I. Kurzbericht – Vertraulich

I.1. Aufgabenstellung:

Schizophrenie ist eine der wichtigsten psychiatrischen Erkrankungen (Lebenszeitprävalenz ca. 1%) und mit erheblichen Belastungen für das erkrankte Individuum und die Gesellschaft verbunden. Leider zeigt ca. ein Drittel der Betroffenen kein adäquates Ansprechen auf Behandlung mit Antipsychotika. Clozapin ist das einzige Antipsychotikum das für behandlungsresistente Schizophrenie indiziert ist, trotz seiner multiplen und teilweise gefährlichen Nebenwirkungen. Die angenommene Überlegenheit von Clozapin gegenüber anderen Antipsychotika der zweiten Generation wird jedoch nicht eindeutig durch randomisiert-kontrollierte Studien gestützt und die bisherige, auf Metaanalysen aggregierter Daten (d.h. Metaanalysen der Mittelwerte der Einzelstudien) beruhende Evidenz ist widersprüchlich und nicht schlüssig.
Ziel des Vorhabens war es daher eine Einzelpatientendaten-Metaanalyse (Individual-Patient-Data (IPD)-Metaanalyse) zu erstellen, welche die Wirksamkeit von Clozapin im Vergleich zu anderen Antipsychotika der zweiten Generation bei erwachsenen Patienten mit behandlungsresistenter Schizophrenie untersucht. Damit sollte mit den Mittel der evidenz-basierten Medizin festgestellt werden, ob Clozapin in Bezug auf Wirksamkeit anderen Antipsychotika der zweiten Generation mit einem besserem Risiko-Profil tatsächlich überlegen ist oder nicht. Weiter sollte festgestellt werden, ob es bestimmte Patienten- oder Behandlungscharakteristika gibt, unter denen Clozapin eine erhöhte Wirksamkeit aufweist.

I.2. Ablauf:

1) Erarbeitung (zusammen mit Patientenvertretern) und Publikation eines Review-Protokoll in PROSPERO und einer Fachzeitschrift
2) Literaturrecherche und Selektion der für die Fragestellung relevanten klinischen Studien
3) Anfrage bei den Originalautoren der klinischen Studien und über das Portal vivli.org bezüglich Weitergabe der Einzelpatientendaten (IPD)
4) Aufbereitung der IPD-Datensätze der Einzelstudien und Zusammenfügen zu einem IPD-Datensatz
5) Extraktion von Studiencharakteristika und Aggregat-Ergebnisparameter aus Publikationen in eine Microsoft Access Datenbank, einschließlich Beurteilung mittels Cochrane Risk of Bias- Tool 2
6) Imputieren fehlender Einzelpatientendaten mittels Multiple Imputation wodurch jeweils 10 mögliche hypothetische Datensätze gebildet wurden
7) Statistische Auswertung der 10 Datensätze mit Bayesianischer IPD-Metaregression und bilden eines Satzes an Ergebnisparametern (jeweils für primären Ergebnisparameter, Sensitivitätsanalysen und sekundäre Ergebnisparameter separat)
6) Interpretation, Überprüfung und Beurteilung (GRADE) der Ergebnisse und Erstellen eines Manuskripts zur Publikation und einer laienverständlichen Zusammenfassung zusammen mit Patientenvertretern.

I.3. Wesentliche Ergebnisse:

Es wurde eine Literatursuche im Register für klinische Studien der Cochrane Schizophrenie Gruppe durchgeführt. Die erhaltenen Referenzen wurden von zwei Review-Autoren gesichtet und Studien, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurden ausgewählt. Insgesamt wurden **19 randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 1599 Patienten** identifiziert, welche verblindet die Wirksamkeit von Clozapin im Vergleich zu anderen Zweit-Generations-Antipsychotika bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie untersuchten. **Für 12 Studien mit 1052 Patienten** konnten die **Einzelpatientendaten** (Individual-Patient-Data, IPD) von den Originalautoren beziehungsweise den pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellt werden; für 2 dieser Studien jedoch nur innerhalb der geschützten Datenanalyse-Plattform vivli.org. Die Studien mit Einzelpatientendaten untersuchten **Clozapin im Vergleich zu den anderen Zweit-Generations-Antipsychotika Olanzapin, Risperidon, Zotepin, Ziprasidon, Quetiapin und Amisulprid**. Nach Harmonisierung der Datensätze wurde entsprechend dem publizierten Review-Protokoll, in Absprache mit den kollaborierenden Statistikern und basierend auf klinischer Bedeutung und Verfügbarkeit der Studien- und Patientencharakteristika im Datensatz, ein endgültiges statistisches Modell formuliert. Dieses Modell

untersuchte den Unterschied zwischen Patienten die mit Clozapin bzw. anderen Zweit-Generations-Antipsychotika behandelt wurden hinsichtlich der Symptom-Reduktion auf der PANSS-Skale (als primären Ergebnisparameter) nach 6-8 Wochen Behandlung. Es enthielt als potentielle prognostische Faktoren (d.h. Faktoren die in beiden Medikamentengruppen einen Einfluss auf die Symptomreduktion haben) den Schweregrad der Symptomatik zu Studienbeginn und die bisherige Dauer der Erkrankung. Diese beiden Faktoren, und zusätzlich noch das Geschlecht der Patienten, wurden zudem als potentielle effektmodifizierende Faktoren (d.h. Faktoren, die den Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen in der Symptomreduktion beeinflussen) in das Modell mit aufgenommen.

Als Ergebnis zeigte sich **nur ein sehr geringgradiger Unterschied in der Symptomreduktion** auf der PANSS-Skala (-0.64, 95%-Konfidenzintervall -3.97 bis 2.63) **zwischen Clozapin und anderen Zweit-Generations-Antipsychotika**. Hierbei gab es auch keine spezifischen Zweit-Generations-Antipsychotika aus den obengenannten, denen Clozapin deutlich überlegen ist. Zudem waren unterschiedliche Ausprägungen von Schweregrad, Erkrankungsdauer und Geschlecht nicht mit einer erhöhten Wirksamkeit von Clozapin assoziiert. Jedoch zeigte sich, dass allgemein **Patienten mit einem erhöhten Schwergrad der Symptome und einer kürzeren Dauer der Erkrankung** (seit der Erstdiagnose) eine **größere Symptomreduktion** erleben, d.h. dass diese Charakteristika prognostische Faktoren sind.

Das Ergebnis, dass **kein klinisch bedeutsamer Unterschied** in der Symptomreduktion zwischen Clozapin-Behandlung und Behandlung mit anderen Antipsychotika nachzuweisen ist, zeigte sich **auch in multiplen Sensitivitätsanalysen** in welchen einfach-verblindete Studien, Studien mir schwachen Definitionen von Therapieresistenz, Studien welche zusätzlich Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber bisherigen Antipsychotika mit aufnehmen, oder Studien die von pharmazeutischen Unternehmen durchgeführt wurden, ausgeschlossen wurden bzw. in welcher die Symptomreduktion nach 12-15 Wochen statt 6-8 Wochen ausgewertet wurde. Auch als anstatt des primären Ergebnisparameters „Reduktion der Gesamtsymptome“ die weiteren, d.h. **sekundären, Ergebnisparametern** „Reduktion der Positiv-Symptome“, „Reduktion der Negativ-Symptome“, „Anzahl der Patienten mit 20% Symptomreduktion“ und „Anzahl der Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch“ untersucht wurden, zeigten sich **keine klaren Unterschiede** zwischen Clozapin und den anderen Antipsychotika.

Als **Einschränkung der Ergebnisse** muss angeführt werden, dass 7 Studien (249 Patienten) wegen nicht verfügbarer Einzelpatientendaten keinen Eingang in die Analyse fanden, aber manche dieser Studien nach den publizierten Mittelwertsergebnissen auf eine erhöhte Wirksamkeit von Clozapin hindeuten. Darüber, wie diese Studien die Ergebnisse unserer Analyse beeinflusst hätten, falls Einzelpatientendaten vorgelegen hätten, lässt sich nur unzureichend spekulieren. Es gibt jedoch keine Hinweise auf ein absichtliches Zurückhalten dieser Studiendaten zur selektiven Beeinflussung der Datenlage, da sie entweder von dem neutralen staatlichen National Institute of Mental Health der USA durchgeführt wurden oder für die durchführenden pharmazeutischen Unternehmen vorteilhafte Ergebnisse zeigen. Weiter muss angeführt werden, dass nicht alle potentiell relevanten Einflussfaktoren wegen mangelnder Verfügbarkeit in den Originaldaten in die statistische Auswertung mit einbeziehen konnten und dass der vorzeitige Studienabbruch mancher Teilnehmer in den Originalstudien zum Fehlen von Ergebnisparametern und damit zu Unsicherheit in den Ergebnissen führt (eine Einschränkung aller Meta-analysen von klinischen Studien), was die verwendete Multiple-Imputation-Methode adäquat in den Konfidenzintervallen wiederspiegelt.

Nichtsdestotrotz lässt sich schließen, dass **unsere Analyse keine evidenzbasierte Unterstützung für die weitverbreitete und auch in klinischen Leitlinien enthaltenen Ansicht liefert, dass Clozapin bei therapieresistenter Schizophrenie eine den anderen Antipsychotika überlegene Wirksamkeit aufweist.** Dieses Ergebnis bedeutet **für die klinische Praxis**, dass behandelnde Ärzte nicht von einer sicher erhöhten Wirksamkeit von Clozapin ausgehen sollten. Es scheint daher ratsam **Therapieversuche mit anderen Zweit-Generations-Antipsychotika** in ausreichender Dosierung und Dauer durchzuführen, bevor man Clozapin, welches viele und gefährlicher Nebenwirkungen hervorrufen kann, einsetzt. Auch sollte beim Einsatz von Clozapin dessen Wirksamkeit im individuellen Fall kritisch überprüft werden und **bei klinisch nicht bedeutsamer Veränderung der Symptome** auch ein **Absetzen von Clozapin** in Erwägung gezogen werden, da die überlegene Wirksamkeit von Clozapin eben nicht sicher nachgewiesen ist und eine Behandlung mit Clozapin bei Therapieresistenz daher nicht zwingend erforderlich ist.

II. Eingehende Darstellung

II.1. Positionen:

Die Zuwendung wurde hauptsächlich für Personalkosten verwendet. Sie ermöglichte die Finanzierung von wissenschaftlichen Mitarbeitern für die Dauer der Durchführung und Erstellung der systematischen Übersichtsarbeit als Ziel des Projekts.

Ein Teil der Förderung wurde in die Erstellung und Berechnung der komplexen statistischen Modelle durch die spezialisierten Statistiker der Gruppe um Prof. Georgia Salanti investiert.

Für die Vorstellung des Projekts und der Ergebnisse auf einschlägigen Kongressen im Bereich der Psychiatrie und der evidenzbasierten Medizin (siehe unter Veröffentlichungen) wurden zudem die Reisekosten aus den Zuwendungen finanziert.

II.2. Notwendigkeit:

Das ursprünglich anvisierte Ziel wurde erreicht. Es wurde ein ausführliches Review-Protokoll in Zusammenarbeit mit kollaborierenden Betroffenenvertretern erstellt und publiziert. Es konnte durch intensive Kontaktaufnahme weiter eine große Zahl von individuellen Patientendaten von Originalautoren und pharmazeutischen Unternehmen erhalten werden. Diese jeweils unterschiedlich strukturierten und oft komplexen, aus vielen Untertabellen bestehenden Daten wurden anschließend vereinheitlicht und in ein gemeinsames Datenset überführt. Mit Hilfe der kollaborierenden Statistiker konnte eine State-of-the-art Auswertung mittels Multiple-Imputation fehlender Daten und Bayesianischer IPD-Metaregressionsanalyse, einschließlich mehrerer relevanter Sensitivitätsanalysen, und für mehrere bedeutsame Ergebnisparameter durchgeführt werden. Dabei zeigte sich das klinisch sehr bedeutsame Ergebnis, dass in den vorhandenen Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien keine Hinweise auf eine überlegene Wirksamkeit von Clozapin bei behandlungsresistenter Schizophrenie bestehen. Unsere evidenz-basierten Ergebnisse ziehen daher die weitverbreitete, und auch in klinischen Leitlinien formulierte Ansicht einer Überlegenheit von Clozapin in Zweifel. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass es ratsam erscheint, vor Therapieversuchen mit dem nebenwirkungsreichen Medikament Clozapin, adäquate Therapieversuche mit anderen Zweit-Generations-Antipsychotika zu unternehmen, sowie bei Therapieversuchen mit Clozapin dessen Wirksamkeit kritisch zu überprüfen und bei klinisch nicht bedeutsamer Wirkung auch ein Absetzen bzw. eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum in Erwägung zu ziehen.
Die Projektidee und vorläufige Ergebnisse wurden auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Zudem wurde eine laienverständliche Zusammenfassung sowie eine ausführliche Publikation der Ergebnisse, ebenfalls in Zusammenarbeit mit Betroffenenvertretern, verfasst. Letztere ist für die Einreichung als Open-Access-Publikation bei der renommierten Fachzeitschrift „The Lancet Psychiatry“ vorbereitet, lediglich eine Sensitivitätsanalyse zur Bedeutung der Clozapin-Dosis wird aktuell nochmals vor der Einreichung von den kollaborierenden Statistikern überprüft. Eine Open-Access-Publikation finanziert aus Hausmitteln dieser klinisch sehr bedeutsamen Ergebnisse im Lauf der nächsten Monate ist das Ziel.

Die Zuwendungen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung waren daher notwendig und angemessen, da ohne die Förderung, insbesondere von Personalmitteln für wissenschaftliche Mitarbeiter und von Mitteln für die statistische Analyse, die Durchführung dieses aufwendigen und komplexen sowie klinisch sehr bedeutsamen Projekts nicht möglich gewesen wäre.

II.3. Nutzen:

Es sind keine Veränderungen zum ursprünglichen Verwertungsplan eingetreten. Die Ergebnisse des Projekts werden, wie teilweise bereits erfolgt, kurzfristig in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift, auf nationalen und internationalen Kongressen und in einer laienverständlichen Form der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt (siehe unten). Die im Projekt involvierten wissenschaftlichen Mitarbeiter wurden im Rahmen des Projekts in der relativ neuen Methodik der Individual-Patient-

Data Meta-analyse weitergebildet (kurzfristig und mittelfristiger Nutzen für ähnliche Forschungsprojekte) und die resultierenden Publikationen dienen ihrer akademischen Karriere als Anerkennung wissenschaftlicher Leistungen zur Habilitation (mittel bis langfristiger Nutzen). Weiter ist von einer mittelfristigen Aufnahme unserer Forschungsergebnisse in klinische Leitlinien zur Behandlung der Schizophrenie auszugehen, was zu einer Verbesserung der klinischen Versorgungssituation von Patienten und im Zuge dessen auch potentiellen volkswirtschaftlichen positiven Auswirkungen beitragen kann. Konkret kann eine in Zukunft vorsichtigere Verschreibung von Clozapin und auch eine größere Bereitschaft zum Absetzen von Clozapin bei Wirkungslosigkeit resultieren, da die weit verbreitete Annahme der überlegenen Wirksamkeit von Clozapin bei Therapieresistenz mittels Studiendaten nicht bestätigt werden kann. Diese fehlende Evidenz für diese bisher einzige offiziell indizierte medikamentöse Behandlungsoption bei Therapieresistenz kann auch die weitere Forschung zu neuen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen bei therapieresistenter Schizophrenie anregen.

II.4. Fortschritt:

Es sind keine Ergebnisse/Publikationen anderer Gruppen bekannt, die wesentlichen Einfluss auf die Verwertung der Ergebnisse nehmen können.

II.5. Veröffentlichungen:

Registrierung der systematischen Übersichtsarbeit in PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/) unter der Registrationsnummer CRD42021254986.

Johannes Schneider-Thoma, Tasnim Hamza, Spyridon Siafis, Irene Bighelli, Shimeng Dong, Wulf-Peter Hansen, Stefan Leucht. Individual-patient-data (IPD) meta-analysis of the efficacy of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in patients with treatment-resistant schizophrenia. Posterpräsentation zur Vorstellung der Projektplans und -fortschrittes auf dem Kongress der Schizophrenia International Research Society (SIRS) vom 6.4. – 10.4.2022 in Florenz, (Italien).

Johannes Schneider-Thoma, Tasnim Hamza, Spyridon Siafis, Irene Bighelli, Shimeng Dong, Wulf-Peter Hansen, Georgia Salanti, Stefan Leucht. Individual-Patient-Data-Metaanalyse zur Wirksamkeit von Clozapin im Vergleich zu anderen Antipsychotika der zweiten Generation bei Patienten mit behandlungsresistenter Schizophrenie. Posterpräsentation zur Vorstellung vorläufiger Ergebnisse auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) vom 23.11. – 26.11.2022 in Berlin (Deutschland).

Spyridon Siafis, Johannes Schneider-Thoma, Tasnim Hamza, Irene Bighelli, Shimeng Dong, Wulf-Peter Hansen, John M Davis, Georgia Salanti, Stefan Leucht. Efficacy of clozapine compared with other second-generation antipsychotic drugs in patients with treatment-resistant schizophrenia: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2023;13(2):e064504. Published 2023 Feb 21. doi:10.1136/bmjopen-2022-064504

Schneider-Thoma J, Hamza T, Chalkou K, Siafis S, Dong S, Bighelli I, Hansen WP, Scheuring E, Davis JM, Priller J, Baumann P, Conley R, Cordes J, Kelly D, Kluge M, Kumra S, Lewis S, Meltzer HY, Naber D, Schooler N, Volavka J, Wahlbeck K, Salanti G, Leucht S. Efficacy of clozapine versus second-generation antipsychotics in people with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2025 Feb 26:S2215-0366(25)00001-X. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00001-X

Eine laienverständliche Zusammenfassung der Ergebnisse wurde in Zusammenarbeit mit Betroffenenvertretern erstellt und nach Annahme der obengenannten Publikation in einer wissenschaftlichen Fachzeitung über die Newsletter der beteiligten Patientenorganisationen verteilt.