
Bilaga 2 Följedokument till Kapitel 2–8

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd

Åtgärd: Behandling med antipsykotiska läkemedel per oralt

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 underlaget 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] samt en publicerad nätverksmetaanalys från 2013 [3] som jämförde effekt och biverkningar av 15 antipsykotiska läkemedel.

En litteratursökning utfördes av SBU för de specificerade frågorna. Samma inklusionskriterier och exklusionskriterier som redovisades i nätverksmetaanalysen användes för inklusion av studier från litteratursökningen (se Bilaga 1 Sökdokumentation på www.sbu.se/271). De identifierade studierna relevans- och kvalitetsgranskades enligt SBU:s metod. SBU har i framtagandet av detta kunskapsunderlag använt metodiken redovisad av Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) i USA [4]. I huvuddrag innebär arbetssättet 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 [5]. Den senast publicerade och kvalitetsmässigt bäst bedömda systematiska översikt har utgjort SBU:s underlag tillsammans med relevanta och kvalitetsmässigt godtagbara studier som eventuellt kan ha 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 Sökdokumentation 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 [5]. Bedömning av nätverksmetaanalysen utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoconomics and Outcomes Research (ISPOR) (se Bilaga 2.3 nedan) [6].

Sammanfattning av tidigare kunskapsunderlag

Socialstyrelsen genomförde en litteratursökning i maj 2013 begränsad till studier publicerade efter den 1 januari 2011, med syfte att identifiera eventuella primärstudier som publicerats efter senaste sökdatum i SBU:s litteraturöversikt från 2012 [2]. Inga nytillkomna studier identifierades som påverkade slutsatserna i SBU:s litteraturöversikt. Efter Socialstyrelsens sökning 2013 publicerades en stor systematisk översikt med sammanvägda jämförelser (direkta och indirekta) mellan 15 olika antipsykotiska läkemedel (SGA och FGA) och placebo och som enligt Socialstyrelsens bedömning huvudsakligen stödjer SBU:s slutsatser [3]. Nedan redovisas de evidensgraderade resultat som ingick i SBU:s litteraturöversikt från 2012 samt resultat från en nätverksmetaanalys som ingick i Socialstyrelsens vetenskapliga underlag och som SBU valde att utgå ifrån vid framtagandet av det uppdaterade kunskapsunderlaget. De studier som publicerades efter nätverksmetaanalysens senaste sökning kommer också kortfattat att beskrivas.

Evidensgraderade resultat SBU-rapport 2012

Evidensgraderade resultat från SBU:s rapport redovisas nedan i Bilaga 2.1.

Nätverksmetaanalys 2013

Nätverksmetaanalysen är baserad på 212 studier med sammanlagt 43 049 vuxna patienter (≥18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom [3]. Litteratursökningen är utförd till och med 1 september 2012 i databaserna Medline, Embase, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled studies samt ClinicalTrials.gov. Referenslistor från identifierade systematiska översikter granskades. Vidare söktes efter relevanta rapporter på amerikanska Food and Drug Administrations hemsida (FDA) samt på läkemedelsföretagens hemsidor.

Nätverksmetaanalysen utvärderade 4–12 veckors akut behandling med antipsykotiska läkemedel. För att uppfylla likhetsantagandet som ställs på en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2.2 nedan) exkluderades studier som undersökte patienter med huvudsakligen negativa symtom, patienter med samtidig annan medicinsk sjukdom, terapirefraktära patienter samt studier som studerade återfall hos långtidsbehandlade patienter. Inklusionskravet var att studierna skulle vara blindade. Både studier med flexibla doser och fasta doser inkluderades. För studier med fasta doser inkluderades endast de som följde konsensus för dosering [7].

Studier med en bedömd hög risk för systematiska fel avseende randomisering och dold allokering exkluderades. Open label-studier exkluderades liksom studier, som var utförda i Kina, på grund av icke-adekvata randomiseringsmetoder. Dessutom exkluderades studier i vilka patienter fått profylaktisk behandling med antiparkinsonläkemedel. Risk of bias 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 bias, det vill säga studierna var av medelhög till hög kvalitet. I analysen ingick direkta parvisa jämförelser (random effects model) samt indirekta jämförelser. Nätverksmetaanalysen redovisade samstämmighet (coherence) mellan direkta och indirekta jämförelser. Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller BPRS.

Resultat i nedanstående tabeller A till G baseras på direkta och indirekta jämförelser mellan läkemedlen enligt metodiken i en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2.2). Resultaten avser effekt på symtom, mätt som förändringar enligt validerade skalor, samt behandlingsavbrott oberoende av orsak vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med SGA och haloperidol i förhållande till placebo. Vidare har biverkningarna viktökning, extrapyramidala biverkningar, prolaktinstegring, QTc-förlängning samt sedation (dagtrötthet) analyserats. Resultat redovisas endast för de läkemedel som utvärderats i detta underlag.

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.

A. Effekt på symtom		
Läkemedel	SMD (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking
Olanzapin	-0,59 (-0,65 till -0,53)	85%
Risperidon	-0,56 (-0,63 till -0,50)	79%
Paliperidon	-0,50 (-0,60 till -0,39)	65%
Haloperidol	-0,45 (-0,51 till -0,39)	54%
Quetiapin	-0,44 (-0,52 till -0,35)	48%
Aripiprazol	-0,43 (-0,52 till -0,34)	46%
Ziprasidon	-0,39 (-0,40 till -0,30)	34%
Placebo	referens	0%

B. Avbrott oberoende av orsak		
Läkemedel	OR (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking
Olanzapin	0,46 (0,41 till 0,52)	88%
Paliperidon	0,48 (0,39 till 0,58)	84%
Risperidon	0,53 (0,46 till 0,60)	74%
Aripiprazol	0,61 (0,51 till 0,72)	57%
Quetiapin	0,61 (0,52 till 0,71)	56%
Ziprasidon	0,72 (0,59 till 0,86)	33%
Haloperidol	0,80 (0,71 till 0,90)	15%
Placebo	referens	1%

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

D. Extrapyramidala biverkningar		
Läkemedel	OR (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking
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%
Paliperidon	1,81 (1,17 till 2,69)	39%
Risperidon	2,09 (1,54 till 2,78)	28%
Haloperidol	4,76 (3,70 till 6,04)	1%

E. Prolaktinstegring		
Läkemedel	SMD (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking
Aripiprazol	-0,22 (-0,46 till 0,03)	97%
Quetiapin	-0,05 (-0,23 till 0,13)	86%
Placebo	referens	81%
Olanzapin	0,14 (0,00 till 0,28)	62%
Ziprasidon	0,25 (0,01 till 0,49)	49%
Haloperidol	0,70 (0,56 till 0,85)	17%
Risperidon	1,23 (1,06 till 1,40)	12%
Paliperidon	1,30 (1,08 till 1,51)	13%

F. QTc-förlängning		
Läkemedel	SMD (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking
Placebo	referens	85%
Aripiprazol	0,01 (-0,13 till 0,15)	84%
Paliperidon	0,05 (-0,18 till 0,26)	76%
Haloperidol	0,11 (0,03 till 0,19)	67%
Quetiapin	0,17 (0,06 till 0,29)	56%
Olanzapin	0,22 (0,11 till 0,31)	48%
Risperidon	0,25 (0,15 till 0,36)	41%
Ziprasidon	0,41 (0,31 till 0,51)	20%

G. Sedation		
Läkemedel	OR (95 % CrI)	Kumulativ SUCRA-ranking
Placebo	referens	96%
Paliperidon	1,40 (0,85 till 2,19)	83%
Aripiprazol	1,84 (1,05 till 3,05)	71%
Risperidon	2,45 (1,76 till 3,35)	55%
Haloperidol	2,76 (2,04 till 3,66)	47%
Olanzapin	3,34 (2,46 till 4,50)	35%
Quetiapin	3,76 (2,68 till 5,19)	28%
Ziprasidon	3,80 (2,58 till 5,42)	28%

Nyttillkomna studier efter september 2012

Från den systematiska litteratursökningen lästes 20 studier i fulltext. Sju RCT-studier inkluderades. SBU följde de inklusionskriterier som redovisades i nätverksmetaanalysen. Studierna omfattade personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd. Storleken på studierna varierade från 23 till 194 deltagare. Studierna redovisade olika jämförelser mellan SGA och en jämförelse mellan SGA- och FGA-läkemedel.

Studie	Jämförelse	Resultat	NMA (direkt jämförelse)	SBU:s rapport	
Jindahl et al 2013 [9]	Aripiprazol jämfört med Olanzapin, 6 veckors studie. Dubbel-blind (n=60)	<i>Förändring PANSS total</i>			
		Aripiprazol är inte sämre än olanzapin SMD 0,47 (-0,07; 1,02)	Olanzapin > aripiprazol SMD 0,22 (0,12; 0,33)		
		<i>Viktökning</i>	Olanzapin är inte sämre än aripiprazol SMD -0,68 (-1,62; 0,26)	Ökad risk för viktökning med olanzapin SMD -0,63 (-0,92; -0,34)	Ökad risk för viktökning med olanzapin 3,9 kg (1,6; 6,2) ⊕⊕⊕⊕
Robinson et al 2015 [10]	Aripiprazol jämfört med Risperidon 12 veckors studie (n=194, förstagångs-insjuknande)	<i>Extrapiramidala biverkningar</i>	Ökad risk för användning av antiparkinsonläkemedel med aripiprazol OR 2,17 (0,18; 25,5)	Ökad risk för användning av antiparkinsonläkemedel med aripiprazol RR 1,8 (1,2; 2,7) ⊕⊕⊕○ -1 kvalitet	
		<i>Viktökning</i>	Risperidon är inte sämre än aripiprazol SMD -0,14 (-0,42; 0,14)	Risperidon är inte sämre än aripiprazol SMD -0,13 (-0,33; 0,07)	
		<i>Extrapiramidala biverkningar</i>	Akatisi: Risperidon > aripiprazol	Ökad risk för användning av antiparkinsonläkemedel med risperidon OR 0,42 (0,19; 0,93)	
		<i>Prolaktinökning</i>	Aripiprazol < risperidon	Risperidon i jämförelse med aripiprazol ökar risken för prolaktinökning Aripiprazol < risperidon	

Studie	Jämförelse	Resultat	NMA (direkt jämförelse)	SBU:s rapport
			SMD -1,76 (-2,72, -0,80)	
		Övrigt		
		Minskning av positiva symtom: Aripiprazol = risperidon		
		Minskning av negativa symtom: Aripiprazol > risperidon		
Sato et al 2012 [11]	Aripiprazol jämfört med Risperidon Cross-over 8 resp 8 veckor (n=23 ineliggande patienter)	<i>Förändring PANSS total</i> Minskning av symtom: Aripiprazol = risperidon	Aripiprazol är inte sämre än risperidon SMD 0,09 (-0,11; 0,29)	
		<i>Viktökning</i>		
		Aripiprazol = risperidon	Risperidon är inte sämre än aripiprazol SMD -0,13 (-0,33; 0,07)	
		<i>Prolaktinökning</i>		
		Aripiprazol < risperidon	Risperidon i jämförelse med aripiprazol ökar risken för prolaktinökning Aripiprazol < risperidon SMD -1,76 (-2,72, -0,80)	
Shafti et al 2015 [12]	Quetiapin jämfört med Aripiprazol 12 veckors studie (n=50 ineliggande patienter)	<i>Förändring PANSS total</i> Minskning av positiva symtom: Quetiapin = aripiprazole Minskning av negativa symtom: Quetiapin = aripiprazol	Ingen kliniskt relevant effekt Quetiapin = aripiprazol SMD -0,38 (-1,00; 0,24)	
Amr et al 2013 [13]	Quetiapin jämfört med Haloperidol 12 veckors studie (n=156, förstagångs-insjuknande)	<i>Förändring PANSS total</i> Quetiapin = haloperidol Skillnad i PANSS mellan quetiapin och haloperidol efter 12 veckor. Ingen förändring	Ingen kliniskt relevant effekt Quetiapin = haloperidol SMD 0,09 (-0,06; 0,23)	Ingen kliniskt relevant effekt Quetiapin = haloperidol SMD 0,04 (-0,04; 0,12) ⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Moosavi et al 2015 [14]	Quetiapin jämfört med Risperidon 4 veckors studie (n=90)	<i>Förändring PANSS total</i> Risperidon > quetiapin SMD 0,45 (0,03; 0,86)	Risperidon = quetiapin Ingen kliniskt relevant effekt SMD -0,06 (-0,16; 0,05)	Risperidon i jämförelse med quetiapin ger bättre effekt i form av minskade totala symtom som förändring i PANSS Risperidon > quetiapin WMD 3,2 (1,1; 5,4) ⊕⊕⊕⊕
Alvarez et al 2012 [15]	Ziprasidon jämfört med Olanzapin 24 veckors studie (n=50)	<i>Förändring PANSS total</i> Olanzapin > ziprasidon	Olanzapin > ziprasidon SMD -0,14 (-0,24; -0,03)	Olanzapin i jämförelse med ziprasidon ger bättre effekt i form av minskade totala symtom som förändring i PANSS Olanzapin > ziprasidon WMD 8,3 (5,6; 11,0) ⊕⊕⊕⊕
		<i>Viktökning</i>		

Olanzapin > ziprasidon

Ökad risk för viktökning med
olanzapin
Olanzapin > ziprasidon
SMD 0,82 (0,31; 1,33)

Ökad risk för viktökning med
olanzapin
OLA > ziprasidon
WMD 3,8 kg (3,0; 4,7)
⊕⊕⊕⊕

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. 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
4. 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
5. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
6. 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
7. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167(6):686-93.
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. Jindal KC, Singh GP, Munjal V. Aripiprazole versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: a clinical study from India. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013 Feb;17(1):21-9.
10. Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang JP, Lopez L, Braga RJ, Sevy SM, Addington J, Kellner CH, Tohen M, Naraine M, Bennett N, Greenberg J, Lencz T, Correll CU, Kane JM, Malhotra AK. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *Schizophr Bull* 2015 Nov;41(6):1227-36.
11. Sato G, Yoshimura S, Yamashita H, Okamoto Y, Yamawaki S. The neurocognitive effects of aripiprazole compared with risperidone in the treatment of schizophrenia. *Hiroshima J Med Sci* 2012 Dec;61(4):75-83.
12. Shoja Shafti S, Kaviani H. Quetiapine versus aripiprazole in the management of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015 Jun;5(3):166-71.

13. Amr M, Lakhan SE, Sanhan S, Al-Rhaddad D, Hassan M, Thiabh M, Shams T. Efficacy and tolerability of quetiapine versus haloperidol in first-episode schizophrenia: a randomized clinical trial. *Int Arch Med* 2013 Dec 5;6(1):47.
14. Moosavi SM, Ahmadi M, Mojtahedi D, Yazdani J, Monajemi MB. Comparison of Quetiapine and Risperidone in Treatment of Acute Psychosis: A Double-Blind, Randomized-Controlled Study. *Glob J Health Sci* 2015 Jun 9;7(5):359-63.
15. Alvarez E et al. Ziprasidone versus Olanzapine in weight gain associated with the treatment of schizophrenia: a six-month double blind randomized parallel group study. *Eur J Psychiat* 2012, 4;248-259.

Bilaga 2.1

Evidensgraderade resultat från SBU-rapport 2012

1. Aripiprazol

<i>Effektmått</i>	<i>Jämfört med</i>	<i>Antal patienter (antal studier)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Evidensstyrka</i>	<i>Avdrag</i>	<i>Sidhänvisning SBU:s rapport</i>
PANSS	Placebo	1 556 (7)	Hedge's g -0,41 (KI -0,51; -0,31)	⊕⊕⊕⊕		100, 102
	FGA	2 049 (5)	Aripiprazol = FGA Hedge's g -0,05 (KI -0,14; 0,05)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	108, 110, 112
<i>Behandlingsavbrott (oberoende av orsak)</i>	Placebo	1 615 (7)	RR 0,80 (KI 0,72; 0,89)	⊕⊕⊕⊕		166, 170
	FGA	(3)	FGA = aripiprazol OR 1,15 (KI 0,65; 2,04)	⊕⊕○○	-1 kvalitet -1 överensstämmelse	178, 180
<i>Viktökning</i>	Haloperidol	1 598 (2)	Aripiprazol = haloperidol 0,6 kg (KI -0,1; 1,2)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	146, 147
	Olanzapin	656 (2)	Olanzapin > aripiprazol 3,9 kg (KI 1,6; 6,2)	⊕⊕⊕⊕		150, 152
<i>Extrapyramidala biverkningar</i>	Olanzapin	703 (1)	Aripiprazol > olanzapin RR 1,8 (KI 1,2; 2,7) NNT 14	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	150, 152
<i>Sedation</i>	Haloperidol	1 602 (2)	Aripiprazol < haloperidol RR 0,65 (KI 0,45; 0,95)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	145, 146

2. Risperidon

<i>Effektmått</i>	<i>Jämfört med</i>	<i>Antal patienter (antal studier)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Evidensstyrka</i>	<i>Avdrag</i>	<i>Sidhänvisning SBU:s rapport</i>
PANSS	Placebo	977 (7)	Hedge's g -0,59 (KI -0,78; -0,39)	⊕⊕⊕⊕		100, 102
	FGA	4 173 (34)	Risperidon > FGA Hedge's g -0,13 (KI -0,22; -0,05)	⊕⊕⊕⊕		107, 109, 112
	Olanzapin	2 404 (15)	Olanzapin > risperidon WMD 1,9 (KI 0,6; 3,3)	⊕⊕⊕○	-1 precision	116, 118
	Quetiapin	1 953 (9)	Risperidon > quetiapin WMD 3,2 (KI 1,1; 5,4)	⊕⊕⊕⊕		116, 118
	Ziprasidon	1 016 (3)	Risperidon > ziprasidon WMD 4,4 (KI 1,7; 7,6)	⊕⊕⊕⊕		117, 118
<i>Behandlingsavbrott (oberoende av orsak)</i>	Placebo	955 (6)	Risperidon < placebo RR 0,70 (KI 0,57; 0,86)	⊕⊕⊕⊕		166, 170
	FGA	(16)	FGA > Risperidon OR 1,36 (KI 1,05; 1,76)	⊕⊕⊕○	-1 överensstämmelse	178, 180
<i>Viktökning</i>	Haloperidol	1 366 (9)	Risperidon > haloperidol 1,7 kg (KI 0,9; 2,4)	⊕⊕⊕⊕		145, 147
	Olanzapin	2 302 (16)	Olanzapin > risperidon 2,4 kg (KI 1,3; 3,3)	⊕⊕⊕⊕		150, 152
<i>Extrapyramidala biverkningar</i>	Olanzapin	2 599 (13)	Risperidon > olanzapin RR 1,3 (KI 1,1; 1,6) NNT 17	⊕⊕⊕⊕		151, 152
	Quetiapin	1 715 (6)	Risperidon > quetiapin RR 2,0 (KI 1,2; 3,4) NNT 20	⊕⊕⊕⊕		151, 152
	Ziprasidon	822 (2)	Risperidon > ziprasidon RR 1,4 (KI 1,0; 2,0)	⊕⊕⊕⊕		151, 152
	Högdos-FGA	108 (2)	Risperidon < FGA RR 0,47 (KI 0,22; 0,99)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	144, 146

3. Olanzapin

<i>Effektmått</i>	<i>Jämfört med</i>	<i>Antal patienter (antal studier)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Evidensstyrka</i>	<i>Avdrag</i>	<i>Sidhänvisning SBU:s rapport</i>
<i>PANSS</i>	Placebo	992 (6)	Hedge's g -0,59 (KI -0,83; -0,35)	⊕⊕⊕⊕		100, 102
	FGA	4 966 (28)	Olanzapin > FGA Hedge's g -0,28 (KI -0,38; -0,18)	⊕⊕⊕⊕		107, 109, 112
	Quetiapin	1 449 (10)	Olanzapin > quetiapin WMD 3,7 (KI 1,9; 5,4)	⊕⊕⊕⊕		116, 117
	Risperidon	2 404 (15)	Olanzapin > risperidon WMD 1,9 (KI 0,6; 3,3)	⊕⊕⊕○	-1 precision	116, 118
	Ziprasidon	1 294 (4)	Olanzapin > ziprasidon WMD 8,3 (KI 5,6; 11,0)	⊕⊕⊕⊕		116, 118
<i>Behandlingsavbrott (oberoende av orsak)</i>	Placebo	1 088 (6)	Olanzapin = placebo RR 0,70 (KI 0,46; 1,05)	⊕⊕○○	-1 kvalitet -1 precision	165, 170
	FGA	(17)	FGA > olanzapin OR 1,62 (KI 1,35; 1,93)	⊕⊕⊕⊕		178, 180
<i>Viktökning</i>	Haloperidol	2 952 (9)	Olanzapin > haloperidol 3,3 kg (KI 2,2; 4,4)	⊕⊕⊕⊕		145, 147
	Aripiprazol	656 (2)	Olanzapin > aripiprazol 3,9 kg (KI 1,6; 6,2)	⊕⊕⊕⊕		150, 152
	Quetiapin	1 173 (7)	Olanzapin > quetiapin 2,7 kg (KI 1,1; 4,3)	⊕⊕⊕⊕		150, 152
	Risperidon	2 302 (16)	Olanzapin > risperidon 2,4 kg (KI 1,3; 3,3)	⊕⊕⊕⊕		150, 152
	Ziprasidon	1 659 (5)	Olanzapin > ziprasidon 3,8 kg (KI 3,0; 4,7)	⊕⊕⊕⊕		150, 152
<i>Extrapyramidala biverkningar</i>	Högdos-FGA	152 (2)	Olanzapin < FGA RR 0,53 (KI 0,32; 0,89)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	144, 146
	Aripiprazol	703 (1)	Aripiprazol > olanzapin RR 1,8 (KI 1,2; 2,7) NNT 14	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	150, 152
	Quetiapin	1 090 (6)	Olanzapin > quetiapin RR 2,1 (KI 1,3; 3,3) NNT 25	⊕⊕⊕⊕		151, 152
	Ziprasidon	1 732 (4)	Ziprasidon > olanzapin RR 1,4 (KI 1,0; 2,0) NNT 20	⊕⊕⊕⊕		151, 152
	Risperidon	2 599 (13)	Risperidon > olanzapin RR 1,3 (KI 1,1; 1,6) NNT 17	⊕⊕⊕⊕		151, 152

4. Quetiapin

<i>Effekt</i>	<i>Jämfört med</i>	<i>Antal patienter (antal studier)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Evidensstyrka</i>	<i>Avdrag</i>	<i>Sidhänvisning SBU:s rapport</i>
PANSS	Placebo	735 (5)	Hedge's g -0,42 (KI -0,72; -0,13)	⊕⊕⊕⊕		100, 102
	FGA	2 412 (11)	Quetiapin = FGA Hedge's g -0,04 (KI -0,04; 0,12)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	108, 110, 112
	Risperidon	1 953 (9)	Risperidon > quetiapin WMD 3,2 (KI 1,1; 5,4)	⊕⊕⊕⊕		116, 118
<i>Behandlingsavbrott (oberoende av orsak)</i>	Placebo	750 (5)	Quetiapin < placebo RR 0,79 (KI 0,68; 0,92)	⊕⊕⊕⊕		166, 170
	FGA	(6)	FGA = quetiapin OR 1,2 (KI 0,79; 1,81)	⊕⊕○○	-1 kvalitet -1 överensstämmelse	178, 180
<i>Viktökning</i>	Haloperidol	945 (3)	Quetiapin > haloperidol 1,4 kg (KI 0,7; 2,1)	⊕⊕⊕⊕		145, 147
	Olanzapin	1 173 (7)	Olanzapin > quetiapin 2,7 kg (KI 1,1; 4,3)	⊕⊕⊕⊕		150, 152
<i>Extrapiramidala biverkningar</i>	Olanzapin	1 090 (6)	Olanzapin > quetiapin RR 2,1 (KI 1,3; 3,3) NNT 25	⊕⊕⊕⊕		151, 152
	Risperidon	1 715 (6)	Risperidon > quetiapin RR 2,0 (KI 1,2; 3,4) NNT 20	⊕⊕⊕⊕		151, 152
<i>Sedation</i>	Haloperidol	970 (4)	Quetiapin > haloperidol RR 2,07 (KI 1,01; 4,27)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	145, 146

5. Paliperidon

Effektmått	Jämfört med	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Sidhänvisning SBU:s rapport
Behandlingsavbrott (oberoende av orsak)	Placebo	1 926 (7)	Paliperidon < placebo RR 0,68 (KI 0,61; 0,75)	⊕⊕⊕⊕		167, 170

6. Haloperidol

Effektmått	Jämfört med	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag	Sidhänvisning SBU:s rapport
PANSS	Placebo	1 540 (11)	Hedge's g -0,53 (KI -0,64; -0,43)	⊕⊕⊕⊕		100, 103
Viktökning	Olanzapin	2 952 (9)	Olanzapin > haloperidol 3,3 kg (KI 2,2; 4,4)	⊕⊕⊕⊕		145, 147
	Risperidon	1 366 (9)	Risperidon > haloperidol 1,7 kg (KI 0,9; 2,4)	⊕⊕⊕⊕		145, 147
	Ziprasidon	301 (1)	Ziprasidon = haloperidol 0,1 kg (KI -1,2; 1,3)	⊕○○○	1 studie	146, 147
	Quetiapin	945 (3)	Quetiapin > haloperidol 1,4 kg (KI 0,7; 2,1)	⊕⊕⊕⊕		145, 147
	Aripiprazol	1 598 (2)	Aripiprazol = haloperidol 0,6 kg (KI -0,1; 1,2)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	146, 147
Extrapyramidala biverkningar	SGA	11 685 (64)	SGA < haloperidol RR 0,17-0,59	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	144, 146
Sedation	Quetiapin	970 (4)	Quetiapin > haloperidol RR 2,07 (KI 1,01; 4,27)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	145, 146
	Aripiprazol	1 602 (2)	Aripiprazol < haloperidol RR 0,65 (KI 0,45; 0,95)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	145, 146

7. Ziprasidon

<i>Effektmått</i>	<i>Jämfört med</i>	<i>Antal patienter (antal studier)</i>	<i>Effekt</i>	<i>Evidensstyrka</i>	<i>Avdrag</i>	<i>Sidhänvisning SBU:s rapport</i>
PANSS	Placebo	584 (4)	Hedge's g -0,48 (KI -0,65; -0,32)	⊕⊕⊕⊕		100, 103
	FGA	980 (5)	Ziprasidon = FGA Hedge's g -0,04 (KI -0,08; 0,17)	⊕⊕⊕○	-1 kvalitet	109, 110, 113
	Risperidon	1 016 (3)	Risperidon > ziprasidon WMD 4,4 (KI 1,7; 7,6)	⊕⊕⊕⊕		117, 118
<i>Behandlingsavbrott (oberoende av orsak)</i>	Placebo	598 (4)	Ziprasidon > placebo RR 0,73 (KI 0,63; 0,84)	⊕⊕⊕⊕		169, 170
	FGA	(3)	FGA = ziprasidon OR 1,08 (KI 0,67; 1,76)	⊕⊕○○	-1 kvalitet -1 överensstämmelse	178, 180
<i>Viktökning</i>	Haloperidol	301 (1)	Ziprasidon = haloperidol 0,1 kg (KI -1,2; 1,3)	⊕○○○	1 studie	146, 147
	Olanzapin	1 659 (5)	Olanzapin > ziprasidon 3,8 kg (KI 3,0; 4,7)	⊕⊕⊕⊕		150, 152
<i>Extrapyramidala biverkningar</i>	Risperidon	822 (2)	Risperidon > ziprasidon RR 1,4 (KI 1,0; 2,0)	⊕⊕⊕⊕		151, 152
	Olanzapin	1 732 (4)	Ziprasidon > olanzapin RR 1,4 (KI 1,0; 2,0) NNT 20	⊕⊕⊕⊕		151, 152

Bilaga 2.2

Om nätverksmetaanalys

En nätverksmetaanalys är en förlängning av vanlig metaanalysmetodik. Syftet med en nätverksmetaanalys är att använda studier som jämför en intervention med en standardjämförelse, såsom placebo eller en annan kontrollintervention, samt head to head-jämförelser. Ibland vill man få en uppfattning om vilken effekten skulle bli om man jämförde behandling A med C, men man har endast studier som jämför A med B respektive B med C (där B kan vara placebo). I sådana fall kan man räkna fram en indirekt skattad effekt för A mot C. Denna metodik gör det möjligt att använda alla tillgängliga jämförelser i ett nätverk av relaterade studier för att analysera till exempel ett eller flera läkemedel med gemensamt utfallsmått. Indirekta jämförelser i en nätverksmetaanalys kan ge information om jämförelser som inte är utförda. Samtidigt kan en väl utförd nätverksmetaanalys med direkta och indirekta jämförelser ge ökad precision i de analyserade utfallsmåtten. För att de indirekta jämförelserna ska vara tillförlitliga krävs att likhetsantagandet är uppfyllt (similarity or transitivity assumption). Det innebär att samtliga försökspersoner ska ha samma sannolikhet att ingå i samtliga studier, samma sammansättning i studiepopulationerna, effektmått som är definierade på samma sätt och ha samma uppföljningstid.

Om trovärdighetsintervall

Trovärdighetsintervall (credibility interval, CrI) inom Bayesiansk statistisk inferens motsvaras av konfidensintervall (confidence interval, CI) inom klassisk (frekventistisk) statistisk inferens. I båda fallen handlar det om att kvantifiera osäkerheten i punktskattningen. Intervallen (men även punktskattningarna) kan ibland bli olika beroende på vilket alternativ som väljs. Detta har att göra med att "slumpmässighet" respektive "osäkerhet" inte betraktas på samma sätt.

Bilaga 2.3

Bedömning av nätverksmetaanalys

NMA granskningsformulär (granskning av Leucht et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013 Sep 14;382(9896):951-62)	Svar
Questions about relevance	
1. Is the population relevant?	ja
2. Are any relevant interventions missing?	nej
3. Are any relevant outcomes missing?	nej
4. Is the context applicable?	ja
Questions about credibility	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	ja
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	ja
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	nej
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	nej
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	nej
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	nej
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	ja
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	ja
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	ja
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	ja
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Ja (random)
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	ja
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	ja
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison	Ja
15. Are the individual study results reported?	nej
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	ja
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	ja
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	ja
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	ja
20. Are the conclusions fair and balanced?	?
21. Were there any potential conflicts of interest?	nej
22. If yes, were steps taken to address these?	nej

Referens till NMA granskningsformulär: 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.