

# Effekt og sikkerhet av første- og annengenerasjons antipsykotika ved schizofreni hos voksne

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 8-2009

Oversikt over systematiske oversikter



 kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Statens legemiddelverk bestilte en systematisk oversikt over dokumentasjonen for antipsykotika, for å kunne vurdere forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene til bruk ved schizofreni hos voksne. **Metode:** Vi søkte systematisk etter litteratur i Cochrane Library, Medline, Embase og PsychInfo. Alle identifiserte artikler ble vurdert i forhold til predefinerte inklusjonskriterier, og de inkluderte systematiske oversikter ble kvalitetsvurdert. **Resultat:** Vi inkluderte seks systematiske oversikter og rapporterte resultater for første-generasjons-versus annengenerasjons antipsykotika og for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes hos voksne pasienter med schizofreni. Av 99 mulige sammenlikninger, forelå det data kun for 30. Vi fant få forskjeller i effekt. Der det var forskjeller i effekt for første- versus annengenerasjons antipsykotika ga haloperidol dårligere effekt enn amisulprid og klozapin. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes ga olanzapin større bedring av funksjonell kapasitet enn quetiapin og ziprasidon. Det var ingen forskjeller i effekt målt som symptomrespons for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes.

(fortsetter på baksiden)

(fortsettelsen fra forsiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-266-4 ISSN 1890-1298

nr 8–2009

||| kunnskapssenteret

For bivirkninger var det rapportert forskjeller for minst en av de undersøkte bivirkningene for de fleste sammenlikningene. Metabolske bivirkninger var mest uttalt for olanzapin og dernest for klozapin og quetiapin. Motoriske bivirkninger var mest uttalt for førstegenerasjons antipsykotika haloperidol og perfenazin. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes var det ingen forskjell mellom gruppene mhp. motoriske bivirkninger, bortsett fra quetiapin som ga lavere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn risperidon. **Konklusjon:** Vi fant få forskjeller i effekt mellom de sammenliknede førstegenerasjons- versus annengenerasjons antipsykotika og for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes. For bivirkninger var det rapportert forskjeller for minst en av de undersøkte bivirkningene for de fleste sammenlikningene.

**Tittel** Effekt og sikkerhet av første- og annengenerasjons antipsykotika ved schizofreni hos voksne. En oversikt over systematiske oversikter.

**English title:** Efficacy and safety of first-generation and second-generation anti psychotic drugs for schizophrenia in adults. An overview of systematic reviews.

**Institusjon** Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

**Ansvarlig** Magne Nylenna, *direktør*

**Forfattere** Pike, Eva, *forsker (prosjektleder)*  
Leiknes, Kari Ann, *forsker*  
Wisløff, Torbjørn, *forsker*  
Ringerike, Tove, *forsker*  
Gjertsen, Marianne Klemp, *forskningsleder*

**ISBN** 978-82-8121-266-4

**ISSN** 1890-1298

**Rapport** Nr 08- 2009

**Prosjektnummer** 421

**Rapporttype** Oversikt over systematiske oversikter

**Antall sider** 83 (Vedlegg: 112)

**Oppdragsgiver** Statens legemiddelverk

**Nøkkelord** Schizofreni, antipsykotika, effekt, sikkerhet, systematisk oversikt

**Sitering** Pike E, Leiknes KA, Wisløff T, Ringerike T, Gjertsen MK.  
Effekt og sikkerhet av første- og annengenerasjons antipsykotika ved schizofreni hos voksne. En oversikt over systematiske oversikter. Rapport nr 08-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, mai 2009

---

# 1-side oppsummering

**Bakgrunn:** Statens legemiddelverk har bestilt en gjennomgang av dokumentasjonen for antipsykotika, for å kunne vurdere forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene til bruk ved schizofreni hos voksne.

**Metode:** Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Vi søkte systematisk etter litteratur i Cochrane Library, Medline, Embase og PsychInfo. Alle identifiserte artikler ble vurdert i forhold til predefinerte inklusjonskriterier, og de inkluderte systematiske oversikter ble kvalitetsvurdert.

**Resultat:** Vi inkluderte seks systematiske oversikter og rapporterer resultater for førstegenerasjons-versus annengenerasjons antipsykotika og for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes hos voksne pasienter med schizofreni. Av 99 mulige sammenlikninger, forelå det data kun for 30.

Vi fant få forskjeller i effekt. Der det var forskjeller i effekt for første- versus annengenerasjons antipsykotika ga haloperidol dårligere effekt enn amisulprid og klozapin. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes ga olanzapin større bedring av funksjonell kapasitet enn quetiapin og ziprasidon. Det var ingen forskjeller i effekt målt som symptomrespons for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes. For bivirkninger var det rapportert forskjeller for minst en av de undersøkte bivirkningene for de fleste sammenlikningene. Metabolske bivirkninger var mest uttalt for olanzapin og dernest for klozapin og quetiapin. Motoriske bivirkninger var mest uttalt for førstegenerasjons antipsykotika haloperidol og perfenazin. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes var det ingen forskjell mellom gruppene mhp. motoriske bivirkninger, bortsett fra for quetiapin som ga lavere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn risperidon. For kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger (med unntak av prolaktin), samt frafall var det ingen eller få forskjeller mellom gruppene. Risperidon ga økning i prolaktin, mens perfenazin, klozapin, olanzapin, quetiapin og ziprasidon ga reduksjon.

**Konklusjon:** Vi fant få forskjeller i effekt mellom de sammenliknede førstegenerasjons- versus annengenerasjons antipsykotika og for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes. For bivirkninger var det rapportert forskjeller for minst en av de undersøkte bivirkningene for de fleste sammenlikningene. Et fåtall av sammenlikningene rapporterte de samme utfallsmålene både i kort- og langtidsstudier.

---

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Statens legemiddelverk har bestilt en gjennomgang av dokumentasjonen for antipsykotika, for å kunne vurdere forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene til bruk ved schizofreni hos voksne. Antipsykotika består av førstegenerasjons (typiske) - og annengenerasjons (atypiske) antipsykotika.

Schizofreni forekommer i 0,5-1 % av den voksne befolkningen. Symptomene er alvorlige og invalidiserende. Behandlingen består av en kombinasjon av psykososiale og medikamentelle behandlingstiltak. Schizofreni er en kronisk sykdom og pasienten vil ofte trenge behandling og omsorg hele livet.

I denne rapporten omtales både korttids- og langtidsbehandling med første- og annengenerasjons antipsykotika.

---

## PROBLEMSTILLING

---

Statens legemiddelverk ønsket svar på om det er forskjeller i

- 1) effekt mellom første- og annengenerasjons antipsykotika?
- 2) bivirkninger mellom første- og annengenerasjons antipsykotika?
- 3) effekt mellom de ulike annengenerasjons antipsykotika?
- 4) bivirkninger mellom de ulike annengenerasjons antipsykotika?

---

## METODE

---

Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Systematiske oversikter er kunnskapsoppsummeringer som har gjort brede og systematiske søk for å identifisere all relevant vitenskapelig litteratur om et emne.

Vi søkte systematisk etter litteratur i Cochrane Library, Medline, Embase og PsychInfo i desember 2007. Søket ble oppdatert i desember 2008. To personer ved Kunnskapssenteret gjennomgikk uavhengig av hverandre alle titler og sammendrag. Systematiske oversikter som kunne være relevante i forhold til kriterier for inklusjon, ble bestilt i fulltekst. Deretter vurderte vi alle inkluderte systematiske oversik-

ter kritisk med hensyn til kvalitet. For systematiske oversikter med overlappende fokus, ble den nyeste og den med høyest kvalitet valgt.

---

## RESULTAT

---

Vi inkluderte seks systematiske oversikter og rapporterer resultater for førstegenerasjons-versus annengenerasjons antipsykotika og for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes hos voksne pasienter med schizofreni.

Datagrunnlaget var mangelfullt på den måten at av 99 mulige sammenlikninger, forelå det data kun for 30. De færreste sammenlikningene rapporterte de samme utfallsmålene både i kort- og langtidsstudier.

Det var få forskjeller i effekt målt som symptomrespons mellom de enkelte legemidlene. Der det var forskjeller i effekt for første- versus annengenerasjons antipsykotika ga haloperidol dårligere effekt enn amisulprid og klozapin. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes ga olanzapin større bedring av funksjonell kapasitet enn quetiapin og ziprasidon. Det var ingen forskjeller i effekt målt som symptomrespons for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes.

For bivirkninger var det rapportert forskjeller mellom gruppene for minst en type bivirkning for de fleste sammenlikningene.

Der det var rapportert metabolske bivirkninger var det for de fleste sammenlikningene rapportert forskjeller mellom gruppene. Metabolske bivirkninger var mest uttalt for olanzapin og dernest for klozapin og quetiapin.

Der det var rapportert motoriske bivirkninger ga førstegenerasjons antipsykotika i de fleste tilfellene større utslag enn annengenerasjons antipsykotika. Der dette ikke var tilfelle var det ingen forskjell mellom gruppene. Motoriske bivirkninger var mest uttalt for førstegenerasjons antipsykotika haloperidol og perfenazin. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes var det ingen forskjell mellom gruppene mhp. motoriske bivirkninger, bortsett fra for quetiapin som ga lavere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn risperidon.

Der det var rapportert kardiovaskulære bivirkninger var det ingen forskjell mellom gruppene for de fleste sammenlikningene. Unntakene var at haloperidol ga lavere QTc-påvirkning enn sertindol, og at olanzapin ga lavere andel pasienter med forlenget QTc-intervall enn quetiapin og risperidon.

Der det var rapportert antikolinerge bivirkninger var det ingen forskjell mellom gruppene for første- versus annengenerasjons antipsykotika. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes var det i de fleste av tilfellene ingen forskjell mellom gruppene. Unntakene var at quetiapin ga høyere andel pasienter med munntørrehet enn

risperidon, og høyere andel pasienter med munntørrhet, forstoppelse og urinretensjon enn ziprasidon. Klozapin ga lavere andel pasienter med munntørrhet enn olanzapin.

Der det var rapportert hormonelle bivirkninger, med unntak av prolaktinkonsentrasjon, var det ingen forskjell mellom gruppene for alle sammenlikningene. Dette var med unntak av at quetiapin ga lavere andel pasienter med seksuelle bivirkninger og med menstruasjonsforstyrrelser enn risperidon. For endring i prolaktinkonsentrasjonen ga risperidon en økning, mens perfenazin, klozapin, olanzapin, quetiapin og ziprasidon ga reduksjon.

Der det var rapportert frafall viste de fleste sammenlikningene at det ikke var forskjell mellom gruppene. Unntakene var at haloperidol ga høyere frafall av enhver årsak enn aripiprazol og klozapin, og høyere frafall pga. bivirkninger enn aripirazol og quetiapin. Haloperidol ga lavere frafall pga. bivirkninger enn sertindol. Olanzapin ga lavere frafall av enhver årsak enn quetiapin, og høyere frafall pga. bivirkninger enn risperidon.

---

## **DISKUSJON**

---

Av 99 mulige sammenlikninger, forelå det data kun for 30. De sammenlikningene hvor det forelå data var imidlertid av moderat kvalitet, slik at vi bør kunne stole på resultatene. Av syv mulige førstegenerasjons antipsykotika var det kun tre (haloperidol, perfenazin og flupentixol) som var sammenliknet mot annengenerasjons antipsykotika. Vi bør derfor være forsiktige med å generalisere når vi trekker konklusjoner om sammenlikninger mellom første- og annengenerasjons antipsykotika.

---

## **KONKLUSJON**

---

Vi fant få forskjeller i effekt mellom de sammenliknede førstegenerasjons- versus annengenerasjons antipsykotika og for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes. For bivirkninger var det rapportert forskjeller for minst en av de undersøkte bivirkningene for de fleste sammenlikningene. Et fåtall av sammenlikningene rapporterte de samme utfallsmålene både i kort- og langtidsstudier.

---

## **BEHOV FOR VIDERE FORSKNING**

---

Dersom det skal gjøres mer forskning på sammenlikninger av ulike antipsykotika bør dette gjøres som direkte sammenlikninger. Videre er det mangelfull dokumentasjon for studier som har både kort- og langtidsdata for samme sammenlikning.

---

# Key messages

## **Efficacy and safety of first-generation and second-generation antipsychotic drugs for schizophrenia in adults. An overview of systematic reviews.**

**Background:** The Norwegian Medicines Agency asked the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to review the documentation for antipsychotic drugs in order to evaluate differences in efficacy and safety between the various drugs used for schizophrenia in adults.

**Methods:** We searched systematically for literature in the Cochrane Library, Medline, Embase and PsychInfo. We evaluated all identified reviews according to predefined inclusion criteria and appraised the methodological quality of the included systematic reviews.

**Results:** We included six systematic reviews. We extracted and analyzed results on the efficacy or safety of first generation antipsychotics (typical antipsychotics) versus second generation antipsychotics (atypical antipsychotics) and among the various second generation antipsychotics. Of 99 possible comparisons, data were available on only 30. We found few differences in efficacy. However, haloperidole showed less efficacy than amisulpride and clozapine, and olanzapine led to greater improvement in functional capacity than quetiapine and ziprasidone. With respect to efficacy measured as symptom response among the second generation antipsychotics there were no differences. For adverse events, metabolic adverse events were most obvious for the second-generation antipsychotic drug olanzapine followed by clozapine and quetiapine, and extrapyramidal adverse events were most obvious for the first-generation antipsychotic drugs haloperidole and perphenazine. There were no differences in extrapyramidal symptoms among the second generation antipsychotics, except that quetiapine caused extrapyramidal symptoms in a greater proportion of patients than risperidone. There were no or few differences between the groups regarding cardiovascular, anticholinergic and hormonal adverse events as well as for discontinuation.

**Conclusion:** We found few differences in efficacy between first- and second-generation antipsychotic drugs, and among the second generation antipsychotics. For adverse events there were reported differences for at least one type of adverse event for the majority of the comparisons.



---

# Executive summary

**Efficacy and safety of first-generation and second-generation antipsychotic drugs for schizophrenia in adults. An overview of systematic reviews.**

---

## BACKGROUND

---

The Norwegian Medicines Agency asked the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services for a review of the documentation for antipsychotic drugs in order to evaluate differences in efficacy and safety between the various drugs used for schizophrenia in adults. Antipsychotic drugs consist of the first-generation (typical) and the second-generation (atypical) antipsychotics.

The incidence of schizophrenia in the adult population is 0,5-1 %. It is a chronic disease and the patient will often need lifetime treatment and care. The symptoms are serious and disabling. The treatment consists of a combination of psychosocial measures and drug treatment. This report includes results both from short term treatment and long term treatment with first- and second-generation antipsychotic drugs.

---

## OBJECTIVE

---

The Norwegian Medicines Agency commissioned a review that would help answer the question of whether there were differences in efficacy and safety

- 1) between first-generation and second-generation antipsychotic drugs?
- 2) among the second-generation antipsychotic drugs?

---

## METHOD

---

This report is an overview of systematic reviews. We searched systematically for reviews in the Cochrane Library, Medline, Embase and PsychInfo. In December 2007, and updated the search in December 2008. We evaluated all identified reviews according to predefined inclusion criteria and appraised the methodological quality of the included systematic reviews. For systematic reviews with overlapping focus, we included the latest and the one with highest quality.

---

## RESULTS

---

We included six systematic reviews of high quality. We extracted and analyzed results that reported on the efficacy or safety of first- generation antipsychotics (typical antipsychotics) versus second- generation antipsychotics (atypical antipsychotics) and among the various second- generation antipsychotics. The evidence base was thin. Of 99 possible comparisons, data were available on only 30. Further, only a minority of the comparisons reported the same outcomes both for short- and long-term studies.

We found few differences in efficacy. When there were differences in efficacy between first- and second- generation antipsychotics, haloperidole showed less efficacy than amisulpride and clozapine. Second- generation antipsychotics compared with each other showed that olanzapine led to greater improvement in functional capacity than quetiapine and ziprasidone. However, there were no differences in efficacy among the second- generation antipsychotics when efficacy was measured as symptom response.

For adverse events there were reported differences for at least one type of those for the majority of the comparisons. When metabolic adverse events were reported, the majority of the comparisons reported differences between the groups. Metabolic adverse events were most obvious for olanzapine followed by clozapine and quetiapine. When extrapyramidal adverse events were reported the first-generation antipsychotic drugs gave in the majority of the comparisons higher responses than the second-generation antipsychotics. Where this was not the case, there were no difference between the groups. Extrapyramidal adverse events were most obvious for haloperidol and perphenazine. There were no differences in extrapyramidal symptoms among the second- generation antipsychotics, except that quetiapine caused extrapyramidal symptoms in a greater proportion of patients compared to risperidone. When cardiovascular adverse events were reported there were no differences between the groups for the majority of the comparisons. The exceptions were that haloperidol caused less prolonged QTc interval than sertindole, and that a lower proportion of the patients in the olanzapine group had prolonged QTc-interval compared to patients in the quetiapine and risperidone groups. When anticholinergic adverse events were reported there were no differences between the first –generation- and the second-generation antipsychotic drugs. When the second- generation antipsychotics were compared among each other, there were no differences between the groups in the majority of the cases. The exceptions were that a higher proportion of the patients in the quetiapine group suffered dry mouth than patients in the risperidone group, and that a higher proportion of the patients in the quetiapine group suffered dry mouth, constipation and urinary hesitancy than in the ziprasidone group. A lower proportion of the patients in the clozapine group suffered dry mouth compared to patients in the olanzapine group. With respect to hormonal adverse events, with the excep-

tion of prolactin, there were no differences between the groups, with one exception. A lower proportion of the patients in the quetiapin group experienced adverse sexual events and menstrual irregularities compared to patients the risperidone group. Risperidone led to an increase in prolactin, while perfenazine, clozapine, olanzapine, quetiapine and ziprasidone led to a reduction in prolactin. When discontinuation of treatment was reported there were for the most part no differences between the groups. The exceptions were that haloperidol caused higher discontinuation rates, due to any reason, than aripiprazole and clozapine, and discontinuation due to adverse events than aripirazole and quetiapine. Haloperidole led to lower discontinuation rates, due to adverse events, than sertindole. Olanzapine led to lower discontinuation rates, due to any reason, than quetiapine, and higher discontinuation rates, due to adverse events, than risperidone.

---

## **DISCUSSION**

---

Of 99 possible comparisons, data were available on only 30. However, the available comparisons were of moderate quality, such that we should trust the findings. Of seven possible first- generation antipsychotic drugs, only three haloperidol, perfenazine and flupentixole were compared with second- generation antipsychotics. We should therefore be careful not to draw general conclusions for comparisons between first- generation and second- generation antipsychotic drugs.

---

## **CONCLUSION**

---

We found few differences in efficacy between first- generation and second- generation antipsychotic drugs, and among the second generation antipsychotics. For adverse events there were reported differences for at least one type of adverse event for the majority of the comparisons. Only a minority of the comparisons reported the same outcomes both in short- and longterm studies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services  
PB 7004 St. Olavs plass  
N-0130 Oslo, Norway  
Telephone: +47 23 25 50 00. E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)  
Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>FORKORTELSER OG UTVALGTE BEGREPSFORKLARINGER</b>	<b>13</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>15</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>16</b>
Antipsykotika	16
Historisk utvikling av antipsykotiske legemidler	16
Inkluderte virkestoffer	17
Virkningsmekanisme for antipsykotika	17
Kostnader og salgstill	18
Schizofreni	18
Årsaksforhold ved schizofreni	19
Forekomst og forløp av schizofreni	19
Behandling av schizofreni	20
Mål på effekt og sikkerhet i studiene	20
Inklusjonskriterier	23
litteratursøk	24
Vurdering av relevans og kvalitet	25
Kvaliteten på inkluderte systematiske oversikter	25
Kvaliteten på enkeltstudier i de systematiske oversiktene	25
Presentasjon og analyse av data	25
<b>RESULTAT</b>	<b>27</b>
Kunnskapssgrunnlaget	27
Systematiske oversikter	27
Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene	28
McDonagh og medarbeidere 2008 (2)	29
Bagnall og medarbeidere 2003 (30)	29
Duggan og medarbeidere 2005 (31)	30
El-Sayeh og Morganti 2006 (32)	30
Lewis og medarbeidere 2005 (33)	30
Martin og medarbeidere 2006 (34)	30
Sammenlikninger hvor det forelå dokumentasjon	31
Førstegenerasjons antipsykotika versus annengenerasjons antipsykotika	31
Annengenerasjons antipsykotika innbyrdes	32

Effekt og sikkerhetsresultater for første- versus annengenerasjons antipsykotika	33
Flupentixol versus amisulprid	33
Flupentixol versus olanzapin	34
Haloperidol versus amisulprid	34
Haloperidol versus aripiprazol	35
Haloperidol versus klozapin	36
Haloperidol versus olanzapin	37
Haloperidol versus quetiapin	38
Haloperidol versus risperidon	38
Haloperidol versus sertindol	39
Haloperidol versus ziprasidon	41
Perfenazin versus aripiprazol	41
Perfenazin versus olanzapin	42
Perfenazin versus quetiapin	43
Perfenazin versus risperidon	44
Perfenazin versus ziprasidon	46
Effekt og sikkerhetsresultater for annen- versus annengenerasjons antipsykotika	47
Amisulprid versus olanzapin	47
Amisulprid versus risperidon	48
Aripiprazol versus olanzapin	48
Klozapin versus olanzapin	49
Klozapin versus paliperidon	51
Klozapin versus quetiapin	51
Klozapin versus risperidon	52
Klozapin versus ziprasidon	53
Olanzapin versus paliperidon	53
Olanzapin versus quetiapin	53
Olanzapin versus risperidon	55
Olanzapin versus ziprasidon	58
Quetiapin versus risperidon	60
Quetiapin versus ziprasidon	62
Risperidon versus ziprasidon	64
Oppsummering av resultatene: Nytte/Risiko evaluering	66
Første versus annengenerasjons antipsykotika	66
Annen-vs annengenerasjons antipsykotika	69
<b>DISKUSJON</b>	<b>73</b>
Hovedfunn	73
Diskusjon av hovedfunn	75
Effekt og bivirkninger	75
Datagrunnlaget	76
Styrker og svakheter ved denne rapporten	77
Bruk av systematiske oversikter	77
Søk etter nyere systematiske oversikter	77
Begrensninger i pasientpopulasjonen	78

<b>KONKLUSJON</b>	<b>80</b>
Behov for videre forskning	80
<b>REFERANSER</b>	<b>81</b>

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i juni 2007 i oppdrag fra Statens legemiddelverk å utføre en kunnskapsoppsummering av dokumentasjonen for de ulike antipsykotika for pasienter med diagnosen schizofreni. Målet med kunnskapsoppsummeringen er å vurdere forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene. Kunnskapsoppsummeringen skal inngå som grunnlag for Legemiddelverkets revurdering av refusjon for de enkelte legemidlene innen antipsykotika gruppen. Oppdragsgiver ba om følgende sammenligninger:

- Førstegenerasjons antipsykotika versus annengenerasjons antipsykotika
- Annengenerasjons antipsykotika innbyrdes

Prosjektet skulle gjøres som en oppsummering av systematiske oversikter. Arbeidet med denne rapporten er utført av en intern arbeidsgruppe ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten:

- Prosjektleder: Forsker Eva Pike
- Prosjektmedarbeider: Forsker Kari Ann Leiknes
- Prosjektmedarbeider: Forsker Tove Ringerike
- Prosjektmedarbeider: Forsker Torbjørn Wisløff
- Prosjektansvarlig: Forskningsleder Marianne Klemp Gjertsen

Litteratursøket ble utført av forskningsbibliotekar Sigrun Espelien Aasen. Trine Ranheim og Hilde H. Holte har bidratt med uthenting av data.

Rapporten har vært til fagfelleevaluering internt hos forskningsleder Inger Natvig Norderhaug og forsker Ingvil von Mehren Sæterdal og eksternt hos professor emeritus Odd Lingjærde og avdelingssjef/overlege Bernhard Lorentzen, Alderspsykiatrisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus.

En takk til professor Hugo A. Jørgensen, universitetet i Bergen; Haukeland Universitetssykehus for viktige råd og innspill i begynnelsen av arbeidet med rapporten.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp Gjertsen  
*Forskningsleder*

Eva Pike  
*Prosjektleder*

---

# Forkortelser og utvalgte begrepsforklaringer

ATC	Atomisk terapeutisk kjemisk (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)) klassifikasjonssystem for å inndelegemidler i ulike grupper utarbeidet av Verdens helseorganisasjon (WHO).
DDD	Definert døgndose - den antatt gjennomsnittlige døgndose ved legemidlets hovedbruksområde (indikasjon) hos voksne.
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 <sup>th</sup> ed.
EPS	Extrapyramidale symptomer (Ekstrapyramidal symptoms). Dette innebærer parkinsonisme, dystoni, dyskinesi og akatisi, som er muskelpager som stive muskler, ustøe eller skjelvende bevegelser.
HbA <sub>1c</sub>	Glykosylert hemoglobulin. Dette er et type hemoglobulin som brukes for å identifisere gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av glukose over en tidsperiode.
HR	Hazard ratio, en type av relativ risiko dvs vektet relativ risiko over hele studieperioden
ICD-10	International Classification of Diseases, version 10.
i.m.	intramuskulært.
ITT-analyse	En analyse hvor alle deltakere i en studie blir analysert i den gruppen de ble fordelt til.
MD	Mean Difference. Gjennomsnittlig forskjell mellom tiltaks- og kontrollgruppen. Brukes for å uttrykke effekter knyttet til kontinuerlige utfall (for eksempel måleskalaer) og uttrykkes i absolute tall med samme enheter som brukt i måleskalaen (for eksempel kilogram eller millimeter).



QLS	Quality of Life (Livskvalitet).
RCT	Randomized controlled trial (randomisert kontrollert studie).
RR	Relativ Risiko: Sannsynligheten for at et utfall skjer i tiltaksgruppen dividert med sannsynligheten for det samme utfallet i kontrollgruppen. Hvis RR er større enn 1, er risikoen større i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Hvis RR er mindre enn 1, er risikoen større i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen.
SR	Systematisk review (Systematic oversikt): En oversiktsartikkel der forfatterne har brukt en systematisk og eksplisitt fremgangsmåte for å finne, vurdere og oppsummere flere undersøkelser om samme emne.

---

# Problemstilling

Denne kunnskapsoppsummeringen er bestilt av Statens legemiddelverk og vil danne grunnlag for Legemiddelverkets revurdering av refusjon for de enkelte legemidlene innenfor antipsykotikagruppen.

Alle problemstillingene gjelder for voksne pasienter med schizofreni. Rapporten omfatter alle legemidlene som pr. prosjektplan dato har markedsføringstillatelse for denne indikasjonen i Norge.

Problemstillingene er følgende:

- 1) Er det forskjeller i effekt mellom første- og annengenerasjons antipsykotika?
- 2) Er det forskjeller i bivirkninger mellom første- og annengenerasjons antipsykotika?
- 3) Er det forskjeller i effekt mellom de ulike annengenerasjons antipsykotika?
- 4) Er det forskjeller i bivirkninger mellom de ulike annengenerasjons antipsykotika?

---

# Innledning

Antipsykotikagruppen av legemidler klassifiseres iht. anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC)-gruppe N05A (1). Antipsykotika er en uensartet gruppe legemidler med mange effekter og består av førstegenerasjons-(typiske) og annengenerasjons (atypiske) antipsykotika. Den medisinskfaglige indikasjon for bruk av antipsykotika er i hovedsak psykotiske tilstander og symptomer, hvorav schizofreni og schizofreni-spektrum lidelser utgjør en hovedindikasjon.

Statens legemiddelverk ønsket en systematisk oversikt over dokumentasjonen for antipsykotika, for å kunne vurdere forskjeller i effekt og bivirkninger mellom de ulike legemidlene til bruk ved schizofreni hos voksne. Dette er et tema som for tiden er mye debattert i litteraturen og det er reist tvil om hvorvidt nyere annengenerasjons antipsykotika kan betraktes som mer effektive og mindre bivirkningsbelastede enn de tidligere utviklede førstegenerasjons antipsykotika (2;3).

---

## ANTIPSYKOTIKA

---

### Historisk utvikling av antipsykotiske legemidler

Den antipsykotiske virkningen av klorpromazin ble oppdaget i 1952 og representerer starten på utviklingen av legemiddelgruppen omtalt først som neuroleptika, og senere som antipsykotika. Klorpromazin fikk en stor utbredelse innen behandlingen av schizofreni og andre psykotiske tilstander, men ble gradvis erstattet av andre beslektede legemidler (3).

På midten av 1970 tallet ble klozapin (som det første av annengenerasjons antipsykotikaene) introdusert. Klozapin viste seg imidlertid å ha en særlig tendens til å kunne gi livstruende fall i hvite blodlegemer (agranulocytose) og først etter omfattende kontrollerte forsøk, ble det tatt i mer utstrakt bruk til behandling av schizofreni på slutten av 1980 tallet. Klozapin og senere utviklede antipsykotika kalles ofte "atypiske" i motsetning til de tidligere "typiske" eller "tradisjonelle". Betegnelsen "atypisk" ble brukt blant annet for å markere at disse nye antipsykotika hadde mindre tendens til å gi ekstrapyramidale bivirkninger. I stedet for "atypisk" brukes også ofte betegnelsen "annengenerasjon" for å karakterisere de nye legemidlene.

## Inkluderte virkestoffer

Vi har inkludert alle første- og annengenerasjons antipsykotika som har markedsføringstillatelse i Norge. Tabell 1 viser en oversikt over inkluderte virkestoffer med tilhørende produktnavn og doseringsform.

Tabell 1. Virkestoff, produktnavn og doseringsform for inkluderte antipsykotika i rapporten.

Virkestoff	Produktnavn	Doseringsform
<b>Førstegenerasjon:</b>		
Flupentixol	<i>Fluanxol</i> <i>Fluanxol depot</i>	Tabletter, injeksjonsvæske Depot injeksjonsvæske
Haloperidol	<i>Haldol</i> <i>Haldol depot</i>	Tabletter, injeksjonsvæske Depot Injeksjonsvæske
Klorprotiksen	<i>Truxal</i>	Tabletter
Levomepromazin	<i>Nozinan</i>	Tabletter, injeksjonsvæske
Perfenazin	<i>Trilafon</i> <i>Trilafon dekanooat</i>	Tabletter Depotinjeksjonsvæske
Proklorperazin	<i>Stemetil</i>	Tabletter
Zuklopentixol	<i>Cisordinol</i> <i>Cisordinol-Acutard</i> <i>Cisordinol depot</i>	Dråper, Tabletter Injeksjonsvæske Depotinjeksjonsvæske
<b>Annengenerasjon:</b>		
Amisulprid	<i>Solian</i>	Tabletter
Aripiprazol	<i>Abilify</i>	Mikstur, smeltetabletter, tabletter Injeksjonsvæske
Klozapin	<i>Leponex</i> <i>Clozapine</i>	Tabletter Tabletter
Olanzapin	<i>Zyprexa</i> , <i>Zyprexa Velotab</i> <i>ZypAdhera</i>	Pulver til injeksjonsvæske, tabletter Smeltetabletter Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske
Paliperidon	<i>Invega</i>	Tabletter
Quetiapin	<i>Seroquel</i> <i>Seroquel depot</i>	Tabletter Depottabletter
Risperidon	<i>Risperdal</i> <i>Risperdal Consta</i>	Mikstur, smeltetabletter, tabletter Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske
Sertindol	<i>Serdolect</i>	Tabletter
Ziprasidon	<i>Zeldox</i>	Kapsler, Pulver og væske til injeksjonsvæske

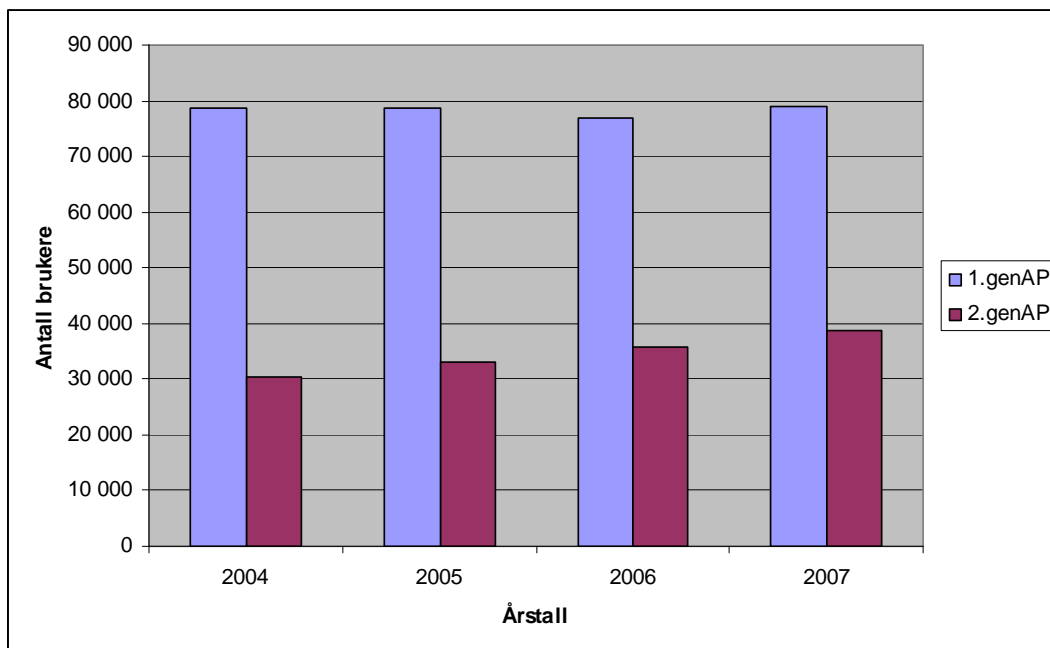
## Virkningsmekanisme for antipsykotika

Det antas at den antipsykotiske effekten har sammenheng med den blokkerende virkning på dopamin-reseptorer, hovedsakelig en blokkerende virkning på nervecellenes D<sub>2</sub>-respetorer (3). Det finnes flere ulike dopaminreseptorer (minst fem) og binding til D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> og D<sub>4</sub> antas også å spille en rolle. Antipsykotika virker også på histaminerge, serotonerge, noradrenerge og kolinerge reseptorer. Generelt vil forskjellene i de enkelte virkestoffene sin reseptoraktivitet ("reseptorprofil") være av avgjørende betydning for forskjellene i stoffenes effekt, toleranse og bivirkningstendens (2). Antipsykotika utskilles i hovedsak via nyrene etter at leverens enzymer, cytochrom 450-system

har omdannet dem til inaktive vannløselige stoffer (4). Amisulprid er et unntak som ikke omdannes i leveren. Dette kan ha en klinisk betydning (5).

### Kostnader og salgstall

Kostnadene forbundet med behandling av schizofreni er store (6). Salgstall fra Norsk Reseptregister (7) viste en økning i antall brukere og definerte døgndoser (DDD) i årene 2004-2007. Tallene ser ut til å gjenspeile at for førstegenerasjons antipsykotika har nivået holdt seg omtrent uendret eller hatt en svak nedgang, mens for annengenerasjons antipsykotika viser tallene en økning i antall brukere.



Figur 1. Totalt antall brukere av første- og annengenerasjons antipsykotika, 2004 til 2007

---

## SCHIZOFRENI

---

Schizofreni er en psykisk lidelse og en diagnose som karakteriserer en gruppe pasienter, som har varierende grad av symptom- og funksjonssvikt. De karakteristiske symptomene for lidelsen blir ofte inndelt i positive og negative symptomer (8). Positive symptomer består som regel av hallusinasjoner og vrangforestillinger. Negative symptomer er for eksempel, følelsesmessig avflating, språkfattighet, passivitet, initiativløshet, manglende interesse, innesluttethet og sosial tilbaketrekning. De fleste pasienter har også i større eller mindre grad kognitiv (tankemessig) svikt. En slik svikt har ikke betydning for diagnosen, men er avgjørende for individets evne til å klare seg i samfunnet.

Schizofreni er definert i henhold til klassifikasjonssystemet *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) under kapittelet "Schizofreni og andre psykotiske lidelser" (9;10) med tilsvarende diagnoser i *Interna-*

*tional Classification of Disorders, Tenth Revision (ICD-10)* (11). Schizofrenidiagnosen i denne rapporten omfatter alle DSM-IV undergrupper av schizofreni: paranoid, desorganisert (hebefren), kataton, udifferensiert og residual form. I henhold til ICD-10 diagnosekriterier skal schizofreni symptomene ha vart i minimum en måned og andre årsaker til sykdommen skal samtidig være utelukket. I henhold til DSM-4 kriterier kreves det i tillegg seks måneder med redusert funksjon.

Etter råd fra fagfelle og i samråd med bestiller ble vi enige om å utelate schizofreniform lidelse, schizoaffektiv lidelse, vrangforestillingslidelse, kortvarig psykotisk lidelse, induisert psykotisk lidelse (Folie à Deux) og schizotyp lidelse i denne rapporten.

### **Årsaksforhold ved schizofreni**

Schizofreni er en diagnose som stilles på deskriptive kriterier. Årsaksforholdet er ukjent, men antas å være basert på flere faktorer. På populasjonsnivå antas genetiske forhold å kunne forklare om lag 80 % av risikoen for schizofreni. Flere genvarianter er gjentatte ganger funnet å være assosiert med lidelsen, men effekten av det enkelte gen med hensyn til risiko for sykdomsutvikling har hittil vært liten (12).

Det er hevdet at forhold under svangerskap og fødsel som forstyrrer/skader utviklingen av sentralnervesystemet kan øke risikoen for schizofreni (13;14). I barndom og tidlig ungdom kan faktorer som hyppig skifte av oppvekstmiljø, oppvekst i storby samt rusmiddelbruk være betydningsfulle risikofaktorer (15). Interaksjonen mellom genetiske og miljømessige årsaksforhold og riksfaktorer antas å være kompleks (15;16). Allerede på 1960-tallet ble det foreslått at den sentrale forstyrrelse bak schizofreni var økt frisetting av dopamin i hjernen. Med noen modifikasjoner er denne hypotese fortsatt den fleste støtter seg. Moderne PET (Positron Emisjontomografi) studier har således vist at særlig schizofrene pasienter med mye symptomer har økt frigjøring av dopamin i subcortikale områder (17). Parallellt og kanskje som en konsekvens er glutamatergtransmisjon redusert (18). I tråd med dette har alle antipsykotika en hemmende virkning på dopaminergtransmisjon (3;19;20).

### **Forekomst og forløp av schizofreni**

Schizofreni forekommer i 0,5-1 % av den voksne befolkningen (2;21). Årlig får 400-500 pasienter diagnosen schizofreni i Norge (22). Lidelsen debuterer ofte i slutten av tenårene og begynnelsen av 20 årene. Symptomene er alvorlige og invalidiserende. Omtrent 10 % av alle uføretrygdede i Norge har schizofreni (6). Morbiditet og mortalitet hos de med schizofreni er betydelig høyere enn i befolkningen generelt (23). I forløpet av lidelsen kan det tidvis opptre symptomer på både depresjon, angst og tvangsadferd. Selvmordfrekvensen er sterkt forhøyet, 15-26 % av schizofrene har minst et selvmordsforsøk innen sin første behandlingskontakt og 2-11 % gjennomfører et selvmordsforsøk i løpet av det første behandlingsåret (24). Forløpet av schizofreni er som oftest kronisk.

## Behandling av schizofreni

For de som rammes av schizofreni vil behandlingen bestå av en kombinasjon av psykososiale og medikamentelle behandlingstiltak. Schizofreni er en kronisk sykdom og pasienten vil ofte trenge behandling og omsorg hele livet. I denne rapporten omtales både korttids- og langtidsbehandling med første- og annengenerasjons antipsykotika.

---

## MÅL PÅ EFFEKT OG SIKKERHET I STUDIENE

---

I studiene på pasienter med schizofreni benyttes flere ulike måleskalaer for å måle grad av bedring. De som er brukt i denne rapporten er Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), og Clinical Global Impression (CGI) (25;26). Vi evaluerte gjennomsnittlig total symptomrespons i studiene med følgende prioriterte vektlegging: gjennomsnittlig endring i skår fra baseline til studieslutt for hhv. PANSS total, BPRS og CGI.

PANSS	<p><i>Positive and Negative Syndrome Scale</i></p> <p>Skala med 30 temaer til evaluering av symptomer ved psykose. Brukes ofte i forbindelse med semistrukturert intervju (SCI-PANSS). Skala med 30 temaer til evaluering av symptomer ved psykose. Brukes ofte i forbindelse med semistrukturert intervju (SCI-PANSS). Alvorlighetsgrad vurderes fra 1 (fraværende) til 7 (ekstrem). Inndeles i 3 underskalaer: Positive subskala 7-items, Negative subskala 7-items og Allmenn psykopatologi 16-items. Total skåringsrange i PANSS total er fra 30-210.</p>
BPRS	<p><i>Brief Psychiatric Rating Scale</i></p> <p>Skåringsverktøy med 18 temaer som dekker det meste av psykopatologi. Hvert tema graderes fra 0 (ikke tilstede) til 6 (meget alvorlig).</p>
CGI	<p><i>Clinical Global Impressions</i></p> <p>Måler klinisk tilstand, alvorlighet av sykdom samt endring over tid. Det finnes forskjellige globale sub-skalaer: Severity of Illness (CGI-S), Global improvement (CGI-I) og Efficacy index. CGI-S: syv punkt skala, fra en (normal) til syv (ekstremt syk). CGI-I: en (veldig mye bedre) til syv (mye verre).</p>
GCI	<p><i>General Cognitive Index (27).</i></p> <p>Et globalt mål for kognitive funksjoner. Består av et neuropsykologisk test batteri med 17 tester på seks områder: 1) motoriske ferdigheter 2) oppmerksomhet 3) verbale ferdigheter og resonering 4) nonverbal ferdigheter og konstruksjon 5) utøvende funksjoner og 6) korttidshu-kommelse.</p>

I studiene på pasienter med schizofreni benyttes også flere ulike måleskalaer for å måle bivirkninger, bl.a. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson-Angus Scale (SAS), Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS), Barnes Akathisia Scale (BAS) (21;25) og Utvalg for Kliniske Undersøkelser (Skandinavisk Selskap for Psykofarmakologi) bivirkningsskala (UKU-bivirkningsskala) (26;28). Nedenfor omtales kort noen av de sentrale verktøyene som er brukt i denne rapporten.

AIMS	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> Måler frekvens og alvorlighetsgrad av bevegelser assosiert med tardive dyskinesier. Det er en 12 punkts skala hvor to spørsmål er ja/nei og 10 spørsmål omhandler alvorlighetsgrad med fem-punkt skala 0 (ingen) til fire (alvorlig). Totalskår er fra 0 til 42.
BAS	<i>Barnes Akathisia Scale</i> Måler akatisi ved hjelp av objektiv frekvens, subjektiv opplevelse, ubehag og generell klinisk vurdering.
ESRS	<i>Extrapyramidal Symptom Rating Scale</i> Måler frekvens og alvorlighetsgrad av ekstrapyramidale symptomer som dyskinesi, akatisi og dystoni. Det består av 12 punkter med subjektive og objektive vurderinger.
SAS	<i>Simpson-Angus Scale</i> Måler symptomer på pseudoparkinsonisme (bl.a. ustø gange, rigiditet i albue og håndledd, tremor, økt spytt sekresjon, nedsatt mobilitet og dystoni). Dette er en 10 punkts skala, hvor alvorlighetsgrad vurderes på en fem- punkts skala fra 0 (ingen) til fire (alvorlig). Totalskår er fra 0 til 40.
UKU	<i>UKU-bivirkningsskala</i> Måler psykofarmakainduisert bivirkninger i løpet av siste 3 døgn. Omfatter 48 ulike bivirkninger.

I studiene på pasienter med schizofreni benyttes flere ulike måleinstrumenter for å måle livskvalitet. De som er brukt i denne rapporten omtales nedenfor.

SWN	<i>Subjective Well-being under Neuroleptic treatment Scale</i> Måler sykdomsspesifikke subjektive opplevelser i løpet av de siste syv dager. Opprinnelig 38 temaer, senere redusert til 20 temaer med seks- punkts likert skala som undersøker fem områder (subskalaer): affekt (følelsesmessig) regulering, selvkontroll, mental (kognitiv) fungering, sosial tilpasning og fysisk fungering.
MLDL	<i>Munich Quality-of-Life Dimensions List</i> Måler global tilfredshet med livet. 20 temaer som undersøker fire områder (subskalaer): fysisk, psykisk, sosiale og daglige aktiviteter og fungering og måles på syv- punkts likert skala.
EQ-5D	<i>“EuroQoL-5 Dimensions” Skjema for vurdering av</i>



*helserelatert livskvalitet.*

Måler livskvalitet på fem områder: gange, personlig stell, dagligdagse gjøremål, smerte/ubehag og angst/depresjon - i tillegg til en global vurdering av helsetilstand med visuell analog skala (EQ-5D VAS) fra 0 til 100, hvor 100 tilsier best mulig helse.

De fem områdene angir problemene etter tre nivåer: ingen, mild til moderat, alvorlig.

---

# Metode

Arbeidet ble utført som en oppsummering av systematiske oversikter. Systematiske oversikter er kunnskapsoppsummeringer der det er gjort brede og systematiske søk for å identifisere all relevant vitenskapelig litteratur om et emne.

Arbeidet ble koordinert av en prosjektgruppe ved Kunnskapscenteret. Den ferdige rapporten ble kvalitetsvurdert (fagfellevurdert) både internt i organisasjonen og av to eksternt oppnevnte eksperter på fagfeltet.

---

## INKLUSJONSKRITERIER

---

Populasjon: Voksne pasienter med schizofreni

Intervensjon: Behandling med antipsykotiske legemidler

1. Førstegenerasjon sammenliknet med annengenerasjons antipsykotika
2. Annengenerasjons antipsykotika sammenliknet innbyrdes

Effektmål: Symptomrespons ble målt ved hjelp av PANSS (PANSS total, PANSS negative og PANSS positive) eller BPRS, global funksjon (CGI) og kognitiv funksjon (GCI/neuropsychological test battery)  
Funksjonell kapasitet målt ved livskvalitet, tilbakefall, sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien og selvmordsadferd.

Frafall av enhver årsak

Sikkerhetsmål: Metabolske bivirkninger

- diabetes/glukoseendringer
- lipidforandringer
- vektendringer
- leverpåvirkninger

Motoriske bivirkninger

rapportert som ekstrapyramidale symptomer (samlet), og/eller spesifisert som:

- parkinsonisme

- tardiv dyskinesi
- dystoni
- akatisi

#### Kardiovaskulære bivirkninger

- hypotensjon
- QTc påvirkninger
- Cerebrovaskulære

#### Antikolinerge bivirkninger

- munntørret
- forstoppelse
- synsforstyrrelser
- urinretensjon (treg vannlating)

#### Hormonelle bivirkninger

- hyperprolaktinemi
- seksuell dysfunksjon

#### Frafall pga. bivirkninger

Studiedesign: Systematiske oversikter

Språk: Engelsk  
Skandinaviske språk

---

## LITTERATURSØK

---

Vi la bestillingen til grunn ved utarbeiding av litteratursøk. Vi søkte etter publisert litteratur som oppfylte våre inklusjonskriterier for populasjon og intervensjon.

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- The Cochrane Library
- Medline
- Embase
- PsychInfo

Søk etter systematiske oversikter ble utført i juli 2007 og i desember 2007.

Søkefilter for systematiske oversikter ble brukt ved søk i Medline og Embase. Emneord og tekstord i litteratursøket ble satt sammen av en bibliotekar etter diskusjon med prosjektleder. Søkestrategien fra Medline er gjengitt i vedlegg 1. Tilsvarende søkestrategier ble laget for søk i de andre litteraturdatabasene.

Vi utførte også håndzoek etter relevant litteratur hos andre organisasjoner som lager systematiske oversikter og medisinske metodevurderinger. Rapporter fra slike organisasjoner blir ikke alltid indeksert i Medline.

Det ble utført et oppdateringssøk i desember 2008 med samme søkestrategi som ved søket i desember 2007 for å fange opp eventuelle nye systematiske oversikter som var kommet til mens vi arbeidet med denne rapporten.

Berørte legemiddelfirma fikk anledning til å komme med supplerende litteratur. Innsendt litteratur ble vurdert i henhold til våre inklusjonskriterier.

---

## **VURDERING AV RELEVANS OG KVALITET**

---

To personer ved Kunnskapssenteret gjennomgikk uavhengig av hverandre alle titler og sammendrag. Oversikter som kunne være relevante i forhold til kriterier for inklusjon, ble bestilt i fulltekst og vurdert i henhold til inklusjons/eksklusjonskriterier. Uenighet ble avklart ved diskusjon.

### **Kvaliteten på inkluderte systematiske oversikter**

To personer fra Kunnskapssenteret vurderte uavhengig av hverandre alle inkluderte systematiske oversikter kritisk med hensyn til kvalitet ved hjelp av Kunnskapssenterets skjema "Kritisk vurdering av systematiske oversikter" (vedlegg 2). Studiekvaliteten ble definert som høy, moderat eller lav. Uenighet ble avklart ved diskusjon. For systematiske oversikter med overlappende fokus, ble den nyeste og den med høyest kvalitet valgt.

### **Kvaliteten på enkeltstudier i de systematiske oversiktene**

Denne rapporten er begrenset til å fokusere på pasienter med schizofreni, mens flere av de systematiske oversiktene vi har inkludert har en bredere pasientgruppe enn dette. De har også inkludert enkelte sammenlikninger som ikke er relevante i henhold til vår problemstilling. Resultatet ble at vi kun brukte utvalgte studier fra de systematiske oversiktene. Følgelig var vi interessert i kvaliteten på disse utvalgte studiene og har brukt den kvalitetsangivelse de har fått av oversiktsforfatterne. I de tilfeller hvor kvalitet ikke var angitt har vi benyttet beskrivelsen av studien til å bedømme kvalitet der dette var mulig.

---

## **PRESENTASJON OG ANALYSE AV DATA**

---

Fra de inkluderte systematiske oversiktene har vi samlet alle resultater som var relevante for vår problemstilling. Alle de rapporterte effekt- og bivirkningsdata for hver enkelt sammenlikning er presentert både under "Resultater" og i vedlegg 3.

Vedlegg 3 er detaljert. Her er enkeltstudiene identifisert og vi angir fra hvilken oversikt den er hentet. Det er oppgitt studievarighet, dosering, pasientantall, spesielle pasientopplysninger der dette er kjent (som inneliggende /ikke inneliggende), studiekvalitet og resultater. Resultatene er presentert med statistiske beregninger der dette var tilgjengelig. Der statistiske beregninger manglet har vi selv utført dette basert på intention to treat (ITT) analyser. Vedlegg 3 er ordnet etter type utfall. Først kommer symptomrespons for hver enkelt sammenlikning som har rapportert dette, så følger funksjonell kapasitet etterfulgt av metabolske, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall.

I resultatkapittelet under overskriften for den enkelte sammenlikning er alle resultatene for denne sammenlikningen presentert. Der det var mulig har vi utført meta-analyser. Beregningene fra meta-analysene finnes i vedlegg 5.

Før vi oppsummerte resultatene gjorde vi en vurdering av disse. For symptomrespons vektla vi resultatene i følgende prioriterte rekkefølge: Gjennomsnittlig endring i skår fra baseline til studieslutt for hhv. PANSS total, BPRS og CGI. For motoriske bivirkninger la vi mest vekt på andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer. Hensikten med vurderingen er å komme frem til et sammenfattet resultat for hvert utfall for hver sammenlikning. Vi gjør dette basert på ovenstående samt en skjønnsmessig vurdering av de enkelte resultatene basert på samlet vurdering av forskjell mellom legemidlene (viktig, liten eller ingen forskjell), kvaliteten på studien(e) (høy, moderat eller lav) og presisjon på resultatet (bredden på konfidensintervallet). I den samlede tolkningen har vi også lagt vekt på om dosene for sammenlikningspreparatene var ekvipotente eller ikke. Her tok vi utgangspunkt i anbefalte doseringer i produktenes preparatomtaler som kan finnes på hjemmesiden til Statens legemiddelverk (29). Videre har vi forsøkt å vurdere resultatene ut fra klinisk relevans.

Vi har i presentasjonen skilt mellom korttid- og langtidsdata. Med korttid regnes opptil og inkludert 26 uker, med langtidsstudier menes studier med varighet lenger enn 26 uker.

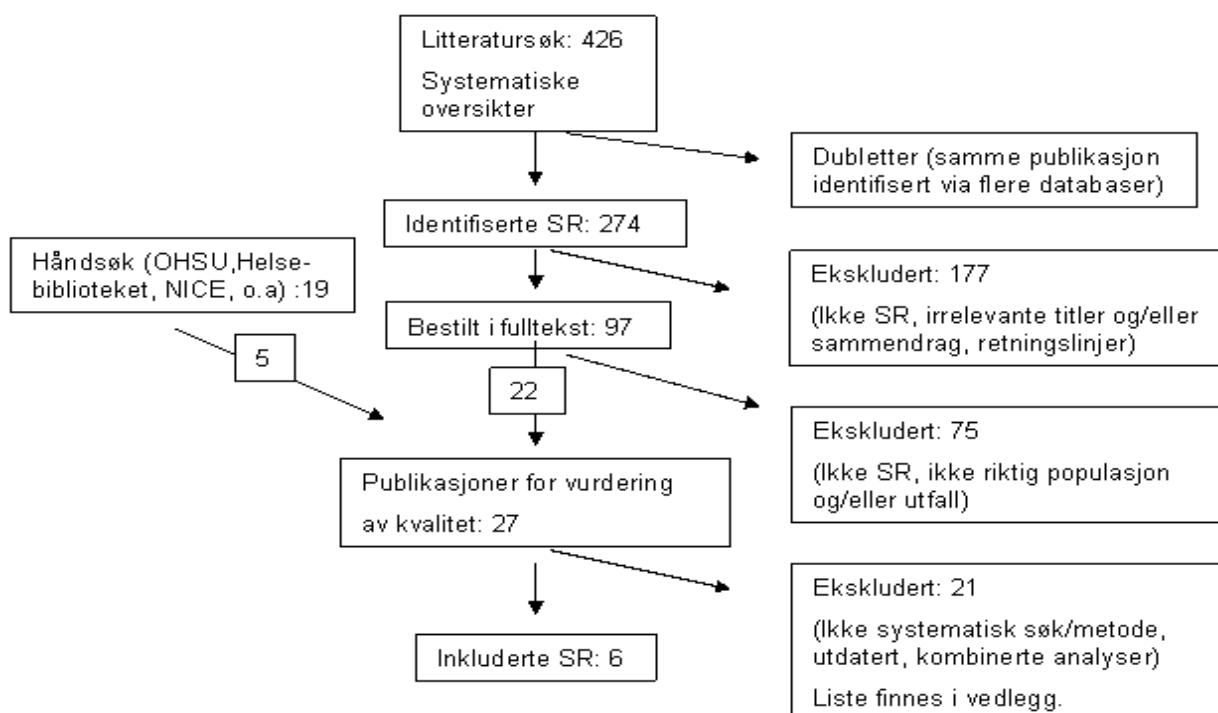
Til slutt i resultatkapitlet gir vi samlet oppsummering av resultatene: Nytte/risiko evaluering.

# Resultat

## KUNNSKAPSSGRUNNLAGET

### Systematiske oversikter

Vi utførte litteratursøk etter systematiske oversiktsartikler (SRer) i juli 2007 og desember 2007, samt et oppdateringssøk i desember 2008. Oppdateringssøket resulterte i at en av de seks inkluderte oversiktsartiklene ble byttet ut med en nyere versjon (McDonagh 2008 erstatter Mcdonagh 2006). Andre relevante systematiske oversikter fra oppdateringssøket blir omtalt i diskusjonen. Vi identifiserte 426 potensielle systematiske oversikter i det innledende søket, hvorav 97 referanser ble vurdert i fulltekst. I tillegg ble 19 mulig relevante publikasjoner identifisert ved håndsøk. Etter gjennomgang av publikasjonene i fulltekst endte vi med 27 artikler som ble vurdert for kvalitet og eventuelt overlappende innhold. For systematiske oversikter med overlappende fokus, ble den nyeste og mest omfattende valgt (fig. 2).



Figur 2. Flytdiagram over identifisert litteratur.

Vedlegg 4 gir en oversikt over de 21 ekskluderte systematiske oversiktene og årsaker til dette. Fjorten av de 21 utgikk da studiene i disse var dekket av inkluderte systematiske oversikter av nyere dato, tre gikk ut da de ikke kunne defineres som systematiske oversikter, tre da det kun var gruppesammenlikninger (ikke individuelle legemidler) og en pga. blandet diagnose.

---

## BESKRIVELSE AV DE INKLUDERTE SYSTEMATISKE OVERSIKTENE

---

Vi inkluderte seks systematiske oversikter og alle ble vurdert til å ha høy kvalitet. Tabell 2 gir en oversikt over de inkluderte systematiske oversikter i denne rapporten.

Tabell 2. Oversikter over inkluderte systematiske oversikter

Systematisk oversikt	Beskrivelse og søkedato	Hva som rapporteres	Type studier inkludert
McDonagh og medarbeidere 2008, Drug Class Review on Atypical Antipsychotic Drugs, final Report Update 2, June 2008 (2)	En rapport fra Oregon Evidence-based Practice Center (Oregon Health & Science University), Amerikansk. <u>Søkedato:</u> 4. kvartal 2007	Sammenlikner effekt og sikkerhet for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes hos pasienter med schizofreni og relaterte psykoser, samt for en rekke andre lidelser. Oversikten inkluderte også sammenlikninger mot førstegenerasjons antipsykotika.	RCT og observasjonsstudier
Bagnall og medarbeidere 2003, A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia (30)	En medisinsk metodevurdering (HTA) utført på oppdrag fra NICE, Storbritannia. <u>Søkedato:</u> Mai 2001	Sammenlikner effekt, sikkerhet og kostnads-effektivitet for annengenerasjons -med førstegenerasjons antipsykotika, placebo og andre annengenerasjons antipsykotika hos pasienter med schizofreni og relaterte psykoser.	RCT og ikke randomiserte kontrollerte studier.
Duggan og medarbeidere 2005, Olanzapine for schizophrenia (31)	Cochrane oversikt. <u>Søkedato:</u> Oktober 2004	Sammenlikner effekt og sikkerhet av olanzapine med placebo, førstegenerasjons og andre annengenerasjons antipsykotika hos pasienter med schizofreni og relaterte psykoser.	RCT
El-Sayeh og Morganti 2006, Aripiprazole for schizophrenia (32)	Cochrane oversikt. <u>Søkedato:</u> September 2005	Sammenlikner effekt og sikkerhet av aripiprazol med placebo, førstegenerasjons og andre annengenerasjons antipsykotika hos pasienter med schizofreni og relaterte psykoser.	RCT
Lewis og medarbeidere 2005, Sertindol for schizophrenia (33)	Cochrane oversikt. <u>Søkedato:</u> April 2003	Sammenlikner effekt og sikkerhet av sertindol med placebo, førstegenerasjons og andre annengenerasjons antipsykotika hos pasienter med schizofreni og relaterte psykoser.	RCT
Martin og medarbeidere 2006, Meta-analysis of drop-out rates in	En systematisk oversikt. <u>Søkedato:</u> Oktober 2003	Annengenerasjon-vs førstegenerasjons antipsykotika mht. frafall hos pasienter med schizofreni og relaterte psykoser.	RCT

randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia (34)			
--	--	--	--

### **McDonagh og medarbeidere 2008 (2)**

Dette er en amerikansk rapport fra Oregon Evidence-based Practice Center (Oregon Health & Science University) som omhandler syv annengenerasjons antipsykotika med markedsføringstillatelse i USA og Canada (klozapin, risperidon, olanzapin, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol og paliperidon). De sammenliknet effekt og sikkerhet av annengenerasjons antipsykotika til behandling av schizofreni og relaterte lidelser. Sammenlikningene inkluderte annen- versus annengenerasjon, samt annen- versus førstegenerasjons antipsykotika. Det var inkludert både RCTer og observasjonsstudier. Vi har bare benyttet data fra de studiene som omhandlet voksne pasienter med schizofreni.

McDonagh 2008 gjorde en kvalitetsvurdering basert på gitte beskrevne kriterier og ender med 3 ulike kvalitetsnivåer: "good", "fair" eller "poor". Vi valgte å bruke uttrykkene høy (H), moderat (M) og lav (L) kvalitet som uttrykk for hva McDonagh beskriver som "good", "fair" eller "poor".

### **Bagnall og medarbeidere 2003 (30)**

Dette er en medisinsk metodevurdering (HTA) utført på oppdrag fra av the National Institute for Clinical Excellence (NICE). De sammenlikner effekt, sikkerhet og kostnads-effektivitet for annengenerasjons antipsykotika hos pasienter med schizofreni og relaterte lidelser. Sammenlikningene inkluderte første- versus annengenerasjons antipsykotika, samt annengenerasjons antipsykotika innbyrdes. Det var inkludert både RCTer og ikke randomiserte kontrollerte studier. Vi har benyttet data fra de studiene som omhandlet voksne pasienter med schizofreni og studier med aktiv sammenlikning.

Bagnall 2003 ga ikke en kvalitetsvurdering, men ga en validitetsvurdering av studien som var inkludert i oversikten. De ulike validitetskriteriene er beskrevet og omfattet opplysninger om randomisering, homogenitet ved baseline, blinding, oppfølging og analysemetode. Basert på disse opplysningene har vi kvalitetsvurdert studiene. Studier med alvorlige mangler klassifiserte vi som lav kvalitet, studier som møtte alle de listede kriterier som høy kvalitet og de resterende til å være av moderat kvalitet (på denne måten er vi i overensstemmelse med hvordan McDonagh gjør sin gradering).



### **Duggan og medarbeidere 2005 (31)**

Dette er en Cochraneoversikt som sammenliknet effekt og sikkerhet av olanzapine sammenliknet med placebo, førstegenerasjons og annen annengenerasjons antipsykotika hos pasienter med schizofreni eller relaterte psykoser. Oversikten inneholder kun RCTer. Vi har benyttet data fra de studiene som omhandlet voksne pasienter med schizofreni og studier med aktiv sammenlikning.

I denne oversikten har oversiktsforfatterne kun inkludert studier med kvalitet betegnet som A og B. Det som skiller A og B er at i B er ikke randomiseringsmetoden tilstrekkelig skjult (dvs ”inadequate concealment of allocation”). Alle de inkluderte studiene var kvalitetsvurdert i oversikten. Vi valgte å kalle de i kategori A høy kvalitet og de i B moderat kvalitet.

### **El-Sayeh og Morganti 2006 (32)**

Dette er en Cochraneoversikt. De sammenlikner effekt og sikkerhet av aripiprazol med placebo, førstegenerasjons antipsykotika og annengenerasjons antipsykotika hos pasienter med schizofreni og relaterte psykoser. Oversikten inneholder kun RCTer. Vi har benyttet data fra de studiene som omhandlet voksne pasienter med schizofreni og studier med aktiv sammenlikning.

Alle inkluderte studier var kvalitetsvurdert som kategori B av oversiktsforfatterne, da ingen av studiene oppga at de som var ansvarlig for allokeringen var blindet med hensyn til deltagerlisten.

### **Lewis og medarbeidere 2005 (33)**

Dette er en Cochraneoversikt. De sammenlikner effekt og sikkerhet av sertindol med placebo, første- og annengenerasjons antipsykotika for schizofreni og relaterte psykoser. Oversikten inneholder kun RCTer. Vi har benyttet data fra de studiene som omhandlet voksne pasienter med schizofreni og studier med aktiv sammenlikning.

Alle inkluderte studier var kvalitetsvurdert som kategori B av oversiktsforfatterne, da randomiseringsmetoden ikke var beskrevet.

### **Martin og medarbeidere 2006 (34)**

Martin og medarbeidere sammenliknet annengenerasjons antipsykotika med førstegenerasjons antipsykotika mht. frafall hos pasienter med schizofreni og relaterte psykoser. De så på sammenlikninger av fire annengenerasjons antipsykotika (quetiapin, olanzapin, risperidon og klozapin) mot en av to førstegenerasjons antipsykotika (ha-

loperidol eller klorpromazin). Denne oversikten inkluderte bare RCTer. Fra denne oversikten har vi kun brukt data for sammenlikningen haloperidol versus quetiapin, da vi for de andre sammenlikningene har data fra McDonagh 2008.

Oversikten gir ikke selv kvalitetsvurderinger, men opplyser at for alle de inkluderte studiene, med unntak av en studie, var det uklart hvorvidt det var skjult allokering. Dersom vi følger samme mønster som over blir alle inkluderte studier da av moderat kvalitet.

---

## SAMMENLIKNINGER HVOR DET FORELÅ DOKUMENTASJON

---

Vi presenterer nedenfor i tabellform hvilke sammenlikninger hvor det forelå data i våre inkluderte systematiske oversikter. Tabell 3 viser førstegenerasjons- versus annengenerasjons antipsykotika, og tabell 4 viser annengenerasjons antipsykotika innbyrdes. Kryss (X) i tabellene tilsier at vi har data for disse sammenlikningene. Tomme ruter i tabellene betyr at det forelå dokumentasjon for disse sammenlikningene iht. til våre inklusjonskriterier.

### Førstegenerasjons antipsykotika versus annengenerasjons antipsykotika

Tabell 3. Oversikt over hvilke av sammenlikningene for første-vs annengenerasjons antipsykotika hvor det forelå data

Første → annen ↓	Flupentixol	Haloperidol	Klorprotiksen	Levopromazin	Perfenazin	Proklorperazin	Zuklopentixol
Amisulprid	X	X					
Aripiprazol		X			X		
Klozapin		X					
Olanzapin	X	X			X		
Paliperidon							
Quetiapin		X			X		
Risperidon		X			X		
Sertindol		X					
Ziprasidon		X			X		

Det er totalt 63 mulige sammenlikninger når syv førstegenerasjons antipsykotika skal sammenliknes med ni annengenerasjons antipsykotika. I våre inkluderte systematiske oversikter forelå det resultater for 15 ulike kombinasjoner (tabell 3). Effekt og bivirkninger var rapportert i 14 av disse. For fire av disse var imidlertid effekt kun målt som funksjonell kapasitet. For sammenlikningen flupentixol versus olanzapin var det kun rapportert data for frafall. Haloperidol var det førstegenerasjonslegemiddelet som ble brukt i de fleste sammenlikningene. Bortsett fra haloperidol var det bare flupentixol og perfenazin som var brukt.

### Annengenerasjons antipsykotika innbyrdes

Tabell 4. Oversikt over hvilke av sammenlikningene for annen-vs annengenerasjons antipsykotika hvor det forelå data

Annen →annen ↓	Amisulprid	Aripiprazol	Klozapin	Olanzapin	Paliperidon	Quetiapin	Risperidon	Sertindol	Ziprasidon
Amisulprid									
Aripiprazol									
Klozapin									
Olanzapin	X	X	X						
Paliperidon			X	X					
Quetiapin			X	X					
Risperidon	X		X	X		X			
Sertindol									
Ziprasidon			X	X		X	X		

Det er totalt 36 mulige sammenlikninger når ni ulike annengenerasjons antipsykotika skal sammenliknes innbyrdes. I de inkluderte systematiske oversiktene forelå det resultater for 15 ulike kombinasjoner (tabell 4). Effekt og bivirkninger var rapportert for 12 av sammenlikningene og i 11 av disse var det rapportert både effekt og bivirkninger. I fire av disse var imidlertid effekt kun målt som funksjonell kapasitet. Frafall var rapportert i 14 av de 15 sammenlikningene.

## EFFEKT OG SIKKERHETSRESULTATER FOR FØRSTE- VERSUS ANNENGENERASJONS ANTIPSYKOTIKA

Resultatene for hver enkelt sammenlikning presenteres nedenfor både i tekst og tabell.

Alle resultater som var presentert i de enkelte oversikter er samlet i vedlegg 3. Beregninger av meta-analyser er vist i vedlegg 5.

### Flupentixol versus amisulprid

#### Korttidsdata

Resultatene kom fra én studie av seks ukers varighet, av moderat kvalitet. Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, andel av pasienter med vektøkning, ekstrapyramidale symptomer (EPS), hypotensjon, forstoppelse, synsforstyrrelser, galaktoré, gynekomasti, menstruasjonsforstyrrelser, ejakulasjonsforstyrrelser, erektil dysfunksjon eller frafall av enhver årsak.

Utfall	Studier	N	Korttidsresultater
<i>Symptomrespons</i> BPRS Andel pasienter med: $\geq 40\%$ reduksjon i skår	1	132	RR: 0,79 (0,40 til 1,57),
Konsentrasjonsproblemer	1	132	RR: 1 (0,46-2,16)
<i>Metabolske bivirkninger</i> Andel pasienter med vektøkning	1	132	RR: 1,04 (0,46-2,32)
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS Andel pasienter med EPS av enhver alvorlighetsgrad minst 1 gang under behandlingen	1	132	RR: 1,13 (0,67 til 1,91)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Hypotensjon Andel pasienter med ortostatisk svimmelhet	1	132	RR: 1,36 (0,53 til 3,49)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Forstoppelse	1	132	RR: 0,57 (0,20 til 1,59)
Synsforstyrrelser	1	132	RR: 1,48 (0,67 til 3,27)
<i>Hormonelle bivirkninger</i> Galaktoré	1	132	RR: 0,83 (0,18 til 3,87)
Gynekomasti	1	132	RR: 1,11 (0,15 til 8,12)
Menstruasjonsforstyrrelser	1	132	RR: 0,97 (0,37 til 2,52)
Ejakulasjonsforstyrrelser	1	132	RR: 0,96 (0,21 til 4,34)
Erektil dysfunksjon	1	132	RR: 5,28 (1,00 til 27,91)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	132	RR: 1,49 (0,75 til 2,95)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: PANSS total, funksjonell kapasitet, endringer i glukose, lipider og leverenzymmer, tardiv dyskinesi, dystoni, akatisi,		

	QTc påvirkninger, cerebrovaskulære bivirkninger, munntørrehet, urinretensjon, prolaktinendring og frafall pga. bivirkninger. Langtid: Ingen data.
--	--

## Flupentixol versus olanzapin

### Korttidsdata

Resultatet for denne sammenlikningen kom fra én studie av fire ukers varighet og høy kvalitet. Denne studien viste ikke signifikant forskjell mellom gruppene mht. frafall av enhver årsak.

Utfall	Studier	N	Korttidsresultater
Frafall av enhver årsak	1	30	RR: 0,58 (0,12 til 2,78)
Ikke målte utfall	Korttid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, metabolske, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pga. bivirkninger. Langtid: Ingen data.		

## Haloperidol versus amisulprid

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra seks studier med varighet fra 2-6 uker. Fem av disse var av moderat kvalitet og én av lav kvalitet. Det totale pasientantallet var 734 (fra 19 til 258 i enkeltstudiene). Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons og andel av pasientene med ekstrapyramidale symptomer, som hadde brukt antiparkinsons medisin, hypotensjon, impotens og frafall pga. bivirkninger. Meta-analyse av de fem studiene som rapporterte frafall av enhver årsak viste at det var en signifikant høyere andel av pasientene med frafall av enhver årsak i haloperidolgruppen sammenliknet med amisulpridgruppen.

### Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra to studier, begge av et års varighet og med moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 548 (60 og 488). Studiene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. andel av pasientene med frafall av enhver årsak, takykardi, munntørrehet, forstoppelse, synsforstyrrelser, urinretensjon, behov for antikolinerg medisin, galaktore og frafall pga. bivirkninger. Haloperidol ga signifikant dårligere symptomrespons, livskvalitet og lavere andel med vektøkning enn amisulprid. Haloperidol ga signifikant høyere andel pasienter med EPS av enhver type enn amisulprid. Størrelsen på endringene i skår på BPRS var 12,8 (1,5) for haloperidol og 17,0 (15,8) for amisulprid, livskvalitet hhv. -0,30 versus -0,64 og andel pasienter med vektøkning var hhv. 4/118 versus 40/370.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
Symptomrespons BPRS Endring i skår	1	40	-15,9 (26 %) versus -19,3 (31 %) ns	1	488	MD: -4,2 (-7,43 til -0,97)
Andel pasienter med minst 50 % reduksjon i skår	1	199	RR: 0,50 (0,24 til 1,03)	-	-	-
Funksjonellkapasitet						

Livskvalitet: Gjennomsnittlig endring i skår	-	-	-	1	488	MD: 0,34, p=0,02
<i>Metabolske bivirkninger</i> Andel pasienter med vektøkning	-	-	-	1	488	RR: 0,31 (0,11 til 0,89) p=0,023
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS: Andel pasienter med	2	298	RR: 1,60 (0,74-3,47)	1	488	RR: 1,57 (1,05 til 2,35)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Hypotensjon	1	191	P=0,316	-	-	-
Takykardi	-	-	-	1	60	RR: 2,18 (0,52 til 9,25)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Munntørrhet	-	-	-	1	60	RR: 2,00 (0,66 til 6,05)
Forstoppelse	-	-	-	1	60	RR: 1,87 (0,43 til 8,18)
Synsforstyrrelser	-	-	-	1	60	RR: 1,40 (0,36 til 5,48)
Urinretensjon	-	-	-	1	60	RR: 0,94 (0,12 til 7,08)
<i>Hormonelle bivirkninger</i> Impotens	1	191	1/96 versus 0/95, p=0,321	-	-	-
Galaktoré	-	-	-	1	60	1/31 versus 0/29, p=0,337
<i>Frafall av enhver årsak</i>	5	549	RR: 1,54 (1,15 til 2,07)	2	548	RR: 1,17 (0,96 til 1,43)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	2	449	RR: 1,96 (0,69 til 5,59),	1	488	RR: 1,25 (0,62 til 2,53)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: PANSS total, funksjonell kapasitet, metabolske og antikolinerge bivirkninger, QTc påvirkninger, cerebrovaskulære bivirkninger og andre hormonelle bivirkninger enn seksuelle.			Langtid: PANSS total, tilbakefall, sykehusinnleggelse, selvmordsadferd, endringer i glukose, lipider og leverenzymmer, tardive dyskinesier, hypotensjon, QTc påvirkninger, cerebrovaskulære, hyperprolaktinemi og seksuelle bivirkninger.		

Følgende utfall var rapportert i både kort-og langtidsstudier: Symptomrespons, andel pasienter med EPS og frafall av enhver årsak og pga. bivirkninger. De to siste ga samme resultat i kort-og langtidstudiene.

## Haloperidol versus aripiprazol

### Langtidsdata

Resultatene kom fra en studie av 12 måneders varighet, moderat kvalitet og 1294 pasienter. Studien viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons og andel av pasientene med vektøkning. Haloperidol ga signifikant høyere andel av pasienter med EPS, frafall av enhver årsak og pga. bivirkninger enn aripiprazol.

Utfall	Studier	N	Langtidsresultater
<i>Symptomrespons</i> (PANSS): Andel pasienter med >30% bedring vedlikeholdt i >28 dager	1	1294	RR: 0,85 (0,69 til 1,04)
<i>Metabolske bivirkninger</i> Andel pasienter med vektøkning	1	1294	14 (3%) versus 44 (5%), p=ns
<i>Motoriske bivirkninger</i>			

EPS Andel pasienter med	1	1294	130 (30 %) versus 84 (10 %), p<0,001
Frafall av enhver årsak	1	1294	RR: 1,23 (1,02 til 1,47)
Frafall pga. bivirkninger	1	1294	RR: 2,31 (1,64 til 3,25)
Ikke målte utfall	Langtid: Funksjonell kapasitet, endringer i glukose, lipider og leverenzymmer, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger. Korttid: Ingen data.		

## Haloperidol versus klozapin

### Korttids- og langtidsdata

Både kort- og langtidsresultatene kom fra samme studie som rapporterte ved 6 uker, 3, 6, 9 måneder og et år. Studien hadde moderat kvalitet og 423 pasienter hvor flesteparten var inneliggende.

Korttidsresultatene viste at det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene mht. frafall av enhver årsak. Haloperidol ga signifikant dårligere symptomrespons enn klozapin. Endring i PANSS total ved seks måneder var hhv. 12 % og 26 % for haloperidol og klozapin.

Langtidsresultatene viste at det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene mht. symptomrespons, livskvalitet og frafall pga. bivirkninger. Haloperidol ga signifikant høyere frafall av enhver årsak, større økning i skår for parkinsonisme og større gjennomsnittsskår for tardiv dyskinesi enn klozapin. Prosentandelen av pasientene med frafall av enhver årsak var hhv. 72 % og 40 % for haloperidol og klozapin ved ett år.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Symptomrespons</i> PANSS Andel pasienter med 20% reduksjon i skår	1	423	6 mnd:RR: 2,17 (1,30 til 3,61),	1	423	RR:0,82 (0,56-1,19)
<i>Funksjonellkapasitet</i> Livskvalitet: Gjennomsnittlig endring i skår	-	-	-	1	423	ns
<i>Motoriske bivirkninger</i> Parkinsonisme: Endring i skår på SAS	-	-	-	1	423	4,0 versus 2,6 Signifikant, p < 0,001
<i>Tardiv dyskinesi</i> Gjennomsnittsskår på alle tidspunkter	-	-	-	1	423	5,2 versus 3,6 Signifikant, p < 0,005
Frafall av enhver årsak	1	423	RR: 1,42 (0,91 til 2,22)	1	423	RR: 1,80 (1,30 til 2,50) p=0,0004
Frafall pga. bivirkninger	-	-	-	1	423	RR: 0,98 (0,55 til 1,73)
Ikke målte utfall	Korttid: Funksjonell kapasitet, metabolske, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pga. bivirkninger.			Langtid: Tilbakefall og selvmordsadferd, metabolske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger.		

Følgende utfall var rapportert i både kort- og langtidsstudier: Symptomrespons og frafall av enhver årsak. Ingen av disse ga samme resultat i kort- og langtidsstudiene.

## Haloperidol versus olanzapin

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra tre studier av seks til 24 ukers varighet, alle hadde moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 793 (27-431). Studiene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, frafall av enhver årsak og andel pasienter med vannlatningsproblem og frafall pga. bivirkninger. Haloperidol ga signifikant høyere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn olanzapin. Haloperidol ga reduksjon i vekt, olanzapin ga doseavhengig vektøkning. Haloperidol ga signifikant lavere andel pasienter med økning i leverenzymet alanin aminotransferase (ALT) enn olanzapin (ved olanzapindoser  $\geq 10$  mg og haloperidol 15 mg). Olanzapindoser på 1 og 5 mg sammenliknet med haloperidol (15 mg) viste ingen signifikant forskjell i endring av ALT. Prosentandel av pasientene med ekstrapyramidale symptomer: 13,6 % (haloperidol) og 1,2 % (olanzapin). Resultatene for antikolinerge bivirkninger betrakter vi som usikre da disse kun er rapportert fra en studie med 27 pasienter.

### Langtidsdata

Når det gjaldt langtidsdata var det ett utfall fra en studie av ett års varighet med moderat kvalitet og 65 pasienter. Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. frafall av enhver årsak eller pga. bivirkninger.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Symptomrespons (PANSS):</i> Gjennomsnittlig endring i skår	1	431	10 mg O: RR: 2,70 (-5,79 til 11,19)	-	-	-
<i>Metabolske bivirkninger</i> Andel pasienter med. Vektendring	1	431	Ingen tallresultater oppgitt, "En lett reduksjon i vekt" versus "Vektøkning assosiert med økt olanzapindose".	-	-	-
Økning i ALT	1	431	10 mg O: RR: 0,13 (0,02 til 1,08)	-	-	-
<i>Motoriske bivirkninger</i> <u>EPS</u> Andel pasienter med	1	431	13,6 % versus 1,2 %, p=0,001	-	-	-
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Urinretensjon	1	27	RR: 4,57 (0,35-59,11)	-	-	-
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	167	10 mg O:RR: 1,22 (0,70 til 2,13)	1	65	RR: 1,42 (0,50 til 4,05)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	167	10 mg O: RR: 2,12 (0,76 til 5,92)	1	65	RR: 3,50 (0,65 til 18,85)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Tilbakefall, sykehusinnleggelse og selvmordsadferd, endringer i glukose og lipider,			Langtid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, metabolske, motoriske, kardiovaskulære,		



	munntørhet, synsforstyrrelser, kardiovaskulære og hormonelle bivirkninger.	antikolinerge og hormonelle bivirkninger.
--	--	---

Frafall vår målt både i kort- og langtidsstudier. Disse studiene ga sammenfallende resultater.

## Haloperidol versus quetiapin

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra fem studier av seks til 24 ukers varighet, alle med moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 1351 (58-448). Studien viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. frafall av enhver årsak eller pga. bivirkninger. Haloperidol ga signifikant høyere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn quetiapin. Haloperidol ga signifikant mindre bedring i kognitiv funksjon enn quetiapin. Prosentandelen av pasientene med ekstrapyramidale symptomer var hhv. 64 og 29 % for haloperidol og quetiapin. Resultatet for bedring i kognitiv funksjon kom fra én studie med 58 pasienter. Dette var det eneste effektresultatet for denne sammenlikningen og vi betrakter dette som usikkert.

Utfall	Studier	N	Korttidsresultater
<i>Symptomrespons</i> (bedring i kognitiv funksjon)	1	58	Mindre bedring med H enn med Q, $p < 0,03$
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS:			
Andel pasienter	1	197	RR: 2,20 (1,31 til 3,71)
Frafall av enhver årsak	4	1090	RR: 3,03 (0,85 til 1,24)
Frafall pga. bivirkninger	4	1090	RR: 2,08 (0,67 til 6,46)
Ikke målte utfall	Korttid: PANSS, funksjonell kapasitet, tardiv dyskinesi, metabolske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger. Langtid: Ingen data.		

## Haloperidol versus risperidon

### Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra to studier av ett og to års varighet med hhv. lav og moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 188 (63-125). Risperidondosen i studien med lav kvalitet var lavere enn anbefalt dosering (2 mg). Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, livskvalitet og andel pasienter tilbakefall, frafall av enhver årsak og pga. bivirkninger. Haloperidol ga signifikant flere pasienter med sykehusinnleggelse, selvmordsadferd og signifikant større økning i skår for akatysi enn risperidon. Resultat for akatysi var kun basert på en studie med 63 pasienter. Dette var det eneste rapporterte utfall for motoriske bivirkninger for denne sammenlikningen.

Utfall	Studier	N	Lanttidsresultater
<i>Symptomrespons</i> (PANSS): Endring i skår (SD), % reduksjon	1	125	52 (4,1), 58,4 % versus 50,4 (5,7), 57,8 % , ns

<i>Funksjonellkapasitet</i>			
Livskvalitet: Endring i skår	1	63	0,38 versus 0,48, ns
Andel pasienter med: Tilbakefall	1	63	73 % versus 88 %, ns
Sykehusinnleggelse	1	125	15 versus 6, p<0,05
Selvmondsadferd	1	125	17 versus 5 p<0,009
<i>Motoriske bivirkninger</i>			
Akatisi: Endring i skår på BAS	1	63	0,10 versus -0,55 <0,01
Frafall av enhver årsak	1	65	RR: 0,91 (0,35 til 2,36)
Frafall pga. bivirkninger	1	65	RR: 2,13 (0,49 til 9,32)
<i>Ikke målte utfall</i>	Langtid: Ekstrapyramidale symptomer, tardiv dyskinesi, metabolske, kardio- vaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger. Korttid: Ingen data.		

## Haloperidol versus sertindol

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra én studie av åtte ukers varighet med moderat kvalitet og 617 pasienter. Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons og andel pasienter med hhv. hypotensjon, QTc intervall =500 msec eller frafall av enhver årsak. Haloperidol ga signifikant høyere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn sertindol for doser av sertindol fra 8 mg og til og med 20 mg. Haloperidol ga signifikant lavere frafall pga. bivirkninger enn sertindol.

### Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra en studie av ett års varighet med moderat kvalitet og 282 ikke inneliggende pasienter. Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer, munntørrhet, frafall av enhver årsak eller pga. bivirkninger. Haloperidol ga signifikant lavere andel pasienter med vektøkning og med QTc-intervall på minst 500 msec enn sertindol. Andel pasienter med vektøkning var 3/141 for haloperidol og 19/141 for sertindol. Andel pasienter med QTc intervall på minst 500 msekunder var 0/141 for haloperidol og 11/141 for sertindol.

### Dose-responsavhengighet

Motoriske og kardiovaskulære bivirkninger var doseavhengig for sertindol. Haloperidol ga signifikant høyere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn sertindol for doser av sertindol fra 8 mg og til og med 20 mg. Andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer var 12/125 for haloperidol og 4/127 for sertindol (16 mg). For 24 mg sertindol var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene mht. andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer både i kort-og langtidsstudier. For hypotensjon var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene med sertindoldoser fra 8 til og med 20 mg. Ved sertindoldose på 24 mg ga haloperidol signifikant lavere andel pasienter med hypotensjon enn sertindol.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Symptomrespons (PANSS):</i> Andel pasienter med 50 % forbedring ved 16 mg sertindol	1	252	RR: 0,95 (0,59-1,54)	-	-	-
<i>Metabolske bivirkninger</i> Andel pasienter med vektøkning	-	-	-	1	282	RR: 0,16 (0,05 til 0,55)
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS: Andel pasienter med 8, 16 og 20 mg sertindol	1	500	12/125 versus 1/120, 4/127 og 3/128, p=0,004, 0,049 og 0,02	-	-	-
24 mg sertindol	1	242	RR: 2,81 (0,88 til 8,95)	1	282	RR: RR: 1,59 (1,01 til 2,50)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Andel pasienter med hypotensjon	1	252	RR: 0,68 (0,23 til 1,96)	-	-	-
QTc-intervall= 500 msekunder 16 mg sertindol	1	252	0/125 versus 2/127, ns	-	-	-
24 mg sertindol	1	242	0/125 versus 5/117, ns	-	-	-
QTc-intervall≤500 msekunder 24 mg sertindol	-	-	-	1	282	0/141 versus 11/141, p=0,001
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> ved 24 mg sertindol Munntørhet	-	-	-	1	282	RR: 0,55 (0,26 til 1,14)
<i>Frafall av enhver årsak</i> 16 mg sertindol	1	252	RR: 1,04 (0,65 til 1,66)	-	-	-
24 mg sertindol	1	242	RR: 1,02 (0,63 til 1,64)	1	282	RR: 1,59 (0,93 til 2,72)
Frafall pga. bivirkninger 16 mg sertindol	1	252	RR: 0 p=0,003	-	-	-
24 mg sertindol	1	242	RR: 0 p=0,0003	1	282	RR: 1,20 (0,67 til 2,14)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Funksjonell kapasitet, tardiv dyskinesi, metabolske, antikolinerge og hormonelle bivirkninger.			Langtid: Symptomrespons, livskvalitet, tilbakefall, selvmordsadferd, endringer i glukose, lipider og leverenzymmer, tardiv dyskinesi, forstoppelse, urinretensjon og hormonelle bivirkninger		

Følgende utfall var målt både i kort- og langtidsstudier: Andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer og andel pasienter med frafall (10 mg haloperidol versus 24 mg sertindol). Det var to ulike studier, i korttidstudien var pasientene inneliggende og i langtidsstudien var pasientene ikke inneliggende. Begge studiene ga samme resultat for ekstrapyramidale symptomer. For frafall var det avvikende resultater mellom kort- og langtidsdata.

## Haloperidol versus ziprasidon

### Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra en studie av 28 ukers varighet med moderat kvalitet og 153 ikke inneliggende pasienter. Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, livskvalitet, vektøkning eller frafall pga. bivirkninger. Haloperidol ga signifikant høyere andel pasienter med bevegelsesforstyrrelser enn ziprasidon: 41 % for haloperidol og 15 % for ziprasidon. Standardavvik var ikke oppgitt.

Utfall	Studier	N	Langtidsresultater
<i>Symptomrespons</i> PANSS Endring i skår	1	153	-8,1 vs -9,1, ns
<i>Funksjonellkapasitet</i> Livskvalitet: Gjennomsnittlig endring i skår	1	153	0,9 versus 2,8, ns
<i>Metabolske bivirkninger</i> vektøkning	1	153	+0,22 kg versus +0,31 kg, ns
<i>Motoriske bivirkninger</i> Andel pasienter med bevegelsesforstyrrelser	1	153	41% versus 15%, p<0,001
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	153	RR: 2,00 (0,87 til 4,60)
<i>Ikke målte utfall</i>	Langtid: Tilbakefall, sykehusinnleggelse, selvmordsadferd, endringer i glukose, lipider og leverenzymmer, munntørret, forstoppelse, synsforstyrrelser, urinretensjon, kardiovaskulære og hormonelle bivirkninger samt frafall av enhver årsak. Korttid: Ingen data		

## Perfenazin versus aripiprazol

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra en studie av seks ukers varighet med moderat kvalitet og 300 pasienter. Studien viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. andel pasienter som oppnådde symptomrespons og som hadde ingen klinisk bedring i livskvalitet samt andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer, frafall av enhver årsak og pga. bivirkninger.

Utfall	Studier	N	Korttidsresultater
<i>Symptomrespons</i> PANSS Andel pasienter med behandlingsrespons	1	300	RR: 0,81 (0,48 til 1,37)
<i>Funksjonellkapasitet</i> Livskvalitet: Andel pasienter med ingen klinisk viktig bedring	1	300	RR: 1,13 (0,80 til 1,59)
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS: Andel pasienter med	1	300	RR: 1,90 (0,62 til 5,80)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	300	RR: 0,74 (0,45 til 1,24)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	300	RR: 0,53 (0,25 til 1,13)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Tilbakefall, sykehusinnleggelse, selvmordsadferd, metabolske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger. Langtid: Ingen data.		

## Perfenazin versus olanzapin

### Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra to studier av 12-18 måneders varighet og begge med moderat kvalitet. Pasientantallet var ikke oppgitt i 12 måneders studien og var 597 i den andre studien. Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet og andel pasienter med sykehusinnleggelse, frafall av enhver årsak, parkinsonisme, akatisi, hypotensjon, forlenget QTc-intervall, munntørhet/forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst eller frafall pga. bivirkninger. Perfenazin ga signifikant høyere andel pasienter med tardiv dyskinesi enn olanzapin. Perfenazin ga signifikant mindre økninger i HbA1c, kolesterol, triglyserider og vekt, samt lavere andel pasienter med >7 % vektøkning og mindre reduksjon i prolaktinkonsentrasjon enn olanzapin.

HbA1c var målt som gjennomsnittlige endringer (SD) og var 0,09 (0,09) % for perfenazin og 0,40 (0,07) % for olanzapin. Kolesterol og triglyserider var målt ved gjennomsnittlige endringer (SD). Både perfenazin og olanzapin ga økning hhv. 1,5 (2,7) versus 9,4 (2,4) mg/dl for kolesterol og 9,2 (10,1) versus 40,5 (8,9) mg/dl for triglyserider. Vekt var målt som gjennomsnittlige endring (SD) og som andel pasienter med >7 % vektøkning. Perfenazin ga reduksjon i vekt og olanzapin vektøkning: -2,0 (1,1) versus 9,4 (0,9) lb. Andel pasienter med vektøkning >7 % var 29/261 for perfenazin og 92/336 for olanzapin. Prolaktin var målt som gjennomsnittlige endringer (SD). Både perfenazin og olanzapin ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen. Perfenazin ga mindre reduksjon enn olanzapin hhv. -1,2 (1,6) versus -8,1 (1,4) ng/dl.

Utfall	Studier	N	Langtidsresultater
<i>Funksjonell kapasitet</i> Livskvalitet	1	Ikke oppgitt	Ingen forskjell
andel pasienter med sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien	-	597	RR: 1,46 (0,89 til 2,37)
<i>Metabolske bivirkninger</i> Endringer i HbA1c (%)	1	597	MD: -0,31 (-0,32, til -0,30)
Kolesterol (mg/dl)	1	597	MD: -7,90 (-8,32 til -7,48)
Triglyserider (mg/dl)	1	597	MD: -31,30 (-32,85 til -29,75)
Vekt (lb)	1	597	MD: -11,4 (-11,56 til -11,24)
Andel pasienter med >7 % vektøkning	1	597	RR: 0,40 (0,26 til 0,63)
<i>Motoriske bivirkninger</i> Andel pasienter med SAS≥1	1	597	RR: 0,84 (0,43 til 1,64)
Andel pasienter med AIMS≥2	1	597	RR: 1,65 (1,01 til 2,69)
Andel pasienter med BAS≥3	1	597	RR: 1,37 (0,67 til 2,83)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Andel pasienter med hypotensjon	1	597	RR: 1,20 (0,71 til 2,05)

forlenget QTc-intervall	-	597	2/261 versus 0/336, P =0,109
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Munntørhet/forstoppelse/ urinretensjon	1	597	RR: 0,93 (0,64 til 1,35)
<i>Hormonelle bivirkninger</i> Prolaktinendring (endring i ng/dl (SD))	1	597	MD: 6,90 (6,65 til 7,15)
Andel pasienter med: Gynekomasti/galaktore	1	597	RR: 0,74 (0,21 til 2,54)
Menstruasjonsforstyrrelser	1	597	RR: 0,81 (0,30 til 2,21)
Nedsatt seksuell lyst	1	597	RR: 0,91 (0,63 til 1,30)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	597	RR: 1,18 (0,91 til 1,52)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	597	RR: 0,83 (0,54 til 1,28)
<i>Ikke målte utfall</i>	Langtid: Symptomrespons, tilbakefall, selvmordsadferd. Korttid: Ingen data. Korttid: Ingen data		

## Perfenazin versus quetiapin

### Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra de de samme to studiene som beskrevet for perfenazin versus olanzapin. Det totale pasientantallet var nå 598 + ikke oppgitt. Studiene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet og andel pasienter med hhv. sykehusinnleggelse, frafall av enhver årsak, andel pasienter med >7 % vektøkning, parkinsonisme, akatisi, hypotensjon, forlenget QTc-intervall, munntørhet/forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/ galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst og frafall pga. bivirkninger. Perfenazin ga signifikant større endring i HbA1c og signifikant høyere andel pasienter med tardiv dyskinesi enn quetiapin. Perfenazin ga signifikant mindre økninger i kolesterol, triglyserider og vekt og mindre reduksjon i prolaktinkonsentrasjon enn quetiapin. Endringene i HbA1c for perfenazin og quetiapin var hhv. 0,09 % (0,09) og 0,04 % (0,08). Selv om det var statistisk signifikant forskjell mellom gruppene var gjennomsnittlig endringen fra baseline til studieslutt imidlertid liten for begge gruppene og antagelig ikke klinisk relevant. Andel av pasientene med tardiv dyskinesi var 41/261 for perfenazin og 30/337 for risperidon. Både perfenazin og quetiapin ga økninger i kolesterol og triglyserid hhv. 1,5 (2,7) versus 6,6 (2,4) mg/dl for kolesterol og 9,2 (10,1) versus 21,2 (9,2) mg/dl for triglyserider. Perfenazin ga reduksjon i vekt og quetiapin vektøkning hhv. -2,0 (1,1) versus 1,1 (0,9) lb. Både perfenazin og quetiapin ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen, perfenazin mindre reduksjon enn quetiapin: -1,2 (1,6) versus -10,6 (1,4) ng/dl.

Utfall	Studier	N	Langtidsresultater
<i>Funksjonell kapasitet</i> Livskvalitet	1	Ikke oppgitt	Ingen forskjell
andel pasienter med sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien	-	598	RR: 0,80 (0,53 til 1,22)
<i>Metabolske bivirkninger</i> Endringer i HbA1c (%)	1	598	MD: 0,05 (0,04 til 0,06).

Kolesterol (mg/dl)	1	598	MD: -5,10 ( -5,52 til -4,68).
Triglyserider (mg/dl)	1	598	MD:-12,00 (-13,57 til -10,43)
Vekt (lb)	1	598	MD:-3,10 (-3,26 til -2,94)
Andel pasienter med >7 % vektøkning	1	598	RR:0,76 (0,47 til 1,24)
<i>Motoriske bivirkninger</i> Andel pasienter med SAS≥1	1	598	RR: 1,61 (0,74 til 3,51)
Andel pasienter med AIMS≥2	1	598	RR: 1,76 (1,07 til 2,90)
Andel pasienter med BAS≥3	1	588	RR: 1,29 (0,63 til 2,63)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Andel pasienter med hypotensjon	1	598	RR: 0,99 (0,59 til 1,64)
forlenget QTc-intervall	-	598	RR: 0,43 (0,09 til 2,15)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Munntørrhet/forstoppelse/ urinretensjon	1	598	RR: 0,70 (0,49 til 1,01)
<i>Hormonelle bivirkninger</i> Prolaktinendring (ng/dl)	1	598	MD: 9,40 (9,16 til 9,64)
Andel pasienter med: Gynekomasti/galaktore	1	598	RR: 0,86 (0,24 til 3,08)
Menstruasjonsforstyrrelser	1	598	RR: 1,81 (0,55 til 5,96)
Nedsatt seksuell lyst	1	598	RR: 1,20 (0,82 til 1,75)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	598	RR: 0,92 (0,72 til 1,18)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	598	RR: 1,05 (0,67 til 1,65)
<i>Ikke målte utfall</i>	Langtid: Symptomrespons, tilbakefall, selvmordsadferd. Korttid: Ingen data.		

## Perfenazin versus risperidon

### Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra de de samme to studiene som beskrevet for perfenazin versus olanzapin. Det totale pasientantallet var nå 602 + ikke oppgitt. Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet, andel av pasientene med hhv. sykehusinnleggelse, frafall av enhver årsak, andel av pasientene med >7 % vektøkning, parkinsonisme, tardiv dyskinesi, akatysi, hypotensjon, forlenget QTc-intervall, munntørrhet/ forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/ galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst og frafall pga. bivirkninger. Perfenazin ga signifikant større økninger i HbA1c, kolesterol og triglyserider enn risperidon. Perfenazin ga signifikant mindre vektøkning enn risperidon. Risperidon ga signifikant større økning i prolaktin enn perfenazin. Endringene i HbA1c for perfenazin og risperidon var hhv. 0,09 % (0,09) og 0,07 % (0,08). Selv om det var statistisk signifikant forskjell mellom gruppene var gjennom-

snittlig endringen fra baseline til studieslutt imidlertid liten for begge gruppene og antagelig ikke klinisk relevant. Perfenazin ga økning i kolesterol og triglyseridkonentrasjonene mens risperidon ga reduksjon i begge disse (hhv 1,5 (2,7) versus -1,3 (2,4) for kolesterol og 9,2 (10,1) versus -2,4 (9,1) for triglyserider). Perfenazin ga reduksjon i vekt og risperidon økning (-2,0 (1,1) versus 0,8 (0,9) lb). Perfenazin ga reduksjon og risperidon økning i prolaktinkonsentrasjonen (-1,2 (1,6) versus 13,8 (1,4) ng/dl).

Utfall	Studier	N	Langtidsresultater
<i>Funksjonell kapasitet</i>			
Livskvalitet	1	Ikke oppgitt	Ingen forskjell
andel pasienter med sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien	-	602	RR: 1,07 (0,69 til 1,66)
<i>Metabolske bivirkninger</i>			
Endringer i HbA1c (%)	1	602	MD: 0,02 (0,01 til 0,03)
Kolesterol (mg/dl)	1	602	MD: 2,80 (2,39 til 3,21)
Triglyserider (mg/dl)	1	602	MD: 11,60 (10,04 til 13,16)
Vekt (lb)	1	602	MD:-2,80 (-2,96 til -2,64)
Andel pasienter med >7 % vektøkning	1	602	RR:0,90 (0,55 til 1,49)
<i>Motoriske bivirkninger</i>			
Andel pasienter med SAS≥1	1	602	RR: 0,85 (0,44 til 1,67)
Andel pasienter med AIMS≥2	1	602	RR: 1,41 (0,88 til 2,26)
Andel pasienter med BAS≥3	1	602	RR: 1,05 (0,53 til 2,06)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i>			
Andel pasienter med hypotensjon	1	502	RR: 1,02 (0,61 til 1,71)
forlenget QTc-intervall	-	602	RR: 0,37 (0,08 til 1,81)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i>			
Munntørret/forstoppelse/urinretensjon	1	602	RR:0,89 (0,61 til 1,29)
<i>Hormonelle bivirkninger</i>			
Prolaktinendring (endring i ng/dl (SD))	1	602	MD: -15,00 (-15,24 til -14,76)
Andel pasienter med gynekomasti/galaktore	1	602	RR: 0,37 (0,12 til 1,15)
menstruasjonsforstyrrelser	1	602	RR: 0,44 (0,17 til 1,13).
nedsatt seksuell lyst	1	602	RR: 0,91 (0,63 til 1,30)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	602	RR: 1,02 (0,80 til 1,31)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	602	RR: 1,54 (0,95 til 2,50)
<i>Ikke målte utfall</i>	Langtid: Symptomrespons, tilbakefall, selvmordsadferd. Korttid: Ingen data.		



## Perfenazin versus ziprasidon

### Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra de samme to studiene som beskrevet for perfenazin versus olanzapin. Det totale pasientantallet var nå 446 + ikke oppgitt. Studien viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet, endringer i HbA1c og andel pasienter med hhv. sykehusinnleggelse, frafall av enhver årsak, parkinsonisme, tardiv dyskinesi, akatisi, hypotensjon, forlenget QTc-intervall, munntørrhet/forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/ galaktoré, menstrasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst eller frafall pga. bivirkninger. Perfenazin ga signifikant større økninger i kolesterol og triglyserider enn ziprasidon. Perfenazin ga signifikant mindre reduksjon i prolaktinkonsentrasjon enn ziprasidon. For vekt var resultatene uklare.

Endringene i HbA1c for perfenazin og ziprasidon var 0,09 % (0,09) versus 0,11 % (0,09). Perfenazin ga økning i kolesterol og triglyseridkonsentrasjonene mens ziprasidon ga reduksjon i begge disse (hhv 1,5 (2,7) versus -8,2 (3,2) mg/dl for kolesterol og 9,2 (10,1) versus -16,5 (12,2) mg/dl for triglyserider). Det var uklare resultater for vekt: Målt i endring i vekt (lb) ga både perfenazin og ziprasidon reduksjon i vekt (hhv -2,0 (1,1) versus -1,6 (1,1) lb). Mens andel pasienter med vektøkning >7% var hhv. 29/261 og 12/185. Både perfenazin og ziprasidon ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen (-1,2 (1,6) versus -5,6 (1,9) ng/dl).

Utfall	Studier	N	Langtidsresultater
<i>Funksjonell kapasitet</i> Livskvalitet	1	Ikke oppgitt	Ingen forskjell
andel pasienter med sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien	-	446	RR: 0,89 (0,54-1,46), p=0,644
<i>Metabolske bivirkninger</i> Endringer i HbA1c (%)	1	446	MD: -0,02 (-0,04 til 0,00)
Kolesterol (mg/dl)	1	446	MD: 9,70 (9,13 til 10,27)
Triglyserider (mg/dl)	1	446	MD: 25,70 (23,56 til 27,84)
Vekt (lb)	1	446	MD: -0,40 (-0,61 til -0,19)
Andel pasienter med >7 % vektøkning	1	446	RR: 2,64 (1,31 til 5,28)
<i>Motoriske bivirkninger</i> Andel pasienter med SAS≥1	1	446	RR: 1,77 (0,67 til 4,64)
Andel pasienter med AIMS≥2	1	446	RR: 1,61 (0,90 til 2,90)
Andel pasienter med BAS≥3	1	446	RR: 0,81 (0,39 til 1,70)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Andel pasienter med hypotensjon	1	446	RR: 0,86 (0,48 til 1,52)
forlenget QTc-intervall	1	446	RR: 0,71 (0,10 til 5,08)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Munntørrhet/forstoppelse/urinretensjon	1	446	RR: 1,09 (0,69-1,72)

<i>Hormonelle bivirkninger</i>			
Prolaktinendring (endring i ng/dl (SD))	1	446	MD:4,40 (4,06 til 4,74).
Andel pasienter med gynekomasti/galaktore	1	446	RR: 0,47 (0,13 til 1,70)
menstruasjonsforstyrrelser	1	602	RR: 0,62 (0,21 til 1,82)
nedsatt seksuell lyst	1	446	RR: 1,30 (0,82 til 2,04)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	446	RR: 0,94 (0,70 til 1,25)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	446	RR: 1,01 (0,60 til 1,70)
<i>Ikke målte utfall</i>	Langtid: Symptomrespons, tilbakefall, selvmordsadferd. Korttid: Ingen data		

For flere detaljer om studiene se vedlegg 3.

---

## EFFEKT OG SIKKERHETSRESULTATER FOR ANNEN- VERSUS ANNENGENERASJONS ANTIPSYKOTIKA

---

Resultatene for hver enkelt sammenlikning presenteres nedenfor både i tekst og tabell.

Alle resultater som var presentert i de enkelte oversikter er samlet i vedlegg 3. Beregninger av meta-analyser er vist i vedlegg 5.

### Amisulprid versus olanzapin

#### **Korttidsdata**

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra to studier med åtte uker og seks måneders varighet, studiene hadde hhv. moderat og høy kvalitet. Det totale pasientantallet var 616 (372 og 244). Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, endring i skår for parkinsonisme eller frafall av enhver årsak.

Utfall	Studier	N	Korttidsresultater
<i>Symptomrespons</i> PANSS positiv, endring i skår	1	372	MD: -0,90 (-2,37 til 0,57)
PANSS negativ, endring i skår	1	372	MD: 0,20 (-0,97 til 1,37)
CGI: Andel pasienter med ingen klinisk viktig respons	1	372	RR: 0,98 (0,68 til 1,43)
<i>Motoriske bivirkninger</i> Parkinsonisme: Endring i skår på SAS	1	377	MD: 0,03 (-0,05 til 0,11)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	2	587	RR: 0,95 (0,76 til 1,19)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: PANSS total, funksjonell kapasitet, metabolske bivirkninger, tardiv dyskinesi, metabolske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pga. bivirkninger. Langtid: Ingen data.		

## Amisulprid versus risperidon

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenligningen kom fra to studier med åtte uker og seks måneders varighet, begge med moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 538 (228 og 310). Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons og andel pasienter med vektøkning, ekstrapyramidale symptomer, hypotensjon, forstoppelse, frafall av enhver årsak eller pga. bivirkninger.

Utfall	Studier	N	Korttidsresultater
<i>Symptomrespons</i> PANSS total: Endring i skår	1	310	MD: 0,80 (-4,22 til 5,82), ns
<i>Metabolske bivirkninger</i> Andel pasienter med vektøkning	1	228	RR 0,66 (0,19-2,26)
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS: Andel pasienter med ethvert EPS	1	228	RR:1,28 (0,60 til 2,77)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Andel pasienter med hypotensjon	1	228	RR: 1,47 (0,54-4,01)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Forstoppelse	1	228	RR:7,86 (1,00-61, 84)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	228	RR: 1,14 (0,76-1,69)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	228	RR: 1,05 (0,53-2,08)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Funksjonell kapasitet, endringer i glukose, lipider og leverenzymmer, tardiv dyskinesi, QTc-påvirkning, munntørrelhet, synsforstyrrelser, urinretensjon og hormonelle bivirkninger. Langtid: Ingen data.		

## Aripiprazol versus olanzapin

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra en studie av 26 ukers varighet med moderat kvalitet og 317 inneliggende pasienter. Studien viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, endringer i konsentrasjonene av glukose og kolesterol, andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer.

Aripiprazol ga signifikant mindre økning i triglyseridkonsentrasjonen, vekt og signifikant lavere andel pasienter med vektøkning >7 % enn olanzapin.

Endringene for triglyserider var hhv. 6,5 og 79,4 mg/dl,  $p < 0,05$  for aripiprazol og olanzapin. Vektendringene var hhv. -1,37 og 4,23 kg,  $p < 0,001$  for aripiprazol og olanzapin. Andel pasienter med vektøkning >7 % var 14 % for aripiprazol og 37 % for olanzapin,  $p < 0,0003$ .

### Langtidsdata

Langtidsresultatene kom fra én studie av ett års varighet. Det var ikke oppgitt pasientantall eller kvalitet i oversikten, men resultatet var beskrevet. Studien viste ikke noen signifikant forskjell mellom gruppene mht. andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Symptomrespons</i> Reduksjon i schizofreni symptomer	1	317	Ingen klinisk forskjell av betydning mellom gruppene.	-	-	-
<i>Metabolske bivirkninger</i> Konsentrasjonsendringer i:						
Glukose	1	317	ns	-	-	-
Kolesterol	1	317	ns	-	-	-
Triglyserider (mg/dl)	1	317	+6,5 versus +79,4; P<0,05	-	-	-
Vekt (kg)	1	317	-1,37 versus 4,23 P<0,001	-	-	-
Andel pasienter med >7 % vektøkning	1	317	14 % versus 37 % P<0,001	-	-	-
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS						
Andel pasienter med	1	317	17 % versus 16 %	-	-	-
Forekomst av EPS	-	-	-	1	Ikke oppgitt	"Ingen forskjell"
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Funksjonell kapasitet, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall.			Langtid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, metabolske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall		

Ekstrapyramidale symptomer var målt både i kort- og langtidsstudier.

## Klozapin versus olanzapin

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra syv studier av varighet fra åtte uker til seks måneder. Fire av studiene hadde moderat kvalitet, én lav, for én var kvaliteten ikke oppgitt og én skulle iht. oversikten "tolkes med forsiktighet". Det totale pasientantallet var 14354 + ikke oppgitt i en studie (23-10204). Studiene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, livskvalitet og selvmordsforsøk, risiko for økning i kolesterol, vektøkning (også andel med vektøkning), andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer, hypotensjon, forstoppelse og frafall av enhver årsak i eller pga. bivirkninger. Klozapin ga signifikant lavere andel pasienter med munntørrhet enn olanzapin. Andel pasienter med munntørrhet var hhv. 11/86 versus 24/89 for klozapin versus olanzapin.

Resultatene for glukose, triglyserider, leverenzymmer, takykardi, synsforstyrrelser og urinretensjon kom fra en åtte ukers studie med lav kvalitet og 23 inneliggende, be-

handlingsresistente pasienter. Resultatene er usikre pga. lavt pasientantall, høy dose av olanzapin og store standardavvik.

### **Langtidsdata**

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra én studie av ett års varighet, moderat kvalitet og 2639 pasienter. Studien viste at det ikke var noen forskjell mellom gruppene mht. risiko for økning i kolesterol.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Symptomrespons</i> PANSS total: Endring i skår	2	327	MD: 1,78 (-3,47 til 7,03)	-	-	-
<i>Funksjonell kapasitet</i> Livskvalitet: endring i skår ( SWN og MLDL)	1	Ikke oppgitt	Begge hadde bedring i skår, O var noninferior til K	-	-	-
<i>EQ-5D tool</i>	1	10204	Ingen forskjell	-	-	-
Selvmondsforsøk	1	Ikke oppgitt	Ingen statistisk signifikant forskjell	-	-	-
<i>Metabolske bivirkninger</i> Endring i Glukose (mg/dl )	1	23	10,8 (2,9) versus 3,4 (27,8). Usikkert: lav n, 50 mg O og store SD.	-	-	-
Kolesterol (mg/dl)	1	23	37,6 (41,2) versus 4,3 (35,6). Usikkert: lav n, 50 mg O og store SD.	-	-	-
Risiko for økning i kolesterol	1	3701	"Ingen forskjell"	1	2639	"Ingen forskjell"
Endring i Triglyserider (mg/dl)	1	23	162,8 (258,1) versus 6,6 (33,1). Usikkert: lav n, 50 mg O og store SD.	-	-	-
Vekt (%)	1	147	9,5 % versus 9,2 %, p=0,958	-	-	-
Vekt (kg)	1	147	4,1 versus 3,3, p=ns	-	-	-
Vekt (kg)	1	180	MD: 0,50 (-0,95 til 1,95)	-	-	-
Andel pasienter med vektøkning	1	180	RR: 1,00 (0,31 til 3,22), p =1	-	-	-
Endring i leverenzymmer: ALT (IU/l)	1	23	14,6 (20) versus -12,3 (28,2). Usikkert: lav n, 50 mg O og store SD.	-	-	-
AST (IU/l)	1	23	10,4 (11,5) versus -3,6 (7). Usikkert: lav n, 50 mg O og store SD.	-	-	-
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS: Andel med	1	Ikke oppgitt	"ingen forskjell"	-	-	-

<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i>						
Andel pasienter med: Hypotensjon	1	147	5,4 % versus 1,3 %; p=0,163	-	-	
Takykardi	1	23	0 (0%) versus 2 (20 %), P=0,125. Usikkert: lav n og 50 mg O	-	-	
<i>Antikolinerge bivirkninger</i>						
Munntørret	2	203	RR: 0,42 (0,23 til 0,74)	-	-	-
Forstoppelse	2	203	RR: 0,78 (0,05 til 12,76)	-	-	-
Synsforstyrrelser	1	23	0 (0%) versus 4 (40 %). Usikkert: lav n og 50 mg O	-	-	-
Urinretensjon	1	23	1 (10%) versus 0 (0%), p= 0,329. Usikkert: lav n og 50 mg O	-	-	-
<i>Frafall av enhver årsak</i>	3	429	RR: 1,04 (0,71 til 1,52)			
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	2	330	RR: 1,79 (0,58 til 5,56)			
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Tilbakefall, sykehusinnleggelse, QTc-påvirkning og hormonelle bivirkninger.			Langtid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, endringer i glukose, vekt og leverenzymmer, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall.		

Endring i kolesterolnivå var eneste utfallsmål som var rapportert i både kort-og langtidsstudier. Resultatene var sammenfallende.

## **Klozapin versus paliperidon**

### **Korttidsdata**

For denne sammenlikningen var det korttidsdata rapportert fra McDonagh rapport 2008, som rapporterer at det ikke var noen forskjell mellom gruppene for frafall pga. bivirkninger.

## **Klozapin versus quetiapin**

### **Korttidsdata**

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra to studier av 6 og 12 måneder, begge av moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 1108 (99 og 1009). Studiene viste ikke noen forskjell mellom gruppene i risiko for økning i kolesterol og ingen signifikant forskjell mellom gruppene for frafall av enhver årsak.

### **Langtidsdata**

Resultatet for denne sammenlikningen kom fra en studie av et års varighet, moderat kvalitet og 743 pasienter. Studien viste at det ikke var noen forskjell mellom gruppene i risiko for økning i kolesterol.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Metabolske bivirkninger</i>						

Risiko for økning i kolesterol	1	1009	"Ingen forskjell"	1	743	Ingen forskjell
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	99	RR: 0,60 (0,19 til 1,97)	-	-	-
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, endringer i glukose, vekt og leverenzymmer, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pga. bivirkninger.			Langtid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, endringer i glukose, vekt og leverenzymmer, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall.		

Følgende utfall var målt i både kort-og langtidsstudier: Risiko for økning i kolesterol. Resultatene var sammenfallende.

## Klozapin versus risperidon

### Korttidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra syv studier av varighet fra seks til 24 uker, alle med moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 4194 (19-3131). Studiene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, risiko for økning i kolesterol, andel pasienter med vektøkning, ekstrapyramidale symptomer, hypotensjon, forstoppelse, nedsatt seksuell lyst, frafall av enhver årsak og pga. bivirkninger. Klozapin ga signifikant høyere andel med takykardi enn risperidon. Resultatet for takykardi kommer fra en studie med 60 pasienter, vi betrakter resultatet som usikkert. Klozapin ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen (-41,1 ng/dl) og risperidon ga økning (11,8),  $p=0,001$ .

### Langtidsdata

Resultatet kom fra en studie av moderat kvalitet av ett års varighet og 1422 pasienter. Studien viste at det ikke var forskjell mellom gruppene i risiko for økning i kolesterol.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Symptomrespons</i> PANSS total: Endring i skår	2	359	MD: -2,35 (-13,84 til 9,15)	-	-	-
<i>Metabolske bivirkninger</i> Risiko for økning i kolesterol	1	3131	"Ingen forskjell"	1	1422	"Ingen forskjell"
Andel pasienter med vektøkning	2	146	RR: 1,23 (0,77 til 1,95)	-	-	-
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS: Endring i skår	1	86	"Ingen signifikante forskjeller"	-	-	-
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Andel pasienter med: Hypotensjon	2	359	RR: 1,78 (0,98 til 3,23)	-	-	-
Takykardi	1	60	RR: 2,56 (1,02-6,42)	-	-	-
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Forstoppelse	2	333	RR: 1,00 (0,35 til 2,83)	-	-	-
<i>Hormonelle bivirkninger</i> Prolaktinendring (ng/dl) Andel pasienter med ned-	1	562	-41,1 versus + 11,8, $p=0,001$	-	-	-

satt seksuell lyst	1	86	5 % versus 9 %, ns	-	-	-
<i>Frafall av enhver årsak</i>	5	537	RR: 0,99 (0,67 til 1,48)	-	-	-
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	4	438	RR: 1,31 (0,67 til 2,53)	-	-	-
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Funksjonell kapasitet, endringer i glukose og leverenzymmer, tardiv dyskinesi, QTC-påvirkning, munntørrehet, synsforstyrrelser og urinretensjon.			Langtid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, endringer i glukose, vekt og leverenzymmer, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall.		

Endring i kolesterolnivå var eneste utfallsmål som var rapportert i både kort- og langtidsstudier. Resultatene var sammenfallende.

## **Klozapin versus ziprasidon**

### ***Korttidsdata***

For denne sammenlikningen var det korttidsdata rapportert fra McDonagh rapport 2008, som rapporterer at det ikke var noen forskjell mellom gruppene for frafall på grunn av bivirkninger.

## **Olanzapin versus paliperidon**

### ***Korttidsdata***

For denne sammenlikningen var det korttidsdata rapportert fra McDonagh rapport 2008, som rapporterer at det ikke var noen forskjell mellom gruppene mht. symptomrespons og frafall pga. bivirkninger i begge gruppene.

## **Olanzapin versus quetiapin**

### ***Korttidsdata***

Resultatene for denne sammenlikningen kom fire studier med av varighet fra 24 til 26 uker. Kvaliteten var moderat i tre og ikke oppgitt i én studie. Det totale pasientantallet var 13481 + ikke oppgitt i en studie (99-10204). Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet og selvmordsforsøk, risiko for økning i kolesterol eller andel av pasientene med frafall av enhver årsak. Olanzapin ga signifikant høyere andel pasienter med vektøkning >7 % enn quetiapin.

### ***Langtidsdata***

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra syv studier med varighet fra ni måneder til tre år. Fire av studiene hadde moderat kvalitet, tre av studiene skulle iht. oversikten "tolkes med forsiktighet". Det totale pasientantallet var 9097 + ikke oppgitt for tre av studiene (673-3516). Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet, andel pasienter med parkinsonisme, tardiv dyskinesi, akatisi, hypotensjon, munntørrehet/forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst og frafall av enhver årsak eller pga.



bivirkninger. Olanzapin ga signifikant større økninger i konsentrasjonene av hhv. HbA1c, kolesterol og triglyserider, større vektøkning og større andel av pasientene med vektøkning >7% enn quetiapin. Olanzapin hadde signifikant lavere risiko for tilbakefall og lavere andel av pasientene med sykehusinnleggelse, frafall av enhver årsak, forlenget QTc-intervall og mindre reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen enn quetiapin.

Økningene i konsentrasjonene for HbA1c (målt i % HbA1c) var hhv. 0,40 (0,07) og 0,04 (0,08), for kolesterol (mg/dl) hhv. 9,4 (2,4) og 6,6 (2,4), for triglyserider (mg/dl) hhv. 40,5 (8,9) og 21,2 (9,2) for olanzapin og quetiapin. Vektøkning (lb) var 9,4 (0,9) for olanzapin og 1,1 (0,9) for quetiapin. Tilsvarende andel pasienter med >7% vektøkning var 92/336 for olanzapin og 49/337 for quetiapin,  $p=0009$ . Andel av pasientene med sykehusinnleggelse var oppgitt i to studier hhv. 8,6 og 16,1% i den ene og 33/336 og 68/337 i den andre. Andel pasienter med frafall av enhver årsak var 210/336 for olanzapin og 269/337 for quetiapin. Andel pasienter med forlenget QTc-intervall var 0/336 for olanzapin og 6/337 for quetiapin. Både olanzapin og quetiapin ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen hhv. -8,1 (1,4) og -10,6 (1,4) ng/dl.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Funksjonellkapasitet</i>						
Livskvalitet: Endring i skår	1	10204	O numerisk høyere enn Q, men ikke statistisk signifikant	1	Ikke oppgitt	"Ingen forskjell"
Tilbakefall	-	-	-	2	6248	HR: 0,46 (0,37 til 0,57), $p<0,00001$
Sykehusinnleggelse pga forverring av schizofrenien	-	-	-	1	673	RR: 0,55 (0,35 til 0,86)
Selvmondsforsøk	1	10204	"Ingen statistisk signifikant forskjell"	-	-	-
<i>Metabolske bivirkninger</i>						
Risiko for økning i kolesterol	1	3178	"Ingen forskjell"	1	2176	"Ingen forskjell"
Endring i:						
HbA1c	-	-	-	1	673	MD: 0,36 (0,35 til 0,37)
Kolesterol (mg/dl)	-	-	-	1	673	MD: 2,80 (2,44 til 3,16)
Triglyserider (mg/dl)	-	-	-	1	673	MD: 19,30 (17,93 til 20,67)
Vekt (lb)	-	-	-	1	673	MD: 8,30 (8,16 til 8,44)
Vekt (kg)	-	-	-	1	673	MD: 3,77 (3,71 til 3,84)
Andel pasienter med vektøkning>7 %	1	Ikke oppgitt	"Signifikant flere i O enn i Q gruppen"	1	673	RR: RR: 1,88 (1,29 til 2,75)
<i>Motoriske bivirkninger</i>						
Andel pasienter med SAS $\geq$ 1	-	-	-	1	673	RR: 1,92 (0,94 til 3,93)

AIMS $\geq$ 2	-	-	-	1	673	RR: 1,07 (0,64 til 1, 80)
BAS $\geq$ 3	-	-	-	1	673	RR: 0,94 (0,46 til 1,93)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i>						
Andel pasienter med: Hypotensjon	-	-	-	1	673	RR: 0,82 (0,50 til 1,35)
Forlenget QTc	-	-	-	1	673	0/336 versus 6/337 P=0,015
<i>Antikolinerge bivirkninger</i>						
Munntørrhet/forstoppelse/ urinretensjon	-	-	-	1	673	RR: 0,76 (0,55 til 1,06)
<i>Hormonelle bivirkninger</i>						
Prolaktinendringer	-	-	-	1	673	MD: 2,50 (2,29 til 2,71)
Gynekomasti/galaktoré	-	-	-	1	673	7/336 versus 6/337
Menstruasjonsforstyrrelser	-	-	-	1	673	RR: 2,23 (0,74 til 6,67)
Nedsatt seksuell lyst	-	-	-	1	673	RR: 1,32 (0,93 til 1,87)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	2	99+ ikke oppgitt	HR: 0,79 (0,44 til 1,42), p=0,43	2	673 + ikke oppgitt	HR: 0,97 (0,68 til 1,38), p=0,86
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	-	-	-	1	673	RR: 1,27 (0,85 til 1,90),
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Symptomrespons, tilbakefall, sykehusinnleggelse, endringer i glukose, lipider og leverenzymmer, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pgs bivirkninger.			Langtid: Symptomrespons og selvmordsadferd.		

Følgende utfall var målt både i kort- og langtidsstudier: Livskvalitet, risiko for økning i kolesterol, andel av pasientene med >7 % vektøkning og frafall av enhver årsak. Alle ga sammenfallende resultat i både kort- og langtidsstudier.

## Olanzapin versus risperidon

### **Korttidsdata**

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra seks studier med varighet fra fire uker til seks måneder. Fire av studiene hadde moderat kvalitet, en lav og en skulle iht. oversikten "tolkes med forsiktighet". Det totale pasientantalet var 15858 (28-10204). Studiene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, livskvalitet, selvmordsforsøk, risiko for økning i kolesterol, andel pasienter med vektøkning >7 %, parkinsonisme og med frafall av enhver årsak i begge gruppene. Olanzapin hadde signifikant mindre akatisi enn risperidon. Korttidsresultatet for symptomrespons kommer fra en studie med 28 pasienter og korttidsresultatene for motoriske bivirkninger kommer fra en studie med 42 pasienter, vi betrakter disse resultatene som usikre.

## Langtidsdata

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra åtte studier med varighet fra ett til tre år. Fire av studiene hadde moderat kvalitet, en lav, to skulle iht. oversikten ”tolkes med forsiktighet” og i en var ikke kvaliteten oppgitt. Det totale pasientantallet var 7033 + 3 studier hvor antallet ikke var oppgitt (677-3516). I studien med lav kvalitet var risperidon dosen lavere (1,7 mg) enn anbefalt dosering. Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, livskvalitet, sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien, parkinsonisme, andel av pasientene som tok ekstrapyramidale symptomer medisin, tardiv dyskinesi, dystoni, akatisi, hypotensjon, munntørret/forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst, endringer i libido eller frafall av enhver årsak. Olanzapin ga signifikant større økning av HbA1c, kolesterol, triglyserider og vekt (også andel med vektøkning >7 %) og høyere andel av pasientene med frafall pga. bivirkninger, enn risperidon. Olanzapin ga signifikant lavere risiko for tilbakefall, lavere andel pasienter med forlenget QTc-intervall og mindre påvirkning av prolaktinkonsentrasjonen enn risperidon.

Endringene i konsentrasjonene for HbA1c (målt i % HbA1c) var hhv. 0,40 (0,07) og 0,07 (0,08), for kolesterol (mg/dl) hhv. 9,4 (2,4) og - 1,3 (2,4), for triglyserider (mg/dl) hhv. 40,5 (8,9) og -2,4 (9,1) for olanzapin og risperidon. Vektøkning (lb) var 9,4 (0,9) for olanzapin og 0,8 (0,9) for risperidon. Tilsvarende andel pasienter med >7 % vektøkning var 92/336 for olanzapin og 42/341 for risperidon. Andelen med frafall pga. bivirkninger var hhv. 62/336 og 34/341 for olanzapin og risperidon. Andel pasienter med forlenget QTc-intervall var 0/336 for olanzapin og 7/341 for risperidon. Olanzapin ga reduksjon og risperidon økning i prolaktinkonsentrasjonen hhv. (-8,1 (1,4) og 13,8 (1,4) ng/dl. Endringene for motoriske bivirkninger var små og mulig ikke klinisk relevante.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Symptomrespons</i>						
PANSS total, endring i skår	1	28	MD: -3,00 (-7,14 til 1,14)	-	-	-
BPRS, endring i skår	-	-	-	1	66	ns
Kognitiv funksjon	-	-	-	1	42	P=0,004 i favør av olanzapin
<i>Funksjonellkapasitet</i>						
Livskvalitet, endring i skår:						
Overall psykososial funksjon	1	42	-0,7(0,31) versus -1,15 (0,22), p=0,24	-	-	-
EQ-5D	1	10204	O numerisk høyere enn R, men ikke statistisk signifikant	-	-	-
Skala ikke oppgitt	-	-	-	1	Ikke oppgitt	”Ingen forskjell”
Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire	-	-	-	1	Ikke oppgitt	”Ingen signifikante forskjeller”
Psychological wellbeing	-	-	-	1	66	O bedre enn R, p=0,002

and health satisfaction						
Tilbakefall	-	-	-	1	2732	"Ingen signifikante forskjeller"
	-	-	-	1	3516	HR for O /R: 0,769 (0,650 til 0,917)
Sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien	-	-	-	1	Ikke oppgitt	"O lavere risiko enn R"
	-	-	-	1	677	RR: 0,73 (0,46 til 1,17)
Selvmondsforsøk	1	10204	"Ingen statistisk signifikant forskjell"	-	-	-
<i>Metabolske bivirkninger</i>						
Risiko for økning i kolesterol	1	5300	"Ingen forskjell"	1	3855	"Ingen forskjell"
Endring i:						
HbA1c	-	-	-	1	677	MD: 0,33 (0,32 til 0,34)
Kolesterol (mg/dl)	-	-	-	1	677	MD: 0,70 (10,34 til 11,06)
Triglyserider (mg/dl)	-	-	-	1	677	MD: 38,10 (36,74 til 39,46)
Vekt (lb)	-	-	-	1	677	MD: 8,60 (8,46 til 8,74)
Vekt (kg)	-	-	-	1	66	2,8 versus 2,1 kg, ns
	-	-	-	1	677	MD: 3,9 (3,84 til 3,97)
Andel pasienter med vektøkning>7 %	2	284	RR: 1,66 (0,74 til 3,73)	1	677	RR: 2,22 (1,50 til 3,30)
<i>Motoriske bivirkninger</i>						
<u>Parkinsonisme</u> Endring i skår på SAS	1	42	0 (0,19) versus 0,4 (0,56), p=0,31	1	42	-1,43 versus +1,33, p=0,14
Andel pasienter med SAS≥1	-	-	-	1	677	RR: 1,01 (0,56 til 1,84)
Andel pasienter med endring i SAS	-	-	-	1	66	ns
<u>Tardiv dyskinesi</u> Andel pasienter med AIMS≥2	-	-	-	1	677	RR: 0,85 (0,52 til 1,40)
Endring i AIMS	-	-	-	1	66	ns
	-	-	-	1	42	-0,57 versus +0,19, p=0,12, ns
<u>Akatisi</u> Endring i BAS	1	42	-0,10(0,15) versus 0,6 (0,20), p<0,05	-	-	-
Andel pasienter med BAS≥3	-	-	-	1	677	RR: 0,76 (0,38 til 1,51)

<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i>						
Andel pasienter med: Hypotensjon	-	-	-	1	677	RR: 0,85 (0,52 til 1,40)
Forlenget QTc	-	-	-	1	677	0/336 versus 7/341, p=0,009
<i>Antikolinerge bivirkninger</i>						
Munntørhet/forstoppelse/urinretensjon	-	-	-	1	677	RR: 0,95 (0,68 til 1,34)
<i>Hormonelle bivirkninger</i>						
Prolaktinendringer	-	-	-	1	677	MD: -21,90 (-22,11 til -21,69)
Gynekomasti/galaktoré	-	-	-	1	677	RR: 0,51 (0,20 til 1,27)
Menstruasjonsforstyrrelser	-	-	-	1	677	RR: 0,70 (0,31 til 1,60)
Nedsatt seksuell lyst	-	-	-	1	677	RR: 1,01 (0,73 til 1,41)
Endringer i libido	-	-	-	1	66	Større endring for O enn for R, ns
<i>Frafall av enhver årsak</i>	2	99+ ikke oppgitt	HR: 0,98 (0,53 til 1,81), p=0,96	3	742+ ikke oppgitt	HR: 0,85 (0,68 til 1,05), p=0,13
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	-	-	-	2	742	HR: 1,72 (1,03 til 2,88), p=0,04
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Tilbakefall, sykehusinnleggelse, endringer i glukose og leverenzymmer, tardiv dyskinesi, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pgs bivirkninger.			Langtid: Selvmordsadferd og endring i leverenzymmer.		

Følgende utfall var målt både i kort- og langtidsstudier: Risiko for økning i kolesterol, andel av pasientene med >7 % vektøkning og frafall av enhver årsak. Resultatene for kolesterol og frafall var sammenfallende både i kort- og langtidsstudier.

## **Olanzapin versus ziprasidon**

### ***Korttidsdata***

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra en studie av seks måneders varighet og moderat kvalitet. Pasientantallet var ikke oppgitt i oversikten. Imidlertid var studien godt beskrevet i oversikten, og studien bygde på pasientmaterialet fra pasientene i 18 måneders studien beskrevet tidligere. Studien viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene i frafall av enhver årsak og frafall på grunn av bivirkninger. Olanzapin ga signifikant større vektøkning enn ziprasidon.

### ***Langtidsdata***

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra fire studier med varighet fra 28 uker til 18 måneder. Tre av studiene hadde moderat kvalitet og én skulle iht. oversikten

tolkes med forsiktighet. I oversikten ble antall deltakere bare oppgitt for én av studiene (521). Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet, andel pasienter med parkinsonisme, tardiv dyskinesi, akatysi, hypotensjon, forlenget QTc-intervall, munntørrethet/forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst og frafall av enhver årsak eller pga. bivirkninger. Olanzapin ga signifikant større økninger i HbA1c, kolesterol, triglyserider og vekt enn ziprasidon. Olanzapin ga signifikant lavere andel pasienter med sykehusinnleggelse og signifikant større reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen enn ziprasidon.

Endringene i konsentrasjonene for HbA1c (målt i % HbA1c) var hhv. 0,40 (0,07) og 0,11 (0,09), for kolesterol (mg/dl) hhv. 9,4 (2,4) og -8,2 (3,2), for triglyserider (mg/dl) hhv. 40,5 (8,9) og -16,5 (12,2) for olanzapin og ziprasidon. Vektøkning (lb) var 9,4 (0,9) for olanzapin og -1,6 (1,1) for ziprasidon. Tilsvarende andel pasienter med >7 % vektøkning var 92/336 for olanzapin og 12/185 for ziprasidon. Andel pasienter med sykehusinnleggelse var 33/336 for olanzapin og 33/185 for ziprasidon. Både olanzapin og ziprasidon ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen hhv. (-8,1 (1,4) og -5,6 (1,9)).

For påvirkning av QTc-intervall var det små andeler i begge gruppene.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Funksjonellkapasitet</i>						
Livskvalitet, endring i skår:	-	-	-	1	Ikke oppgitt	"Ingen forskjell"
	-	-	-	1	Ikke oppgitt	"Ingen forskjell"
Sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien	-	-	-	1	521	RR: 0,55 (0,33 til 0,92)
<i>Metabolske bivirkninger</i>						
Endring i: HbA1c	-	-	-	1	421	MD:0,29 (0,28 til 0,30).
Kolesterol (mg/dl)	-	-	-	1	421	MD: 17,60 (17,07 til 18,13)
Triglyserider (mg/dl)	-	-	-	1	421	MD: 57,00 (55,00 til 59,00)
Vektøkning	2	421 + ikke oppgitt	RR: 3,38 (1,79 til 6,39)	-	-	-
Vekt (lb)	-	-	-	1	421	MD: 11,00 (10,81 til 11,19).
Vekt (kg)	-	-	-	1	Ikke oppgitt	3,06 (6,87) kg versus -1,12 (4,70) kg, signifikant større for O.
Andel pasienter med vektøkning>7 %	-	-	-	1	421	RR: 4,22 (2,25 til 7,91)

<i>Motoriske bivirkninger</i> Andel pasienter med SAS $\geq$ 1	-	-	-	1	421	RR: 2,11 (0,84 til 5,28)
AIMS $\geq$ 2	-	-	-	1	421	RR: 0,98 (0,53 til 1,79)
BAS $\geq$ 3	-	-	-	1	421	RR: 0,59 (0,28 til 1,25)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Andel pasienter med: Hypotensjon	-	-	-	1	421	RR: 0,71 (0,41 til 1,25)
Forlenget QTc	-	-	-	1	421	0/336 versus 2/185, p=0,058
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Munntørret/forstoppelse/ urinretensjon	-	-	-	1	421	RR:1,18 (0,76 til 1,81)
<i>Hormonelle bivirkninger</i> Prolaktinendringer	-	-	-	1	421	MD: -2,50 (-2,81 til -2,19)
Gynekomasti/galaktoré	-	-	-	1	421	RR: 0,64 (0,21 til 1,94)
Menstruasjonsforstyrrelser	-	-	-	1	421	RR: 0,76 (0,29 til 2,01)
Nedsatt seksuell lyst	-	-	-	1	421	RR: 1,41 (0,92 til 2,17)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	ikke oppgitt	RR: 0,87 (0,43 til 1,75)	1	421	RR: 0,80 (0,60 til 1,05)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	-	-	-	1	421	RR 1,22 (0,75 til 1,97)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, endringer i glukose, lipider, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pgs bivirkninger.			Langtid: Symptomrespons, tilbakefall, selvmordsadferd, endring i leverenzymmer, forsøk og endring i leverenzymmer.		

Frafall av enhver årsak var det eneste utfallet som var rapportert både i kort- og langtidsstudier. Resultatene var sammenfallende.

## Quetiapin versus risperidon

### **Korttidsdata**

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra seks studier med varighet fra åtte uker til seks måneder. Fire av studiene hadde moderat kvalitet og to lav kvalitet. Det totale pasientantallet var 3383 + ikke oppgitt for tre av studiene (99-2608). Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. symptomrespons, risiko for økning i kolesterol og lik andel av pasientene med vektøkning >7 %, frafall av enhver årsak eller pga. bivirkninger. Quetiapin ga signifikant høyere andel pasienter med munntørret enn risperidon. Quetiapin ga signifikant lavere andel av pasientene med ekstrapyramidale symptomer, mindre påvirkning av prolaktinkonsentrasjonen og lavere andel pasienter med seksuelle bivirkninger enn risperidon.

Prosentandelen av pasientene med munntørret var 12,1 % for quetiapin og 5,1 % for risperidon. Andel av pasienter med ekstrapyramidale symptomer var hhv. 43/338 versus 73/335 for quetiapin versus risperidon. Andel pasienter med seksuelle bivirk-

ninger var 2 (0,6 %) for quetiapin og 15 (4,5 %) for risperidon. Quetiapin ga reduksjon og risperidon ga økning i prolaktinkonsentrasjonen, hhv. -11,5 versus 35,5 ng/dl.

### **Langtidsdata**

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra fire studier med varighet fra 9 til 18 måneder og av moderat kvalitet. Antall deltakere ble bare oppgitt for to av de fire studiene: 678 og 1959. Studiene viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet, sykehusinnleggelser, >7 % vektøkning, parkinsonisme, tardiv dyskinesi, akatisi, hypotensjon, forlenget QTc-intervall, munntørret/forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/galaktoré, nedsatt seksuell lyst, frafall av enhver årsak eller pga. bivirkninger. Quetiapin ga signifikant større økninger i kolesterol og triglyserider enn risperidon. Quetiapin ga signifikant mindre påvirkning av HbA1c og prolaktinkonsentrasjonen og lavere andel pasienter med menstruasjonsforstyrrelser enn risperidon. Quetiapin ga reduksjon og risperidon økning i prolaktinkonsentrasjonen.

Endringene i HbA1c (%) var 0,04 (0,8) versus 0,07 (0,08) for quetiapin versus risperidon. Selv om det var statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i HbA1c var gjennomsnittlig endringen fra baseline til studieslutt imidlertid liten for begge gruppene og antagelig ikke klinisk relevant. For kolesterol (mg/dl) var endringene hhv. 6,6 (2,4) og -1,3 (2,4) og for triglyserider (mg/dl) hhv. 21,2 (9,2) og -2,4 (9,1) for quetiapin og risperidon. Andel av pasientene med menstruasjonsforstyrrelser var 5/88 for quetiapin og 16/89 for risperidon. Quetiapin ga reduksjon og risperidon økning i prolaktinkonsentrasjonen hhv. -10,6 (1,4) og 13,8 (1,4) ng/dl.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Symptomrespons</i> PANSS total: Endring i skår	1	676	Q=R, p ikke oppgitt	-	-	-
Andel pasienter med ≥40% bedring i skår	1	676	Q=R, p ikke oppgitt	-	-	-
<i>Funksjonellkapasitet</i> Livskvalitet: Endring i skår	-	-	-	1	Ikke oppgitt	"Ingen forskjell"
Sykehusinnleggelse	-	-	-	1	678	RR: 1,35 (0,91 til 2,00)
<i>Metabolske bivirkninger</i> Risiko for økning i kolesterol	1	2608	"Ingen forskjell"	1	1959	"Ingen forskjell"
Endringer i: HbA1c	-	-	-	1	678	MD: -0,03 (-0,04 til -0,02)
Kolesterol (mg/dl)	-	-	-	1	678	MD: 5,30 (4,94 til 5,66)
Tiglyserider (mg/dl)	-	-	-	1	678	MD: 18,80 (17,42 til 20,18)
Vekt (lb)	-	-	-	1	678	MD: 0,30 (0,16-0,44)



Andel pasienter med vektøkning >7 %	1	676	RR: 1,00 (0,61 til 1,64)	1	678	RR: 1,18 (0,76-1,84),
<i>Motoriske bivirkninger</i> EPS: Andel pasienter med	1	676	RR: 0,58 (0,39 til 0,88 )	-	-	-
Andel pasienter med SAS ≥1	-	-	-	1	678	RR: 0,53 (0,26 til 1,08)
AIMS ≥2	-	-	-	1	678	RR: 0,80 (0,48 til 1,32)
BAS ≥3	-	-	-	1	678	RR: 0,81 (0,41 til 1,59)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i> Andel pasienter med: Hypotensjon Forlenget QTc	-	-	-	1	678	RR: 1,04 (0,64 til 1,67)
	-	-	-	1	678	RR: 0,87 (0,29 til 2,61)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i> Munntørrhet	1	676	RR: 2,39 (1,33 til 4,29)	-	-	-
Munntørrhet /forstoppelse/ urinretensjon	-	-	-	1	678	RR: 1,26 (0,91-1,75)
<i>Hormonelle bivirkninger</i> Prolaktinendringer (ng/dl)	1	676	-11,5 versus +35,5 p<0,001	1	678	MD: -24,40 (-24,61 til -24,19)
Andel pasienter med: Gynekomasti/galaktoré	-	-	-	1	678	RR: 0,43 (0,16 til 1,14)
Menstruasjonsforstyrrelser	-	-	-	1	678	RR: 0,32 (0,11 til 0,90),
Nedsatt seksuell lyst/seksuelle bivirkninger	1	676	RR: 0,13 (0,03 til 0,51)	1	678	RR: 0,77 (0,54 til 1,09)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	2	99 + ikke oppgitt	HR: 1,25 (0,69 til 2,25), p=0,46	2	678 + ikke oppgitt	HR: 0,99 (0,66 til 1,48), p=0,95
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	1	676	RR: 0,86 (0,46 til 1,60)	1	678	RR: 1,46 (0,92 til 2,32)
<i>Ikke målte utfall</i>	Funksjonell kapasitet, endringer i glukose og leverenzymmer og kardiovaskulære bivirkninger.			Symptomresolpsns, tilbakefall og selvmordsadferd.		

Følgende utfall var målt både i kort- og langtidsstudier: Risiko for økning i kolesterol, andel av pasientene med >7 % vektøkning, ekstrapyramidale symptomer, endring i prolaktin, seksuelle bivirkninger og frafall. Alle, bortsett fra andel pasienter ekstrapyramidale symptomer og seksuelle bivirkninger ga sammenfallende resultat i kort- og langtidsstudiene.

## Quetiapin versus ziprasidon

### Korttidsdata

Resultatene fra denne sammenlikningen kom fra en seks måneders studie av moderat kvalitet. Antall studiedeltakere var ikke oppgitt i oversikten. Imidlertid var studien godt beskrevet. Studien viste ikke signifikante forskjeller mellom gruppene i frafall av enhver årsak.

## Langtidsdata

Resultatene fra denne sammenlikningen kom fra to studier med varighet av 12 og 18 måneder. Begge studiene hadde moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 522 + ikke oppgitt. Studiene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet og andel pasienter med sykehusinnleggelse, andel pasienter med parkinsonisme, tardiv dyskinesi, akatisi, hypotensjon og forlenget QTc-intervall, gynekomasti/galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst, frafall av enhver årsak eller pga. bivirkninger. Quetiapin ga signifikant større økninger i kolesterol, triglyserider og vekt (også andel med >7 % vektøkning), høyere andel pasienter med munntørrhet/forstoppelse/urinretensjon enn ziprasidon. Quetiapin ga signifikant mindre økning i HbA1c og større reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen enn ziprasidon.

Endring i HbA1c var hhv. 0,04 (0,08) versus 0,11 (0,09) %. Selv om det var statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i HbA1c var gjennomsnittlig endring fra baseline til studieslutt imidlertid liten for begge gruppene og antagelig ikke klinisk relevant. Endringene for kolesterol var 6,6 (2,4) versus -8,2 (3,2) mg/dl for quetiapin versus ziprasidon. For triglyserider hhv. 21,2 (9,2) versus -16,5 (12,2) mg/dl. Endringer i vekt i lb hhv. 1,1 (0,9) vs -1,6 (1,1), tilsvarende andel pasienter med vektøkning >7 %: 49/337 versus 12/185 for quetiapin versus ziprasidon. Andel av pasientene med munntørrhet/forstoppelse/urinretensjon var 105/337 for quetiapin og 37/185 for ziprasidon. Både quetiapin og ziprasidon ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen, hhv. -10,6 (1,4) og -5,6 (1,9).

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Funksjonellkapasitet</i>						
Livskvalitet: Endring i skår	-	-	-	1	Ikke oppgitt	"Ingen forskjell"
Sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien	-	-	-	1	522	RR: 1,13 (0,72 til 1,78)
<i>Metabolske bivirkninger</i>						
Endring i:						
HbA1c	-	-	-	1	522	MD: -0,07 (-0,09 til -0,05)
Kolesterol (mg/dl)	-	-	-	1	522	MD: 14,80 (4,27 til 15,33)
Triglyserider (mg/dl)	-	-	-	1	522	MD: 37,70 (35,69 til 39,71)
Vekt (lb)	-	-	-	1	522	MD: 2,70 (2,51 til 2,89)
Andel pasienter med vektøkning >7 %	-	-	-	2	522+ ikke oppgitt	RR 2,22 (1,43-3,44)
<i>Motoriske bivirkninger</i>						
Andel pasienter med SAS ≥ 1	-	-	-	1	522	RR: 1,10 (0,41 til 2,97)
AIMS ≥ 2	-	-	-	1	522	RR: 0,91 (0,50 til 1,69)

BAS $\geq$ 3	-	-	-	1	1	RR: 0,63 (0,30 til 1,31)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i>						
Andel pasienter med: Hypotensjon	-	-	-	1	522	RR: 0,87 (0,51 til 1,49)
Forlenget QTc	-	-	-	1	522	RR: 1,65 (0,33 til 8,24)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i>						
Munntørhet/forstoppelse/ urinretensjon	-	-	-	1	522	RR:1,56 (1,03 til 2,36)
<i>Hormonelle bivirkninger</i>						
Prolaktinendringer	-	-	-	1	522	MD:-5,00 (-5,31 til -4,69)
Gynekomasti/galaktoré	-	-	-	1	522	RR: 0,55 (0,17 til 1,73)
Menstruasjonsforstyrrelser	-	-	-	1	522	RR: 0,34 (0,11 til 1,10)
Nedsatt seksuell lyst	-	-	-	1	522	RR:1,08 (0,69 til 1,69)
<i>Frafall av enhver årsak</i>	1	Ikke oppgitt	RR: 1,09 (0,56 til 2,14)	1	522	RR: 1,02 (0,78 til 1,33)
<i>Frafall pga. bivirkninger</i>	-	-	-	1	522	RR: 0,96 (0,58 til 1,58)
<i>Ikke målte utfall</i>	Korttid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, metabolske, motoriske, kardiovaskulære, antikolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pga. bivirkninger.			Langtid: Symptomrespons, tilbakefall og selvmordsadferd.		

Frafall av enhver årsak var det eneste utfallet som var rapportert både i kort- og langtidsstudier. Resultatene var sammenfallende.

## Risperidon versus ziprasidon

### **Korttidsdata**

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra en seks måneders studie av moderat kvalitet. Pasientantallet var ikke oppgitt. Imidlertid var studien godt beskrevet i oversikten, og studien bygget på pasientmaterialet fra pasientene i 18 måneders studien beskrevet tidligere. Studien viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene i frafall av enhver årsak.

### **Langtidsdata**

Resultatene for denne sammenlikningen kom fra to studier av 12 og 18 måneders varighet. Begge hadde moderat kvalitet. Det totale pasientantallet var 526 + ikke oppgitt. Studiene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene mht. livskvalitet og andel pasienter med sykehusinnleggelse, andel pasienter med >7 % vektøkning, andel pasienter med parkinsonisme, tardiv dyskinesi, akatisi, hypotensjon, forlenget QTc-intervall, munntørhet/forstoppelse/urinretensjon, gynekomasti/galaktoré, menstruasjonsforstyrrelser, nedsatt seksuell lyst, frafall av enhver årsak og pga. bivirkninger i begge gruppene. Risperidon ga signifikant større økning i vekt (ziprasidon ga reduksjon) og prolaktinkonsentrasjonen enn ziprasidon (ziprasi-

don ga reduksjon). Risperidon ga signifikant mindre økning i HbA1c og signifikant mindre reduksjon i kolesterol og triglyserider enn ziprasidon. Endringene for HbA1c var 0,07 (0,08) versus 0,11 (0,09) % for risperidon versus ziprasidon. Selv om det var statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i HbA1c var gjennomsnittlig endringen fra baseline til studieslutt imidlertid liten for begge gruppene og antagelig ikke klinisk relevant. For kolesterol var endringene hhv. -1,3 (2,4) versus -8,2 (3,2) og for triglyserider hhv. -2,4 (9,1) versus -16,5 (12,2) for risperidon versus ziprasidon. Endringene i vekt var 0,8 (0,9) versus -1,6 (1,1) for risperidon versus ziprasidon. Risperidon ga økning og ziprasidon ga reduksjon i prolaktinkoncentrasjonen hhv. 13,8 (1,4) og -5,6 (1,9) ng/dl.

Utfall	Korttid			Langtid		
	Studier	N	Resultater	Studier	N	Resultater
<i>Funksjonellkapasitet</i>						
Livskvalitet: Endring i skår	-	-	-	1	Ikke oppgitt	"Ingen forskjell"
Sykehusinnleggelse pga. forverring av schizofrenien	-	-	-	1	526	RR: 0,84 (0,52 til 1,35)
<i>Metabolske bivirkninger</i>						
Endring i: HbA1c	-	-	-	1	526	MD: -0,04 (-0,06 til -0,02)
Kolesterol (mg/dl)	-	-	-	1	526	MD: 6,90 (6,37 til 7,43)
Triglyserider (mg/dl)	-	-	-	1	526	MD: 14,10 (12,09 til 16,11)
Vekt (lb)	-	-	-	1	526	MD: 2,40 (2,21 til 2,59)
Andel pasienter med vektøkning > 7 %	-	-	-	1	526	RR: 1,90 (0,98 til 3,70)
<i>Motoriske bivirkninger</i>						
<i>Motoriske bivirkninger</i> Andel pasienter med SAS ≥ 1	-	-	-	1	526	RR: 2,08 (0,83 til 5,20)
AIMS ≥ 2	-	-	-	1	526	RR: 1,15 (0,64 til 2,06)
BAS ≥ 2	-	-	-	1	526	RR: 0,78 (0,38 til 1,57)
<i>Kardiovaskulære bivirkninger</i>						
Andel pasienter med: Hypotensjon	-	-	-	1	526	RR: 0,84 (0,49 til 1,44)
Forlenget QTc	-	-	-	1	526	RR: 1,90 (0,39 til 9,23)
<i>Antikolinerge bivirkninger</i>						
Munntørhet/forstoppelse/ urinretensjon	-	-	-	1	526	RR: 1,23 (0,80 til 1,89)
<i>Hormonelle bivirkninger</i>						
Prolaktinendringer	-	-	-	1	526	MD: 19,40 (19,09 til 19,71)
Gynekomasti/galaktoré	-	-	-	1	526	RR: 1,27 (0,48-3,35),
Menstruasjonsforstyrrelser	-	-	-	1	526	RR: 1,08 (0,43 til 2,70)

Nedsatt seksuell lyst	-	-	-	1	526	RR: 1,43 (0,93 til 2,20)
Frafall av enhver årsak	1	Ikke oppgitt	RR: 0,83 (0,41 til 1,68) p= 0,605	1	526	RR: 0,92 (0,70 til 1,20)
Frafall pga. bivirkninger	-	-	-	1	526	RR: 0,66 (0,39 til 1,12)
Ikke målte utfall	Korttid: Symptomrespons, funksjonell kapasitet, metabolske, motoriske, kardiovaskulære, anti-kolinerge og hormonelle bivirkninger samt frafall pga. bivirkninger.			Langtid: Symptomrespons, tilbakefall og selvmordsadferd.		

Frafall av enhver årsak var det eneste utfallet som var rapportert både i kort- og langtidsstudier. Resultatene var sammenfallende.

For flere detaljer om studiene se vedlegg 3.

---

## OPPSUMMERING AV RESULTATENE: NYTTE/RISIKO EVALUERING

---

### Første versus annengenerasjons antipsykotika

For lettere å kunne danne et bilde av likhetene og forskjellene betrakter vi sammenlikningene på følgende måter:

1. Ingen forskjeller hverken i effekt eller bivirkninger
2. Forskjell i effekt, men ikke i bivirkninger
3. Forskjell i både effekt og bivirkninger
4. Ingen forskjell i effekt, men forskjell i bivirkninger

Dette har vi samlet i tabell 5. Vi omtaler her kun forskjeller. Det kan være at de omtalte sammenlikningene også hadde en eller flere type bivirkninger hvor det var mulig at det var omtrent lik respons. Der forskjell i effekt er basert på funksjonell kapasitet, kan det være at ett eller flere av utfallene er mulig omtrent like (jfr beskrivelsen av de enkelte sammenlikningene).

Vi oppgir kort- og langtidsdata separat.

Tabell 5. Effekt/bivirkningsforholdet for første-vs annengenerasjons antipsykotika

Ingen forskjeller i hverken effekt eller bivirkninger	Forskjell i effekt, men ikke i bivirkninger	Forskjell i både effekt og bivirkninger	Ingen forskjell i effekt, men forskjell i bivirkninger
Flupentixol versus amisulprid (K) Haloperidol versus amisulprid (K) Perfenazin versus aripiprazol (K)	Ingen	Haloperidol versus amisulprid (L)	Haloperidol versus aripiprazol (L) Haloperidol versus klozapin (L) Haloperidol versus olanzapin (K) Haloperidol versus sertindol (K) Haloperidol versus ziprasidon (L) Perfenazin versus olanzapin (L) Perfenazin versus quetiapin (L) Perfenazin versus risperidon (L) Perfenazin versus ziprasidon (L)

K=korttidsdata. L= langtidsdata.

### *Ingen forskjeller i hverken effekt eller bivirkninger*

Det var tre korttidssammenlikninger hvor det ikke er noen forskjeller i hverken effekt eller bivirkninger: Flupentixol versus amisulprid, haloperidol versus amisulprid og perfenazin versus aripiprazol. Haloperidol versus amisulprid var også undersøkt i langtidsstudier og viste da at det var forskjell både i effekt og bivirkninger.

### *Forskjeller i effekt, men ikke i bivirkninger*

Det var ingen sammenlikninger som kun viste forskjell i effekt.

### *Forskjeller i både effekt og bivirkninger*

En sammenlikning: Haloperidol ga signifikant dårligere symptomrespons, livskvalitet og lavere andel med vektøkning, og signifikant høyere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn amisulprid i langtidsstudier. Dette var forskjellig fra korttidsdata som viste mulig omtrent lik respons for symptomrespons og bivirkninger.

### *Ingen forskjell i effekt, men forskjeller i bivirkninger*

Ti sammenlikninger viste ingen forskjell i effekt, men forskjell i bivirkninger (tabell 6). Tabellen viser kun der det er forskjeller i bivirkninger, og de aktuelle sammenlikningene kan ha en eller flere andre type bivirkninger som ga omtrent lik respons (jfr teksten foran hvor de enkelte sammenlikningene er beskrevet i mer detaljert).

Tabell 6. Sammenlikninger hvor det er ingen forskjell i effekt, men en eller flere forskjeller i bivirkninger

Sammenlikning	Type bivirkning hvor det var forskjell mellom gruppene og størrelse på endringene
Haloperidol versus aripiprazol (L)	H↑EPS enn Ar. Andel pasienter med: 30 % versus 10 %, $p<0,001$
Haloperidol versus klozapin (L)	H↑Parkinsonisme enn K. Endringer i skår: 4,0 versus 2,6, $p<0,001$ H↑tardiv dyskinesi enn K. Endringer i skår: 5,2 versus 3,6, $p<0,005$ (skalaer og SD ikke oppgitt)
Haloperidol versus olanzapin (K)	H↑EPS enn O. Andel av pasientene med EPS: 13,6 versus 1,2 %. H↓vektøkning enn O: "En lett reduksjon i vekt versus vektøkning assosiert med økt olanzapindose". H↓ALT enn O. Andel pasienter med endring: 1,2 versus 9,3 %, $p=0,028$
Haloperidol versus sertindol (K)	H↑EPS <sup>1</sup> enn S. Andel pasienter med EPS: 12/125 versus 4/127 <sup>1</sup>
Haloperidol versus ziprasidon (L)	H↑bevegelsesforstyrrelser enn Z. Andel av pasientene med bevegelsesforstyrrelser: 41 versus 15 %, $p<0,001$
Perfenazin versus olanzapin (L)	P↑tardiv dyskinesi enn O. Andel med: 41/261 versus 32/336 , $p=0,044$ P↓HbA1c enn O. Endring i HbA1c målt i %: 0,09 (0,09) versus 0,40 (0,07) P↓kolesterol enn O. Endring i mg/dl: 1,5 (2,7) versus 9,4 (2,4) P↓triglyserider enn O. Endring i mg/dl: 9,2 (10,1) versus 40,5 (8,9) P↓vekt enn O. Endring i lb: -2,0 (1,1) versus 9,4 (0,9). Andel pasienter med >7 % vektøkning: 29/261 og 92/336 P↓reduksjon i prolaktin enn O. Endringer i ng/dl: -1,2 (1,6) versus -8,1 (1,4)
Perfenazin versus quetiapin (L)	P↑tardiv dyskinesi enn quetiapin. Andel med: 41/261 versus 30/337 , $p=0,024$ P↓Kolesterol enn Q. Endring i mg/dl: 1,5 (2,7) versus 6,6 (2,4) P↓triglyserider enn Q. Endring i mg/dl: 9,2 (10,1) versus 21,2 (9,2) P↓vekt enn Q. Endring i lb: -2,0 (1,1) versus 1,1 (0,9). Andel pasienter med >7 % vektøkning: 29/261 og 49/337. P↓reduksjon i prolaktin enn Q. Endringer i ng/dl: -1,2 (1,6) versus -10,6 (1,4)
Perfenazin versus risperidon (L)	P↑kolesterol enn R. Endringer i mg/dl: 1,5 (2,7) versus -1,3 (2,4) P↑triglyserider enn R. Endringer i mg/dl: 9,2 (10,1) versus -2,4 (9,1) P↓vekt enn R. Endring i lb: -2,0 (1,1) versus 0,8 (0,9). Andel pasienter med >7 % vektøkning: 29/261 og 42/341 P ga reduksjon i prolaktin, R ga økning. Endring i ng/dl: -1,2 (1,6) versus 13,8 (1,4)
Perfenazin versus ziprasidon (L)	P↑kolesterol enn Z. Endringer i mg/dl: 1,5 (2,7) versus -8,2 (3,2), P↑triglyserider enn Z Endringer i mg/dl: 9,2 (10,1) versus -16,5 (12,2), P↓reduksjon i prolaktin enn Z. Endring i ng/dl: -1,2 (1,6) versus -5,6 (1,9)

K=korttidsdata. L= langtidsdata. 1 doseavhengig for sertindol

For sammenlikningene haloperidol versus hhv. aripiprazol, klozapin og ziprasidon i langtidsstudier, og versus sertindol i en korttidsstudie var det kun en type bivirkning som slo ut forskjellig. I alle tilfellene ga haloperidol (førstegenerasjons antipsykotika) størst utslag mht. motoriske bivirkninger. Resultatene fra langtidsstudiene kunne ikke sjekkes for konsistens i korttidsstudier, da det ikke var rapportert motoriske bivirkninger i korttidsstudier for disse sammenlikningene. For haloperidol versus sertindol var det ingen forskjell i motoriske bivirkninger i langtidsstudien.

For de andre sammenlikningene var bildet noe mer nyansert, da det her var ulike bivirkninger som slo ut forskjellig vei:

Haloperidol ga signifikant høyere pasientandel med motoriske bivirkninger, men signifiant mindre leverpåvirkning og vektendring enn olanzapin i korttidsstudier.

Perfenazin ga signifikant høyere pasientandel med tardiv dyskinesi (begge sammenlikningene viste imidlertid ingen signifikante forskjeller mht. ekstrapyramidale symptomer og akatisi), og signifikant lavere utslag mht. metabolske bivirkninger enn hhv. olanzapin og quetiapin. Både perfenazin, olanzapin og quetiapin ga reduksjon i prolaktin, perfenazin ga mindre reduksjon enn olanzapin og quetiapin.

Perfenazin ga signifikant større utslag mht. metabolske bivirkninger enn hhv. risperidon og ziprasidon. Perfenazin og ziprasidon ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen (perfenazin minst reduksjon) mens risperidon ga økning.

Vi har ikke kunnet vurdere forholdet mellom effekt/bivirkninger for følgende sammenlikninger:

Korttidsstudier: Flupentixol versus olanzapin (kun frafall), haloperidol versus klozapin (mangler bivirkninger), haloperidol versus quetiapin (usikre effektdata).

Langtidstudier: Haloperidol versus olanzapin (kun frafall), haloperidol versus risperidon (usikre bivirkningsdata).

Dette skyldes at det i disse tilfellene ikke var rapportert både effekt og bivirkninger.

### **Annen-vs annengenerasjons antipsykotika**

Tilsvarende som for første-vs annengenerasjons antipsykotika betrakter vi sammenlikningene på følgende måter:

1. Ingen forskjeller hverken i effekt eller bivirkninger
2. Forskjell i effekt, men ikke i bivirkninger
3. Forskjell i både effekt og bivirkninger
4. Ingen forskjell i effekt, men forskjell i bivirkninger

Dette har vi samlet i tabell 7. Vi oppgir kort-og langtidsdata separat.



Vi omtaler forskjeller. Det kan være at de omtalte sammenlikningene også hadde en eller flere type bivirkninger hvor det var mulig at det var omtrent lik respons. Der forskjell i effekt er basert på funksjonell kapasitet, kan det være at ett eller flere av utfallene er mulig omtrent like (jfr beskrivelsen av de enkelte sammenlikningene).

**Tabell 7.** Effekt/bivirkningsforholdet for annen-vs annengenerasjons antipsykotika

Ingen forskjeller i hverken effekt eller bivirkninger	Forskjell i effekt, men ikke i bivirkninger	Forskjell i både effekt og bivirkninger	Ingen forskjell i effekt, men forskjell i bivirkninger
Amisulprid versus olanzapin (K) Amisulprid versus risperidon (K)	Ingen	Olanzapin versus quetiapin (L) Olanzapin versus ziprasidon (L)	Aripiprazol versus olanzapin (K) Klozapin versus olanzapin (K) Klozapin versus risperidon (K) Olanzapin versus quetiapin (K) Olanzapin versus risperidon (L <sup>1</sup> ) Quetiapin versus risperidon (K+L) Quetiapin versus ziprasidon (L) Risperidon versus ziprasidon (L)

K=korttidsdata. L= langtidsdata. 1 Der det var forskjell i resultat for symptomrespons og funksjonell kapasitet vektet vi symptomrespons høyest.

#### *Ingen forskjeller i hverken effekt eller bivirkninger*

To sammenlikninger viste ingen forskjell i verken effekt eller bivirkninger:

Korttidsdata for amisulprid versus hhv. olanzapin og risperidon. For disse sammenlikningene var det ikke rapportert langtidsdata.

#### *Forskjeller i effekt, men ikke i bivirkninger*

Det var ingen sammenlikninger av denne typen.

#### *Forskjeller i både effekt og bivirkninger*

To langtidssammenlikninger hadde forskjeller både i effekt og bivirkninger:

Olanzapin ga signifikant større økninger i konsentrasjonene av HbA1c, kolesterol og triglyserider, større vektøkning og andel av pasientene med vektøkning >7 % enn quetiapin. Olanzapin ga signifikant lavere risiko for tilbakefall og lavere andel av pasientene med sykehusinnleggelse, forlenget QTc-intervall og mindre reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen enn quetiapin.

Av disse utfallene var det bare kolesterol og andel pasienter med vektøkning som også hadde korttidsdata og som kunne sjekkes for konsistens. Kolesterol viste ingen forskjell mellom gruppene ved korttid. Andel av pasientene med vektøkning >7 % var imidlertid høyere for olanzapin enn for quetiapin også i korttidstudiene.

Olanzapin ga signifikant større økninger i HbA1c, kolesterol, triglyserider og vekt enn ziprasidon. Olanzapin ga signifikant lavere andel pasienter med sykehusinnleggelse og signifikant større reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen enn ziprasidon.

Av disse utfallene var det bare vekt som også hadde korttidsdata. Olanzapin ga signifikant større vektøkning enn ziprasidon i både kort- og langtidsstudier.

### Ingen forskjell i effekt, men forskjeller i bivirkninger

Åtte sammenlikninger hadde ingen forskjell i effekt, men forskjeller i bivirkninger (tabell 8). Tabellen viser kun der det er forskjeller i bivirkninger, og de aktuelle sammenlikningene kan ha en eller flere andre type bivirkninger som ga omtrent lik respons (jfr teksten foran hvor de enkelte sammenlikningene er beskrevet i mer detaljert).

Tabell 8. Sammenlikninger hvor det er ingen forskjell i effekt, men en eller flere forskjeller i bivirkninger

Sammenlikning	Type bivirkning hvor det var forskjell mellom gruppene og størrelse på endringene
Aripiprazol versus olanzapin (K)	Ar↓triglyserider enn O. Endring i mg/dl: 6,5 versus 79,4, p<0,05 Ar↓vekt enn O. Endringene i kg: -1,37 versus 4,23, p<0,001. Prosentandel pasienter med vektøkning >7%: 14 % versus 37 %, p<0,0003
Klozapin versus olanzapin (K)	K↓andel med munntørrhet enn O: 11/86 versus 25/89.
Klozapin versus risperidon (K)	K ga reduksjon i prolaktin, mens R ga økning. Endring i ng/dl: -41,1 versus 11,8, p=0,001
Olanzapin versus quetiapin (K)	O↑vekt enn Q. Andel av pasientene med >7% vektøkning: "Signifikant flere i olanzapin enn i quetiapingruppen".
Olanzapin versus risperidon (L)	O↑HbA1c enn R. Endring i HbA1c målt i %: 0,40 (0,07) versus 0,07 (0,08) O↑kolesterol enn R. Endring i mg/dl: 9,4 (2,4) versus -1,3 (2,4) O↑triglyserider enn R. Endring i mg/dl: 40,5 (8,9) versus -2,4 (9,1) O↑vekt enn R. Endring i lb: 9,4 (0,9) versus 0,8 (0,9). Andel pasienter med vektøkning >7%: 92/336 versus 42/341 O↓andel pasienter med forlenget QTc intervall enn R: 0/336 versus 7/341 O ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen (ng/dl), R ga økning, hhv. -8,1 (1,4) versus 13,8 (1,4)
Quetiapin versus risperidon (K+L)	<u>Korttid:</u> Q↑andel av pasientene med munntørrhet enn R: 12,1 % versus 5,1 % Q↓EPS enn R. Andel pasienter med EPS: 43/338 versus 73/335, p=0,009 Q↓andel pasienter med seksuelle bivirkninger enn R: 2 (0,6% versus 15 (4,5 %) Q ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen (ng/dl), R ga økning, hhv. -11,5 og 35,5, p<0,001  <u>Langtid:</u> Q↑kolesterol enn R. Endring i mg/dl: 6,6 (2,4) versus -1,3 (2,4) Q↑triglyserider enn R. Endring i mg/dl: 21,2 (9,2) versus -2,4 (9,1) Q↓andel pasienter med menstruasjonsforstyrrelser enn R: 5/88 versus 16/89 Q ga reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen (ng/dl), R ga økning, hhv. -10,6 (1,4) og 13,8 (1,4)
Quetiapin versus ziprasidon (L)	Q↑kolesterol enn Z. Endring i mg/dl: 6,6 (2,4) versus -8,2 (3,2) Q↑triglyserider enn Z Endring i mg/dl: 21,2 (9,2) versus -16,5 (12,2) Q↑vekt enn Z Endring i lb: 1,1 (0,9) vs -1,6 (1,1). Andel pasienter med vektøkning >7%: 49/337 versus 12/185 Q↑andel pasienter med munntørrhet/forstoppelse/urinretensjon enn Z: 105/337 versus 37/185 Q↑reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen (ng/dl) enn Z, hhv. -10,6 (1,4) versus -5,6 (1,9)
Risperidon versus ziprasidon (L)	R↓reduksjon i kolesterol enn Z. Endring i mg/dl: -1,3 (2,4) versus -8,2 (3,2) R↓reduksjon i triglyserider enn Z. Endring i mg/dl: -2,4 (9,1) versus -16,5 (12,2). Risperidon ga økning og ziprasidon ga reduksjon i prolaktin hhv. 13,8 (1,4) og -5,6 (1,9) ng/dl.

K=korttidsdata. L= langtidsdata.

For sammenlikningene aripiprazol versus olanzapin, klozapin versus hhv. olanzapin og risperidon og olanzapin versus quetiapin i korttidsstudier var det kun en type (gruppe) bivirkning som slo ut forskjellig. Det var kun sammenlikningen olanzapin

versus quetiapin som ga samme resultat også i langtidsstudier. For de andre sammenlikningene var det ikke rapportert tilsvarende utfallsmål fra langtidsstudier.

Olanzapin ga signifikant større økning av HbA<sub>1c</sub>, kolesterol, triglyserider og vekt (også andel med vektøkning >7 %) og høyere andel av pasientene med frafall pga. bivirkninger, men signifikant lavere risiko for tilbakefall, lavere andel pasienter med forlenget QTc-intervall og mindre påvirkning av prolaktinkonsentrasjonen enn risperidon i langtidsstudier. Ingen av utfallene var målt i korttidsstudier (bortsett fra risiko for økning i kolesterol).

Quetiapin ga signifikant høyere andel pasienter med munntørrehet, men signifikant lavere andel av pasientene med ekstrapyramidale symptomer, mindre påvirkning av prolaktinkonsentrasjonen og lavere andel pasienter med seksuelle bivirkninger enn risperidon i korttidsstudier. I langtidsstudier ga quetiapin signifikant større økninger i kolesterol og triglyserider, men signifikant lavere andel pasienter med menstruasjonsforstyrrelser enn risperidon. Quetiapin ga reduksjon og risperidon økning i prolaktinkonsentrasjonen.

Quetiapin ga signifikant større økninger i kolesterol, triglyserider og vekt (også andel med >7 % vektøkning), høyere andel pasienter med munntørrehet/forstoppelse /urinretensjon enn ziprasidon i langtidsstudier. Både quetiapin og ziprasidon ga reduksjon i prolaktin. Ingen av disse utfallene var rapportert fra korttidsstudier.

Risperidon ga signifikant større økning i vekt (ziprasidon ga reduksjon) og prolaktinkonsentrasjonen enn ziprasidon (ziprasidon ga reduksjon). Risperidon ga signifikant mindre reduksjon i kolesterol og triglyserider enn ziprasidon. Ingen av disse utfallene var rapportert fra korttidsstudier.

Vi har ikke kunnet vurdere forholdet mellom effekt/bivirkninger for følgende sammenlikninger:

I korttidsstudier: Klozapin versus quetiapin (mangler effektdata), klozapin versus ziprasidon (kun frafallsdata), olanzapin versus paliperidon (mangler bivirkningsdata), olanzapin versus ziprasidon (mangler effektdata), quetiapin og risperidon versus ziprasidon (kun frafall).

I langtidsstudier: Amisulprid versus hhv. olanzapin og risperidon (mangler langtidsdata), aripiprazol versus olanzapin (mangler effektdata), klozapin versus hhv. olanzapin, quetiapin og risperidon (mangler effektdata), klozapin versus ziprasidon (kun frafallsdata), olanzapin versus paliperidon (mangler bivirkningsdata)

Dette skyldes at det i disse tilfellene ikke var rapportert både effekt og bivirkninger.

---

# Diskusjon

Formålet med denne rapporten er å sammenlikne førstegenerasjons antipsykotika med annengenerasjons antipsykotika, og annengenerasjon innbyrdes med hensyn på effekt og sikkerhet hos voksne pasienter med schizofreni. Vi har basert oss på systematiske oversikter utført av andre. Vi inkluderte seks systematiske oversikter som alle hadde høy kvalitet og vi gjorde et oppdateringssøk i desember 2008 som vil bli diskutert nedenfor.

---

## HOVEDFUNN

---

Kvaliteten på originalstudiene fra de inkluderte systematiske oversiktene var variende. De fleste var av moderat kvalitet.

Datagrunnlaget var mangelfullt. Av 99 mulige sammenlikninger, forelå det data kun for 30. De sammenlikninger hvor det forelå data var imidlertid av moderat kvalitet, slik at vi bør kunne stole på resultatene.

For kun få sammenlikninger var de samme utfallsmålene rapportert fra både kort- og langtidsstudier. For vurdering av effekt var kun fire sammenlikninger tilgjengelige med både kort- og langtidsdata, og for to av disse sprikte resultatene. For bivirkninger var det rapportert 15 utfall fra kort- og langtidsstudier, for til sammen ni sammenlikninger. For 13 av utfallene var resultatene sammenfallende ved kort- og langtids oppfølging.

Det var få forskjeller i effekt målt som symptomrespons mellom de enkelte legemidlene. Der det var forskjeller i effekt for første- versus annengenerasjons antipsykotika ga haloperidol dårligere effekt enn amisulprid (kun målt ved langtidsoppfølging –ikke i korttidsstudier) og dårligere effekt enn klozapin (i korttidsstudie; ikke i langtidsstudie). For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes ga olanzapin større bedring av funksjonell kapasitet enn quetiapin og ziprasidon i langtidsstudier, vist ved lavere risiko for tilbakefall og lavere andel pasienter med sykehusinnleggelse enn quetiapin, og lavere andel av pasientene med sykehusinnleggelse enn ziprasidon. For disse utfall var det ikke korttidsdata. Det var ingen forskjeller i effekt målt som symptomrespons for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes.

For bivirkninger var det rapportert forskjeller mellom gruppene for minst en type bivirkning for de fleste sammenlikningene. Dette gjaldt både for første- versus annengenerasjons og for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes. Selv om det for en sammenlikning var rapportert forskjeller for minst ett av bivirkningsutfallene, så kunne samme sammenlikning også ha ett eller flere bivirkningsutfall hvor det ikke var forskjeller mellom gruppene. Dette gjaldt for de fleste av sammenlikningene.

- Der det var rapportert metabolske bivirkninger var det for de fleste sammenlikningene rapportert forskjeller mellom gruppene. Annengenerasjons antipsykotika (amisulprid, olanzapin, quetiapin og sertindol) ga større utslag enn haloperidol og perfenazin. Unntaket var perfenazin som ga større økning i lipider enn risperidon og ziprasidon. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes var de metabolske bivirkningene mest uttalt for olanzapin og dernest for klopazapin og quetiapin.
- Der det var rapportert motoriske bivirkninger ga førstegenerasjons antipsykotika i de fleste tilfellene større utslag enn annengenerasjons antipsykotika. Der dette ikke var tilfelle var det ingen forskjell mellom gruppene. Motoriske bivirkninger var mest uttalt for førstegenerasjons antipsykotika haloperidol og perfenazin. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes var det ingen forskjell mellom gruppene mhp. motoriske bivirkninger, bortsett fra for quetiapin som ga lavere andel pasienter med ekstrapyramidale symptomer enn risperidon.
- Der det var rapportert kardiovaskulære bivirkninger var det ingen forskjell mellom gruppene for de fleste sammenlikningene. Unntakene var at haloperidol ga lavere QTc-påvirkning enn sertindol, og at olanzapin ga lavere andel pasienter med forlenget QTc-intervall enn quetiapin og risperidon.
- Der det var rapportert antikolinerge bivirkninger var det ingen forskjell mellom gruppene for første- versus annengenerasjons antipsykotika. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes var det i de fleste av tilfellene ingen forskjell mellom gruppene. Unntakene var at quetiapin ga høyere andel pasienter med munntørrhet enn risperidon, og høyere andel pasienter med munntørrhet, forstoppelse og urinretensjon enn ziprasidon. Klozapin ga lavere andel pasienter med munntørrhet enn olanzapin.
- Der det var rapportert hormonelle bivirkninger, med unntak av prolaktinkonsentrasjon, var det ingen forskjell mellom gruppene for alle sammenlikningene. Dette var med unntak av at quetiapin ga lavere andel pasienter med seksuelle bivirkninger og med menstruasjonsforstyrrelser enn risperidon. For endring i prolaktinkonsentrasjonen ga risperidon en økning, mens perfenazin, klopazapin, olanzapin, quetiapin og ziprasidon ga reduksjon.
- Der det var rapportert frafall av enhver årsak og frafall pga. bivirkninger viste de fleste sammenlikningene at det ikke var forskjell i frafall mellom gruppene. Unntakene var at haloperidol ga høyere frafall av enhver årsak enn aripiprazol og klopazapin, og høyere frafall pga. bivirkninger enn aripiprazol og quetiapin. Haloperidol ga lavere frafall pga. bivirkninger enn sertindol. Olanzapin ga la-

vere frafall av enhver årsak enn quetiapin, og høyere frafall pga. bivirkninger enn risperidon.

---

## DISKUSJON AV HOVEDFUNN

---

### Effekt og bivirkninger

Det har lenge vært antatt at annengenerasjons antipsykotika har færre ekstrapyramidale bivirkninger (2;3;31;35;36) og større evne til å bedre negative symptomer og livskvalitet enn førstegenerasjons antipsykotika (36). Senere har det kommet frem at det kan synes som om de fleste annengenerasjons antipsykotika er assosiert med flere metabolske bivirkninger (35) enn førstegenerasjons antipsykotika.

I vår rapport har vi inkludert voksne pasienter med schizofreni. Alle de inkluderte systematiske oversiktene inkluderte imidlertid også pasienter med mer blandet diagnose. På tross av dette var våre funn i overensstemmelse med konklusjonene i de systematiske oversiktene. Vi fant to nye systematiske oversikter fra oppdateringssøket (35;37) og våre funn er også i overensstemmelse med disse og en enda nyere artikkel publisert i Lancet i 2009 (36). Artikkelen i Lancet viste at der det var forskjeller i effekt hadde et annengenerasjons antipsykotikum bedre effekt enn et førstegenerasjons antipsykotikum. Dette er i overensstemmelse med våre funn. Dessuten viste de at effekt på negative symptomer ikke var bedre med annengenerasjons antipsykotika enn med førstegenerasjons antipsykotika, noe som bekreftes i vår systematiske rapport. Våre resultater viste at i alle tilfeller hvor det var målt både PANSS total og PANSS negative for sammenlikninger av første-vs annengenerasjons antipsykotika ga dette samme resultat, bortsett fra at aripiprazol ga bedre symptomrespons enn haloperidol målt ved PANSS negative. Våre resultater er også i overensstemmelse med de ytterligere funn fra Leuct og medarbeidere (36) som viste at alle annengenerasjons antipsykotika med unntak av aripiprazol og ziprasidon ga mer vektøkning enn haloperidol, og at annengenerasjons antipsykotika ga færre ekstrapyramidale bivirkninger enn haloperidol. I en norsk lærebok om psykofarmaka fra 2006 (3) beskrives at nyere antipsykotika gjennomgående viser mindre ekstrapyramidale bivirkninger enn de tradisjonelle antipsykotika, og det uttales en bekymringen for at klozapin og olanzapin ved langre behandling kan være forbundet med utvikling av metabolsk syndrom (3). Dette er i overensstemmelse med våre funn.

For hormonelle bivirkninger er det stort sett bare rapportert forskjeller mellom gruppene for prolaktinkonsentrasjonen. For de antipsykotika som er undersøkt for endringer i prolaktinkonsentrasjonen finner vi at det kun er risperidon som gir økning i prolaktinkonsentrasjonen fra baseline til studieslutt. De andre undersøkte legemidlene i denne oversikten, flere annengenerasjons antipsykotika og førstegenerasjons antipsykotikummet perfenazin, ga alle reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen. En reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen er ikke ventet iht. teorien om at antipsykotika enten øker prolaktinutskillelsen pga. hemming av dopamin D2-reseptorer eller ikke påvir-

ker utskillelsen. Dette kan muligens forklares med at pasientene hadde et høyt nivå i utgangspunktet. En forklaring kan være at pasienten før studiestart sto på et legemiddel som ga prolaktinøkning og at det hadde vært utilstrekkelig utvaskingsperiode før studiestart. Imidlertid er våre funn i overensstemmelse med hva Johnsen og Jørgensen (38) fant mht. at risperidon har størst tendens til å gi hyperprolaktinemi. I følge deres artikkel skal førstegenerasjons antipsykotika ha større tendens til å forårsake prolaktinforøkelse enn annengenerasjons antipsykotika. I våre resultater er det bare en studie med et førstegenerasjons antipsykotikum (perfenazin) som rapporterer prolaktinmålinger. Denne viste en svak reduksjon i prolaktinkonsentrasjonen i løpet av studien.

Pasienter som behandles med antipsykotika har vist å ha stort frafall fra behandlingen (39). Dette har vi også funnet i vår rapport. Størrelsen på frafall er rapportert opptil 93 % i de inkluderte studiene. Det er et problem at pasienter som trenger et legemiddel slutter å ta dette. Imidlertid var det i det fleste tilfellene ingen forskjell mellom gruppene mht. frafall verken for første- versus annengenerasjons antipsykotika eller annengenerasjons antipsykotika innbyrdes. Det var noen unntak som er nevnt under hovedfunn. De høye frafall som rapporteres for pasienter på antipsykotikabehandling illustrerer at dette er en vanskelig pasientgruppe å behandle. På grunn av sykdommen er mange ofte mistenksomme og skeptiske til behandlingen. Det kan også være individuelle variasjoner i hvordan pasientene tolerer de ulike bivirkninger. Det er derfor viktig at lege og pasient kommer frem til et best mulig effekt/sikkerhets forhold for den enkelte pasient, og for å til dette kan det være nødvendig å prøve seg frem til riktig legemiddel.

### **Datagrunnlaget**

Alle de seks inkluderte systematiske oversiktene hadde høy kvalitet. Dette er en metodisk kvalitet av oversiktene og sier intet om de inkluderte enkeltstudiene i disse. Oversiktene inkluderte studier med både RCT og observasjonsstudier. Kvaliteten på disse varierte, de fleste hadde moderat kvalitet.

Vår rapport tok utgangspunkt i alle første- og annengenerasjons antipsykotika med markedsføringstillatelse i Norge. Dette er syv ulike førstegenerasjons antipsykotika (flupentixol, haloperidol, klorprotiksen, levopromazin, perfenazin, proklorperazin og zuklopentixol) og ni annengenerasjons antipsykotika (amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol og ziprasidon). Det har vist seg at på tross av et potensial for svært mange ulike sammenlikninger er det kun et fåtall som faktisk er gjennomført. Dette er påtagelig for sammenlikning førstegenerasjons antipsykotika mot annengenerasjons antipsykotika. Her er det kun brukt haloperidol og perfenazin, og i to tilfeller flupentixol, som førstegenerasjons antipsykotika. På denne bakgrunn bør både vi, og andre, være svært forsiktige med å konkludere om at noe er bedre eller dårligere enn førstegenerasjons antipsykotika som gruppe.

Ingen av oversiktene fra oppdateringsøket i desember 2008 ga resultater fra ytterligere sammenlikninger.

De færreste sammenlikningene rapporterte de samme utfallsmålene både i kort- og langtidsstudier. Dette må sies å være et problem, spesielt for en type behandling som er langvarlig.

Vi har inkludert studier som omfattet 19 til 10204 pasienter. Studier med få pasienter har vi vurdert som usikre.

---

## **STYRKER OG SVAKHETER VED DENNE RAPPORTEN**

---

### **Bruk av systematiske oversikter**

Denne rapporten er laget som en oversikt over systematiske oversikter. Dersom det allerede foreligger systematiske oversikter som dekker de utfall og den pasientgruppe man er interessert i unngår man å gjøre om igjen datainnsamling og analyser som allerede er utført. En mulig svakhet er at dersom det er mangler ved de foreliggende oversikter, enten ved at viktige studier ikke er kommet med eller ved at studier som ikke er fullverdige inngår, vil man dra med seg disse manglene videre. For å redusere faren for dette har vi satt strenge krav til en bred søkestrategi og en tydelig metodebeskrivelse i de systematiske oversiktene før inklusjon. De inkluderte systematiske oversiktene var alle av høy kvalitet. Bruk av systematiske oversikter gir også begrensninger i hvilke utfall det er mulig å rapportere, da man er prisgitt forfatterens valg og ikke ser alle mulighetene som eventuelt foreligger i originalstudiene.

### **Søk etter nyere systematiske oversikter**

Det tar vanligvis flere måneder fra det blir utført et søk etter litteratur til den endelige systematiske oversikten foreligger. Vi har avstått fra å gjøre et oppdateringssøk etter nyere randomiserte kontrollerte studier eller andre primærstudier for å se om ny kunnskap vil endre konklusjonene i de systematiske oversiktene. Dette er selvsagt en begrensning i vår rapport. Slik oppdatering er spesielt viktig når problemstillingen er ny og det pågår mye forskning. I vårt tilfelle har førstegenerasjons antipsykotika vært kjent siden 1950-tallet og brukt til schizofrene pasienter i mer enn 50 år. Annengenerasjons antipsykotika kom i hovedsak i løpet av 1990-årene og tidlig 2000-tall, selv om sertindol først fikk markedsføringstillatelse i Norge i 2006 og paliperidon i 2007. De to med kortest tid på markedet var også de med minst dokumentasjon.

Det har tatt tid å utarbeide også denne rapporten. Vi har derfor gjort et oppdateringssøk etter nyere systematiske oversikter (desember 2008). Vi fant da en oppdatering av McDonagh og medarbeidere (2). De har inkludert flere studier i selve rapporten, men vedlegget med selve datagrunnlaget er ikke publisert i oppdatert utgave, selv om dette er gitt ny oppdatert dato. Dette er en begrensning, blant annet fører dette til at vi i mange tilfeller kun får konklusjonene uten at pasientantallet er oppgitt. Vi har inklu-



dert de nye resultatene så langt de har latt seg identifisere i rapporten. Dette resulterte i noen nye data for paliperidon som er inkludert i våre resultater.

### **Begrensninger i pasientpopulasjonen**

I denne rapporten har vi begrenset oss til å undersøke effekt og sikkerhet av antipsykotika hos pasienter med diagnose schizofreni hos voksne. Dette var iht. bestillingen. En slik rendyrket og begrenset diagnosegruppe har både fordeler og ulemper. Det økte presisjonsnivået gjør at man er sikret en mer ensartet gruppe, men datagrunnlaget går ned. En økning i datagrunnlaget kan øke sannsynligheten for å vise statistisk signifikans ved mindre forskjeller. De inkluderte systematiske oversiktene inneholdt imidlertid mer heterogene pasientpopulasjoner både med hensyn på diagnose og for noen også at de også inkluderte studier på barn og ungdom. Dette betød at flere av studiene de inkluderte var med pasientpopulasjoner med blandet diagnose (som kunne inkludere en blanding av schizofrene, schizofreniform lidelse og/eller schizoaffectiv lidelse). Vi inkluderte bare de studiene fra oversiktene som omhandlet voksne pasienter med schizofreni. Det kan kritiseres at en slikt begrenset populasjon fjerner seg fra den kliniske situasjonen. Vi har imidlertid ikke lagt noen begrensninger på å kun inkludere RCTer fra oversiktene. Det er også inkludert observasjonsstudier der dette fantes i de systematiske oversiktene. Observasjonsstudier hevdes å være mer i overensstemmelse med den kliniske hverdag enn RCTer som ofte kan ha strengere inklusjons/eksklusjonskriterier.

### **Vurdering av resultatene**

Ved medikamentell behandling av schizofrene skiller det mellom to behandlingsfaser, den aktive- og vedlikeholdsfasen. Vi har derfor denne rapporten presentert og evaluert kort- og langtidsdata separat. Med korttidstudier menes studier til og med 26 uker. Langtidstudier er de med varighet utover dette. De inkluderte korttidsstudiene hadde varighet fra 4-26 uker, med unntak av en studie med 2 ukers varighet. Langtidsstudiene gikk fra 28 uker-tre år.

Vi har i vedlegg 3, samt under beskrivelsen av de enkelte sammenlikningene oppgitt hvilke av studiene som oppga om pasientene var inneliggende eller ikke. Tilsvarende om de inkluderte pasientene var behandlingsresistente. Dette har vi imidlertid ikke funnet å kunne nyttegjøre oss nærmere i dataanalysen. Årsaken var at det var mange studier som ikke oppga dette.

Når det gjaldt hvorvidt det var brukt ekvipotente doser eller ikke har vi vurdert dette så langt som mulig. I denne rapporten var det tre sammenlikninger hvor doseringen var utenfor det godkjente området for et av legemidlene. For alle disse tre forelå det imidlertid også andre studier med ekvipotente doser. Risperidondosen var lavere enn godkjente doser for en av studiene for sammenlikningene haloperidol versus risperidon (2 mg) og olanzapin versus risperidon (1,7 mg). Det så ikke ut som om dette påvirket resultatet. For sammenlikningen klozapin versus olanzapin var doseringen for olanzapin mye høyere enn godkjent dosering (50 mg). Dessuten hadde denne studien

lav kvalitet, kun 23 pasienter og store standard avvik i resultatene. I dette tilfellet har vi valgt å betrakte resultatene fra denne studien som usikre. De er listet i vedlegg 3, men ellers ikke tatt hensyn til i den samlede vurderingen.

Alle data vi har inkludert gjaldt oral administrasjon av legemidlet. De fleste av de antipsykotiske legemidlene i Norge og som er inkludert i denne rapporten finnes også som injeksjonspreparater. Imidlertid var det ikke data i de inkluderte oversiktene hvor injeksjonsformuleringer var sammenliknet mot hverandre.

---

# Konklusjon

Vi inkluderte seks systematiske oversikter for vurdering av effekt og sikkerhet av antipsykotika hos voksne pasienter med schizofreni. Vi sammenliknet førstegenerasjons antipsykotika med annengenerasjons antipsykotika, og annengenerasjons antipsykotika innbyrdes.

Dokumentasjonsgrunnlaget var mangelfullt. Av 99 mulige sammenlikninger, forelå det data kun for 30, og da ofte fra kun en studie. De færreste sammenlikningene rapporterte de samme utfallsmålene både i kort- og langtidsstudier. For vurdering av effekt var kun fire sammenlikninger tilgjengelig med både kort- og langtidsdata. To av disse ga ulikt resultat i kort- og i langtidsstudiene. For bivirkninger var det ni sammenlikninger som rapporterte 15 utfall både fra kort- og langtidsstudier. Tretten av disse 15 ga samme resultat uavhengig av studielengde.

Det var få forskjeller i effekt. Der det var forskjeller i effekt for første- versus annengenerasjons antipsykotika ga haloperidol dårligere effekt enn amisulprid og klopazin. For annengenerasjons antipsykotika innbyrdes hadde olanzapin større bedring av funksjonell kapasitet enn quetiapin og ziprasidon. Det var ingen forskjeller i effekt målt som symptomrespons for annengenerasjons antipsykotika innbyrdes.

For bivirkninger var det rapportert forskjeller for minst en av de undersøkte bivirkningene for de fleste sammenlikningene.

---

## BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

---

Dersom det skal gjøres mer forskning på sammenlikninger av ulike antipsykotika bør dette gjøres som direkte sammenlikninger. Videre er det mangelfull dokumentasjon for studier som har både kort- og langtidsdata for samme sammenlikning.

---

# Referanser

1. 2008 Felleskatalogen over farmasøytiske spesialpreparater markedsført i Norge. 50. utg. Oslo: Felleskatalogen AS; 2008.
2. McDonagh MS, Peterson K, Carson S, Chan B, Thakurta S. Drug class review. Atypical antipsychotic drugs. Final report update 2. Portland, Oregon: Oregon Health & Science University; 2008 Jun. Tilgjengelig fra: <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>.
3. Lingjærde O. Psykofarmaka: medikamentell behandling av psykiske lidelser. Kristiansand: Høyskoleforlaget AS, Norwegian Academic Press; 2006.
4. Bramness JG. [CYP genotyping in psychopharmacological treatment]. Tidsskr Nor Laegeforen 2006;126(4):480.
5. Jorgensen HA. [Drug treatment of schizophrenia]. Tidsskr Nor Laegeforen 2002;122(22):2206-9.
6. Johannessen JO. [Schizophrenia--incidence and significance]. Tidsskr Nor Laegeforen 2002;122(20):2011-4.
7. Norsk reseptregister [Norsk reseptregister]. [oppdatert 2009 ; lest 2 Apr 2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.reseptregisteret.no/>.
8. Malt UF, Retterstøl N, Dahl AA. Lærebok i psykiatri. Oslo: Gyldendal akademisk; 2003.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th edition Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
10. Aagaard M, Dahl AA. Diagnostiske kriterier fra DSM-IV [Original tittel: Quick Reference to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)]. Oslo: Pilgrim Press; 1997.
11. World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. tenth revision Geneva: World Health Organization; 2004.

12. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen OP, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455(7210):232-6.
13. Meyer U, Feldon J. Neural basis of psychosis-related behaviour in the infection model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 2008;
14. Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: Evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun* 2009;
15. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005;31(4):795-9.
16. van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1066-82.
17. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med* 1998;42(3):211-21.
18. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:138-58.
19. Lingjaerde O. [Neurobiological findings in schizophrenia]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(21):2123-7.
20. Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 2005;20(1):15-27.
21. McDonagh MS, Peterson K, Carson S. Drug class review on atypical antipsychotic drugs. Final report. Update 1. Portland: Oregon Health & Science University, Oregon Evidence-based Practice Center; 2006.
22. Hem E. [Schizophrenia--a mystery]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(20):1972.
23. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(10):1123-31.
24. Melle I, Johannesen JO, Friis S, Haahr U, Joa I, Larsen TK, et al. Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2006;163(5):800-4.
25. Rush AJ, First MB, Blacker D, editors. *Handbook of psychiatric measures*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2008.
26. Bech P, Malt UF, Dencker SJ, Ahlfors UG, Elgen K, Lewander T et al., editors. *Scales for assessment of diagnosis and severity of mental disorders*. 372 Copenhagen: Munksgaard; 1993.
27. Purdon SE, Jones BDW, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, et al. Neuro-psychological Change in Early Phase Schizophrenia During 12 Months of Treatment With Olanzapine, Risperidone, or Haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(3):249-58.
28. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.

29. Statens legemiddelverk [Statens legemiddelverk]. [oppdatert 2009 ; lest 2 Apr 2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/>.
30. Bagnall A-M, Jones L, Ginnelly L, Lewis R, Glanville J, Gilbody S, et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. Health Technology Assessment (Winchester, England) 2003;7(Winchester, England)
31. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2.Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
32. El Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2.Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
33. Lewis R, Bagnall AM, Leitner M, Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001715; PMID: 10796657]. [Review] [57 refs]. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD001715.
34. Martin JL, Perez V, Sacristan M, Rodriguez-Artalejo F, Martinez C, Alvarez E, et al. Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. [Review] [53 refs]. Eur Psychiatry 2006;21(1):11-20.
35. Bhattacharjee J, Sayeh Hany GG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 3.Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
36. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. The Lancet 2009;373(9657):31-41.
37. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. J Clin Psychiatry 2007;68(11):1682-90.
38. Johnsen E, Jorgensen HA. [Hyperprolactinemia induced by antipsychotic agents]. Tidsskr Nor Laegeforen 2006;126(2):179-80.
39. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone for the treatment of adults with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. I: Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 2.Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2008.