
Bilaga 3 Följedokument till Kapitel 10

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, terapiresistens
Åtgärd: Behandling med klozapin

Bakgrund

Uppdraget som tilldelats Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) är enligt överenskommelse med Socialstyrelsen en uppdatering av specificerade tillstånds- och åtgärdsrader (TÅ-rader) i Socialstyrelsens nuvarande nationella riktlinjer från år 2014. Framtagandet av det medicinska faktaunderlaget har anpassats efter uppdraget. Inget hälsoekonomiskt underlag har tagits fram, enligt överenskommelse med Socialstyrelsen. Tillståndets svårighetsgrad har bedömts av Socialstyrelsen med hjälp av sakkunniga i dess projektledningsgrupp.

Metodik för framtagande av vetenskapligt underlag

Uppdraget tar sin utgångspunkt i det befintliga vetenskapliga underlag som redovisas i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd från 2014 [1]. Det vetenskapliga underlaget i Socialstyrelsens riktlinjedokument baseras på SBU:s litteraturöversikt från 2012; Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation [2].

SBU har i framtagandet av detta kunskapsunderlag använt metodiken redovisad av Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) i USA [3]. I huvuddrag innebär arbets sättet att publicerade översikter identifieras genom normalt litteratursökningsförfarande. I första hand bedöms om översikterna är relevanta för frågeställningen. Därefter värderas kvaliteten med hjälp av mallar för kvalitetsbedömning av systematiska översikter [4]. Den senast publicerade och kvalitetsmässigt bäst bedömda systematiska översikt utgjordes av SBU:s underlag tillsammans med relevanta och kvalitetsmässigt godtagbara studier som eventuellt tillkommit efter översiktens senaste sökdatum.

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 t.o.m. oktober 2016. Vid litteratursökningen identifierades och granskades 2 938 referenser. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1 Sökstrategier på www.sbu.se/271.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

De abstrakt som sorterades fram vid SBU:s litteratursökning granskades av två personer oberoende av varandra. De studier som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan

granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar [4]. Bedömning av nätverksmetaanalyser utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) [5].

Sammanfattning av kunskapsunderlaget

Kunskapsunderlaget avseende klozapinets effekt och biverkningar vid behandling av personer med terapiresistent schizofreni baseras på tre systematiska översikter [6,7,9]. För effekt på psykosymtom redovisas resultat från två systematiska översikter [7,9]. Beträffande biverkningar har vi valt att jämföra klozapin med övriga jämförelseläkemedel baserat på en systematisk översikt av Leucht och medarbetare från 2013, även om översikten inte inkluderat behandlingsresistenta patienter [6] (Bilaga 3.1 nedan).

Nätverksmetaanalys, Samara et al 2016

Nätverksmetaanalysen är baserad på 40 studier som utvärderat 12 olika antipsykotika med sammanlagt 5 172 vuxna patienter (≥18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom [7]. Nitton av studierna (n=2 277) analyserade effekt av klozapin. Litteratursökningen utfördes till och med 30 juni 2014 i databaserna Medline, Embase, PsycINFO, Biosis, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled studie, World Health Organisation International Trial Registry samt ClinicalTrials.gov. Referenslistor från inkluderade studier granskades. Inklusionskravet var att studierna skulle vara blindade med minst tre veckors varaktighet. Studier med en bedömd hög risk för systematiska fel avseende randomisering och dold allokering exkluderades. Klusterrandomiserade studier exkluderades samt studier som var utförda i Kina, på grund av icke-adekvata randomiseringsmetoder. Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [8]. De studier som ingick i översikten bedömdes av författarna ha låg till medelhög risk för systematiska fel, det vill säga studierna var av medelhög till hög kvalitet. I översikten ingick en nätverksmetaanalys samt direkta parvisa metaanalyser (random effects model). Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller BPRS.

Metaanalys, Siskind et al 2016

Metaanalysen är baserad på 21 studier med sammanlagt 2 364 patienter med diagnostiserad schizofrenisjukdom [9]. Litteratursökningen utfördes till och med 6 februari 2015 i databaserna Embase, PubMed, Cochrane Schizophrenia Group's Trials Register. Referenslistor från identifierade studier granskades. Inklusionskravet var att studierna skulle vara dubbelblindade eller med blindad utvärdering av resultat. Studier med en bedömd hög risk för systematiska fel avseende randomisering och dold allokering exkluderades. Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [8]. De studier som ingick i översikten bedömdes av författarna ha låg till medelhög risk för systematiska fel, det vill säga studierna var av medelhög till hög kvalitet. I analysen ingick direkta parvisa metaanalyser (random effects model). Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller BPRS.

Skillnader mellan översikterna av Samara och Siskind

I metaanalysen av Siskind och medarbetare redovisades att klozapin hade bättre effekt än övriga första och andra generationens antipsykotika för behandling av terapirefraktära patienter [9]. Det skiljer sig från de resultat som redovisades i nätverksmetaanalysen av Samara och medarbetare [7]. I en kommentar i British Journal of Psychiatry från 2016 diskuterade Samara och medarbetare eventuella orsaker till detta förhållande samt att det fanns skillnader mellan de två översikterna [10]. Översikterna inkluderade delvis olika studier; Siskind och medarbetare inkluderade tre studier med personer yngre än 18 år [11,12,15], två studier som var utförda i Kina [14,16] och en open label studie [17] vilka inte var inkluderade i Samara och medarbetares översikt. Samara hade däremot inkluderat fem studier som inte fanns med i Siskinds översikt [18–22]. Båda översikterna inkluderade dock en studie utförd i Kina [13]. Samara och medarbetare menade att översikterna använt studiedata delvis olika. Samtidigt hade olika statistiska metoder använts. Siskind genomförde parvisa metaanalyser medan Samara utförde en nätverksmetaanalys och parvisa metaanalyser. Även i de parvisa metaanalyserna skilde sig resultaten åt mellan de två analyserna. (Se Tabell 1 för övergripande jämförelser mellan översikterna.)

I ett försök att klarlägga skillnaderna planerar nu de två forskargrupperna att tillsammans göra en gemensam analys av studiedata. (SBU har kontaktat professor Stefan Leucht, korresponderande författare för översikten Samara och medarbetare, som informerade att det inte är beslutat när arbetet med den gemensamma analysen ska påbörjas.)

Tabell 1. Jämförelse mellan de systematiska översikterna av Samara och Siskind.

	Samara et al 2016 [7]	Siskind et al 2016 [9]
Population	Adult people (age ≥18, no upper age limit, no restriction in setting, gender, ethnicity) with schizophrenia or related disorders such as schizophreniform, or schizoaffective disorders. All participants within a trial had to be classified as “treatment-resistant” or “non-responsive” to previous treatment with antipsychotics”. The minimum duration of follow-up will be 3 weeks	Schizophrenia, schizoaffective disorder or schizophreniform disorder. Participants had to have demonstrated a resistance to treatment as defined by a failure to respond to at least one trial (and preferably two) of a first- or second-generation antipsychotic of at least 6 weeks’ duration at dosage equivalents greater than 600 mg chlorpromazine
Intervention	Clozapine	Clozapine
Kontroll	SGA/FGA	SGA/FGA
Utfall	The primary outcome will be overall symptoms of schizophrenia as measured by rating scales such as the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) or of any other validated scale (e.g. the Manchester Scale, 24) for the assessment of overall schizophrenic symptomatology. Dropout due to any reason, Specific adverse events (movement disorders, weight gain, sedation)	The primary outcome was a change in overall psychotic symptoms as measured by the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) or the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Secondary outcomes included changes in positive and negative symptom scales. For changes in positive symptoms we used scores from the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), and the positive subscales of the PANSS and BPRS. Adverse drug reactions: sialorrhoea, tachycardia, seizures, fever, dizziness, sedation, constipation, nausea or vomiting, insomnia, dry mouth, hypotension, headache and weight gain.
Studiedesign	Double-blind randomized controlled trials comparing one antipsychotic drug with another antipsychotic agent or placebo in	Studies were included if they were randomised and double- or rater-blinded. Data from studies

	treatment-resistant schizophrenia will be included. We will exclude cluster randomized trials. The minimum duration of follow-up will be 3 weeks	were divided into short term (less than 3 months) and long term (3 months or more)
Inkluderade studier	Forty blinded RCTs with 5 172 unique participants. The mean dose of the 12 antipsychotics included in the analysis was 794 mg/d in chlorpromazine equivalents. 47 The drug involved in most comparisons was clozapine (20 of 40 trials), followed by haloperidol (15 of 40 trials), olanzapine (14 of 40 trials), and risperidone (12 of 40 trials), whereas few trials were available for most other drugs	21 papers were included for the review. The sum of enrolled patients was 1 131 commenced on clozapine and 1 233 on control medications with 801 clozapine and 799 control participants at final follow-up. Studies reported data at time points ranging from 6 weeks to 78 weeks
Slutsatser	Insufficient evidence exists on which antipsychotic is more efficacious for patients with treatment-resistant schizophrenia, and blinded RCTs - in contrast to unblinded, randomized effectiveness studies - provide little evidence of the superiority of clozapine compared with other second-generation antipsychotics. Future clozapine studies with high doses and patients with extremely treatment-refractory schizophrenia might be most promising to change the current evidence	Clozapine is superior for treatment-refractory disorder but if there is no response by 6 months medications with lower adverse reactions should be considered
Studieurval Samara och Siskind	19 studies in clozapine analysis 14 studies in common with Siskind 5 unique studies	20 studies in clozapine analysis 14 studies in common with Samara 6 unique studies
Unika studier	1. Honigfeld et al [18] 2. Rosenheck et al [19] 3. Breier et al [20] 4. McGurk et al [21] 5. Conley et al [22]	1. Kumra et al [11] 2. Kumra et al [12] 3. Cao et al [14] 4. Shaw et al [15] 5. Wang et al [16] 6. McEvoy et al [17]

Referenser

1. Nationella riktlinjer för antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, Socialstyrelsen 2014. Artikelnummer: 2014-4-6. ISBN: 978-91-7555-173-9.
2. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
3. Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Ann Intern Med* 2008 May 20;148(10):776-82.
4. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
5. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health* 2014 Mar;17(2):157-73.
6. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15

antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013 Sep 14;382(9896):951-62.

7. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73(3):199-210.

8. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochranehandbook.org

9. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatr* 2016;209(5):385-92.

10. Samara MT, Leucht S. Use of Clozapine in Schizophrenia-Reply. *JAMA Psychiatry* 2016 Oct 1;73(10):1098-1099. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1331. PubMed PMID: 27438791.

11. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, Hamburger SD, Smith AK, Albus KE, Alaghband-Rad J, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996 Dec; 53(12):1090-7.

12. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, Correll CU, Kane JM. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008 Mar 1;63(5):524-9.

13. Hong CJ, Chen JY, Chiu HJ, Sim CB. A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997 May;12(3):123-30.

14. Cao HJ, You HF, Zhang J. The control study of risperidone and clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. *J chinese Med Res* 2003;4:316-9.

15. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, Tossell JW, Lenane M, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Jul;63(7):721-30.

16. Wang RZ, Geng YY, Pan DH, Zhang SJ. A comparative trial of efficacy of risperidone vs clozapine in treatment of refractory schizophrenia. *Chinese J Pharmacoevidemiol* 2002;5:230-1.

17. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006 Apr;163(4):600-10.

18. Honigfeld G, Patin J, Singer J. Clozapine: antipsychotic activity in treatment-resistant schizophrenics. *Adv Ther* 1984;1(2):77-97.

19. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997 Sep 18;337(12):809-15.

20. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, Lafargue RT, Clifton A, Pickar D. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999 Feb;156(2):294-8.
21. McGurk SR, Carter C, Goldman R, Green MF, Marder SR, Xie H, Schooler NR, Kane JM. The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005 May;162(5):1013-6.
22. Conley RR, Kelly DL, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter WT Jr. The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind crossover study. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Dec;23(6):668-71.

Bilaga 3.1

Biverkningar

Resultat i nedanstående tabeller baseras på direkta och indirekta jämförelser mellan läkemedlen redovisade i en nätverksmetaanalys av Leucht och medarbetare [6]. Resultaten avser biverkningarna viktökning, extrapyramidala biverkningar samt sedation (dagtrötthet) vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med SGA och haloperidol i förhållande till placebo.

Den kumulativa SUCRA-rankingen, som redovisas i tabellerna nedan, betyder att man jämför varje intervention mot en hypotetisk intervention som alltid faller ut bäst. Det redovisade procentuella värdet ska uppfattas som att läkemedlet i fråga når x % av effekten jämfört mot det hypotetiskt bästa läkemedlet, det vill säga ju högre SUCRA-värde desto bättre utfall för respektive utfallsmått.

Negativt SMD: Mer viktökning med placebo.

Positivt SMD: Mer viktökning med läkemedel – högre värde innebär mer viktökning.

C. Viktökning			
Läkemedel	SMD (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking	Effektstorlek
Placebo	referens	99%	
Haloperidol	0,09 (0,00 till 0,17)	86%	Ingen effekt
Ziprasidon	0,10 (-0,02 till 0,22)	84%	Ingen effekt
Aripiprazol	0,17 (0,05 till 0,28)	73%	Ingen effekt
Paliperidon	0,38 (0,27 till 0,48)	49%	Svag effekt
Risperidon	0,42 (0,33 till 0,50)	44%	Svag effekt
Quetiapin	0,43 (0,34 till 0,53)	42%	Svag effekt
Klozapin	0,65 (0,31 till 0,99)	17%	Måttlig effekt
Olanzapin	0,74 (0,67 till 0,81)	5%	Måttlig effekt

För OR värde <1: Mer extrapyramidala biverkningar med placebo.

För OR värde >1: Mer extrapyramidala biverkningar med läkemedel – högre värde betyder flera extrapyramidala biverkningar.

D. Extrapyramidala biverkningar			
Läkemedel	OR (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking	NNT† (95 % CrI)
Klozapin	0,3 (0,12 till 0,62)	100%	7 (6–15)
Olanzapin	1,00 (0,73 till 1,33)	77%	*
Quetiapin	1,01 (0,68 till 1,44)	76%	*
Placebo	referens	76%	
Aripiprazol	1,20 (0,73 till 1,85)	65%	*
Ziprasidon	1,61 (1,05 till 2,37)	46%	11 (6–122)

Paliperidon	1,81 (1,17 till 2,69)	39%	9 (5–37)
Risperidon	2,09 (1,54 till 2,78)	28%	7 (5–12)
Haloperidol	4,76 (3,70 till 6,04)	1%	3 (2–3)

†Number needed to treat: antal personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska få extrapyramidala biverkningar.

*Orsakade inte signifikant fler extrapyramidala biverkningar än placebo.

För OR värde <1: Mer sedering med placebo.

För OR värde >1: Mer sedering med läkemedel.

G. Sedation			
Läkemedel	OR (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking	NNT† (95 % CrI)
Placebo	referens	96%	–
Paliperidon	1,40 (0,85 till 2,19)	83%	*
Aripiprazol	1,84 (1,05 till 3,05)	71%	10 (5–150)
Risperidon	2,45 (1,76 till 3,35)	55%	6 (4–11)
Haloperidol	2,76 (2,04 till 3,66)	47%	5 (4–8)
Olanzapin	3,34 (2,46 till 4,50)	35%	4 (3–6)
Quetiapin	3,76 (2,68 till 5,19)	28%	4 (3–6)
Ziprasidon	3,80 (2,58 till 5,42)	28%	4 (3–6)
Klozapin	8,82 (4,72 till 15,06)	5%	2 (2–3)

†Number needed to treat: antal personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska bli sederad.

*Inte signifikant mer sederande än placebo.