer Interview-basierten Zufallsstichprobe (n = 1536) eine Punktprävalenz von 0,4 % bestimmt (234). Eingeschlossen wurden dabei Probanden ab 15 Jahren.

Wittchen et al. bestimmten anhand einer Zufallsstichprobe aus der westdeutschen Allgemeinbevölkerung im Jahr 1981 auf Basis von 483 vollständigen Interviews eine Lebenszeitprävalenz von 0,6 % (115). Da es sich um eine *Follow-Up*-Studie (München-Studie) nach 7 Jahren handelt, die ursprünglich Patienten im Alter von 18-57 Jahren einschloss, basiert die vorliegende Angabe auf einer gewichteten Schätzung der Altersgruppe der 25-64-Jährigen.

In der letzten Dekade wurden drei umfangreiche Metaanalysen zur Bestimmung der epidemiologischen Kenndaten durchgeführt. So berichten *Goldner et al.* nach Analyse von 16 Studien aus dem Zeitraum 1980-2000 eine geschätzte Lebenszeitprävalenz von 1,45 % (95 %-KI 0,8-2,37) für die weite Definition und 0,55 % (95 %-KI 0,37-0,8) für die enge Definition (227). Für die 1-Jahresprävalenz ergaben sich 0,6 % für die weite Definition und 0,34 % für die enge Definition. In einem systematischen Review über den Zeitraum von 1965-2002 wurden Schätzungen für die Lebenszeit-, Perioden- und Punktprävalenz vorgenommen, die auf der Allgemeinbevölkerung beruhen (146, 235). Auf Basis von 20 Studien wurde eine Lebenszeitprävalenz von 0,40 % (Interdezilabstand 0,18-1,16), auf Basis von 30 Studien eine Periodenprävalenz von 0,33 % (Interdezilabstand 0,13-0,82) und auf Basis von 17 Studien eine Punktprävalenz von 0,46 % (Interdezilabstand 0,19-1,00) berechnet. Dabei wurden nur Studien eingeschlossen, die auf Erhebungen der Allgemeinbevölkerung beruhten. Spezielle, nicht-repräsentative Bevölkerungsgruppen wurden nicht berücksichtigt. *McGrath*, ebenfalls Ko-Autor der vorgenannten Metaanalyse, und Mitarbeiter nennen in einer weiteren umfangreichen Publikation auf derselben Datenbasis ebenfalls dieselben Schätzwerte (146).

Ohne die Daten der ältesten deutschen Studie von *Dilling* aus dem Jahr 1971, die wegen ihres Designs nicht berücksichtigt wird, liegen die Prävalenzschätzungen für Deutschland im Bereich von 0,21-0,6 %. Die Prävalenzschätzungen aus den internationalen Metaanalysen betragen 0,33-0,55 % und liegen somit im Bereich der deutschen Annahmen. Angaben zur Lebenszeitprävalenz von >1 % werden von einer Vielzahl an Autoren kritisch und vielmehr als historisch gewachsene Annahme angesehen (146, 235) und werden durch die hier zusammengetragenen Daten ebenfalls nicht gestützt.

Tabelle 3-11: Prävalenz der Schizophrenie in wissenschaftlichen Studien auf Basis von eng-gefassten Diagnosekriterien

Populationsbezug	Erhebungs-zeitraum	Art der Erhebung	Prävalenz	Referenz
Oberbayern (424.000 Einwohner)	1971 1. Halbjahr	Bevölkerungsanteil in psychiatrischen Einrichtungen	Periodenprävalenz 0,15 % Punktprävalenz 0,07 %	(223)
Region Traunstein	1974-79	Interview-basierte Zufallsstichprobe (n=1536), Patienten ab 15 Jahren	Punktprävalenz 0,4 %	(234)
Westdeutschland	1981	Follow-Up einer Zufallsstichprobe, 25 bis 64 Jahre, n=483	Lebenszeitprävalenz 0,6 % (SE 0,29)	(115)
Deutschland	1997	Zufallsstichprobe aus 228 psychiatrischen Versorgungseinrichtungen, Patienten ab 18 Jahren	Administrative Punktprävalenz 0,21 %	(236)
International	1980-2000	Metaanalyse internationaler Studien, Patienten ab 15 Jahren	Lebenszeitprävalenz 0,55 % (95 %-KI 0,37-0,8) 1-Jahres-Prävalenz 0,34 % (95 %-KI 0,22-0,50)	(227)
International	1965-2002	Metaanalyse internationaler Studien	Lebenszeitprävalenz 0,40 % (Interdezilabstand 0,18-1,16) Periodenprävalenz 0,33 % (Interdezilabstand 0,13-0,82)	(235)
International	1965-2002	Metaanalyse internationaler Studien	Punktprävalenz 0,46 % (Interdezilabstand 0,19-1,00)	(146)

Erkrankungshäufigkeit im deutschen Versorgungskontext

Aufgrund der nicht befriedigenden Datenlage aus wissenschaftlichen Studien wird im folgenden Abschnitt die Prävalenz im deutschen Versorgungskontext mit Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) und der Statistik der registrierten Hospitalisierungsfälle ermittelt.

Prävalenz im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich

Zur Ermittlung der Prävalenz im Morbi-RSA wird die Diagnosegruppe Schizophrenie (DxG 262) herangezogen. Die für die Kalkulation des jährlichen morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs erhobenen 80 chronischen Erkrankungen in Diagnosegruppen (DxG) werden in hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) zusammengefasst. In die DxG 262, die der HMG052 zugeordnet ist, gehen alle gesicherten Diagnosedaten von Krankenhäusern, die gemäß § 108 SGB V zugelassen sind und jene Diagnosen, die aus den Abrechnungsunterlagen der vertragsärztlichen Leistung hervorgehen, sowie entsprechende Daten aus psychiatrischen Institutsambulanzen nach § 118 SGB V und psychiatrischen Krankenhäusern ein. Voraussetzung für die Zuordnung in die Diagnosegruppe „Schizophrenie“ ist eine Behandlung von mindestens 183 Tagen im Jahr.

Mit Hilfe der Informationen aus den Grundlagenbescheiden der Jahre 2011-2013, die im Rahmen des Jahresausgleichs veröffentlicht werden und alle einer HMG zugeordneten Versicherten berücksichtigen, wird die Prävalenzrate der Schizophrenie anhand der Verordnungszahlen berücksichtigungsfähiger Arzneimittel kalkuliert (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Berücksichtigte Arzneimittel bei der Ermittlung der Prävalenz im Morbi-RSA

DxG-Nummer / -Bezeichnung	ATC	ATC-Bezeichnung
262: Schizophrenie und wahnhaftes Störungen	N03AF	Carboxamid-Derivate
	N03AG	Fettsäure-Derivate
	N03AX	Andere Antiepileptika
	N05AA	Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette
	N05AB	Phenothiazine mit Piperazinstruktur
	N05AC	Phenothiazine mit Piperidinstruktur
	N05AD	Butyrophenon-Derivate
	N05AE	Indol-Derivate
	N05AF	Thioxanthen-Derivate
	N05AG	Diphenylbutylpiperidin-Derivate
	N05AH	Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine
	N05AL	Benzamide
	N05AN	Lithium
	N05AX	Andere Antipsychotika

Quelle: BVA, eigene Darstellung (237)

Im Falle der Schizophrenie kann somit von einer Vollerhebung in der GKV-Population ausgegangen werden, da prävalente Fälle und auch die meisten Neuerkrankungen in dieser Kalkulation erfasst sind. Ein ärztlich verordnetes Absetzen der Medikation ist nur nach maximal zwei akuten psychotischen Episoden vorgesehen; in allen anderen Fällen ist die Behandlung lebenslang erforderlich (109). Das Kriterium einer Behandlung von 183 Tagen pro Jahr schließt mit hoher Wahrscheinlichkeit aus, dass prävalente Fälle, die nicht mehr als zwei psychotische Episoden aufwiesen und derzeit ohne Medikation sind, in diese Berechnung einbezogen werden. Stabile Patienten mit Schizophrenie, bei denen eine Medikation abgesetzt wurde, werden daher nicht berücksichtigt.

Aufgrund der Informationen der Grundlagenbescheide der Quartale IV/2011 – IV/2013 zu den Zahlen der gesetzlich versicherten Patienten mit Schizophrenie, die im Morbi-RSA berücksichtigt werden, wird von einer Prävalenz von 0,42 % über alle Altersgruppen ausgegangen (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Übersicht zu Grundlagenbescheiden HMG054 von 2011-2013 und den daraus kalkulierten Prävalenzraten

Jahr	Quartal	Anzahl-Versichertentage	Anzahl (Prävalenz in GKV-Bevölkerung)	Anzahl gemittelt ¹	GKV-Mitglieder	Prävalenzrate für alle Altersgruppen ¹
2013	IV	108.798.878	293.761	294.731	69.854.922	0,42 %
	III	54.279.057	297.499			
	II	108.416.655	291.998			
	I	54.233.566	295.667			
2012	IV	108.416.655	291.998	291.032	69.716.216	0,42 %
	III	54.233.566	295.667			
	II	106.054.427	286.471			
	I	52.902.170	289.991			
2011	IV	109.663.279	295.874	295.874	69.609.742	0,43 %

¹eigene Berechnungen

Quelle: BVA, Angaben zur HMG054 (238-246); Bundesministerium für Gesundheit, Angaben zu GKV-Mitgliederzahlen (247)

Validierung der Prävalenzrate mit Hilfe der registrierten Hospitalisierungsfälle

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse, um die Validität der zuvor beschriebenen Prävalenzraten zu prüfen, wurde diese ergänzend anhand der registrierten Hospitalisierungsfälle der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes ermittelt.

Die jährliche Totalerhebung der GBE-Bund erfasst die Daten aller vollstationär behandelten Patienten mit Schizophrenie in allen deutschen Krankenhäusern sowie Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen. Ausgenommen sind Krankenhäuser im Straf- oder Maßregelvollzug sowie Polizeikrankenhäuser. Die Anzahl der hospitalisierten Fälle nach ICD-10: F20 wurden

auf der Webseite des GBE-Bund mit Hilfe einer gestaltbaren Tabelle aus den Diagnosedaten der Krankenhäuser ermittelt und in Tabelle 3-14 übertragen (161).

Tabelle 3-14: Anzahl der hospitalisierten Fälle nach ICD-10: F20

Anzahl der hospitalisierten Fälle nach ICD-10: F20	2008	2009	2010	2011	2012
Insgesamt	92.906	92.675	88.911	89.460	88.927
Unter 15 Jahre	149	131	133	137	139
15 Jahre bis unter 20 Jahre	1.986	1.885	1.859	1.830	1.782
15 bis unter 18 Jahre (60 % Anteil aus 15-20 J.)	1.192	1.131	1.115	1.098	1.069
Summe: unter 15 Jahre 15 bis 18 Jahre	1.341	1.262	1.248	1.235	1.208

Quelle: GBE-Bund, Diagnosedaten der Krankenhäuser (161)

Die Statistik bezieht sich dabei auf alle im Laufe des Berichtsjahres vollstationär behandelten Patienten, schließt jedoch auch jene Fälle ein, die mehrmals in einem Jahr aufgrund einer schizophrenen Phase in einem Krankenhaus aufgenommen werden mussten. Daher müssen die Angaben entsprechend um die Mehrfachaufnahmen bereinigt werden. Explizite Zahlen dazu sind nicht verfügbar, weshalb die Daten einer retrospektiven Kohortenstudie herangezogen wurden (248). Im Rahmen dieser Studie wurden 1484 Patienten, die im Jahr 2003 mit der Diagnose Schizophrenie und einem Mindestalter von 16 Jahren in einem Krankenhaus aufgenommen wurden, auf ihre Therapieadhärenz überprüft. Die Diagnosedaten stammten dabei von drei Krankenkassen mit zusammen ca. 7 Millionen Mitgliedern. In der Analyse stellte sich heraus, dass 18,7 % der eingeschlossenen Patienten mit Schizophrenie innerhalb des 1-jährigen Studienzeitraums erneut aufgrund der Diagnose Schizophrenie stationär behandelt werden mussten. Somit wurde die Patientenzahl von 88.927 um 18,7 % auf 72.298 reduziert (Tabelle 3-15).

Dieser Ansatz lässt jedoch nur einen Rückschluss auf die Anzahl stationär behandelter Patienten zu. Um die Gesamtzahl der Patienten zu bestimmen, wurde das Verhältnis von stationär und ambulant behandelten Patienten mit Schizophrenie herangezogen. Dazu wurden Routinedaten einer gesetzlichen Krankenkasse mit etwa 6 Millionen Mitgliedern verwendet, die im Rahmen einer Studie ausgewertet und nach dem Kriterium instabile Patienten mit Schizophrenie und stabile Patienten mit Schizophrenie (ICD-10: F20) gruppiert wurden (60). Als stabile Patienten wurden dabei jene gewertet, die weder im Jahr 2005 noch im Jahr 2006 aufgrund der Diagnose F20 in einem Krankenhaus behandelt werden mussten. Als instabil wurden jene Fälle definiert, die mindestens einmal in diesem Zeitraum aufgrund ihrer Schizophrenie in einem Krankenhaus aufgenommen wurden. Insgesamt wurden 8497 stabile und 1449 instabile Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung mindestens 18 Jahre alt waren, ge-

zählt. Aufgrund dieser Daten kann das Verhältnis der stationären (instabilen) Patienten zu den ambulanten (stabilen) Patienten mit 5,86 : 1 angegeben werden. Unter der Annahme, dass dieses Verhältnis aus dem Zeitraum 2004-2006 einer einzelnen Krankenkasse auf die Gesamtbevölkerung übertragbar ist und dieses Verhältnis im Verlauf der letzten Jahre konstant blieb, lässt sich die Anzahl der ambulant behandelten Patienten durch Multiplikation der hospitalisierten Fälle mit dem Faktor 5,86 errechnen. Die Gesamtzahl der Schizophreniepatienten, die im Jahr 2012 ambulant oder stationär behandelt wurden, beträgt somit 495.962. Anhand der Bevölkerungszahl für Deutschland lässt sich daraus eine Prävalenzrate von 0,61 % ableiten (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Prävalenzberechnung anhand der hospitalisierten Fälle nach ICD-10: F20 im Jahr 2012

Hospitalisierte Schizophrenie Fälle, gesamt	88.927
Hospitalisierte Fälle, bereinigt um Mehrfachaufnahmen (18,7 % geschätzt nach (248))	72.298
Ambulant behandelte Fälle 2012, (5,86-fache der hospitalisierten Fälle, geschätzt nach (60))	423.664
Summe stationär und ambulant behandelter Patienten	495.962
Bevölkerung Deutschlands 2012, gesamt (249)	81,212 Mio.
Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland	0,61 %

Diese Prävalenzrate von 0,61 % ist jedoch mit einer relativ großen Unsicherheit behaftet, da die Berechnung auf Annahmen von drei unterschiedlichen Quellen beruht, die jede für sich bereits eine Unsicherheit aufweisen. So berücksichtigt die Studie, die zur Bereinigung um die Mehrfachaufnahmen herangezogen wurde, Patienten ab 16 Jahre und bezieht sich auf das Jahr 2003. Die Studie, die zur Berechnung der ambulanten Fälle herangezogen wurde, berücksichtigt hingegen erst Patienten ab 18 Jahre und bezieht sich auf den Zeitraum 2004-2006. Im Rahmen der von uns durchgeführten Sensitivitätsanalyse konnte durch Verwendung von Literaturdaten keine Alters- und Geschlechtsstandardisierung durchgeführt werden, so dass auch keine Bereinigung um die Anzahl der Minderjährigen erfolgen konnte. Dies ist insofern relevant, da sich die Verteilung der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter (*very early onset/VEOS; early onset of schizophrenia/ EOS*) deutlich vom Erwachsenenalter unterscheidet. Im Lehrbuch „Manuale psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen“ ist zusammengefasst, dass etwa 4 % aller Schizophrenien vor dem 15. Lebensjahr und etwa 1 % vor dem 10. Lebensjahr auftreten (12). Unter den Patienten kinder- und jugendpsychiatrischer Kliniken liegt die Quote schizophrener Erkrankungen bei Kindern etwa bei 1–2 %, bei Jugendlichen zwischen 2 und 5 %. Nach Erhebungen an klinischen Stichproben manifestieren sich etwa 10 % der schizophrenen Erkrankungen zwischen 14 und 20 Jahren. Aufgrund dieser Litera-

turangaben wird geschätzt, dass ca. 2-5 % aller Schizophreniepatienten minderjährig sind. Aus Tabelle 3-15 ist zu entnehmen, dass der Anteil der hospitalisierten Kinder und Jugendlichen 1,4 % (1.208/88.927) beträgt. Es kann weiterhin angenommen werden, dass die Hospitalisierungsrate bei Minderjährigen insgesamt niedriger ist als bei Erwachsenen.

Zusammenfassung der Schätzung der Prävalenzrate

Die Analyse einschlägiger Publikationen ergab für Deutschland, basierend auf drei Erhebungen, eine mittlere Prävalenzrate von 0,41 % (0,21-0,60 %). Aufgrund der begrenzten Datenlage wurden zudem großangelegte internationale Metaanalysen herangezogen, die zahlreiche europäische Studien einschlossen. Die daraus ermittelte mittlere Prävalenzrate beträgt 0,44 % (0,33-0,55 %) und liegt damit nahe bei den deutschen Schätzwerten. Mit Hilfe der Grundlagenbescheide aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) kann die Prävalenzrate aus einer weiteren unabhängigen Datenquelle ermittelt werden. Aus den Daten des Morbi-RSA ergibt sich eine Prävalenzrate von 0,42 %, die ebenfalls sehr nahe bei den aus der Literatur berichteten Daten liegt. In einer Sensitivitätsanalyse anhand der registrierten Hospitalisierungsfälle ließ sich eine höhere Prävalenzrate von 0,61 % ableiten, die zumindest in einer vergleichbaren Größenordnung liegt und somit als Bestätigung der vorgenannten Raten dienen kann. Aufgrund der großen Unsicherheit dieser auf den Hospitalisierungen basierenden Schätzung wird diese jedoch nicht für die Ermittlung des Punktschätzers herangezogen. Als Punktschätzer der Prävalenz der Schizophrenie in der deutschen Bevölkerung wird ein ungewichteter Mittelwert aus den verfügbaren deutschen Untersuchungen, den internationalen Metaanalysen und den Grundlagenbescheiden des Morbi-RSA von 0,42 % herangezogen. Für die Untergrenze der Schätzung wird eine Unsicherheit von 20 % angenommen und für die Obergrenze eine erhöhte Unsicherheit von 30 %, um den Daten aus der Prävalenzermittlung anhand der Hospitalisierungsfälle Rechnung zu tragen. Somit ergibt sich eine Spannweite von 0,34-0,55 %.

Tabelle 3-16: Übersicht über die Prävalenzraten der Schizophrenie

Informationsquelle	Informationstyp	Prävalenzrate (Spannweite)
Veröffentlichte deutsche Studienergebnisse	Eigene Zusammenfassung	0,41 % (0,21-0,60 %)
Veröffentlichte internationale Studienergebnisse	Zusammenfassung von Metaanalysen	0,44 % (0,33-0,55 %)
Morbi-RSA	Eigene Berechnung	0,42 %
Studienergebnisse, Morbi-RSA	Mittelwert	0,42 % (0,34-0,55 %)

Geben Sie nachfolgend an, ob und wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aus den vorhandenen deutschen Studiendaten lässt sich keine historische Entwicklung von Inzidenz oder Prävalenz ableiten, und somit lassen diese auch keinen direkten Rückschluss auf die zukünftige Entwicklung der Patientenzahlen zu. Es ergeben sich aus den Daten jedoch auch keine Hinweise, dass die Patientenzahlen in Deutschland fallen oder steigen würden.

Betrachtet man die Datenlage internationaler Studien im Querschnitt, ist insgesamt von einer stabilen Neuerkrankungsrate auszugehen; einzelne Berichte von zeitlichen Trends werden dadurch abgeschwächt, dass verschiedene Autoren widersprüchlich von einem leichten Anstieg bzw. Abwärtstrend berichten (zusammengefasst in (130, 250))

In der europäischen Erhebung zu Umfang und Belastung durch psychische Störungen innerhalb der EU wurde keine Veränderung der Prävalenzrate psychotischer Störungen zwischen 2005 und 2010 festgestellt (251). Auch wenn in dieser Untersuchung die Schizophrenie nicht separat ausgewiesen ist, kann man von einer stabilen Prävalenzrate ausgehen.

Die wahrscheinlich beste Näherung ermöglichen die Daten europäischer Nachbarländer. In einer Längsschnittstudie aus den Niederlanden wurden die Inzidenzraten für Schizophrenie für die Gesamtbevölkerung über einen Zeitraum von zehn Jahren (1996-2006) ermittelt (252). Dazu wurden die Krankenakten von 350.524 Patienten ausgewertet und die alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten pro Jahr kalkuliert. Für den analysierten Zeitraum wurde eine mittlere Inzidenzrate von 12 pro 100.000 (95 %-KI 10-14), ohne dass ein signifikanter Zeittrend festgestellt werden konnte. Die Niederlande scheinen als Vergleichsland deshalb geeignet, da sie mit 0,35 % eine vergleichbare Prävalenzrate zu Deutschland aufweisen (253).

Anhand einer Validierungsstudie, in der dänische Krankenakten neu ausgewertet wurden, konnte gezeigt werden, dass die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland und Dänemark vergleichbar ist (254). Aufgrund des restriktiveren diagnostischen Konzepts wurden für Dänemark in der Vergangenheit geringere Inzidenzraten berichtet (225), die sich bei Anwendung der CATEGO ICD:295-Kriterien aber den deutschen Werten annäherten (254). In Dänemark werden seit 1969 alle Patienten, die in psychiatrischen Einrichtungen oder Tageskliniken behandelt werden, systematisch in einem Register erfasst. In einer Studie aus dem Jahr 1986 wurde eine sinkende Inzidenzrate der Schizophrenie registriert, die vermutlich auf eine Änderung der Diagnosekriterien zurückzuführen ist und nicht die tatsächliche Zahl der Neuerkrankungen repräsentiert (255). In einer Studie zum Zeitraum 1980-97 wurde ein Anstieg der Inzidenzraten seit den 90er-Jahren berichtet, der zumindest teilweise durch sozialpolitische Änderungen und Anpassungen des diagnostischen Konzepts erklärt werden kann (256).

Da also sowohl internationale als auch europäische Vergleichsuntersuchungen sowie Studien aus den Nachbarländer Dänemark und Niederlande eine weitgehend stabile Neuerkrankungsrate der Schizophrenie berichten und auch in historischen Quellen bereits eine ganz ähnliche

Prävalenz der Schizophrenie konstatiert wird (z. B. 257, 258), wird für Deutschland keine wesentliche Veränderung der Inzidenz und Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre erwartet.

Tabelle 3-17: Schätzung zur Entwicklung der Prävalenz der Schizophrenie innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Bevölkerung in Deutschland^a (in Mio)	80,9	80,8	80,6	80,5	80,3	80,1
erwartete Inzidenz	0,42 % (0,34-0,55 %)	0,42 % (0,34-0,55 %)	0,42 % (0,34-0,55 %)	0,42 % (0,34-0,55 %)	0,42 % (0,34-0,55 %)	0,42 % (0,34-0,55 %)
erwartete Prävalenz der Schizophrenie in Deutschland	339.780 (275.060-444.950)	339.360 (274.720-444.400)	338.520 (274.040-443.300)	338.100 (273.700-442.750)	337.260 (273.020-441.650)	336.420 (272.340-440.550)
^a Schätzung nach (259)						

Für die Entwicklung der Bevölkerungsanteile wurden die Zahlen der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009 zugrunde gelegt. Gewählt wurde das erste Szenario des statistischen Bundesamtes (Variante 1-W1). Eine Bevölkerungshochrechnung auf Basis des Mikrozensus 2011 ist derzeit noch nicht verfügbar.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lurasidon	286.423 (231.866-375.078)	247.363 (200.246-323.928)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation für Lurasidon sind erwachsene Patienten mit Schizophrenie. Die Mitgliederstatistik der GKV liefert nur Informationen für 5-Jahres-Alterskohorten (260). Um die Anzahl der gesetzlich Versicherten im Alter über 18 Jahre zu erhalten, müssen die Minderjährigen aus der Gesamtheit abgezogen werden. Dies erfolgt zum einen durch Abzug der Altersgruppe der unter 15-Jährigen sowie zum anderen durch Abzug eines 60 %-Anteils der Alterskohorte der 15- bis unter 20-Jährigen, unter der Annahme, dass die einzelnen Jahrgänge in dieser Kohorte gleichmäßig verteilt sind. Dabei wurde für das Jahr 2013 auf die Mitgliederstatistik der GKV mit Stichtag 1. Juli 2013 zurückgegriffen, da der GKV-Datensatz zum Jahresdurchschnitt 2013 keine Angaben zur Altersverteilung enthält (260). Der Anteil der GKV-Versicherten ab 18 Jahre beträgt nach dieser Berechnung 58.895.946 Personen.

Tabelle 3-19: Berechnung GKV Mitglieder ab 18 Jahre für das Jahr 2013

Population	Anzahl GKV-Versicherte
Alle Altersgruppen	69.854.922
bis unter 15 Jahre	8.830.903
15 bis unter 20 Jahre	3.546.788
15 bis unter 18 Jahre (60 %-Anteil aus 15-20 Jahre)	2.128.073
Ab 18 Jahre	58.895.946

Quelle: Bundesministerium für Gesundheit, GKV-Mitgliederstatistik; Stichtag 01.07.2013, Stand 06.09.2013 (260)

Da aktuelle epidemiologische Studien zur Schizophrenie in Deutschland fehlen, wurde eine mittlere Prävalenzrate aus den verfügbaren deutschen Untersuchungen, internationalen Metaanalysen und den Grundlagenbescheiden des Morbi-RSA von 0,42 % ermittelt. Zur Validierung dieses Wertes wurde die Prävalenzrate anhand der registrierten Hospitalisierungsfälle ermittelt. Diese lag mit 0,62 % höher und wurde aufgrund der hohen Unsicherheit, die sich

aus der Art der Berechnung ergibt, nicht für die Mittelwertberechnung berücksichtigt. Sie fand jedoch Eingang in die Schätzung der Obergrenze der Unsicherheitspanne. Für die Unsicherheit der Schätzung ergibt sich eine Spannweite von 0,34-0,55 % (siehe Tabelle 3-16, Seite 59).

Ausgehend davon, dass 68,196 Millionen Deutsche mindestens 18 Jahre alt sind (249), ergeben sich bei einer Prävalenzrate von 0,42 % 286.423 Schizophreniepatienten. Die Anzahl der volljährigen GKV-versicherten Schizophreniepatienten beträgt 247.363 (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Übersicht zur Prävalenzrate für GKV Bevölkerung und Gesamtbevölkerung ab 18 Jahren für das Jahr 2013

Prävalenzrate (Spannweite)	Deutsche Bevölkerung (18 Jahre und älter)*	Prävalenz der Gesamtbevölkerung ab 18 Jahren	GKV-versicherte Personen (18 Jahre und älter)**	Prävalenz der GKV-Versicherten ab 18 Jahre
0,42 % (0,34-0,55 %)	68,196 Mio.	286.423 (231.866-375.078)	58.895.946	247.363 (200.246-323.928)

* Quelle: (249)

** Quelle: eigene Berechnung nach Tabelle 3-19

Eine Bereinigung der Schätzung aufgrund von Kontraindikationen erfolgt nicht.

Lurasidon wird primär von CYP3A4 Inhibitoren metabolisiert. Das Präparat ist sowohl für starke CYP3A4 Inhibitoren als auch für starke CYP3A4 Induktoren kontraindiziert (40, 261). Folgende Wirkstoffe werden dabei explizit in den Fachinformationen von einer gleichzeitigen Einnahme mit Lurasidon ausgeschlossen (Tabelle 3-21):

Tabelle 3-21: Kontraindikationen für Lurasidon

Wirkprinzip	Wirkstoff	Indikation
CYP3A4 Inhibitoren	Nefazodon	Depression
	Indinavir	HIV-Infektion
	Nelfinavir	
	Ritonavir	
	Saquinavir	
	<u>Ketoconazole</u>	Mykose
	Clarithromycin	Bakterielle Infektionskrankheiten
CYP3A4 Induktoren	Phenobarbital	Epilepsie
	Phenytoin	
	Rifampicin	Tuberkulose

Quelle: (40, 261)

Die genannten Arzneistoffe zur Behandlung der Mykose, der Tuberkulose und von bakteriellen Infektionskrankheiten sind Kurzzeitmedikationen, diejenigen, die in die Indikationsgebiete der Depression, Epilepsie und der HIV-Infektion fallen, sind Langzeitmedikationen und wären daher grundsätzlich zur Korrektur der Schätzung der Zielpopulation heranzuziehen. Allerdings spielen alle für die Langzeitmedikation in Frage kommenden Wirkstoffe derzeit in Deutschland keine Rolle: Der Wirkstoff Nefazodon zur Behandlung der Depression wurde 2003 wegen des Risikos für ein schweres Leberversagen in ganz Europa vom Markt genommen². Phenobarbital und Phenytoin werden aufgrund ihrer Nebenwirkungen nur noch als Antiepileptika der Zweitlinientherapie empfohlen (262). Da die drei genannten Wirkstoffe keine Relevanz mehr für den deutschen Markt besitzen, kann auf eine Korrektur der Zielpopulation verzichtet werden.

Da eine Behandlung mit den in Tabelle 3-21 aufgelisteten HIV-Protease Inhibitoren, die zur antiretroviralen Behandlung HIV-infizierter Patienten angezeigt sind, gemäß der österreichischen Leitlinien zur Therapie der HIV-Infektion nicht empfohlen wird, kann auch eine diesbezügliche Korrektur der Zielpopulation vernachlässigt werden (263).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lurasidon	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	gering	247.363 (200.246-323.928)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

² Siehe <http://www.akdae.de/Service/Newsletter/Archiv/News/Archiv/2003-011.html>

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus den Berechnungen, die für die Inzidenz- und Prävalenzdaten herangezogen wurden, und entspricht der Zielpopulation. Dies wurde in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich erläutert. Der abgeleitete Zusatznutzen ist daher auf die gesamte Zulassungspopulation übertragbar. Die Einstufung des Zusatznutzens als „gering“ gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 des 5. Kap. VerfO G-BA ist in Abschnitt 4.4.2 begründet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für den Abschnitt 3.2.1 wurde auf einschlägige Fachliteratur, insbesondere psychiatrische Lehrbücher, zurückgegriffen, um eine adäquate Beschreibung der Erkrankung und deren Verlauf gewährleisten zu können. Die in der Fachliteratur zitierten Quellen zu bestimmten Themen wurden überprüft und eine darüber hinaus eigenhändige, detaillierte Recherche durchgeführt. Weitere Quellen wurden durch das Themenheft zur Schizophrenie des Robert Koch Institut (RKI) im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes identifiziert. Die Symptome und Diagnostik der Erkrankung wurden mit Hilfe der internationalen Klassifikationssysteme der ICD-10 und DSM-V beschrieben.

Der Unterpunkt 3.2.2 basiert sowohl auf der deutschen Therapieleitlinie und ihrer Aktualisierung als auch auf internationalen Leitlinien. Die deutsche Therapieleitlinie bildete die Basis, um einen kurzen Überblick zur Behandlung von Schizophreniepatienten zu geben. Um den therapeutischen Bedarf genauer zu beschreiben, wurden vor allem Metaanalysen herangezogen, welche sich mit dem Vergleich von atypischen Antipsychotika beschäftigen. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf Studien gelegt, welche sich mit metabolischen Nebenwirkungen bzw. dem metabolischen Syndrom auseinandersetzen.

Für die epidemiologische Analyse wurden deutsche Studien und internationale Meta-Analysen betrachtet. Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, Cochrane Central Register of Controlled Trials und PsycINFO®.

Die Recherche wurde unter Berücksichtigung allgemeiner epidemiologischer Begriffe durchgeführt. Kriterien für die Auswahl waren eine enge Definition der Schizophrenie, deutsche Primärstudien und ein Veröffentlichungszeitpunkt ab 1.1.1990.

In den nachfolgenden Tabellen sind die verwendeten Suchbegriffe und die Anzahl der entsprechenden Treffer der Literaturrecherche zur Gewinnung epidemiologischer Daten aufgelistet. Die Suche wurde am 28.08.14 auf der Suchoberfläche *Classic Search* des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) für jede Datenbank separat durchgeführt.

Tabelle 3-23: Recherchestrategie für die Suche in bibliografischen Datenbanken

Datenbankname		MEDLINE®	
Suchoberfläche		DIMDI <i>Classic Search</i>	
Datum der Suche		28.08.14	
Zeitsegment		Ab 1.1.1990	
	Nr.	Hits	Suchformulierung
C=	1	15127329	ME90
S=	2	52252	F CT=SCHIZOPHRENIA
	3	68091	F FT=SCHIZOPHREN?/(TI; AB)
	4	75841	2 OR 3
	5	343580	F CT=(PREVALENCE OR INCIDENCE)
	6	480123	F QF=EP/W=1
	7	964820	F FT=(PREVALENCE OR INCIDENCE OR BURDEN OR EPIDEMI- OLOG?)/(TI; AB)
	8	1274052	5 OR 6 OR 7
	9	451759	F CT=RETROSPECTIVE STUDIES
	10	235378	F FT=(RETROSPECTIVE AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	11	331827	F CT= PROSPECTIVE STUDIES
	12	313852	F FT=(PROSPECTIVE AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	13	76283	F CT=LONGITUDINAL STUDIES
	14	104471	F FT=(LONGITUDINAL AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	15	160446	F CT=COHORT STUDIES

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	16	222985	F FT=(COHORT AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	17	76014	F (FT=(OBSERVATIONAL? AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	18	393497	F CT=FOLLOW-UP STUDIES
	19	395485	F (((FOLLOW UP) OR FOLLOWUP) AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(AB; TI)
	20	168128	F CT=CROSS-SECTIONAL STUDIES
	21	148958	F (((CROSS SECTIONAL) OR CROSSECTIONAL) AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(AB; TI)
	22	733460	F (FT=(POPULATION? AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	23	157091	F (CT=REGISTRIES OR (FT=(REGIST* AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	24	2263886	9 OR 10 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23
	25	1341933	F FT=GERMAN? OR FT=DEUTSCH? OR CS=GERMAN? OR CS=DEUTSCH? OR CY=GERMAN? OR CY=DEUTSCH?
	26	522	4 AND 8 AND 24 AND 25
	27	522	26 AND PY>=1990
	28	522	522 Dokumente bearbeitet 0 Duplikate entfernt 522 check duplicates: unique in s=31

Datenbankname			EMBASE®
Suchoberfläche			DIMDI Classic Search
Datum der Suche			28.08.14
Zeitsegment			Ab 1.1.1990
	Nr.	Hits	Suchformulierung
C=	1	18658475	EM90
S=	2	104624	F CT=SCHIZOPHRENIA
	3	93632	F FT=SCHIZOPHREN?/(TI; AB)
	4	117313	2 OR 3
	5	567705	F CT=(PREVALENCE OR INCIDENCE)
	6	665217	F QF=EP/W=1
	7	1274500	F FT=(PREVALENCE OR INCIDENCE OR BURDEN OR EPIDEMI- OLOG?)/(TI; AB)
	8	1731510	5 OR 6 OR 7

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	9	348952	F CT=RETROSPECTIVE STUDIES
	10	343752	F FT=(RETROSPECTIVE AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	11	257268	F CT= PROSPECTIVE STUDIES
	12	426181	F FT=(PROSPECTIVE AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	13	66763	F CT=LONGITUDINAL STUDIES
	14	131569	F FT=(LONGITUDINAL AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	15	177242	F CT=COHORT STUDIES
	16	330217	F FT=(COHORT AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	17	108128	F (FT=(OBSERVATIONAL? AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	18	782875	F CT=FOLLOW-UP STUDIES
	19	568984	F (((FOLLOW UP) OR FOLLOWUP) AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(AB; TI)
	20	119702	F CT=CROSS-SECTIONAL STUDIES
	21	183253	F (((CROSS SECTIONAL) OR CROSSECTIONAL) AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(AB; TI)
	22	951593	F (FT=(POPULATION? AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	23	213652	F (CT=REGISTRIES OR (FT=(REGIST* AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	24	2862605	9 OR 10 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23
	25	1786163	F FT=GERMAN? OR FT=DEUTSCH? OR CS=GERMAN? OR CS=DEUTSCH? OR CY=GERMAN? OR CY=DEUTSCH?
	26	504	4 AND 8 AND 24 AND 25
	27	503	26 AND PY>=1990
	28	496	503 Dokumente bearbeitet 7 Duplikate entfernt 496 check duplicates: unique in s=27

Datenbankname				Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche				DIMDI Classic Search
Datum der Suche				28.08.14
Zeitsegment				Ab 1.1.1990
	Nr.	Hits	Suchformulierung	
C=	1	789117	CCTR93	
S=	2	5069	F CT=SCHIZOPHRENIA	
	3	7769	F FT=SCHIZOPHREN?/(TI; AB)	
	4	8411	2 OR 3	
	5	12399	F CT=(PREVALENCE OR INCIDENCE)	
	6	7339	F QF=EP/W=1	
	7	57519	F FT=(PREVALENCE OR INCIDENCE OR BURDEN OR EPIDEMIOLOG?)/(TI; AB)	
	8	64832	5 OR 6 OR 7	
	9	616	4 AND 8	
	10	552	9 AND PY> =1990	
	11	551	552 Dokumente bearbeitet 1 Duplikate entfernt 551 check duplicates: unique in s=27	

Datenbankname				PsycINFO®
Suchoberfläche				DIMDI Classic Search
Datum der Suche				28.08.14
Zeitsegment				Ab 1.1.1990
	Nr.	Hits	Suchformulierung	
C=	1	3764761	PI67	
S=	2	70664	F CT=SCHIZOPHRENIA	
	3	97963	F FT=SCHIZOPHREN?/(TI; AB)	
	4	100504	2 OR 3	
	5	149994	F FT=(PREVALENCE OR INCIDENCE OR BURDEN OR EPIDEMIOLOG?)/(TI; AB)	
	6	347	F CT=RETROSPECTIVE STUDIES	
	7	18363	F FT=(RETROSPECTIVE AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)	

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	8	428	F CT= PROSPECTIVE STUDIES
	9	33988	F FT=(PROSPECTIVE AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	10	14970	F CT=LONGITUDINAL STUDIES
	11	63273	F FT=(LONGITUDINAL AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	12	31957	F FT=(COHORT AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(TI; AB)
	13	14470	F (FT=(OBSERVATIONAL? AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	14	60685	F (((FOLLOW UP) OR FOLLOWUP) AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(AB; TI)
	15	36719	F (((CROSS SECTIONAL) OR CROSSECTIONAL) AND (STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?))/(AB; TI)
	16	157875	F (FT=(POPULATION? AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	17	19346	F (CT=REGISTRIES OR (FT=(REGIST* AND (DATA OR STUDY OR STUDIES OR ANALYSIS OR ANALYSES OR TRIAL?)))/(TI; AB)
	18	353397	6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17
	19	345255	F FT=GERMAN? OR FT=DEUTSCH? OR CS=GERMAN? OR CS=DEUTSCH? OR CY=GERMAN? OR CY=DEUTSCH?
	20	299	4 AND 5 AND 18 AND 19
	21	276	20 AND PY> =1990
	22	276	276 Dokumente bearbeitet 7 Duplikate entfernt 269 check duplicates: unique in s=21

AB = Abstract; CS = Corporate Source; CT = Controlled Term; CY = Country; F= find; FT= Freitext; PY = Publication Year; QF = Qualifier (EP = Epidemiology); S = Standardausgabe (letzter Tabelleneintrag); TI = Title; W = Weight

Im ersten Schritt des Literaturscreenings wurden die Treffer durch Sichtung von Titel und Abstract auf Relevanz geprüft. Nach der Selektion wurden 43 Publikationen als potentiell relevant erachtet. Die Literaturstellen wurden im Volltext beschafft und im zweiten Schritt erneut auf Relevanz geprüft. Insgesamt wurden 7 Veröffentlichungen, die mittels systematischer Literaturrecherche identifiziert wurden, eingeschlossen. Diese sind in Tabelle 3-24 aufgelistet.

Ergänzend zu der gefundenen Literatur aus der Literaturrecherche wurde eine händische Literatursuche epidemiologischer Angaben aus Erstveröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften und aktuellen Lehrbüchern durchgeführt. Durch forward und backward citation konnte zusätzliche Literatur auffindig gemacht werden. Sofern relevante Publikationen identifiziert worden sind, wurden zusätzlich deren Referenzlisten herangezogen.

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche

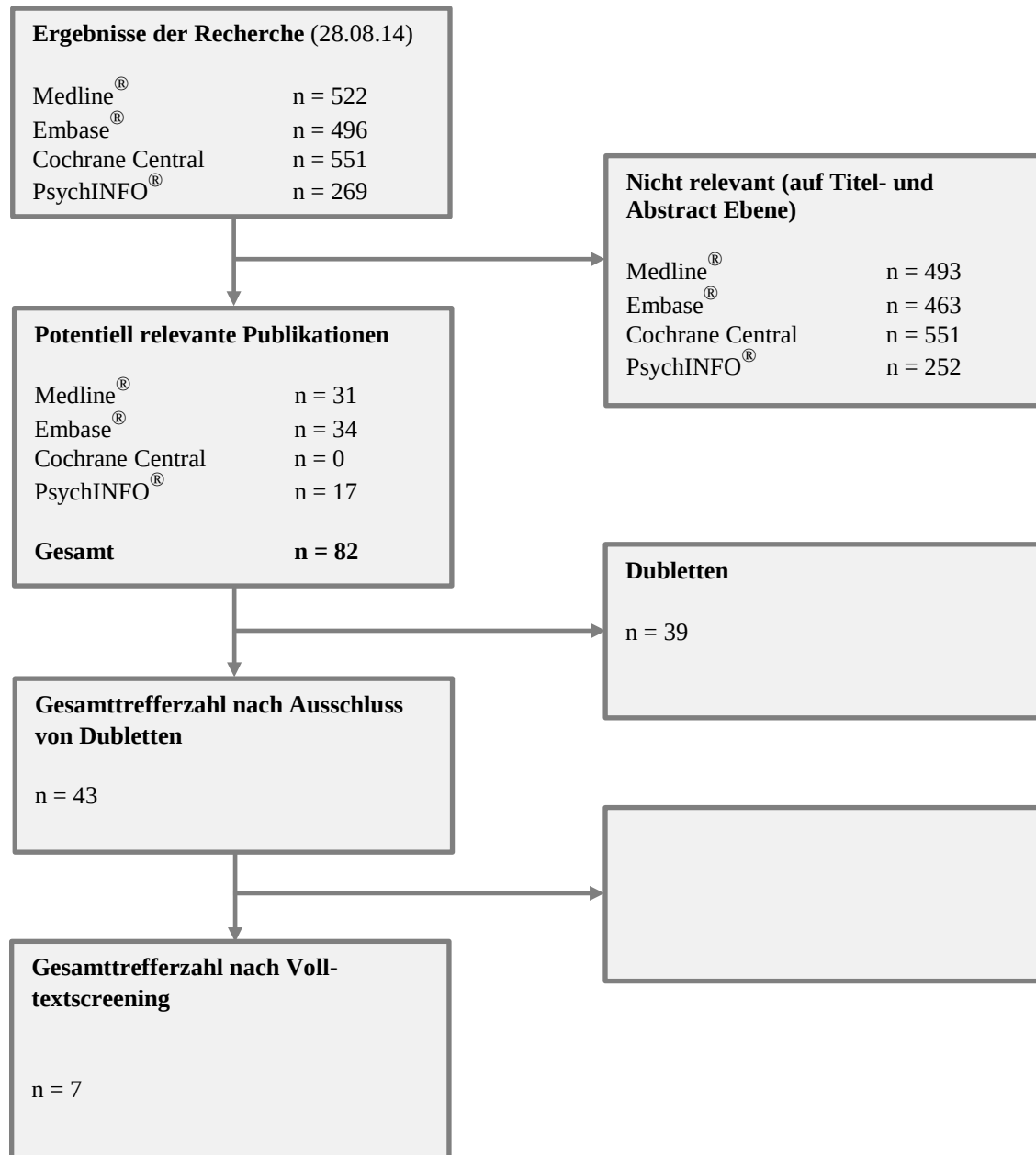


Tabelle 3-24 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

	Autor	Titel
1	Bijl et al. 1998	Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)
2	Häfner et al. 1991	Schizophrenie und Lebensalter
3	Häfner et al. 2013	ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996
4	Häfner et al. 2013	Schizophrenie - eine einheitliche Krankheit? Ergebnisse aus 25 Jahren ABC-Studie
5	Löffler et al. 1994	Validation of Danish case register diagnosis for schizophrenia
6	Sutterland et al. 2013	Annual incidence rate of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in a longitudinal population-based cohort study
7	Wittchen et al. 2011	The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Correll CU, Kishimoto T, Kane JM. Randomized controlled trials in schizophrenia: opportunities, limitations, and trial design alternatives. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2011;13(2):155-72.
2. Editorial. Where next with psychiatric illness? *Nature*. 1988;336(6195):95-6.
3. Andreasen N. Schizophrenia and acute transient psychotic disorders. In: Gelder M, Andreasen M, Lopez-Ibor J, Geddes J, editors. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. 2nd edition ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012. p. 521-95.
4. Bouchara C, Mazet P, Cohen D. Jean Martin Charcot, 1825-1893: did he anticipate Freud's first topology? *The American journal of psychiatry*. 2010;167(4):387.
5. Esman AH. Charcot, Freud, and the treatment of "nervous disorders". *The Journal of nervous and mental disease*. 2011;199(11):828-9.
6. Siefert H. Jean-Marie Charcot (1825-1893). In: v. Engelhardt D, Hartmann F, editors. *Klassiker der Medizin*. München: Beck; 1991. p. 216-33.
7. Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS, Baran B. Convulsive therapy turns 75. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009;194(5):387-8.
8. Tournay G. A history of therapeutic fashions in psychiatry, 1800-1966. *The American journal of psychiatry*. 1967;124(6):784-96.
9. Jasper HH. A historical perspective. The rise and fall of prefrontal lobotomy. *Advances in neurology*. 1995;66:97-114.
10. Soares MS, Paiva WS, Guertzenstein EZ, Amorim RL, Bernardo LS, Pereira JF, et al. Psychosurgery for schizophrenia: history and perspectives. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:509-15.
11. Tranøy J, Blomberg W. Lobotomy in Norwegian psychiatry. *Hist Psychiatr*. 2005;16(1):107-10.
12. Remschmidt H, Theisen F. Schizophrenie, Manuale psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Springer-Verlag GmbH; 2011.
13. Fleischhacker W, Hinterhuber H. *Lehrbuch Psychiatrie*. Wien, New York: Springer 2012.
14. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-German Modification 2014 [Zugriff: 22.08.2014]. Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/index.htm>.
15. Andreasen N. Schizophrenie. In: Andreasen N, editor. *Psychiatrie*. Heidelberg: Springer; 1996. p. 141-57.
16. Gaebel W, Wölwer W. Schizophrenie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2010 Zugriff: 22.08.2014. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile.
17. Bandelow B, Gruber O, Falkai P. *Kurzlehrbuch Psychiatrie*. Heidelberg: Springer; 2008.

18. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):399-409.
19. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2014;13(2):153-60.
20. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2010;24(4 Suppl):17-25.
21. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2007;116(5):317-33.
22. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophrenia research*. 2000;45(1-2):21-8.
23. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2000;177:212-7.
24. Chwastiak LA, Rosenheck RA, Kazis LE. Association of psychiatric illness and obesity, physical inactivity, and smoking among a national sample of veterans. *Psychosomatics*. 2011;52(3):230-6.
25. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*. 2006;2:14.
26. Dipasquale S, Pariente CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(2):197-207.
27. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2010;24(4 Suppl):81-90.
28. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults,,. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(19):2486-97.
29. International Diabetes Federation (IDF). International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome 2006. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
30. 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.
31. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2009;24(6):412-24.
32. World Health Organization (WHO). Diabetes epidemic in Europe 2011 [Zugriff: 22.08.2014]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/social-determinants/news/news/2011/11/diabetes-epidemic-in-europe>.
33. World Health Organization (WHO). Obesity - Data and statistics 2014 [Zugriff: 22.08.2014]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>.

34. World Health Organization (WHO). Tobacco - Data and statistics 2014 [Zugriff: 22.08.2014]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/tobacco/data-and-statistics>.
35. World Health Organization (WHO). About hypertension 2014 [Zugriff: 22.08.2014]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/about-us/whd/past-themes-of-world-health-day/world-health-day-2013-focus-on-high-blood-pressure/about-hypertension>.
36. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory - Raised cholesterol 2014 22.08.2014. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/.
37. Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Heun R. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2014;264(1):3-28.
38. An NY, Lee J, Noh JS. A case of clozapine induced acute renal failure. Psychiatry investigation. 2013;10(1):92-4.
39. Kanofsky JD, Woesner ME, Harris AZ, Kelleher JP, Gittens K, Jerschow E. A case of acute renal failure in a patient recently treated with clozapine and a review of previously reported cases. Prim Care Companion CNS Disord. 2011;13(3).
40. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Latuda® 18,5 mg / 37 mg / 74 mg. Stand Juli 2014.
41. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Seroquel®. Stand August 2014 [01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/001458>.
42. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Seroquel Prolong®. Stand August 2014 [01.09.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010829>.
43. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Risperdal®. Stand Dezember 2013 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/006013>.
44. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Zyprexa®. Stand April 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/000024>.
45. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2009;35(2):383-402.
46. Mauri MC, Volonteri LS, De Gaspari IF, Colasanti A, Brambilla MA, Cerruti L. Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH. 2006;2:4.
47. Winklbaur B, Ebner N, Sachs G, Thau K, Fischer G. Substance abuse in patients with schizophrenia. Dialogues in clinical neuroscience. 2006;8(1):37-43.
48. Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12(5):423-4.
49. Park SG, Bennett ME, Couture SM, Blanchard JJ. Internalized stigma in schizophrenia: relations with dysfunctional attitudes, symptoms, and quality of life. Psychiatry research. 2013;205(1-2):43-7.
50. Sharaf AY, Ossman LH, Lachine OA. A cross-sectional study of the relationships between illness insight, internalized stigma, and suicide risk in individuals with schizophrenia. International journal of nursing studies. 2012;49(12):1512-20.
51. Thornicroft G, Brohan E, Rose D, Sartorius N, Leese M. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. Lancet. 2009;373(9661):408-15.
52. Lindström E, Eberhard J, Neovius M, Levander S. Costs of schizophrenia during 5 years. Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum. 2007(435):33-40.

53. Mangalore R, Knapp M. Cost of schizophrenia in England. The journal of mental health policy and economics. 2007;10(1):23-41.
54. Salize HJ, McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, et al. Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. Schizophrenia research. 2009;111(1-3):70-7.
55. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2012;19(1):155-62.
56. Konnopka A, Klingberg S, Wittorf A, König HH. Die Kosten der Schizophrenie in Deutschland: Ein systematischer Literaturüberblick. Psychiatrische Praxis. 2009;36(5):211-8.
57. Kissling W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rüther E, Trenckmann U, et al. Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 1999;67(1):29-36.
58. Kilian R, Roick C, Matschinger H, Bernert S, Mory C, Angermeyer MC. Die Analyse von Kostenstrukturen im Bereich der Schizophreniebehandlung mit einem standardisierten Instrumentarium. Psychiatrische Praxis. 2001;28 Suppl 2:S102-8.
59. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2004;30(2):279-93.
60. Zeidler J, Slawik L, Fleischmann J, Greiner W. The costs of schizophrenia and predictors of hospitalisation from the statutory health insurance perspective. Health economics review. 2012;2(1):9.
61. Bundesversicherungsamt (BVA). Bundesversicherungsamt, 09. März 2012, Krankheitsauswahl für das Ausgleichsjahr 2013. Das Bundesversicherungsamt hat gemäß § 31 Absatz 4 Satz 1 Risikostruktur-Ausgleichverordnung (RSAV) die nach § 31 Absatz 1 Satz 2 RSAV zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2013 festgelegt und gibt diese hiermit bekannt 2012 [01.09.2014]. Available from: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c144>.
62. Bundesversicherungsamt (BVA). So funktioniert der neue Risikostrukturausgleich im Gesundheitsfond. Stand: 16. September 2008 2008 [01.09.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Wie_funktioniert_Morbi_RSA.pdf.
63. Bundesversicherungsamt (BVA). Bekanntmachung zum Gesundheitsfonds Nr. 16/2013. Anlage 1 - Höhe der alters-, geschlechts- und risikoadjustierten Zu- und Abschläge sowie der Zuschläge für Kostenerstatterfälle 2013 [01.09.14]. Available from: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/bekanntmachungen/bekanntmachung/article/bekanntmachung-zum-gesundheitsfonds-nr-162013.html>.
64. Anonymus. Clozapine. Lancet. 1989;2(8677):1430-2.
65. Anonymus. Adverse effects of the atypical antipsychotics. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. The Journal of clinical psychiatry. 1998;59 Suppl 12:17-22.
66. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Annals of internal medicine. 2007;146(9):657-65.
67. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382(9896):951-62.
68. Correll CU, De Hert M. Antipsychotics for acute schizophrenia: making choices. Lancet. 2013;382(9896):919-20.

69. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation Abilify®. Stand März 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
70. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Invega®. Stand Mai 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010330>.
71. Chue P, Chue J. A review of paliperidone palmitate. Expert review of neurotherapeutics. 2012;12(12):1383-97.
72. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. The New England journal of medicine. 2005;353(12):1209-23.
73. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371(9618):1085-97.
74. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. The American journal of psychiatry. 2007;164(7):1050-60.
75. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(6):Cd002831.
76. Jäger M, Möller HJ. Therapeutische Effekte von Haloperidol und Risperidon bei schizophrenen Ersterkrankten im Vergleich. In: Jäger M, Möller HJ, editors. Schizophrenie — Zukunftsperspektiven in Klinik und Forschung. Wien: Springer 2010. p. 197-204.
77. National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). Leicester (UK): British Psychological Society, National Collaborating Centre for Mental Health.; 2009.
78. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S, et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). Schizophrenia research. 2009;115(2-3):97-103.
79. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M, Burns T, Derks EM, Kahn RS, et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: Results of an open randomized trial (EUFEST). European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2010;20(5):310-6.
80. Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, et al. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. Psychiatry research. 2005;133(2-3):129–33.
81. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Archives of general psychiatry. 1999;56(3):241-7.
82. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. The Journal of clinical psychiatry. 1996;57(Suppl 9):5-9.
83. GKV-Spitzenverband. Psychiatrie: Tagesgleiche Pflegesätze nach Abrechnungstagen2008 29.09.2014. Available from: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/psychiatrie/fakt

en und analyse/psychiatrie verguetung 2008/Psychiatrie Abb 2 Tagesgleiche Pflegesaetze nach Abrechnungstagen 16522.pdf.

84. Kane JM. Lurasidone: a clinical overview. The Journal of clinical psychiatry. 2011;72 (Suppl 1):24-8.
85. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Xeplion®. Stand Dezember 2013 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/013564>.
86. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Risperdal® Consta®. Stand Dezember 2013 [updated [Zugriff: 22.08.2014]]. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
87. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Zypadhera®. Stand April 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/011666>.
88. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation Abilify Maintena®. Stand März 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/015048>.
89. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. Psychiatry research. 2010;175(1-2):58-62.
90. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. Schizophrenia bulletin. 2014;40(1):192-213.
91. Clark SL, Adkins DE, van den Oord EJ. 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.
92. Alptekin K, Hafez J, Brook S, Akkaya C, Tzebelikos E, Uçok A, et al. Efficacy and tolerability of switching to ziprasidone from olanzapine, risperidone or haloperidol: an international, multicenter study. International clinical psychopharmacology. 2009;24(5):229-38.
93. Antai-Otong D. The art of prescribing. Principles of switching novel antipsychotic medications. Perspectives in psychiatric care. 2005;41(1):45-7.
94. Ascher-Svanum H, Brnabic AJ, Lawson AH, Kinon BJ, Stauffer VL, Feldman PD, et al. Comparison of patients undergoing switching versus augmentation of antipsychotic medications during treatment for schizophrenia. Neuropsychiatric disease and treatment. 2012;8:113-8.
95. Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. The Journal of clinical psychiatry. 2008;69 Suppl 1:4-17.
96. Burns T, Chabannes JP, Demyttenaere K. Switching antipsychotic medications: general recommendations and switching to amisulpride. Current medical research and opinion. 2002;18(4):201-8.
97. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. Psychopharmacology. 2003;166(4):391-9.
98. Hassan M, Wade S, Meyer N, Rajagopalan K, Pikalov A, Loebel A, editors. Comparison of treatment Adherence among new-start Patients on lurasidone vs other atypical antipsychotics: Results from a multi-state medicaid population among adults with schizophrenia: Sunovion Pharmaceuticals, Inc., Marlborough, MA and Fort Lee, NJ, 2Wade Outcomes Research and Consulting, Salt Lake City, UT, 3Truven Health Analytics, Cambridge, MA.; 2013.
99. Awad G, Hassan M, Loebel A, Hsu J, Pikalov A, Rajagopalan K. Health-related quality of life among patients treated with lurasidone: results from a switch trial in patients with schizophrenia. BMC psychiatry. 2014;14:53.

100. Citrome L, Weiden PJ, McEvoy JP, Correll CU, Cucchiaro J, Hsu J, et al. Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective patients switched from other antipsychotics: a 6-month, open-label, extension study. *CNS spectrums*. 2013;1-10.
101. McEvoy JP, Citrome L, Hernandez D, Cucchiaro J, Hsu J, Pikalov A, et al. Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(2):170-9.
102. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *International clinical psychopharmacology*. 2012;27(3):165-76.
103. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS drugs*. 2014;28(5):421-53.
104. Cutler A, Ball S, Stahl SM. Dosing atypical antipsychotics. *CNS spectrums*. 2008;13(5 Suppl 9):1-16.
105. Müller DJ, Chowdhury NI, Zai CC. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Current opinion in psychiatry*. 2013;26(2):144-50.
106. Prata D, Mechelli A, Kapur S. Clinically meaningful biomarkers for psychosis: A systematic and quantitative review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2014;45c:134-41.
107. Ramey-Hartung B, El-Mallakh RS, Reynolds KK. Pharmacogenetic testing in schizophrenia and posttraumatic stress disorder. *Clinics in laboratory medicine*. 2008;28(4):627-43.
108. Silver H, Chertkow Y, Weinreb O, Danovich L, Youdim M. Multifunctional pharmacotherapy: what can we learn from study of selective serotonin reuptake inhibitor augmentation of antipsychotics in negative-symptom schizophrenia? *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2009;6(1):86-93.
109. Gaebel W, Falkai P, editors. *Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien)* Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
110. Arolt V, Reimer C, Dilling H. Psychiatrische und psychotherapeutisch/psychosomatische Untersuchung und Befunddokumentation. In: Arolt V, Reimer C, Dilling H, editors. *Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie*. 6 ed. Heidelberg, Berlin, New York: Springer; 2011. p. 7-24.
111. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Fifth Edition. DSM-V 2013 [01.09.2014]. Available from: <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>.
112. Stieglitz RD. Anmerkungen zur historischen Entwicklung diagnostischer Konzepte. In: Stieglitz RD, editor. *Diagnostik und Klassifikation in der Psychiatrie*: Kohlhammer; 2008. p. 21-6.
113. Nordgaard J, Arnfred SM, Handest P, Parnas J. The Diagnostic Status of First-Rank Symptoms. *Schizophrenia bulletin*. 2008;34(1):137-54.
114. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - WHO-Ausgabe 2010* [09.04.2014]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>.
115. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1992;241(4):247-58.

116. Häfner H, Maurer K, An der Heiden W. Schizophrenie - eine einheitliche Krankheit? Ergebnisse aus 25 Jahren ABC-Studie. *Der Nervenarzt*. 2013;84(9):1093-4, 6-103.
117. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*. 1977;86(2):103-26.
118. Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(1):67-74.
119. Cardno AG, Gottesman, II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American journal of medical genetics*. 2000;97(1):12-7.
120. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(12):1187-92.
121. Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Archives of general psychiatry*. 1986;43(2):136-44.
122. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(7):660-9.
123. Zubin J, Magaziner J, Steinhauer SR. The metamorphosis of schizophrenia: from chronicity to vulnerability. *Psychological medicine*. 1983;13(3):551-71.
124. Leff JP, Hirsch SR, Gajnd R, Rhode PD, Stevens BC. Life events and maintenance therapy in schizophrenic relapse. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1973;123(577):659-60.
125. Beebe GW. Follow-up studies of World War II and Korean war prisoners. II. Morbidity, disability, and maladjustments. *American journal of epidemiology*. 1975;101(5):400-22.
126. Calhoun PS, Stechuchak KM, Strauss J, Bosworth HB, Marx CE, Butterfield MI. Interpersonal trauma, war zone exposure, and posttraumatic stress disorder among veterans with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2007;91(1-3):210-6.
127. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(1):12-24.
128. Jovanović N, Kuwert P, Sarajlic Vuković I, Poredos Lavor D, Medved V, Kovac M, et al. Impact of war trauma and posttraumatic stress disorder on psychopathology in Croatian and German patients with severe mental illness. *Croatian medical journal*. 2010;51(2):131-6.
129. Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*. 2007;20(2):111-5.
130. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research*. 2008;102(1-3):1-18.
131. Casadio P, Fernandes C, Murray RM, Di Forti M. Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2011;35(8):1779-87.
132. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325(7374):1199.
133. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(1):45-53.
134. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2004;184:110-7.

135. Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1998;24(1):99-113.
136. Gross G. The onset of schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1997;28(2-3):187-98.
137. Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long term. *The British Journal of Psychiatry*. 1980;136(5):413-20.
138. Häfner H. Onset and course of the first schizophrenic episode. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 1998;14(7):413-31.
139. Häfner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2000(407):44-8.
140. Nickl-Jockschat T, Schneider F. Schizophrenie, schizotyp und wahnhaftige Störungen (F2). In: Schneider F, editor. *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Heidelberg: Springer; 2012. p. 259-94.
141. Häfner H, Riecher-Rössler A, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W. First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1992;242(2-3):109-18.
142. Huber G, Gross G, Schüttler R. Schizophrenie: Verlaufs- und sozialpsychiatrische Langzeituntersuchungen an den 1945-1959 in Bonn hospitalisierten schizophrenen Kranken. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1979.
143. Tölle R, Windgassen K. *Psychiatrie*. 15., erweiterte und zum Teil neu verfasste Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009.
144. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(6):565-71.
145. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine*. 2004;2:13.
146. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30:67-76.
147. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*: Livingstone; 1919.
148. Angermeyer MC, Kuhn L. Gender differences in age at onset of schizophrenia. An overview. *European archives of psychiatry and neurological sciences*. 1988;237(6):351-64.
149. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2000;401:3-38.
150. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, 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. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2012;13(5):318-78.
151. Hasan A, Wobrock T, Gaebel W, Janssen B, Zielasek J, Falkai P. Nationale und internationale Leitlinien zur Schizophrenie. Update 2013 zum Stand der Empfehlungen zur antipsychotischen Medikation. *Der Nervenarzt*. 2013;84(11):1359-60, 62-4, 66-8.
152. Cañas F, Alptekin K, Azorin JM, Dubois V, Emsley R, Garcia AG, et al. Improving treatment adherence in your patients with schizophrenia: the STAY initiative. *Clinical drug investigation*. 2013;33(2):97-107.

153. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. Patient related outcome measures. 2014;5:43-62.
154. Gaebel W. Critical issues in the treatment of schizophrenia. International clinical psychopharmacology. 1998;13 Suppl 3:S1-6.
155. Gerretsen P, Plitman E, Rajji TK, Graff-Guerrero A. The effects of aging on insight into illness in schizophrenia: a review. International journal of geriatric psychiatry. 2014.
156. Moritz S, Favrod J, Andreou C, Morrison AP, Bohn F, Veckenstedt R, et al. Beyond the usual suspects: positive attitudes towards positive symptoms is associated with medication noncompliance in psychosis. Schizophrenia bulletin. 2013;39(4):917-22.
157. Miller BJ. A review of second-generation antipsychotic discontinuation in first-episode psychosis. Journal of psychiatric practice. 2008;14(5):289-300.
158. Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC. Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. The Journal of clinical psychiatry. 2004;65(10):1372-6.
159. Karthik MS, Kulhara P, Chakrabarti S. Attitude towards second-generation antipsychotics among patients with schizophrenia and their relatives. Human psychopharmacology. 2013;28(5):457-65.
160. Karthik MS, Warikoo N, Chakrabarti S, Grover S, Kulhara P. Attitudes towards antipsychotics among patients with schizophrenia on first- or second-generation medications. Indian journal of psychological medicine. 2014;36(3):288-93.
161. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Fälle je 100000 Einwohner (altersstandardisiert), Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Wohnsitz, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10, Art der Standardisierung, (thematische Recherche: Startseite/Krankheiten/Gesundheitsprobleme/Krankheiten allgemein/Tabelle (gestaltbar): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 Abrufdatum 07.04.2014 2014 [25.08.2014]. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=15157175&nummer=594&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=97806583.
162. Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Engh JA, Ringen PA, Vaskinn A, et al. Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: relation between self-reports and serum level. Journal of clinical psychopharmacology. 2010;30(2):169-75.
163. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. The Journal of clinical psychiatry. 2009;70 Suppl 4:1-46; quiz 7-8.
164. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. Journal of psychiatric practice. 2010;16(1):34-45.
165. Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. The American journal of psychiatry. 2008;165(8):978-87.
166. Chue P, Lalonde JK. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options. Neuropsychiatric disease and treatment. 2014;10:777-89.
167. Citrome L. Unmet needs in the treatment of schizophrenia: new targets to help different symptom domains. The Journal of clinical psychiatry. 2014;75 Suppl 1:21-6.

168. Opler LA, Medalia A, Opler MG, Stahl SM. Pharmacotherapy of cognitive deficits in schizophrenia. *CNS spectrums*. 2014;19(2):142-56.
169. Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2014;59(1):13-7.
170. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. 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;12:20.
171. Brieger P, Kling Lourenço P, Steinert T, Längle G, Lemke U, Herpertz SC, et al. Psychiatrische Unterbringungspraxis : Ein Vergleich von fünf Kliniken in drei Bundesländern. *Der Nervenarzt*. 2014;85(5):606-13.
172. Kallert TW. Coercion in psychiatry. *Current opinion in psychiatry*. 2008;21(5):485-9.
173. de Haan L, van Amelsvoort T, Dingemans P, Linszen D. Risk factors for medication non-adherence in patients with first episode schizophrenia and related disorders; a prospective five year follow-up. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(6):264-8.
174. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia research*. 2010;122(1-3):1-23.
175. Chien WT, Yip AL. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:1311-32.
176. Chien WT, Leung SF, Yeung FK, Wong WK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:1463-81.
177. Naeem F, Farooq S, Kingdon D. Cognitive behavioural therapy (brief versus standard duration) for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;4:Cd010646.
178. Valencia M, Fresan A, Juarez F, Escamilla R, Saracco R. The beneficial effects of combining pharmacological and psychosocial treatment on remission and functional outcome in outpatients with schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(12):1886-92.
179. Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M, Nieman DH, Fett AK, Smit F, et al. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychological medicine*. 2014:1-13.
180. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2013;14(1):2-44.
181. Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nature reviews Drug discovery*. 2009;8(3):197-202.
182. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular psychiatry*. 2005;10(1):79-104.
183. 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.
184. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiari J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *European*

neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2013;23(11):1373-82.

185. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. Biological Psychiatry. 2004;55(10):1013-22.

186. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2005;8:457-72.

187. Keefe RS, 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.

188. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM, editor. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications 4th edition ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 79-128.

189. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. Evidence-based mental health. 2014;17(2):33-7.

190. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC psychiatry. 2014;14:102.

191. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. Molecular psychiatry. 2008;13(1):27-35.

192. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2008;110(1-2):149-55.

193. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists. 2011;26(3):144-58.

194. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Heidelberg: Springer; 2013. p. 821-64.

195. Arznei-Telegramm. Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele), humaner Papillom-Virus-Impfstoff: GARDASIL (A), Olanzapin: ZYPREXA (A, CH). Arznei-Telegramm 2007. 2007;38(1):15.

196. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophrenia bulletin. 2012;38(1):167-77.

197. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, 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(2-3):225-33.

198. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. The American journal of psychiatry. 1999;156(11):1686-96.

199. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. Amisulpride is an "atypical" antipsychotic associated with low weight gain. Psychopharmacology. 2004;173(1-2):112-5.

200. Leucht S. Therapie der Schizophrenie: evidenzbasierte Behandlung: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.

201. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Population Health Metrics*. 2003;1(1):3.
202. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1093-100.
203. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmenta R, Garcia-Garcia M, Rojas J. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophrenia research*. 2008;104(1-3):1-12.
204. 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.
205. Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2008;18 Suppl 2:S108-14.
206. Milano W, D'Acunto CW, De Rosa M, Festa M, Milano L, Petrella C, et al. Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics. *Reviews on recent clinical trials*. 2011;6(1):52-63.
207. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. *The world journal of men's health*. 2012;30(3):153-9.
208. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics*. 2014;55(1):29-36.
209. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2011;45(10):830-7.
210. Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, Manu P, Correll CU. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*. 2012;25(5):415-29.
211. Correll CU. What are we looking for in new antipsychotics? *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72 Suppl 1:9-13.
212. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2003;28(3):519-26.
213. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010;334(1):171-81.
214. Ichikawa O, Okazaki K, Nakahira H, Maruyama M, Nagata R, Tokuda K, et al. Structural insight into receptor-selectivity for lurasidone. *Neurochemistry international*. 2012;61(7):1133-43.
215. Loebel A, Cucchiari J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophrenia research*. 2013;145(1-3):101-9.
216. Loebel A, Cucchiari J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia research*. 2013;147(1):95-102.
217. Meltzer HY, Cucchiari J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *The American journal of psychiatry*. 2011;168(9):957-67.

218. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*. 2013;225(3):519-30.
219. Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, Phillips D, Severs J, Cucchiaro J, et al. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(6):829-36.
220. Nasrallah HA, Silva R, Phillips D, Cucchiaro J, Hsu J, Xu J, et al. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(5):670-7.
221. Citrome L. Lurasidone in schizophrenia: new information about dosage and place in therapy. *Advances in therapy*. 2012;29(10):815-25.
222. Moreno-Küstner B, Martín C, Almenara J. Critical review of the sources of variability in measuring the prevalence of schizophrenia. *Salud Menta*. 2014;37(2):125-36.
223. Dilling H. Epidemiologie psychischer Störungen und psychiatrische Versorgung. *Fortschritte der Medizin*. 1978;96(36):1804-8.
224. Häfner H, Maurer K, an der Heiden W. ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2013;48(7):1021-31.
225. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological medicine Monograph supplement*. 1992;20:1-97.
226. Jablensky A. Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2000;34 Suppl:S26-34; discussion S5-8.
227. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2002;47(9):833-43.
228. Saha S, Welham J, Chant D, McGrath J. Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2006;41(5):338-40.
229. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2012;2012:9.
230. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. Schizophrenie und Lebensalter. *Der Nervenarzt*. 1991;62(9):536-48.
231. van der Werf M, Hanssen M, Kohler S, Verkaaik M, Verhey FR, van Winkel R, et al. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychological medicine*. 2014;44(1):9-16.
232. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):357-76.
233. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Forth Edition. DSM-IV 1994 [01.09.2014]. Available from: <http://justines2010blog.files.wordpress.com/2011/03/dsm-iv.pdf>.
234. Dilling H, Weyerer S. Prevalence of mental disorders in the small-town--rural region of Traunstein (Upper Bavaria). *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1984;69(1):60-79.
235. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*. 2005;2(5):e141.

236. Besthehorn M, Tischer B, Glaser P, Mast O, Schmidt D. Repräsentative Studie zur Verteilung schizophrener Patienten auf medizinische Versorgungseinrichtungen in Deutschland. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 1999;67(11):487-92.
237. Bundesversicherungsamt (BVA). Festlegungen nach §31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2013 (28.09.2012) - 03_Anlage_3_DXG_ATC_AJ2013_Festlegung 2012. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2013/Festlegungen_31_Abs.zip.
238. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2011 2011 [07.04.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV_2011.xls.
239. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen -Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2012 2012 [07.04.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_2012.xls.
240. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2012 2012 [07.04.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2012.xls.
241. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid III/2012 2012 [07.04.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_III-2012.xls.
242. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2012 2012 [07.04.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV-2012.xls.
243. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2013 2013 [07.04.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2013.xls.
244. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen -Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I/2013 2013 [07.04.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_I_2013.xls.
245. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen -Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid III/2013 2013 [07.04.2014]. Available from: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_III_2013.xls.

246. Bundesversicherungsamt (BVA). Risikostrukturausgleich - Info-Dateien und Auswertungen - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV /2013 2013 [07.04.2014]. Available from:
http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV_2013.xlsx.
247. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2014 [13.05.2014]. Available from:
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Januar_2014.pdf.
248. Frey S, Stargardt T. Performance of compliance and persistence measures in predicting clinical and economic outcomes using administrative data from German sickness funds. *Pharmacotherapy*. 2012;32(10):880-9.
249. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2009 [25.08.2014]. Available from:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile.
250. Hinterhuber H, Liensberger D. Epidemiologie schizophrener Störungen. *Wiener medizinische Wochenschrift*. 1998;148(11-12):253-8.
251. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2011;21(9):655-79.
252. Sutterland AL, Dieleman J, Storosum JG, Voordouw BA, Kroon J, Veldhuis J, et al. Annual incidence rate of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in a longitudinal population-based cohort study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2013;48(9):1357-65.
253. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1998;33(12):587-95.
254. Löffler W, Hafner H, Fatkenheuer B, Maurer K, Riecher-Rössler A, Lützholtz J, et al. Validation of Danish case register diagnosis for schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1994;90(3):196-203.
255. Munk-Jørgensen P. Decreasing first-admission rates of schizophrenia among males in Denmark from 1970 to 1984. Changing diagnostic patterns? *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1986;73(6):645-50.
256. Tsuchiya KJ, Munk-Jørgensen P. First-admission rates of schizophrenia in Denmark, 1980-1997: have they been increasing? *Schizophrenia research*. 2002;54(3):187-91.
257. Gregory I. The epidemiology of schizophrenia. *Canadian Medical Association journal*. 1960;82:965-9.
258. Hoch PH. The etiology and epidemiology of schizophrenia. *American journal of public health and the nation's health*. 1957;47(9):1071-6.
259. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009 in Berlin 2009 04.06.2014:[1-51 pp.]. Available from:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile.

260. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres) 2013 [23.05.2014]. Available from:

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2013-Versicherte.xls.

261. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Latuda. International non-proprietary name: LURASIDONE. Procedure No. EMEA/H/C/002713/0000. 2014 Contract No.: 08.04.2014.

262. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Status epilepticus im Erwachsenenalter (Entwicklungsstufe S1) 2012 [13.05.2014]. Available from:

http://www.dgn.org/images/ll_02_2012_status_epilepticus_im_erwachsenenalter.pdf.

263. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2012 [13.05.2014]. Available from:

<http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch-Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV-Infektion.pdf>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Alle Angaben im folgenden Abschnitt zum Behandlungsmodus, der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen basieren auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel.

Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zu bewertende Therapie: Lurasidon				
Lurasidon	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich	kontinuierlich	365
Vergleichstherapien:				
Amisulprid	Gesamte Zielpopulation *	1-3x täglich	kontinuierlich	365
Aripiprazol	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich	kontinuierlich	365
Olanzapin	Gesamte Zielpopulation *	täglich	kontinuierlich	365
Paliperidon	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich	kontinuierlich	365
Quetiapin	Gesamte Zielpopulation *	2x täglich	kontinuierlich	365
Quetiapin Retardtabletten	Gesamte Zielpopulation *	1x täglich	kontinuierlich	365
Risperidon	Gesamte Zielpopulation *	1-2x täglich	kontinuierlich	365
Ziprasidon	Gesamte Zielpopulation *	2x täglich	kontinuierlich	365

*: Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-25 sind der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels sowie den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (1-9).

Eine Einschränkung der Behandlungsdauer ist in keiner Fachinformation explizit ausgewiesen und wurde daher in allen Fällen mit 365 Tagen (pro Jahr) angegeben. In der aktuellen deutschen Leitlinie der DGPPN sowie im kürzlich aktualisierten Leitlinien-Update wird eine mindestens 12-monatige Behandlungsdauer bei Ersterkrankung, eine 2-5-jährige Behandlungsdauer nach einem ersten Rezidiv sowie gegebenenfalls eine lebenslange Behandlung bei Vorliegen von multiplen Rezidiven empfohlen (10, 11). Da es sich bei Schizophrenie um eine lebenslange Erkrankung handelt, die durch eine medikamentöse, antipsychotische Therapie nicht geheilt wird, wird von einer dauerhaften Behandlung ausgegangen.

Lurasidon soll einmal täglich mit einer Anfangsdosis von 37 mg pro Tag eingenommen werden. Die empfohlene effektive Dosis richtet sich nach der individuellen Schwere der Erkrankung und liegt zwischen 37 mg und 148 mg täglich. Anpassungen der Dosierung sollen nach ärztlichem Ermessen und klinischem Ansprechen vorgenommen werden (3). Es ist anzumerken, dass Lurasidon in drei Stärken zu 18,5 mg, 37 mg und 74 mg erhältlich ist, die Benennung der Dosierungen in den Berichten an die Zulassungsbehörden und in wissenschaftlichen Publikationen jedoch auf der Angabe von Lurasidon-Hydrochlorid beruht und dementsprechend 20 mg, 40 mg und 80 mg entspricht (12).

Amisulprid soll zur Behandlung der Schizophrenie einmal täglich eingenommen werden. Die Dosierung von Amisulprid unterscheidet sich je nach Behandlung von produktiven oder primär negativen Zuständen der Schizophrenie. Bei produktiven Zuständen sollten täglich 400 – 800 mg Amisulprid eingenommen werden. In Einzelfällen kann die Tagesdosis auf maximal 1200 mg Amisulprid erhöht werden. Da die Verträglichkeit von Dosen über 1200 mg Amisulprid täglich nicht hinreichend belegt ist, sollten solche Dosen nicht zur Anwendung kommen. Bei Tagesdosen über 400 mg Amisulprid sollte die jeweilige Tagesdosis auf mehrere Einnahmen verteilt werden. Zu Behandlungsbeginn ist eine schrittweise Doseinstellung nicht erforderlich. Die Dosis sollte entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Bei Patienten mit gemischten positiven und negativen Symptomen sollte die Dosis so angepasst werden, dass die positiven Symptome optimal behoben werden. In der Erhaltungstherapie sollte die jeweils geringste wirksame Dosis verordnet werden. Bei primär negativen Zuständen sollten täglich 50 – 300 mg Amisulprid eingenommen und die Dosierung sollte individuell angepasst werden. Amisulprid kann bis zu 400 mg täglich in einer Einzeldosis verabreicht werden (7).

Aripiprazol ist wirksam in einem Dosisbereich zwischen 10 und 30 mg/Tag. Eine gesteigerte Wirksamkeit bei Dosierungen über einer Tagesdosis von 15 mg wurde nicht nachgewiesen, obwohl einzelne Patienten von einer höheren Dosis profitieren können. Die maximale Tagesdosis sollte 30 mg nicht überschreiten. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 oder 15 mg/Tag bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg/Tag. Aripiprazol sollte einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (1).

Die empfohlene Anfangsdosis für Olanzapin beträgt 10 mg/Tag. Die Dosis kann anschließend innerhalb eines Bereichs von 5 – 20 mg/Tag auf der Grundlage des individuellen klinischen Zustands angepasst werden. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Anfangsdosis hinaus sollte nur nach einer angemessenen erneuten klinischen Beurteilung und im Allgemeinen in Abständen von nicht weniger als 24 Stunden erfolgen (9).

Die empfohlene Dosis von Paliperidon zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen beträgt einmal täglich 6 mg, jeweils morgens einzunehmen. Eine anfängliche Dosistitration ist nicht erforderlich. Manche Patienten können von niedrigeren oder höheren Dosierungen innerhalb des empfohlenen Bereichs von 3 mg bis 12 mg einmal täglich profitieren. Eine Dosisanpassung soll, wenn indiziert, nur nach einer klinischen Neubeurteilung erfolgen. Wenn eine Dosiserhöhung angezeigt ist, werden Steigerungen von 3 mg/Tag empfohlen, die im Allgemeinen in Intervallen von mehr als 5 Tagen erfolgen sollten (2).

Quetiapin soll zur Behandlung der Schizophrenie zweimal täglich eingenommen werden. Eine schrittweise Erhöhung der Dosierung wird bei der Behandlung mit Quetiapin empfohlen. Die Tagesdosis für die ersten vier Behandlungstage ist: 50 mg Quetiapin (1. Tag), 100 mg Quetiapin (2. Tag), 200 mg Quetiapin (3. Tag) und 300 mg Quetiapin (4. Tag). Nach dem 4. Tag sollte die Dosis bis zur üblichen wirksamen Dosis von 300 bis 450 mg Quetiapin pro Tag angepasst werden. Die Dosis kann je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 150 und 750 mg Quetiapin pro Tag liegen (6).

Quetiapin sollte als Retardformulierung (Seroquel Prolong[®]) mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Zu Behandlungsbeginn beträgt die Tagesdosis 300 mg Quetiapin am 1. Tag und 600 mg Quetiapin am 2. Tag. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 600 mg Quetiapin. In medizinisch begründeten Fällen kann die Tagesdosis jedoch auf 800 mg Quetiapin erhöht werden. Die Dosis sollte innerhalb des effektiven Dosisbereiches von 400 mg bis 800 mg Quetiapin pro Tag eingestellt werden, je nach Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit (5).

Risperidon kann ein- oder zweimal täglich verabreicht werden. Auch hier wird eine schrittweise Erhöhung der Dosis empfohlen. Die Patienten sollten mit 2 mg Risperidon täglich beginnen. Am zweiten Tag kann die Dosis auf 4 mg erhöht werden. Anschließend kann die Dosis unverändert beibehalten oder bei Bedarf weiter individuell angepasst werden. Die meisten Patienten werden von täglichen Dosen zwischen 4 und 6 mg profitieren. Bei einigen Patienten kann eine langsamere Titration sowie eine niedrigere Anfangs- und Erhaltungsdosis sinnvoll sein. Dosen über 10 mg Risperidon täglich haben sich gegenüber niedrigeren Dosen in ihrer Wirksamkeit nicht überlegen gezeigt, können aber eine erhöhte Inzidenz an extrapyramidalen Symptomen verursachen. Die Sicherheit von Dosen über 16 mg wurde nicht bewertet, und wird daher auch nicht empfohlen (4).

Die empfohlene Dosierung von Ziprasidon in der Akutbehandlung der Schizophrenie beträgt zweimal täglich 40 mg, zusammen mit Nahrung eingenommen. Die Dosierung kann – abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten – auf bis zu maximal zweimal täglich 80 mg erhöht werden. Wenn erforderlich, kann die höchste empfohlene Dosis bereits am 3. Behandlungstag erreicht werden. Die Höchstdosis darf auf keinen Fall überschritten werden, da die Verträglichkeit von Dosen über 160 mg/Tag nicht nachgewiesen wurde und Ziprasidon mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht wird. Die Ziprasidon-Erhaltungsdosis zur Behandlung von schizophrenen Patienten soll so niedrig wie möglich gehalten werden; in vielen Fällen kann bereits eine Dosierung von zweimal täglich 20 mg ausreichend sein (8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-25). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zu bewertende Therapie:			
Lurasidon	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich/ 1x täglich	365
Vergleichstherapien:			
Amisulprid	Gesamte Zielpopulation *	kontinuierlich/ 1-3x täglich (dosisabhängig)	365
Aripiprazol	Gesamte Zielpopulation *	kontinuierlich/ 1x täglich	365
Olanzapin	Gesamte Zielpopulation *	kontinuierlich/ täglich	365
Paliperidon	Gesamte Zielpopulation *	kontinuierlich/ 1x täglich	365
Quetiapin	Gesamte Zielpopulation *	kontinuierlich/ 2x täglich	365
Quetiapin (Retardtabletten)	Gesamte Zielpopulation *	kontinuierlich/ 1x täglich	365
Risperidon	Gesamte Zielpopulation *	kontinuierlich/ 1-2x täglich	365
Ziprasidon	Gesamte Zielpopulation *	kontinuierlich/ 2x täglich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr, als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

* Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung: Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zu bewertende Therapie:				
Lurasidon	gesamte Zielpopulation	365	100 mg ¹ 40 - 160 mg*	36.500 mg (13.505 – 54.020 mg) 365 (136-540) DDD à 100 mg 608 (225-900) DDD à 60 mg
Vergleichstherapien:				
Amisulprid	gesamte Zielpopulation	365	400 mg (50-1200 mg)	146.000 mg (18.250 – 438.000 mg) 365 (46-1.095) DDD à 400 mg
Aripiprazol	gesamte Zielpopulation	365	20 mg ² (10 - 30 mg) 15 mg	7.300 mg (3.650 – 10.950 mg) 487 (243-730) DDD à 15 mg 5.475 mg = 365 DDD à 15 mg
Olanzapin	gesamte Zielpopulation	365	12,5 mg ³ (5 - 20 mg) 10 mg	4.563 mg (1.825 – 7.300 mg) 456 (183-730) DDD à 10 mg 3.650 mg = 365 DDD à 10 mg
Paliperidon	gesamte Zielpopulation	365	7,5 mg ⁴ (3 - 12 mg) 6 mg	2.738 mg (1.095 – 4.380 mg) 456 (183-730) DDD à 6 mg 2.190 mg = 365 DDD à 6 mg
Quetiapin	gesamte Zielpopulation	365	450 mg ⁵ (150-750 mg) 400 mg	164.250 mg (54.750 – 273.750 mg) 411 (137-684) DDD à 400 mg 146.000 mg = 365 DDD à 400 mg
Quetiapin (Retardtabletten)	gesamte Zielpopulation	365	600 mg (300-800 mg)	219.000 mg (109.500 – 292.000 mg) 365 (183-487) DDD à 600 mg
Risperidon	gesamte Zielpopulation	365	5 mg (2 - 16 mg)	1.825 mg (730 – 5.840 mg) 365 (146-1.168) DDD à 5 mg
Ziprasidon	gesamte Zielpopulation	365	100 mg ⁶ (40 - 160 mg) 80 mg	36.500 mg (14.600 – 58.400 mg) 456 (183-730) DDD à 80 mg 29.200 mg = 365 DDD à 80 mg

* Angabe als Lurasidonhydrochlorid (40 mg entsprechen 37 mg Lurasidon, 80 mg entsprechen 74 mg Lurasidon, 160 mg entsprechen 148 mg Lurasidon.)

¹ Durchschnittliche Spanne der Erhaltungsdosis beträgt 100 mg, die DDD für Deutschland wurde noch nicht festgelegt, der WHO-DDD-Index gibt für 2015 60 mg an.

² Durchschnittliche Spanne der Erhaltungsdosis beträgt 20 mg, die DDD beträgt 15 mg.

³ Durchschnittliche Spanne der Erhaltungsdosis beträgt 12,5 mg, die DDD beträgt 10 mg.

⁴ Durchschnittliche Spanne der Erhaltungsdosis beträgt 7,5 mg, die DDD beträgt 6 mg.

⁵ Durchschnittliche Spanne der Erhaltungsdosis beträgt 450 mg, die DDD beträgt 400 mg.

⁶ Durchschnittliche Spanne der Erhaltungsdosis beträgt 100 mg, die DDD beträgt 80 mg.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch sowie der Minimal- und Maximaldosierung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden unter Bezugnahme auf die jeweiligen Fachinformationen und der dort in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) angegebenen Informationen ermittelt. Für Amisulprid ist ein tatsächlicher Durchschnittswert nicht zu bestimmen, da die Dosierung entsprechend der Behandlung verschiedener Zustände der Schizophrenie erheblich schwankt (50-300 mg vs. 400-1.200 mg) (7). Hier kann daher für den Durchschnittsverbrauch nur auf die DDD zurückgegriffen werden. Aripiprazol ist in einem Dosisbereich von 10-30 mg wirksam, so dass 20 mg als rechnerischer Durchschnitt angenommen wird (1). Alternativ wird in Tabelle 3-27 auch ein Durchschnittswert anhand der definierten Tagesdosis (DDD) von 15 mg als Rechengrundlage verwendet. Für Olanzapin ist angegeben, dass die Dosis innerhalb eines Bereichs von 5-20 mg/Tag angepasst werden kann, so dass 12,5 mg als rechnerischer Durchschnitt angenommen wird (9). Alternativ wird in Tabelle 3-27 auch ein Durchschnittswert anhand der definierten Tagesdosis (DDD) von 10 mg als Rechengrundlage verwendet. Paliperidon kann in einem Bereich von 3-12mg/Tag verordnet werden, so dass 7,5 mg als rechnerischer Durchschnitt angenommen wird (2). Alternativ wird in Tabelle 3-27 auch ein Durchschnittswert anhand der definierten Tagesdosis (DDD) von 6 mg als Rechengrundlage verwendet. Für Quetiapin ist angegeben, dass die Dosis je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit zwischen 150 und 750 mg Quetiapin pro Tag liegen kann, so dass 450 mg als rechnerischer Durchschnitt angenommen wird (6). Alternativ wird in Tabelle 3-27 auch ein Durchschnittswert anhand der definierten Tagesdosis (DDD) von 400 mg als Rechengrundlage verwendet. Für Quetiapin-Retard ist die empfohlene Tagesdosis mit 600 mg angegeben und die Dosis sollte innerhalb des effektiven Dosisbereiches von 400 mg bis 800 mg pro Tag eingestellt werden, so dass 600 mg als Durchschnitt angenommen wird (5). Für Risperidon ist angegeben, dass die meisten Patienten von täglichen Dosen zwischen 4 und 6 mg profitieren werden, so dass 5 mg als Durchschnitt angenommen wird (4). Die empfohlene Dosis von Ziprasidon beträgt zweimal täglich 20-80 mg, d.h. 40-160 mg/Tag (8). Somit wird 100 mg als rechnerischer Durchschnitt angenommen. Alternativ wird in Tabelle 3-27 auch ein Durchschnittswert anhand der definierten Tagesdosis (DDD) von 80 mg als Rechengrundlage verwendet. Die jeweilige DDD wurden dem GKV-Arzneimittelindex mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014 entnommen (13). Der Jahresdurchschnittsverbrauch sowie die Spannweite wurden unter Annahme einer kontinuierlichen Behandlung mit 365 Tagesdosen errechnet.

Für Lurasidon wurde für den deutschen Arzneimittelmarkt für 2014 keine DDD festgelegt. Für die Umrechnung des Jahresverbrauchs wurde hilfsweise auf die Festlegung des WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* zurückgegriffen (14). In dieser Datenbank ist eine ab dem Jahr 2015 geltende DDD von 60 mg hinterlegt. Entsprechend der Methodik für die Festlegung der DDD, sollte diese die allgemein übliche Dosierung widerspie-

geln. Gibt die offizielle Dosierungsempfehlung nur begrenzte Informationen zur Erhaltungsdosis an, entspricht die DDD in der Regel der durchschnittlichen Spanne der Erhaltungsdosis (15). Da die Studiendaten auf eine übliche Dosis von 80 mg oder 120 mg hindeuten, wird ein rechnerischer Durchschnittsverbrauch von 100 mg als alternative definierte Tagesdosis (DDD) für sinnvoll erachtet (Tabelle 3-27). In der Studie D1050231e erhielten die teilnehmenden Patienten eine flexible Dosis von 40 bis 120 mg Lurasidon pro Tag, wobei die Dosisveränderung unverblindet war, so dass bereits im Rahmen der doppelblinden Studienphase eine größtmögliche Beteiligung der Patienten an der Festlegung der Dosierung stattfand (16, 17). An die Studie schloss sich eine offene Extensionsphase an, in der 10 % der Patienten 40 mg Lurasidon pro Tag erhielten und 63 % 80 mg pro Tag bzw. 27 % 120 mg Lurasidon pro Tag bekamen (18). In der Verlängerungsphase der Studie D1050237, die ebenfalls vollständig unverblindet war und eine flexible Dosierung von 40 bis 120 mg ermöglichte, erhielt mit 84 % die Mehrheit der Patienten 80 mg Lurasidon pro Tag; 6 % der Patienten bekamen 40 mg und 10 % 120 mg Lurasidon pro Tag (19).

Entsprechend der in der Fachinformation angegebenen Spanne von 40-160 mg ist eine durchschnittliche Dosis von 100 mg anzunehmen. Anhand der Datenlage aus den Studien D1050231 und D1050237 könnte die tatsächlich übliche Dosis jedoch bei 80 mg liegen. In der täglichen Verordnungspraxis könnte sich die 80 mg-Dosierung auch deshalb verstärkt durchsetzen, da zum Erreichen dieser Dosis nur eine Tablette notwendig ist, zum Erreichen von 120 mg jedoch zwei Tabletten. Die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten hat insbesondere in der Behandlung der Schizophrenie einen nicht unerheblichen Effekt auf die Therapietreue, weshalb der behandelnde Arzt stets bemüht sein sollte, die individuelle therapeutische Dosis mit der niedrigsten Tablettenzahl zu erreichen.

Für die Quetiapin Retardtabletten ist im GKV-Arzneimittelindex noch keine DDD hinterlegt. In der Fachinformation von Seroquel Prolong[®] wird für die Erhaltungstherapie ein Dosisbereich von 400-800 mg empfohlen (5). Somit wurde entsprechend der Methodik der DDD-Festlegung die durchschnittliche Spanne der Erhaltungsdosis von 600 mg als DDD angenommen (15).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lurasidon	222,67 € (18,5 mg Tabletten, 28 Stück (N1))	209,15 €
Lurasidon	751,93 € (37 mg Tabletten, 98 Stück (N3))	709,11 €
Lurasidon	751,93 € (74 mg Tabletten, 98 Stück (N3))	709,11 €
Vergleichstherapie Amisulprid	39,63 € (FB) (50 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	37,83 €
Vergleichstherapie Amisulprid	57,05 € (FB) (100 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	55,25 €
Vergleichstherapie Amisulprid	85,05 € (FB) (200 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	83,25 €
Vergleichstherapie Amisulprid	130,09 € (FB) (400 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	128,29 €
Vergleichstherapie Aripiprazol	815,69 € (10 mg Tabletten, 98 Stück (N3))	769,34 €
Vergleichstherapie Aripiprazol	815,69 € (15 mg Tabletten, 98 Stück (N3))	769,34 €
Vergleichstherapie Aripiprazol	695,32 € (30 mg Tabletten, 49 Stück (N2))	655,63 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vergleichstherapie Olanzapin	27,93 € (FB) (2,5 mg Tabletten, 70 Stück (N3))	26,13 €
Vergleichstherapie Olanzapin	43,78 € (FB) (5 mg Tabletten, 70 Stück (N3))	41,98 €
Vergleichstherapie Olanzapin	59,25 € (FB) (7,5 mg Tabletten, 70 Stück (N3))	57,45 €
Vergleichstherapie Olanzapin	74,48 € (FB) (10 mg Tabletten, 70 Stück (N3))	72,68 €
Vergleichstherapie Olanzapin	104,43 € (FB) (15 mg Tabletten, 70 Stück (N3))	102,63 €
Vergleichstherapie Olanzapin	133,90 € (FB) (20 mg Tabletten, 70 Stück (N3))	132,10 €
Vergleichstherapie Paliperidon	20,33 € (FB) (3 mg Tabletten, 28 Stück (N1))	11,60 €
Vergleichstherapie Paliperidon	30,57 € (FB) (6 mg Tabletten, 28 Stück (N1))	14,27 €
Vergleichstherapie Paliperidon	18,21 € (FB) (9 mg Tabletten, 28 Stück (N1))	16,41 €
Vergleichstherapie Quetiapin	17,04 € (25 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	14,95 €
Vergleichstherapie Quetiapin	40,34 € (50 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	37,15 €
Vergleichstherapie Quetiapin	27,13 € (100 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	24,56 €
Vergleichstherapie Quetiapin	60,37 € (150 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	56,23 €
Vergleichstherapie Quetiapin	48,80 € (200 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	45,21 €
Vergleichstherapie Quetiapin	68,90 € (300 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	64,35 €
Vergleichstherapie Quetiapin	189,38 € (400 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	179,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vergleichstherapie Quetiapin Retardtabletten	116,29 € (50 mg Tabletten , 100 Stück (N3))	109,49 €
Vergleichstherapie Quetiapin Retardtabletten	199,25 € (150 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	188,52 €
Vergleichstherapie Quetiapin Retardtabletten	170,25 € (200 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	160,89 €
Vergleichstherapie Quetiapin Retardtabletten	151,13 € (300 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	142,68 €
Vergleichstherapie Quetiapin Retardtabletten	370,66 € (400 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	351,79 €
Vergleichstherapie Risperidon	15,02 € (FB) (0,25 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	13,22 €
Vergleichstherapie Risperidon	18,72 € (FB) (0,5 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	16,92 €
Vergleichstherapie Risperidon	25,82 € (FB) (1 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	24,02 €
Vergleichstherapie Risperidon	37,78 € (FB) (2 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	35,98 €
Vergleichstherapie Risperidon	51,01 € (FB) (3 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	49,21 €
Vergleichstherapie Risperidon	63,96 € (FB) (4 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	62,16 €
Vergleichstherapie Risperidon	87,73 € (FB) (6 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	85,93 €
Vergleichstherapie Risperidon	112,56 € (FB) (8 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	110,76 €
Vergleichstherapie Ziprasidon	177,42 € (20 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	167,72 €
Vergleichstherapie Ziprasidon	177,42 € (40 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	167,72 €
Vergleichstherapie Ziprasidon	177,42 € (60 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	167,72 €
Vergleichstherapie Ziprasidon	244,75 € (80 mg Tabletten, 100 Stück (N3))	231,86 €

FB = Festbetrag

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 3-28 für jede Wirkstärke jeweils für die größte Packungsgröße dargestellt. Die Apothekenabgabepreise wurden der Lauer-Taxe am 15.08.2014 entnommen. Dabei wurden die größten und gleichzeitig günstigsten Packungsgrößen berücksichtigt. Da Patienten mit Schizophrenie in der Regel eine Langzeitbehandlung benötigen, wird davon ausgegangen, dass zur Therapie jeweils die größte erhältliche Packung verordnet wird.

Um die Kosten, die der GKV entstehen, zu ermitteln, wurde zum einen der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (aktuell 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens für patentgeschützte Arzneimittel bzw. 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) bzw. nach § 130a, Abs. 3b SGB V (aktuell 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) abgezogen. Darüber hinaus wurde das Preismoratorium nach § 130 a Abs. 3a SGB V sowie der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V mit aktuell 1,80 € bei der Berechnung der GKV-Kosten berücksichtigt.

Die Kosten der zweckmäßigen festbetragsregulierten Vergleichstherapie wurden anhand der für 2014 gültigen Festbeträge berechnet. Vom Festbetrag wurde jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen, da für Arzneimittel mit Festbetrag nach §35 oder §35a SGB V auf der Basis von §130a Abs. 3 SGBV keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V gilt. Zwar kann für festbetragsregulierte Arzneimittel dennoch ein zehnprozentiger Abschlag (§130a Abs. 3b) anfallen, jedoch fällt dieser in der Regel durch Inanspruchnahme ablösender Regelungen seitens der Hersteller nicht mehr an. Für die meisten der aufgeführten festbetragsregulierten Arzneimittel besteht kein Herstellerrabatt. Daher wurde für festbetragsregulierte Substanzen vom Apothekenverkaufspreis jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben

müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lurasidon	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	0	0
Amisulprid	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	0	0
Aripiprazol	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	0	0
Olanzapin	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	0	0
Paliperidon	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	0	0
Quetiapin	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	0	0
Risperidon	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	0	0
Ziprasidon	Alle Patienten der Zielpopulation *	Keine	0	0

*: Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Um die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu identifizieren, wurden die Fach- und Gebrauchsinformationen von Lurasidon und den zweckmäßigen Vergleichstherapien auf Vorgaben der Hersteller hin untersucht.

Gewichtskontrolle

Alle Fachinformationen benennen übereinstimmend, dass eine regelmäßige Kontrolle des Gewichts erfolgen sollte. Da diese Vorgabe sowohl für Lurasidon als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien in gleichem Maße gilt, werden die Kosten in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt, da sie keine zusätzliche Leistung darstellen.

Verlängerung des QT-Intervalls

Generell ist bei der Anwendung von atypischen Antipsychotika Vorsicht geboten, wenn diese bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung, Verlängerung der QT-Zeit in der Familienanamnese oder Elektrolytstörungen verordnet werden und wenn sie in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die die QT-Zeit verlängern können. Für Amisulprid und Ziprasidon finden sich in den jeweiligen Fachinformationen jedoch ausführliche Warn- und Handlungshinweise diesbezüglich:

Amisulprid verursacht eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls (7). Es wird daher empfohlen, vor der Anwendung und je nach klinischem Zustand des Patienten verschiedene Faktoren auszuschließen, die das Entstehen bestimmter Herzrhythmusstörungen begünstigen können. Ziprasidon verursacht dosisabhängig eine leichte bis mäßige Verlängerung des QT-Intervalls (8). Bei Patienten mit stabilen Herzerkrankungen muss vor Behandlungsbeginn eine EKG-Kontrolle in Erwägung gezogen werden. Wenn kardiale Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen oder Krampfanfälle auftreten, ist an die Möglichkeit maligner Herzrhythmusstörungen zu denken und eine kardiale Untersuchung einschließlich EKG durchzuführen.

Aus den vorgenannten Informationen bzgl. der Maßnahmen zur Risikoreduktion einer QT-Intervall-Verlängerung unter Amisulprid- oder Ziprasidon-Therapie lassen sich jedoch keine expliziten Zusatzkosten im Bezug auf die Gesamtpopulation ableiten. Es ist dadurch aber von einer leichten Unterschätzung der Therapiekosten für Amisulprid und Ziprasidon auszugehen.

Lipidveränderungen

Die Fachinformation für Olanzapin sieht neben der regelmäßigen Gewichtskontrolle eine angemessene ärztliche Überwachung der Lipidwerte in Übereinstimmung mit den Therapierichtlinien vor. Dies stellt eine zusätzliche GKV-Leistung dar. Es wird angegeben, dass die Untersuchung regelmäßig und in Übereinstimmung mit den geltenden Therapierichtlinien erfolgen soll. Gemäß der aktuellen Leitlinie soll eine Überprüfung der Lipidwerte grundsätzlich zu Beginn der Behandlung, nach vier Wochen, nach drei Monaten und danach einmal jährlich erfolgen, unabhängig von der gewählten Antipsychotikatherapie (11). Die Kosten für die Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-/LDL-Cholesterin und Triglyceriden sind im einheitlichen Bewertungsmaßstab mit 0,25 Euro pro Laborwert angegeben und bleiben als vernachlässigbare Zusatzkosten in der weiteren Berechnung unberücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten bis zu 1 € pro Einheit sind als vernachlässigbar anzusehen.

Geben Sie in Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-18 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Lurasidon	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0
Amisulprid	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0
Aripiprazol	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0
Olanzapin	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0
Paliperidon	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0
Quetiapin	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0
Quetiapin Retardtabletten	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0
Risperidon	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0
Ziprasidon	gesamte Zielpopulation	Keine	0	0

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-18, sowie 3.2.5, Tabelle 3-22) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Lurasidon	gesamte Zielpopulation *	3.301,34 (2.641,07 – 5.282,15)	816.629.663 (528.864.296 - 1.711.034.963)
Amisulprid	gesamte Zielpopulation *	468,26 (138,08 – 1404,78)	115.829.827 (27.649.868 - 455.046.118)
Aripiprazol	gesamte Zielpopulation *	5.730,80 (2.865,40 – 4.883,77)	1.417.587.376 (573.784.684 - 1.581.991.303)
Olanzapin	gesamte Zielpopulation *	515,22 (218,90 – 688,81)	127.447.248 (43.832.991 - 223.123.920)
Paliperidon	gesamte Zielpopulation *	199,97 (151,21 – 372,04)	49.464.649 (30.280.056 - 120.513.942)
Quetiapin	gesamte Zielpopulation *	440,12 (225,24 – 674,99)	108.868.661 (45.103.709 - 218.649.618)
Quetiapin Retardtabletten	gesamte Zielpopulation *	1.041,56 (520,78 – 2.568,07)	257.644.396 (104.284.512 - 831.868.807)
Risperidon	gesamte Zielpopulation *	310,94 (131,33 - 808,55)	76.915.917 (26.297.706 - 261.911.337)
Ziprasidon	gesamte Zielpopulation *	1.224,36 (1.224,36 – 1.692,58)	302.860.373 (245.172.392 - 548.273.406)

a: Als Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in 3.2.3 Tabelle 3-18 , sowie 3.2.5, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

*: Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

Als Grundlage zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden sowohl die minimale und die maximale empfohlene Tagesdosis sowie der rechnerisch durchschnittliche Tagesverbrauch verwendet, bzw. der mittlere Wert der Verordnungsspanne wenn dieser von der definierten Tagesdosis (DDD) abwich. Für das zu bewertende Medikament und die Vergleichstherapien wurden jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße, das günstigste Präparat bzw. der entsprechende Festbetrag in der wirtschaftlichsten Darreichungsform identifiziert. Zusätzlich wurde zur Unterstützung der Adhärenz darauf geachtet, dass die Anzahl der Tabletten pro Tag möglichst niedrig ist. Für Quetiapin und Ziprasidon musste zusätzlich beachtet werden, dass die Gesamtdosis gemäß Fachinformation auf 2 Gaben, d. h. mindestens 2 Tabletten pro Tag, aufgeteilt werden muss. Ebenfalls müssen höhere Dosen von Amisulprid (>400 mg) auf mehrere Gaben pro Tag verteilt werden, d. h. mindestens 2 Tabletten pro Tag bei 400-800 mg und mindestens 3 Tabletten pro Tag bei >800 mg.

Die Spanne für die Jahrestherapiekosten der gesamten GKV-Population ergibt sich durch Multiplikation der GKV-Zielpopulation von 200.246-323.928 Patienten mit den jeweiligen Jahrestherapiekosten pro Patient. In den unteren Wert der Spanne gehen die Jahreskosten der Therapie mit der jeweils niedrigsten Wirkstärke multipliziert mit dem unteren Wert der GKV-Zielpopulation (200.246 Patienten) ein. Den oberen Wert der Spanne bilden die Jahreskosten der Therapie mit der jeweils höchsten Wirkstärke multipliziert mit dem oberen Wert der GKV-Zielpopulation (323.928 Patienten). Es sind daher die minimal und maximal möglichen Kosten für die Therapie mit Lurasidon und den ZVT unter Berücksichtigung der Unsicherheiten in der Zielpopulation dargestellt.

Anzumerken ist, dass weder für Lurasidon noch für mehrere ZVT die maximale Tagesdosis mit der Einnahme nur einer Tablette erreicht werden kann. Für die Berechnung der maximalen Tagestherapiekosten werden aus den prinzipiell möglichen Kombinationen die Wirkstärken verwendet, die für die GKV die niedrigsten Kosten verursachen. Auch die durchschnittliche Tagesdosis für Lurasidon (100 mg) und sämtliche ZVT können nicht durch die Einnahme einer einzelnen Tablette erreicht werden. Eine mögliche Ausnahme bildet Amisulprid, wobei der Durchschnittswert von 400 mg, der durch Einnahme einer einzelnen Tablette zu erzielen wäre, aufgrund der stark unterschiedlichen Dosierungsvorschriften für Patienten mit primär negativen Zuständen und Patienten mit produktiven Zuständen ein sehr theoretischer Wert ist. Wie in Abschnitt 3.3.2 begründet, ergibt sich der Durchschnittswert für Lurasidon von 100 mg aufgrund des methodischen Vorgehens für die Festlegung der DDD, welches die durchschnittliche Spanne zugrunde legt. Die Kostenberechnung beruht auf Annahmen, die aus den offenen Verlängerungsphasen der Studien D1050231 und D1050237 abgeleitet sind und am ehesten eine Einschätzung der tatsächlichen Verordnungspraxis erlauben. Daraus ergibt sich, dass ca. 80 % der Patienten eine Therapie mit 40 mg oder 80 mg Lurasidon erhalten und nur ca. 20 % eine Therapie mit 120 mg. Der Anteil der Patienten mit einer 40 mg-Therapie beträgt unter 10 %, muss aber in der Kostenberechnung nicht berücksichtigt werden, da sich der Tablettenpreis zwischen den Wirkstärken 40 mg und 80 mg nicht unterscheidet. Für eine Tagesdosis von 120 mg müssen, ebenso wie für 160 mg, zwei Tabletten zu insgesamt höheren Kosten gegeben werden. Da in den beiden erwähnten Extensionsstudien keine 160 mg eingesetzt werden konnten, wird ein Unsicherheitsfaktor für die Verordnung dieser Dosis von 5 %

einkalkuliert. Daraus ergibt sich eine theoretische Tagesdurchschnittsdosis von 92 mg Lurasidon. Insgesamt berechnen sich die Kosten daher zu 75 % anhand von Patienten, die eine Tablette erhalten (40/80 mg) und zu 25 % anhand von Patienten, die zwei Tabletten erhalten (120/160 mg). Eine höhere Verordnung von Dosen über 80 mg wird nicht angenommen, da bei Lurasidon keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung besteht (12).

Die einzelnen Rechenschritte zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient anhand des Preises pro Tablette für die jeweilige Wirkstärke werden in Tabelle 3-33 dargestellt. Darüber hinaus werden die Jahrestherapiekosten für die DDD, den Durchschnittsverbrauch (Ø) sowie für die minimalen (Min) und maximalen (Max) Dosierungen angegeben.

Tabelle 3-33: Darstellung der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Dosis	Jahresdurchschnittsverbrauch/ Patient [mg]	Preis pro Tablette [€]/ Wirkstärke	Anzahl Tabletten	Jahrestherapiekosten/Patient [€]
Lurasidon	40 mg (Min)	14.600	7,236 (40 mg)	365	2.641,07
	80 mg	29.200	7,236 (80 mg)	365	2.641,07
	92 mg (Ø)	33.580	7,236 (75 % = 80 mg) (20 % = 40+80 mg) (5 % = 80+80 mg)	456	3.301,34
	120 mg	43.800	7,236 (40 + 80 mg)	730	5.282,15
	160 mg (Max)	58.400	7,236 (80 mg)	730	5.282,15
Amisulprid	50 mg (Min)	18.250	0,378 (50 mg)	365	138,08
	400 mg (DDD, Ø)	146.000	1,283 (400 mg)	365	468,26
	1.200 mg (Max)	438.000	1,283 (400 mg)	1.095	1.404,78
Aripiprazol	10 mg (Min)	3.650	7,850 (10 mg)	365	2.865,40
	15 mg (DDD)	5.475	7,850 (15 mg)	365	2.865,40
	20 mg (Ø)	7.300	7,850 (10 mg)	730	5.730,80
	30 mg (Max)	10.950	13,380 (30 mg)	365	4.883,77
Olanzapin	5 mg (Min)	1.825	0,600 (5 mg)	365	218,90
	12,5 mg (Ø)	4.563	0,150 (2,5 mg) 1,038 (10 mg)	365 365	515,22
	10 mg (DDD)	3.650	1,038 (10 mg)	365	378,97
	20 mg (Max)	7.300	1,887 (20 mg)	365	688,81

Paliperidon	3 mg (Min)	1.095	0,414 (3 mg)	365	151,21
	6 mg (DDD)	2.190	0,510 (6 mg)	365	186,02
	7,5 mg (ø)	2.738	0,510 (6 mg) 0,586 (9 mg)	182,5 182,5	199,97
	12 mg (Max)	4.380	0,510 (6 mg)	730	372,04
Quetiapin	150 mg (Min)	54.750	0,372 (50 mg) 0,246 (100 mg)	365 365	225,24
	450 mg (ø)	164.250	0,562 (150 mg) 0,644 (300 mg)	365 365	440,12
	400 mg (DDD)	146.000	0,452 (200 mg)	730	330,03
	750 mg (Max)	273.750	0,562 (150 mg) 0,644 (300 mg)	365 730	674,99
Quetiapin Retard	300 mg (Min)	109.500	1,427 (300 mg)	365	520,78
	600 mg (ø)	219.000	1,427 (300 mg)	730	1.041,56
	800 mg (Max)	292.000	3,518 (400 mg)	730	2.568,07
Risperidon	2 mg (Min)	730	0,360 (2 mg)	365	131,33
	5 mg (DDD, ø)	1.825	0,360 (2 mg) 0,492 (3 mg)	365 365	310,94
	16 mg (Max)	5.840	1,108 (8 mg)	730	808,55
Ziprasidon	40 mg (Min)	14.600	1,677 (20 mg)	730	1.224,36
	80 mg (DDD)	29.200	1,677 (40 mg)	730	1.224,36
	100 mg (ø)	36.500	1,677 (40 mg) 1,677 (60 mg)	365 365	1.224,36
	160 mg (Max)	58.400	2,319 (80 mg)	730	1.692,58

Min = minimale Tagesdosis, Max = maximale Tagesdosis, ø = durchschnittliche Tagesdosis

DDD = definierte Tagesdosis

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aktuelle Versorgungslage

Im Jahr 2012 entfielen 71,4 % der verordneten DDD im Bereich der atypischen Antipsychotika auf die drei Vergleichstherapien Quetiapin, Olanzapin, und Risperidon (20). Diese Verordnungen betreffen jedoch nicht nur Patienten mit Schizophrenie, sondern auch Patienten mit Demenz, Manie oder Depression im Rahmen einer bipolaren Störung sowie andere affektive Störungen. Aus dem Arzneiverordnungsreport kann also nicht die exakte Anzahl an DDD in der Indikation Schizophrenie extrahiert werden.

Tabelle 3-34: Verordnungen atypischer Antipsychotika im Jahr 2012 gesamt

Wirkstoff	DDD in Mio.	Anteil
Olanzapin	29,4	19,1 %
Quetiapin	46,2	30,0 %
Risperidon	34,5	22,4 %
weitere atypische Antipsychotika*	44,0	28,6 %
Gesamt	154,1	100 %

*Clozapin, Aripiprazol, Amisulprid, Ziprasidon, Paliperidon

Zur Bestimmung der Verordnungsanteile wurde eine fachgruppenspezifische Hochrechnung, repräsentativ für ca. 2 Millionen GKV-Rezepte von Schizophreniepatienten mit der Diagnose F20, ausgewertet. Dafür wurde der des IMS[®] VIP Verschreibungsindex für Pharmazeutika herangezogen. Dies ist eine kontinuierliche, quartalsweise Marktstudie über das Diagnose- und Verordnungsverhalten im niedergelassenen Bereich in Deutschland. Es zeigt sich, dass die drei ausgewählten Vergleichstherapien auch bei der Behandlung der Schizophrenie mit zusammen 57,8 % (2012) und 58,8 % (2013) einen großen Stellenwert einnehmen.

Tabelle 3-35: Verordnungen atypischer Antipsychotika im Jahr 2012 und 2013, GKV-Patienten mit Schizophrenie

Wirkstoff	Rezepte 2012	Rezepte 2013	Anteil 2012	Anteil 2013
Risperidon	262.627	257.076	21,6 %	20,4 %
Olanzapin	215.741	243.518	17,7 %	19,3 %
Quetiapin	225.913	241.391	18,5 %	19,1 %
Clozapin	244.203	243.200	20,1 %	19,3 %
Weitere atypische Antipsychotika	269.452	276.326	22,1 %	21,9 %
Gesamt	1.217.936	1.261.511	100 %	100 %

Prognose der Versorgungsanteile

Lurasidon kommt als Behandlungsoption für neuerkrankte Patienten und Therapiewechsler in Frage. Da nicht alle Patienten mit Schizophrenie mit einem atypischen Antipsychotikum behandelt werden, wird zunächst die Versorgungssituation mit atypischen Antipsychotika geschätzt, um den Markt für Lurasidon zu definieren. Um die Versorgungsanteile von atypischen Antipsychotika zu berechnen, wird die Analyse des IMS[®] VIP Verschreibungsindex auf Basis der GKV-Rezepte herangezogen. Demnach entfielen im Jahr 2013 63,3 % (61,7 % in 2012) der antipsychotischen Verordnungen auf ein Atypikum und 36,7 % (38,3 % in 2012) auf ein Typikum (Tabelle 3-36).

Tabelle 3-36: Verordnungen typischer und atypischer Antipsychotika im Jahr 2012 und 2013, GKV-Patienten mit Schizophrenie

Wirkstoffklasse	Rezepte 2012	Rezepte 2013	Anteil 2012	Anteil 2013
Typische Antipsychotika	755.771	729.952	38,3 %	36,7 %
Atypische Antipsychotika	1.217.936	1.261.511	61,7 %	63,3 %
Gesamt	1.973.707	1.991.463	100,0 %	100,0 %

Auch wenn Verordnungszahlen nicht direkt in Patientenzahlen umzurechnen sind, kann davon ausgegangen werden, dass Verzerrungen aufgrund von unterschiedlichen Packungsgrößen und Wirkstärken bei typischen und atypischen Antipsychotika gleichgerichtet sind und somit keinen Einfluss auf das Verhältnis dieser beiden Wirkstoffklassen haben. Unberücksichtigt bleibt jedoch die Möglichkeit der Kombination von Wirkstoffen aus beiden Klassen, die sich aus dem vorhandenen Datensatz nicht direkt extrahieren ließen.

Stargardt et al. untersuchten die Arzneimittelverschreibungsraten bei an Schizophrenie erkrankten Mitgliedern von vier gesetzlichen Krankenkassen in ambulanter Behandlung über 12 Monate nach stationärer Entlassung (21). Insgesamt wurden 75,6 % der Patienten mit einem atypischen Antipsychotikum, entweder als Einzel- oder Kombinationstherapie behandelt. Circa ein Drittel dieser Patienten (24,7 % der Gesamtpopulation) erhielt eine Kombination aus typischen und atypischen Antipsychotika. Nur 15,8 % erhielten ausschließlich ein typisches Antipsychotikum und 8,7 % erhielten keine medikamentöse Therapie. Aufgrund der Größe des Datensatzes von 12,6 Millionen Versicherten wird die Annahme getroffen, dass die Ergebnisse der Studie auf die gesamte GKV-Population übertragbar sind. Bleiben also 8,7 % der Schizophreniepatienten ohne medikamentöse Therapie, reduziert sich die Zielpopulation von 247.363 auf 225.842 Patienten.

Stargardt et al. haben in ihrer Untersuchung einen Anteil von 24,7 % Patienten mit Kombinationstherapie von typischen und atypischen Antipsychotika bestimmt (21). Berechnet man die Rate nur für die Patienten, die in dieser Studie überhaupt eine medikamentöse Therapie erhalten haben, ergibt sich ein Anteil von 27,0 %. Um die aktuelle Anzahl der Patienten mit Kombinationstherapie zu bestimmen, wird diese Rate auf die Verordnung aus Tabelle 3-36 angewendet. Dementsprechend ergibt sich für 2013 innerhalb der Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhalten, ein Anteil von atypischen Antipsychotika von 76,4 % (Tabelle 3-37). Dieser Anteil soll im Weiteren als Grundlage für die Prognose der zukünftig mit Lurasidon behandelten Patienten in der Zielpopulation dienen, da die Daten von *Stargardt et al.* auf das Jahr 2003 zurückgehen und zudem auf einer selektiven Patientenpopulation beruhen. Die Daten von *Stargardt et al.* können aufgrund ihrer Ähnlichkeit jedoch im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zu den hier verwendeten Daten verstanden werden. Einen Anhalt für signifikante Veränderungen des Anteils der Kombinationstherapien gibt es nicht.

Tabelle 3-37: Geschätzter Patientenanteil mit typischer und atypischer Antipsychotika- sowie Kombinationstherapie im Jahr 2012 und 2013, GKV Patienten mit Schizophrenie

Wirkstoffklasse	Rezepte 2012	Rezepte 2013	Anteil 2012	Anteil 2013
Typische Antipsychotika	426.928	389.344	26,0 %	23,6 %
Atypische Antipsychotika	889.093	920.903	54,1 %	55,8 %
Kombination	328.843	340.608	20,0 %	20,6 %
Gesamt	1.644.864	1.650.855	100,0 %	100,0 %
Summe atypische Antipsychotika und Kombination	1.217.936	1.261.511	74,0 %	76,4 %

*Zur Berechnung des Patientenanteils mit Kombinationstherapie wurde die Anzahl der Rezepte in dieser Gruppe halbiert, da jeweils 2 Rezepte für einen Patienten ausgestellt werden.

Wendet man die Rate von 76,4 % auf die 225.842 GKV-Patienten an, die eine medikamentöse Therapie erhalten, so werden 172.544 GKV-Patienten im Jahr 2013 in Deutschland mit atypischen Antipsychotika behandelt. Die Anzahl dieser Patientengruppe ist für die Berechnung der Therapiewechsler relevant, da diese die relevante Behandlungsgruppe für eine Therapie mit Lurasidon darstellen. Da die Schizophrenie eine kontinuierliche, meist lebenslange medikamentöse Behandlung erfordert, sind zu einem gegebenen Zeitpunkt die meisten Patienten auf ein Präparat eingestellt. Aufgrund starker Nebenwirkungen und krankheitsspezifischer Charakteristika der Patienten erfolgen häufig Therapieabbrüche (22). Diese Patienten wechseln dann zumeist auf ein anderes Medikament. *Stargardt et al.* geben für mit atypischen Antipsychotika behandelte Patienten eine Wechselrate von 24,9 % an (21). Wendet man diese Rate auf die 172.544 GKV-Patienten an, die mit Atypika behandelt werden, ergibt sich eine Population von 42.963 Therapiewechslern. Anzumerken ist, dass die Abbruchrate unter Lurasidon-Therapie nur aus den allgemeinen Annahmen übertragen werden kann und Abbruchraten aus Studien nicht unbedingt den Behandlungsalltag widerspiegeln. Die durchschnittliche Abbruchrate in den Kurzzeit-Studien unter Lurasidon liegt bei 34,5 %, wobei ein großer Teil der Abbrüche auf „Widerruf des Einverständnisses“ und „Protokollverletzung“ beruht (siehe Modul 4, Anhang 4E). In den Langzeitstudien wurde eine durchschnittliche Abbruchrate von 59,5 % beobachtet, die zum größten Teil auf „Widerruf des Einverständnisses“ und „Lost to follow-up“ beruht. Da diese Gründe im klinischen Alltag eher untergeordnet sein dürften, erscheint die Wechselrate von *Stargardt et al.* plausibel.

Wie in Kapitel 3.2.4 dargestellt, haben die bei der Behandlung mit Lurasidon kontraindizierten Arzneimittel keinen Einfluss auf die Größe der Zielpopulation. Aus diesem Grund wird angenommen, dass die aufgeführten Kontraindikationen auch keine Auswirkungen auf die ermittelten Versorgungsanteile haben und vernachlässigt werden können.

Eine weitere Zielpopulation für die Behandlung mit Lurasidon sind neu an Schizophrenie erkrankte Patienten. Aus den Daten der europäischen SOHO-Studie (*European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes*) lässt sich eine Atypika-Verschreibungsrate von 92,7 % bei den bisher unbehandelten Patienten errechnen (22). In die Studie wurden 10.205 Patienten eingeschlossen, von denen 2.958 (29 %) aus Deutschland kamen, und somit besteht eine weitgehende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag. Um diese Rate auf die Inzidenz der GKV-Patienten in Deutschland zu übertragen wird die Schätzung der mittleren Inzidenz von 13,8 pro 100.000 auf die 58.895.946 gesetzlich versicherten Personen (18 Jahre und älter) im Jahr 2013 angewendet. Als Unter- und Obergrenze der Inzidenz-Schätzung wird die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Spanne von 11,1-16,5/100.000 verwendet. Daraus ergibt sich eine Inzidenz für 2013 von 8.128 (6.537- 9.718) neuerkrankten Patienten in der GKV-Population. Wendet man die Neuverordnungsrate von 92,7 % an, werden 7.535 (6.060 – 9.009) Patienten mit Erstmanifestation mit atypischen Antipsychotika behandelt.

Durch Addition der Therapiewechsler und behandelten Neuerkrankten lässt sich die potenzielle Zielgruppe für eine Behandlung mit Lurasidon berechnen. Aufgrund der konstant niedrigen Neuerkrankungsrate und der geringen Veränderung der Bevölkerungszahl, können die für 2013 errechneten Werte ohne Korrektur als Prognose für die Zielpopulation im Jahr 2015

verwendet werden. Für eine Behandlung mit Lurasidon kommen demnach im Jahr 2015 theoretisch 50.498 Patienten (bzw. zwischen 39.878 und 63.841 Patienten) in Frage.

Patienten mit Schizophrenie werden sowohl stationär als auch ambulant behandelt. Jedoch gilt als erwiesen, dass der überwiegende Teil der Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird. Der Anteil der stationären Versorgung beträgt auf Basis von Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenkasse 14,6 % (23). Somit werden 7.373 der 50.498 potenziellen Lurasidon-Patienten stationär behandelt.

Tabelle 3-38: Prognose der mit Lurasidon behandelten GKV-Patienten in der Zielpopulation für 2015

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten
Zielpopulation GKV	247.363 (200.246 - 323.928)
medikamentös behandelt (91,3 %)	225.842 (182.825 - 295.746)
behandelt mit atypischen Antipsychotika (76,4 %)	172.544 (139.678 - 225.950)
Therapiewechsler (24,9 %)	42.963 (34.780 - 56.262)
Kontraindikationen (0 %)	42.963 (34.780 - 56.262)
Neuerkrankte GKV	8.128 (6.537 - 9.718)
behandelt mit atypischen Antipsychotika (92,7 %)	7.535 (6.060 - 9.009)
Therapiewechsler + Neuerkrankte	50.498 (40.840 - 65.270)
davon stationär (14,6 %)	7.373 (5.963 - 9.529)
davon ambulant (85,4 %)	43.125 (34.877 - 55.741)

Die Behandlung der Schizophrenie richtet sich nach den individuellen Patientengegebenheiten. Dies ist auch in den Leitlinien explizit so formuliert (11). Angesichts der interindividuellen Varianz der Patientenbedürfnisse kann keine generalisierte Zuordnung von Patientenzahlen und Behandlungsanteilen zu weiteren Faktoren stattfinden, was zur Folge hat, dass individuelle Patienten-Bedürfnisse bei der Berechnung der Versorgungsanteile nicht einkalkuliert werden können.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile, Prognose für 2015

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Lurasidon	gesamte Zielpopulation	3.301,34 (2.641,07 – 5.282,15)	142.371.292 (92.112.690 – 294.430.882)

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den im Abschnitt 3.3.5 kalkulierten Jahrestherapiekosten sowie den im vorausgegangenen Kapitel hergeleiteten Versorgungsanteilen. Bei einer potenziellen Zielpopulation von 43.125 ambulant mit atypischen Antipsychotika versorgten Schizophreniepatienten, die entweder ihre Therapie zuvor abgebrochen haben oder neuerkrankung sind, ergeben sich - bei durchschnittlichen Jahrestherapiekosten von € 3.301,34 EUR - für die GKV Jahrestherapiekosten in Höhe von € 142.371.392.

Die Kalkulation auf Basis der Versorgungsanteile unterstellt, dass alle potenziellen Patienten unmittelbar mit Lurasidon behandelt werden, sobald es in Deutschland verfügbar ist. In der Realität ist jedoch davon auszugehen, dass eine zeitliche Entzerrung stattfindet und viele Patienten erst im Laufe des Jahres damit behandelt werden. Somit ist von einer Überschätzung der Kosten für die GKV auszugehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Ab-

schnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen für Abschnitt 3.3 wurden den Fachinformationen von Lurasidon, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon entnommen (3-6, 9). Angaben zu aktuell anzunehmenden DDDs wurden dem amtlichen ATC-Index für Deutschland entnommen (13). Die DDD für Lurasidon wurde gemäß dem Methodenpapier zur Berechnung der DDD nach *Fricke et al.* berechnet (15).

Die Arzneimittelpreisabgabepreise wurden der Lauer-Taxe mit Stand 01.04.2014 entnommen. Die Abgabepreise für Lurasidon wurden nach den Angaben des Herstellers Takeda GmbH und den geltenden Rabattbestimmungen berechnet.

Zur Beschreibung der aktuellen Versorgungssituation und als Basis für die Berechnung der Versorgungsanteile wurde auf den Arzneiverordnungsreport aus dem Jahr 2013 zurückgegriffen, sowie auf publizierte methodische Publikationen (24).

Die Informationen zu Kontraindikationen wurden der Fachinformation von Lurasidon entnommen (3). Die Therapieabbruchraten wurden aus den Studienabschlussberichten der in Modul 4 zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen klinischen Studien entnommen. Für die Differenzierung zwischen ambulantem und stationären Bereich wurde eine Untersuchung im Auftrag der Techniker Krankenkasse herangezogen (23).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation Abilify®. Stand März 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
2. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Invega®. Stand Mai 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010330>.
3. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Latuda® 18,5 mg / 37 mg / 74 mg. Stand Juli 2014.
4. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Risperdal®. Stand Dezember 2013 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/006013>.
5. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Seroquel Prolong®. Stand August 2014 [01.09.2014]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010829>.
6. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Seroquel®. Stand August 2014 [01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/001458>.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Solian®. Stand Mai 2014 [25.10.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/004729>.
8. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Ziprasidon®. Stand Mai 2014 [25.10.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/015004>.
9. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Zyprexa®. Stand April 2014 [updated 01.09.14]. Available from: <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/000024>.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2013;14(1):2-44.
11. Gaebel W, Falkai P, editors. Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien) Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Latuda. International non-proprietary name: LURASIDONE. Procedure No. EMEA/H/C/002713/0000. 2014 Contract No.: 08.04.2014.
13. Fricke U, Günter J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben Berlin: Wissenschaftliches Institut des AOK (WidO) im AOK-Bundesverband GbR; 2014 [13.05.2014]. 13. überarbeitet Auflage:[Available from: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido-arz_cd_atc_methindex_0414.zip.
14. World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014 Oslo 2013 [08.04.2014]. Available from: http://www.whocc.no/filearchive/publications/2014_guidelines.pdf.
15. Fricke U, Günter J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation (ATC) für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung Berlin: Wissenschaftliches Institut des AOK (WidO) im AOK-

Bundesverband GbR; 2014 [13.05.2014]. 13. überarbeitete Auflage:[Available from: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido-arz_cd_atc_methindex_0414.zip.

16. Dainippon Sumitomo Pharma America I. D1050231 Protocol - A Phase 3 Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Two Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia. Dainippon Sumitomo Pharma America, Inc., One Bridge Plaza, Suite 510, Fort Lee, NJ 07024, USA: 2007 21.09.2007. Report No.
17. Dainippon Sumitomo Pharma America I. D1050231 Final Protocol - A Phase 3 Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Two Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia. Amendment #2. Dainippon Sumitomo Pharma America, Inc., One Bridge Plaza, Suite 510, Fort Lee, NJ 07024, USA: 2009 15.05.2009. Report No.
18. Sunovion Pharmaceuticals Inc. D1050231 Clinical Study Report - Extension. Six month open-label extension phase of a phase 3 randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of two doses of lurasidone hcl in acutely psychotic patients with schizophrenia. 2011 15.03.2011. Report No.
19. Sunovion Pharmaceuticals Inc. D1050237 Clinical Study Report - Long-term safety, tolerability, and effectiveness of lurasidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, active comparator-controlled trial (open-label extension). 2011 25.08.2011. Report No.
20. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Heidelberg: Springer; 2013. p. 821-64.
21. Stargardt T, Edel M-A, Ebert A, Busse R, Junckel G, Gericke CA. Effectiveness and Cost of Atypical Versus Typical Antipsychotic Treatment in a Nationwide Cohort of Patients with Schizophrenia in Germany. Journal of clinical psychopharmacology. 2012;32(5):602-7.
22. Haro JM, Novick D, Belger M, Jones PB, board Sa. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia. European Psychiatry. 2006;21(1):41-7.
23. Zeidler J, Slawik L, Fleischmann J, Greiner W. The costs of schizophrenia and predictors of hospitalisation from the statutory health insurance perspective. Health economics review. 2012;2(1):9.
24. Weinbrenner S, Assion HJ, Stargardt T, Busse R, Juckel G, Gericke CA. Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund. Pharmacopsychiatry. 2009;42(2):66-71.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Lurasidon (Latuda®) entnommen (1). Besondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und die Infrastruktur sind nicht gegeben. Aus der Fachinformation ergeben sich des Weiteren keine besonderen Anforderungen an die behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer mit Lurasidon (Latuda®) ist nicht eingeschränkt.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Besondere Überwachungsmaßnahmen sind geboten bei Anwendung an Patienten mit

- terminaler Niereninsuffizienz,
- hohem Suizidrisiko,
- Krampfanfällen,
- Anfälligkeit für Hypotonie,
- Risikofaktoren für einen Schlaganfall oder
- Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus.

Darüber hinaus ist Vorsicht geboten bei Behandlung von Patienten über 65 Jahren mit höheren Dosen von Lurasidon oder wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.

Interaktionen mit Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Während der Therapie mit Lurasidon sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie mit Nahrungsmitteln zu beachten.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Bei der Kombination von Lurasidon mit anderen zentralnervös wirksamen Arzneimitteln und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten. Dazu gehören z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol), einige Antihistaminika, einige andere Antipsychotika und einige Arzneimittel gegen Malaria (z. B. Mefloquin).

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Lurasidon

Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 führen über dopaminerge und serotonerge Rezeptoren zum pharmakodynamischen Effekt. Lurasidon und sein aktiver Metabolit ID-14283 werden hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

Die Anwendung von Lurasidon zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon und dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die Exposition von Lurasidon und seinem aktiven Metaboliten ID-14283 entsprechend um das 9- und 6-Fache.

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Arzneimitteln, die CYP3A4 mäßig hemmen (z. B. Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil), kann die Exposition gegenüber Lurasidon erhöhen. Mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Diltiazem führen wahrscheinlich zu einer 2 - 5-fachen Erhöhung der Exposition von CYP3A4-Substraten.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Diltiazem (langsam freisetzende Formulierung), einem mäßigen CYP3A4- Inhibitor, führte zu einer 2,2- und entsprechend 2,4-fachen Erhöhung in der Exposition von Lurasidon und ID-14283. Die Anwendung einer schnell freisetzenden Formulierung von Diltiazem könnte zu einer stärkeren Erhöhung der Lurasidon-Exposition führen.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon und starken CYP3A4-Induktoren [z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)] ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin ergab eine 6-fache Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit geringen (z. B. Armodafinil, Amprenavir, Aprepitant, Prednison, Rufinamid) oder mäßigen (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) Induktoren von CYP3A4 führt bei gleichzeitiger Anwendung und bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Anwendung der geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren voraussichtlich zu einer < 2-fachen Verringerung der Exposition von Lurasidon.

Wenn Lurasidon zusammen mit geringen oder mäßigen CYP3A4-Induktoren gegeben wird, muss die Wirkung von Lurasidon sorgfältig überwacht werden und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Transporter

Lurasidon ist in vitro ein P-gp- und BCRP-Substrat, die in vivo-Relevanz hierfür ist unklar. Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren kann die Exposition von Lurasidon erhöhen.

Möglicher Einfluss von Lurasidon auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, führte zu einer < 1,5-fachen erhöhten Exposition von Midazolam. Eine Überwachung wird empfohlen, wenn Lurasidon und CYP3A4-Substrate, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite besitzen (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide [*Ergotamin*, *Dihydroergotamin*]) gleichzeitig angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Digoxin (einem P-gp-Substrat) erhöhte die Exposition gegenüber Digoxin nicht und die $C_{\max}$ nur leicht (1,3-fach), weshalb die Auffassung vertreten wird, dass Lurasidon zusammen mit Digoxin angewendet werden kann. Lurasidon ist ein in vitro-Inhibitor des Effluxtransporters P-gp. Die klinische Relevanz einer intestinalen P-gp-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden.

Die gleichzeitige Gabe mit dem P-gp-Substrat Dabigatranetexilat kann zu erhöhten Dabigatran-Plasmakonzentrationen führen.

Lurasidon ist ein in vitro-Inhibitor des Effluxtransporters BCRP. Die klinische Relevanz einer intestinalen BCRP-Inhibition kann nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von BCRP-Substraten kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Substrate führen.

Die gleichzeitige Gabe von Lurasidon mit Lithium ließ darauf schließen, dass Lithium klinisch vernachlässigbare Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lurasidon besitzt, weshalb bei gleichzeitiger Anwendung mit Lithium keine Dosisanpassung von Lurasidon erforderlich ist. Lurasidon hat keinen Einfluss auf die Lithium-Konzentrationen.

Eine klinische Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen, die die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Lurasidon bei Patientinnen untersuchte, die orale kombinierte Verhütungsmittel wie Norgestimat und Ethinylestradiol erhielten, ergab, dass Lurasidon keine klinischen oder statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der Verhütungsmittel hatte.

mittel oder die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins hat. Daher kann Lurasidon zusammen mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden.

Wechselwirkungen mit Lebensmitteln

Die Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Lurasidon und Grapefruitsaft wurden nicht untersucht. Grapefruitsaft hemmt CYP3A4 und kann die Serumkonzentration von Lurasidon erhöhen. Während der Behandlung mit Lurasidon sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

Da Lurasidon hauptsächlich auf das Zentralnervensystem wirkt, ist bei Alkoholgenuss Vorsicht geboten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Takeda Pharma[®] A/S, Taastrup Dänemark) legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für Lurasidon innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor (bis 20.9.2014). Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen „Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.“

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur Risikominimierung beziehen sich auf Inhalte des EU-Risk-Management-Plans und des Assessment Reports für Lurasidon (Latuda®) (2, 3).

Tabelle 3-40: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP)

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung
<i>Wichtige erkannte Risiken</i>		
– Extrapyramidale Bewegungsstörungen: Tremor, Muskelsteifheit, Akathisie, Dystonie – Interaktion zwischen Lurasidon und anderen Arzneimitteln, bekannt als „starke CYP3A4 Inhibitoren“ und „starke CYP3A4 Induktoren“	Routine-Pharmakovigilanz Zusätzlich: Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (<i>postauthorization safety study</i> [PASS]) Laufend: Studie D1001056 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lurasidon über 6 Wochen (voraussichtlicher Abschluss August 2015); Sponsor: Dainippon Sumitomo Pharma Studie D1001057 zur Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeittherapie mit Lurasidon (voraussichtlicher Abschluss Februar 2016); Sponsor: Dainip-	Siehe Fachinformation Lurasidon Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung
	pon Sumitomo Pharma Studie D1050298 zur Langzeit-Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lurasidon bei Patienten, die schon Lurasidon bekommen haben (voraussichtlicher Abschluss August 2016); Sponsor: Sunovion Studie D1050307, zur Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit bei stabilen Patienten mit Schizophrenie (voraussichtlicher Abschluss April 2014); Sponsor: Sunovion	
Wichtige mögliche Risiken		
– Angioödem (Quincke-Ödem) – Malignes Neuroleptika-Syndrom – Repetitive Zuckungen der Glieder und im Ge-sicht, Spätdyskinesie – Metabolisches Profil: Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Fettstoffwechselstörung – Rhabdomyolyse – Suizid, Suizidgedanken (Suizidales Verhalten) – Agranulozytose – Krampfanfälle – Erhöhte Kreatininwerte im Blutserum – Anwendung bei moderaten oder schweren Nierenfunktionsstörungen – Anwendung bei moderaten oder schweren Leberfunktionsstörungen – Nicht-zugelassene Anwendung bei Patienten mit Bipolaren Störungen, bei älteren Patienten mit Demenz oder bei höherer Dosierung als 148 mg/Tag – Exposition bei Schwangeren im 3. Trimester der Schwangerschaft für das Risiko für Neugeborene	Routine-Pharmakovigilanz Zusätzlich: Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (<i>postauthorization safety study</i> [PASS]) Laufend: Studie D1001056 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lurasidon über 6 Wochen (voraussichtlicher Abschluss August 2015); Sponsor: Dainippon Sumitomo Pharma Studie D1001057 zur Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeittherapie mit Lurasidon (voraussichtlicher Abschluss Februar 2016); Sponsor: Dainippon Sumitomo Pharma Studie D1050298 zur Langzeit-Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lurasidon bei Patienten, die schon Lurasidon bekommen haben (voraussichtlicher Abschluss August 2016); Sponsor: Sunovion Studie D1050307, zur Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit bei stabilen Patienten mit Schizophrenie (voraussichtlicher Abschluss April 2014); Sponsor: Sunovion	Siehe Fachinformation Lurasidon Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Agranulozytose wurde in keiner klinischen Studie mit Lurasidon beobachtet. Seit der Markteinführung von Lurasidon in den USA und Kanada wurde ein Fall von Agranulozytose unter Lurasidonmedikation berichtet. Nach derzeitigem Stand gibt es keine Hinweise darauf, dass Lurasidon eine Agranulozytose auslöst.

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung
<i>Verfügbare Daten begrenzt</i>		
– Anwendung bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) – Anwendung bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen – Anwendung bei Schwangeren oder stillenden Frauen – Langzeit-Sicherheit – Mögliche Interaktionen mit Arzneimitteln, metabolisierenden Enzymen und Transportern	Routine-Pharmakovigilanz Zusätzlich: Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (<i>postauthorization safety study</i> [PASS]) Laufend: Studie D1001056 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lurasidon über 6 Wochen (voraussichtlicher Abschluss August 2015); Sponsor: Dainippon Sumitomo Pharma Studie D1001057 zur Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeittherapie mit Lurasidon (voraussichtlicher Abschluss Februar 2016); Sponsor: Dainippon Sumitomo Pharma Studie D1050298 zur Langzeit-Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lurasidon bei Patienten, die schon Lurasidon bekommen haben (voraussichtlicher Abschluss August 2016); Sponsor: Sunovion Studie D1050307, zur Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit bei stabilen Patienten mit Schizophrenie (voraussichtlicher Abschluss April 2014); Sponsor: Sunovion	Siehe Fachinformation Lurasidon Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
– Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	Routine-Pharmakovigilanz Zusätzlich: Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (<i>postauthorization safety study</i> [PASS]) Abgeschlossen, Resultate werden erwartet: Studie D1050300 zur Verträglichkeit, und Sicherheit von Lurasidon bei Probanden zwischen 6 und 17 Jahren; Sponsor: Sunovion Geplant: Studie D1050301, D1050302 und 5474 zur Verträglichkeit, und Sicherheit von Lurasidon bei Probanden zwischen 6 und 17 Jahren; Sponsor: Sunovion	Siehe Fachinformation Lurasidon Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung
– Mögliche Interaktionen mit Arzneimittel metabolisierenden Enzymen und Transportern	Geplant: In-vitro-Studie zur Bewertung des aktiven Lurasidon-Metaboliten ID-14823 im Hinblick auf die hepatischen Transportenzyme (OATP1B1 und OATP1B3) In-vitro-Studie zur evtl. zeit-abhängigen Inhibition von CYP2C8 und CYP2B6 durch Lurasidon In-vitro-Studie zur Löslichkeit von Lurasidon in FESSIF zur Abschätzung der maximale intestinalen Konzentration von Lurasidon und somit der klinischen Relevanz der Inhibition von P-gp und BCRP	Siehe Fachinformation Lurasidon Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus der Sicht des Antragstellers bestehen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von Lurasidon.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 getroffenen Aussagen basieren auf der deutschen Fachinformation, dem EMA Assessment Report sowie dem EU-RMP zu Latuda® (Lurasidon) (1, 3)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Latuda® 18,5 mg / 37 mg / 74 mg. Stand Juli 2014.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Latuda. International non-proprietary name: LURASIDONE. Procedure No. EMEA/H/C/002713/0000. 2014 Contract No.: 08.04.2014.
3. European Medicines Agency (EMA). Lurasidone EU Risk Management Plan. 2014 Contract No.: 20.01.2014.