

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.)

S3-Leitlinie Schizophrenie

AWMF-Register Nr. 038-009

Leitlinienreport

Stand: 15.03.2019

**Herausgebende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und
Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)**

Besondere Hinweise

Die in dieser Leitlinie verwendete männliche Form bezieht selbstverständlich die weibliche Form und die diverse Form mit ein. Auf die Verwendung aller drei Geschlechtsformen wird lediglich mit Blick auf die bessere Lesbarkeit des Textes verzichtet. Der Text ist geschlechtsneutral und wertfrei zu verstehen.

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur den Wissensstand zur Zeit der Beendigung der Recherchen und der Drucklegung der S3-Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie und der Auswahl sowie Dosierungen von Medikamenten, psychotherapeutischen und psychosozialen Verfahren wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer im Falle der Anwendung von Medikamenten aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Der Benutzer dieser Leitlinie selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation. Bei der Verordnung von nicht für eine Indikation zugelassenen Medikamenten (oder anderen in dieser Leitlinie dargestellten therapeutischen Verfahren) müssen die „Off Label Use“ Kriterien berücksichtigt werden. Dieses wurde an den entsprechenden Stellen wie folgt hervorgehoben:

„Hierbei (therapeutischen Maßnahme) handelt es sich um einen **Off-Label Gebrauch**. Unter "Off-Label-Use" wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden, insbesondere bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Definition des G-BA).

Um die Substanzen als Off-Label Gebrauch in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- nachgewiesene Wirksamkeit;
- günstiges Nutzen-Risikoprofil;
- fehlende Alternativen – Heilversuch.

Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.“

Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährter Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Diese Leitlinien sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Irrtümer und Druckfehler bei der Publikation von Leitlinien können auch bei der Anwendung größtmöglicher Sorgfalt nicht ganz ausgeschlossen werden. Zudem berücksichtigen Leitlinien, insbesondere bei Empfehlungen zu Arzneimitteltherapien, immer nur abstrakte Nutzen-Risiko-Potentiale. Die Ärzte, die Leitlinienempfehlungen zu Arzneimitteltherapien anwenden, müssen daher immer das im Einzelfall vorherrschende Nutzen-Risiko-Profil des einzelnen Patienten beachten. Daher haften die Autoren, Mitglieder der Steuerungsgruppen, die Experten, die Mitglieder der Konsensusgruppe und andere am Leitlinienerstellungsverfahren beteiligte Personen nicht für Schäden, die durch eine fehlerhafte oder unterbliebene Diagnostik oder Behandlung im Einzelfall entstehen.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen an den meisten Stellen nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises an anderer Stelle nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Inhaltsverzeichnis

1. Geltungsbereich und Zweck	4
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen	6
3. Methodik der Leitlinienaktualisierung.....	11
3.1 Modul-Arbeitsgruppen für die inhaltliche Leitlinienüberarbeitung	11
3.2 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	14
3.2.1 Formulierung von Fragestellungen.....	14
3.2.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema	14
3.2.3 Systematische Literaturrecherche	17
3.2.4 Auswahl der Evidenz	18
3.2.5 Bewertung der Evidenz	19
3.2.6 Erstellung von Evidenztabelle.....	21
3.3 Verabschiedung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung	22
4. Interne und externe Begutachtung und Verabschiedung	23
5. Redaktionelle Unabhängigkeit	25
5.1 Finanzierung der Leitlinie	25
5.2 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten.....	26
6. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie	27
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	27
8. Literatur.....	28
Anhang 1 Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	30
Anhang 2 Methodenkritische Aspekte zu pharmakologischen und psychotherapeutischen klinischen Studien.....	46
Anhang 3 Recherchestrategien und PRISMA-Charts für einzelne Themen	52
Anhang 4 Qualitätschecklisten zur Studienbewertung	143
Anhang 5 Abstimmungsergebnisse aller Empfehlungen und Statements	152
Anhang 6 Kommentare aus der externen Konsultationsphase und Umgang mit diesen Kommentaren	193
Anhang 7 Ausgefüllte Evidenztabelle.....	256
Modul 4a Pharmakotherapie und andere somatische Behandlungsverfahren	256
Modul 4b Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen	288
Modul 4c Behandlung unter besonderen Bedingungen.....	305
Modul 4d Rehabilitation.....	316
Modul 5 Versorgungskoordination	327
Modul 6 Kosteneffektivität der Behandlung	330
Zitierte Leitlinien	335

1. Geltungsbereich und Zweck

Die vorliegende Behandlungsleitlinie Schizophrenie stellt eine Aktualisierung und vollständige inhaltliche Erweiterung der S3-Leitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) aus dem Jahr 2006 dar (DGPPN 2006). Die Leitlinie wurde zwischen 2012 und 2018 von einer Gruppe von Experten, Betroffenen- und Angehörigenvertretern und Vertretern verschiedener Berufsgruppen entwickelt. Die Leitlinie wurde im Hinblick auf das AWMF-Regelwerk (AWMF-Ständige Kommission Leitlinien 2012) als patientenzentrierte, evidenz- und konsensbasierte Leitlinie konzipiert. Die Leitlinie besteht aus einer Langversion (mit den Empfehlungstexten und den wichtigsten diesen Empfehlungen zugrundeliegenden wissenschaftlichen Evidenzen), einer Kurzversion (mit allen Einzelempfehlungen in Kurzform), den Algorithmen und diesem Leitlinienreport.

Die **Ziele dieser Leitlinie** sind:

- die Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation von Menschen mit Schizophrenie in Deutschland zu optimieren,
- die medikamentöse, psychotherapeutische und psychosoziale Behandlung der Schizophrenie in Deutschland phasenspezifisch auszurichten und zu verbessern,
- die Versorgungsabläufe und den Versorgungsbedarf in den einzelnen Krankheitsphasen von Menschen mit Schizophrenie darzustellen und Hinweise für eine Verbesserung der Koordination der Leistungserbringer vorzulegen,
- Schlüsselempfehlungen hinsichtlich der Verbesserung der Gestaltung des Versorgungssystems und -ablaufs in allen Phasen der Schizophrenie-Behandlung zu formulieren,
- vorrangige Versorgungsprobleme bei der Schizophrenie-Behandlung unter Einbezug von medizinischen Experten, Leistungserbringern, Betroffenen und deren Angehörigen zu identifizieren und hierfür spezifische Verbesserungsvorschläge vorzulegen,
- Empfehlungen nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und auf Basis von guter Versorgungspraxis unter Einsatz evidenz- und konsensbasierter Methoden zu erstellen,
- Empfehlungen zur Verbesserung der (sektorenübergreifenden) Koordination der Versorgung von Menschen mit Schizophrenie zu geben,
- die Implementierung der Leitlinie zu organisieren und diese mit Hilfe von Qualitätsindikatoren zu evaluieren, um so die Versorgung von Menschen mit Schizophrenie zu verbessern.

Patientenzielgruppe

Grundsätzlich bezieht sich die Leitlinie auf Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie (Diagnose-Code F20 nach der ICD-10 Klassifikation) im Erwachsenenalter. Spezifische Abschnitte beziehen sich auf Kinder und Jugendliche sowie Personen im höheren Lebensalter (über 65 Jahren) mit der Diagnose einer Schizophrenie.

Versorgungsbereich

Die Versorgung von Menschen mit Schizophrenie erfolgt sowohl ambulant als auch (teil-) stationär in Abhängigkeit von Krankheitsstadium, Ausprägungsgrad der Symptome sowie Akuität der Symptomatik. Aufgrund der krankheitsstadienabhängigen spezifischen Versorgungsbedürfnisse der betroffenen Personen (z.B. akute stationär-psychiatrische Behandlung bei akuten Krankheitsschüben, anschließend medizinische und/oder berufliche Rehabilitation sowie ambulante hausärztliche und psychiatrisch-psychotherapeutische oder nervenärztliche Behandlung) besteht in der Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie sektorenübergreifender Versorgungsbedarf. Mit Hilfe dieser Leitlinie ist die Versorgung von Menschen mit Schizophrenie dahingehend zu verbessern, dass je nach Verlauf, Verlaufsstadium und -prognose sowie individueller Krankheitsausprägung geeignete Behandlungsangebote und Versorgungsstrukturen koordiniert zum Einsatz kommen.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle Akteure, die an der Versorgung von Menschen mit einer Schizophrenie beteiligt sind. Hierzu gehören u.a. Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie, Fachärzte für Nervenheilkunde, Fachärzte für Allgemeinmedizin und andere hausärztlich tätige Ärzte, Fachärzte für Neurologie, Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, ärztliche und psychologische Psychotherapeuten, klinisch tätige Psychologen, Sozialarbeiter, Krankenpflegepersonal und Fachpflegepersonal sowie Ergo-, Physio-, Sport- und Kunsttherapeuten. Zudem richtet sich die Leitlinie an alle Menschen mit der Diagnose einer Schizophrenie und an deren Angehörige bzw. Bezugs-, Vertrauens- oder Betreuungspersonen. Eine weitere Zielgruppe sind Entscheidungs- und Kostenträger im Gesundheitswesen sowie alle weiteren Personen, die mit Menschen mit einer Schizophrenie in Kontakt stehen.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessengruppen

Das für den Nutzerkreis der Leitlinie repräsentativ zusammengesetzte Leitliniengremium bestand aus den im Folgenden genannten Personen und Organisationen. Besonders wichtig war eine repräsentative Einbindung der an der Versorgung von Menschen mit Schizophrenie beteiligten Berufsgruppen. Ebenso wichtig war die Einbeziehung von Betroffenen- und Angehörigenvertretern im gesamten Leitlinienprozess.

Die Leitliniengruppe bestand aus einer Steuerungsgruppe, untergliedert in eine DGPPN-Steuerungsgruppe und eine erweiterte Steuerungsgruppe sowie einer Expertengruppe und einer Konsensusgruppe. Herausgeber der Leitlinie ist die **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)**, die den Leitlinienaktualisierungsprozess federführend umgesetzt hat. Die Moderation aller Konsensuskonferenzen sowie die methodische Beratung und Begleitung während des gesamten Leitlinienaktualisierungsprozesses erfolgte durch **Frau Professor Dr. Ina Kopp, Leiterin des AWMF-Instituts für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)**.

Die **Steuerungsgruppe** gliederte sich in eine von der DGPPN beauftragten Steuerungsgruppe und einer erweiterten, für den Nutzerkreis der Leitlinie repräsentativen Steuerungsgruppe:

DGPPN-Steuerungsgruppe

Die **DGPPN-Steuerungsgruppe** übernahm die Leitung, Koordination und Organisation des gesamten Leitlinienprozesses, einschließlich der Vorbereitung von Sitzungen, Telefonkonferenzen und schriftlichen Abstimmungen, methodischen Vorbereitungen, Durchführung der Evidenzrecherchen, Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabellen sowie das Verfassen von Leitlinientexten:

Projektleitung und Steuerung

- Prof. Dr. Wolfgang Gaebel, LVR-Klinikum Düsseldorf – Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (federführend)
- Prof. Dr. Alkomiet Hasan, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München
- Prof. Dr. Peter Falkai, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München

Projektorganisation und –koordination, methodische Aufbereitung

- Isabell Lehmann, M.Sc., LVR-Institut für Versorgungsforschung, Köln

Weitere Steuerungsgruppenmitglieder

- Prof. Dr. Birgit Janssen, LVR-Klinik Langenfeld
- Prof. Dr. Thomas Wobrock, Kreiskliniken Darmstadt-Dieburg und Universitätsmedizin Göttingen
- Prof. Dr. Jürgen Zielasek, LVR-Institut für Versorgungsforschung, Köln

Erweiterte Steuerungsgruppe

Die erweiterte Steuerungsgruppe ergänzte die DGPPN-Steuerungsgruppe bei spezifischen Fragen mit dem Ziel einer für den Nutzerkreis der Leitlinie repräsentativen Steuerungsgruppe. Sie bestand aus den folgenden Personen:

- Prof. Dr. Thomas Becker, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg

- Prof. Dr. Andreas Bechdorf, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin
- Prof. Dr. Stefan Klingberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- Prof. Dr. Hans Joachim Salize, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim
- Prof. Dr. Rainer Richter (bis Mai 2015), Dr. Nikolaus Melcop (ab Juni 2016), Bundespsychotherapeutenkammer
- Prof. Dr. Stefan Wilm, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
- Prof. Dr. Tania Lincoln, Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V
- Dr. Sabine Köhler, Berufsverband Deutscher Psychiater e.V.
- Dr. Christian Raida, Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V.
- Ruth Fricke, Bundesverband Psychiatrie Erfahrener e.V.
- Gudrun Schliebener, (bis August 2017), Karl-Heinz Möhrmann (ab September 2017), Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker e.V. (BApK)
- Prof. Dr. Benno Schimmelmann (bis Mai 2016), Prof. Dr. Christoph Correll (ab Juni 2016), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Konsensusgruppe

Die für den Anwenderkreis der Leitlinie repräsentativ zusammengestellte Konsensusgruppe umfasste die an der therapeutischen Versorgung von Menschen mit Schizophrenie maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und Patienten- und Angehörigenorganisationen. Diese wurden größtenteils von der DGPPN-Steuerungsgruppe eingeladen oder haben selbst Anträge zur Teilnahme am Leitlinienprozess gestellt. In der ersten Steuerungsgruppensitzung am 26.09.2012 wurde die Repräsentativität der Konsensusgruppe überprüft und es wurden wichtige, noch nicht berücksichtigte Organisationen nachnominiert. Zusätzlich wurden von der DGPPN-Steuerungsgruppe die Anträge einzelner Organisationen zur Beteiligung an der Konsensusgruppe geprüft und deren Aufnahme i.d.R. genehmigt.

Die Beteiligung von Patienten- und Angehörigenvertretern war durch die Anwesenheit der Mandatsträger des Bundesverbands der Psychiatrie Erfahrenen e.V. und des Bundesverbands der Angehörigen psychisch Kranker e.V. bei allen Steuerungsgruppensitzungen und Konsensuskonferenzen gewährleistet.

Mitglieder der Konsensusgruppe:

Fachgesellschaft/Organisation		Mandatsträger/in	Stellvertreter/in
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakotherapie e.V.	Prof. Dr. Helge Frieling	Priv.-Doz. Dr. Michael Kluge
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Prof. Dr. Christopher Baethge	Prof. Dr. Tom Bschor
BVKJ*	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.	Dr. Karin Geitmann	
BVDN	Berufsverband deutscher Nervenärzte	Dr. Christian Raida	Dr. Roland Urban
BDP	Berufsverband deutscher Psychologinnen u. Psychologen e.V.	Inge Neiser	Heinrich Betram
BVDP	Berufsverband deutscher Psychiater e.V.	Dr. Sabine Köhler	Dr. Christian Vogel
BKJPP	Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland	Dr. Reinhard Martens (ab Februar 2018, auch in Expertengruppe)	

	e.V.		
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e.V.	Dr. Michael Schubert (bis Dezember 2017), Dr. Theresia Widera (ab Januar 2018)	
BDK	Bundesdirektorenkonferenz	Prof. Dr. Manfred Wolfersdorf (bis Juli 2017), Prof. Dr. Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank (ab August 2017)	Prof. Dr. Thomas Pollmächer, Dr. Sylvia Claus (ab März 2018)
BFLK*	Bundesfachverband Leitender Krankenpflegepersonen in der Psychiatrie	Heinz Lepper	Stephan Bögershausen
BPTK	Bundespsychotherapeutenkammer	Prof. Rainer Richter (bis Mai 2015), Dr. Nikolaus Melcop (ab Juni 2016)	Dr. Tina Wessels
BAPK	Bundesverband der Angehörigen Psychisch Kranker e.V.	Gudrun Schliebener (bis August 2017), Karl-Heinz Möhrmann (ab September 2017)	Wiebke Schubert
BdB	Bundesverband der Berufsbetreuer/innen e.V.	Iris Peymann	Thorsten Becker
BPE	Bundesverband Psychiatrie Erfahrener e.V.	Ruth Fricke	Johannes G. Bischoff (bis September 2014), Sabine Wolfrum (ab November 2014)
bvvp	Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten e.V.	Hans Ramm	Dr. Christian Willnow (bis August 2017), Benedikt Waldherr (ab Oktober 2017)
BAG-KT	Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien (BAG-KT)	Eva Maas (bis August 2017)	Silke Ratzeburg
BAPP*	Bundesinitiative Ambulante Psychiatrische Pflege e.V.	Alfred Karsten	Günter Meyer
DDPP	Dachverband Deutschsprachiger Psychosen Psychotherapie e.V.	Prof. Dr. Dorothea von Haebler	Dr. Günther Lempa
DFPP*	Deutsche Fachgesellschaft für Psychiatrische Pflege	Prof. Dr. Michael Schulz	Bruno Hemkendrais
DGVP	Dachverband Gemeindepsychiatrie e.V.	Petra Godel-Ehrhardt	
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.	Prof. Dr. Stefan Wilm	Prof. Dr. Erika Baum, Martin Beyer
DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e.V.	Prof. Dr. Tillmann Supprian	Dr. Beate Baumgarte
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	Dr. Burkhardt Lawrenz	
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V.	Prof. Dr. Gerd Schulte-Körne (bis August 2017), Prof. Dr. Christoph Correll (ab September 2017)	Prof. Dr. Christian Fleischhaker
GNP	Deutsche Gesellschaft für Neuropsychologie e.V.	Prof. Dr. Cornelia Exner	Dr. Steffen Aschenbrenner (ab September 2017)
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	Prof. Dr. Wolfgang Maier	Prof. Dr. Peter Falkai, Prof. Dr. Wolfgang Gaebel
DGPT	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie e.V.	Dr. Christian Maier (bis März 2016), Prof. Dr. Christiane Montag (ab April 2016)	Dr. Ingrid Rothe-Kirchberger
DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V.	Prof. Dr. Tania Lincoln	Prof. Dr. Stefan

			Klingberg)
DGPE	Deutsche Gesellschaft für Psychoedukation e.V.	Prof. Dr. Josef Bäuml	Dr. Gabriele Pitschel-Walz
DMtG	Deutsche Musiktherapeutische Gesellschaft e.V.	Beatrix Evers-Grewe	
DPTV	Deutsche PsychotherapeutenVereinigung e.V.	Dr. Cornelia Rabe-Menssen	Mechtild Lahme
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Soziale Psychiatrie e.V.	Clemens Firnenburg (bis August 2017), Prof. Dr. Uwe Gonther (ab November 2017)	Ute Merkel (bis Oktober 2017), Priv.-Doz. Dr. Jann Schlimme (ab November 2017)
DGSF	Deutsche Gesellschaft für Systemische Therapie und Familientherapie e.V.	Dr. Ulrike Borst	Dr. Volkmar Aderhold
DGVT	Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie e.V.	Rudi Merod	Prof. Dr. Tania Lincoln
DVE	Deutscher Verband der Ergotherapeuten e.V.	Marina Knuth	
ZVK	Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.	Eckhardt Böhle	Angelika Heck-Darabi
DVSG	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e.V.	Claudia Welk	Elisabeth Helmich (ab Juni 2017)
KNS	Kompetenznetz Schizophrenie	Prof. Dr. Wolfgang Wölwer	
*keine aktive Beteiligung am Konsensusprozess			

Mitglieder der Expertengruppe:

Experte	Themenbereiche
Prof. Dr. Thomas Becker Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg	Psychosoziale Interventionen, gemeindepsychiatrische Interventionen, Rehabilitation, Versorgungsforschung
Prof. Dr. Andreas Bechdorf Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin	Behandlung in dem Risikostadium, Psychotherapie
Prof. Dr. Peter Falkai Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München	Biologische Psychiatrie, Versorgungskoordination, Körpertherapien
Prof. Dr. Wolfgang Gaebel LVR-Klinikum Düsseldorf – Kliniken der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf	Diagnostik und Klassifikation der Schizophrenie, Psychopharmakotherapie
Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Leipzig (Vertreter: Prof. Dr. Carsten Spitzer, Fachklinikum Tiefenbrunn für Psychiatrie und Psychotherapie)	Durch die Bundesärztekammer vorgeschlagener unabhängige Sachverständige
Prof. Dr. Gerhard Gründer Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim	Psychopharmakologie (auch bildgebende Verfahren)
Prof. Dr. Stefan Klingberg Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Psychotherapie bei Psychosen
PD Dr. Markus Kösters Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg	Qualitätssicherung, Leitlinienimplementierung, Qualitätsindikatoren
Prof. Dr. Martin Lambert Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	(ambulante) Langzeitbehandlung, subjektive Erfolgskriterien (Wohlbefinden), Versorgungsforschung
Prof. Dr. med. Stefan Leucht Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU-München, München	Psychopharmakologie, Meta-Analysen

Prof. Dr. Wolfgang Maier Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Universitätsklinikum Bonn	Genetik, Kognition, Ursachenforschung zur Entstehung von Psychosen, Früherkennung beginnender Psychosen und Frühintervention
Prof. Dr. Eva Meisenzahl LVR-Klinikum Düsseldorf – Kliniken der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf	Früherkennung beginnender Psychosen und Frühintervention, bildgebende Verfahren
Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim	Neurobiologie (bei Psychosen, Pharmakotherapie), Genetik
Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig- Maximilians-Universität München	Biologische Psychiatrie, klinische Psychopharmakologie
Prof. Dr. Dipl.-Psych. Wulf Rössler Psychiatrische Universitätsklinik Zürich Zürich (Schweiz)	Subjektive Bedürfnisse und Lebensqualität, Rehabilitation
Prof. Dr. Hans Joachim Salize Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Arbeitsgruppe Versorgungsforschung Mannheim	Gesundheitsökonomie, Versorgungsforschung
Prof. Dr. Wolfgang Wölwer Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LVR-Klinikum Düsseldorf - Kliniken der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf	Psychotherapie, Frühstadium/Frühintervention
Experten für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	
Prof. Dr. Christoph Correll Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité – Universitätsmedizin Berlin	Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen
Prof. Dr. Frauke Schultze-Lutter Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LVR-Klinikum Düsseldorf Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf	Früherkennung und Frühinterventionen bei Kindern und Jugendlichen
Prof. Dr. Stefanie J. Schmidt Klinische Psychologie des Kindes- und Jugendalters, Abteilung für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Bern	Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen
Prof. Dr. Benno Schimmelmann , niedergelassener Kinder- und Jugendpsychiater, Titularprofessor an der Medizinischen Fakultät der Universität Bern	Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen
Dr. Reinhard Martens niedergelassener Kinder- und Jugendpsychiater (BKJPP), Pirna	

Weitere unterstützende Mitarbeiter

- Dr. Andrea Hinsche-Böckenholt, LVR-Klinikum Düsseldorf – Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Literaturrecherche)
- Daniela Reich-Erkelenz, M.A., Institut für Phänomik und Genomik, Klinikum der Universität München
- Anja Dorothee Streb, M.A., Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München (Unterstützung in der redaktionellen Bearbeitung der Langversion der Leitlinie sowie des Leitlinienreports)
- Dipl.-Psych. Harald Zäske, LVR-Klinikum Düsseldorf – Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Literaturrecherche)

3. Methodik der Leitlinienaktualisierung

Gemäß der S3-Leitlinienmethodik der AWMF wurde die S3-Leitlinie Schizophrenie (2006) anhand von neuen systematischen Literaturrecherchen, Leitlinienadaptationen sowie auf Basis von Expertenkonsens aktualisiert.

3.1 Modul-Arbeitsgruppen für die inhaltliche Leitlinienüberarbeitung

Zur Überarbeitung wurde die Leitlinie in themenspezifische Module gegliedert, die von Experten aus der Steuerungs-, Experten- und Konsensusgruppe in themenspezifischen Modul-Arbeitsgruppen (AGs) aktualisiert wurden. Diese Modul-Arbeitsgruppen (AGs) aktualisierten und erweiterten die Leitlinientexte zusammen mit den Mitgliedern der DGPPN-Steuerungsgruppe. Die Sprecher der Modul-Arbeitsgruppen waren federführend für die inhaltlichen Ausarbeitungen in Abstimmung mit den Vertretern der DGPPN-Steuerungsgruppe zuständig. Letztere waren federführend mit der Literaturbewertung und -zusammenfassung betraut. Die Mitglieder der Modul-AGs beteiligten sich an der Formulierung der Empfehlungen und Hintergrundtexte.

Modul-AG 1 Allgemeine Grundlagen	
Sprecher	Prof. Dr. Wolfgang Gaebel
Mitglieder	<ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Andreas Bechdorf • Prof. Dr. Thomas Becker • Prof. Dr. Peter Falkai • Prof. Dr. Alkomiet Hasan • Prof. Dr. Birgit Janssen • Prof. Dr. Martin Lambert • Prof. Dr. Wolfgang Maier • Dr. Nikolaus Melcop • Dr. Christian Raida • Prof. Dr. Jürgen Zielasek

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Jürgen Zielasek

Modul-AG 2 Klassifikation, Diagnostik und Differentialdiagnostik	
Sprecher	Prof. Dr. Wolfgang Maier
Mitglieder	<ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Andreas Bechdorf • Prof. Dr. Wolfgang Gaebel • Prof. Dr. Alkomiet Hasan • Dr. Burkhard Lawrenz • Prof. Dr. Frauke Schultze-Lutter • Prof. Dr. Tillmann Supprian • Prof. Dr. Stefan Wilm • Prof. Dr. Jürgen Zielasek

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Wolfgang Gaebel

Modul-AG 3 Allgemeine Therapie	
Sprecher	Prof. Dr. Peter Falkai
Mitglieder	<ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Andreas Bechdorf • Prof. Dr. Wolfgang Gaebel • Prof. Dr. Alkomiet Hasan • Petra Godel-Ehrhardt • Prof. Dr. Gerhard Gründer • Dr. Dorothea von Haebler/Dr. Günter Lempa • Prof. Dr. Martin Lambert • Prof. Dr. Wolfgang Maier • Dr. Nikolaus Melcop • Dr. Christian Raida • Prof. Dr. Wulf Rössler • Prof. Dr. Stefan Wilm • Prof. Dr. Thomas Wobrock • Prof. Dr. Wolfgang Wölwer

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Peter Falkai

Modul-AG 4a Pharmakotherapie und andere somatische Behandlungsverfahren	
Sprecher	Prof. Dr. Gerhard Gründer
Mitglieder	<ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Peter Falkai • Prof. Dr. Wolfgang Gaebel • Prof. Dr. Alkomiet Hasan • Dr. Sabine Köhler • Prof. Dr. Stefan Leucht • Prof. Dr. Benno Schimmelmann/Prof. Dr. Christoph Correll • Prof. Dr. Stefan Wilm • Prof. Dr. Thomas Wobrock

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Thomas Wobrock

Modul-AG 4b Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen	
Sprecher	Prof. Dr. Stefan Klingberg
Mitglieder	<ul style="list-style-type: none"> • Prof. Dr. Josef Bäuml • Prof. Dr. Andreas Bechdorf • Eckhardt Böhle • Dr. Ulrike Borst • Beatrix Evers-Grewe • Petra Godel-Ehrhardt • Dr. Dorothea von Haebler/Dr. Günter Lempa • Prof. Dr. Alkomiet Hasan • Prof. Dr. Tania Lincoln • Dr. Nikolaus Melcop/Dr. Tina Wessels • Dr. Christian Raida • Prof. Dr. Stefanie J. Schmidt • Prof. Dr. Wolfgang Wölwer

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Wolfgang Wölwer (nicht Mitglied der DGPPN-Steuerungsgruppe, aber von dieser beauftragt, diese Funktion für Modul 4b zu übernehmen)

Modul-AG 4c Behandlung unter besonderen Bedingungen**Sprecher** Prof. Dr. Thomas Wobrock

Mitglieder

- Dr. Beate Baumgarte
- Prof. Dr. Christoph Correll
- Prof. Dr. Gerhard Gründer
- Dr. Dorothea von Haebler/Dr. Günter Lempa
- Prof. Dr. Alkomiet Hasan
- Dr. Reinhard Martens
- Prof. Dr. Benno Schimmelmann
- Prof. Dr. Stefanie J. Schmidt
- Prof. Dr. Frauke Schultze-Lutter
- Prof. Dr. Tillmann Supprian

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Alkomiet Hasan**Modul-AG 4d Rehabilitation****Sprecher** Prof. Dr. Thomas Becker

Mitglieder

- Prof. Dr. Wulf Rössler
- Prof. Dr. Katarina Stengler
- Prof. Dr. Jürgen Zielasek

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Jürgen Zielasek**Modul-AG 5 Versorgungskoordination****Sprecher** Prof. Dr. Peter Falkai

Mitglieder

- Prof. Dr. Wolfgang Gaebel
- Petra Godel-Ehrhardt
- Prof. Dr. Alkomiet Hasan
- Prof. Dr. Martin Lambert
- Prof. Dr. Eva Meisenzahl
- Dr. Nikolaus Melcop
- Dr. Christian Raida
- Prof. Dr. Wulf Rössler
- Prof. Dr. Wilm
- Prof. Dr. Thomas Wobrock

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Thomas Wobrock**Modul-AG 6 Kosteneffektivität der Behandlung****Sprecher** Prof. Dr. Hans Joachim Salize

Mitglied

- Prof. Dr. Alkomiet Hasan

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Alkomiet Hasan**Modul-AG 7 Qualitätsmanagement****Sprecher** PD Dr. Markus Kösters

Mitglieder

- Prof. Dr. Wolfgang Gaebel
- Prof. Dr. Birgit Janssen

Vertreter der DGPPN-Steuerungsgruppe: Prof. Dr. Birgit Janssen

3.2 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

3.2.1 Formulierung von Fragestellungen

Die initialen Fragestellungen zu den in der Leitlinie darzustellenden Themen wurden angepasst an den erwarteten Überarbeitungsbedarf von der DGPPN-Steuerungsgruppe vorgeschlagen. In zwei Delphi-Verfahren mit zwischengestellter Konsensuskonferenz am 15.05.2012 in München unter unabhängiger, externer Moderation von Frau Prof. Dr. Ina Kopp wurden die Fragestellungen der DGPPN-Steuerungsgruppe sowie der Experten- und Konsensusgruppen diskutiert und konsentiert. Im Delphi-Verfahren wurde über den Überarbeitungsbedarf (streichen, unverändert belassen, überarbeiten) sowie die Überarbeitungsmethoden (Expertenkonsens, Leitlinienadaptation, De novo-Recherche) abgestimmt. Die Fragestellungen wurden in den jeweiligen Arbeitsgruppen schrittweise bearbeitet und in allen Themengebieten der Leitlinie hinsichtlich möglicher thematischer Dopplungen und hinsichtlich der Relevanz der aufgeworfenen Fragestellungen diskutiert. Alle Fragestellungen sollten in Empfehlungen münden oder im Hintergrundtext bearbeitet werden. Alle Kinder und Jugendliche betreffenden Fragestellungen wurden nicht in diesem formalen Verfahren abgestimmt, sondern von den beteiligten Experten für Kinder und Jugendliche unter Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie nach Abschluss des Delphi-Verfahrens vorgeschlagen.

3.2.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Um Überschneidungen und Inkonsistenzen mit anderen Leitlinien zu vermeiden und vorhandene Ressourcen sinnvoll einzusetzen, wurden alle Leitlinien, die Informationen zu den Fragestellungen dieser Leitlinie enthalten, systematisch identifiziert, mittels dem Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI, Beyer et al. 2008) bewertet und ggf. als Grundlage für Empfehlungen und Hintergrundtexte herangezogen. Im Mai 2011, im September 2012 sowie im Juni 2015 wurden Recherchen nach bestehenden Leitlinien zur Schizophrenie in der Datenbank PubMed durchgeführt unter Beschränkung auf deutsch- und englischsprachige Veröffentlichungen innerhalb der letzten fünf Jahre nach den folgenden Suchalgorithmen:

Lfd. Nr.	Suchbegriffe	Anzahl Treffer	Auswahl
1	("schizophrenia" [MeSH Terms] OR "schizophrenia" [All Fields]) AND ("2007/09/23" [PDat]: "2012/09/20" [PDat] AND (Guideline [ptyp] OR Practice Guideline [ptyp]))	13	1
2	("schizophrenia" [MeSH Terms] OR "schizophrenia" [All Fields]) AND (((("Practice (Birm)" [Journal] OR "practice" [All Fields]) OR ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "treatment" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields])) AND ("guideline" [Publication Type] OR "guidelines as topic" [MeSH Terms] OR "guideline" [All Fields])) AND ("2007/09/23" [PDat]: "2012/09/20" [PDat] AND (Guideline [ptyp] OR Practice Guideline [ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp] OR systematic [sb]))	53	0
3	"schizophrenia" [MeSH Terms] AND "guidelines as topic" [MeSH Terms] AND ("2007/09/23" [PDat]: "2012/09/20" [PDat] AND "humans" [MeSH Terms] AND English [lang])	115	
4	#3, and "2012/09/20" [PDat] AND systematic [sb] AND (English [lang] OR German [lang]))	22	0

Da sich bei dieser Suche lediglich ein einziger relevanter Treffer ergab, erfolgten zusätzliche Handrecherchen in der Datenbank „National Guideline Clearinghouse“ (www.guideline.gov), mittels der Suchmaschine „Google“ sowie in den Webseiten der medizinischen Fachgesellschaften (www.leitlinien.de) mit den Suchbegriffen „schizophrenia AND guideline“. Hier fanden sich zunächst 25 Treffer. Ausschlusskriterien bei Sichtung der bestehenden Leitlinien waren vorab bzw. nach

Bewertung mit dem DELBI-Instrument erkennbare methodische Mängel wie ein gänzlich fehlender Methodenreport oder fehlende Nachvollziehbarkeit der zugrunde gelegten Evidenzquellen. Im Laufe des Leitlinienprozesses wurden die *WFSBP Treatment Guidelines* (Hasan et al. 2012, 2013 und 2015), die 2012 veröffentlichte S3-Leitlinie "Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen" (DGPPN 2012) sowie die SIGN-Leitlinie „Management of Schizophrenia“ aus dem Jahr 2013 (SIGN 2013) hinzugefügt. Update-Recherchen erforderten den Austausch der 2005 erschienenen NICE-Leitlinie zu Gewalt und Aggression durch die 2015 veröffentlichte Aktualisierung (NICE 2015). Mangels verfügbarer Evidenztabellen können die WFSBP-Leitlinien lediglich als textliche Referenz-, nicht jedoch als Quelleitlinien berücksichtigt werden.

Eingeschlossen wurden die folgenden Leitlinien:

Quelleitlinien:

Quelleitlinien wurden definiert als Leitlinien, die in der DELBI-Bewertung als methodisch hochwertig eingestuft wurden, d.h. sie hatten einen Wert von über 0,5 bei der Bewertung im DELBI-Kriterium 3 „Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung“ erreicht. Von diesen Leitlinien konnten Empfehlungstexte und Evidenzgradierungen übernommen werden:

Leitlinie	Einschlusskriterien
NICE CG178: Psychosis and schizophrenia in adults 2014 (NICE 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Methodisch hochwertig nach DELBI-Bewertung • Relevanz für das deutsche Versorgungssystem • Aktualität der Leitlinie
NICE CG155: Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management 2013 (NICE 2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Methodisch hochwertig nach DELBI-Bewertung • Relevanz für das deutsche Versorgungssystem • Aktualität der Leitlinie
NICE NG10: Violence and aggression 2015 (NICE 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Methodisch hochwertig nach DELBI-Bewertung • Relevanz für das deutsche Versorgungssystem • Aktualität der Leitlinie
DGPPN: Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen 2012 (und Update 2018) (DGPPN 2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Methodisch hochwertig nach DELBI-Bewertung • Relevanz für das deutsche Versorgungssystem • Aktualität der Leitlinie
SIGN 131: Management of schizophrenia 2013 (SIGN 2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Methodisch hochwertig nach DELBI-Bewertung • Übertragbarkeit auf das dt. Versorgungssystem • Aktualität der Leitlinie <p>Anm.: Da die SIGN-Leitlinie etwas älter als die NICE-Leitlinie (2014) ist und die NICE-Leitlinie eine ausführlichere Langversion sowie einen ausführlicheren Methodenreport hat, wurde die NICE-Leitlinie als bevorzugte Quelleitlinie bezüglich der Versorgung bei Schizophrenie verwendet.</p>

Referenzleitlinien:

Referenzleitlinien wurden definiert als Leitlinien, die in der DELBI-Bewertung als methodisch nicht ausreichend transparent eingestuft wurden. Empfehlungstexte, nicht aber die Evidenzgradierung, konnten übernommen werden. Stattdessen mussten bei Bezug zu den in diesen Leitlinien zitierten Studien eigene Evidenzbewertungen durchgeführt werden:

Leitlinie	Einschlusskriterien
WFSBP Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and treatment resistance 2012 (Hasan et al. 2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit auf das dt. Versorgungssystem • Aktualität der Leitlinie
WFSBP Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects 2013 (Hasan et al. 2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit auf das dt. Versorgungssystem • Aktualität der Leitlinie
WFSBP Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, suicidality, substance use	<ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit auf das dt. Versorgungssystem

disorders and pregnancy and lactation 2015 (Hasan et al. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualität der Leitlinie
RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders 2016 (wurde per Handrecherche nachgetragen) (Galletly et al. 2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit auf das dt. Versorgungssystem • Aktualität der Leitlinie

Ausgeschlossene Leitlinien:

Leitlinie	Ausschlusskriterien
PORT: Updated Treatment Recommendations 2009 (Buchanan et al. 2010, Dixon et al. 2010, Kreyenbuhl et al. 2010)	<ul style="list-style-type: none"> • Veraltete Leitlinie, aktuellere methodisch hochwertige Leitlinien zur Schizophrenie sind vorhanden (NICE 2014, SIGN 2013)
MOH Malaysia, 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Veraltete Leitlinie • Methodisch sehr intransparent, fehlender Methodenreport
MOH Singapur, 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Veraltete Leitlinie • Adaptierte Leitlinie (aus inzwischen veralteter Version der aktuellen NICE-Leitlinie (2014))

3.2.3 Systematische Literaturrecherche

Für einzelne Themen der Leitlinie wurden gemäß den Ergebnissen des ersten Konsensusverfahrens systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Für die Mehrheit der Themen wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE (PubMed)
- Cochrane Library
- PsycINFO

Die Literaturrecherchen wurden auf abgestuften Evidenzebenen durchgeführt (s. Abb. 1). Sofern auf einer höheren Evidenzebene keine Literatur identifiziert werden konnte, wurde nach kritischer Bewertung durch die DGPPN-Steuerungsgruppe entschieden, ob eine Recherche auf nächst niedrigerer Ebene erfolgen sollte oder ob das Thema im Expertenkonsens und/oder per Leitlinienadaptation bearbeitet werden sollte.

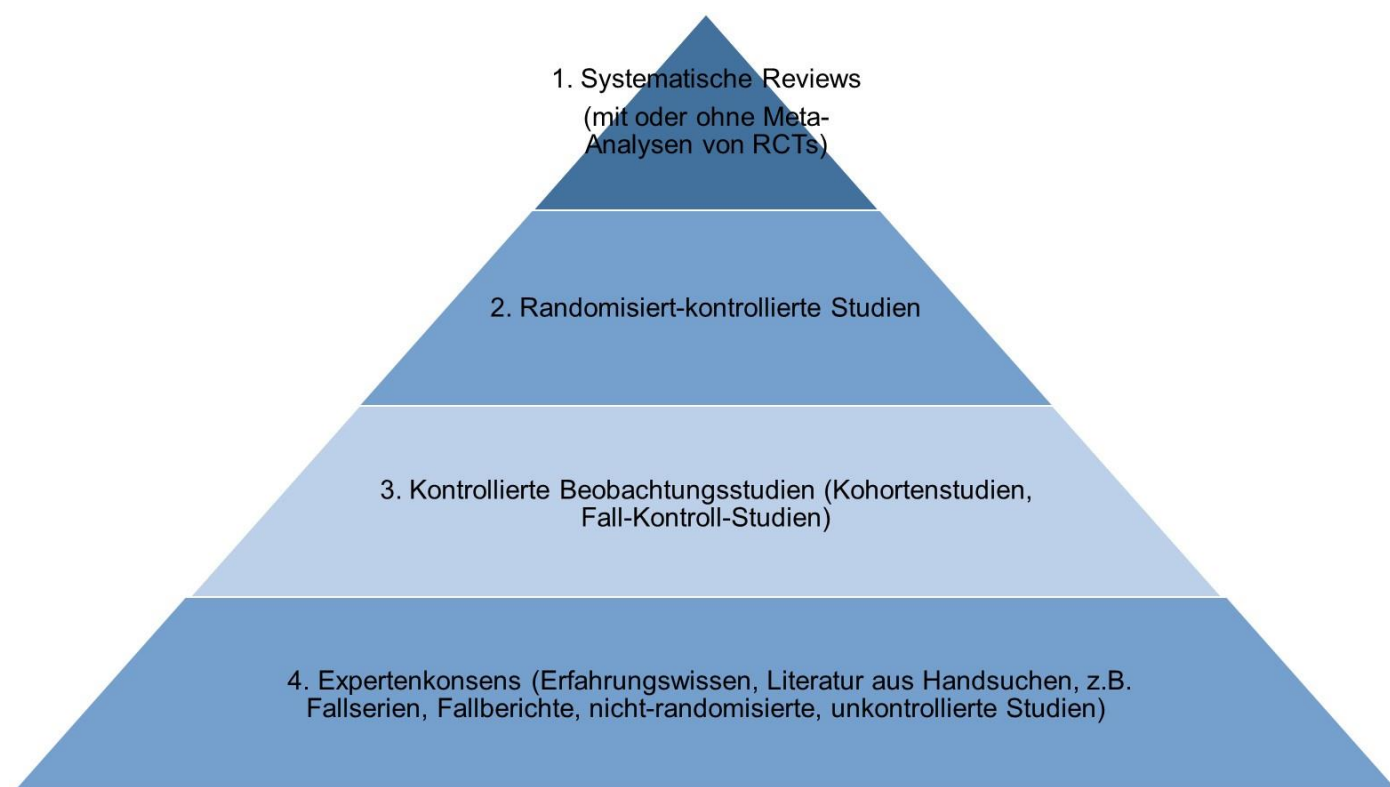


Abbildung 1: Evidenzebenen bei der systematischen Literaturrecherche

3.2.4 Auswahl der Evidenz

In Anlehnung an die Leitlinien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk/>) wurde für die Auswahl der Literaturstellen in der Regel ein Screening der Suchergebnisse auf Titel-Ebene sowie in einem zweiten Schritt auf Abstract-Ebene durchgeführt, um irrelevante Literatur auszuschließen. Dieses Screening aller Suchergebnislisten wurde von zwei unterschiedlichen Gutachtern vorgenommen. Diskrepanzen bei der Beurteilung wurden per Diskussion geklärt. Veröffentlichungen, die für die jeweiligen klinischen Fragestellungen offensichtlich nicht relevant waren, sowie Duplikate wurden im ersten Schritt ausgeschlossen. Anschließend wurden die Abstracts der verbleibenden Artikel geprüft und alle Studien ohne geeignetes Studiendesign oder bei Nicht-Erfüllung bestimmter methodologischer Kriterien ausgeschlossen. Ein finales Screening wurde mithilfe der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von ein oder zwei Gutachtern auf Volltext-Ebene ausgeführt. Erst nach diesem mehrstufigen Screening wurden die verbleibenden Studien mithilfe der Qualitätschecklisten bewertet.

Grundsätzlich galten die folgenden allgemeinen Einschluss- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

- Publikation der Studie ab 01.01.2003
 - Abgewichen werden konnte hiervon, wenn:
 - das Thema in der zu aktualisierenden Leitlinie nicht behandelt wurde, in diesem Falle konnte der Zeitraum vergrößert werden, oder
 - eine methodisch hochwertige systematische Übersichtsarbeit aus jüngerer Zeit bekannt war, in diesem Falle konnte ab deren Erscheinungsdatum eine Aktualisierungsrecherche durchgeführt werden.
- Diagnose Schizophrenie (nach ICD-10): Für jede Studie galt, dass mindestens zwei Drittel der Studienpopulation eine F20 Diagnose aufwies und höchstens ein Drittel der Studienpopulation eine andere Diagnose aus dem Kapitel F2 aufwies (F21-F29).
- Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen (Alter ≥ 18 und < 65 Jahren),
 - In einzelnen Leitlinienabschnitten bestand die Zielgruppe aus Personen, die 65 Jahre oder älter waren, oder aus Kindern und Jugendlichen (Alter < 18 Jahre). Für diese Zielgruppen wurden separate Literaturrecherchen durchgeführt und die Studienpopulation entsprechend angepasst.

Ausschlusskriterien

- Publikationen, die nur als Abstracts verfügbar waren
- Falsch positive Funde (z.B. narrative Reviews bei der Suche nach systematischen Reviews)

Für jede Suchfrage konnten die jeweiligen Gutachter je nach Bedarf weitere Einschluss- und Ausschlusskriterien definieren. Ergänzungen per Handrecherche waren möglich.

3.2.5 Bewertung der Evidenz

Für die Bewertung der Qualität von Studien wurden von der DGPPN-Steuerungsgruppe vier Qualitätschecklisten entwickelt, die sowohl wichtige klinische als auch methodische Aspekte zur Beurteilung der internen Validität erfassen (s. Anhang 4):

- Checkliste Systematische Reviews mit Meta-Analyse
- Checkliste RCTs und andere klinische Studien
- Checkliste Kohortenstudien
- Checkliste Fall-Kontroll-Studien

Auf Basis dieser Checklisten konnten für die einzelnen Studien Evidenzgrade festgelegt werden, wobei die Evidenz angelehnt an das „Level of Evidence“ (LoE) Schema von SIGN klassifiziert wurde (SIGN, 2011) (Tab. 1). Evidenzgrade wurden generell nur bei Leitlinienadaptation oder De Novo-Recherchen ausgewiesen.

Evidenzgraduierung:

1++	Qualitativ hochwertige Meta-Analysen oder systematische Reviews von „randomized controlled trials“ (RCTs), oder RCTs mit einem sehr geringen Risiko für Bias
1+	Gut durchgeführte Meta-Analysen oder systematische Reviews von RCTs, oder RCTs mit einem geringen Risiko für Bias
1-*	Meta-Analysen oder systematische Reviews von RCTs oder RCTs mit einem hohen Risiko für Bias
2++	Qualitativ hochwertige systematische Reviews von Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, oder nicht-randomisierten kontrollierten Studien, oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, oder nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit einem sehr geringen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien oder nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit einem geringen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einer moderaten Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2-*	Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien oder nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit einem hohen Risiko für Confounding, Bias oder Zufall und einem erheblichen Risiko, dass der Zusammenhang nicht kausal ist
3	Fallberichte, Fallserien, nicht-randomisierte unkontrollierte Studien
4	Expertenmeinung

*1- und 2- Studien sollten aufgrund ihres hohen Bias-Risikos nicht als Grundlage für Empfehlungen herangezogen werden.

Tabelle 1: Evidenzgraduierung

Für jede Studie wurde ein Evidenzgrad ausgewiesen und in den Qualitätschecklisten dokumentiert. Der Evidenzgrad wurde anhand der Art der Evidenz und der Qualität der Studie (Risiko für Bias) bestimmt. Hierbei konnten sich die Gutachter an den folgenden Kriterien orientieren:

Art der Evidenz:

- 1: Randomisierte kontrollierte Studie (Einzelstudie oder systematisches Review)
- 2: Beobachtungsstudie (Fall-Kontroll-Studie oder Kohortenstudie) oder nicht-randomisierte kontrollierte Studie (Einzelstudie oder systematisches Review)
- 3: Fallberichte, Fallserien, nicht-randomisierte unkontrollierte Studie
- 4: Expertenmeinung

Die Qualitätsbeurteilung der Studien erfolgte auf der Grundlage der in der Evidenzgraduierung (siehe Tabelle 1) dargestellten Einteilung: Mit „++“ bewertete Studien führten zur Einschätzung der „Qualität der Studie“ als „Hohe Qualität“; mit „+“ bewertete Studien führten zur Einschätzung der „Qualität der Studie“ als „Akzeptable Qualität“; mit „-“ bewertete Studien führten zur Einschätzung der „Qualität der Studie“ als „Niedrige Qualität“.

Qualität der Studie (Risiko für Bias):

Hohe Qualität (++): Ein Großteil der Qualitätskriterien ist erfüllt. Es gibt kein bis ein sehr geringes Risiko für Bias. Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung die Ergebnisse verändern wird.

Akzeptable Qualität (+): Die meisten Qualitätskriterien sind erfüllt. Es gibt einige Mängel, die mit einem Risiko für Bias assoziiert sind. Es ist möglich, dass weitere Forschung die Ergebnisse verändern wird.

Niedrige Qualität (-): Entweder sind die meisten Qualitätskriterien nicht erfüllt oder es gibt signifikante Mängel in grundlegenden Aspekten des Studiendesigns. Es ist wahrscheinlich, dass weitere Forschung die Ergebnisse verändern wird. Studien mit niedriger Qualität sollten nicht als Grundlage für Empfehlungen herangezogen werden.

Analyse von Studienendpunkten

Alle für Patienten potentiell wichtigen Studienendpunkte wurden im Sinne einer Outcome-Analyse (AWMF 2001; Langer et al 2012) vorab definiert. Hierzu fand zu Beginn des Leitlinienprozesses eine vorläufige Einteilung der Bedeutsamkeit der Endpunkte für die praktische Entscheidungsfindung von Ärzten sowie Patienten für eine angemessene Versorgung nach „kritisch“, „wichtig“ und „gering“ statt. Eine Neueinschätzung der Relevanz der Endpunkte konnte nach Sichtung der Evidenz erfolgen, um sicherzugehen, dass wichtige Endpunkte einbezogen wurden und um die Relevanz vor dem Hintergrund der einbezogenen Evidenz ggf. neu zu beurteilen. Während des Konsensusprozesses wurde die Relevanz der Studienendpunkte zur Ermittlung einer Empfehlungsstärke einbezogen. Für die Empfehlungsgenerierung waren im Konsensusprozess neben weiteren Kriterien wie Effektstärken und die Konsistenz von Ergebnissen unterschiedlicher Studien grundsätzlich vor allem die in Tabelle 2 aufgeführten Studienendpunkte von Bedeutung.

Kritische Bedeutung des Endpunkts	Wichtige Bedeutung des Endpunkts
Suizidversuch („attempted suicide“)	Kognitive Funktion („cognitive functioning“)
Vollendeter Suizid („suicide“)	Psychopathologischer Status
Gesamtmortalität („mortality“)	Behandlungsabbruch („discontinuation of treatment“)
Funktionsniveau (sozial, beruflich, persönlich) („social, occupational, personal functioning“)	Rezidiv („relapse“)
Unerwünschte Nebenwirkungen („adverse side effects“)	Remissionsrate („remission rate“)
	Gesamtanzahl der Studienabbrüche („drop-out“)
	Komplikationsrate („complication rate“)
	Patientenzufriedenheit („patient satisfaction“)
	Psychische Komorbidität („psychiatric comorbidity“)
	Somatische Komorbidität („somatic comorbidity“)
	Lebensqualität („quality of life“)
	Kontinuität der Versorgung („continuity of care“)
	Stationäre Wiederaufnahmerate („inpatient readmission“)

Tabelle 2. Einteilung der Relevanz von klinischen Studienendpunkten für die Generierung von Leitlinienempfehlungen

3.2.6 Erstellung von Evidenztabelle

Zur Zusammenfassung der Literatur wurde für jede klinische Fragestellung, die in einer Empfehlung mit Evidenzgrad mündete, eine Evidenztabelle erstellt, die die Evidenzlage zusammenfasste und eine detaillierte Qualitätsbeurteilung der Evidenzlage ermöglichte. Bei einer widersprüchlichen Studienlage zu einer klinischen Fragestellung sollte zunächst die Qualität der eingeschlossenen Studien anhand der ausgefüllten Qualitäts-Checklisten erneut überprüft werden. Wurden Studien mit niedriger interner Validität eingeschlossen, sollten diese nachträglich ausgeschlossen und die Evidenzlage erneut überprüft werden. Sofern nur Studien mit hoher interner Validität eingeschlossen wurden, sollte überprüft werden, ob die widersprüchliche Datenlage durch Unterschiede in den eingeschlossenen Populationen, den Interventionen, den Ergebnissen oder den Studienmethoden erklärt werden konnte. Insbesondere solche widersprüchlichen Publikationen wurden zwischen verschiedenen in den Prozess involvierten Personen kritisch diskutiert. Konnte die Inkonsistenz nicht erklärt werden, sollte es zur Abwertung der Qualität der Evidenz kommen, wenn es deutliche Widersprüche in den Ergebnissen in Bezug auf die Richtung des Effekts gab (z.B. Intervention ist effektiv vs. Intervention ist nicht effektiv). In allen anderen Fällen (z.B. die Widersprüche bezogen sich nur auf Unterschiede zwischen kleinen und großen Behandlungseffekten) sollte abgewogen werden, ob diese Inkonsistenz tatsächlich einen wesentlichen Einfluss auf die Beurteilung der Evidenzlage hatte. Im Zweifelsfall sollte von einer Leitlinienempfehlung abgesehen werden. Diese Entscheidungen wurde in der DGPPN-Steuerungsgruppe zusammen mit den Modul-Arbeitsgruppen diskutiert.

Formulierung von Empfehlungen und Vergabe von Empfehlungsgraden

Mithilfe der Evidenztabelle konnte in einem formalisierten Konsensverfahren über Vorschläge für Empfehlungen mit Empfehlungsgraden zu einzelnen klinischen Fragestellungen unter Abwägung der relevanten Studienendpunkte, der Patientenpräferenzen und des Nutzens und Schadens abgestimmt werden (Kopp et al., 2007). Folgendes Empfehlungsschema wurde angelehnt an das Empfehlungsschema für das Programm von Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) verwendet (Tabelle 3) (ÄZQ, 2010). Empfehlungen sollten klar und handlungsorientiert formuliert werden und die Empfehlungsgrade sollten durch die Formulierungen ausgedrückt werden (Differenzierung in „soll“, „sollte“, „kann“). Zur Überleitung der Evidenzgrade in Empfehlungsgrade wurde die folgende Gradierung verwendet:

Evidenzgrad (siehe Tabelle 1)	Empfehlungsgrad	Beschreibung
1++, 1+	A	Starke Empfehlung („soll“)
2++, 2+ oder Herabstufung von 1++ / 1+, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt	B	Empfehlung („sollte“)
3, 4 oder Herabstufung von 2++/2+. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.	0	Empfehlung offen („kann“)
-	KKP*	Expertenkonsens

Tabelle 3. Überleitung von Evidenzgraden in Empfehlungsgrade. *KKP: Klinischer Konsensuspunkt, entspricht Empfehlungen, die im Expertenkonsens ausgesprochen und ohne formalisierte Evidenzbasierung konsentiert wurden. Es handelt sich um Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine systematische Recherche der Literatur als notwendig oder sinnvoll erachtet wird.

3.3 Verabschiedung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie wurden in einem formalisierten Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess) unter externer und unabhängiger Moderation der AWMF im Rahmen von vier meist zweitägigen Konsensuskonferenzen verabschiedet. Die von den jeweiligen Modul-AGs und der DGPPN-Steuerungsgruppe verfassten Hintergrundtexte und Empfehlungen wurden allen Teilnehmern der Konsensuskonferenzen vor den entsprechenden Konsensuskonferenzen als Informationsgrundlage zugesandt. Schriftliche redaktionelle Änderungen konnten an die DGPPN-Steuerungsgruppe bzw. die Modul-AGs zurückgesandt werden.

In den Konsensuskonferenzen erfolgte der Nominale Gruppenprozess zur Abstimmung über die Empfehlungen in mehreren Schritten:

- Einführung in das Kapitel/den Themenbereich der Leitlinie durch den Modul-AG-Sprecher
- Kurze stille Durchsicht des Kapitels, Möglichkeit für Rückfragen
- Registrierung von Stellungnahmen einzelner Personen, ggf. Angabe von Alternativvorschlägen zu Formulierungen der Empfehlungen oder Anträge zur Entfernung einer Empfehlung
- Abstimmung über die ursprüngliche Empfehlung und alle Alternativvorschläge
- Ggf. Diskussion von Punkten, zu denen kein Konsens erreicht wurde, und endgültige Abstimmung mit Feststellung von Konsens oder begründetem Dissens.

Über einzelne Empfehlungen, die einer Nacharbeit bedurften oder die aus zeitlichen Gründen in den Konsensuskonferenzen nicht konsentiert wurden, wurde in einem Delphi-Verfahren abgestimmt. Das Delphi-Verfahren lief in den folgenden Schritten ab:

- Einholen schriftlicher Beiträge (Abstimmung, ggf. Kommentare und konkrete, mit Literatur belegte Änderungsvorschläge) mittels strukturierter Fragebögen (Vorlage der AWMF)
- Auswertung der Abstimmungen und Kommentare und Rückmeldung an die gesamte Gruppe
- Ggf. Fortführung der Befragungsrunde bis zum Erreichen eines Konsenses oder begründeten Dissens

Es fanden vier Konsensuskonferenzen zur Beratung und Verabschiedung von Empfehlungen statt:

- 25./26. Oktober 2017, München
- 18./19. Dezember 2017, München
- 8./9. Februar 2018, München
- 29. März 2018, Frankfurt

Die bis März 2018 nicht abgestimmten Empfehlungen wurden in einem Delphi-Verfahren in zwei Abstimmungsrunden im Mai 2018 und Juni 2018 konsentiert. Die Abstimmungsergebnisse aller Empfehlungen sind in Anhang 5 dargestellt.

Die Feststellung der Konsensusstärke erfolgte in den Konsensuskonferenzen bzw. im Delphi-Verfahren nach AWMF-Regelwerk (AWMF-Ständige Kommission Leitlinien, 2012) wie folgt:

Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

Tabelle 4. Feststellung der Konsensusstärke

4. Interne und externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Begutachtung der Leitlinientexte fand auf verschiedenen Ebenen statt. Nach Finalisierung der Langversion durch die DGPPN-Steuerungsgruppe erfolgte eine vierwöchige Begutachtungsphase (16. Mai 2018 bis 17. Juni 2018) der einzelnen Kapitel durch die jeweiligen Modul-AG-Sprecher. Anschließend erhielten die Experten- und Konsensusgruppen die Möglichkeit, für einen Zeitraum von sechs Wochen (27. Juni 2018 bis 08. August 2018) Kommentare einzureichen. Nach Abschluss dieser internen Begutachtung erfolgte die externe Begutachtung. Eine Konsultationsfassung der Leitlinie wurde für 6 Wochen (3. September 2018 bis 15. Oktober 2018) auf der Homepage der AWMF (www.awmf.org) zur öffentlichen Konsultation zur Verfügung gestellt. Die eingegangenen Kommentare und die darauf erfolgten Antworten der DGPPN-Steuerungsgruppe sind im Anhang 6 dokumentiert.

Im Herbst 2018 wurden die endgültigen die Voten aller an der Leitlinienaktualisierung beteiligten Organisationen und Fachgesellschaften aus der Konsensusgruppe auf Basis der Konsultationsfassung der Leitlinie eingeholt (siehe Tabelle 5).

Organisation/Fachgesellschaft aus Konsensusgruppe		Zustimmung erhalten
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakotherapie e.V.	16.10.18
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	08.11.18
BAG-KT	Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien (BAG-KT)	09.10.18
BApK	Bundesverband der Angehörigen Psychisch Kranker e.V.	12.10.18
BAPP	Bundesinitiative Ambulante Psychiatrische Pflege e.V.	18.10.18
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation e.V.	16.10.18
BdB	Bundesverband der Berufsbetreuer/innen e.V.	15.10.18
BDK	Bundesdirektorenkonferenz	11.10.18
BDP	Berufsverband deutscher Psychologinnen u. Psychologen e.V.	12.10.18
BFLK	Bundesfachverband Leitender Krankenpflegepersonen in der Psychiatrie	20.09.18
BKJPP	Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland e.V.	15.10.18
BPE	Bundesverband Psychiatrie Erfahrener e.V.	Ablehnung am 15.10.18 (siehe auch Sondervotum)
BPtK	Bundespsychotherapeutenkammer	24.07.18
BVDN	Berufsverband deutscher Nervenärzte	16.10.18
BVDP	Berufsverband deutscher Psychiater e.V.	17.10.18
BVKJ	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.	11.10.18
bvvp	Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten e.V.	11.10.18
DDPP	Dachverband Deutschsprachiger PsychosenPsychotherapie e.V.	19.10.18
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.	31.10.18
DFPP*	Deutsche Fachgesellschaft für Psychiatrische Pflege	15.10.18
DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e.V.	08.10.18
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	16.10.18
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und	12.10.18

	Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V.	
DGPE	Deutsche Gesellschaft für Psychoedukation e.V.	19.10.18
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	nicht zutreffend (Herausgeber)
DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V.	11.10.18
DGPT	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie e.V.	15.10.18
DGSF	Deutsche Gesellschaft für Systemische Therapie und Familientherapie e.V.	15.10.18
DGSP	Deutsche Gesellschaft für Soziale Psychiatrie e.V.	08.10.18
DGVP	Dachverband Gemeindepsychiatrie e.V.	28.09.18
DGVT	Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie e.V.	02.10.18
DMtG	Deutsche Musiktherapeutische Gesellschaft e.V.	05.10.18
DPtV	Deutsche PsychotherapeutenVereinigung e.V.	18.10.18
DVE	Deutscher Verband der Ergotherapeuten e.V.	12.10.18
DVSG	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e.V.	08.10.18
GNP	Deutsche Gesellschaft für Neuropsychologie e.V.	13.09.18
KNS	Kompetenznetz Schizophrenie	25.09.18
ZVK	Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.	18.09.18

Tabelle 5. Zustimmungen der beteiligten Organisationen und Fachgesellschaften

Der **Bundesärztekammer (BÄK)** wurde die Konsultationsfassung dieser Leitlinie zur Kenntnisnahme vorgelegt und die BÄK hat am 07.11.2018 die Kenntnisnahme schriftlich bestätigt. Das Schreiben liegt der Steuergruppe vor.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1 Finanzierung der Leitlinie

Der Leitlinienaktualisierungsprozess wurde von der DGPPN in Auftrag gegeben und maßgeblich von ihr finanziert. Die Arbeit aller Experten und Teilnehmer an der Konsensusgruppe erfolgte ehrenamtlich ohne Honorar bzw. wurde von den jeweiligen entsendenden Fachgesellschaften und Organisationen aus der Konsensusgruppe finanziert. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Finanzierer und Art der übernommenen Kosten.

Finanzierungsquelle	Art der Kosten
Mittel des Klinikums der Universität München, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie	Reisekosten, Catering, Personalkosten für die Arbeitszeit der an der Klinik tätigen DGPPN-Steuerungsgruppenmitglieder
Mittel des LVR-Klinikums Düsseldorf – Kliniken der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf	0,5 VK wissenschaftliche Mitarbeiterin 2011 bis 2017 (6 Jahre), Personalkosten für die Arbeitszeit der an der Klinik tätigen DGPPN-Steuerungsgruppenmitglieder
Mittel der DGPPN	0,5 VK wissenschaftliche Mitarbeiterin 2017 bis 2018 (1 Jahr), Reisekosten, Catering, Moderation der Konsensuskonferenzen, Material- und Raumkosten
Mittel der Fachgesellschaften, Organisationen und Verbände aus der Konsensusgruppe, und der Experten aus der Expertengruppe	Reisekosten

Tabelle 6. Finanzierungsquellen der Leitlinie

5.2 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligten Personen haben ihre Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten (Conflicts of Interest, CoI) in den Jahren 2012/2013 im dafür vorgesehenen AWMF-Formular abgegeben und im Jahr 2017 vor Beginn des Konsensusverfahrens zur Abstimmung über die Empfehlungen aktualisiert. Die Erklärungen wurden von der DGPPN-Steuerungsgruppe gesammelt und ausgewertet (Anhang 1). Interessenskonflikte einzelner Teilnehmer wurden offen während der Konsensuskonferenzen unter Moderation durch die Vertreterin der AWMF diskutiert

Zur Vermeidung möglicher Stimmverzerrungen wurden folgende grundsätzliche Regelungen festgelegt:

- Stimmenthaltungen der Modul-AG-Sprecher bei der Konsentierung aller Empfehlungen in ihrem Modul bzw. Kapitel (Wertung des Interessenkonflikts als „gering“, siehe Anhang 1).
- Stimmenthaltungen bei Empfehlungen zu spezifischen pharmakotherapeutischen Wirkstoffen, psychotherapeutischen oder anderen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren, wenn Beratertätigkeiten oder Forschungstätigkeiten bestehen, die von kommerziellen Unternehmen finanziert werden, oder bei eindeutigen akademischen oder wissenschaftlichen Interessenkonflikten (Wertung des Interessenkonflikts als „moderat“, siehe Anhang 1)

Darüberhinaus gab es weitere Faktoren, die dem Risiko einer Beeinflussung von Leitlinieninhalten durch Interessenkonflikte entgegenwirkten:

- Pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppen. Die Zusammensetzung wurde bei der ersten Konsensuskonferenz durch die AWMF geprüft und in der Leitliniengruppe diskutiert.
- Systematische Evidenzbasierung
- Strukturierte Konsensfindung, wobei zu Beginn jeder Konsensuskonferenz mögliche Interessenkonflikte der Anwesenden benannt und diskutiert wurden. Ebenfalls wurden vor den Abstimmungen über die einzelnen Empfehlungen und Statements Stimmenthaltungen überprüft. Auch im Delphi-Verfahren wurden die Stimmenthaltungen berücksichtigt.
- Erstellung eines Abschnitts zu „Methodenkritischen Aspekten“ (siehe Anhang 2) unter Einbeziehung eines unabhängigen externen Sachverständigen (Stefan Weinmann)
- Öffentliche Konsultation über die AWMF-Website und transparenter Umgang mit den Rückmeldungen aus der öffentlichen Konsultation (siehe Anhang 6)

6. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

Die Langversion der Leitlinie ist in Buchform erhältlich. Außerdem wird die Langversion kostenlos über die Homepage der DGPPN und das Leitlinienregister der AWMF im Internet zugänglich gemacht. Der Leitlinienreport mit Anhängen ist ebenfalls über diese beiden Internetquellen erhältlich. Zur weiteren Verbreitung der Leitlinie sind Beiträge in Fachzeitschriften sowie die Vorstellung der Leitlinie im Rahmen von Fachkongressen vorgesehen. Die Erstellung einer App-basierten Version ist in Planung. Die Kurzversion der Leitlinien wird kostenlos über die Homepage der DGPPN und das Leitlinienregister der AWMF im Internet zugänglich gemacht.

Mögliche Barrieren bei der Implementierung der Leitlinie können auf Seiten der Betroffenen, der Angehörigen, der Behandler oder aufgrund der Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems vorhanden sein. Bei den Betroffenen und den Angehörigen spielen insbesondere deren Präferenzen für bestimmte Versorgungsformen oder therapeutische Verfahren eine Rolle. Bei den Behandlern kommen ebenfalls deren Präferenzen, deren Informiertheit über die Leitlinienempfehlungen und zeitlichen Ressourcen zum Tragen. Organisatorische Einflüsse, die die Implementierung der Leitlinienempfehlungen hindern könnten, sind mangelnde Ressourcen im Gesundheitswesen, mangelnde Kooperation zwischen verschiedenen Behandlern, mangelnde Kontinuität der Versorgung durch Abteilungs- und Sektorengrenzen oder fehlende Übertragbarkeit der Empfehlungen auf lokale Gegebenheiten.

Zur Überprüfung der Implementierung der Leitlinienempfehlungen können aus Empfehlungen mit starkem Empfehlungsgrad abgeleitete Qualitätsindikatoren gemessen werden. Im Kapitel Qualitätsmanagement der Leitlinie werden beispielhaft die Schizophrenie-Qualitätsindikatoren der DGPPN dargestellt. Desweiteren wurden zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie vom Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) Qualitätsindikatoren zur Messung der Qualität der Versorgung von Menschen mit Schizophrenie entwickelt.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis mindestens März 2023, d.h. bis vier Jahre nach der Verabschiedung der Leitlinie, gültig. Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung der S3-Leitlinie ist die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). Sofern schon früher neue wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die wichtige Änderungen in einzelnen Empfehlungen zur Folge haben würden, kann auch schon vorzeitig ein partielles Aktualisierungsverfahren eingeleitet bzw. ein Addendum erstellt werden.

8. Literatur

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2001) Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. ZaeFQ, ISSN 1431-7621, 95. Jahrgang 2001, Urban&Fischer. (Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-publikationen-zu-leitlinien/leitlinien-manual.html>)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) -Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>)

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2010) Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methoden-Report 4. Auflage Version 1.0, 30. Juli 2010. Letzter Zugriff am 25.01.2013 von <https://www.leitlinien.de/methodik>)

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 Schizophrenia. Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. Schizophrenia Bulletin 2010; 36: 71-93. Letzter Zugriff am 18.01.2013 von: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2800144/>

Beyer M, Geraedts M, Gerlach, FM et al. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI), Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (Hrsg.) (Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <https://www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/leitlinienbewertung/delbi>)

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg.). Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen. Oktober 2012. ((Letzter Zugriff am 14.08.2018 von http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-020I_S3_Psychosoziale_Therapien_10-2012.pdf)

Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, et al. The 2009 Schizophrenia Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. Schizophrenia Bulletin 2010; 36: 48-70. Letzter Zugriff am 18.01.2013 von: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/36/1/48.long>

Gaebel W, Falkai P, Weinmann S, Wobrock T. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und nervenheilkunde (Hrsg). S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1, Behandlungsleitlinie Schizophrenie. 2006. Steinkopff, Darmstadt.

Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry, P, Nielssen O, Tran N (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016, Vol. 50(5) 1-117. (Letzter Zugriff am 14.08.2018 von https://www.ranzcp.org/Files/Resources/Publications/CPG/Clinician/CPG_Clinician_Full_Schizophrenia-a-pdf.aspx)

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ & The WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 13: 318-378. (Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2012.696143>)

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ & The WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry, DOI: 10.3109/15622975.2012.739708. (Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2012.739708>)

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ & The WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, Substance use disorders and Pregnancy and Lactation. World J Biol Psychiatry, DOI: 10.3109/15622975.2015.1009163. Letzter Zugriff am 14.08.2018 von http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Hasan_et_al_2015_.pdf

Kopp I, Selbmann H-K, Koller M (2007) Konsensfindung in evidenzbasierten Leitlinien – vom Mythos zur rationale Strategie. Z. ärztl. Fortbild. Qual.Gesundh.we. (ZaeFQ); 101: 89-95.

Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB (2010). The schizophrenia patient outcomes research team: Updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull 36(1): 94-103. Letzter Zugriff am 18.01.2013 von <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/36/1/94.full>

Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H (2012) GRADE-Leitlinien: 2. Formulierung der Fragestellung und Entscheidung über wichtige Endpunkte. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. Wesen (ZEFQ); 106: 369-376.

Ministry of Health (MOH) Malaysia. Clinical Practice guidelines. Management of Schizophrenia in Adults; May 2009. Letzter Zugriff am 29.10.2012 von <http://www.moh.gov.my/v/mhe>

Ministry of Health (MOH) Singapore. MOH Clinical Practice Guidelines 4/2011. Schizophrenia. July 2011. Letzter Zugriff am von https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/2011/Schizophrenia%20Pg1-56.pdf

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). CG178 – Psychosis and Schizophrenia in adults. The NICE guideline on treatment and management. 2014. Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <http://guidance.nice.org.uk/CG178>)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). CG155 – Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management 2013. Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NG10 – Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings. Mai 2015. Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <http://www.nice.org.uk/guidance/NG10>)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. A national clinical guideline. März 2013. Letzter Zugriff am 14.08.2018 von <https://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf>

Anhang 1 Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen entsprechend dem Formblatt der AWMF als tabellarische Zusammenfassung dargestellt, sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der DGPPN-Steuerungsgruppe und den an den Konsensuskonferenzen beteiligten Mitgliedern der Experten- und Konsensusgruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Die Interessenerklärungen wurden in den Jahren 2012 und 2013 erstmalig eingeholt. Im Jahr 2017 hat die DGPPN-Steuerungsgruppe vor Beginn des Konsensusprozesses um Aktualisierung aller Erklärungen gebeten. Die Erklärungen beziehen sich immer auf die mindestens letzten drei Jahre vor dem Zeitpunkt der abgegebenen Erklärung.

Der Begriff „Mandatsträger“/„Mandatsträgerin“ in Spalte 4 bezieht sich auf die Funktion der Wahrnehmung eines Vertretungsmandats im Rahmen dieser Leitlinienentwicklung. In die Spalte 5 wurden nur Angaben aufgenommen, für die nach Diskussion und Bewertung der entsprechend des Formblatts der AWMF offengelegten Sachverhalte ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Bei den Punkten 1 bis 5 in der Tabelle wurde auf die Nennung von Firmen und genaueren Angaben verzichtet, wenn die Bewertung ergab, dass in Bezug auf die Leitlinie kein Interessenkonflikt bestand. Die vollständigen Erklärungen sind bei der DGPPN-Steuerungsgruppe hinterlegt.

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Volkmar Aderhold	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter der Mandatsträgerin DGSP Mitglied DGPPN, DGSP	Keine
Dr. Steffen Aschenbrenner	Nein	Ja, Beteiligung an der Entwicklung neuropsychologischer Diagnostik- und Therapieverfahren, welche über die Firma Schuhfried GmbH, Wien und Psyexpert e.K. Mannheim kommerziell vertrieben werden. Testset CFSD (Cognitive Functions Schizophrenia Disorder) wurde speziell für den Einsatz an Pat. m. Schizophrenie entwickelt. Im Rahmen der Autorenhonorare am Erlös beteiligt. Vortragstätigkeiten f. Schuhfried GmbH, Wien, Psyexpert e.K. Mannheim, Hasomed GmbH, Magdeburg, die neuropsychologische Diagnostik- und Therapieverfahren kommerziell vertreiben	Ja, SRH Klinik Langensteinbach unterstützt Forschungsprojekt m. 22.000€ (2017-2018), Schuhfried GmbH Wien unterstützte Evaluationsstudie von Cogniplus m. 75.000 (2012-2017)	Ja, Gründungsmitglied und geschäftsführender Gesellschafter Süd-West-Akademie f. Neuropsychologie GmbH	Vertreter der Mandatsträgerin GNP	Neuropsychologische Diagnostik und Therapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Christopher Baethge	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger AkdÄ	Keine
Prof. Dr. Erika	Nein	Nein	Nein	Ja	Vertreterin des Mandatsträgers DEGAM	Keine

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Baum					Mitglied Dt. Hausärzterverband	
Dr. Beate Baumgarte	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin des Mandatsträgers DGGPP Mitglied DGPPN	Keine
Prof. Dr. Josef Bäuml	Nein	Ja	Nein	Nein	Mandatsträger DGPE Mitglied DGPPN, DGPE, AGNP, gfts, ÄWK, DDPP	Keine
Prof. Dr. Andreas Bechdorf	Nein	Ja, Honorar f. Vortragstätigkeit Otsuka/Lundbeck und Janssen	Ja, Investigator Initiated Trials unterstützt von Janssen und Otsuka	Nein	Mitglied DGPPN, DGPE Entwicklung und Evaluation von kognitiver Verhaltenstherapie	Pharmakotherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Thomas Becker	Ja, CINECA Inter-University Consortium, Casalecchio di Reno (Italien)	Nein	Ja, DGPPN, Berlin, AOK Bundesverband, Klinik des Bezirks Oberbayern (kbo) – Drittmittel für Forschungsvorhaben	Nein	Mitglied DGPPN, EPA, Aktion psychisch Kranke Ltd. Arzt Sama e.V.	Rehabilitation (gering), Stimmenthaltung
Thorsten Becker	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter der Mandatsträgerin BdB	Keine
Heinrich Bertram (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter der Mandatsträgerin BDP	Keine
Martin Beyer (Stand 2013)	Nein	Nein	Ja	Nein	Vertreter des Mandatsträgers DEGAM	Keine
Johannes G. Bischoff	Nein	Ja	Nein	Nein	Vertreter der Mandatsträgerin BPE	Keine

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Stephan Bögershausen (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträgers BFLK	Keine
Eckhardt Böhle	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger ZVK	Keine
Dr. Ulrike Borst (DGSF)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin DGSF Leiterin des Ausbildungsinstituts für Systemische Therapie	Systemische Therapie (gering), Stimmhaltung
Prof. Dr. Tom Bschor (Stand 2013)	Nein	Ja, Vortragshonorare der Firmen Lilly, Lundbeck, AstraZeneca, BMS, Servier, Bayer	Nein	Nein	Ja, Vertreter des Mandatsträgers Ordentliches Mitglied und Sprecher der AG Psychiatrie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (als Vertreter der AkdÄ für die S3-Leitlinie Schizophrenie) Vorsitzender der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie Vorstandsmitglied (wissenschaftlicher Sekretär) von IGSLI (International Group for the Study of Lithium Treated Patients) DGPPN, DGBS, ackpa, Suchtakademie Berlin-Brandenburg, Berliner Medizinische Gesellschaft, Förderverein Freunde des Jüdischen Krankenhauses	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung
Dr. Sylvia Claus	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin der Mandatsträgerin BDK Dozentur am Institut f. kognitive Verhaltenstherapie e.V. Bad Dürkheim	Kognitive Verhaltenstherapie (gering), Stimmhaltung
Prof. Dr. Christoph Correll	Ja, Alkermes, Allergan, Bristol-Myers Squibb, Gerson Lehrman Group, IntraCellular Therapies,	Ja, Janssen/Johnson and Johnson, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sunovion, and Takeda	Ja Janssen/Johnson and Johnson, and Takeda	Nein	Mitglied DGKJP, AACAP	Pharmakotherapie, (keine Relevanz, da keine Stimmhaltung)

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Janssen/J&J, LB Pharma, Lundbeck, Medavante, Medscape, Neurocrine, Otsuka, Pfizer, ROVI, Sunovion, Takeda, und Teva.					
Beatrix Evers-Grewe	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin DMTG, Mitglied BAG-KT, DGPPN	Keine
Prof. Dr. Cornelia Exner	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin GNP Mitglied DGPs Fachrichtung Verhaltenstherapie	Keine
Prof. Dr. Peter Falkai	Ja, Janssen-Cilag, Richter Pharma AG, Servier,	Ja, Janssen-Cilag, Otsuka	Ja, ein Forschungsprojekt unterstützt von Astra-Zeneca, abgeschlossen Ende 2011	Nein	Vorstandsmitglied DGPPN	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung, Versorgungskoordination (gering), Stimmhaltung
Clemens Firmenburg	Ja	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGSP Mitglied APK	Keine
Prof. Dr. Christian Fleischhaker (Stand 2013)	Ja, Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Otsuka	Ja, Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Otsuka	Ja, Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Otsuka	Nein	Vertreter des Mandatsträgers DGKJP Mitglied GAIMH, ESCAP, BKJPP, DDBT	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung
Ruth Fricke	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin BPE	Keine
Prof. Dr. Helge Frieling	Ja, Medical Advisory Board bei Janssen-Cilag 12/2016, Wissenschaftlicher Beirat	Ja, Vortragstätigkeit für die Firma Transdorff, Janssen-Cilag & Otsuka	Nein	Nein	Mandatsträger der AGNP Mitglied der DGPPN, DGBP	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	der Oberberg-Klinikgruppe, Fortlaufend					
Prof. Dr. Wolfgang Gaebel	Ja, Lundbeck International Neuroscience Foundation (Scientific Advisory Board)	Nein	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträgers DGPPN	Pharmakotherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. Karin Geitmann (Stand 2013)	Ja	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin BVKJ Mitglied DGKJ	Keine
Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz	Ja, Firma TauRx	Nein	Nein	Nein	Mitarbeit S3-Leitlinie Demenzen	Pharmakotherapie (moderat), Stimmenthaltung
Petra Godel-Ehrhardt	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin Dachverband Gemeindepsychiatrie	Keine
Prof. Dr. Uwe Gonther	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträgers DGSP Mitglied DGPPN	Keine
Prof. Dr. Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin u. Vorstandsmitglied BDK	Keine
Prof. Dr. Gerhard Gründer	Ingelheim, Eli Lilly, IQWiG, Janssen-Cilag, Lundbeck, Ono Pharmaceuticals, Otsuka, Recordati Pharma, Roche, Servier, Takeda	Ja, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Recordati, Roche und Servier	Ja, Forschungsprojekte mit folgenden Firmen: Boehringer Ingelheim, Roche	Nein	Leiter des Referats „Psychopharmakologie“ der DGPPN Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Therapeutic Drug Monitoring“ der AGNP Stv. Mitglied d. Expertenkommission „Off-Label – Neurologie/Psychiatrie“ beim Bundesinstitut für Arzneimittel und	Pharmakotherapie, somatische Therapien (moderat), Stimmenthaltung

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Medizinprodukte Sprecher Modul „Pharmakotherapie und andere somatische Interventionen“	
Prof. Dr. Birgit Janssen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Dorothea von Haebler	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin DDPP Mitglied DGPT	Keine
Priv.-Doz. Dr. Alkomiet Hasan	Ja, Vortragshonorare von Desitin, Roche, Janssen-Cilag, Lundbeck und Otsuka. Advisory Boards von Roche, Janssen Cilag und Lundbeck	Ja, Publikationsunterstützung von Roche	Nein	Nein	Erstautor und Koordinator WFSBP-Leitlinien, Mitglied IFCN Guidance-Gruppe rTMS Behandlung von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen	Pharmakotherapie, rTMS Behandlung (gering), Stimmhaltung
Angelika Heck-Darabi	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin des Mandatsträgers ZVK	Keine
Elisabeth Helmich	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin der Mandatsträgerin DVSG	Keine
Bruno Hemkendrais (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträgers DFPP	Keine
Alfred Karsten (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger BAPP Mitglied DFPP	Keine
Prof. Dr. Stefan Klingberg	Nein	Ja, Schulungstätigkeit an Ausbildungsinstituten für Verhaltenstherapie	Nein	Nein	Mitglied DGPs, DDPP Forschungsinteresse an KVT Sprecher Modul „Psychotherapeutische,	Psychotherapie (gering), Stimmhaltung

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					psychosoziale und andere Interventionen“	
Priv.-Doz. Dr. Michael Kluge (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträgers AGNP Mitglied DGPPN	Keine
Marina Knuth	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin DVE Mitglied DGPPN	Keine
Dr. Sabine Köhler	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin/Vorstandsmitglied BVDP Mitglied BVDN	Keine
Dr. Markus Kösters	Nein	Nein	Nein	Nein	Sprecher Modul „Qualitätsmanagement“	Qualitätsmanagement (gering), Stimmhaltung
Mechtild Lahme	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin der Mandatsträgerin DPtV Mitglied DGVT, Dt. Gesellschaft f. Schmerztherapie	Keine
Prof. Dr. Martin Lambert (Stand 2013)	Ja, Beratertätigkeit bei der Erstellung und Auswertung von Studien mit den Firmen AstraZeneca und Eli Lilly Deutschland	Ja, Vortragstätigkeit für AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Lilly Deutschland GmbH, Janssen Cilag GmbH, Lundbeck, Otsuka Pharma GmbH, Sanofi Aventis	Ja, Studien mit AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Lilly Deutschland GmbH, Janssen Cilag GmbH, Lundbeck, Sanofi Aventis	Nein	Mitglied DGPPN	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung
Dr. Burkhard Lawrenz	Ja, GSK, Pfizer, Sanofi	Ja, BVKJ-Service.GmbH, KVWL-Consult-GmbH, Engelhard, Medice, MSD	Nein	Nein	Mandatsträger DGKJ Mitglied DGAAP, GPA, BVKJ	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung
Isabell Lehmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine (keine Stimmberechtigung)

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Günther Lempa	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter der Mandatsträgerin DDPP	Keine
Heinz Lepper (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger BFLK	Keine
Prof. Dr. Stefan Leucht	Ja, Eli Lilly, Lundbeck, Janssen, TEVA, Roche, Otsuka	Ja, Eli Lilly, Lundbeck (Institute), Pfizer, Janssen, BMS, Johnson and Johnson, Otsuka, Roche, Sanofi Aventis, ICON, Abbvie, AOP Orphan, Servier	Ja, Eli Lilly stellte Medikamente für klinische Studie, geleitet durch SL als principal investigator	Nein	Mitarbeit Deutsche Nationale Versorgungsleitlinie Depression	Pharmakotherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Tania Lincoln	Nein	Ja, Bücher, Buchbeiträge zu KVT bei Psychosen	Nein	Nein	Mandatsträgerin DGPs Mitglied DGVT, DDPP, ESAS Ausbildung in kognitiver Verhaltenstherapie	Kognitive Verhaltenstherapie (gering), Stimmenthaltung
Dr. Christian Maier	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGPT	Keine
Prof. Dr. Wolfgang Maier	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGPPN, Mitglied AGNP Sprecher Modul „Diagnostik und Klassifikation“	Diagnostik und Klassifikation (gering), Stimmenthaltung
Dr. Reinhard Martens	Nein	Nein	Nein	Ja	Mandatsträger BKJPP Mitglied bvvp, Fachausschuss PT KBV Vorsitzender Fachausschuss PT KV Sachsen Stellv. Mitglied Zulassungsausschuss	Keine

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Sachsen Stellvertreter GBA UA PT	
Eva Maas	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin BAG-KT Mitglied Berufsverband Heileurythmie (BVHE)	Keine
Prof. Dr. Eva Meisenzahl	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied DGPPN, AGNP, LIPPS	Keine (keine Stimmberechtigung)
Dr. Nikolaus Melcop	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger BPTK Mitglied DPTV Mitglied Landesvorstand Bayern, Bundesdelegierter, BPTK: Vizepräsident	Keine
Dr. Ute Merkel	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin des Mandatsträgers DGSP Mitglied DGPPN	Keine
Rudi Merod	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGVT	Keine
Günther Meyer (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträgers BAPP	Keine
Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg (Stand 2013)	Nein	Ja, Gutachten: Universität Zürich Referententätigkeit: Asklepios-Klinik, H. Lundbeck A/S, Lilly Deutschland GmbH, Abbott GmbH & Co. KG, Dvvb Deutsche Vereinigung für Vorsorge- und Betreuungsrecht	Ja, regelmäßiges Sponsoring von Pfizer Pharma GmbH, Janssen-Cilag GmbH, AstraZeneca GmbH, Novartis Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Lilly Deutschland GmbH, GlaxoSmithKline GmbH, Lundbeck GmbH	Nein	Mitglied DGPPN	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		e.V., BASF SE, AstraZeneca, Servier Deutschland GmbH Berater: Outcome Europe Sàrl, Roche Pharma AG, Hoffmann La Roche Ltd., Alexza Pharmaceuticals, Pfizer Pharma GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, Groupo Ferrer Int., Defined Health, Elsevier Interview: Decision Resources, Inc., Frankel Group, Gerson Lehrman Group (GLG), Pricewise, Pricewise, Pricewise Moderator: AstraZeneca GmbH				
Karl-Heinz Möhrmann	Ja	Ja	Ja	Nein	Mandatsträger u. Vorsitzender BApK Mitglied DGBS Mitglied in Leitlinienprozessen: Behandlung v. Depressionen bei Kindern & Jugendlichen, S3-Leitlinie Bipolare Störungen, Mitglied gfts (Gesellschaft zur Förderung empirisch begründeter Therapieansätze bei schizophrenen Menschen)	Keine
Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller	Ja, Servier, Pharm Allergan, Schwabe	Ja, Servier	Nein	Nein	Mitglied DGPPN, WFSBP, CINP, EPA, ECNP, DGBP, AGNP	Neurobiologie, Pharmakotherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Christiane	Nein	Nein	Ja, Berlin Institute of Health (BHI) Clinical Fellowship (RCT	Nein	Mandatsträgerin DGPT	Psychodynamische Psychotherapie

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Montag			zur Modifizierten Psychodynamischen Psychotherapie		Mitglied DGPPN, DDPP	(moderat), Stimmenthaltung
Inge Neiser	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin BDP	Keine
Iris Peymann	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin BdB	Keine
Dr. Gabriele Pitschel-Walz (Stand 2013)	Ja, Advisory Board, Fa. Janssen-Cilag (Neuss)	Ja, Fa. Janssen-Cilag (Neuss), Fa. AstraZeneca	Nein	Nein	Vertreterin des Mandatsträgers DGPE	Pharmakotherapie (moderat), Stimmenthaltung
Prof. Dr. Thomas Pollmächer (Stand 2013)	Nein	Ja, Cephalon, Lundbeck	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträgers/der Mandatsträgerin BDK Mitglied DGPPN	Pharmakotherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. Cornelia Rabe-Menssen (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin DPtV	Keine
Dr. Christian Raida (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger BVDN Mitglied BVDP	Keine
Hans Ramm (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger bvvp	Keine
Silke Ratzeburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin BAG-KT	Keine
Daniela Reich- Erkelenz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine (keine Stimmberechtigung)

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Rainer Richter	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Mandatsträger BpTK	Keine Bewertung
Prof. Dr. Wulf Rössler (Stand 2013)	Advisory Board: Fa. Janssen-Cilag AG, Baar, Schweiz; Fa. AstraZeneca AG, Zug, Schweiz; Fa. Eli Lilly, Suisse AG, Vernier-Genf, Schweiz. Alle Advisory Boards etc. zuletzt 2011. Vorsitz des wiss. Beirats der I3G, die sich mit Gesundheitsmanagement beschäftigt	Vorträge: Fa. Lundbeck AG, Schweiz; Fa. AstraZeneca AG, Zug, Schweiz; Fa. Janssen-Cilag AG, Baar, Schweiz. Zuletzt 2011. 2012 Übernahme Organisation der med/psych. Fort- und Weiterbildung des Forums für Medizinische Fortbildung	Nein	Nein	Nein	Pharmakotherapie (moderat), Stimmenthaltung
Dr. Ingrid Rothe-Kirchberger	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin der Mandatsträgerin DGPT Mitglied DGPPN, BPM, DGPM	Keine
Prof. Dr. Hans Joachim Salize	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Benno Schimmelmann (Stand 2013)	Ja, Advisory Board Mitglied für Atomoxetin (Lilly, Kinder und Erwachsene) und Equasym (Shire)	Ja, ADHS-Pharmaka (ADHS Workshops; Falldiskussionen)	Nein	Nein	Mitglied DGKJPP, Schweizerische Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie (SGKJPP), Schizophrenia International Research Society (SIRS)	Keine (keine Stimmberechtigung)
Gudrun Schliebener	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Mandatsträgerin BApK	Keine Bewertung
Priv.-Doz. Dr. Jann Schlimme	Nein	Ja	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträgers: DGSP Mitglied DGPPN, Dt. Hochschulverband, Dt. Gesellschaft f. Anthropologische	Keine

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Psychiatrie Interesse an einem humanistischen Zugang u. Verständnis des Menschen, eigener Forschungsschwerpunkt im Bereich qualitativer und partizipativer Studien	
Prof. Dr. Stefanie J. Schmidt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine (keine Stimmberechtigung)
Dr. Michael Schubert (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger BAR	Keine
Wiebke Schubert	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin der Mandatsträgerin/des Mandatsträgers BApK	Keine
Prof. Dr. Gerd Schulte-Körne (Stand 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DGKJP	Keine
Prof. Dr. Frauke Schultze-Lutter	Nein	Nein	Nein	Nein	Erstautorin der Schizophrenia Proneness Instrumente zur Erfassung der Risikokriterien gemäß des Basissymptom-Konzepts	Keine (keine Stimmberechtigung)
Prof. Dr. Michael Schulz (Stand 2013)	Nein	Ja	Nein	Nein	Mandatsträger DFPP Mitglied BFLK, DBFK	Keine
Prof. Dr. Carsten Spitzer	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied, DGPPN, DeGPT	Keine

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
(Stand 2013)						
Prof. Dr. Katarina Stengler	Nein	Ja	Nein	Nein	Mitglied DGVT, DGPE Mitglied in S3-Leitlinienprozessen Zwangsstörungen und Psychosoziale Therapien (Expertengruppe)	Keine (keine Stimmberechtigung)
Prof. Dr. Tillmann Supprian	Nein	Ja	Nein	Nein	Mandatsträger DGGPP	Keine
Dr. Roland Urban	Nein	Nein	Nein	Nicht bekannt	Verteter des Mandatsträgers BVDN	Keine
Dr. Christian Vogel	Nein	Nein	Nein	Ja	Vertreter der Mandatsträgerin BVDP	Keine
Benedikt Waldherr	Nein	Nein	Nein	Nein	Vetreter des Mandatsträgers bvvp	Keine
Priv.-Doz. Dr. Stefan Weinmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Projektleiter DGPPN S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien	Keine (keine Stimmberechtigung)
Claudia Welk	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin DVSG	Keine
Dr. Tina Wessels	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreterin des Mandatsträgers BPTK	Keine
Dr. Theresia Widera	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin BAR	Keine
Dr. Christian Willnow	Nein	Nein	Nein	Nein	Vertreter des Mandatsträger bvvp	Keine

	1. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit oder Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	2. Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaft	3. Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Durchführung klinischer Studien	4. Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	5. Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
(Stand 2013)						
Prof. Dr. Stefan Wilm	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger DEGAM	Keine
Prof. Dr. Thomas Wobrock	Ja, Beratertätigkeit im Advisory Board von Otsuka/Lundbeck und Janssen-Cilag	Ja, Janssen Cilag, Eli Lilly, Lundbeck, Otsuka, Roche	Ja, Auftragsforschung (unabhängige Evaluation) für die AOK Niedersachsen/Bundesverband und die Firma I3G	Nein	Mitglied DGPPN, DGBP, AGKB, DGHP Sprecher Modul „Behandlung unter besonderen Bedingungen“	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung Behandlung unter besonderen Bedingungen (gering), Stimmhaltung
Prof. Dr. Manfred Wolfersdorf (Stand 2013)	Nein	Ja, Lilly, AstraZeneca, Lundbeck	Nein	Nein	Mandatsträger BDK Mitglied DGPPN, DGS	Pharmakotherapie (moderat), Stimmhaltung
Sabine Wolfrum	Nein	Nein	Nein	Nein	Stellvertreterin der Mandatsträgerin BPE	Keine
Prof. Dr. Wolfgang Wölwer (Stand 2013)	Nein	Ja	Nein	Nein	Mandatsträger KNS Mitglied Psychotherapeutenkammer	Keine
Prof. Dr. Jürgen Zielasek	Nein	Ja, Servier International, Medical Publishing Division (Autorenhonorar für Übersichtsartikel)	Nein	Ja, Mischfonds und Aktien einzelner Unternehmen	Mitglied DGPPN, DGN, DGKN, American Academy of Neurology	Keine

Anhang 2 Methodenkritische Aspekte zu pharmakologischen und psychotherapeutischen klinischen Studien

Autoren: Stefan Leucht (federführend), Christopher Baethge, Tania Lincoln, Stefan Klingberg, Stefan Weinmann (extern)

Es sei darauf hingewiesen, dass viele der im Folgenden dargestellten Punkte nicht spezifisch für die Schizophrenie oder die Psychiatrie gelten, sondern vielmehr allgemeine Probleme der Behandlungsforschung darstellen. Was klinische Studien speziell im Bereich der psychischen Erkrankungen anbelangt verwenden diese häufig „subjektive“ klinische Endpunkte mit Selbst-Rating-Skalen und werden dafür entsprechend häufig kritisiert. Des Weiteren werden die folgenden Probleme besonders häufig diskutiert:

Verblindung und Kontrollgruppen

Bei Antipsychotikastudien besteht die Möglichkeit der Entblindung aufgrund von Nebenwirkungen, was im Placebovergleich zu einer Überschätzung des Medikamenteneffekts führen kann. Allerdings haben große, in den 60er Jahren durchgeführte Studien beinahe ebenso erhebliche Unterschiede zwischen Antipsychotika und aktivem Placebo (Barbiturate) sowie zwischen Antipsychotika und inaktivem Placebo gefunden (z.B. (1, 2)), wobei Barbiturate nur einen Teil der typischen Antipsychotika-Nebenwirkungen und beispielsweise nicht die extrapyramidalen Symptome aufweisen. Ob die Beurteiler übermäßig häufig die Gruppenzuteilung erraten können, wird so gut wie nie gemessen (3). Das CONSORT Statement verlangt einen solchen Test auch nicht, weil sich z.B. bei placebokontrollierten Studien nicht trennen lässt, ob die Beurteiler die Gruppenzuteilung aufgrund von Nebenwirkungen erraten oder aufgrund der Wirksamkeit der aktiven Substanz (4). Dennoch wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Studien die Fähigkeit von Patienten und Fremdbeurteilern geprüft würde, die Medikamentenzuordnung zu erraten.

Bei Psychotherapiestudien ist eine vollständige Verblindung nicht möglich, da zumindest die die Therapie durchführende Person weiß, welches Verfahren sie anwendet. Möglich ist eine einfache Verblindung im Sinne von Beurteilern, welche die Gruppenzuteilung nicht kennen. In einer Meta-Analyse fanden vollständig offene Studien zur kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) bei Schizophrenie höhere Effektstärken als solche mit Verblindung der Beurteiler (5). Verblindete Beurteiler sollten der Standard in zukünftigen Psychotherapiestudien werden.

Ein weiteres methodisches Problem bei Psychotherapiestudien sind die aus pragmatischen Erwägungen heraus des Öfteren verwendeten Wartegruppensignals, bei denen die Patienten in der Kontrollgruppe die Therapie erst nach einer Wartezeit erhalten. Da die Patienten wissen, dass sie keine Therapie erhalten, kann dies zu einer negativen Erwartung hinsichtlich ihres Therapieerfolgs führen. Dadurch kommt es in Studien mit Wartegruppensignals im Mittel zur Überschätzung der Effekte (z.B. (6, 7)). Systematische Untersuchungen zu diesem Problem bei Studien an Personen mit Schizophrenie liegen aber noch nicht vor. In der Regel sind auch sehr große Fallzahlen nötig, um solche Effekte statistisch abzusichern. Zukünftige Meta-Analysen zu Psychotherapiestudien sollten dies mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen berücksichtigen. Da Wartegruppensignals oftmals ein Hilfskonstrukt sind, um mit geringen Mitteln Studien im Versorgungssetting durchführen zu können, wäre eine bessere öffentliche Förderung von Psychotherapiestudien wünschenswert.

Publikationsbias und selektives Berichten von Ergebnissen

Ein allgemeines Problem, von dem ebenfalls die Psychiatrie betroffen ist, ist der Publikationsbias. Studien mit negativen Ergebnissen werden seltener veröffentlicht als solche mit positiven Ergebnissen. Turner et al. (8) quantifizierten die Überschätzung der mittleren Effektstärken bei Zulassungsstudien zu Antipsychotika auf 8%. Untersuchungen im Bereich der Depressionsbehandlung legen nahe, dass es auch bei Psychotherapiestudien einen solchen Publikationsbias gibt. Driessen et al. (9) fanden hierzu eine 25%ige Überschätzung der Effektstärken bei Depression. Für die psychotherapeutische Schizophrenieforschung ist ein solcher Publikationsbias

bislang aber nicht nachgewiesen. So fanden Jauhar et al. (5) bei Studien über kognitive Verhaltenstherapie bei Schizophrenie allenfalls schwache Hinweise.

Im Kontext des Publikationsbias muss auch das selektive Publizieren genannt werden: Hier werden Studienendpunkte mit für die Autoren oder Sponsoren der Studien ungünstigen Ergebnissen nicht publiziert, sondern stattdessen sekundäre Studienendpunkte mit positiven Ergebnissen. Dieses allgemeine Problem der Therapieforschung (10) gibt es auch in der Schizophrenie Behandlung. So fanden Lincee et al. (11) Unterschiede zwischen den im Studienregister „www.clinicaltrials.gov“ ursprünglich angegebenen und später publizierten Endpunkten bei 23% der 48 untersuchten RCTs für primäre Endpunkte, und 81% der RCTs hatten zumindest einen sekundären Endpunkt nicht berichtet, neu eingeführt oder in den primären Endpunkt verwandelt. Prinzipiell ist bereits seit 1996 in den CONSORT Kriterien (4) festgelegt, dass auch primäre und sekundäre Endpunkte a priori definiert und publiziert werden müssen. Ferner hat sich das „International Committee of Medical Journal Editors“ zur Reduktion des Publikationsbias schon 2005 darauf geeinigt, nur Studien zu publizieren, die vorher in Studiendatenbanken wie „www.clinicaltrials.gov“ registriert wurden. Leider werden diese Regelungen immer noch nicht stringent eingehalten.

Hohe Raten an vorzeitigen Studienabbruchern

Die Dropout-Raten sind in aktuellen Antipsychotikastudien sehr hoch (z.B. 35% in einer umfassenden Netzwerkmetaanalyse über Akutphasestudien bis zu 13 Wochen (12)). Es ist fraglich, ob solche Dropout-Raten durch statistische Methoden wie z.B. „Multiple Imputation“ oder „Mixed-models of repeated measurements“ ausreichend kompensiert werden können. Auch wenn über die Richtung der daraus entstehenden Fehler verschiedene Überlegungen angestellt werden können (vergleiche z.B. Hutton et al. (13) und Leucht et al. 2009 (14)), schränken diese die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ein. Die Dropout-Raten in Psychotherapiestudien sind niedriger und stellen daher ein geringeres Problem dar (z.B. Jauhar et al. (5)).

Über die Jahrzehnte abnehmende Effektstärken in Antipsychotikastudien

Es gibt auch methodische Faktoren, welche die Effektstärken in aktuellen plazebokontrollierten Studien möglicherweise kleiner erscheinen lassen. Ein entscheidendes Phänomen ist dabei die über die Publikationsjahre kontinuierlich angestiegene Plazebo-Response (Agid et al. (15), Rutherford (16), Leucht et al. (17)). Während das Ansprechen auf Plazebo über die Jahre stetig zugenommen hat, blieb das Ansprechen auf das aktive Medikament gleich hoch (17), was letztlich zu immer geringeren Unterschieden zwischen Medikament und Plazebo (Effektstärken) führt. So zeigten plazebokontrollierte Studien Anfang der 70er Jahre noch mittlere Effektstärken von 0,74, 2010 waren es nur noch etwa 0,38 (17). Die genauen Gründe für das Phänomen der immer niedriger werdenden Effektstärken sind nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden, neben der steigenden Plazebo-Response z.B. zunehmend chronische Patientenpopulationen, die intensive Betreuung der Patienten in Studien, kurze Wash-out-Phasen und immer größere Studien mit mehr Zentren und daher möglicherweise mehr Variabilität und daraus resultierenden kleineren Effektstärken (15, 18). Zudem ist es problematisch, dass solche Studien heutzutage zunehmend an kommerziellen Zentren anstatt an akademischen Einrichtungen durchgeführt werden, und erstere möglicherweise nicht immer ausreichende wissenschaftliche Expertise mitbringen (15). In diesem Kontext wird auch der Begriff der „professionellen Patienten“ diskutiert. Dies sind Patienten, die in erster Linie an Studien teilnehmen, weil sie zum Beispiel von kostenfreier Medikation profitieren (17).

Die Schwierigkeit, schwer kranke Patienten in randomisierte Studien einzuschließen

Hoch akute, sehr schwer kranke Patienten können in plazebokontrollierte Studien aus ethischen Gründen (fehlende Einwilligungsfähigkeit) meist nicht aufgenommen werden. Dies sind aber genau die Patienten, welche im Vergleich zu Plazebo am meisten von Antipsychotika profitieren (19). Psychotherapie auf der anderen Seite erfordert ein Minimum an Kooperationsfähigkeit, so dass in Psychotherapiestudien im Mittel eher mäßig erkrankte Patienten eingeschlossen werden (z.B. (20)). Dies ist kein methodisches Problem im engeren Sinne, da die Situation der klinischen Praxis entspricht. Gleichzeitig erfolgt Psychotherapie in fast allen Studien zusätzlich (add-on) zur Pharmakotherapie. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, die nicht ohne

weiteres mit Effekten von Psychotherapie bei anderen Störungen, welche nicht gleichzeitig pharmakologisch behandelt werden, verglichen werden können.

Niedrige Schwellenwerte als Definition für „Ansprechen auf die Behandlung“

In Medikamentenstudien werden zur Definition des Ansprechens auf die Behandlung oftmals Schwellenwerte wie mindestens 20% oder 30% Reduktion des Ausgangswerts der PANSS-Skala, verwendet, die klinisch jedoch nur eine minimale Besserung ausdrücken (21). Diese Schwellenwerte können dazu führen, dass Laien, die diese Hintergrundinformation nicht haben, Therapieeffekte bei der Interpretation überschätzen. Andererseits ist darauf hinzuweisen, dass in modernen Studien die Patienten im Durchschnitt chronische Verläufe aufweisen und somit insgesamt schlechter ansprechen als zum Beispiel erstmals erkrankte Patienten ((17, 22)). Bei chronischen oftmals partiell therapieresistenten Patienten können andererseits auch kleinere Verbesserungen wiederum relevant sein (21).

Fokus auf Psychopathologie

Randomisierte Studien benutzen zumeist psychopathologische Merkmale als primäre Endpunktkriterien. Dies ist insofern richtig, als dass dies genau jene Symptomatik ist, auf welche die Therapien primär abzielen. Da dies bislang in RCTs noch nicht ausreichend untersucht wurde, bleibt offen, inwieweit sich diese Effekte auch primär auf das soziale Funktionsniveau oder die Lebensqualität auswirken. Dies sind Parameter, die in der Patientenbeurteilung als mindestens so wichtig oder sogar wichtiger beurteilt werden könnten, als z.B. die Besserung der Positivsymptomatik. Wünschenswert wäre daher eine standardmäßige Erhebung und Analyse dieser weiteren patientenrelevanten Endpunkte.

Relativ kurze Studiendauern

Schizophrenie ist nicht selten eine chronisch verlaufende Erkrankung. Plazebokontrollierte Akutphasestudien dauern typischerweise nur 6 Wochen. In den 60er Jahren gab es auch längere plazebokontrollierte Akutphasestudien (z.B. 8 Monate in Adelson et al. (1) oder 5 Jahre in Engelhardt et al. (23)), die keinen Wirkverlust zeigten. In der Erhaltungsphase ging in einem Review zum Vergleich von Antipsychotika versus Plazebo die Studienlänge nicht über 2 Jahre hinaus (24), so dass die Effekte nach diesem Zeitraum nicht aus randomisierten Studien abgeleitet werden können. Bei Direktvergleichen von Antipsychotika gibt es häufiger längere Studien (z.B. (25-27)), Studiendauern von mehr als 18 Monaten sind aber auch hier die Ausnahme. Auch wenn es aus methodischen und logistischen Gründen schwer ist, sehr lange randomisierte Studien durchzuführen, werden durch die relativ kurzen Studien (vor allem die Akutphasestudien) das Ausmaß und die Langzeitfolgen von Nebenwirkungen wie bspw. Gewichtszunahme nicht ausreichend erfasst. Nationale Registerstudien wären hier eine Alternative, diese haben jedoch auch an sich methodische Einschränkungen. Es ist eine Stärke von Psychotherapiestudien, dass hier oftmals versucht wird, durch Follow-up Erhebungen etwaige bleibende Verbesserungen zu untersuchen.

Abruptes Absetzen von Antipsychotika in Rückfallprophylaxestudien

In Rückfallprophylaxestudien mit Antipsychotika werden die Medikamente in der Plazebo-Gruppe fast immer abrupt abgesetzt. Dies kann möglicherweise durch die vorangegangene Sensibilisierung der Rezeptoren (sogenannte „Supersensitivität“) zu Reboundpsychosen und zu Absetzeffekten führen, die mit psychotischen Phänomenen verwechselt werden können (28). Dies würde dann zu einer Überschätzung der Überlegenheit der Antipsychotika führen. Auch wenn unklar ist, wie häufig diese Phänomene auftreten und diese allenfalls einen Teil der Effektstärken ausmachen (24, 29), wären mehr Studien mit langsamem Absetzen der Antipsychotika in der Plazebo-Gruppe wichtig, um die klinische Praxis widerzuspiegeln und um mögliche Supersensitivitätseffekte zu quantifizieren.

Schwierigkeit der Standardisierung von Psychotherapiestudien

Psychotherapiestudien sind verhältnismäßig schwer zu standardisieren. So kann z.B. die Therapieerfahrung bzw. die therapeutische Beziehung Einfluss darauf haben, wie offen ein Patient über seine psychotischen Symptome berichtet. Sozial erwünschte Effekte auf die Ergebnisse der Studien durch das explizite Besprechen der Symptome (Wahn, Halluzinationen) z.B. in der kognitiven Verhaltenstherapie lassen sich nicht ausschließen. Gleichzeitig lassen sich die durch Psychotherapie

erzielten Veränderungen durch die bestehenden Skalen nicht optimal abbilden, da es oftmals mehr um eine Reduktion von symptombezogener Belastung geht. Diese Parallelisierung mit den Pharmakostudien hat möglicherweise auch zu einer Unterschätzung von Effekten in Psychotherapiestudien geführt.

Sponsor-Bias und Allegiance Bias

Antipsychotikastudien werden überwiegend von den Herstellern der Präparate durchgeführt. Dies führt automatisch zur Frage nach einem Sponsor-Bias. Auch wenn sich mittels Metaanalysen ein solcher Sponsor-Bias bei Vergleichen mit Placebo in der Akutphase nicht zeigen ließ (17), so fanden sich doch deutliche Hinweise für die Wahl von Designs mit Verzerrungsrisiko bei Direktvergleichen von Antipsychotika der zweiten Generation wie nicht-äquivalente Dosierungen, selektive Auswahl von Endpunkten und einseitige Gewichtung der Ergebnisse in den Zusammenfassungen zugunsten des Sponsors (Heres et al. (30)). Das Analogon zum Sponsor Bias der Pharmakotherapie ist der Allegiance Bias in der Psychotherapieforschung. Das heißt, dass Entwickler einer Psychotherapie diese auch in den RCTs prüfen und daher möglicherweise voreingenommen sind. Dragioti et al. 2015 (31) fanden diesen Bias für Psychotherapiestudien unabhängig von der Diagnose (jedoch nicht in statistisch signifikanter Form für die kognitive Verhaltenstherapie). Für den Bereich Schizophrenie gibt es keinen Nachweis, allerdings benötigen solche Untersuchungen auch eine große Zahl an Studien, um solche Effekte statistisch sichern zu können.

Erhebung möglicher Nebenwirkungen von Psychotherapie

Es gibt inzwischen immer mehr Literatur zu Nebenwirkungen von Psychotherapie. Man unterscheidet dabei zwischen Behandlungsfehlern (z.B. Symptomverschlechterung durch einen schlechten Therapeuten) und sogenannten „Nebenwirkungen“, die bei lege artis Durchführung der Therapie auftreten können (z.B. emotionales Aufgewühltsein im Anschluss an eine Therapiestunde). Diese Erforschung von Nebenwirkungen ist allerdings noch sehr neu und in den Psychotherapiestudien im Bereich der Schizophrenie bisher kaum berücksichtigt worden. Diesem Aspekt sollte in zukünftigen Studien mehr Rechnung getragen werden.

Allgemeine Probleme von Metaanalysen und der Bewertung von Effektstärken

Meta-Analysen sind bekanntermaßen nur so gut wie die ihnen zugrundeliegenden Studien („Garbage in, garbage out“). Bei der Erstellung dieser Behandlungsleitlinie ergab sich manchmal das besondere Problem, wie mit sich in ihren Ergebnissen widersprechenden Reviews zum selben Thema umgegangen werden soll. Autoren von Metaanalysen gehen oftmals auf die Ergebnisse früherer Metaanalysen nicht ausreichend ein. Dies sollte ein Standard werden, um die Gründe für solche Unterschiede verständlich zu machen (32). Standardisierte mittlere Unterschiede (SMD), wie sie in der Regel für kontinuierliche Parameter (z.B. mittlere PANSS Veränderung vom Ausgangspunkt bis zum Ende der Studie) als Effektstärkenmaß verwendet werden, sind schwer zu interpretieren. Die oftmals verwendete Regel nach Cohen (33) (Effektstärke von 0,2 entspricht einem kleinen Unterschied, 0,5 einem mittleren und 0,8 einem großen Unterschied) ist allenfalls eine Faustregel. Genauere Erläuterungen finden sich z.B. auf dieser Website (<http://rpsychologist.com/d3/cohend/>).

Abschließend soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die zahlreichen methodischen Unterschiede zwischen Pharmako- und Psychotherapiestudien ihre Ergebnisse nur schwer miteinander vergleichbar machen (7). Einige dieser Punkte, wie unterschiedliche Kontrollgruppen, Verblindung, die Untersuchung von Psychotherapie als „add-on“ zur medikamentösen Therapie, wurden in diesem Abschnitt genannt - indirekte Vergleiche der aus solchen Studien oder ihrer Metaanalysen resultierenden Effektstärken sollten daher kritisch interpretiert werden.

Literatur

1. Adelson D, Epstein LJ. A study of phenothiazines with male and female chronically ill schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis.* 1962;134:543-54.
2. Casey JF, F. BI, J. LC, E. HL, H. GM, N. SN. Drug therapy in schizophrenia. A controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital, and placebo. *Archives of General Psychiatry* 1960. p. 210-20.

3. Baethge C, Assall OP, Baldessarini RJ. Systematic review of blinding assessment in randomized controlled trials in schizophrenia and affective disorders 2000-2010. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2013;82(3):152-60.
4. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2011;9(8):672-7.
5. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry*. 2014;204(1):20-9.
6. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, Honyashiki M, Shinohara K, Imai H, et al. Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(3):181-92.
7. Huhn M, Tardy M, Spineli LM, Kissling W, Forstl H, Pitschel-Walz G, et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA psychiatry*. 2014;71(6):706-15.
8. Turner E, Knoopfmacher D, Shapley S. Publication bias in antipsychotic trials: an analysis of efficacy comparing the published literature to the US Food and Drug Administration database. *PLoS Med*. 2012;9:e1001189. doi:10.1371/journal.pmed.
9. Driessen E, Hollon SD, Bockting CL, Cuijpers P, Turner EH. Does Publication Bias Inflate the Apparent Efficacy of Psychological Treatment for Major Depressive Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis of US National Institutes of Health-Funded Trials. *PLoS one*. 2015;10(9):e0137864.
10. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004;291(20):2457-65.
11. Lancee M, Lemmens CMC, Kahn RS, Vinkers CH, Luyckx JJ. Outcome reporting bias in randomized-controlled trials investigating antipsychotic drugs. *Translational psychiatry*. 2017;7(9):e1232.
12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
13. Hutton P, Morrison AP, Yung AR, Taylor PJ, French P, Dunn G. Effects of drop-out on efficacy estimates in five Cochrane reviews of popular antipsychotics for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(1):1-11.
14. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2009;14(4):429-47.
15. Agid O, Siu CO, Potkin SG, Kapur S, Watsky E, Vanderburg D, et al. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1335-44.
16. Rutherford BR, Pott E, Tandler JM, Wall MM, Roose SP, Lieberman JA. Placebo response in antipsychotic clinical trials: a meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2014;71(12):1409-21.
17. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017:appiajp201716121358.
18. Leucht S, Chaimani A, Leucht C, Huhn M, Mavridis D, Helfer B, et al. 60years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Meta-regression of predictors of placebo response. *Schizophr Res*. 2018.

19. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg Y, Samara M, Davis JM, et al. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA psychiatry*. 2015;72(1):14-21.
20. Morrison AP, Law H, Carter L, Sellers R, Emsley R, Pyle M, et al. Antipsychotic drugs versus cognitive behavioural therapy versus a combination of both in people with psychosis: a randomised controlled pilot and feasibility study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(5):411-23.
21. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *SchizophrRes*. 2005;79:231-8.
22. Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2017.
23. Engelhardt DM, Rosen B, Freedman N, Margolis R. Phenothiazines in prevention of psychiatric hospitalization 135. *Archives of General Psychiatry*. 1967;16:98-101.
24. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063-71.
25. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEnglJMed*. 2005;353(12):1209-23.
26. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W, group. As. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *IntClinPsychopharmacol*. 2000;15:13-22.
27. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia - cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *ArchGenPsychiatry*. 2006;63(10):1079-86.
28. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;114:3-13.
29. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2018:appiajp201817091001.
30. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):185-94.
31. Dragioti E, Dimoliatis I, Fountoulakis KN, Evangelou E. A systematic appraisal of allegiance effect in randomized controlled trials of psychotherapy. *Ann Gen Psychiatry*. 2015;14:25.
32. Helfer B, Prosser A, Samara MT, Geddes JR, Cipriani A, Davis JM, et al. Recent meta-analyses neglect previous systematic reviews and meta-analyses about the same topic: a systematic examination. *BMC medicine*. 2015;13:82.
33. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2 ed. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988 1988.

Anhang 3 Recherchestrategien und PRISMA-Charts für einzelne Themen

Allgemeine Filter (Formatierung PUBMED)

Schizophrenie:

(Schizophreni* [Title/Abstract] OR Schizophrenia [MeSH Terms] OR psychotic [Title/Abstract] OR psychosis [Title/Abstract] OR psychoses [Title/Abstract])

Zeitraum (ab 2003):

"2003"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]

Sprache (englisch / deutsch):

("english"[Language]) OR "german"[Language])

Meta-Analysen:

Antipsychotika:

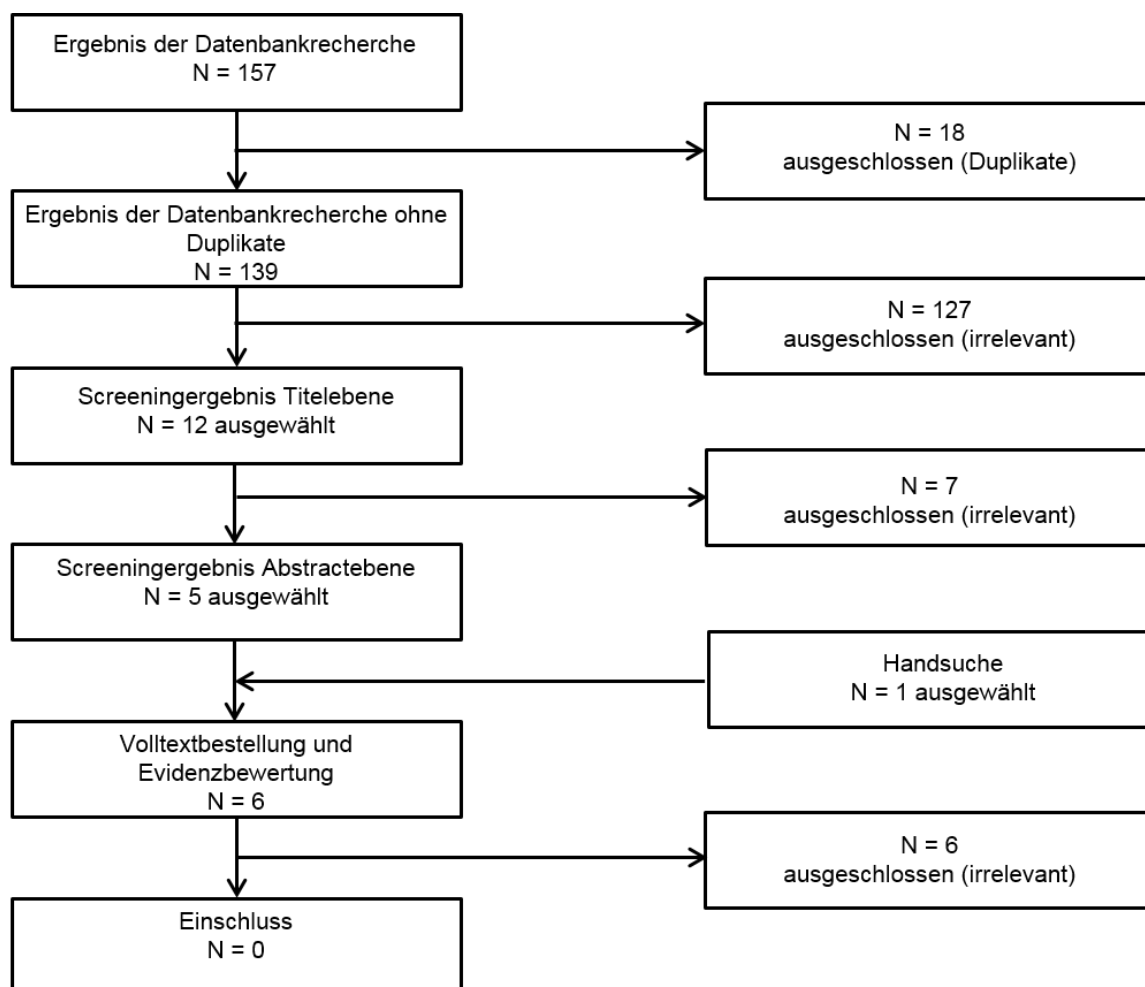
((antipsychotic*[Title/Abstract]) OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms]) OR neuroleptic*[Title/Abstract])

Modul 2 Diagnostik und Klassifikation

Maßnahmen und Versorgungsangebote zur Früherkennung einer Schizophrenie und deren Effektivität

Recherche am 11.05.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Früherkennung	(((((("early diagnosis"[MeSH Terms]) OR early diagnosis[Title/Abstract]) OR early recognition[Title/Abstract]) OR early detection[Title/Abstract]) OR "risk assessment"[MeSH Terms]) OR risk assessment[Title/Abstract])
AND	Deutsch	german*



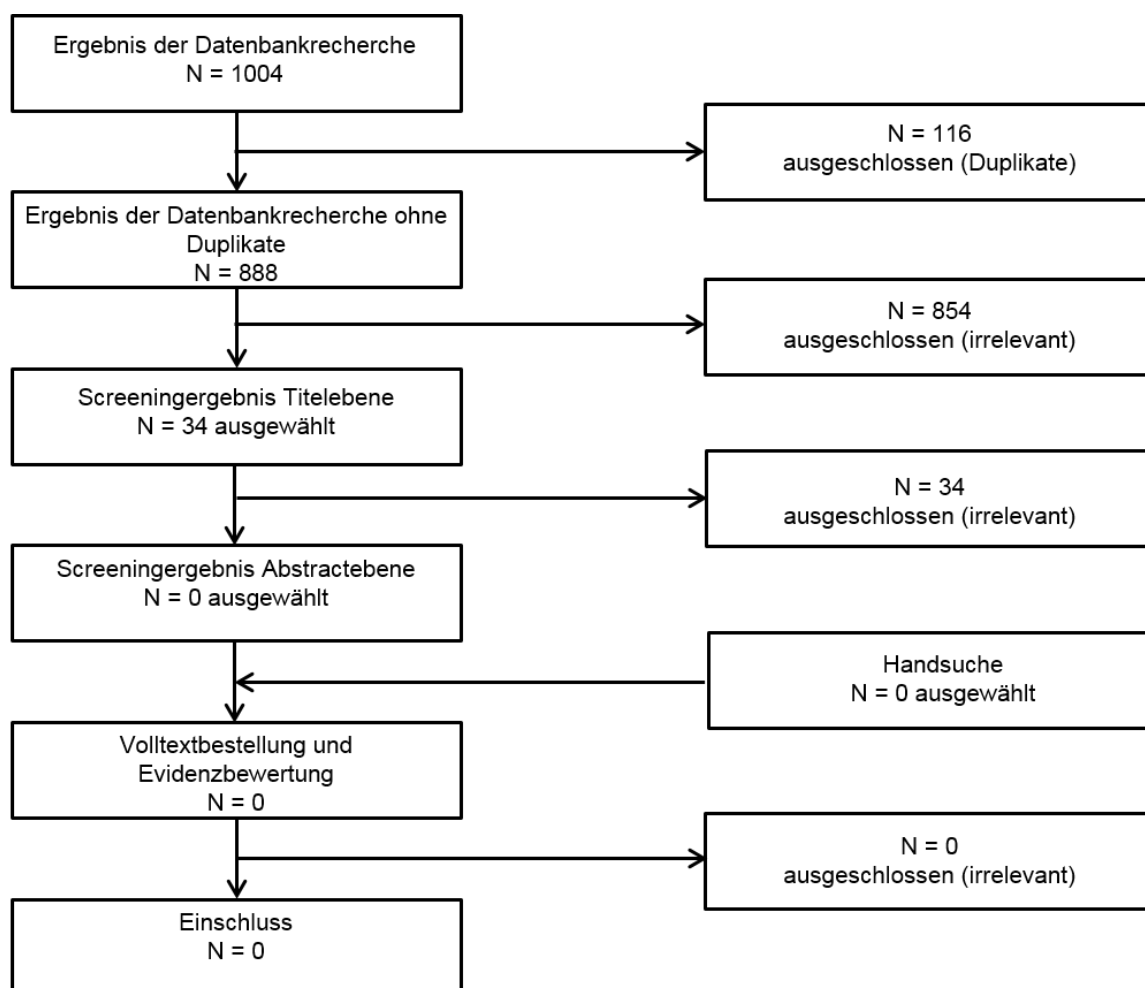
Dieses Thema wurde nach Neustrukturierung der Leitlinie in Modul 4c bearbeitet (siehe Empfehlung 136, Text Modul 4c Absatz 7.17). Aus dieser Suche wurde für die Fragestellung keine Empfehlung mit Empfehlungsgrad abgeleitet, die Literatur jedoch wurde für die Erstellung des Hintergrundtextes verwendet. Insbesondere die folgenden Publikationen und die dort dargestellten Quellstudien waren relevant:

- Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Meneghelli A, Nordentoft M, Marshall M, Morrison A, Raballo A, Klosterkötter J, Ruhrmann S. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015 Mar;30(3):388-404.
- Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Nordentoft M, Raballo A, Meneghelli A, Marshall M, Morrison A, Ruhrmann S, Klosterkötter J. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015 Mar;30(3):405-16.

Diagnostik bei komorbiden somatischen und psychischen Erkrankungen einer Schizophrenie

Recherche am 11.05.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Komorbidität (somatisch und psychisch)	((comorbid*[Title/Abstract]) OR psychiatric symptoms[Title/Abstract]) OR somatic*[Title/Abstract]
AND	Diagnostisches Vorgehen	(((((diagnoses[MeSH Terms]) OR diagnosis[MeSH Terms]) OR (analytical, diagnostic and therapeutic techniques and equipment category[MeSH Terms])) OR approval, diagnostic test[MeSH Terms]) OR approvals, diagnostic test[MeSH Terms]) OR diagnos*[Title/Abstract]

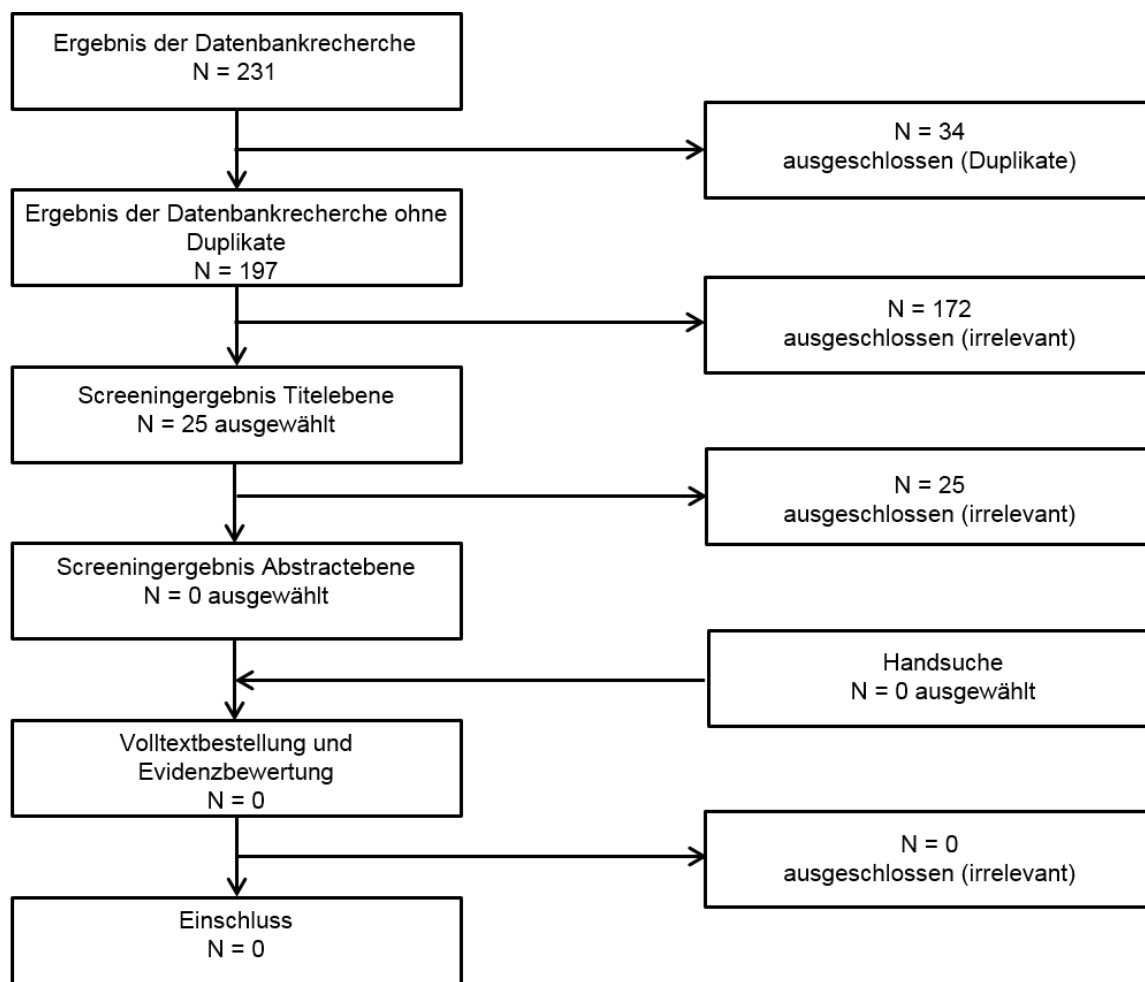


Diese Suchstrategie resultierte in keiner Schlüsselempfehlung mit Empfehlungsgrad, da keine Publikationen gefunden werden konnten, welche die Fragestellung mit der notwendigen Evidenz hätten beantworten können. Dieses Thema wurde jedoch anhand verschiedener KKP's und im Hintergrundtext von Modul 2 bearbeitet.

Späte Manifestationen von schizophrenen Psychosen (> 65 Jahre) und deren Unterschied zu organischen wahnhaften Störungen

Recherche am 12.10.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Späte Manifestation / organische wahnhafte Störung	(((((late onset[Title/Abstract] OR late life[Title/Abstract] OR "LOS"[Title/Abstract] OR "VLOSLP"[Title/Abstract]))) OR ((organic delusional syndrome[Title/Abstract] OR organic delusional disorder[Title/Abstract]))))



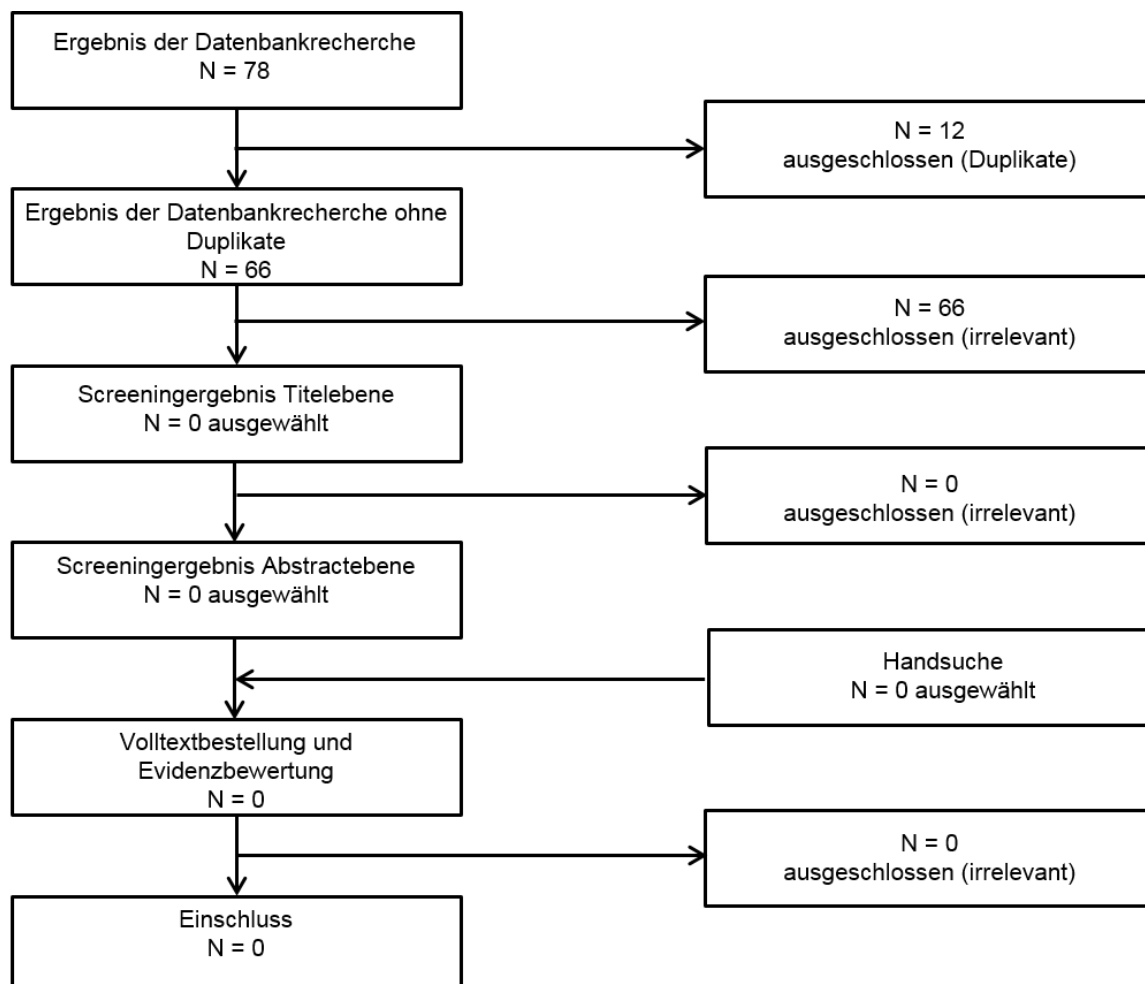
Diese Suchstrategie resultierte in keiner Schlüsselempfehlung mit Empfehlungsgrad, da keine Publikationen gefunden werden konnten, welche die Fragestellung mit der notwendigen Evidenz hätten beantworten können. Dieses Thema wurde jedoch anhand verschiedener KKP's und im Hintergrundtext von Modul 2 bearbeitet.

Modul 3 Allgemeine Therapie

Einfluss der formalen therapeutischen Qualifikation in der Akut- und Langzeittherapie auf relevante Outcomes

Recherche am 21.05.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
	formale therapeutische Qualifikation	qualif*[Title/Abstract]

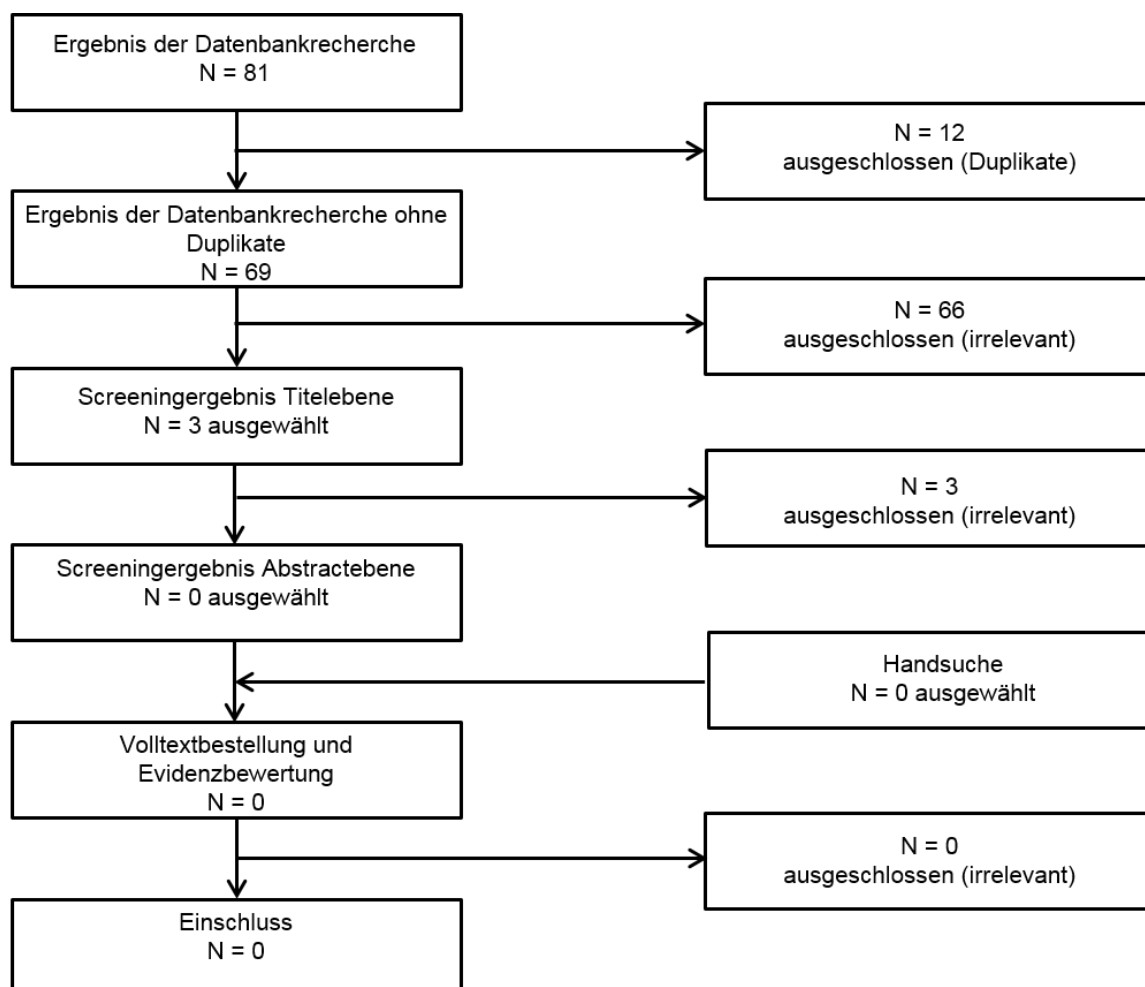


Diese Suchstrategie resultierte in keiner Schlüsselempfehlung mit Empfehlungsgrad, da keine Publikationen gefunden werden konnten, welche die Fragestellung mit der notwendigen Evidenz hätten beantworten können. Die formale Qualifikation (Facharzt, Approbation) wurde an verschiedenen Stellen der Leitlinie betont.

Regelmäßige Teambesprechungen in der Akut- und Langzeittherapie

Recherche am 21.05.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
	(regelmäßige) Teambesprechungen	(((((team[Title/Abstract]) OR staff[Title/Abstract]) OR professional*[Title/Abstract])) AND (((meeting[Title/Abstract]) OR confer*[Title/Abstract]) OR supervi*[Title/Abstract]))

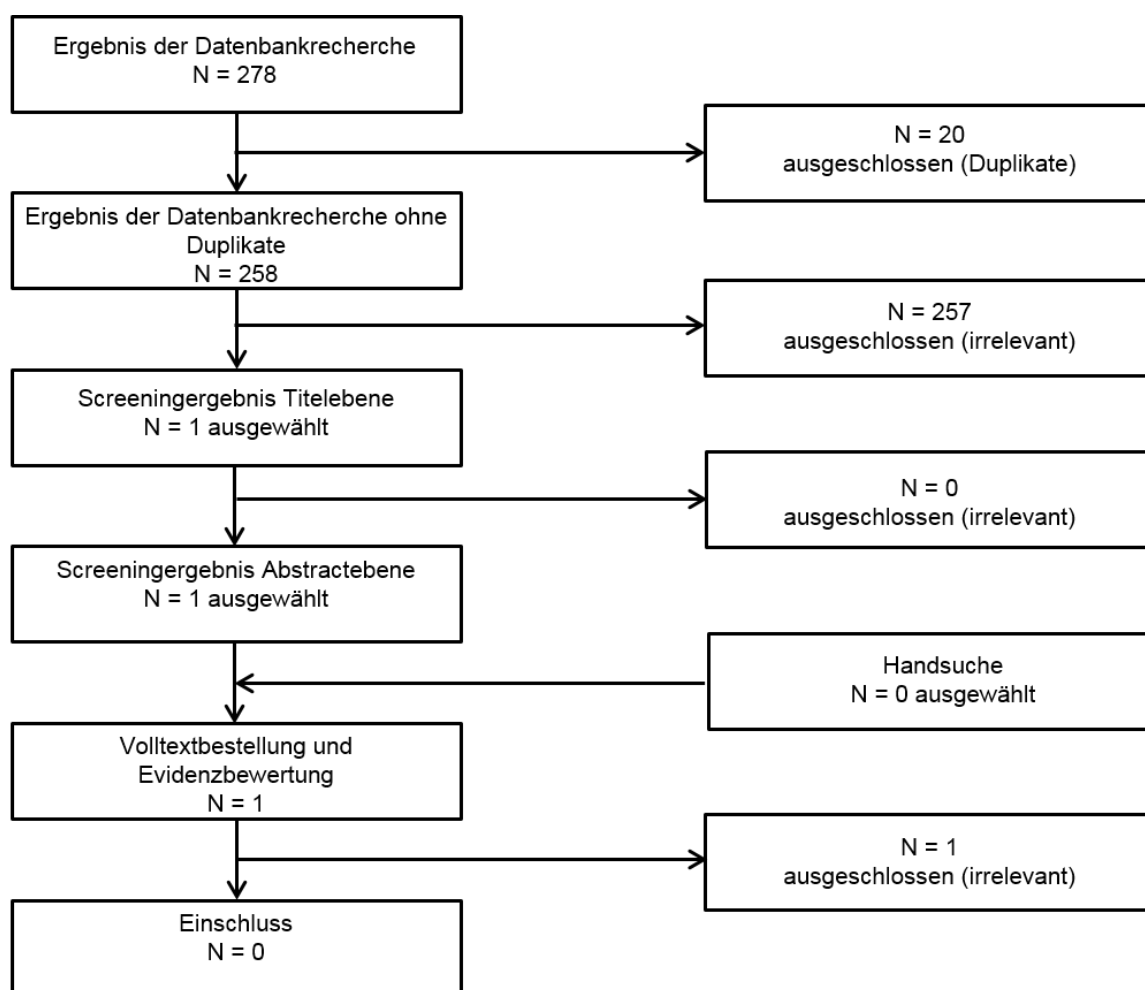


Diese Suchstrategie resultierte in keiner Schlüsselempfehlung mit Empfehlungsgrad, da keine Publikationen gefunden werden konnten, welche die Fragestellung mit der notwendigen Evidenz hätten beantworten können. Das Thema Teambesprechung wurde im Zusammenhang von Suiziden und Zwangsmaßnahmen in Modul 4c anhand von KKP Empfehlungen beantwortet.

Einfluss einer externen Supervision auf stagnierende Behandlung

Recherche am 21.05.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
	(externe) Supervision	((supervision[MeSH Terms]) OR supervi*[Title/Abstract]) AND ((treatment[Title/Abstract]) OR therap*[Title/Abstract])

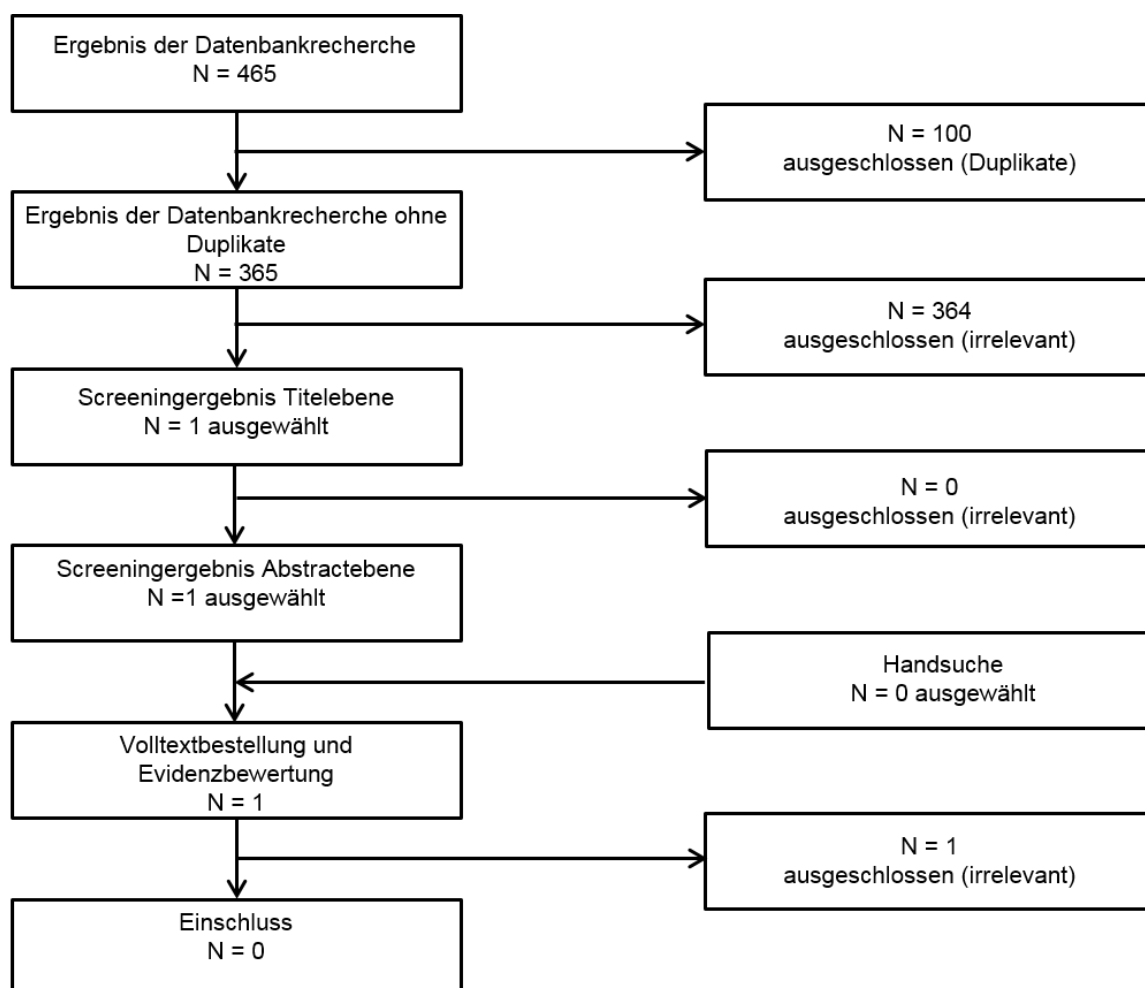


Auf Screening-Ebene wurde eine potentielle Übersichtsarbeit (keine Meta-Analyse, nicht systematisch) identifiziert, die sich jedoch ausschließlich auf die Gegenübertragung in der Konsil- und Liaisonpsychiatrie fokussierte. Diese Suchstrategie resultierte in keiner Schlüsselempfehlung mit Empfehlungsgrad, da keine Publikationen gefunden werden konnten, welche die Fragestellung mit der notwendigen Evidenz hätten beantworten können. Das Thema Supervision wurde im Hintergrundtext von Modul 4b bearbeitet. Auch bei den Themen Zwangsmaßnahmen und Suizidalität wurde das Thema Supervision im Hintergrundtext und in KKP's bearbeitet.

Einfluss einer besonderen Sensibilität und Empathie des Behandlungsteams auf den Zustand einer Psychose

Recherche am 21.05.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Besondere Sensibilität und Empathie des Behandlungsteams	((sensitiv*[Title/Abstract] OR empath*[Title/Abstract])) AND ((treatment[Title/Abstract] OR therap*[Title/Abstract])

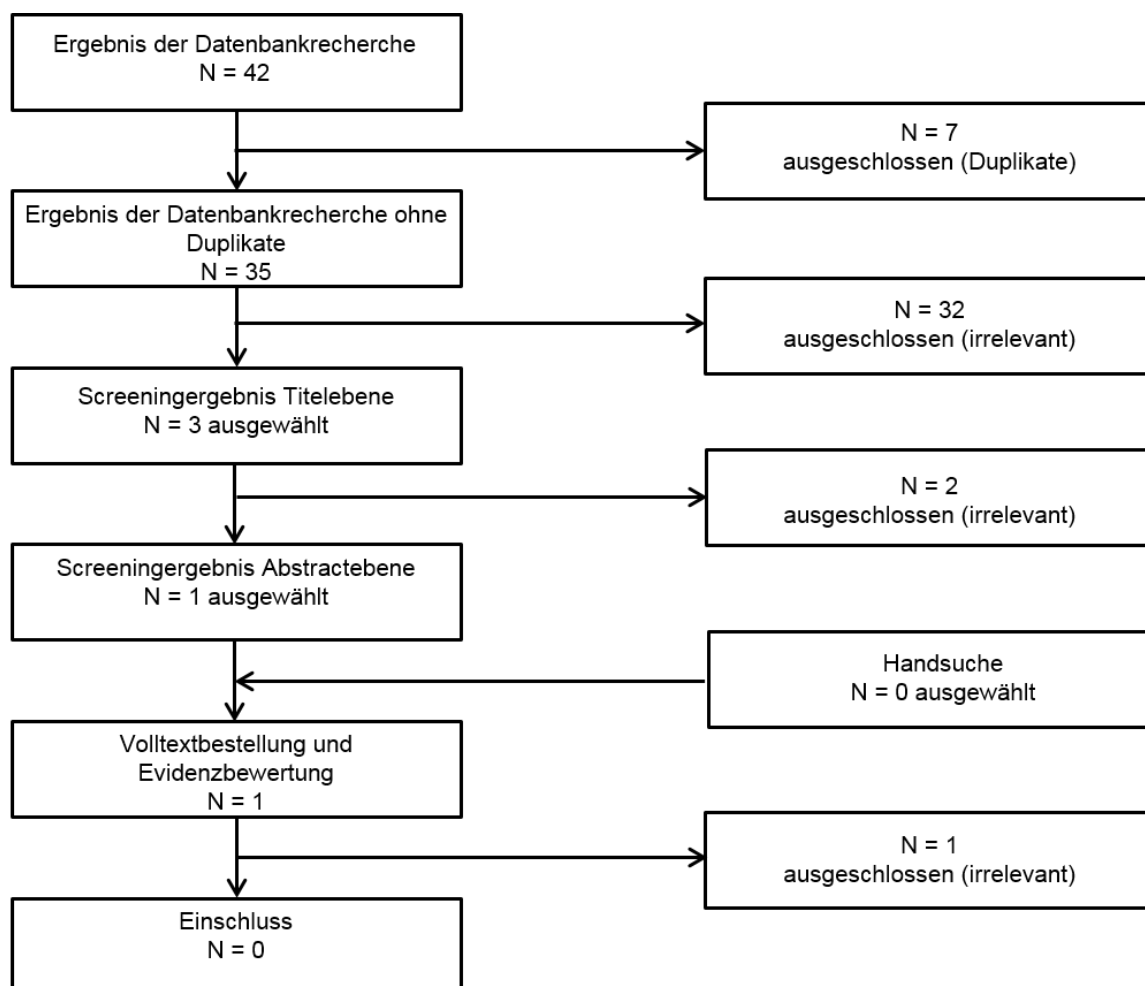


Auf Screening-Ebene wurde eine potentielle Übersichtsarbeit (keine Meta-Analyse, nicht systematisch) zu dieser Thematik identifiziert, die jedoch keine Wirksamkeitsdaten beinhaltete. Diese Suchstrategie resultierte in keiner Schlüsselempfehlung mit Empfehlungsgrad, da keine Publikationen gefunden werden konnten, welche die Fragestellung mit der notwendigen Evidenz hätten beantworten können. Das Thema Empathie findet sich an verschiedenen Stellen des Hintergrundtextes.

Wirksamkeit der Integrierten Versorgung

Recherche am 11.05.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Integrierte Versorgung	(integrated health care systems[MeSH Terms]) OR integrated car*[Title/Abstract]

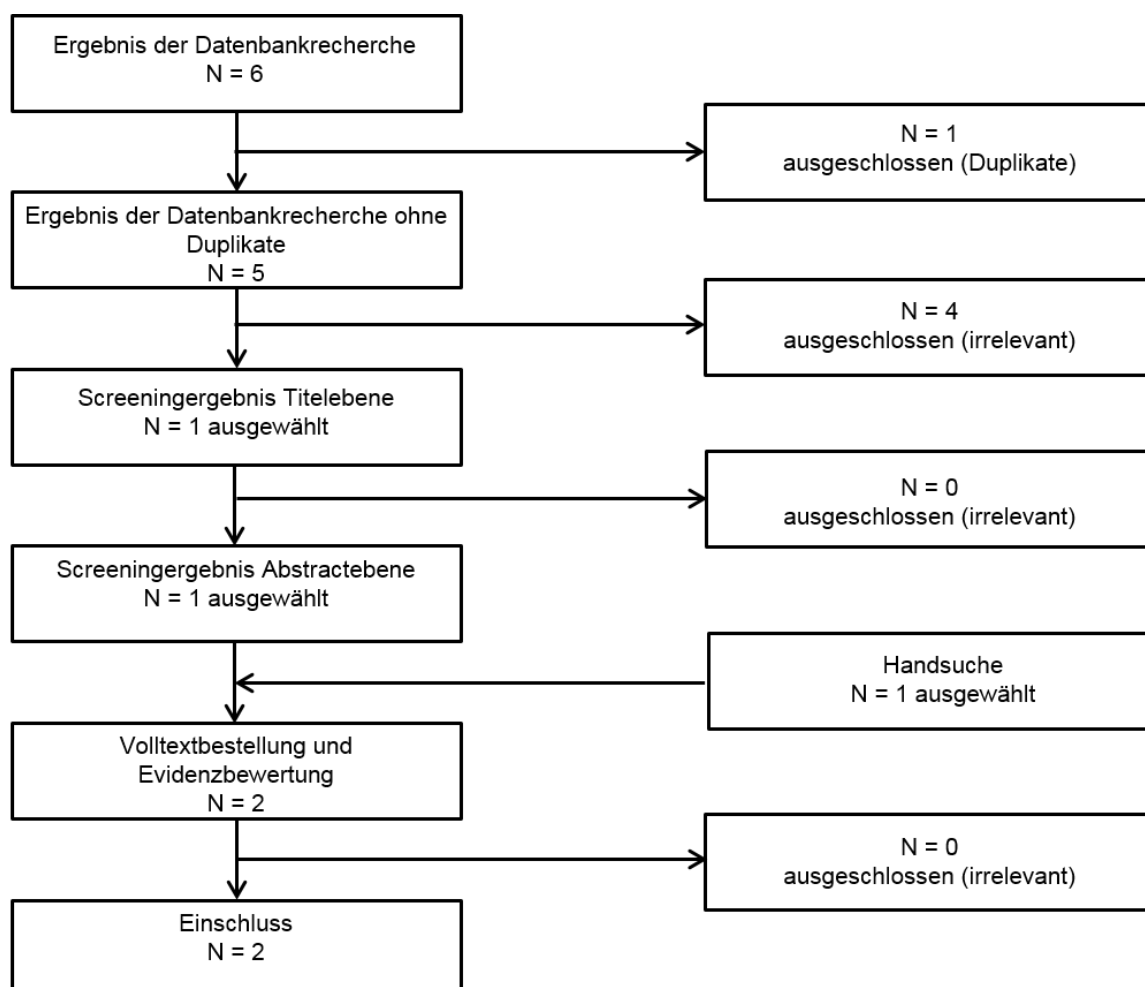


Die Suche zeigte eine Meta-Analyse (Schottle D, Karow A, Schimmelmann BG, Lambert M. (2013). Integrated care in patients with schizophrenia: results of trials published between 2011 and 2013 focusing on effectiveness and efficiency. *Curr Opin Psychiatry*, 26(4), 384-408.), die im Hintergrundtext von Modul 5 im Kontext von komplexen Versorgungsmodellen berücksichtigt worden ist. Komplexe Versorgungsmodelle wurden anhand KKP in den Empfehlungen 145 und 148 auch unter Berücksichtigung der AWMF S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ bewertet.

Soteria

Recherche am 11.05.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Soteria-Elemente	soteria[Title/Abstract]

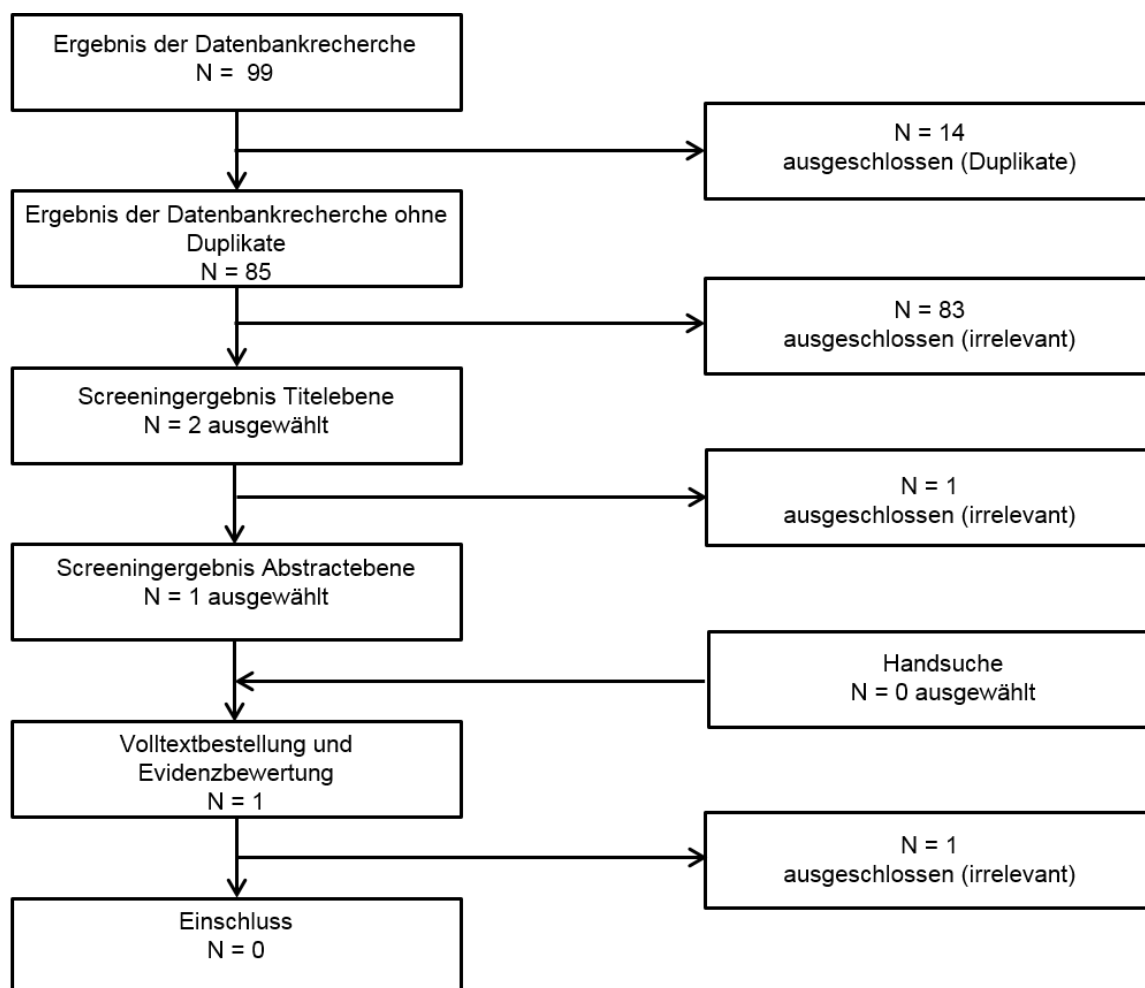


Bei der systematischen Suche wurde eine Meta-Analyse (A systematic review of the Soteria paradigm for the treatment of people diagnosed with schizophrenia. Schizophr Bull, 34(1), 181-192.) identifiziert. Eine weitere Meta-Analyse (Macpherson R, Edwards TR, Chilvers R, David C, Elliott HJ. Twenty-four hour care for schizophrenia. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(2):CD00440) wurde per Handsuche ergänzt, siehe Empfehlung 159 in Modul 5.

Case Management

Recherche am 04.06.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Case Management	((case manag*[Title/Abstract]) OR case management[MeSH Terms])

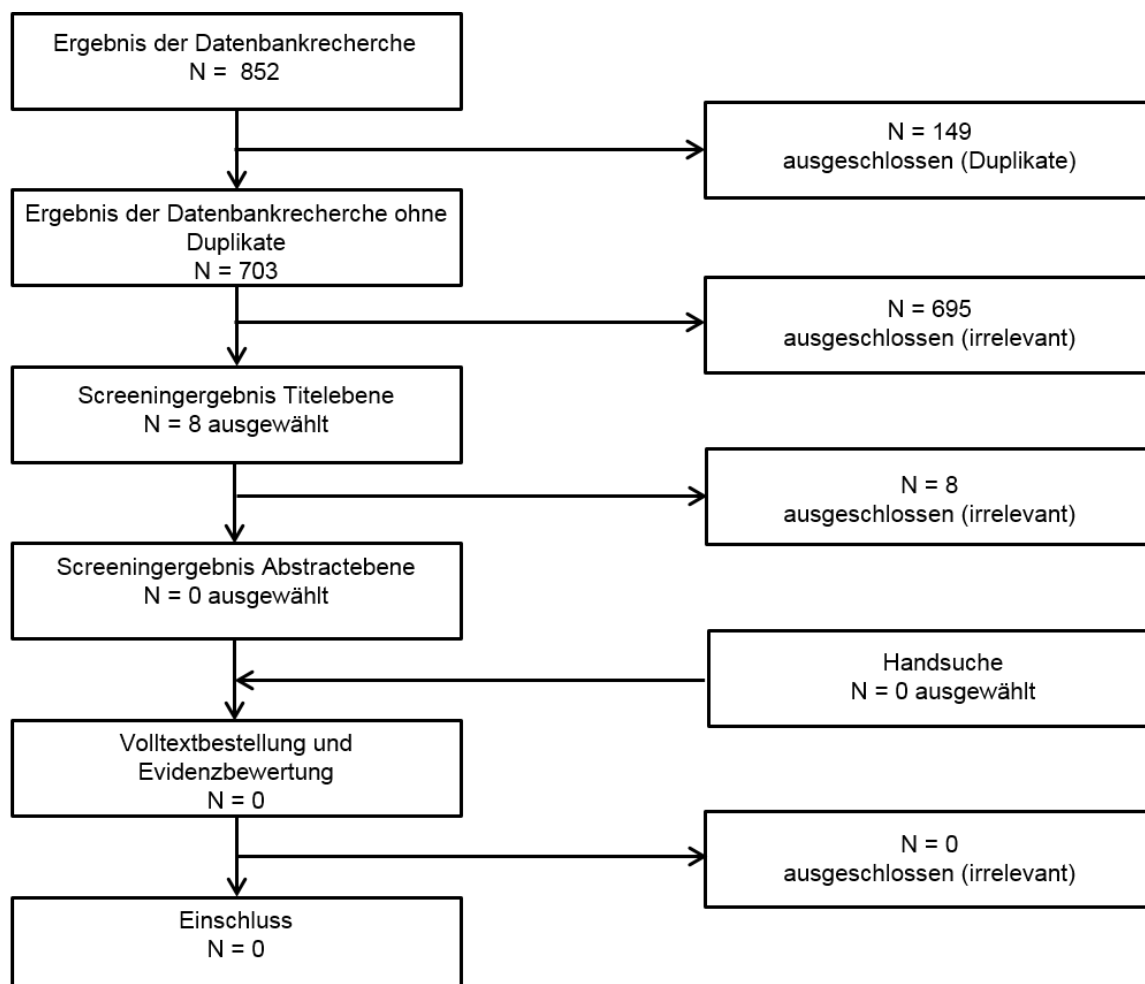


Zwar wurde eine aktuelle und passende Meta-Analyse identifiziert (Dieterich, M., Irving, C. B., Bergman, H., Khokhar, M. A., Park, B., & Marshall, M. (2017). Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD007906.), da die neue S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien“ parallel dazu jedoch eine ausführliche Recherche zu diesem Thema durchgeführt hatte, wurden die Rechercheergebnisse der neuen S3 Leitlinie „psychosoziale Therapien“ adaptiert und die gefundene Meta-Analyse von Dieterich et al. (2017) nicht separat bewertet. Die Empfehlung 148 wurde in Modul 5 integriert.

Sozialarbeiterische Interventionen

Recherche am 04.06.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sozialarbeit	(social services[MeSH Terms] OR social service[MeSH Terms] OR welfare, social[MeSH Terms] OR social work[MeSH Terms] OR (outreach[Title/Abstract] OR social[Title/Abstract] OR welfare[Title/Abstract] AND (work*[Title/Abstract] OR service*[Title/Abstract]))

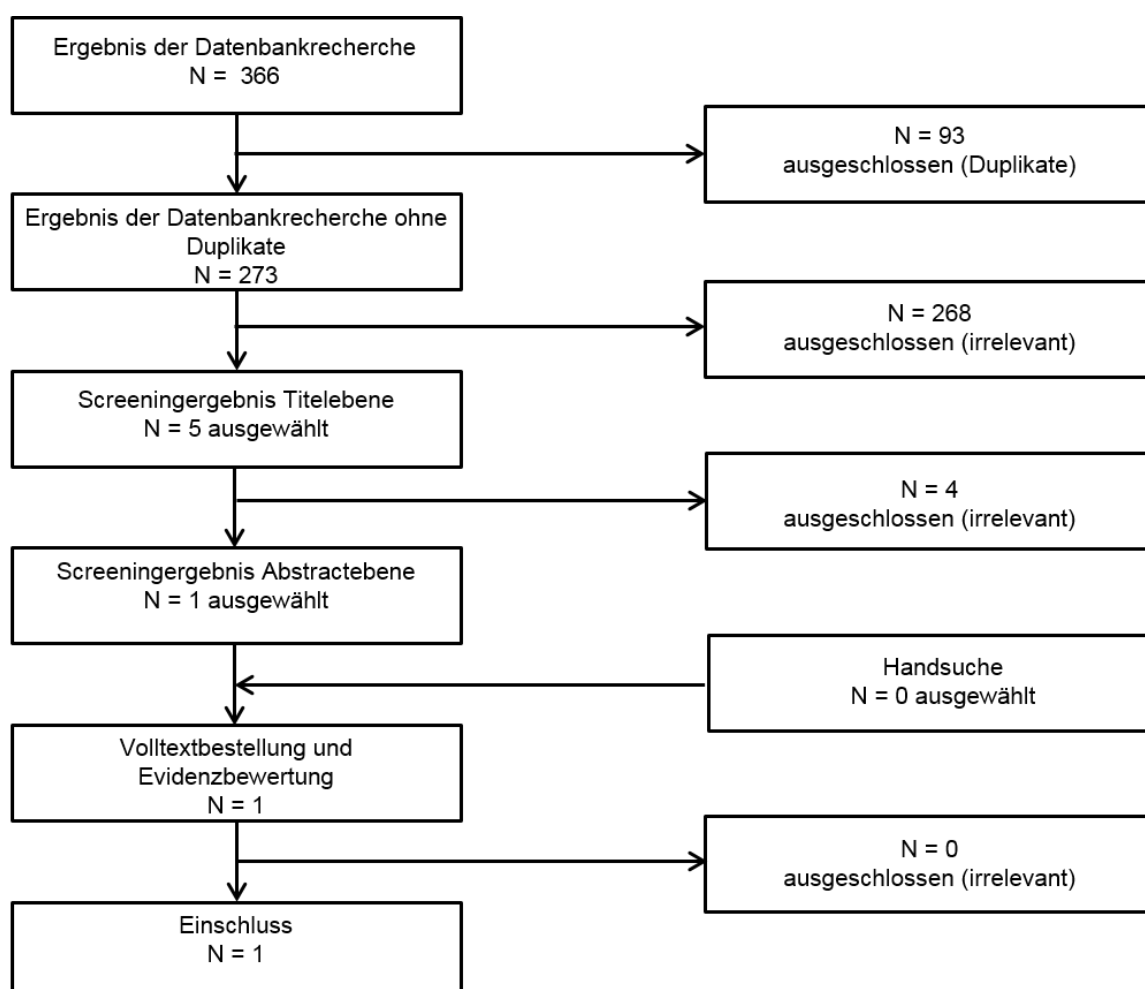


Es fanden sich keine einschlägigen Meta-Analysen oder kontrollierten Studien. Die Tätigkeiten von Sozialarbeitern in der Behandlung von an Schizophrenie Erkrankten sind in Modul 5 an verschiedenen Stellen dargestellt, insbesondere im Kontext von komplexen Versorgungsmodellen und der Soziotherapie.

Peer-Beratung

Recherche am 04.06.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Peer	((peer[Title/Abstract] OR expert by experience[Title/Abstract] OR mutual help[Title/Abstract])



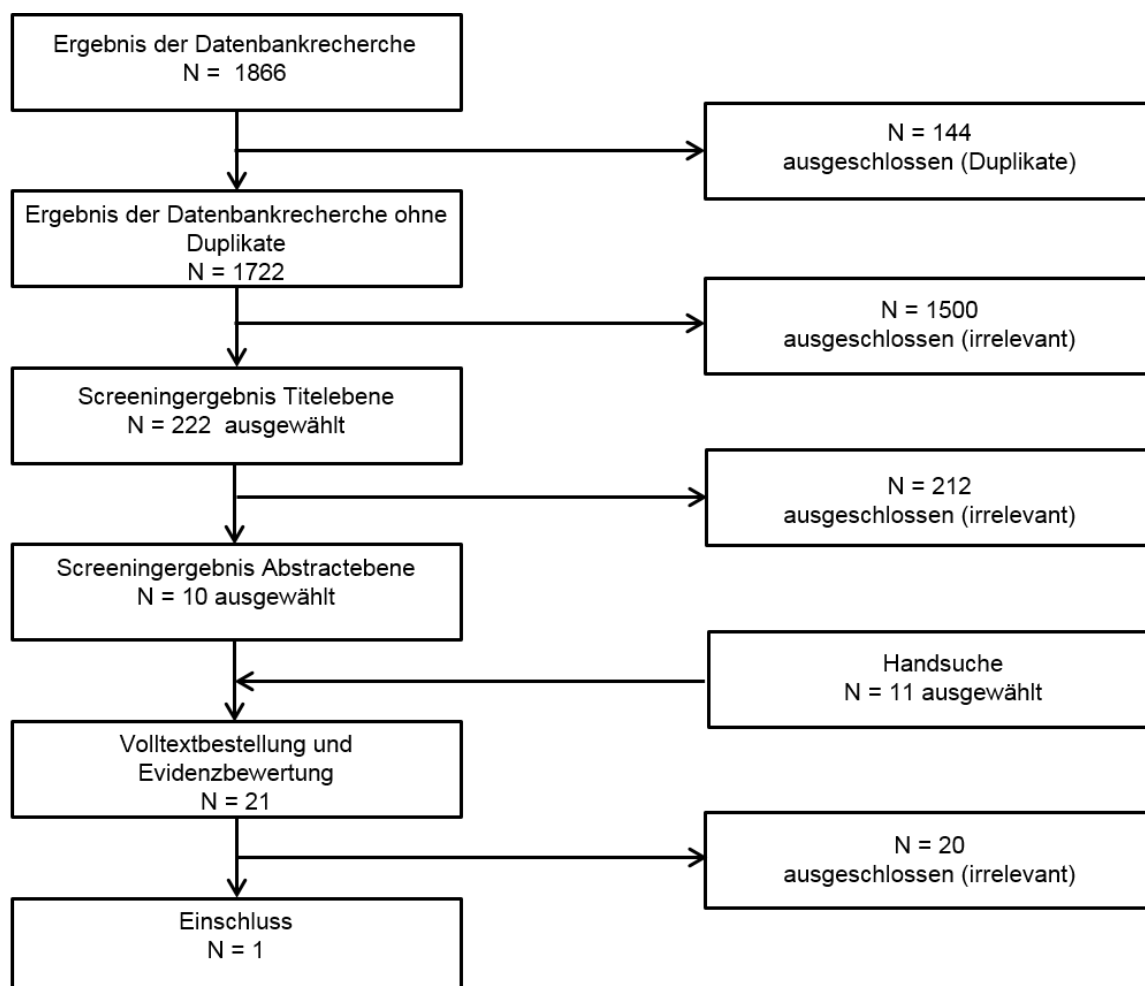
Die systematische Suche identifizierte systematische Reviews/Meta-Analysen, wovon eine (Lloyd-Evans B, Mayo-Wilson E, Harrison B, Istead H, Brown E, Pilling S, Johnson S, Kendall T, A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of peer support for people with severe mental illness, MC Psychiatry. 2014 Feb 14;14:39) umfassend genug war, um die Empfehlung zur Peer-Beratung zu formulieren. Siehe Empfehlung 160 in Modul 5. Zusätzlich erfolgte eine Adaptation des Statements 5 AWMF S3- Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“

Modul 4a Pharmakotherapie und andere somatische Behandlungsverfahren

Nebenwirkungsprofile antipsychotischer Wirkstoffe

Recherche am 03.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Nebenwirkungen	("side effect*" [Title/Abstract]) OR "adverse effect*" [Title/Abstract] OR "antipsychotic agents/adverse effects" [MeSH Terms]

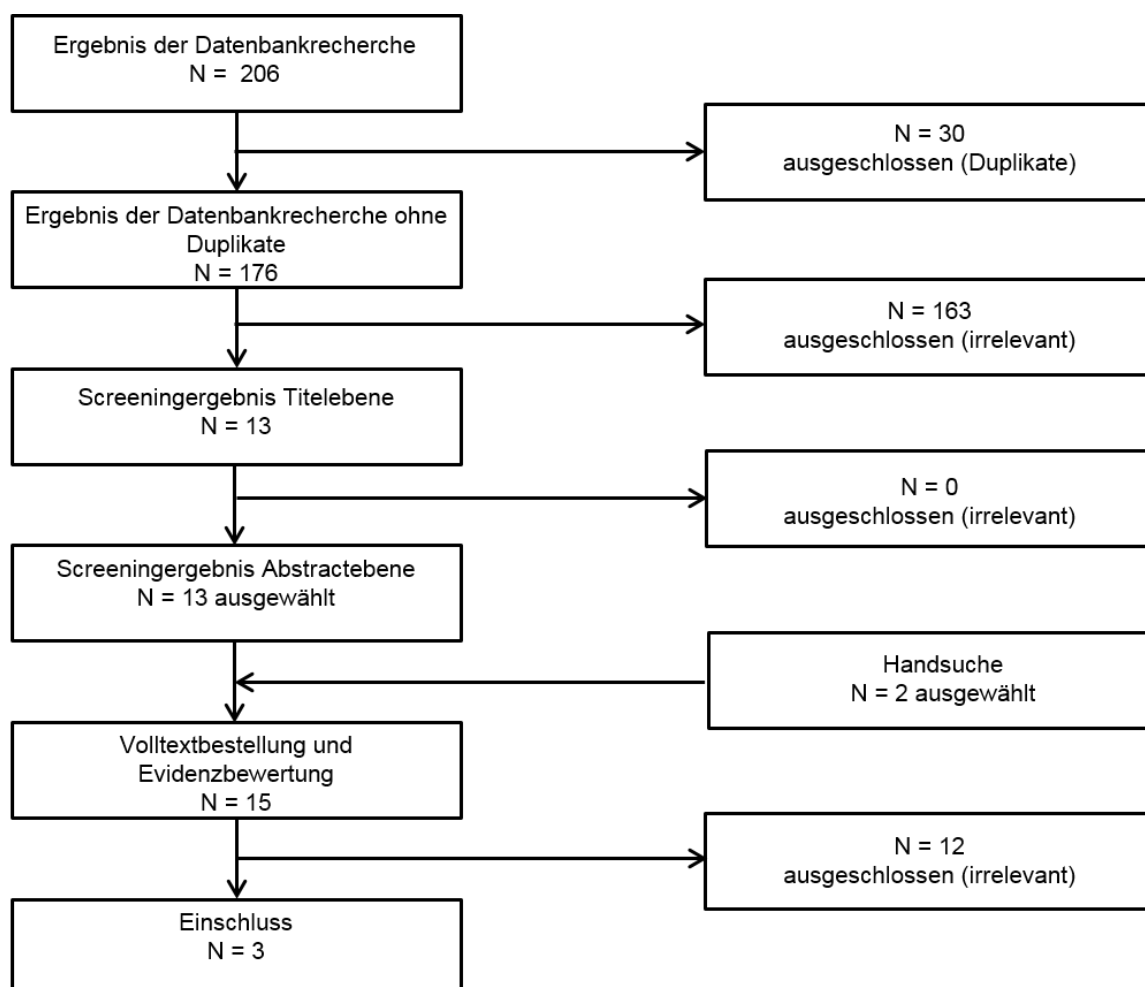


In Bezug auf die häufigsten Nebenwirkungen gibt es eine Vielzahl an methodisch hochwertigen Studien, wobei die Recherche lediglich eine Meta-Analyse (Leucht S et al, Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):951-62) identifiziert hat, welche die Frage umfassend beantworten kann. Zusätzlich wurden weitere, teils seltenere Nebenwirkungen, von den Experten ergänzt. In Modul 4a findet sich eine ausführliche Darstellung der allgemeinen und der substanzspezifischen Nebenwirkungen.

Wirksamkeit von Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Recherche am 09.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	EKT	("electroconvulsive therapy"[Title/Abstract] OR "electroconvulsive therapy"[MeSH Terms])

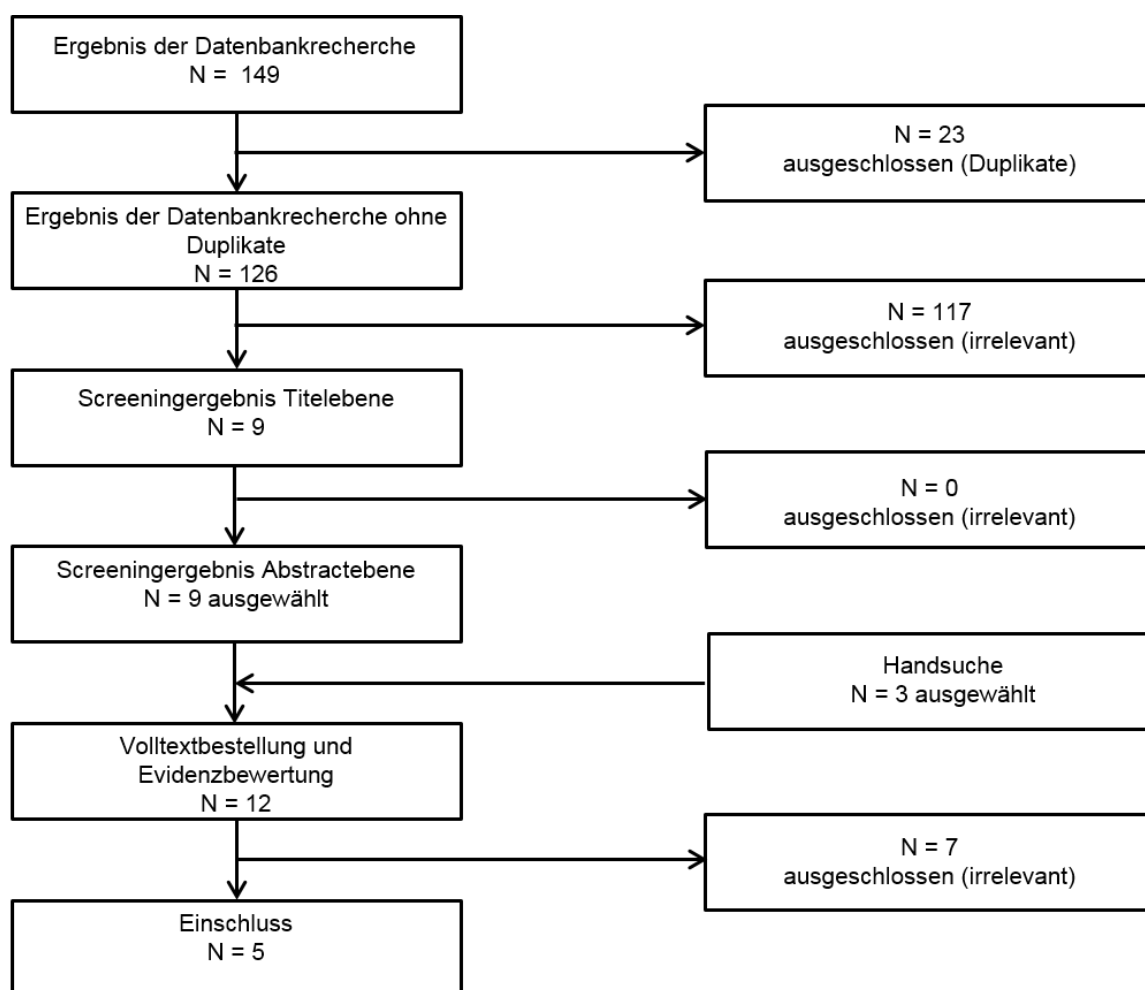


Die systematische Suche identifizierte zwei potentiell relevante Meta-Analysen. Die erste (Tharyan P, Adams CE, Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18) wurde für die Erstellung von Empfehlung 48 verwendet. Eine zweite Meta-Analyse wurde für die Bewertung der Wirksamkeit bei der Katatonie verwendet (Leroy A et al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Jun 21. doi: 10.1007/s00406-017-0819-5. [Epub ahead of print]). Weiterhin erfolgte die Bewertung einer weiteren Meta-Analyse (Lally et al. Schizophrenia research. 2016;171(1-3):215-24). Siehe hierzu auch Empfehlung 95.

Wirksamkeit von repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS)

Recherche am 08.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	rTMS	("transcranial magnetic stimulation"[MeSH Terms] OR "repetitive transcranial magnetic stimulation"[Title/Abstract] OR "transcranial direct current stimulation"[Title/Abstract])



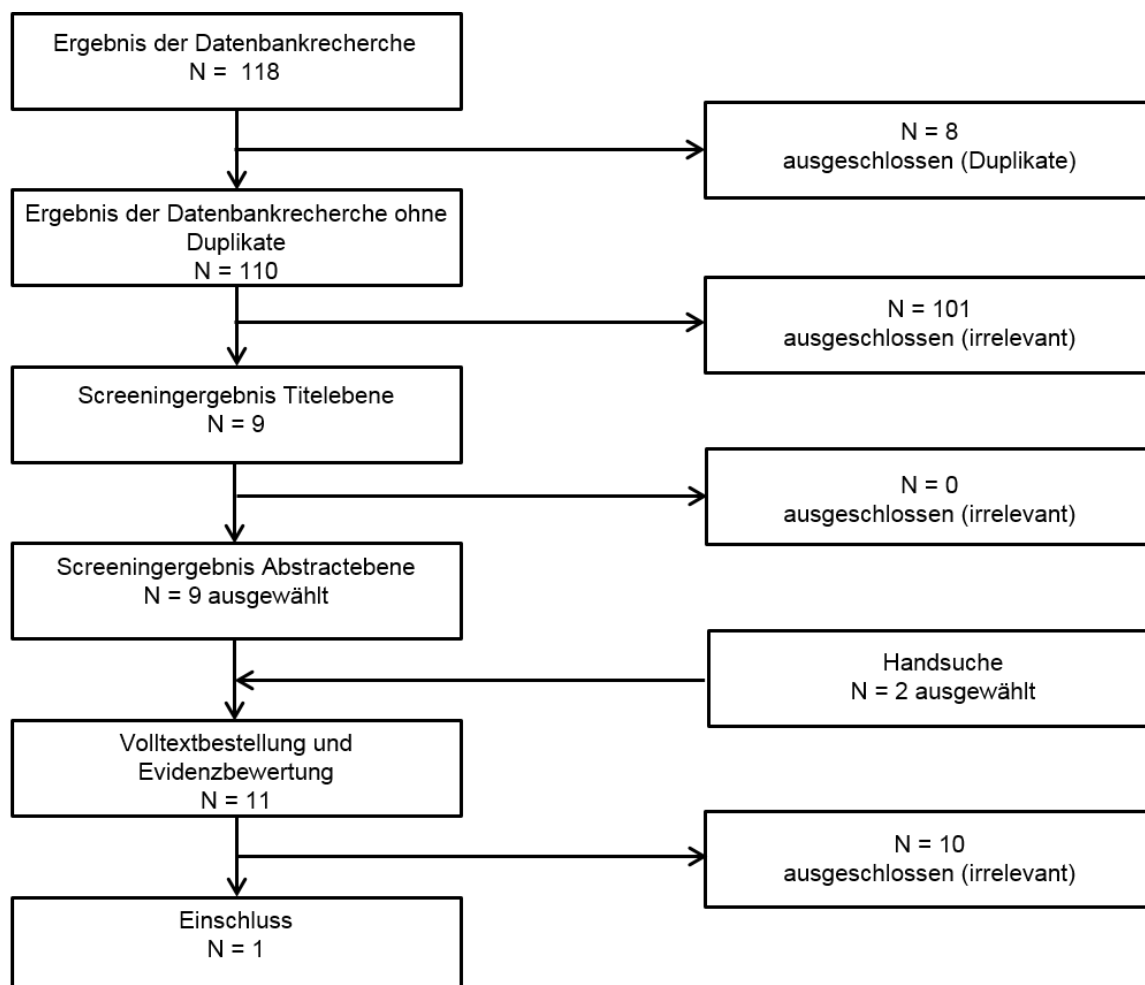
Es wurde die allgemeine internationale Konsensusleitlinie für die Anwendung der rTMS in der Psychiatrie (Lefaucheur et al. 2014, Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), *lin Neurophysiol.* 2014 Nov;125(11):2150-206) in der systematischen Suche identifiziert und verwendet. Weiterhin wurde eine hochwertige Meta-Analyse zur Anwendung der rTMS zur Behandlung von persistierenden akustischen Halluzinationen identifiziert und verwendet (Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IE, Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations, *Biol Psychiatry.* 2014 Jul 15;76(2):101-10) und durch ein aktuelles Update per Handrecherche ergänzt (He H, Lu J, Zheng J, Gao F, Zhai Y, Feng J, Fan Y, Ma X, Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating

the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis, *Clin Neurophysiol.* 2017 May;128(5):716-724). Weiterhin wurden per Handsuche eine Meta-Analyse zur Behandlung von Negativsymptomen mittels rTMS, (Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC, Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis, *Psychiatry Res.* 2014 Mar 30;215(3):505-13) sowie die einzige multizentrische Studie in diesem Bereich (Wobrock et al., Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial, *Biol Psychiatry.* 2015 Jun 1;77(11):979-88) ergänzt. Siehe Empfehlungen 49 und 50.

Orale antipsychotische Therapie im Prodromalstadium/Risikostadium

Recherche am 18.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	"schizophrenia"[MeSH Terms]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Prodromalstadium	("brief limited intermittent psychotic symptoms" OR "basic symptoms criteria" OR prodrom* OR "prodromal psychosis"[Title/Abstract] OR "attenuated psychotic symptoms" OR "attenuated positive symptoms" OR "risk of psychosis" OR "risk of schizophrenia" OR "prodromal symptoms"[MeSH Terms])

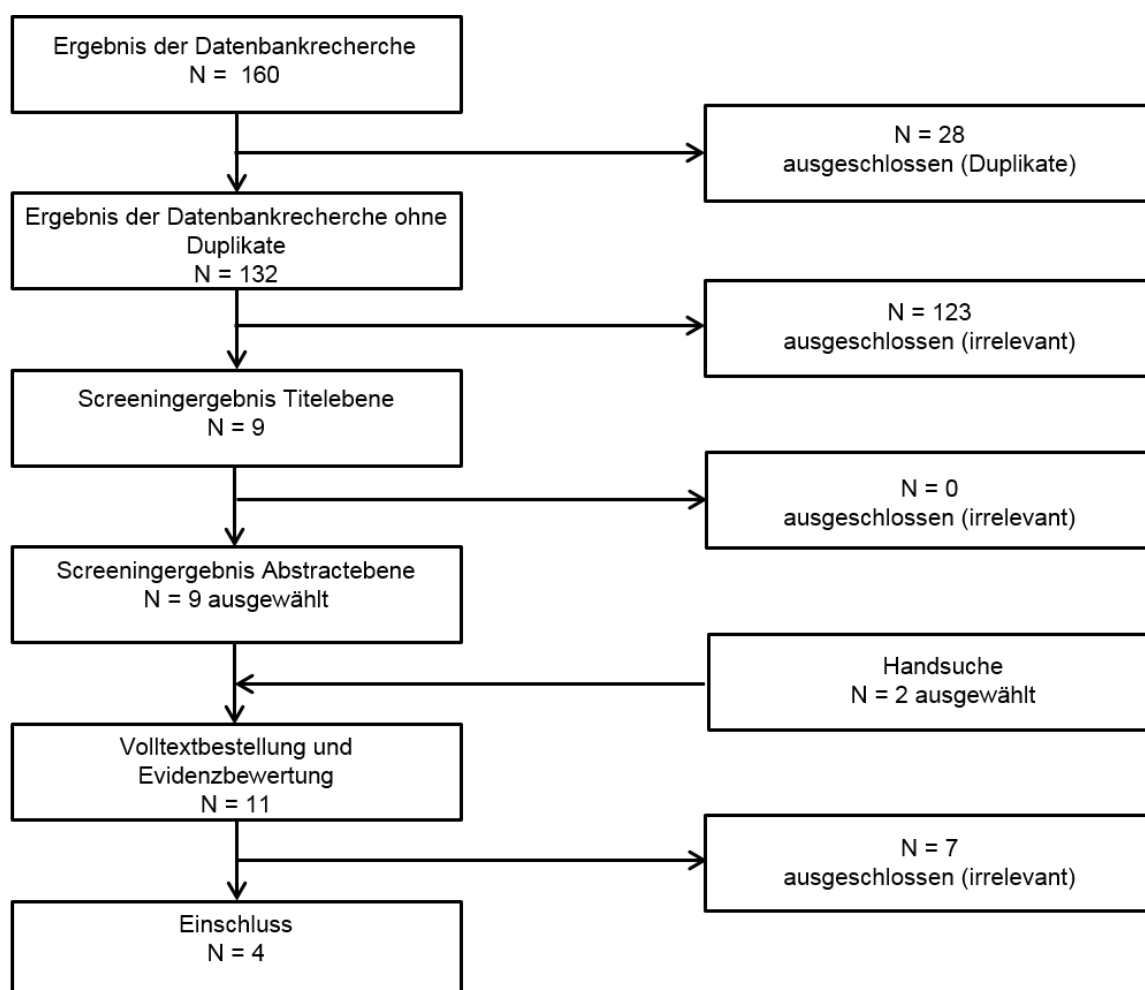


Die systematische Suche identifizierte u.a. ein Cochrane Review (Bola et al. 2011, Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6):CD006374), aufgrund der Verfügbarkeit eines aktuellen EPA Guidance Papers (Schmidt et al. 2015, Eur Psychiatry. 2015 Mar;30(3):388-404.) zu dieser Thematik wurde jedoch letzteres bewertet. Weiterhin wurden die beiden NICE Leitlinien 2013 und 2014 zur Beantwortung dieser Frage herangezogen. Siehe hierzu Empfehlung 136.

Orale antipsychotische Therapie bei akuter Ersterkrankung

Recherche am 11.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Ersterkrankung	("first episode schizophrenia"[Title/Abstract] OR "first episode psychosis"[Title/Abstract])



Diese systematische Suche zeigte verschiedene Meta-Analysen auf. Es wurden hier zunächst aus der primären Suche zwei Meta-Analysen ausgewählt:

- Alvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF, Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis, *Schizophr Bull.* 2011 May;37(3):619-30
- Zhang JP1, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU, Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis, *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Jul;16(6):1205-18)

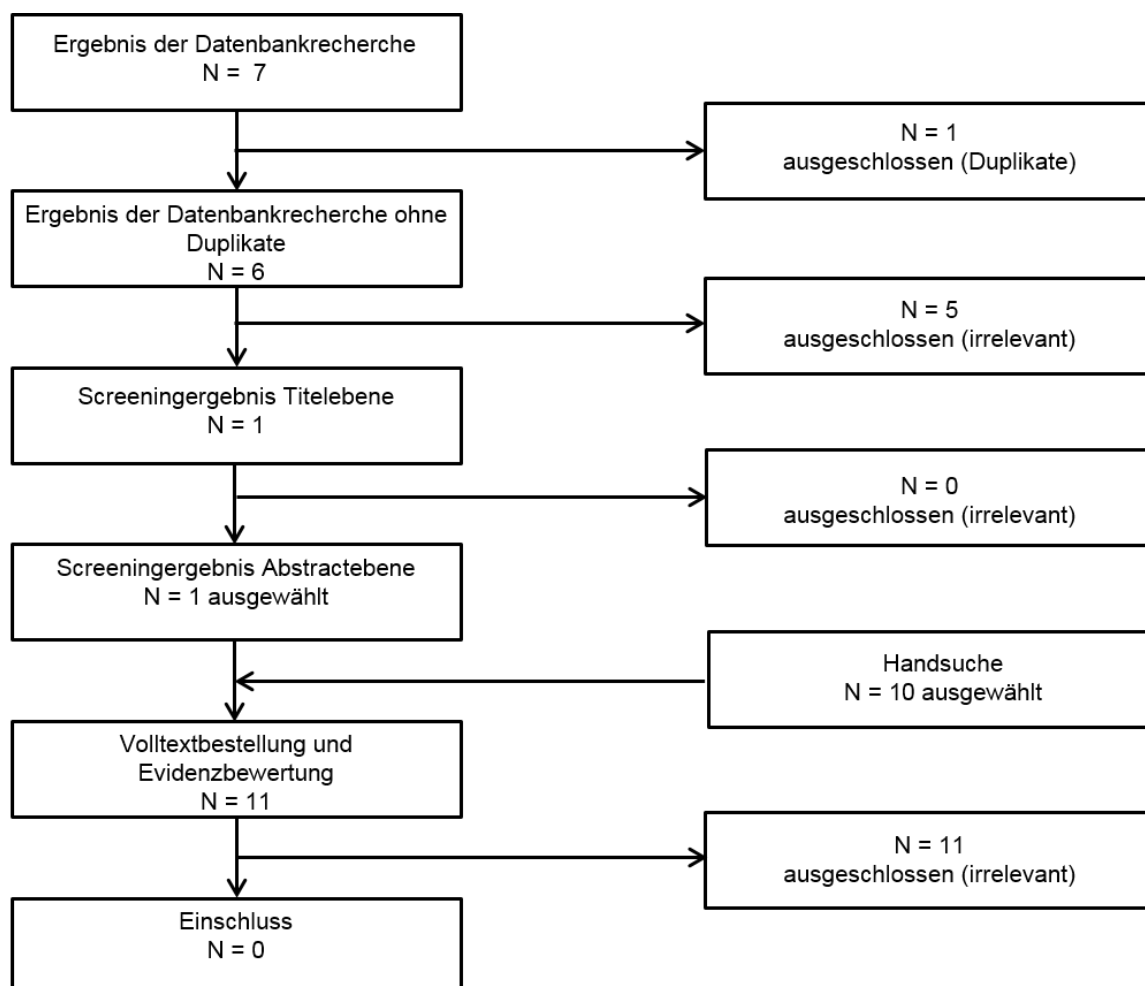
Zwei weitere aktuelle Meta-Analysen wurden per Handsuche ergänzt, welche sich aber auch in der allgemeinen Suchanfrage (siehe unten) gefunden hatten:

- Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Li C, Davis JM, Leucht S, Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses, *Lancet Psychiatry*. 2017 Sep;4(9):694-705
- Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Leucht S, review and meta-analysis, *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep;27(9):835-844). Siehe hierzu Empfehlung 34.

Orale vs. intramuskuläre vs. intravenöse antipsychotische Therapie bei akuter Ersterkrankung

Recherche am 24.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Ersterkrankung	("first episode schizophrenia"[Title/Abstract])
AND	Darreichungsform	(oral OR intravenous OR intramuscular)

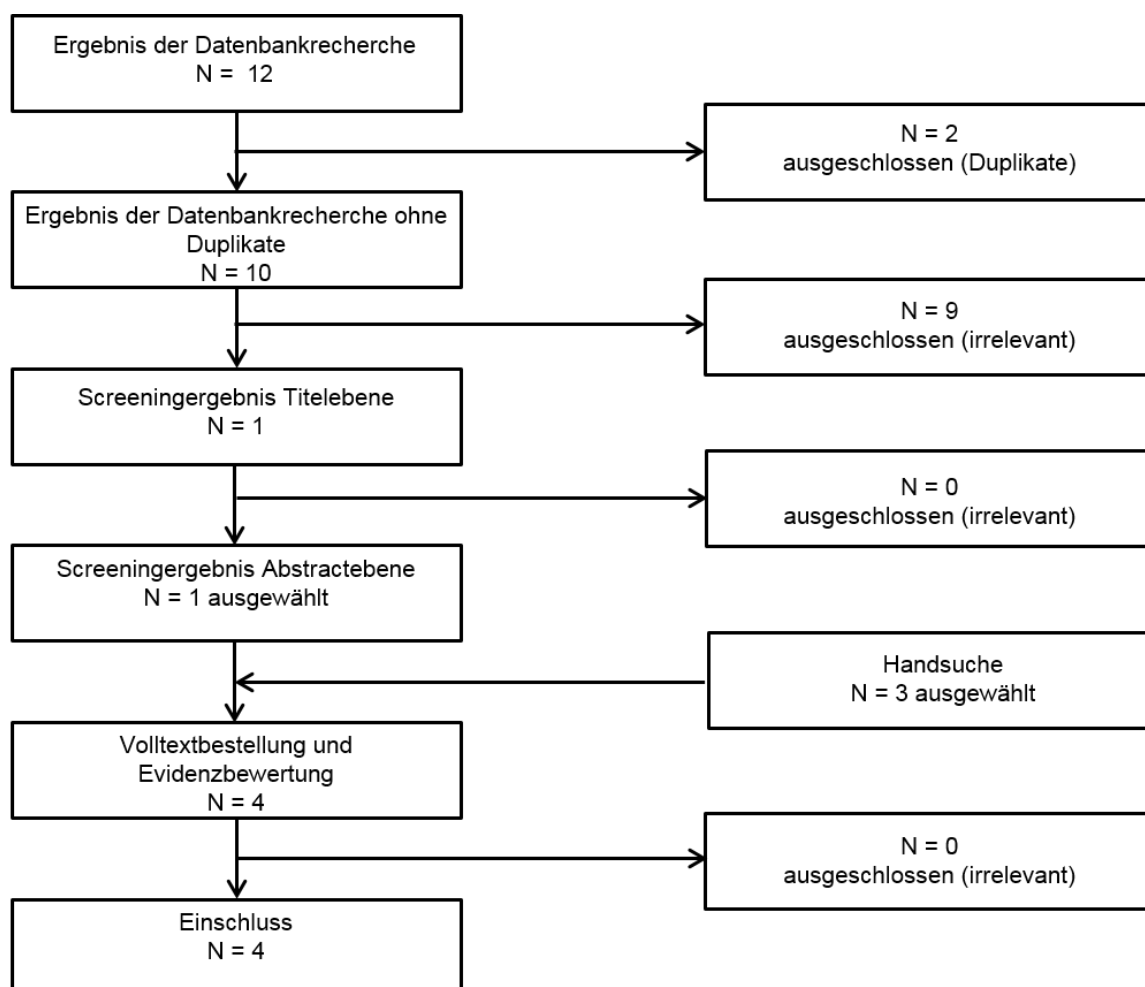


Das Thema wurde per Leitlinienadaptation bearbeitet, da es keine relevanten Treffer in der Suche gab und per Handrecherche keine relevanten Publikationen nachgereicht worden sind.

Wahl bestimmter Antipsychotika bei überwiegender Positiv- oder überwiegender Negativsymptomatik

Recherche am 29.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Ersterkrankung	("first episode schizophrenia"[Title/Abstract])
AND	Symptomatik	("negative symptoms"[Title/Abstract] OR "positive symptoms"[Title/Abstract])

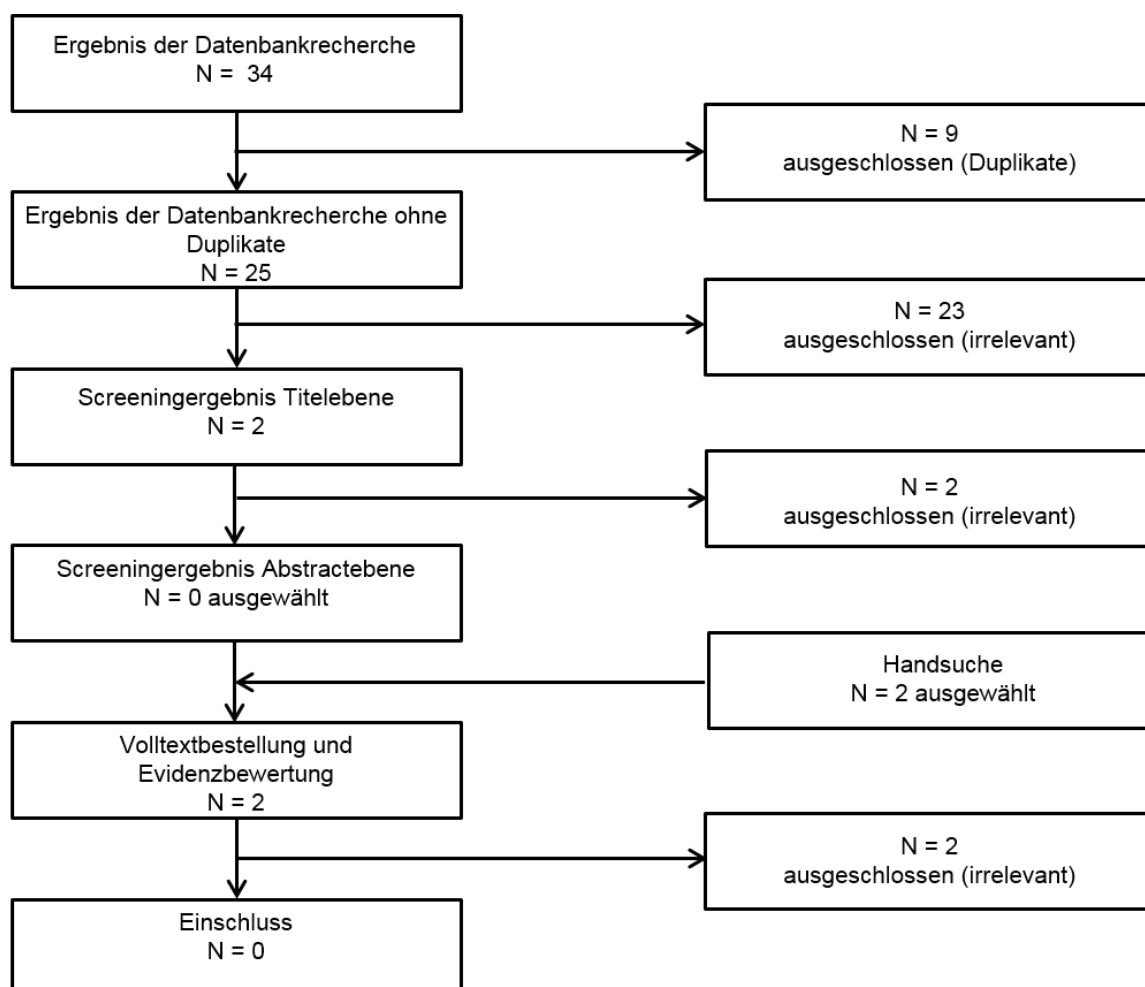


Diese Suche identifizierte nur die zuvor gefundene Meta-Analyse von Zhang et al. 2013 als relevante Publikation, so dass die anderen zuvor verwendeten Meta-Analysen (Alvarez-Jimenez et al. 2011, Zhu et al 2017a und 2017b) ebenfalls für die Beantwortung dieser Frage verwendet worden sind. Zusätzlich wurden drei weitere Meta-Analysen, die sich jedoch nicht primär auf die Ersterkrankung beziehen (Leucht al. 2009 Molecular Psychiatry, Leucht et al 2009 Lancet und Leucht et al. 2017, American Journal of Psychiatry) per Handrecherche, aber auch durch die allgemeine Zusatzrecherche ergänzt (siehe unten).

Wechsel der initialen antipsychotischen Medikation bei akuter Ersterkrankung, wenn die initiale antipsychotische Medikation nicht ausreichend wirksam ist

Recherche am 29.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Ersterkrankung	("first episode schizophrenia"[Title/Abstract])
AND	Wechsel der Medikation	switch* OR change* OR variat* OR alternat* OR discontinuat*

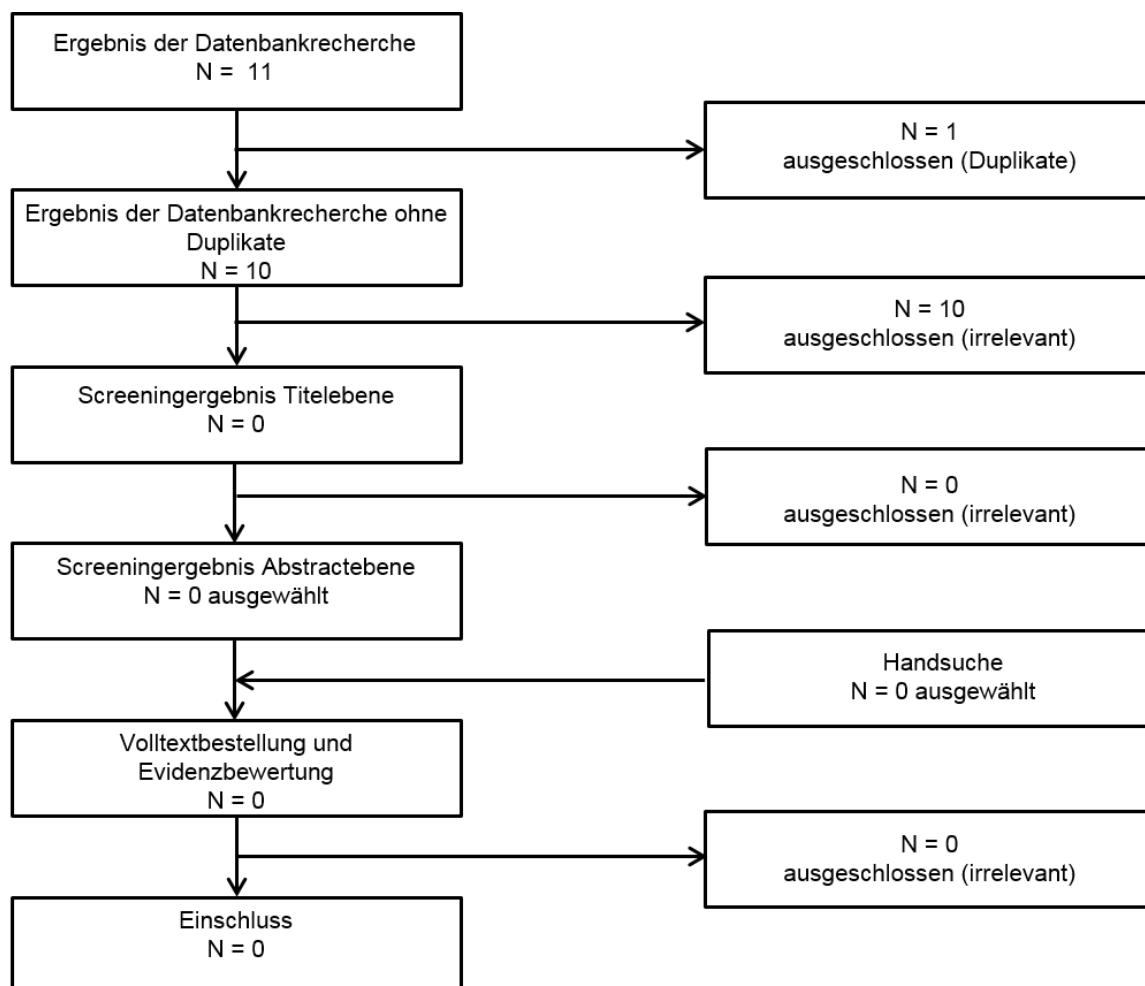


Für diese Frage sind keine Meta-Analysen oder relevanten klinischen Studien verfügbar. Die Beantwortung wird im Rahmen der allgemeinen Darstellung des Vorgehens bei Non-Response durchgeführt.

Behandlungsstrategien, bei einer akuten Ersterkrankung, wenn eine antipsychotische Medikation zwar wirksam ist, aber nicht toleriert wird

Recherche am 31.03.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Ersterkrankung	("first episode schizophrenia"[Title/Abstract])
AND	Tolerierung Medikation	(alternat* OR tolerabil*)

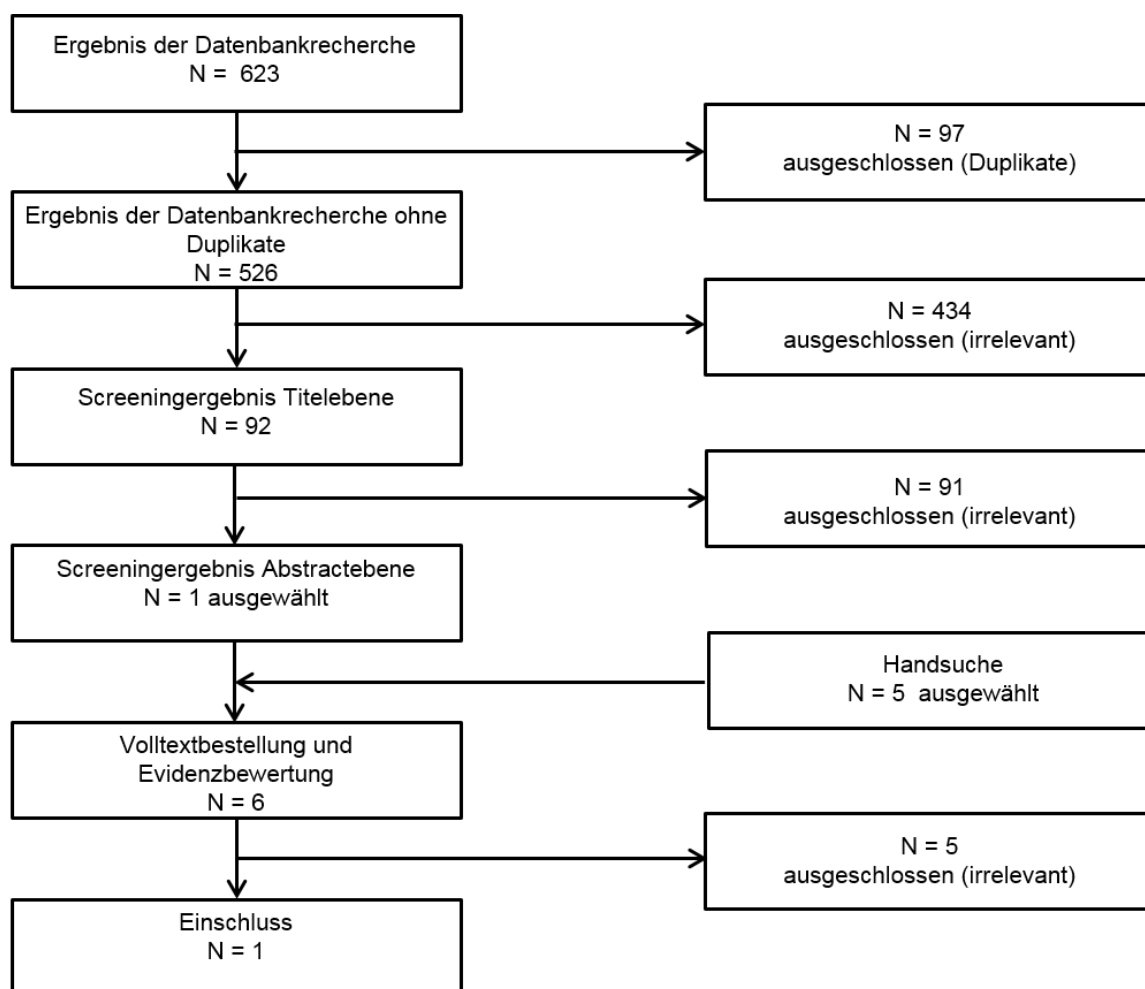


Für dieses Thema sind keine Meta-Analysen oder relevanten klinischen Studien verfügbar. Im Rahmen der allgemeinen Darstellung des Vorgehens der Therapie wurde das Thema mit abgehandelt. Es handelt sich um einen klinischen Konsens, dass in einem solchen Fall Präparate mit einem anderen Nebenwirkungsprofil gewählt werden.

Orale antipsychotische Therapie in der Langzeitbehandlung

Recherche am 01.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Langzeitbehandlung	(long-term[Title/Abstract])

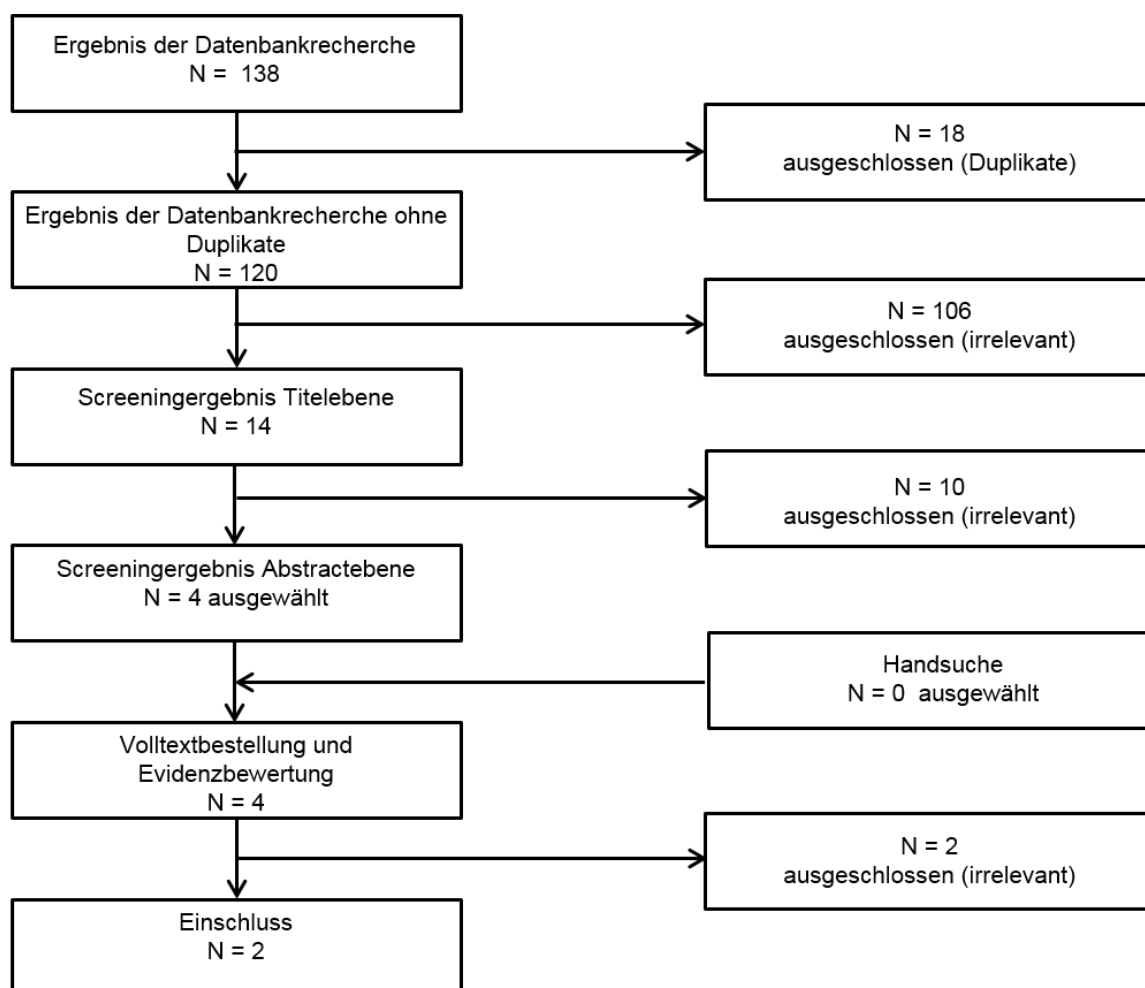


Zur Bearbeitung dieses Themas wurde aus der diesbezüglichen systematischen Suche eine Meta-Analyse verwendet (Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM, Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, Lancet. 2012 Jun 2;379(9831):2063-71). Siehe auch Empfehlung 36 und 37.

Rezidivprophylaxe durch antipsychotische Langzeitbehandlung

Recherche am 07.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Rezidivprophylaxe	("relapse prevention" OR "recurrence prevention")

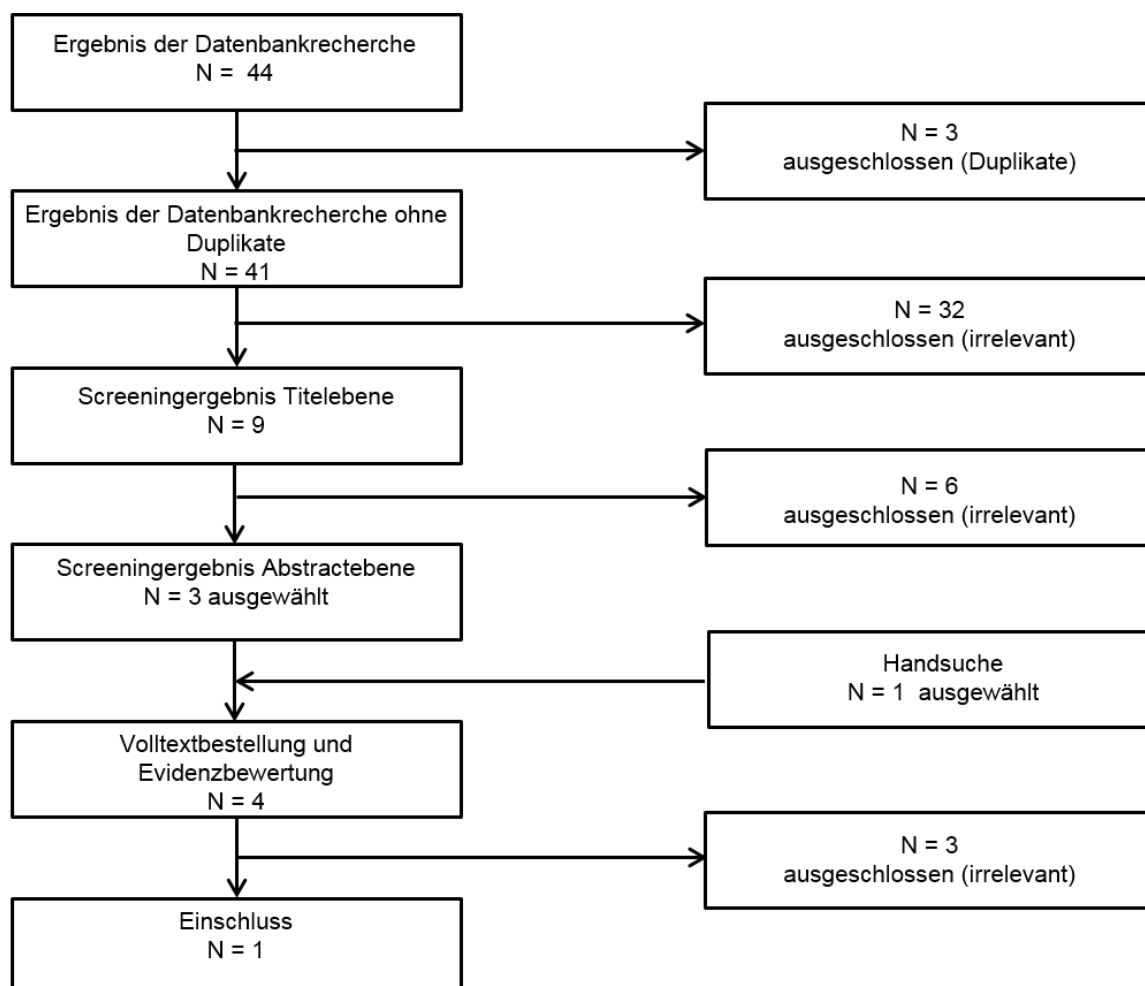


Zur Bearbeitung dieses Themas wurde aus der vorherigen systematischen Suche eine Meta-Analyse verwendet, die hier ebenfalls gefunden wurde (Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM, Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis, *Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2063-71). Siehe auch Empfehlung 36 und 37. Zusätzlich wurde aus dieser Suche eine weitere Meta-Analyse eingeschlossen, welche die Art der Langzeitbehandlung (kontinuierlich vs. intermittierend) untersucht hat (De Hert M, Sermon J, Geerts P, Vansteelandt K, Peuskens J, Detraux J, The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics, *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):637-58).

Wirksamkeit von Antipsychotika der ersten Generation (FGAs) vs. Antipsychotika der zweiten Generation (SGAs) bezüglich der Verhinderung von Rezidiven

Recherche am 07.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter] AND ("first generation antipsychotic" OR "second generation antipsychotic")
AND	Rezidivprophylaxe	("relapse prevention" OR "recurrence prevention")

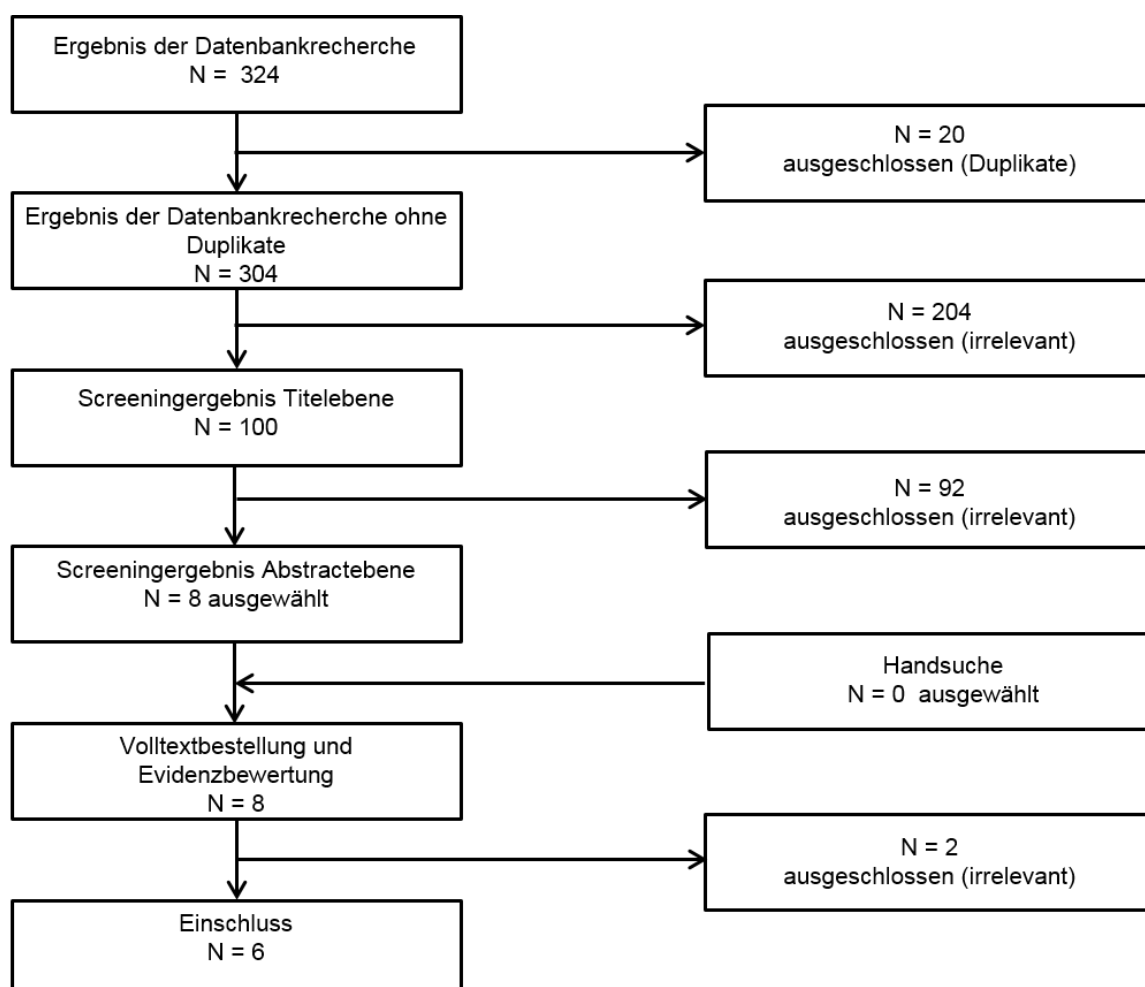


Diese Suche zeigte die bereits gefundene Meta-Analyse von Leucht et al. 2012 (Lancet), sowie eine weitere Meta-Analyse, die SGAs vs. FGAs in Bezug auf diese Fragestellung untersuchte (Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU, Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics, *Mol Psychiatry*. 2013 Jan;18(1):53-66). Letztere Meta-Analyse wurde nicht für eine Schlüsselempfehlung verwendet (jedoch im Hintergrundtext diskutiert), da die Prinzipien der Rezidivprophylaxe aus vorherigen Empfehlungen keine Empfehlung für eine Substanzgruppe erlaubt haben.

Orale vs. intramuskuläre vs. intravenöse antipsychotische Therapie in der Langzeitbehandlung

Recherche am 08.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter] AND ("first generation antipsychotic" OR "second generation antipsychotic")
AND	Darreichungsform	(oral OR intravenous OR intramuscular)



Diese Literatursuche identifizierte eine Vielzahl von relevanten Meta-Analysen, die teilweise bereits in vorherigen Suchen gefunden worden waren. Folgende Meta-Analysen wurden für die Erstellung von Schlüsselempfehlungen mit Empfehlungsgrad verwendet:

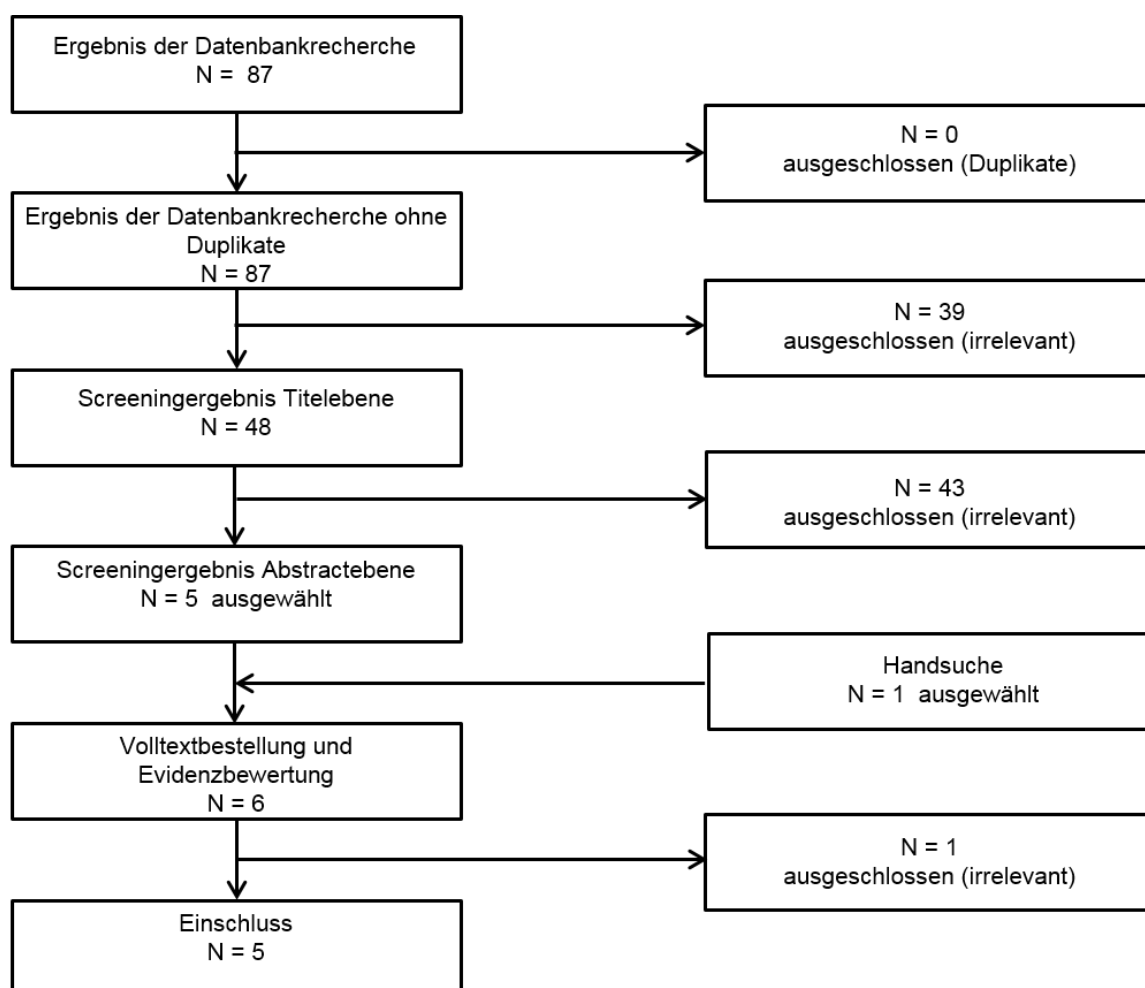
- Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC, Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis, Schizophr Bull. 2011 Jul;37(4):788-99,

- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). Jun 2 2012;379(9831):2063-207.
- Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. [*Schizophrenia & Psychotic States* 3213]. 2013; 1:53-66
- Sampson S, Mansour M, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams Clive E. Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7).
- De Hert M, Sermon J, Geerts P, Vansteelandt K, Peuskens J, Detraux J, The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics, *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):637-58.
- Dold M, Fugger G, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S, Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Schizophr Res*. 2015 Aug;166(1-3):187-93.

Dauer der antipsychotischen Medikation bei eingetretener Remission

Recherche am 12.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter] AND ("long-term")
AND	Remission	(remission)
AND	Dauer	(duration)



Diese systematische Suche erbrachte vier bereits bewerte relevante Meta-Analysen (De Hert et al. 2015, Kishimoto et al. 2013, Leucht et al. 2012 und Sampson et al. 2013) sowie eine zwar nicht für diese Fragestellung, jedoch für eine Schlüsselfrage relevante weitere Meta-Analyse:

- Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Angheliescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, Elkis H, Hatta K, Giegling I, Kane JM, Kayo M, Lambert M, Lin CH, Möller HJ, Pelayo-Terán JM, Riedel M, Rujescu D, Schimmelmann BG, Serretti A, Correll CU, Leucht S, Early Improvement

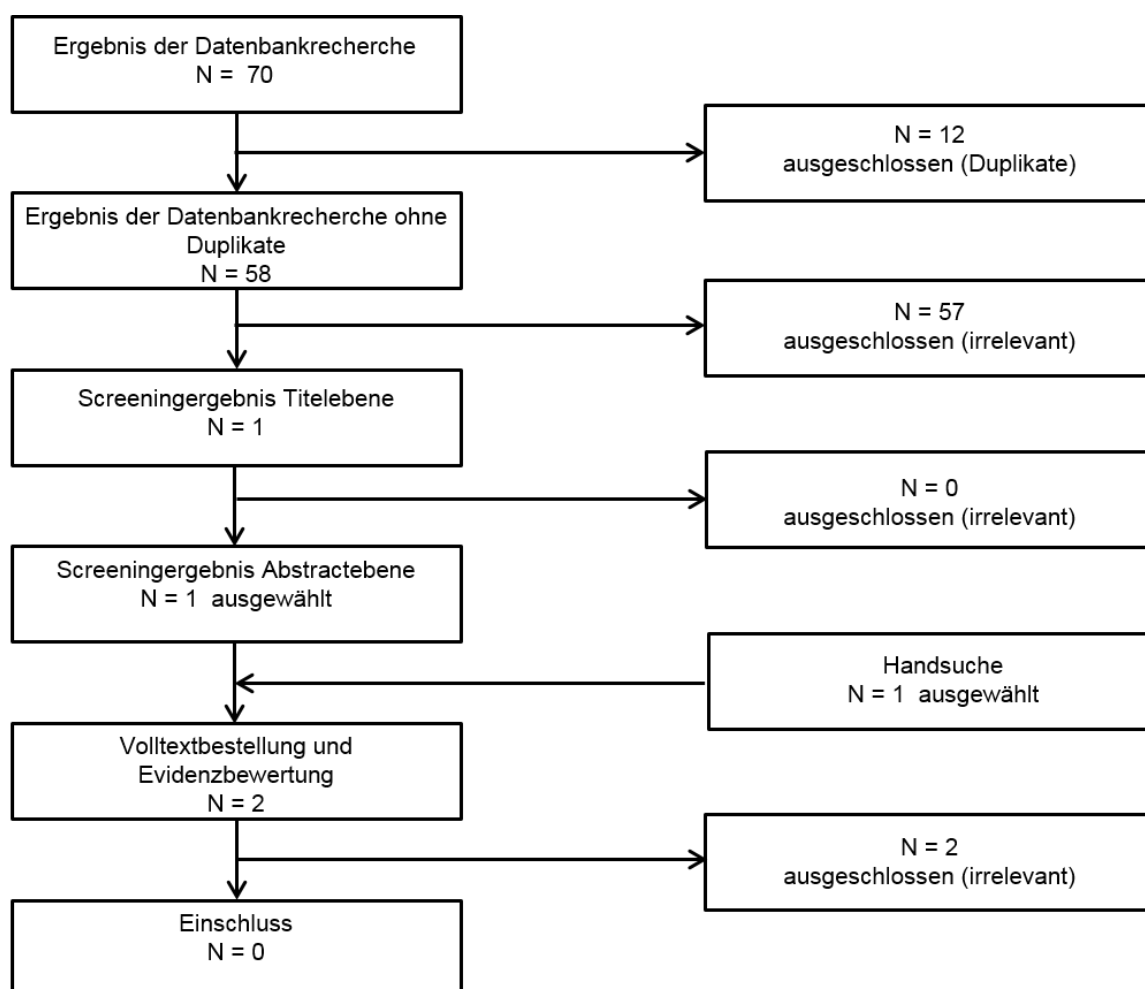
As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review, Am J Psychiatry. 2015 Jul;172(7):617-29

Dieses Thema wurde jedoch mit anderen Referenzen und im klinischen Konsens bearbeitet (siehe Empfehlung 36 und 37 und Statement 2 und 3), da die ausgewählte Literatur das Thema zwar aufgreift, aber keine definite Aussage über die Dauer der Behandlung zulässt. Hierzu wurde auch die NICE-Leitlinie (2014) adaptiert.

Orale antipsychotische Therapie bei akuter Wiedererkrankung

Recherche am 14.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotika	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Rezidiv	("acute exacerbation"[Title/Abstract]) OR "recurrence"[Title/Abstract])



Dieses Thema konnte anhand von Suchergebnissen aus anderen Suchstrategien bearbeitet werden. Mit dem hier verwendeten Algorithmus konnten keine geeigneten Referenzen identifiziert werden.

Managementstrategien bei medikamentöser Behandlungsresistenz

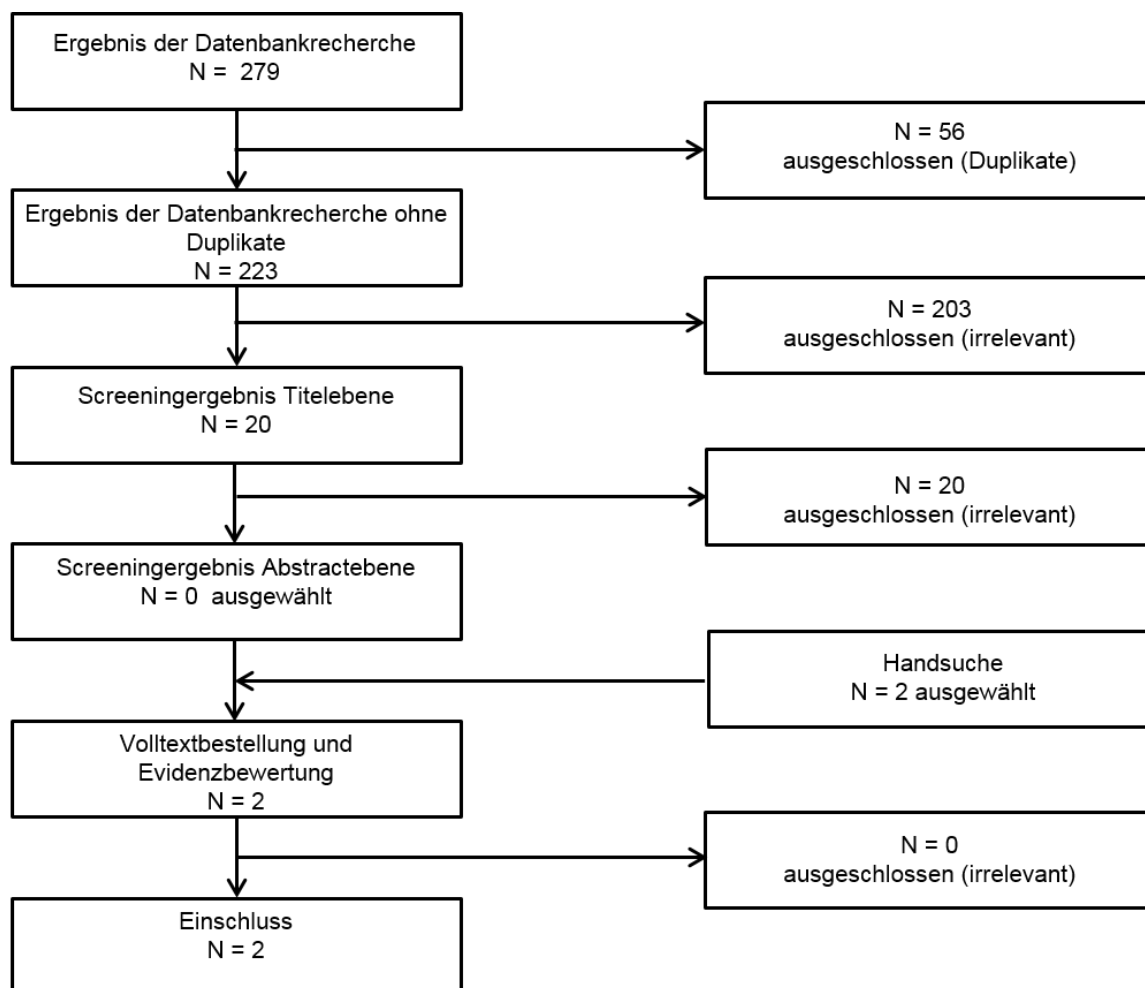
Recherchen am 14.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Behandlungsresistenz	(resistan*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR respon*[Title/Abstract]) AND (treatment [Title/Abstract])
AND	Prodromalstadium/Risikostadium	("prodromal schizophrenia"[Title/Abstract] OR "prodromal psychosis"[Title/Abstract] OR "attenuated psychotic symptoms"[Title/Abstract] OR "prodromal symptoms"[MeSH Terms])

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Behandlungsresistenz	(resistan*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR respon*[Title/Abstract]) AND (treatment [Title/Abstract])
AND	Ersterkrankung	("first episode schizophrenia"[Title/Abstract])

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Behandlungsresistenz	(resistan*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR respon*[Title/Abstract]) AND (treatment [Title/Abstract])
AND	Langzeitbehandlung	(long-term[Title/Abstract])

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Behandlungsresistenz	(resistan*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR respon*[Title/Abstract]) AND (treatment [Title/Abstract])
AND	Rezidivprophylaxe	("relapse prevention" OR "recurrence prevention")



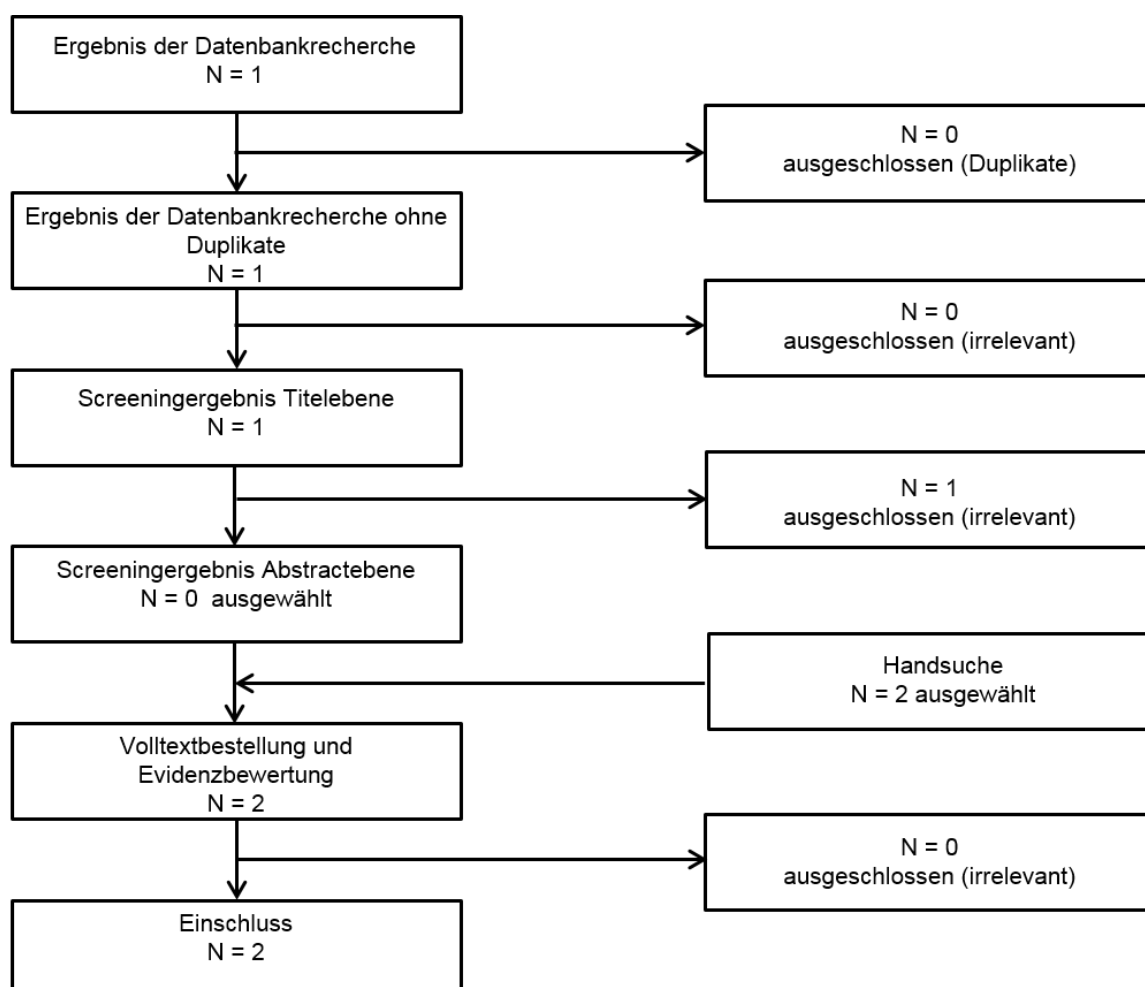
Diese Suchstrategie identifizierte keine für die Fragestellung relevanten Publikationen. Während des Revisionsprozesses wurden zeitgleich, aber unabhängig, zwei Meta-Analysen zu diesem Themenbereich veröffentlicht, die per Handsuche nachgetragen wurden (jedoch auch im unten stehenden allgemeinen Suchalgorithmus verfügbar sind):

- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, Leucht S. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Mar;73(3):199-210.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):385-392.

Orale antipsychotische Therapie bei medikamentöser Behandlungsresistenz

Recherche am 21.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotische Therapie	[s. unter Allgemeine Filter] AND "oral treatment"
AND	Behandlungsresistenz	(resistan*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR respon*[Title/Abstract]) AND (treatment [Title/Abstract])

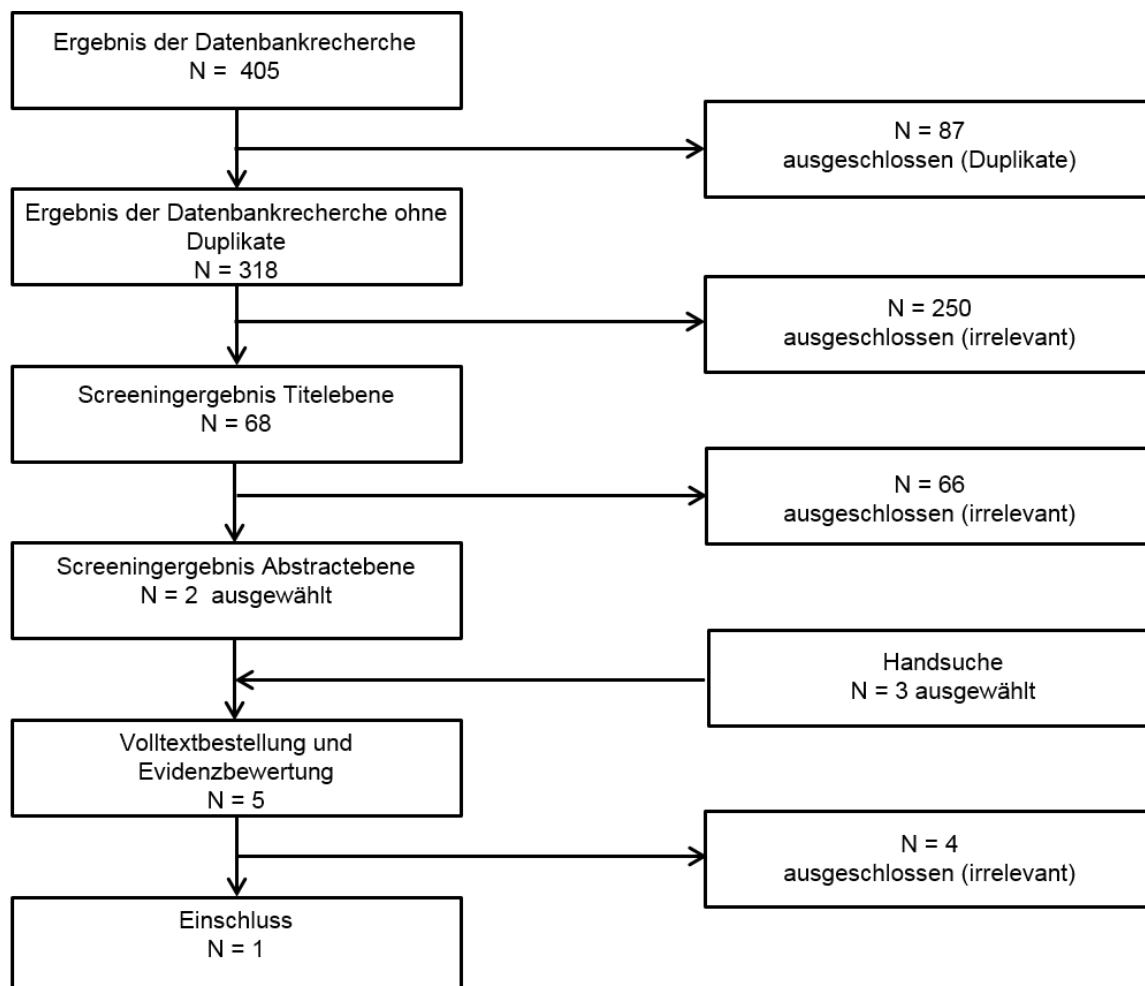


Diese Suchstrategie identifizierte keine für die Fragestellung relevanten Publikationen. Während des Revisionsprozesses wurden zeitgleich, aber unabhängig, zwei Meta-Analysen zu diesem Themenbereich veröffentlicht, die per Handsuche nachgetragen wurden (jedoch auch im unten stehenden allgemeinen Suchalgorithmus verfügbar sind). Siehe vorherigen Algorithmus für die Darstellung dieser beiden Publikationen.

Antipsychotische Monotherapie vs. antipsychotische Kombinationstherapie

Recherche am 21.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Nutzen, Risiken	(benefit*[Title/Abstract] OR risk*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract])
AND	Monotherapie, Kombinationstherapie	(polypharmacy[Title/Abstract] OR "combination therapy"[Title/Abstract] OR "add-on therapy"[Title/Abstract] OR augmentation[Title/Abstract] OR monotherapy[Title/Abstract])



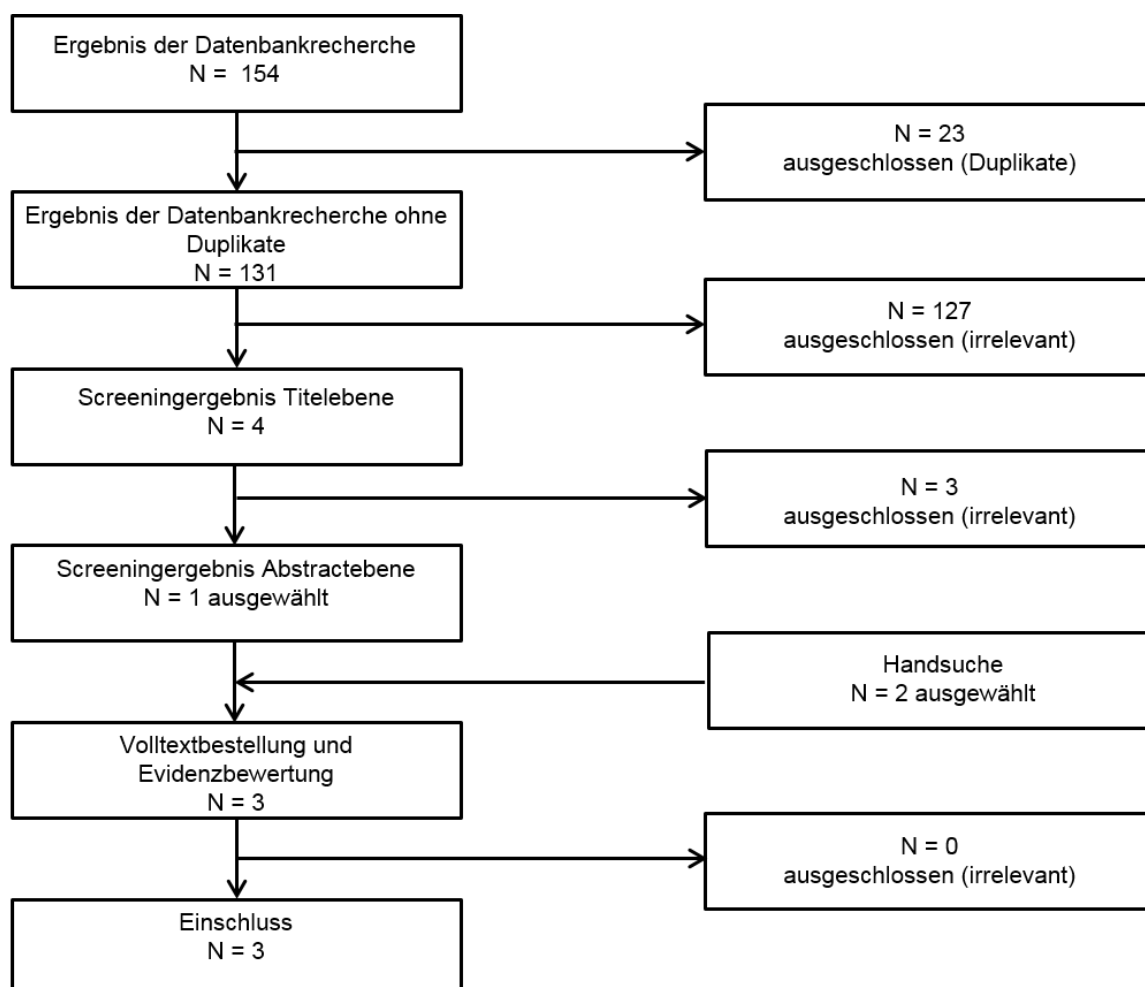
Nach der Durchführung dieser Suche ist eine hochwertige Meta-Analyse zu diesem Thema erschienen (Handsuche), welche diese Frage gut beantwortet und auch in der unten dargestellten erweiterten Suche gefunden wurde.

- Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, Cao XL, Xiang YT, Zink M, Kane JM, Nielsen J, Leucht S, Correll CU, Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis, *World Psychiatry*. 2017 Feb;16(1):77-89. .

Medikamentöse Behandlung mit Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin

Recherche am 22.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Therapeutika	(carbamazepine[Title/Abstract] valproate[Title/Abstract] lamotrigine[Title/Abstract])
		OR OR



Diese Suche identifizierte zunächst nur eine relevante Meta-Analyse, die auch verwendet worden ist:

- Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 2;(5):CD001258.

In der Cochrane Library wurde per Handsuche nachrecherchiert und es fand sich eine weitere Meta-Analyse:

- Wang Y, Xia J, Helfer B, Li C, Leucht S., Valproate for schizophrenia, Cochrane Database Syst Rev. 2016

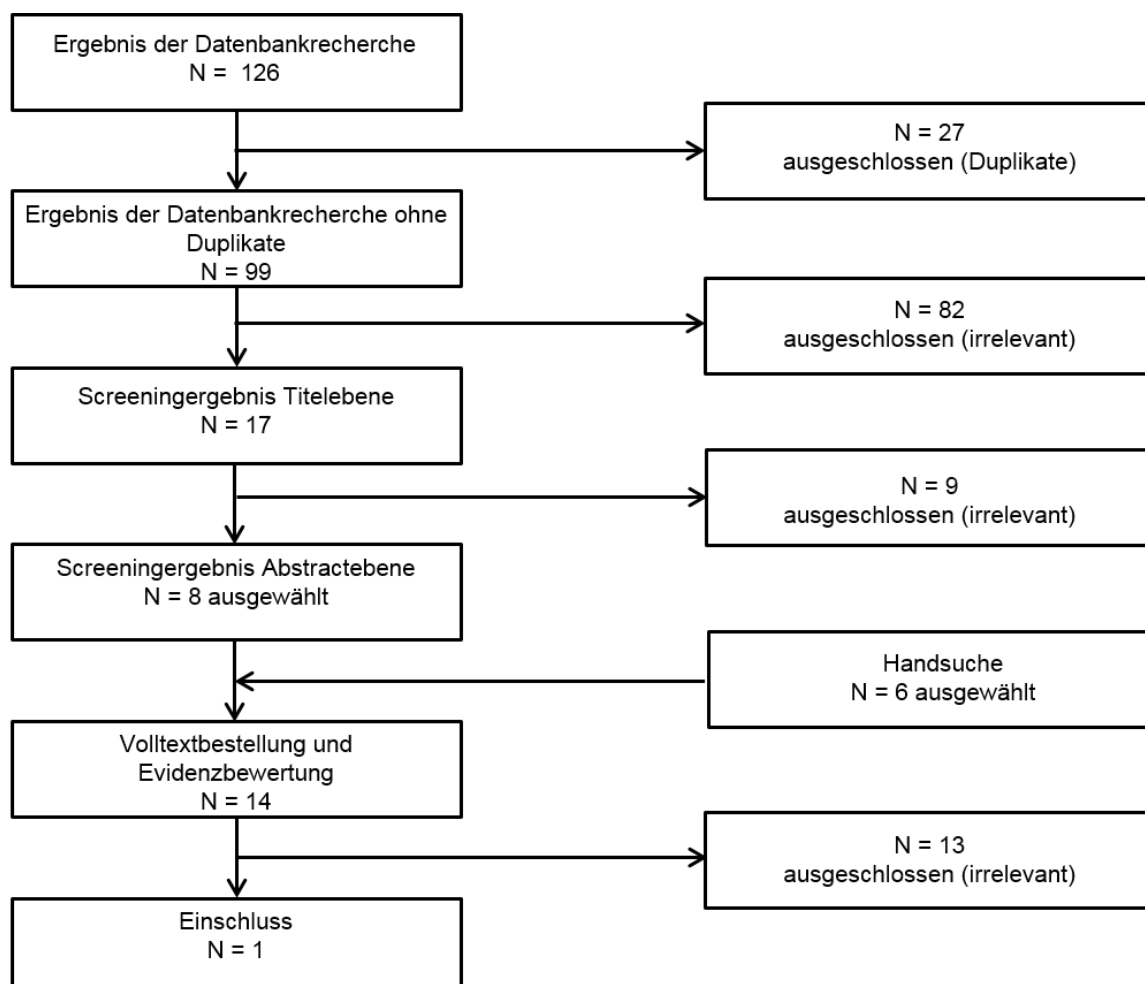
Nach dieser Recherche erschien eine umfassende Meta-Analyse zu verschiedenen Meta-Analysen zur Thematik Augmentationsbehandlung, die per Handrecherche ergänzt worden ist:

- Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):675-684 Auch diese Meta-Analyse fand sich in der unten stehenden ergänzenden Analyse.

Kombinationstherapie von Clozapin mit einem weiteren Antipsychotikum bei ausbleibendem Therapieerfolg unter einer Monotherapie mit Clozapin

Recherche am 25.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Therapeutikum	(clozapine[MeSH Terms] OR clozapine[Title/Abstract])
AND	Monotherapie, Kombinationstherapie	(polypharmacy[Title/Abstract] OR "combination therapy"[Title/Abstract] OR "add-on therapy"[Title/Abstract] OR augmentation[Title/Abstract] OR monotherapy[Title/Abstract])



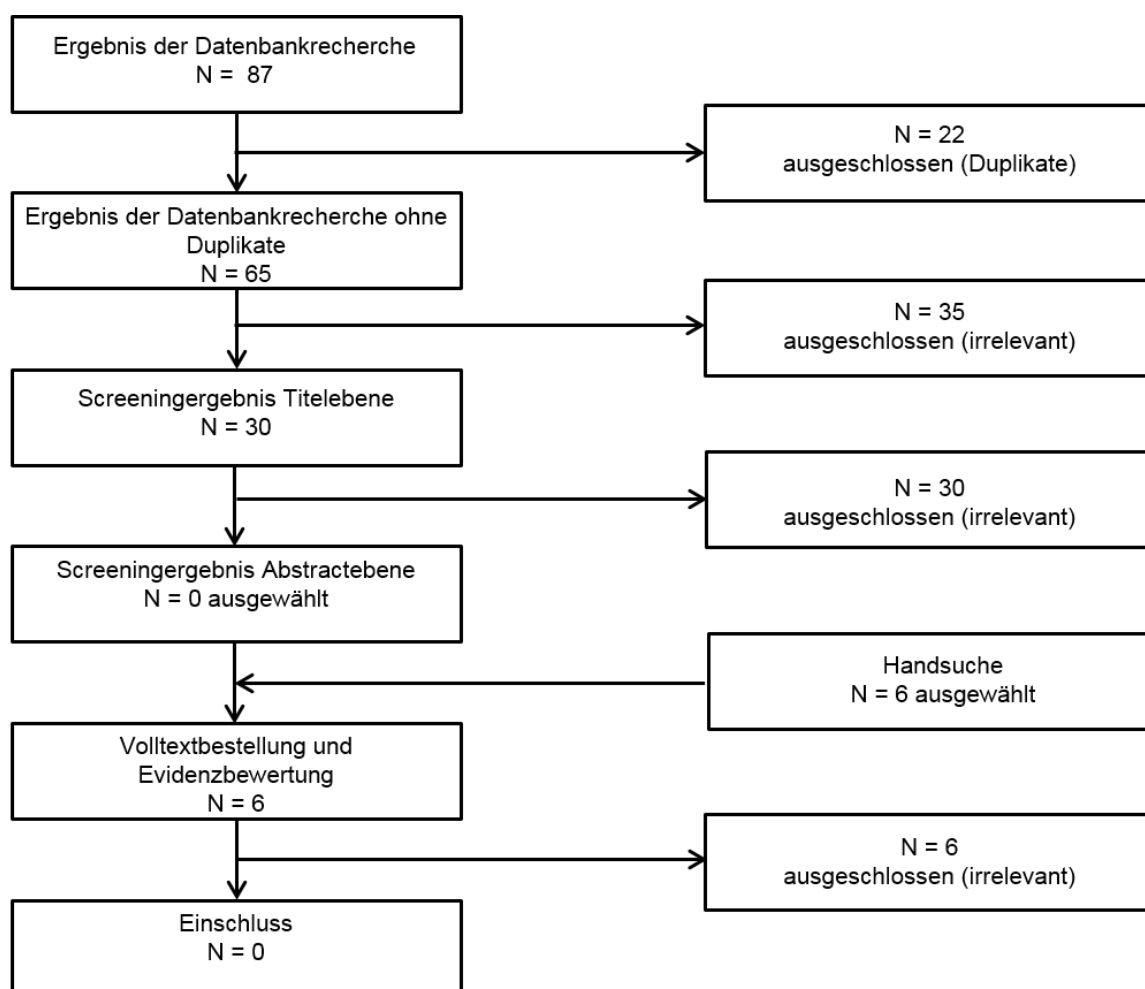
Auch wenn diese Suchstrategie acht Meta-Analysen zu dem Thema identifiziert hat, ist die Meta-Analyse von Correll et al. 2017 die aktuellste und umfassendste, so dass nur diese bewertet und verwendet worden ist:

- Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):675-684

Zusätzliche Therapie bei bestehender Negativsymptomatik

Recherche am 25.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Adjuvante Therapie	(polypharmacy[Title/Abstract] OR "combination therapy"[Title/Abstract] OR "add-on therapy"[Title/Abstract] OR augmentation[Title/Abstract])
AND	Negativsymptomatik	("negative symptoms"[Title/Abstract])

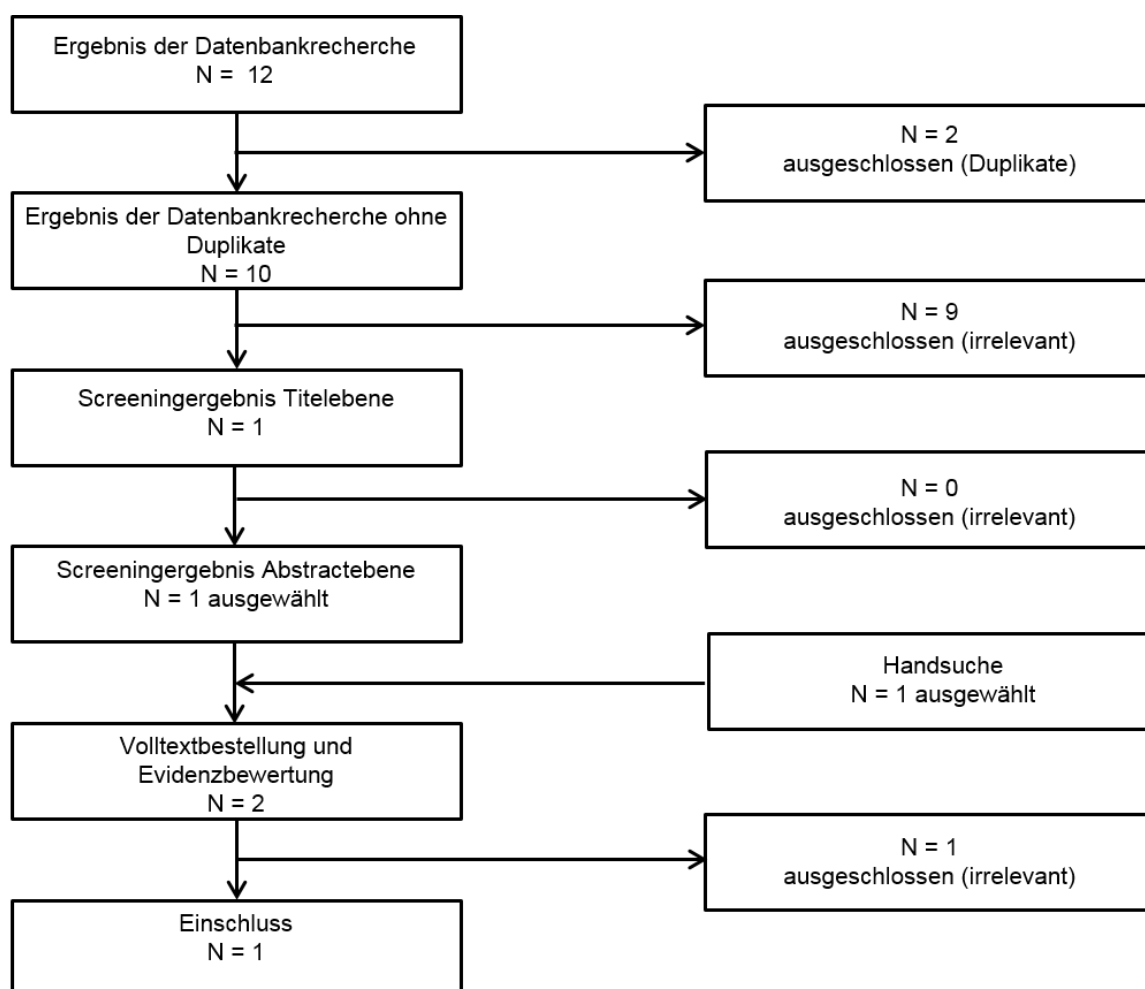


Diese Suche erbrachte keine relevanten Publikationen, dieses Thema konnte jedoch mit bereits gefundenen Meta-Analysen bearbeitet werden.

Therapie mit SSRI bei persistierender Negativsymptomatik

Recherche am 26.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Therapeutikum	("selective serotonin reuptake inhibitors"[Title/Abstract])
AND	Negativsymptomatik	("negative symptoms"[Title/Abstract])



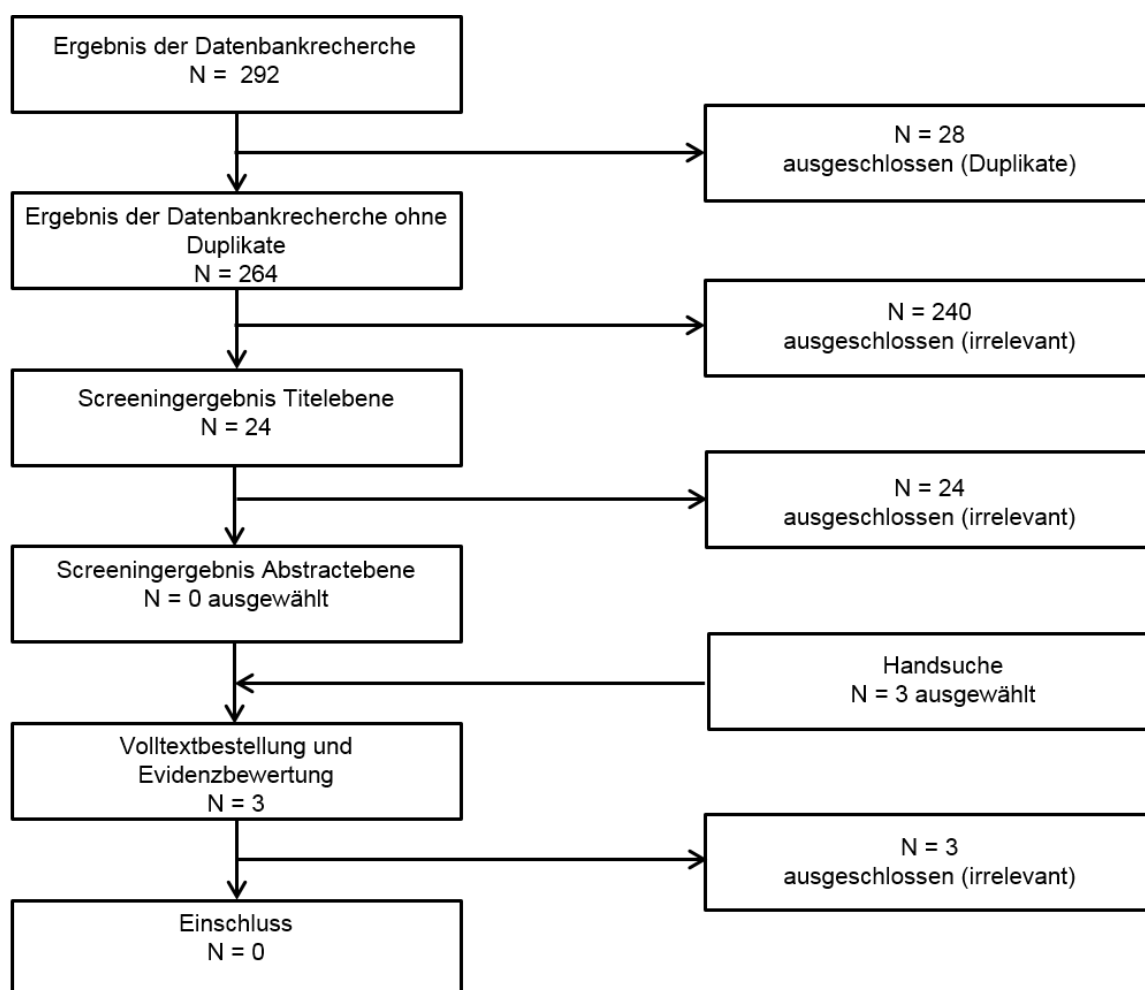
Diese Suche erbrachte zwar eine Meta-Analyse, allerdings ist zu diesem Thema eine aktuellere Meta-Analyse erschienen, die per Handrecherche ergänzt worden ist:

- Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Sep 1;173(9):876-86

Strategien zur Vermeidung bekannter Nebenwirkungen von Antipsychotika und Umstellung von einem Antipsychotikum auf ein anderes

Recherche am 26.04.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Anipsychotische Therapie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Nebenwirkungen	("side effect"[Title/Abstract] OR "adverse effect"[Title/Abstract]) OR "antipsychotic agents/adverse effects"[MeSH Terms])
AND	Stadium	(long-term[Title/Abstract]) OR acute[Title/Abstract]) OR "first-episode"[Title/Abstract])
AND	Umstellung	(switch* OR change* OR variat* OR alternat* OR discontinuat*)



Aus dieser systematischen Recherche ergab sich keine für dieses Thema relevante Publikation. Das Thema wurde daher als klinischer Konsens und unter Berücksichtigung anderer Arbeiten an verschiedenen Stellen der Leitlinie bearbeitet.

Modul 4b Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen

Allgemeine Recherchen

Nutzen und Risiken von psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie/Psychosoziale Interventionen	((psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH]) OR ((psychosocial[Title/Abstract] OR psychosocial[Title/Abstract]) AND (intervention[Title/Abstract] OR program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR group[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract])))
AND	Nutzen/Risiken	(benefit*[Title/Abstract] OR risk*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract])
AND	Alternative Behandlung	alternative[Title/Abstract]

Psychotherapeutische und psychosoziale Therapien bei medikamentöser Behandlungsresistenz

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Medline Term
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie/Psychosoziale Interventionen	((psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH]) OR ((psychosocial[Title/Abstract] OR psychosocial[Title/Abstract]) AND (intervention[Title/Abstract] OR program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR group[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract])))
AND	Pharmakotherapie	((antipsychotic*[Title/Abstract] OR antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR neuroleptic*[Title/Abstract])
AND	Behandlungsresistenz	((treatment[Title/Abstract] AND refractory[Title/Abstract]) OR (treatment and resistance[Title/Abstract]) OR (treatment-resistance[Title/Abstract]) OR (treatment[Title/Abstract] AND resistant[Title/Abstract]) OR (treatment-refractory[Title/Abstract]) OR (chronic[Title/Abstract] AND refractory[Title/Abstract]) OR (chronic[Title/Abstract] AND refractory[Title/Abstract]) OR (chronic[Title/Abstract] AND deficit[Title/Abstract]))

Psychotherapie zur Verbesserung der Therapieadhärenz der medikamentösen Behandlung

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie/Psychosoziale Interventionen	((psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH]) OR ((psychosocial[Title/Abstract] OR psychosocial[Title/Abstract]) AND (intervention[Title/Abstract] OR program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR group[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract])))
AND	Pharmakotherapie	((antipsychotic*[Title/Abstract] OR antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR neuroleptic*[Title/Abstract])
AND	Therapieadhärenz	(adherence[Title/Abstract] OR compliance[Title/Abstract])

Psychotherapie nach dem Absetzen antipsychotischer Medikation

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Medline Term
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotische Therapie	(antipsychotic) [Title/Abstract] OR (Antipsychotic Agents) [MeSH Terms] OR (neuroleptic*) [Title/Abstract]
AND	Psychotherapie	(psychotherapy OR "psychotherapy"[MESH])
AND	Absetzen	(discontin*[Title/Abstract])

Kombination psychotherapeutischer und psychosozialer Verfahren untereinander

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Medline Term
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie/Psychosoziale Interventionen	((psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH]) OR ((psychosocial[Title/Abstract] OR psychosocial[Title/Abstract]) AND (intervention[Title/Abstract] OR program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR group[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract])))
AND	Kombinationstherapie	((combination therapy[Title/Abstract]) OR add-on therapy[Title/Abstract] OR combination[Title/Abstract])

Kombination psychotherapeutischer und psychosozialer Verfahren mit antipsychotischer medikamentöser Therapie

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Medline Term
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie/Psychosoziale Interventionen	((psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH]) OR ((psychosocial[Title/Abstract] OR psychosocial[Title/Abstract]) AND (intervention[Title/Abstract] OR program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR group[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract])))
AND	Kombinationstherapie	((combination therapy[Title/Abstract]) OR add-on therapy[Title/Abstract] OR combination[Title/Abstract])
AND	Antipsychotische Therapie	((antipsychotic) [Title/Abstract] OR (Antipsychotic Agents) [MeSH Terms] OR (neuroleptic*) [Title/Abstract])

Ambulante Psychotherapie bei Begleit-, Folge- und Residualsymptomatik

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie	(psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH])
AND	Ambulante Therapie	(ambulatory care[MeSH] OR outpatient[Title/Abstract] OR out-patient[Title/Abstract])

Stationäre psychotherapeutische Behandlung

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie	(psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH])
AND	Stationär / PIA	((outpatient*[Title/Abstract] OR "outpatient clinics,

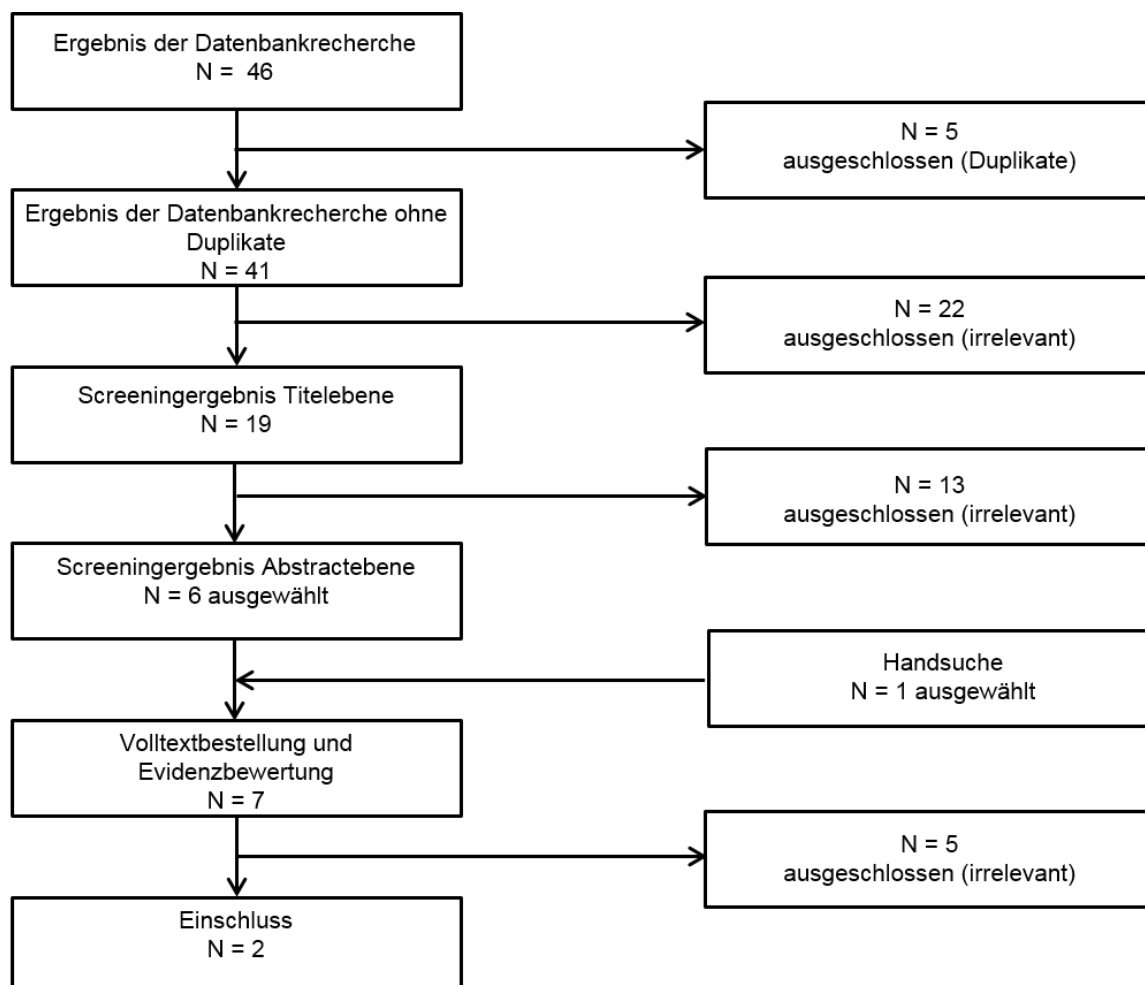
		hospital"[MeSH Terms])) OR ((inpatient*[Title/Abstract] OR in- patient*[Title/Abstract] OR "inpatients"[MeSH Terms]))
AND	deutsch	german*

Diese allgemeinen Recherchen wurden im Hintergrundtext berücksichtigt, standen jedoch nicht in Beziehung zu Empfehlungen, so dass keine systematische Auswertung der Ergebnisse erfolgt ist. Die systematische Auswertung erfolgte bei den folgenden spezifischen Suchen.

Einbeziehung von Angehörigen bei Psychoedukation

Recherche am 21.06.2016

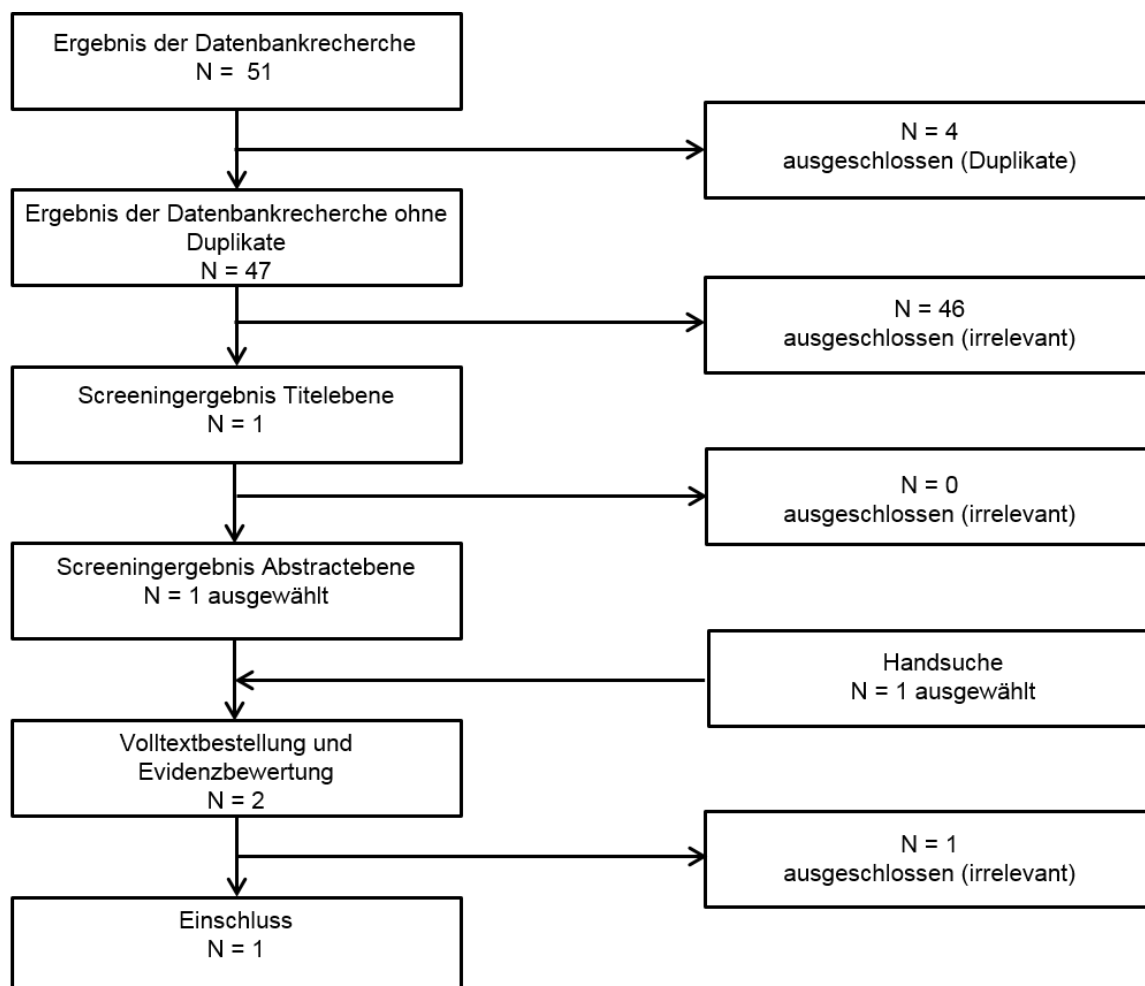
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychoedukation	(patient education[MeSH]) OR psychoeducation[Title/Abstract] OR ((patient[Title/Abstract] OR psychoeduc*[Title/Abstract]) AND (education[Title/Abstract] OR teaching[Title/Abstract] OR instruction[Title/Abstract] OR information[Title/Abstract] OR knowledge[Title/Abstract])) OR ((educational[Title/Abstract] OR psychoeduc*[Title/Abstract]) AND (program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR intervention[Title/Abstract]))
AND	Angehörige	(relatives[Title/Abstract] OR caregiver[Title/Abstract] OR informal caregiver[Title/Abstract])



Durchführung von Psychoedukation durch spezifische Berufsgruppen (Ärzte, Psychologen, Pflegepersonal, Sozialdienst)

Recherche am 21.06.2016

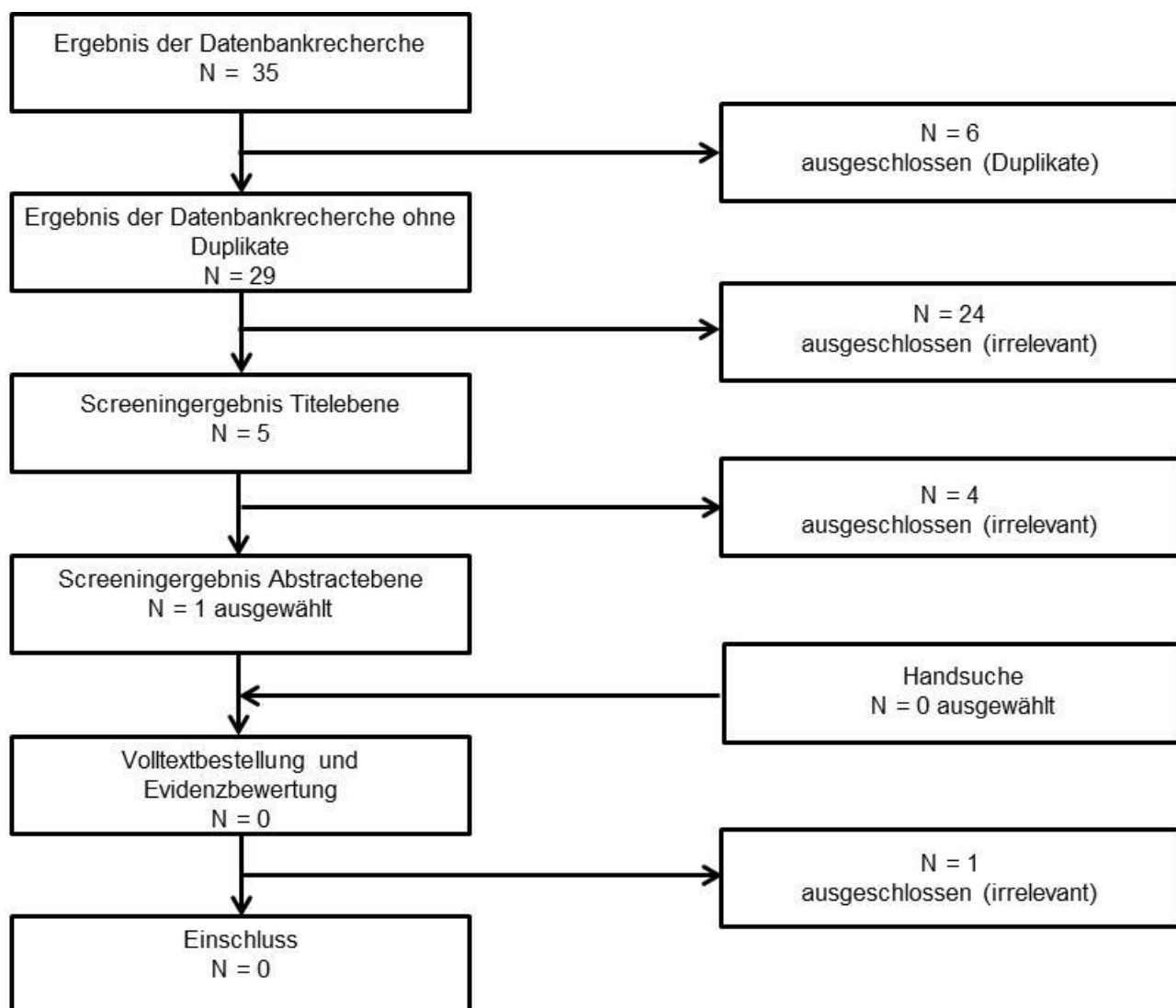
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychoedukation	(patient education[MeSH] OR psychoeducation[Title/Abstract] OR ((patient[Title/Abstract] OR psychoeduc*[Title/Abstract]) AND (education[Title/Abstract] OR teaching[Title/Abstract] OR instruction[Title/Abstract] OR information[Title/Abstract] OR knowledge[Title/Abstract])) OR ((educational[Title/Abstract] OR psychoeduc*[Title/Abstract]) AND (program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR intervention[Title/Abstract]))
AND	Berufsgruppen (Ärzte, Psychologen, Pflege, Sozialarbeit)	(psychiatrist[Title/Abstract] OR physician[Title/Abstract] OR psychologist[Title/Abstract] OR nurse[Title/Abstract] OR social worker[Title/Abstract])



Zusätzliche Wirksamkeit von Psychoedukation bei medikamentöser Behandlung einer akuten psychotischen Ersterkrankung

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychoedukation (2006 2012)	(patient education[MeSH]) OR psychoeducation[Title/Abstract] OR ((patient[Title/Abstract] OR psychoeduc*[Title/Abstract]) AND (education[Title/Abstract] OR teaching[Title/Abstract] OR instruction[Title/Abstract] OR information[Title/Abstract] OR knowledge[Title/Abstract])) OR ((educational[Title/Abstract] OR psychoeduc*[Title/Abstract]) AND (program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR intervention[Title/Abstract]))
AND	Erstmanifestation	("first-episode"[Title/Abstract])

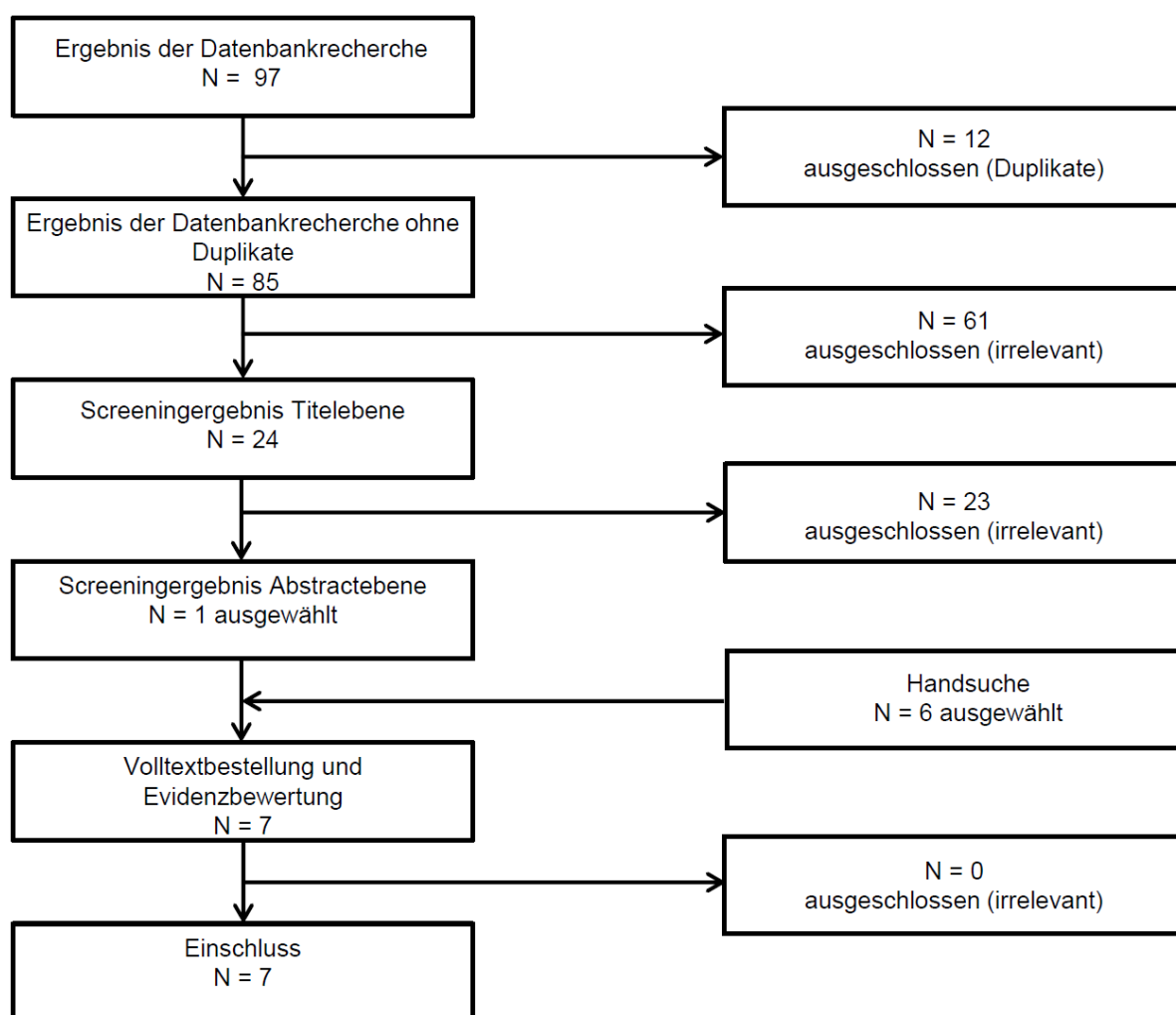


Das Thema wurde anhand einer Leitlinienadaptation der AWMF S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen“ bearbeitet. Keine relevanten Publikationen konnten anhand der Literatursuche identifiziert werden.

Kognitive Verhaltenstherapie in der Akut- und Langzeitbehandlung

Recherche am 21.06.2016

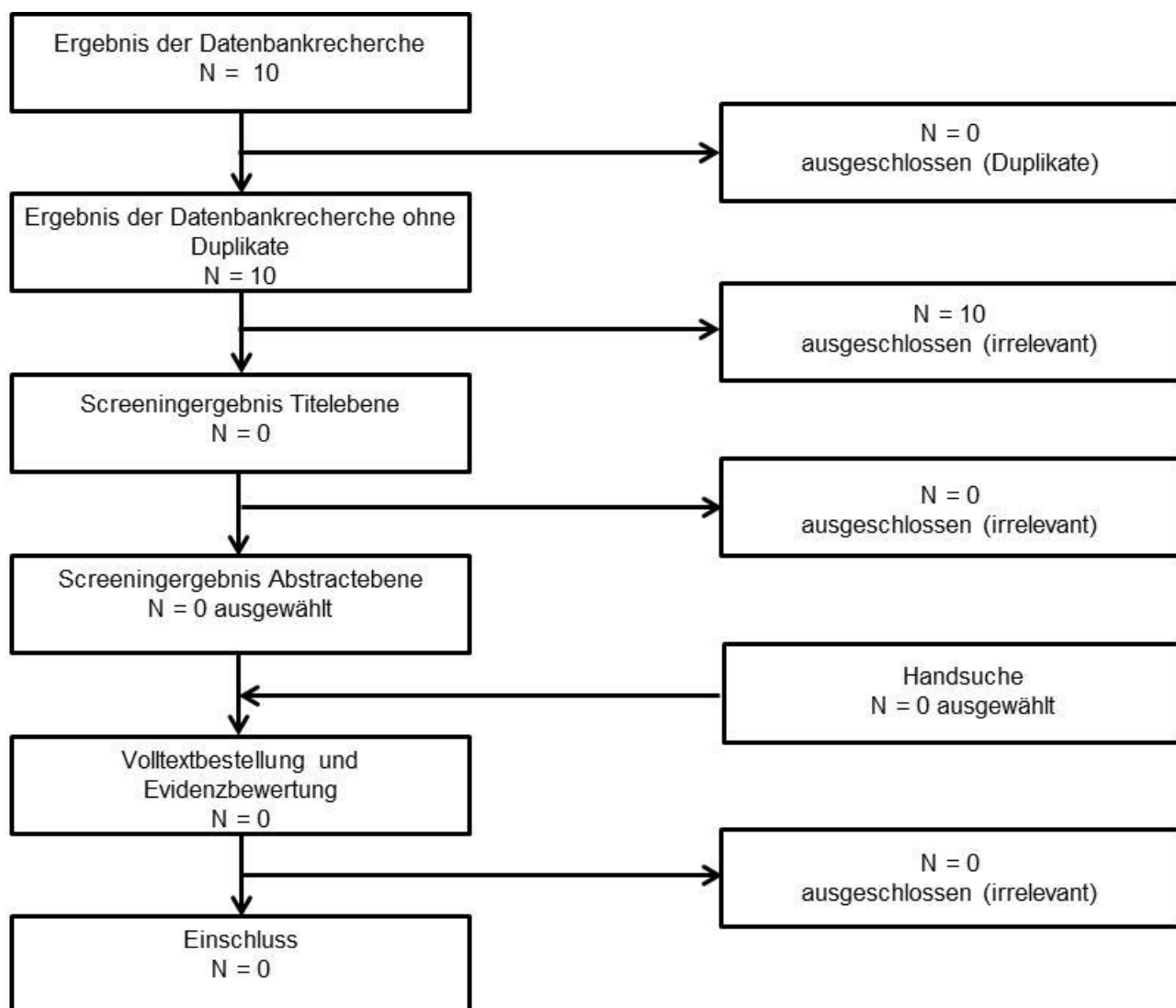
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Kognitive Verhaltenstherapie	"Behavior Therapy"[MESH] OR "Cognitive Therapy"[MESH] OR CBT[Title/Abstract]
AND	Krankheitsphasen	(Long-term [Title/Abstract] OR (acute[Title/Abstract] OR "first-episode" [Title/Abstract]))



Durchführung von Kognitiver Verhaltenstherapie durch spezifische Berufsgruppen (Ärzte, Psychologen, Pflegepersonal, Sozialdienst)

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Kognitive Verhaltenstherapie	"Behavior Therapy"[MESH] OR "Cognitive Therapy"[MESH] OR CBT[Title/Abstract]
AND	Berufsgruppen (Ärzte, Psychologen, Pflege, Sozialarbeit)	(psychiatrist[Title/Abstract] OR physician[Title/Abstract] OR psychologist[Title/Abstract] OR nurse[Title/Abstract] OR social worker[Title/Abstract])

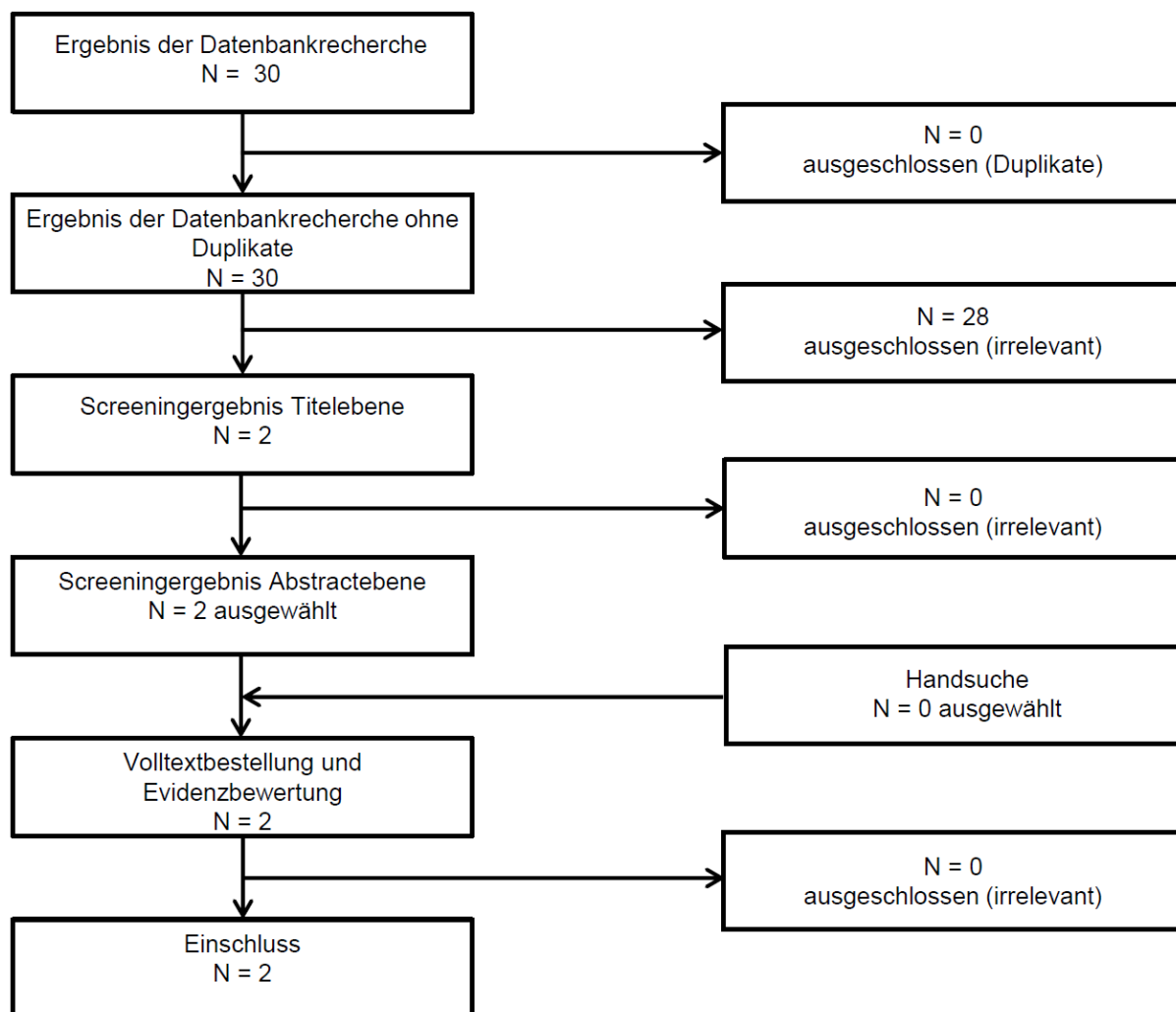


Diese Fragestellung wurde als Expertenkonsensus im Hintergrundtext bearbeitet.

Metakognitives Training

Recherche am 15.12.2017 (nur in PubMed)

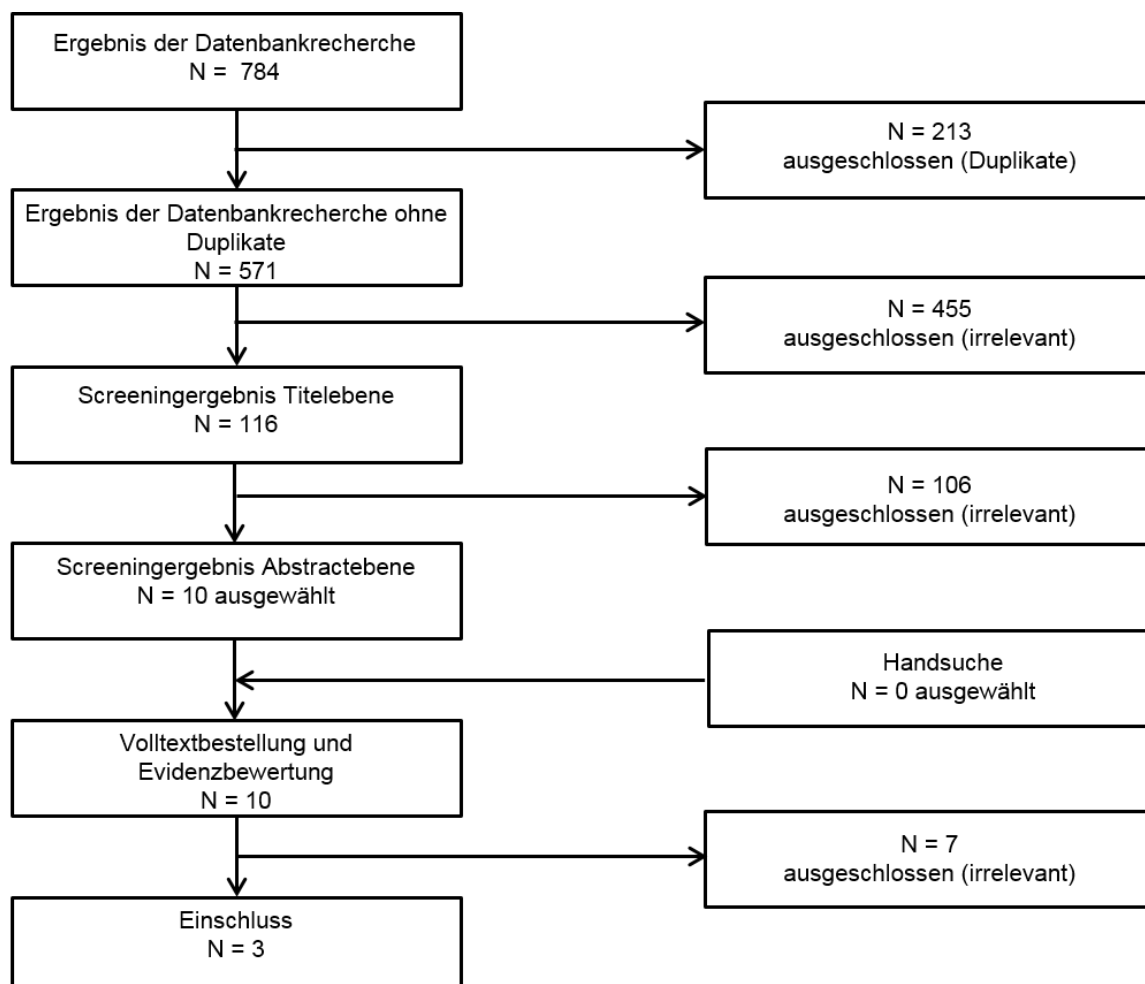
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	MCT	(metacogn*[Title/Abstract] OR MCT[Title/Abstract])



Angehörigenarbeit

Recherche am 27.06.2016

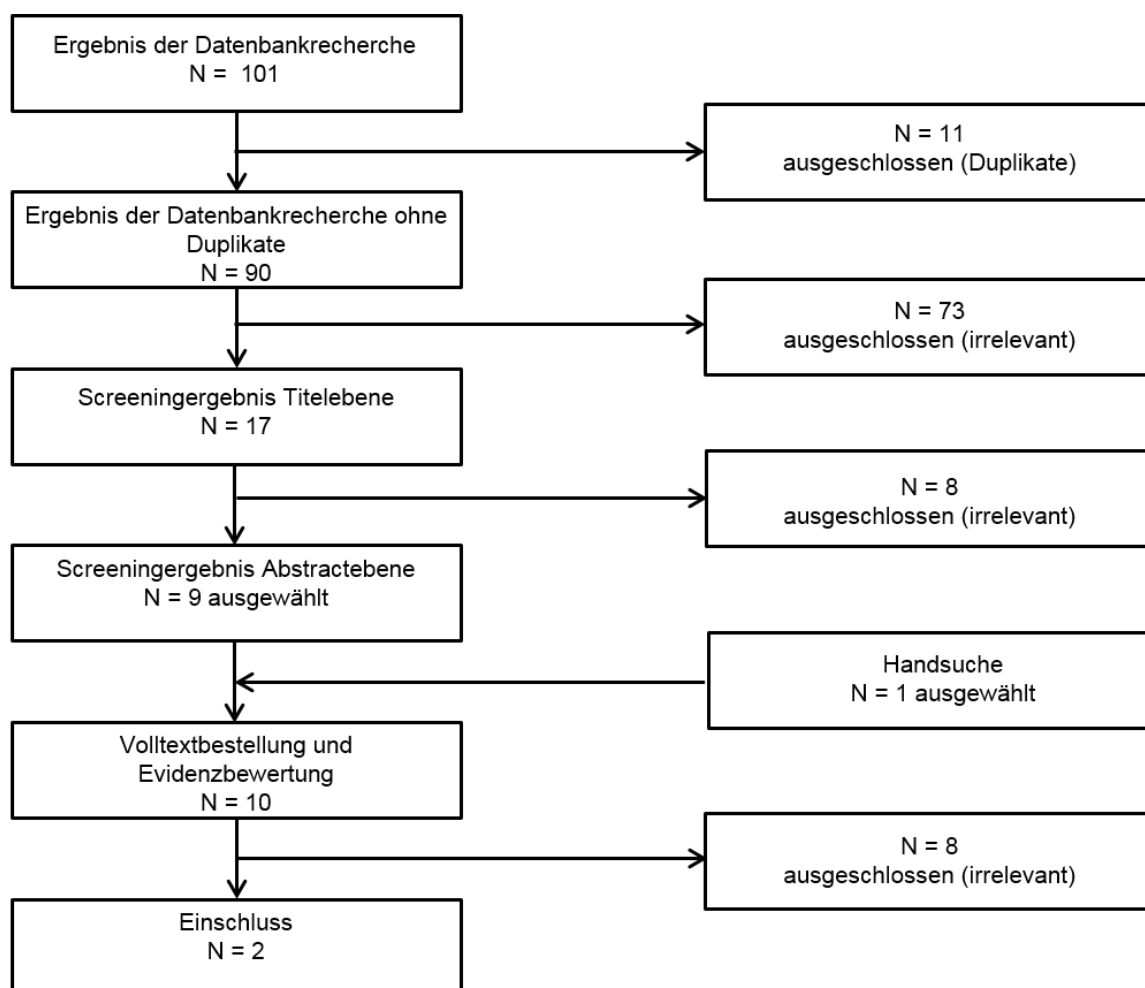
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Familieninterventionen/ Angehörigengruppen	((family[Title/Abstract] OR familial[Title/Abstract]) AND intervention[Title/Abstract]) OR ((caregiver[Title/Abstract] AND (group[Title/Abstract] OR program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract])) OR (relative*[Title/Abstract] AND group[Title/Abstract]) OR (self-help[Title/Abstract] AND (family[Title/Abstract] OR familial[Title/Abstract])) OR (family management[Title/Abstract] OR (family therapy[Title/Abstract]))



Systemische Therapie und Familientherapie

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Medline Term
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Systemische Therapie, Familientherapie	(Systemic therapy OR (family therapy[MeSH]) OR („structural treatment“ OR „narrative therapy“ OR genogram OR „need adapted treatment“ OR „open dialogue“) OR ((Satir[Author]) OR Minuchin[Author]) OR Seikkula[Author]))

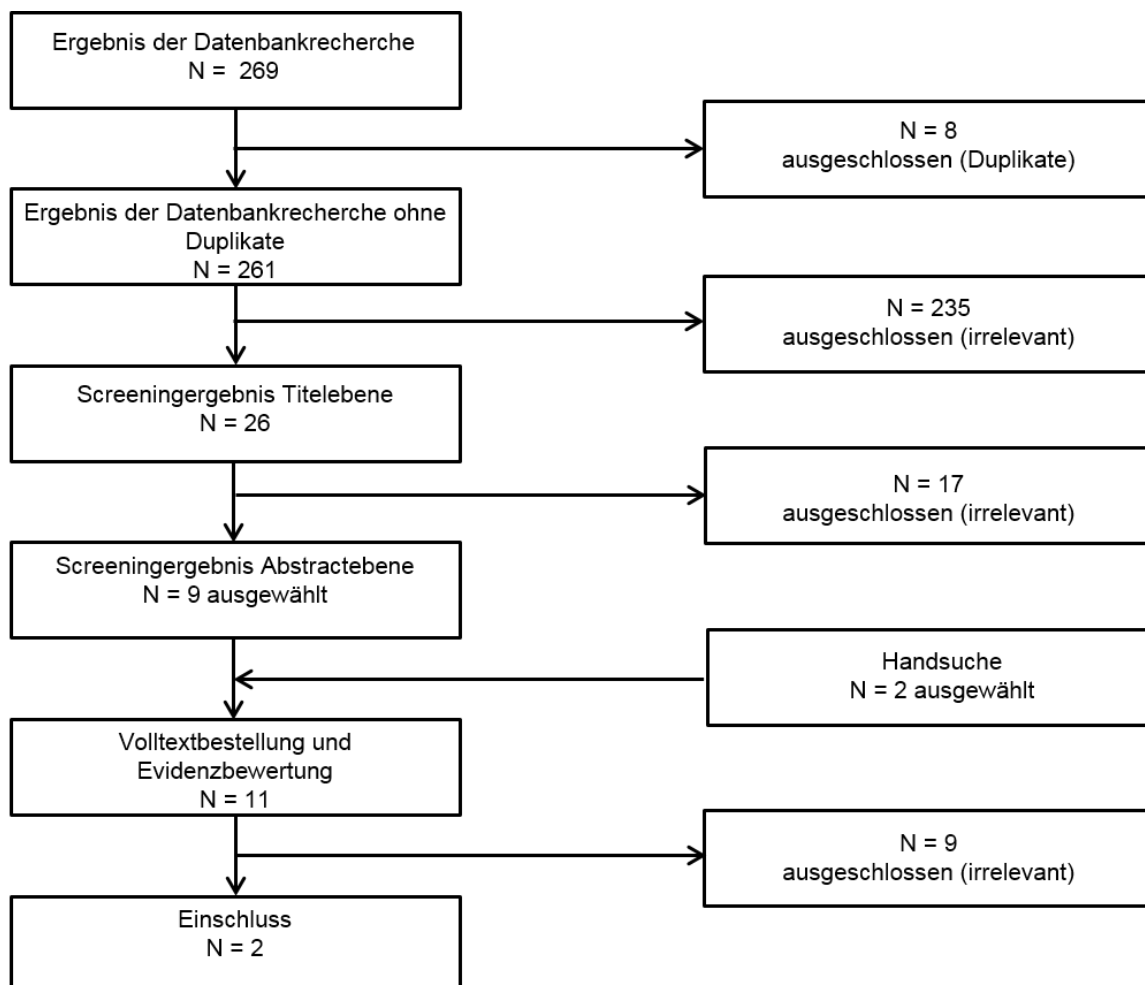


Zur Beantwortung dieser Frage wurde auch der entsprechende IQWiG Bericht mit herangezogen.

Psychoedukative Angehörigenbetreuung (im Sinne von Falloon oder McFarlane)

Recherche am 27.06.2016

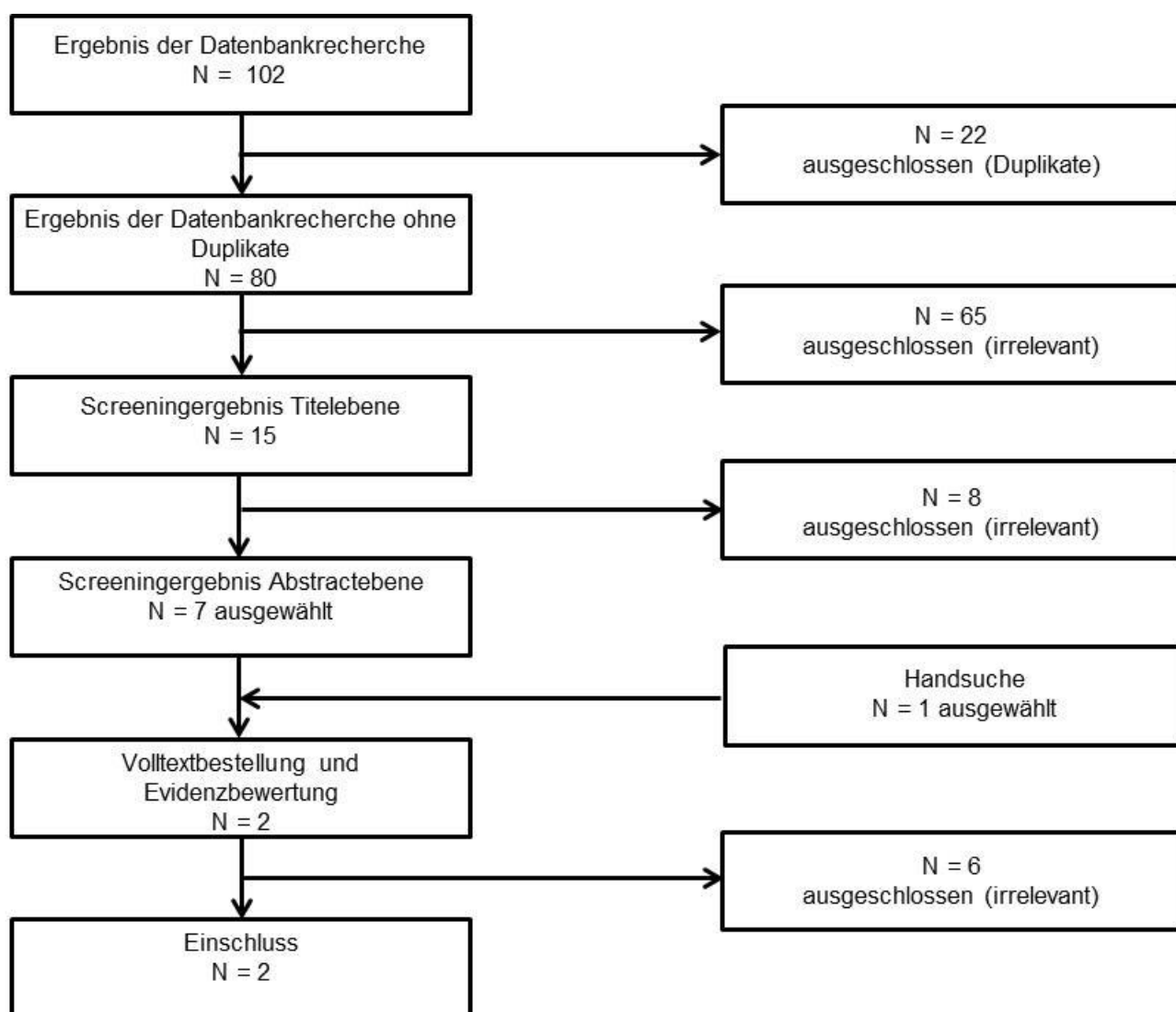
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Falloon McFarlane	/ ((Falloon OR McFarlane OR family psychoeducation[Title/Abstract]))



Training sozialer Fertigkeiten

Recherche am 27.06.2016

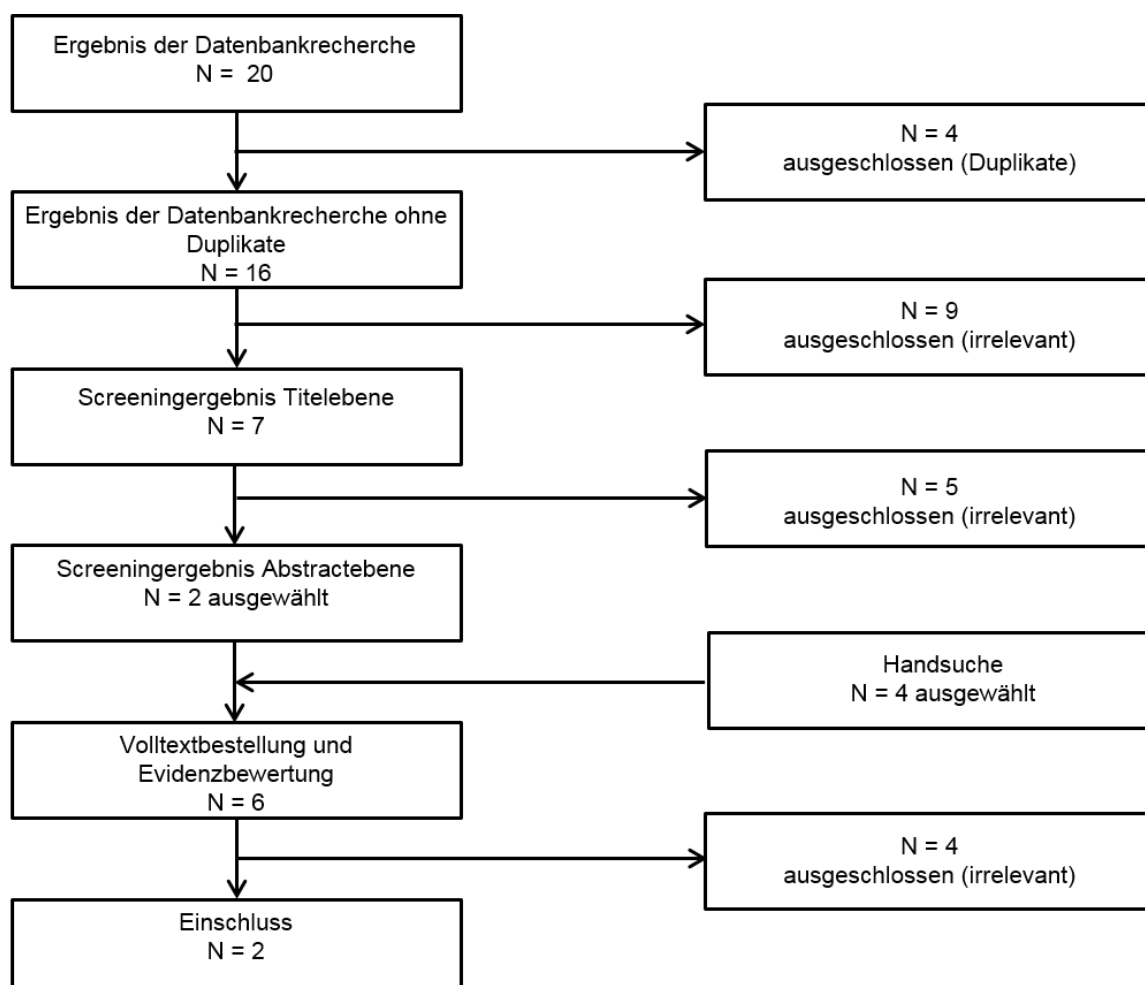
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Social/Life Skills	(social skills training[Title/Abstract]) OR (skills training[Title/Abstract])



Neuropsychologische Therapien in der Langzeittherapie

Recherche am 21.06.2016

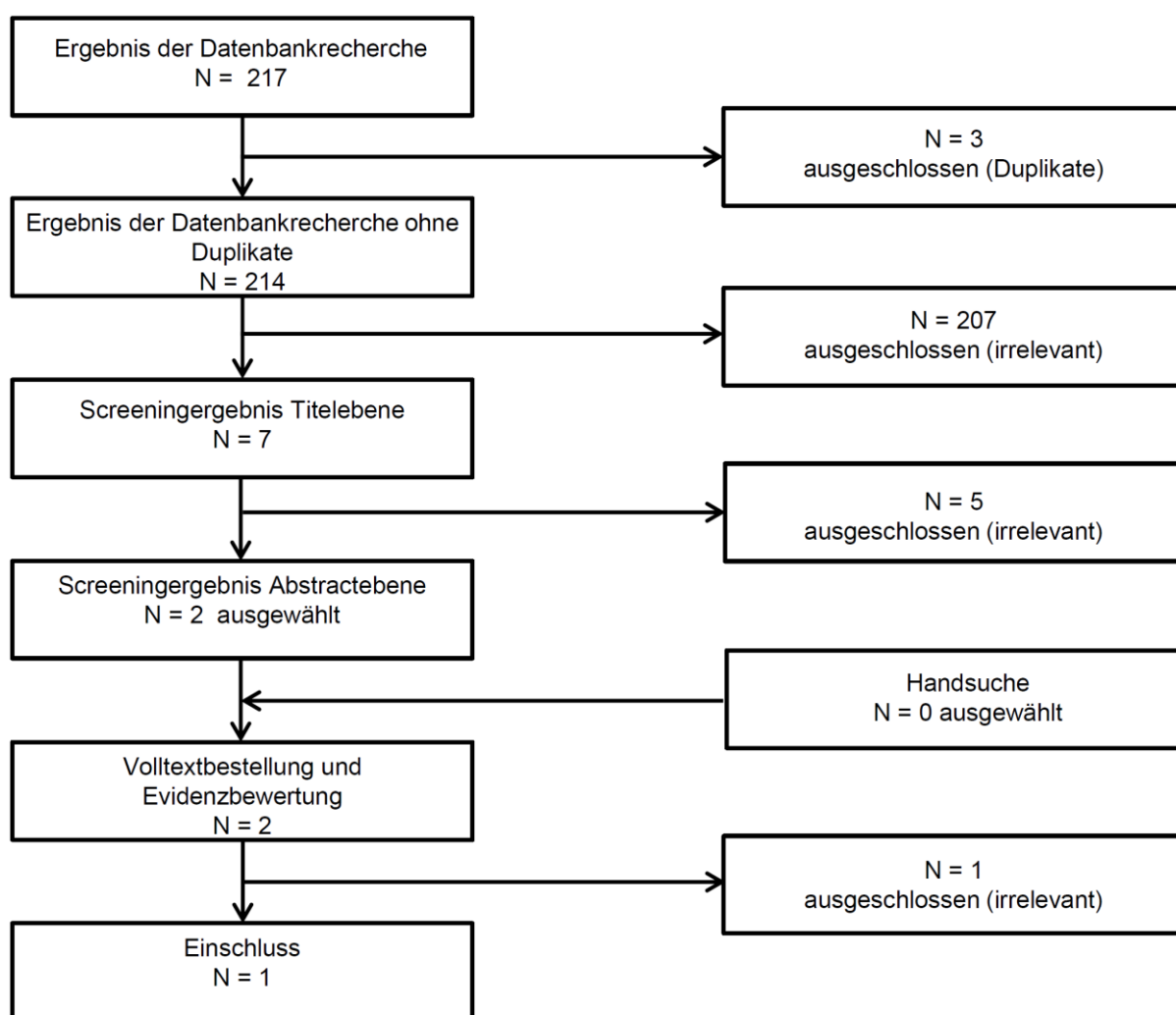
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	neuropsych	(cognitive remediation[Title/Abstract] OR ((neuropsychol*[Title/Abstract] OR neuropsychol*[Title/Abstract] OR neuro-psycho*[Title/Abstract]) AND (intervention[Title/Abstract] OR program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR group[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract])))
AND	long-term	(Long-term [Title/Abstract])



Analytische und tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychoanalytische/ psychodynamische Therapie	("Psychoanalytic Therapy"[MESH] OR (psychoanalytic*[Title/Abstract] AND therapy[Title/Abstract]) OR (psychodynamic[Title/Abstract] AND therapy[Title/Abstract]))

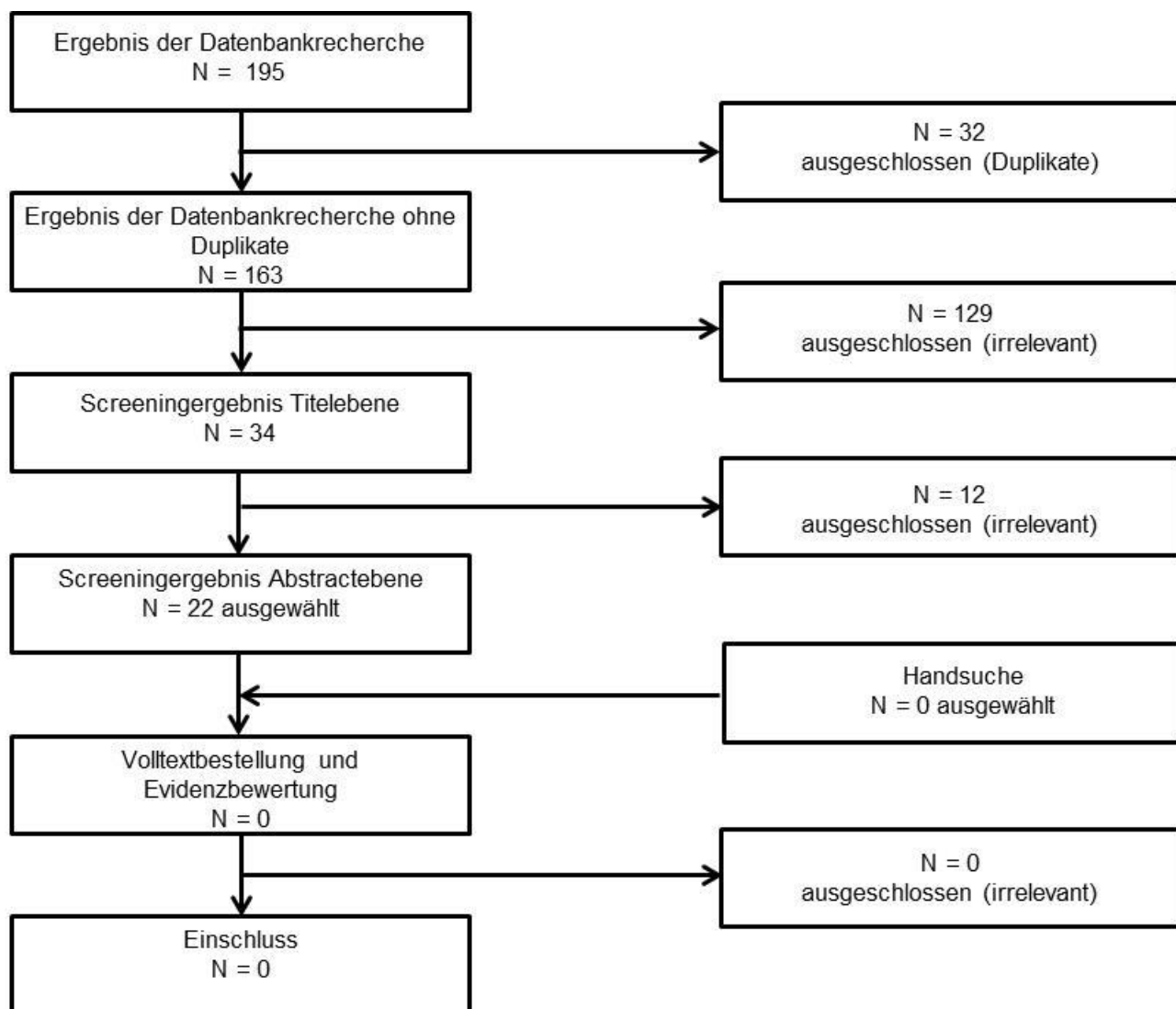


Körpertherapien

Recherche am 21.06.2016

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Körperliche Therapien	(physical therapy[Title/Abstract] OR movement therapy[Title/Abstract] OR physiotherapy[Title/Abstract] OR medical gymnastics[Title/Abstract] OR remedial gymnastics[Title/Abstract] OR body therapy[Title/Abstract] OR motion therapy[Title/Abstract] OR sport[Title/Abstract] OR sports[Title/Abstract] OR psychomotor therapy[Title/Abstract] OR sensorimotor therapy[Title/Abstract] OR Workout[Title/Abstract] OR Aerobic[Title/Abstract] OR Jogging[Title/Abstract] OR Walking[Title/Abstract] OR Running[Title/Abstract] OR gymnastic[Title/Abstract] OR gymnastics[Title/Abstract] OR Swimming[Title/Abstract] OR bicycling[Title/Abstract] OR endurance sport[Title/Abstract] OR fitness[Title/Abstract] OR Feldenkrais[Title/Abstract] OR concentrative movement therapy[Title/Abstract] OR progressive muscle relaxation[Title/Abstract] OR progressive relaxation[Title/Abstract] OR Yoga[Title/Abstract] OR functional relaxation[Title/Abstract] OR massage therapy[Title/Abstract] OR hydrotherapy[Title/Abstract])

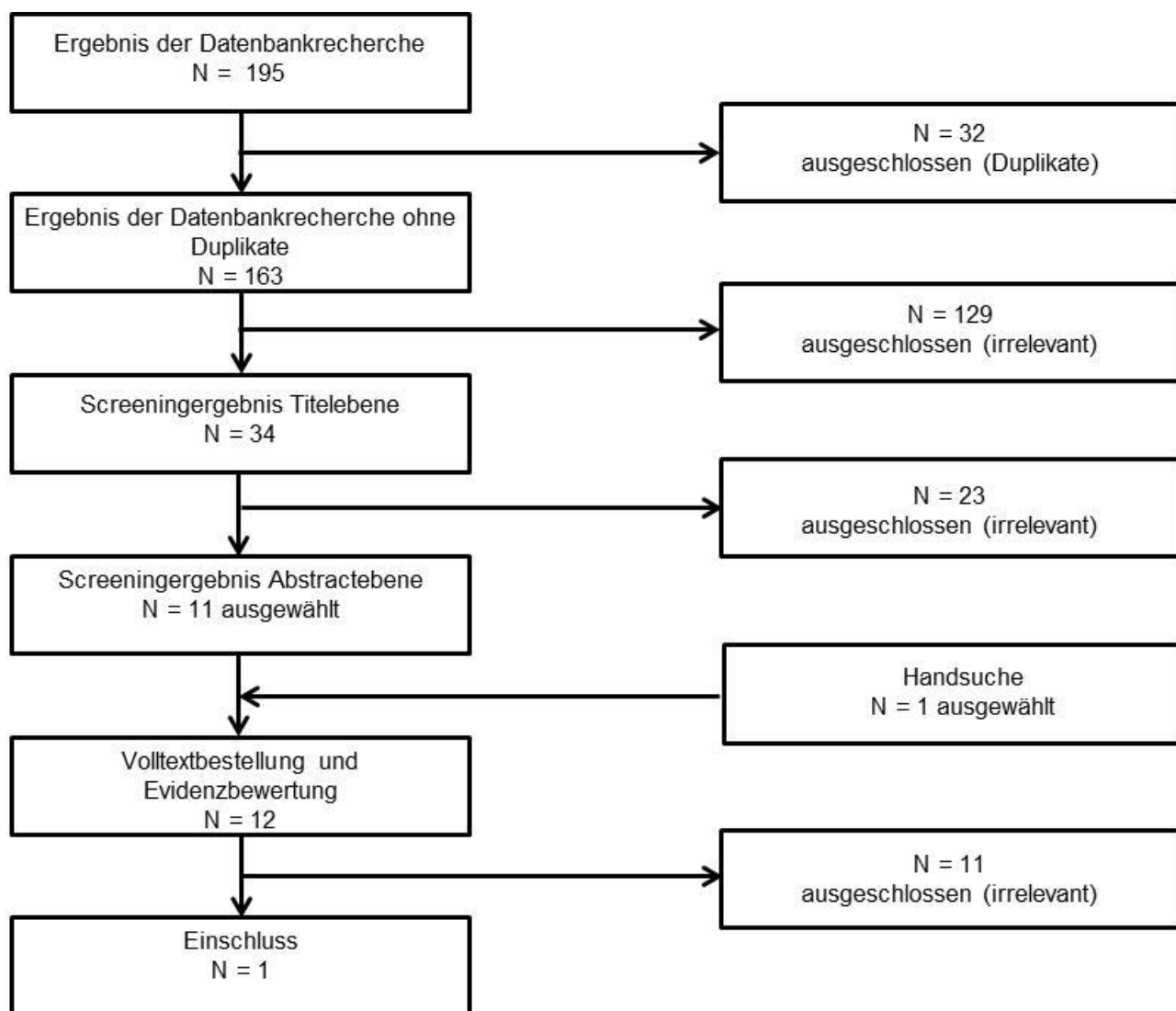
Diese Suche wurde nicht systematisch zu Ende geführt, da die Informationen aus der S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapie“n (2012/18) extrahiert und im Rahmen des Konsensusprozesses adaptiert worden sind.



Modul 4c Behandlung unter besonderen Bedingungen

Recherche am 20.04.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Prävention Vermeidung Verringerung	/ ((((((prevent*[Title/Abstract]) OR avoidan*[Title/Abstract]) OR / reducing[Title/Abstract]) OR reduction[Title/Abstract]) OR diminish*[Title/Abstract]) OR decreas*[Title/Abstract])
AND	Zwang	(coerc*[Title/Abstract] OR seclu*[Title/Abstract] OR restrain*[Title/Abstract] OR compuls*[Title/Abstract] OR involuntar*[Title/Abstract])



Auch wenn in der systematischen Suche einige relevante Publikationen gefunden werden konnten, fehlte die aktuellste und methodisch hochwertigste Meta-Analyse für dieses Thema. Diese wurde per

Handrecherche nachgetragen und durch die systematische Suche wurde sichergestellt, dass keine anderen relevanten Publikationen fehlen:

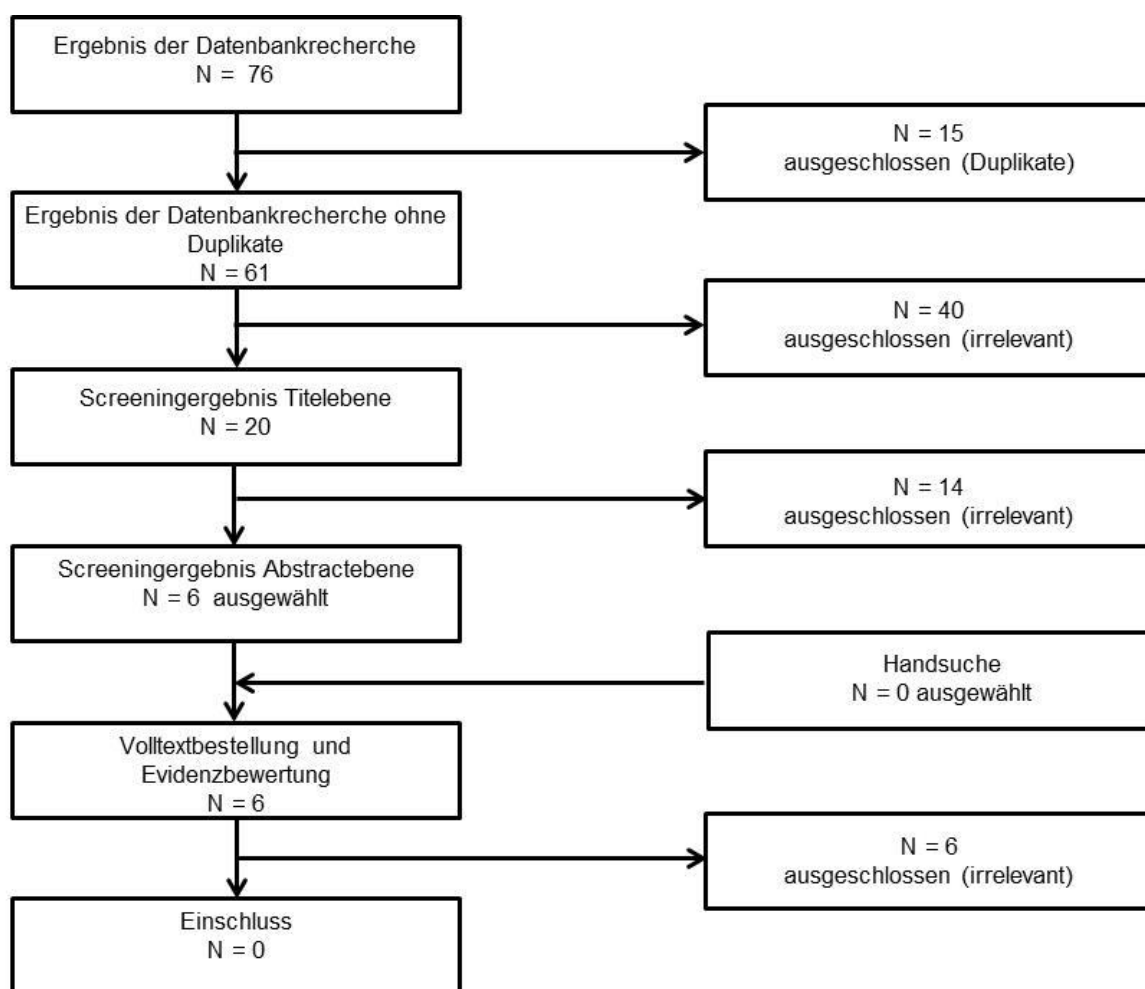
- de Jong MH, Kamperman AM, Oorschot M, Priebe S, Bramer W, van de Sande R, Van Gool AR, Mulder CL. Interventions to Reduce Compulsory Psychiatric Admissions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jul 1;73(7):657-64.

Literatur aus dieser Suche wurde für die Erstellung des Hintergrundtextes (z.B: Prädiktoren von Zwang) verwendet, ohne dass diese systematisch bewertet worden ist. Für diesen Textbaustein wurden im Laufe des Prozesses verschiedene weiteren Quellen integriert.

Nachbesprechung nach einer Fixierung

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Fixierung	(restraint[Title/Abstract] OR immobilization[Title/Abstract] OR immobilisation[Title/Abstract] OR fixation[Title/Abstract])

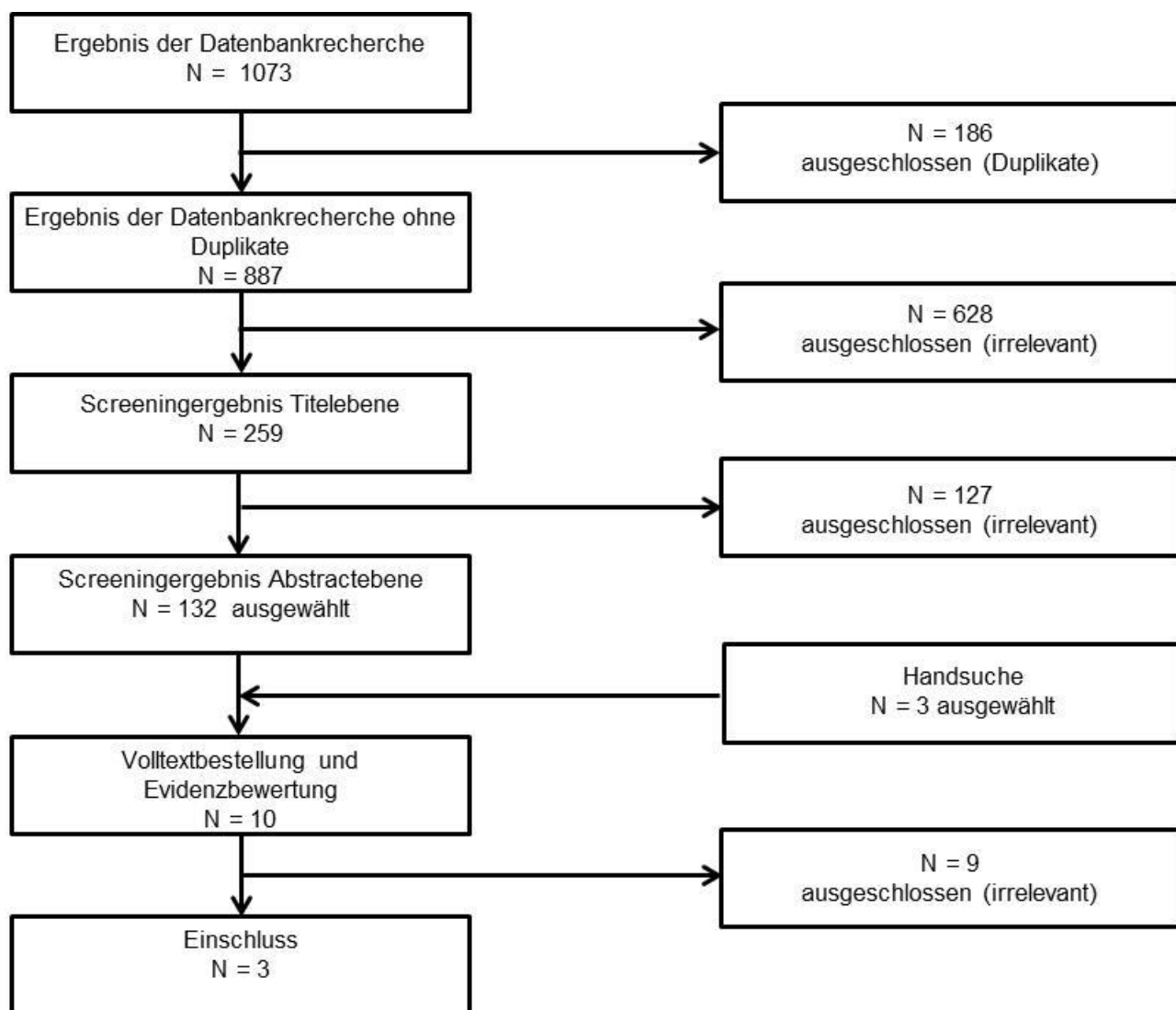


Dieses Thema wurde als KKP bearbeitet.

Behandlungsmaßnahmen bei psychischer Komorbidität

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Komorbidität	(comorbid*[Title/Abstract] OR psychiatric symptoms[Title/Abstract])
AND	Behandlung	(therapy[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract])

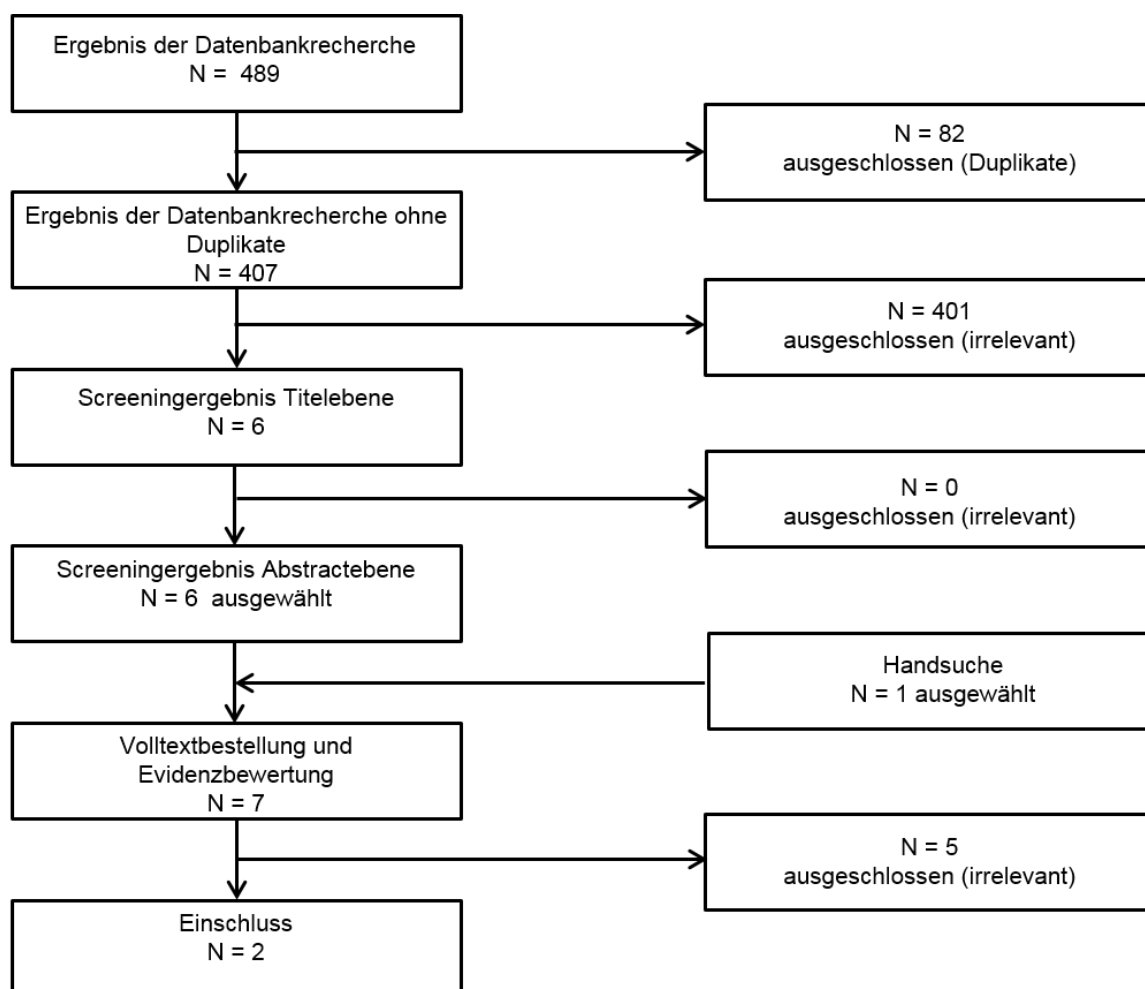


Diese Suchstrategie war sehr breit angelegt, aber da es für die Themen Tabak und Alkohol andere S3-Leitlinien gibt und das Thema Depression in der folgenden Suche bearbeitet wurde, wurde hier fokussiert auf noch offene Themen geachtet.

Zusätzliche Therapie mit Antidepressiva bei affektiver Begleitsymptomatik

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Nutzen/Risiken	(benefit*[Title/Abstract] OR risk*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract])
AND	Antidepressiva	antidep*[Title/Abstract]
AND	affektive Symptomatik	("Depression"[MeSH] OR "Depressive Disorder"[MeSH] OR "affective symptoms"[MeSH] OR "depression"[Title/Abstract] OR "depressive"[Title/Abstract])



Die folgende Meta-Analyse ist umfassend genug, um dieses Thema zu klären, weswegen die Suche nach weiteren Publikationen eingestellt wurde:

- Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Sep 1;173(9):876-86.

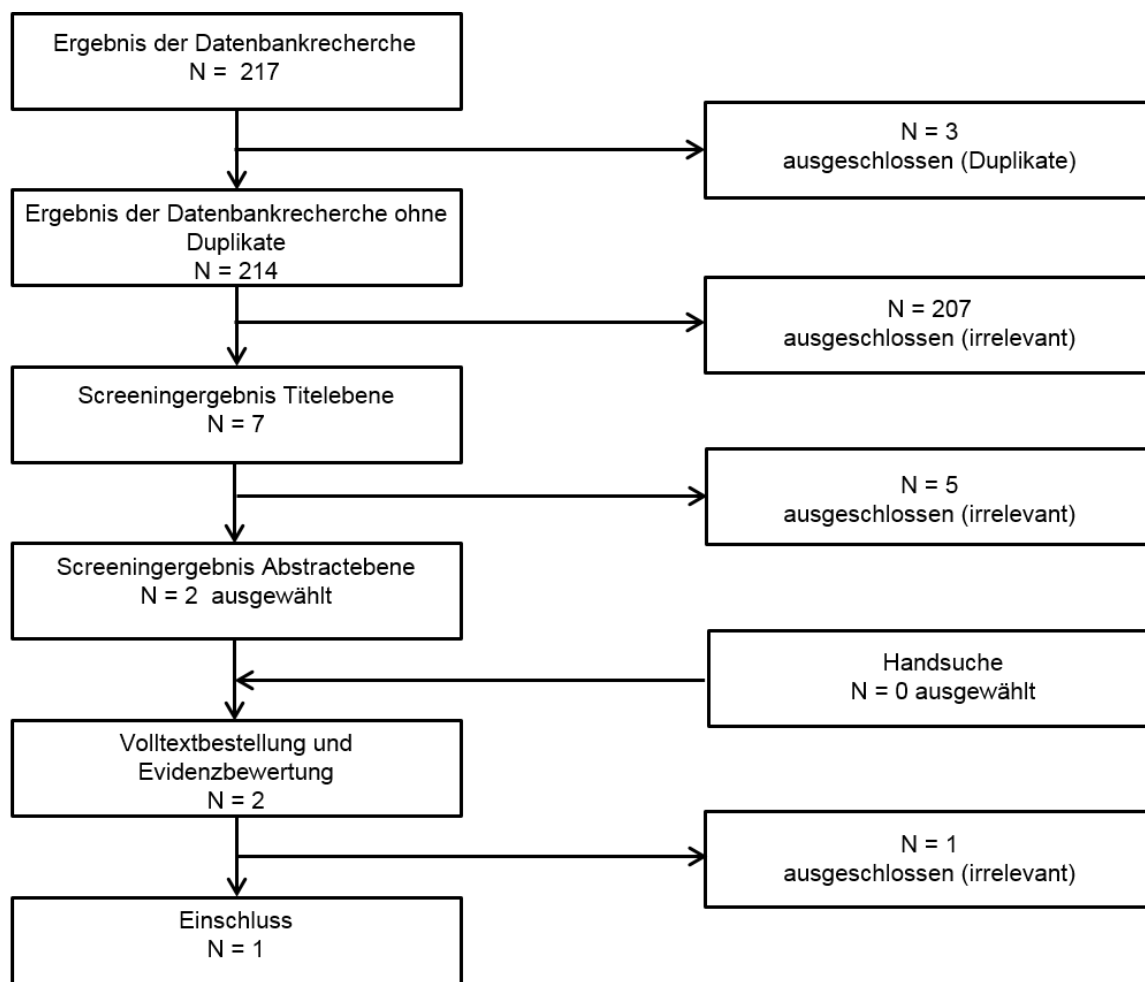
Als diagnostische Publikation wurde per Handrecherche im Kontext dieser systematischen Suche noch folgende Publikation ergänzt:

- Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, Taxis K. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Affect Disord*. 2012 Sep;140(1):38-47.

Zusätzliche Therapie mit Benzodiazepin in der Therapie starker Unruhe, Angst- und Schlafstörungen

Recherche am 02.02.2017

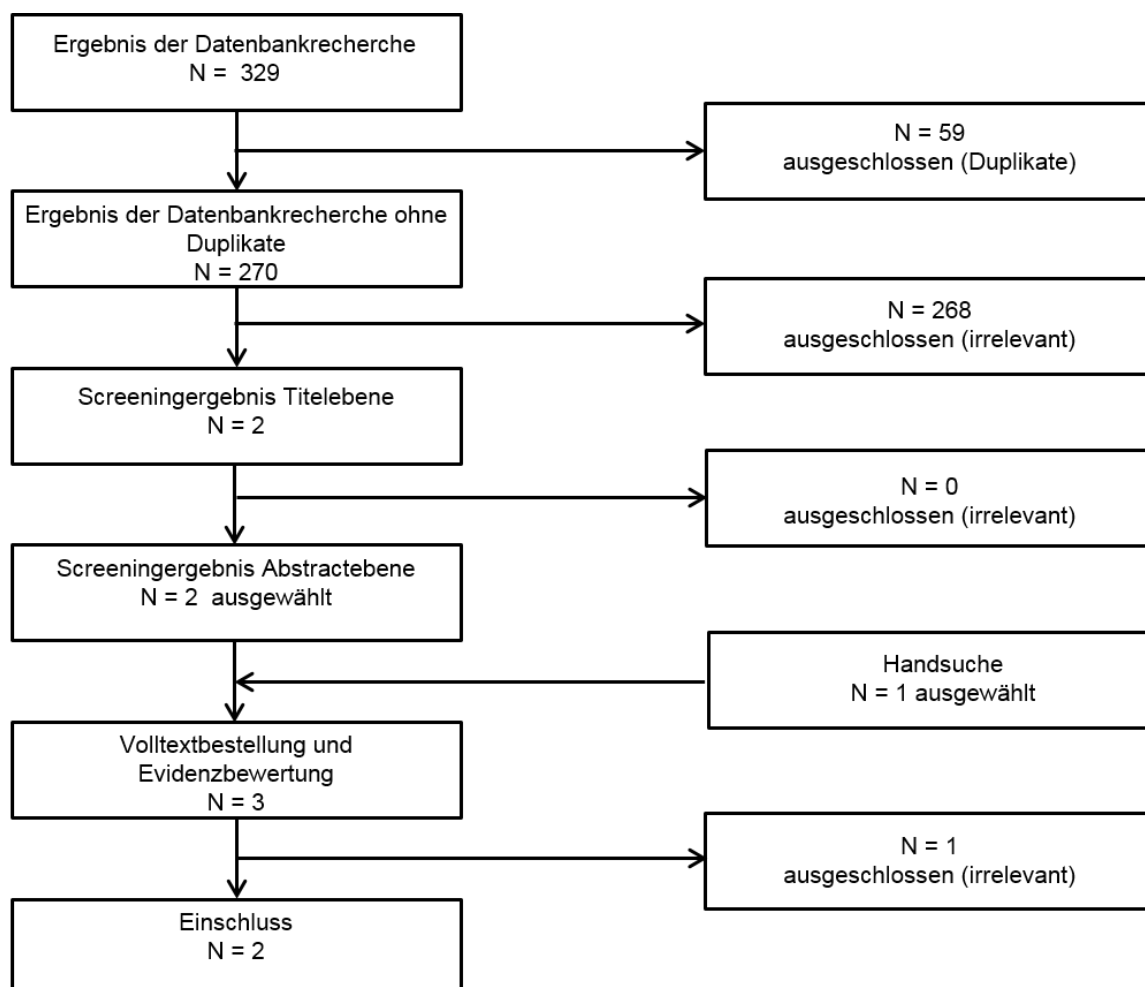
Operator	Kurzname	Medline Term
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Nutzen/Risiken	(benefit*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract]) OR risk*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract]
AND	Benzodiazepin	(benzodia*[Title/Abstract] OR benzo*[Title/Abstract])



Zusätzliche Therapie mit mittel-/niedrigpotenten Antipsychotika/sedierenden Antipsychotika in der Therapie starker Unruhe, Angst- und Schlafstörungen

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	antipsychotische Therapie	((antipsychotic*[Title/Abstract] OR antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR neuroleptic*[Title/Abstract])
AND	Unruhe / Angst / Schlafstörungen	((anxiety[Title/Abstract] OR sleep disorder[Title/Abstract] OR insomnia[Title/Abstract] OR "anxiety disorders"[MeSH])
AND	Nutzen/Risiken	(benefit*[Title/Abstract] OR risk*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract])



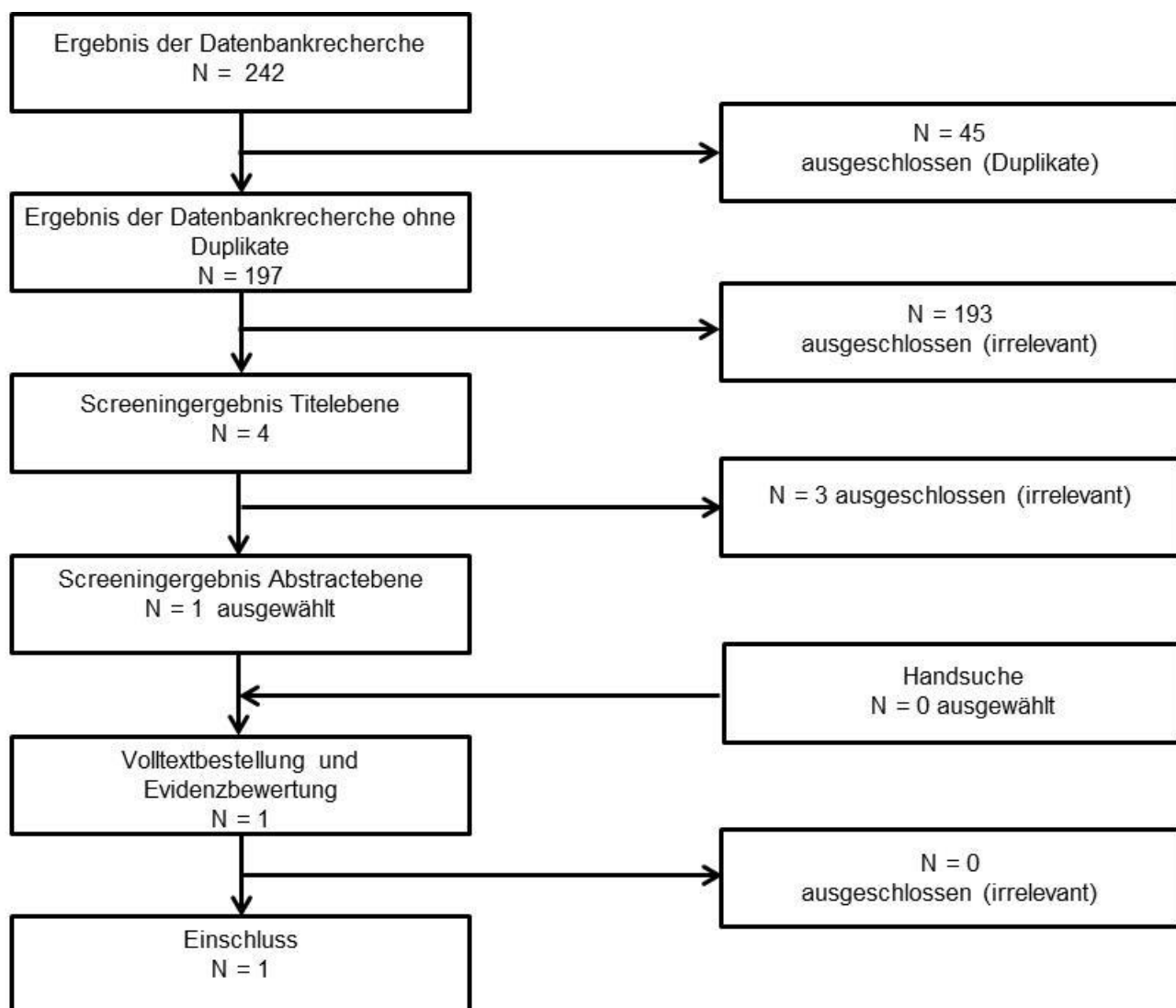
Per Handrecherche ergänzt wurde noch folgende Meta-Analyse (nach Ende der Recherche publiziert):

- Ostinelli EG1, Brooke-Powney MJ, Li X, Adams CE. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation).Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 31;7:CD009377.

Zusätzliche Therapie mit Lithium in der Therapie starker Unruhe, Angst- und Schlafstörungen

Recherche am 02.02.2017

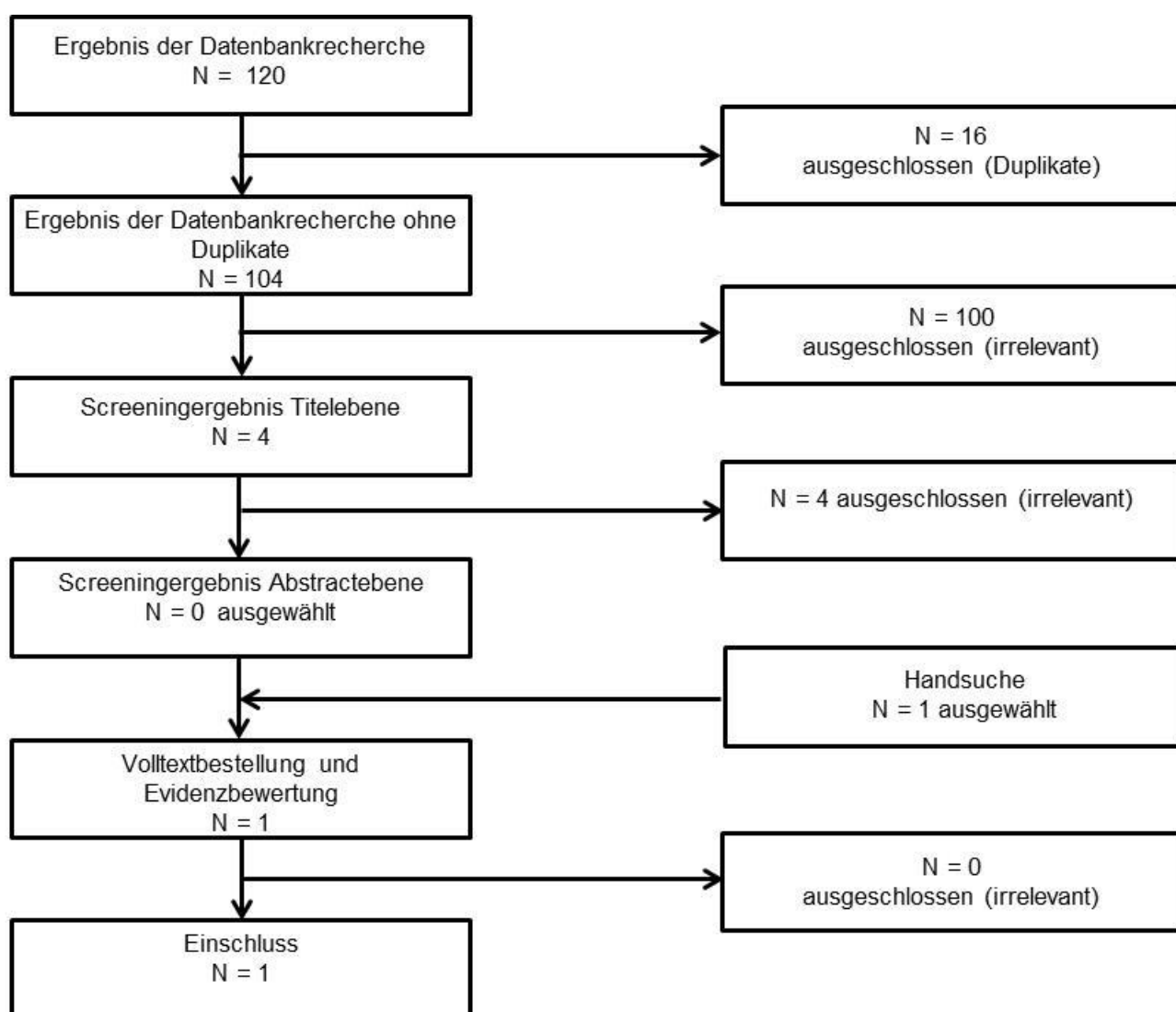
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Lithium	lithium[Title/Abstract]



Zusätzliche Psychotherapie zur Behandlung komorbider psychischer Erkrankungen

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie	(psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH])
AND	(Psychische) Komorbidität	(comorbid*[Title/Abstract] OR psychiatric symptoms[Title/Abstract])

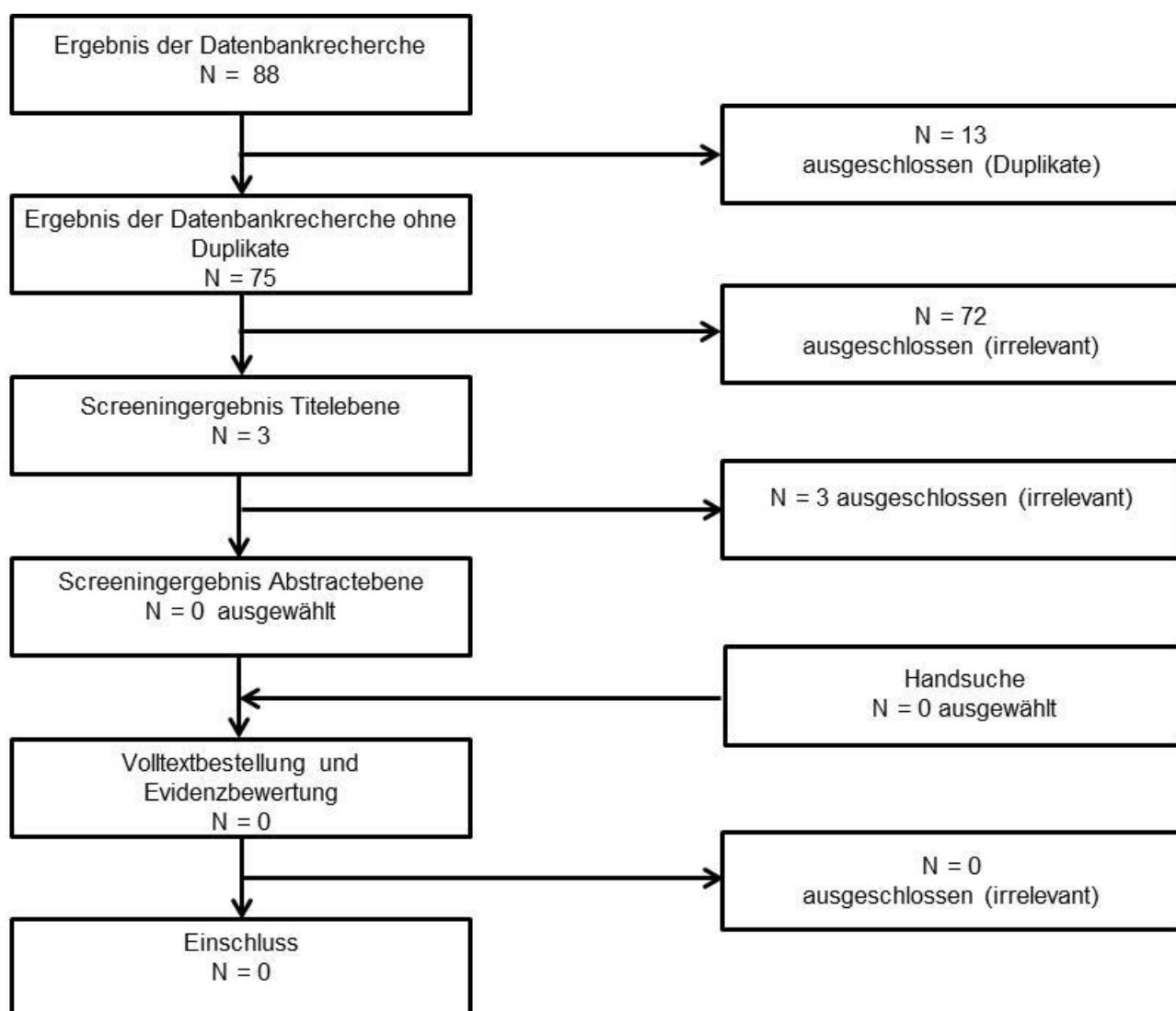


Folgende Meta-Analyse, die für Modul 4b bereits systematisch identifiziert worden ist, ist auch für dieses Thema relevant und wurde daher per Handrecherche nachgetragen:

- Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrrier N Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. Schizophr Bull. 2008 May;34(3):523-37

Verbesserung der Behandlungsbereitschaft für körperliche Erkrankungen durch psychotherapeutische Behandlung

Operator	Kurzname	Medline Term
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie	(psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH])
AND	Behandlungsbereitschaft	(adherence[Title/Abstract]) OR compliance[Title/Abstract]

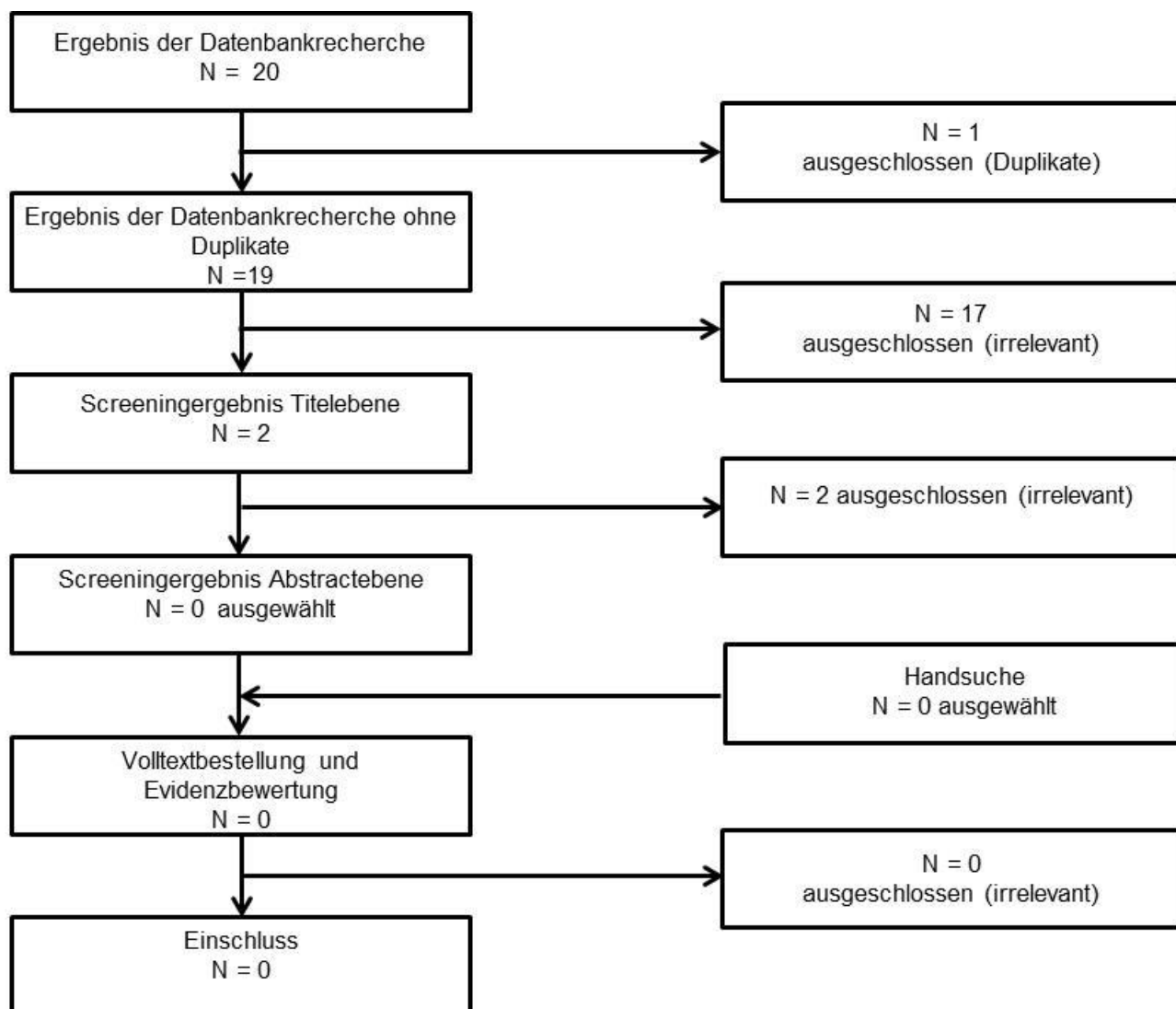


Dieses Thema konnte aufgrund fehlender Evidenz aus randomisierten Studien nicht bearbeitet werden.

Verringerung der Mortalität aufgrund körperlicher Erkrankungen durch psychotherapeutische Behandlung

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie	(psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH])
AND	Mortalität	mortality[Title/Abstract]

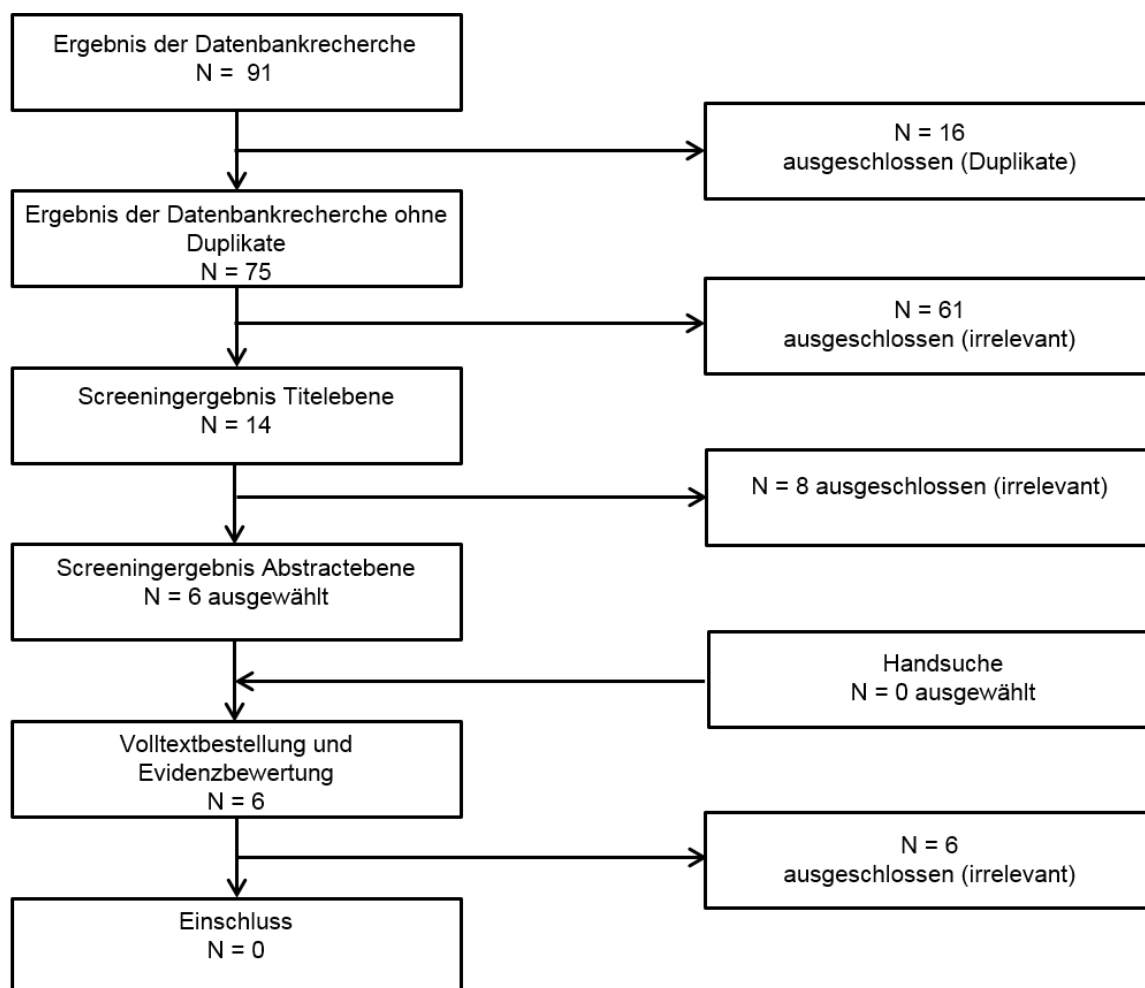


Dieses Thema konnte aufgrund fehlender Evidenz aus randomisierten Studien nicht bearbeitet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit und Einnahme von antipsychotischer Medikation

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Schwangerschaft und Stillzeit	(((((lactation[Title/Abstract] OR nursing period[Title/Abstract] OR breastfeeding[Title/Abstract])) OR ((pregnancy[Title/Abstract] OR gestation[Title/Abstract] OR childbearing[Title/Abstract]))))
AND	antipsychotische Therapie	(((((antipsychotic*[Title/Abstract] OR antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR neuroleptic*[Title/Abstract])

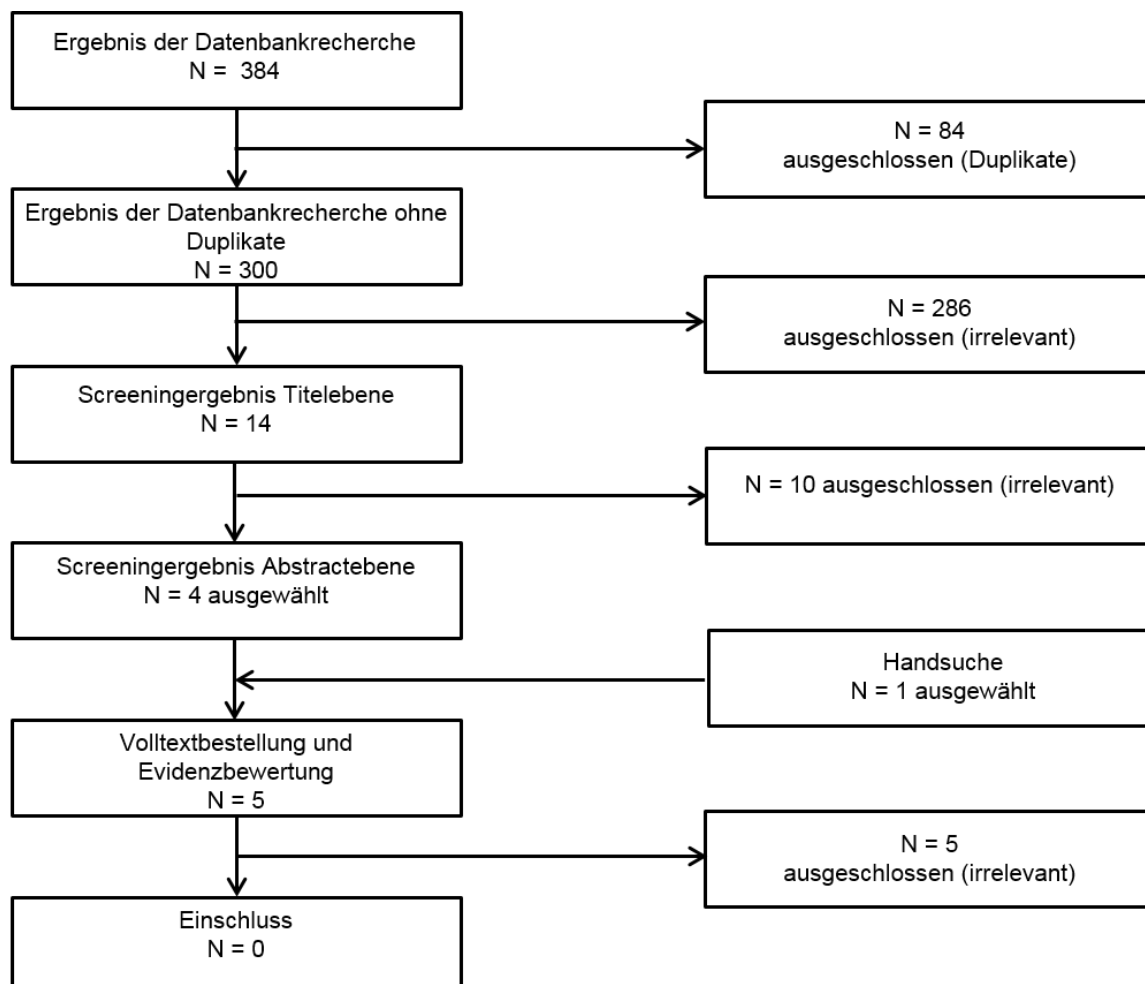


Es wurden keine Empfehlungen mit Empfehlungsgrad getroffen. Die Volltexte wurden für die Erstellung des Hintergrundtextes verwendet. Es wurden auch weitere Quellen wie Datenbanken und Lehrbücher hinzugezogen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Erkrankungsalter, Verlauf und in der Prognose

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Verlauf, Prognose	(long-term[Title/Abstract] OR first episode[Title/Abstract] OR manifestation[Title/Abstract] OR course[Title/Abstract] OR prognosis[Title/Abstract] OR outcome[Title/Abstract])
AND	geschlechtsspezifisch	(gender[Title/Abstract] OR sex[Title/Abstract] OR female[Title/Abstract] OR male[Title/Abstract])

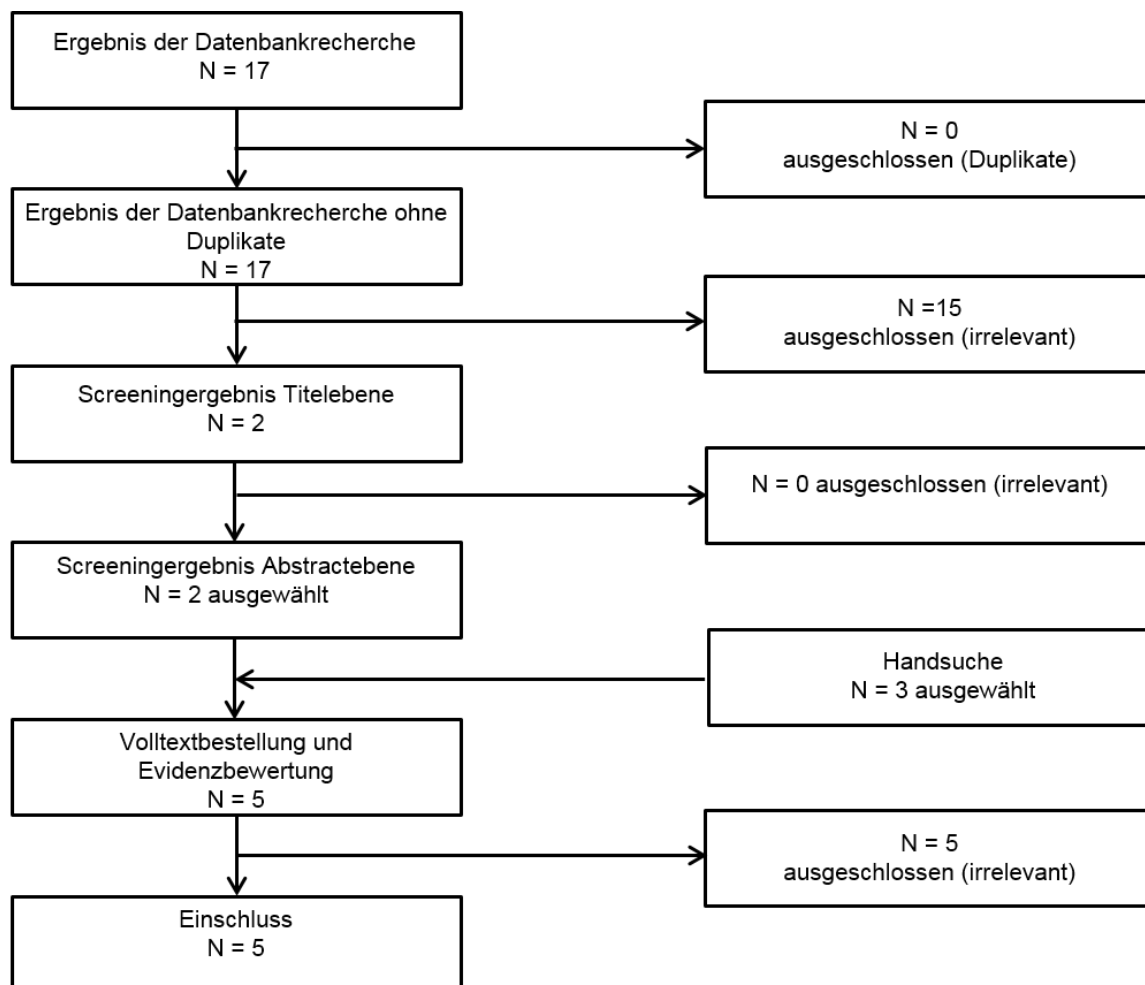


Es wurden keine Empfehlungen mit Empfehlungsgrad getroffen. Die Volltexte wurden für die Erstellung des Hintergrundtextes verwendet.

Antipsychotische Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Recherche am 01.03.2018 (nur in PubMed)

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	schizophrenia
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zielgruppe	(child AND adolescent)



Neben den beiden folgenden Meta-Analysen:

- Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, Stenstrom AD, Fink-Jensen A, Correll CU, et al. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017;56(3):191-202.
- Harvey RC, James AC, Shields GE. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. *CNS drugs*. 2016;30(1):27-39.

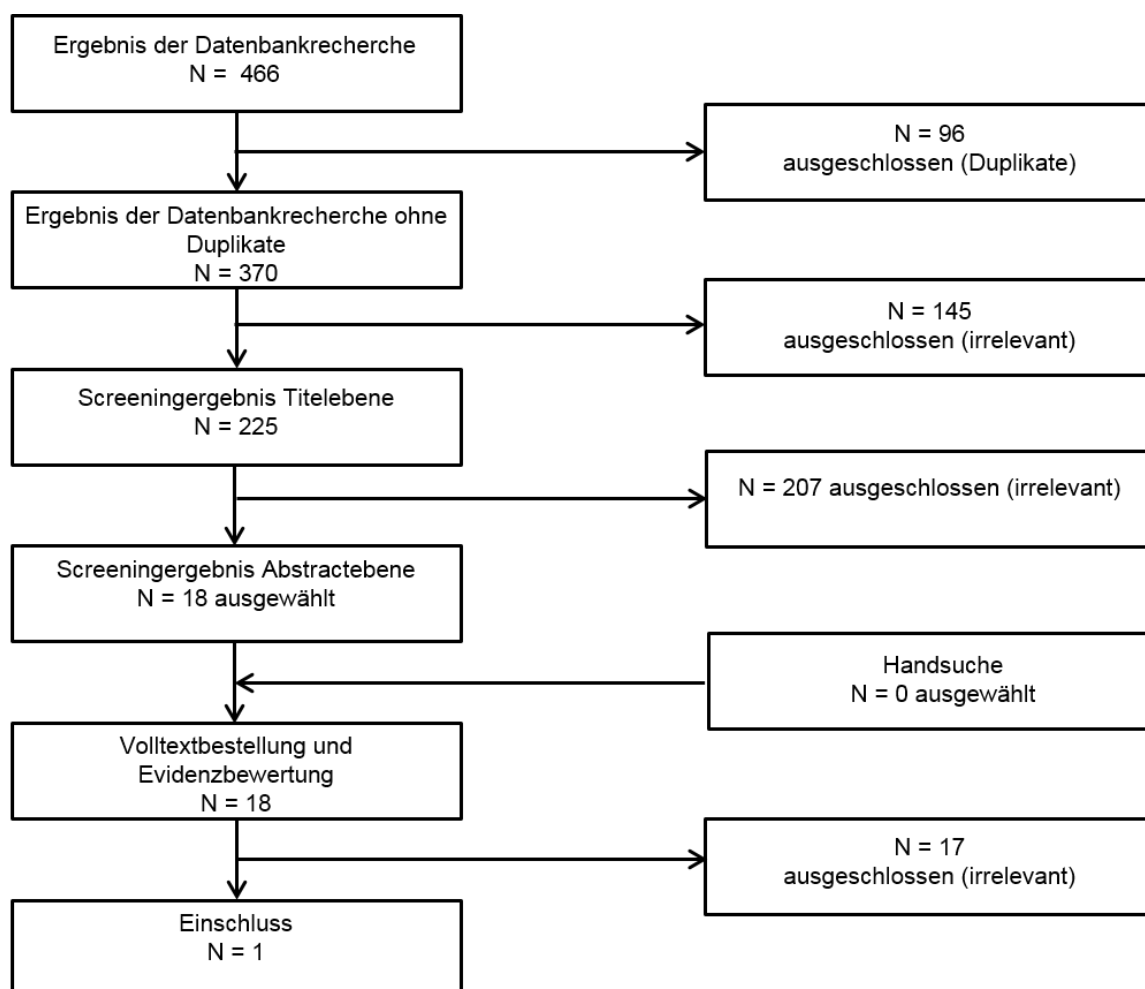
wurden drei weitere Originalarbeiten zum Thema Clozapin im Kindes- und Jugendalter per Handrecherche ergänzt. Diese drei Arbeiten finden sich (ohne den Filter ‚Meta-Analysen‘) auch in der systematischen Literatursuche: :

- Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(12):1090-7.
- Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(7):721-30.
- Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biological psychiatry*. 2008;63(5):524-9.

Antipsychotische Therapie im höheren Lebensalter (≥65 Jahre)

Recherche am 02.02.2017

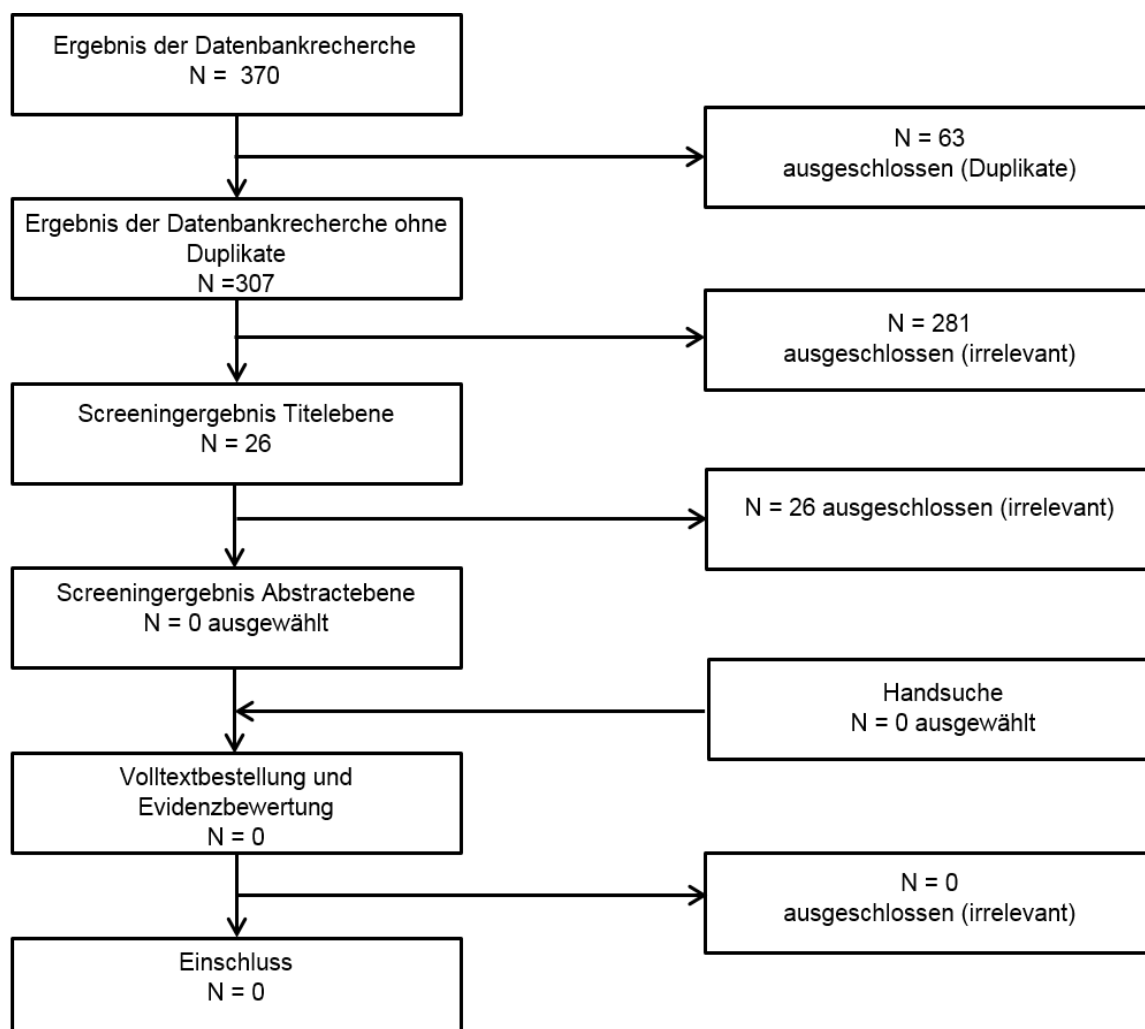
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Nutzen/Risiken	(benefit*[Title/Abstract] OR risk*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract])
AND	antipsychotische Therapie	((antipsychotic*[Title/Abstract]) OR antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR neuroleptic*[Title/Abstract])
AND	höheres Alter	(senior*[Title/Abstract] OR old*[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract])



Krankheitsverlauf im höheren Lebensalter (≥65 Jahre)

Recherche am 02.02.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Krankheitsverlauf	(long-term[Title/Abstract] OR course[Title/Abstract] OR prognosis[Title/Abstract] OR outcome[Title/Abstract])
AND	höheres Alter	(senior*[Title/Abstract] OR old*[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract])



Dieses Thema wurde als Expertenkonsens im Hintergrundtext von Modul 2 bearbeitet.

Modul 4d Rehabilitation

Alle Themen in diesem Kapitel wurden mittels Leitlinienadaptationen und in Rücksprache mit der Projektgruppe der S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien“ bearbeitet.

Modul 5 Versorgungskoordination

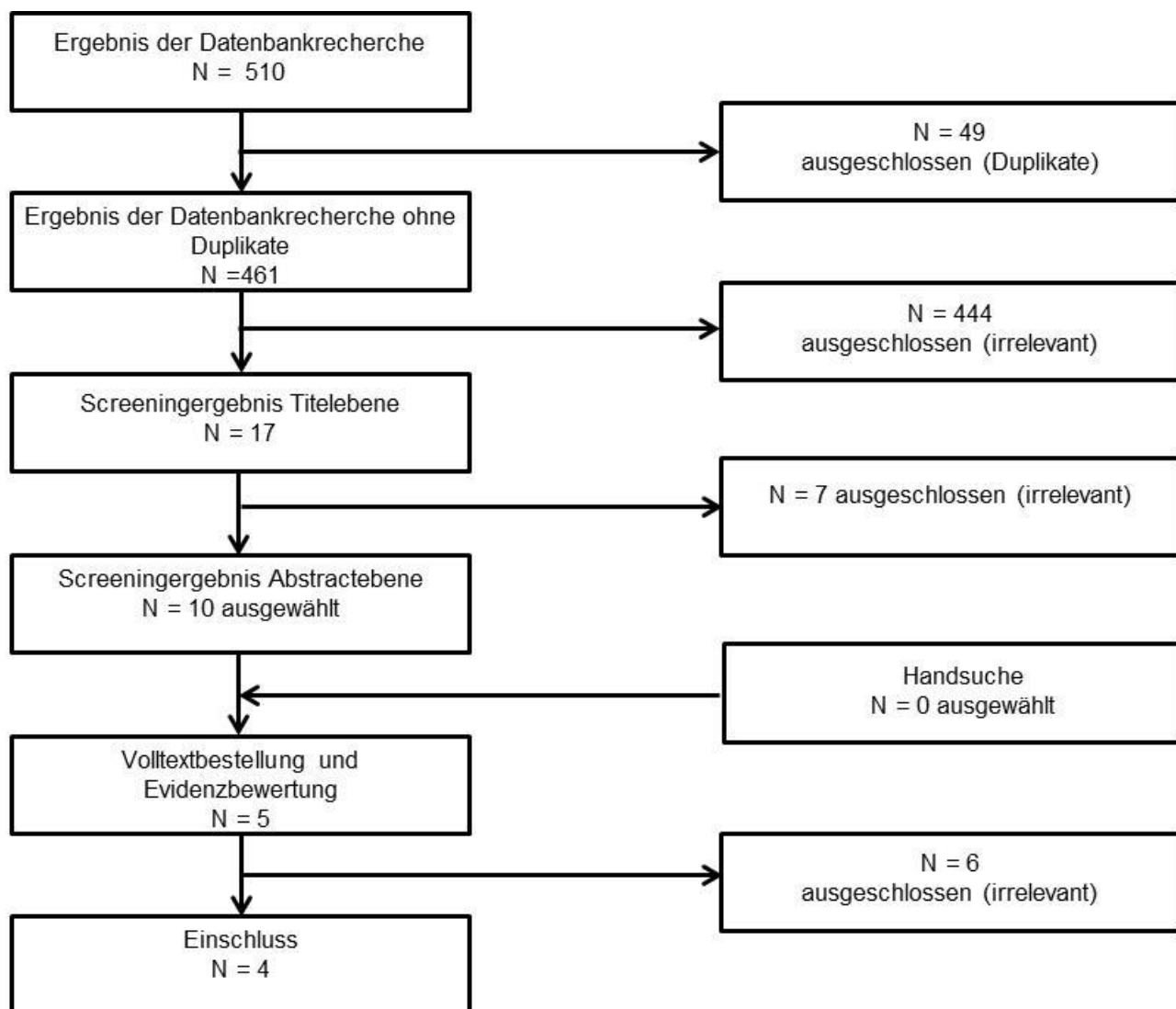
Dieses Kapitel entstand vor allem als klinischer Konsens unter Berücksichtigung einer Suchstrategie aus Modul 3 (Empfehlungen 159 und 160). Einige Themen in diesem Kapitel wurden mittels Leitlinienadaptationen und in Rücksprache mit der Projektgruppe zur Aktualisierung der S3-Leitlinie „Psychosoziale Therapien“ überarbeitet. Für die Empfehlung 152 wurde eine separate Suche in der Cochrane Datenbank durchgeführt oder Literatur aus der vorherigen Version dieser Leitlinie adaptiert.

Modul 6 Kosteneffektivität

Kosten der Schizophrenie in Deutschland

Recherche am 27.03.2017

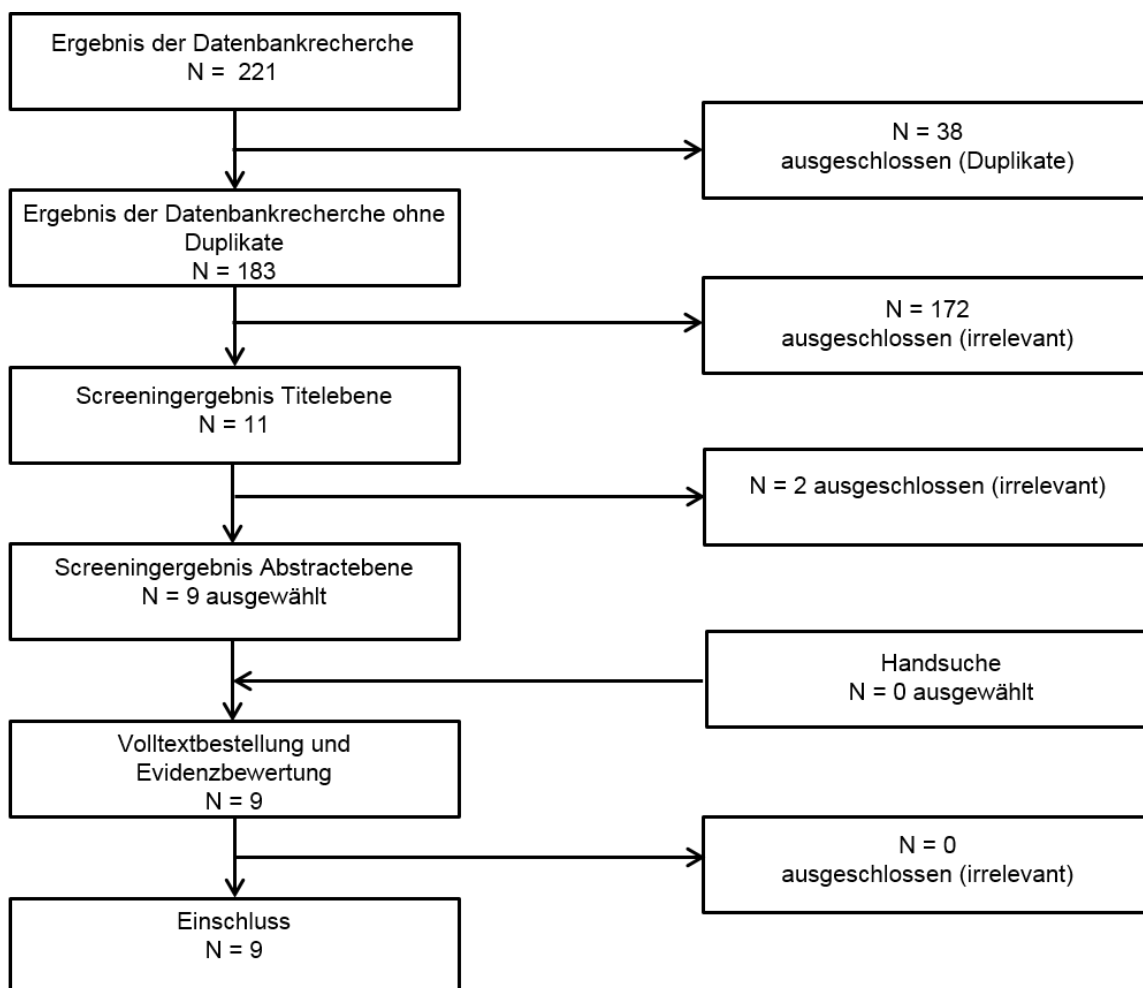
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen OR RCT	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Direkte und indirekte Kosten	((((((((((((pharmacoeconomics[Title/Abstract]) OR pharmaco-economics[Title/Abstract]) OR health economy[Title/Abstract]) OR resource allocation[Title/Abstract]) OR budget allocation[Title/Abstract]) OR service utilization[Title/Abstract]) OR resource consumption[Title/Abstract]) OR productivity loss[Title/Abstract]) OR expenditure[Title/Abstract])) OR (((((((((((((cost of illness[MeSH Terms]) OR direct service costs[MeSH Terms]) OR (costs and cost analysis[MeSH Terms])) OR cost*[Title/Abstract]) OR expenditure*[Title/Abstract]) OR price[Title/Abstract]) OR prices[Title/Abstract]) OR pricing[Title/Abstract]) OR budget[Title/Abstract]) OR financ*[Title/Abstract]) OR funds[Title/Abstract]) OR funding[Title/Abstract]) OR direct cost*[Title/Abstract]) OR incidental cost*[Title/Abstract]) OR indirect cost*[Title/Abstract]))) OR socioeconomic[Title/Abstract]) OR socio-economic[Title/Abstract]
AND	deutsch / Deutschland	german*



Kosteneffektivität der antipsychotischen Therapie

Recherche am 27.03.2017

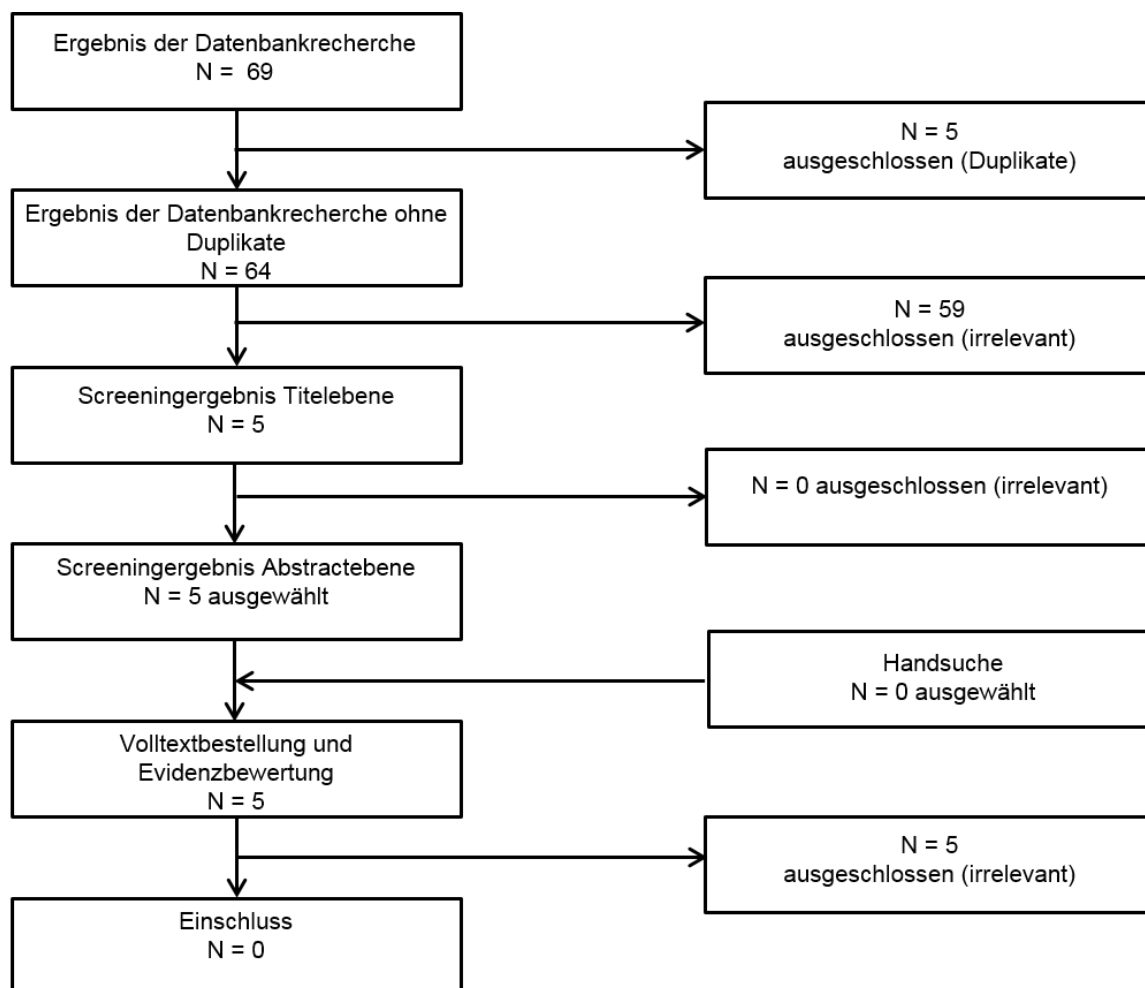
Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Antipsychotische Therapie	((((((antipsychotic*[Title/Abstract]) OR antipsychotic agents[MeSH Terms]) OR neuroleptic*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((agents, major tranquilizing[MeSH Terms]) OR atypical*[Title/Abstract]) OR typical*[Title/Abstract]) OR first generation[Title/Abstract]) OR first-generation[Title/Abstract]) OR second generation[Title/Abstract]) OR second-generation[Title/Abstract]) OR Butyrophenone[Title/Abstract]) OR Diphenylbutylpiperidine[Title/Abstract]) OR DPBP[Title/Abstract]) OR Tricyclics[Title/Abstract]) OR Phenothiazine[Title/Abstract]) OR Thioxanthene[Title/Abstract]) OR Benzamide[Title/Abstract]) OR Benzisoxazole[Title/Abstract])
AND	Kosteneffektivität	((((((((((cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost of illness[MeSH Terms]) OR pharmaco-economic[Title/Abstract]) OR pharmaco-economics[Title/Abstract]) OR (costs and cost analysis[MeSH Terms]))) OR (((((((cost-evaluation[Title/Abstract]) OR cost evaluation[Title/Abstract]) OR cost-analyses[Title/Abstract]) OR cost analyses[Title/Abstract]) OR cost-utility[Title/Abstract]) OR expenditure[Title/Abstract]) OR ((socio-economic[Title/Abstract]) OR socio-economic[Title/Abstract])) OR ((incremental cost-effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR ICER[Title/Abstract])



Kosteneffektivität psychotherapeutischer und psychosozialer Therapien

Recherche am 27.03.2017

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Psychotherapie/ Psycho-soziale Interventionen	(((((((((community mental health care[Title/Abstract]) OR outpatient care[Title/Abstract]) OR rehabilitative care[Title/Abstract]) OR outreach[Title/Abstract]) OR supported employment[Title/Abstract]) OR supported housing[Title/Abstract]) OR sheltered accommodation[Title/Abstract]) OR ((psychotherapy[Title/Abstract] OR "psychotherapy"[MESH]) OR ((psychosocial[Title/Abstract] OR psycho-social[Title/Abstract]) AND (intervention[Title/Abstract] OR program[Title/Abstract] OR programme[Title/Abstract] OR group[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract])))
AND	Kosteneffektivität	((((((((((cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost of illness[MeSH Terms]) OR pharmaco-economic[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomics[Title/Abstract]) OR (costs and cost analysis[MeSH Terms]))) OR ((((((cost-evaluation[Title/Abstract]) OR cost evaluation[Title/Abstract]) OR cost-analyses[Title/Abstract]) OR cost analyses[Title/Abstract]) OR cost-utility[Title/Abstract]) OR expenditure[Title/Abstract]) OR ((socioeconomic[Title/Abstract] OR socio-economic[Title/Abstract])) OR ((incremental cost-effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR ICER[Title/Abstract])



Modul 7 Qualitätsmanagement

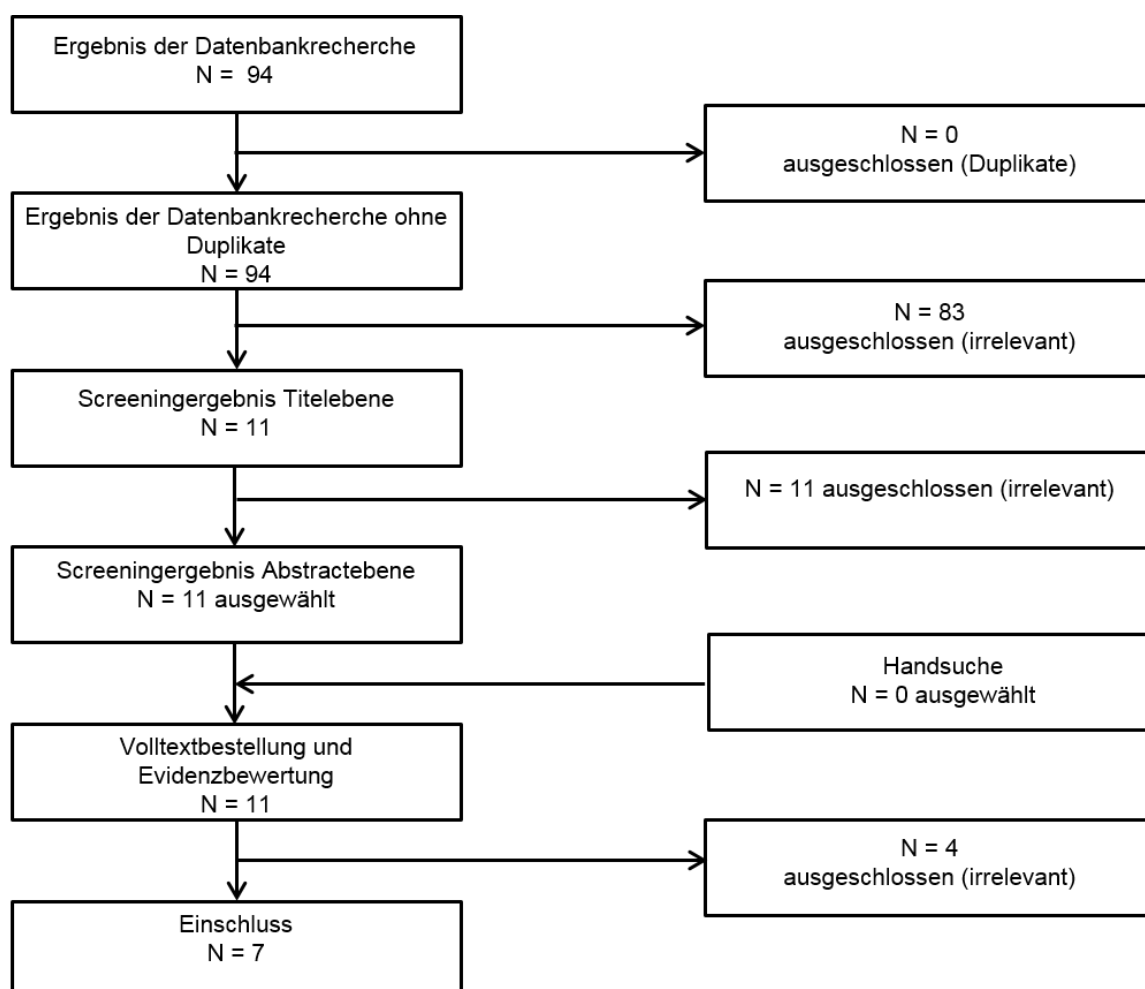
Recherche am 02.05.2017

Operator	Kurzname	Medline Term
	Schizophrenie	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Zeitraum (ab 2003)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Sprache (engl/dt)	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	QM/QS	(quality management[Title/Abstract] OR quality assurance[Title/Abstract] OR qm/qa[Title/Abstract] OR "quality indicator"[Title/Abstract] OR "quality measurement"[Title/Abstract] OR "quality improvement"[Title/Abstract])

Ergänzende Recherche Modul 4a

Nach Rücksprache mit der AWMF (Frau Prof. Kopp) wurde aufgrund der verstrichenen Zeit zwischen den durchgeführten systematischen Literaturrecherchen und den Konsensuskonferenzen eine allgemeine Aktualisierungsrecherche für den Zeitraum bis zur 1. Konsensuskonferenz (25./26. Oktober 2017) durchgeführt.

Operator	Kurzname	Suchterme
	Schizophrenie	schizophrenia
AND	Meta-Analysen	[s. unter Allgemeine Filter]
AND	Intervention	antipsychotic
AND	Zeitraum	From 2016/04/01 to 2017/10/25



Folgende Meta-Analysen wurden hieraus berücksichtigt (teilweise bereits in anderen Suchen gefunden):

- Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Leucht S. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Sep;27(9):835-844.
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-

Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017 Oct 1;174(10):927-942.

- Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, Stenstrøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU, Christensen R. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Mar;56(3):191-202
- Wang Y, Xia J, Helfer B, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 24;11:CD004028.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):385-392.
- Zheng W, Xiang YT, Xiang YQ, Li XB, Ungvari GS, Chiu HF, Correll CU. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Nov;134(5):385-398.
- Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Sep 1;173(9):876-86.

Folgende Meta-Analysen wurden nicht für Empfehlungen verwendet, aber im Hintergrundtext berücksichtigt:

- Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, Adams CE. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 31;7:CD009377
- Ostuzzi G, Bighelli I, So R, Furukawa TA, Barbui C. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res*. 2017 May;183:10-21.
- Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res*. 2016 Oct;176(2-3):220-230.

Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 Jun 15;11(6):e0156208.

Anhang 4 Qualitätschecklisten zur Studienbewertung

Im Folgenden finden sich die Muster der Qualitätschecklisten, nach welchen die in die Leitlinie eingeschlossenen Studien und Übersichtsarbeiten von jeweils mindestens zwei Gutachtern bewertet wurden. Die eingeschlossenen Studien wurden je Empfehlung in Evidenztabelle zusammengefasst. Die Evidenztabelle sind im Evidenzreport dargestellt.

Checkliste für Übersichtsarbeiten Systematische Reviews mit oder ohne Meta-Analyse, Narrative Reviews, etc.)

Publ-Nr.				Diagnostik	Schizophrenie (SZ)	Für Leitlinie relevant:	
Autor				Pharmakotherapie	SZ u. andere Erkr.	Ja nein	
Titel				Andere somatische Therapieverfahren	SZ u. andere Erkr. gepoolt	Gutachter: (Initialen)	
Jahr				Psychotherapie und psychosoziale Interventionen	SZ u. andere Erkr. in separaten Gruppen		
Finanzierungsquelle				Heilmittel (Ergo-, physikalische, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie)	Untersuchte andere Erkr.		
				Rehabilitation			
				Versorgungssystem			
				Gesundheitsökonomie			
				Anderes:			
Bemerkungen:							
Studienhypothese:							
Primäres Outcome:							
Sekundäre(s) Outcome(s):							
Behandlungssetting	stationär	ambulant	teilstationär	hausärztlich	fachärztlich	sonstiges	
Patientencharakteristika	Alter		Stadium		Erkrankungsdauer		

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Dokumenttyp		HTA-Bericht	Meta-Analyse	Syst. Review	Evidenzbasierte Leitlinie	Narrativer Review	Nicht klar zuzuordnen			
Bereich							Ja	Nein	Zum Teil	
Fragestellung		1) Fragestellung ist klar beschrieben (z.B. Überlegenheit/Äquivalenz? Nutzen/Risiko?).								
Indikation/Intervention		2) Indikation und Intervention werden genannt.								
Literaturrecherche		3) Genutzte Datenquellen sind dokumentiert.								
		4) Suchstrategie ist dokumentiert.								
		5) Zeitraum der Recherche ist dokumentiert.								
		6) Ein- und Ausschlusskriterien sind definiert und geeignet.								
Bewertung		7) Validitäts-/Qualitätskriterien sind berücksichtigt.								
		8) Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt.								
		9) Ausgeschlossene Primärstudien mit Ausschlussgründen sind dokumentiert.								
		10) Die wichtigsten Merkmale der eingeschlossenen Primärstudien sind beschrieben (z.B. tabell. Übersicht).								
		11) Datenextraktion ist nachvollziehbar dokumentiert.								
		12) Die Veröffentlichung hat ein Gutachterverfahren (<i>peer-review</i>) durchlaufen.								
Quantitative Informationssynthese		13) Eine adäquate Bias-Analyse ist erfolgt.								
		14) Bei Meta-Analyse: Meta-Analyse-Verfahren ist dokumentiert.								
		15) Heterogenitätstestungen sind erfolgt.								
Qualitative Informationssynthese		16) Sensitivitätsanalysen zum Test der Robustheit der Ergebnisse sind erfolgt.								
		17) Informationssynthese ist nachvollziehbar dokumentiert.								
Ergebnisse		18) Bewertung der Evidenz ist erfolgt.								
Schlussfolgerungen		19) Die wichtigsten Ergebnisse entsprechend der Outcome-Variablen sind tabellarisch dokumentiert.								
		20) Forschungsfrage ist beantwortet.								
		21) Bestehende Evidenz ist in Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt.								
Ökonomische Evaluation (sofern erfolgt)	Methodik	22) Methodische Limitationen der Aussagekraft werden kritisch diskutiert.								
		23) Alle relevanten therapeutischen Alternativen (ggf. inkl. der Option <i>keine</i> Intervention) sind berücksichtigt.								
		24) Perspektive der gesundheitsökon. Bewertung (z.B. Krankenkassen, Gesellschaft, Patienten) ist definiert.								
		25) Alle relevanten Kosten- und Nutzenaspekte sind berücksichtigt.								
	Ergebnisse und Validität	26) Kosten und Nutzen werden in geeigneten Einheiten erfasst.								
		27) Kosten und Nutzen sind auf einen gemeinsamen Zeitpunkt bezogen.								
		28) Eine Inkrementalanalyse (Grenzkosten und Grenznutzen) der Kosten und Konsequenzen ist erfolgt.								
		29) Eine Sensitivitätsanalyse ist erfolgt.								
		30) Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Bewertung sind auf das deutsche Versorgungssystem übertragbar.								

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird eingeschlossen ausgeschlossen | EVIDENZ =

Checkliste für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Publ-Nr.		Diagnostik Pharmakotherapie Andere somatische Therapieverfahren Psychotherapie und psychosoziale Interventionen Heilmittel (Ergo-, physikalische, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie) Rehabilitation Versorgungssystem Gesundheitsökonomie Anderes:	Schizophrenie (SZ) SZ u. andere Erkr. SZ u. andere Erkr. gepoolt SZ u. andere Erkr. in separaten Gruppen Untersuchte andere Erkr.	Für Leitlinie relevant: Ja nein Gutachter: (Initialen)		
Autor						
Titel						
Jahr						
Finanzierungsquelle						
Bemerkungen:						
Studienhypothese:						
Primäres Outcome:						
Sekundäre(s) Outcome(s):						
Bereich			Ja	Nein	Unbek.	
Auswahl Teilnehmer	1) Ein- und Ausschlusskriterien sind ausreichend definiert.					
Literaturrecherche	2) Studienpopulation ist repräsentativ für „Standardnutzer“ der Intervention.					
	3) Interventions- und Kontroll-Gruppe sind zu Baseline vergleichbar (bzgl. soziodemogr./prognost. Faktoren).					
Erkrankungsstatus	4a) Erkrankungsstatus ist valide erfasst.					
	4b) Erkrankungsstatus ist reliabel erfasst.					
Randomisierung	5) Studie ist randomisiert.					
	6) Methodik der Randomisierung beschrieben (z.B. Zufallszahlen, Computergeneriert).					
Allocation concealment	7) Eine der folgenden Methoden wurden genutzt: zentrale Randomisierung, nummerierte oder codierte Flaschen oder Container, Medikation von der Apotheke aufbereitet, seriell-nummerierte blickdichte verschlossene Umschläge.					
Verblindung	8) Person, welche die Intervention erhält, ist verblindet (einfach-blind).					
	9) Person, welche die Intervention durchführt, ist zusätzlich zur Person, welche die Intervention erhält, verblindet (doppel-blind).					
	10) Beschreibung einer adäquaten Doppel-Verblindung (z.B. identical placebo, active placebo) ist erfolgt.					
Intervention	11) Gruppen werden bis auf Intervention gleich behandelt.					
	12) Sichergestellt, dass Probanden nicht zwischen Interventions- und Kontroll-Gruppe wechseln.					
Outcomes	13a) Primäre Outcomes sind reliabel erfasst.					
	13b) Sekundäre Outcomes sind reliabel erfasst.					
	14) Person, welche die Outcomes untersucht, ist verblindet.					
Studienabbrüche,	15) Anzahl und Gründe für Studienabbrüche und Drop-outs werden für jede Gruppe genannt.					

Drop-outs	16)	Intention to Treat-Analyse ist erfolgt.					
Statistische Analyse	17)	Analytische Verfahren sind adäquat und Information zur Durchführung der Analysen ausreichend.					
	18)	Streuungsmaße für die primären Endpunkte werden präsentiert.					
	19)	Eine adäquate Bias-Analyse ist erfolgt.					
Diskussion	20)	Methodische Limitationen der Aussagekraft werden kritisch diskutiert.					
Inhaltliche Ergänzungsfragen							
Patienten-Interventionsgruppe N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)			ggfs. Dosis	Dauer		
Patientencharakteristika	Stadium			Erkrankungsdauer	Alter		
Patienten-Prüfintervention N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)			ggfs. Dosis	Dauer		
Vergleichsintervention Kontrollen N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)			ggfs. Dosis	Dauer		
Evtl. weitere Behandlungsgruppen N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)			ggfs. Dosis	Dauer		
Behandlungsgruppen gematcht	Berücksichtigte Kriterien						
Studiendesign	Anzahl der Behandlungsarme			parallel	crossover		
Studienart	Monozentrisch	Multizentrisch	Studiendurchführbarkeit in den einzelnen Zentren vergleichbar? Ja Nein				
Wichtigste Einschlusskriterien							
Wichtigste Ausschlusskriterien							
Erkrankungsphase							
Behandlungssetting	stationär	ambulant	teilstationär	hausärztlich	fachärztlich	sonstiges	
Beobachtungszeitraum							
Behandlungsziel							
Hauptergebnis							
Relevanz Outcomes							
Relevanz Effektstärken							
Darstellung der Ergebnisse							
Unerwünschte Therapiewirkungen	Berücksichtigt? Ja Nein						

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird eingeschlossen ausgeschlossen | EVIDENZ =

Checkliste für Fall-Kontroll-Studien

Publ-Nr.		Diagnostik Pharmakotherapie Andere somatische Therapieverfahren Psychotherapie und psychosoziale Interventionen Heilmittel (Ergo-, physikalische, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie) Rehabilitation Versorgungssystem Gesundheitsökonomie Anderes:	Schizophrenie (SZ) SZ u. andere Erkr. SZ u. andere Erkr. gepoolt SZ u. andere Erkr. in separaten Gruppen Untersuchte andere Erkr.	Für Leitlinie relevant: Ja nein Gutachter: (Initialen)	
Autor					
Titel					
Jahr					
Finanzierungsquelle					
Bemerkungen:					
Studienhypothese:					
Primäres Outcome:					
Sekundäre(s) Outcome(s):					

Bereich		Ja	Nein	Unbek.
Teilnehmerausw.	1) Definition der Ein- und Ausschlusskriterien ist ausreichend.			
Fälle	2) Definition der Fälle ist adäquat, unabhängige Validierung liegt vor.			
	3) Eingeschlossen sind aufeinanderfolgende oder eine augenscheinlich repräsentative Serie von Fällen.			
Kontrollen	4) Kontrollen entstammen der Allgemeinbevölkerung (<i>weniger streng: Grundgesamtheit, der auch Fälle entstammen</i>).			
	5) Erkrankung/Outcome liegt aktuell und in Vorgeschichte nachweislich nicht vor.			
Vergleichbarkeit	6) Fälle und Kontrollen sind vergleichbar für die wesentlichen demographischen Faktoren.			
	7) Fälle und Kontrollen sind vergleichbar für die zusätzlichen Faktoren.			
Overmatching	8) Hinweis auf Overmatching.			
Erfassung der Exposition	9) Basiert auf Krankenakten (z. B. OP-Akten) oder strukturiertem Interview (blind für Fall-Kontroll-Status).			
	10) Erfassungsmethode ist gleich für Fälle und Kontrollen.			
Non-Response-Rate	11) Non-Response-Raten sind gleich in Fall- und Kontrollgruppe.			
	12) Gründe für Non-Response sind gleich in Fall- und Kontrollgruppe.			
Statistische Analyse	13) Analytische Verfahren sind adäquat und die Informationen zur Durchführung der Analysen sind ausreichend (inkl. Adjustierung für mögliche Confounder).			
	14) Streuungsmaße für die primären Endpunkte werden präsentiert.			
Diskussion	15) Methodische Limitationen der Aussagekraft werden adäquat diskutiert.			

Inhaltliche Ergänzungsfragen						
Patienten-Interventionsgruppe N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)		ggfs. Dosis	Dauer		
Patientencharakteristika	Stadium		Erkrankungsdauer	Alter		
Patienten-Prüfintervention N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)		ggfs. Dosis	Dauer		
Vergleichsintervention Kontrollen N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)		ggfs. Dosis	Dauer		
Evtl. weitere Behandlungsgruppen N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)		ggfs. Dosis	Dauer		
Behandlungsgruppen gematcht	Berücksichtigte Kriterien					
Studiendesign	Anzahl der Behandlungsarme		parallel	crossover		
Studienart	Monozentrisch	Multizentrisch	Studiendurchführbarkeit in den einzelnen Zentren vergleichbar?		Ja	Nein
Wichtigste Einschlusskriterien						
Wichtigste Ausschlusskriterien						
Erkrankungsphase						
Behandlungssetting	stationär	ambulant	teilstationär	hausärztlich	fachärztlich	sonstiges
Beobachtungszeitraum						
Behandlungsziel						
Hauptergebnis						
Relevanz Outcomes						
Relevanz Effektstärken						
Darstellung der Ergebnisse						
Unerwünschte Therapiewirkungen	Berücksichtigt?	Ja	Nein			

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird eingeschlossen ausgeschlossen | EVIDENZ =

Checkliste für Kohortenstudien

Publ-Nr.		Diagnostik Pharmakotherapie Andere somatische Therapieverfahren Psychotherapie und psychosoziale Interventionen Heilmittel (Ergo-, physikalische, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie) Rehabilitation Versorgungssystem Gesundheitsökonomie Anderes:	Schizophrenie (SZ) SZ u. andere Erkr. SZ u. andere Erkr. gepoolt SZ u. andere Erkr. in separaten Gruppen Untersuchte andere Erkr.	Für Leitlinie relevant: Ja nein Gutachter: (Initialen)		
Autor						
Titel						
Jahr						
Finanzierungsquelle						
Bemerkungen:						
Studienhypothese:						
Primäres Outcome:						
Sekundäre(s) Outcome(s):						
Bereich			Ja	Nein	Unbek.	
Auswahl Teilnehmer	1) Ein- und Ausschlusskriterien sind ausreichend definiert.					
Repräsentativität Exponierte / Nichtexponierte	2) Exponierte Gruppe ist repräsentativ oder annähernd repräsentativ für die Grundgesamtheit.					
	3) Nicht-Exponierte stammen aus gleicher Grundgesamtheit wie Exponierte.					
Erfassung d. Exposition	4) Basiert auf sicheren Krankenakten (z. B. OP-Akten) oder strukturiertem Interview.					
Ausgangslage	5) Interessierendes Outcome lag bei Studienbeginn nachgewiesenermaßen nicht vor					
	6) Gruppen und Verteilung der soziodemographischen/prognostischen Faktoren sind ausreichend beschrieben.					
Vergleichbarkeit Exp. / Nicht-Exp.	7) Exponierte und Nicht-Exponierte sind vergleichbar für die wesentlichen demographischen Faktoren.					
	8) Exponierte und Nicht-Exponierte sind vergleichbar für die zusätzlichen Faktoren.					
Gleichzeitigkeit	9) Exponierte und Nicht-Exponierte werden gleichzeitig betrachtet.					
Erfassung Outcome	10) Unabhängige, blinde Erfassung oder Aktenverknüpfung (record linkage, identifiziert z. B. durch ID) ist erfolgt.					
	11) Outcome ist reliabel erfasst.					
Studienabbrüche, Drop outs	12) Follow-up ist komplett für alle Teilnehmer.					
	13) Follow-up ist inkomplett, aber Bias unwahrscheinlich (geringe Anzahl, Follow-up-Rate >..... %, oder genaue Beschreibung zeigt dies).					
	14) Outcomes der Drop-outs werden beschrieben und in Auswertung berücksichtigt.					

Statistische Analyse	15) Analytische Verfahren sind adäquat und die Informationen für die Analysen sind ausreichend (inkl. Adjustierung für mögliche Confounder).			
	16) Streuungsmaße für die primären Endpunkte werden präsentiert.			
	17) Dosis-Wirkungs-Beziehung für Exposition und Outcome wurde untersucht.			
Diskussion	18) Methodische Limitationen der Aussagekraft werden kritisch diskutiert.			

Inhaltliche Ergänzungsfragen

Exponierte Gruppe N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)			ggfs. Dosis	Dauer	
Patientencharakteristika	Stadium			Erkrankungsdauer	Alter	
Nicht exponierte Gruppe N =	Art (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Intervention)			ggfs. Dosis	Dauer	
Gruppen gematcht	Berücksichtigte Kriterien					
Studienart	Prospektiv		Retrospektiv			
Wichtigste Einschlusskriterien						
Wichtigste Ausschlusskriterien						
Erkrankungsphase						
Behandlungssetting	stationär	ambulant	teilstationär	hausärztlich	fachärztlich	sonstiges
Beobachtungszeitraum						
Behandlungsziel						
Hauptergebnis						
Relevanz Outcomes						
Relevanz Effektstärken						
Darstellung der Ergebnisse						
Unerwünschte Therapiewirkungen	Berücksichtigt?	Ja	Nein			

Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird eingeschlossen ausgeschlossen | EVIDENZ =

Anhang 5 Abstimmungsergebnisse aller Empfehlungen und Statements

Empfehlung Nr.	Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzebene	Abstimmung
Empfehlung 1	<p>Die Diagnose Schizophrenie soll anhand operationalisierter Kriterien gestellt werden. International anerkannte diagnostische Definitionen liegen operationalisiert in zwei Diagnosemanualen vor (DSM-5 und ICD- 10). In Deutschland ist in der medizinischen Versorgung die ICD-10 verbindlich.</p> <p>Die Leitsymptome nach ICD-10 für Schizophrenie sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gedankenlautwerden, - eingebung, - entzug, -ausbreitung. 2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen. 3. Kommentierende oder dialogische Stimmen. 4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn). 5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität. 6. Gedankenabreißen oder –einschiebungen in den Gedankenfluss. 7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien, Negativismus oder Stupor. 8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verlächter oder inadäquater Affekt. <p>Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie sind mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der Gruppen 1 – 4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5 - 8. Diese Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger deutlich vorhanden gewesen sein. Bei eindeutiger Gehirnerkrankung, während einer Intoxikation oder während eines Entzuges soll keine Schizophrenie diagnostiziert werden.</p>	KKP		Starker Konsens: 100% (23/23)
Empfehlung 2	<p>Im Rahmen der Anamneseerhebung während der Erstdiagnostik und im Verlauf der Erkrankung sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strukturierter psychopathologischer Befund • Biographische und soziale Anamnese • Substanzmittelanamnese • Somatische Anamnese 	KKP		Starker Konsens: 100% (25/25)

	<ul style="list-style-type: none"> • Familienanamnese • Vorerfahrung in der Behandlung • Präferenzen und Wünsche der betroffenen Person in Bezug auf die möglichen diagnostischen und therapeutischen Optionen • Wunsch/Möglichkeit der Einbeziehung von Angehörigen und anderen Vertrauenspersonen 			
Empfehlung 3	Bei akut aufgetretenen psychotischen Syndromen soll eine substanzinduzierte Genese mittels Drogenscreening ausgeschlossen werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 4	<p>Eine organische Differentialdiagnostik soll bei jeder neu aufgetretenen psychotischen Symptomatik angeboten werden.</p> <p>Folgende Faktoren können klinische Hinweise für eine organische Genese der psychotischen Symptomatik geben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Früher und akuter Beginn • Fokalneurologische Symptome, Bewusstseinsbeeinträchtigung, epileptische Anfälle • Ausgeprägte kognitive Defizite*, subakute (innerhalb von 3 Monaten) Merkfähigkeitsstörungen als führendes Symptom, die nicht mit den für die Schizophrenie bekannten Symptomen vereinbar sind. • Verwirrtheit • Optische Halluzinationen • Psychomotorische Symptome (inkl. Katatonie) • Fluktuierender Verlauf der Erkrankung • Frühe Therapieresistenz • Fluktuierende Psychopathologie • Komorbide Entwicklungsverzögerung/-störung • Fieber, Exsikkose 	KKP		Starker Konsens: 100% (29/29)
Empfehlung 5	Unabhängig von der Krankheitsphase soll Menschen mit einer Schizophrenie neben einer leitliniengerechten pharmakotherapeutischen, psychotherapeutischen und psychosozialen Behandlung auch eine regelmäßige Überwachung der somatischen Gesundheit zur Reduktion der hohen Mortalität angeboten werden.	KKP		Konsens: 93% (28/30)
Empfehlung 6	Klinische Symptome, welche auf die typischen somatischen Komorbiditäten bei Menschen mit einer Schizophrenie hinweisen, sollen durch die Behandler aktiv abgefragt und bei Verdachtsmomenten untersucht und eingeordnet werden. Möglichen Ursachen soll in der Behandlung Rechnung getragen werden	KKP		Starker Konsens: 100% (29/29)
Empfehlung 7	Menschen mit einer Schizophrenie, die hohen Blutdruck, abnorme Lipidwerte, Adipositas, einen Diabetes oder ein Risiko für einen Diabetes haben, Tabak konsumieren (siehe Modul 4c) oder wenig körperlich aktiv sind, soll eine Behandlung entsprechend geltender Empfehlungen (siehe Modul 4a, 4b)	KKP	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, 2014	Starker Konsens: 97% (30/31)

	angeboten werden.			
Empfehlung 8	Im Behandlungsverlauf soll aktiv erfragt werden, ob die im Rahmen der Diagnostik der Ersterkrankung empfohlenen Untersuchungen durchgeführt worden sind, und, falls nicht erfolgt, die Durchführung dieser Untersuchungen angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 97% (30/31)
Empfehlung 9	<p>Bei einer Erstmanifestation der Schizophrenie sollen folgende Untersuchungen angeboten werden:</p> <p>Obligat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung (inkl. Gewicht und Körpergröße, Temperatur, Blutdruck/Puls) • Blutuntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Differentialblutbild ○ Nüchternblutzucker und ggf. HbA1c ○ GPT, Gamma-GT, Kreatinin/eGFR ○ Natrium, Kalium, Calcium ○ BSG/CRP ○ Schilddrüsenparameter (initial TSH) • Drogenscreening im Urin • Strukturelle Bildgebung des Gehirns mit kranialem MRT (mit T1, T2, FLAIR Sequenzen, bei Auffälligkeiten weiterführende Diagnostik mit Kontrastmittel-MRT) <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei nicht Verfügbarkeit oder Kontraindikationen für eine MRT Untersuchung: CCT <p>Fakultativ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Liquorpunktion soll angeboten werden, falls aus klinischer, laborchemischer oder apparativer Diagnostik Hinweise auf eine sekundäre somatische Genese der Symptomatik vorliegen (siehe Hintergrundtext und Empfehlung 4). • Eine testpsychologische Untersuchung in den Bereichen Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, Exekutivfunktionen und soziale Kognition (siehe Tabelle 4) soll sowohl zum Erhalt von Informationen für differentialdiagnostische Entscheidungen, als auch zur Vorbereitung von Entscheidungen über weitere neuropsychologische und psychosoziale Behandlungs- und Rehabilitationsangebote angeboten werden. • Ein EEG soll angeboten werden, falls klinische Hinweise für ein mögliches epileptisches Geschehen oder andere spezifische neurologische Erkrankungen vorliegen (siehe Hintergrundtext). • Im höheren Lebensalter und bei klinischem Verdacht soll eine 	KKP		<p>Konsens: 87% (27/31)</p> <p>Starker Konsens: 100% (31/31) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten</p>

	Abklärung einer dementiellen Erkrankung gemäß der AWMF-Leitlinie „Demenzen“ angeboten werden.			
Empfehlung 10	Bei einem Rezidiv soll geprüft werden, ob die empfohlene Erstdiagnostik (Empfehlung 9) durchgeführt worden ist. Falls nicht erfolgt, soll diese erneut angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (30/30)
Empfehlung 11	Behandlungsziel ist der von Krankheitssymptomen weitgehend freie, zu selbstbestimmter Lebensführung fähige, therapeutische Maßnahmen in Kenntnis von Nutzen und Risiken abwägende Patient. Hierfür sollen ein Gesamtbehandlungsplan unter Partizipation der Betroffenen und aller am Behandlungsprozess Beteiligten erstellt, eine Zusammenarbeit mit Angehörigen und anderen Vertrauenspersonen, die Koordination und Kooperation der Behandlungsinstitutionen etabliert sowie das nicht-professionelle Hilfe- und Selbsthilfesystem einbezogen werden. Alle Behandlungsschritte sollen in diesen Gesamtbehandlungsplan integriert werden sowie individuell und phasenspezifisch im Rahmen einer multiprofessionellen und möglichst wohnortnahen Behandlung abgestimmt werden. Eine Erleichterung des Zugangs zum Hilfesystem für die Betroffenen sowie eine Ressourcenkoordination im psychiatrisch-psychotherapeutischen und allgemeinen Gesundheitswesen ist notwendig.	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006	Starker Konsens: 96% (27/28)
Empfehlung 12	Menschen mit einer Schizophrenie haben ein Recht darauf, in ihren besonderen Bedürfnissen und ihrem individuell unterschiedlichen Hilfebedarf wahrgenommen zu werden, und sollen befähigt und in die Lage versetzt werden, ihre Interessen selbst durchzusetzen, sich zu organisieren sowie ihre Lebensverhältnisse individuell bestimmen zu können (Selbstbefähigung/ Empowerment).	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ 2013 und 2018	Starker Konsens: 100% (30/30)
Empfehlung 13	Qualitätssicherungsmaßnahmen für das multiprofessionelle Team (z.B. anerkannte Fortbildung, Supervision, Intervision, Fallbesprechungen, Teambesprechungen) können die Versorgung von betroffenen Menschen mit einer Schizophrenie verbessern und sollten daher implementiert werden.	KKP		Konsens: 87% (26/30)
Empfehlung 14	Im Rahmen der Informationsvermittlung, aber auch für die Beziehungsgestaltung im gesamten Hilfesystem soll die dialogische Zusammenarbeit zwischen Betroffenen, Angehörigen und anderen Vertrauenspersonen sowie professionell Tätigen angeboten werden. Sie ist eine wesentliche Voraussetzung für eine offene, vertrauensvolle und erfolgreiche Kooperation aller Beteiligten, auf deren Basis gemeinsame Interessen und Behandlungsziele verfolgt werden können. Ergebnisse der dialogischen Zusammenarbeit beschränken sich nicht nur auf die individuelle Therapiebeziehung, sondern haben auch Auswirkungen auf die angemessene Darstellung der Interessen der Patienten und Angehörigen in Öffentlichkeit und Politik, auf die Qualitätsförderung und auf die Fortentwicklung	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ 2013 und 2018	Konsens: 93% (28/30)

	der Versorgungsstrukturen.			
Empfehlung 15	Die Pharmakotherapie soll in ein Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss allgemeiner und spezieller psychotherapeutischer und psychosozialer Maßnahmen und psychiatrischer Behandlungspflege in Abhängigkeit von einer differentiellen Indikation eingebettet sein.	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006	Starker Konsens: 100% (25/25)
Empfehlung 16	Zu Beginn einer Pharmakotherapie soll eine Aufklärung des Patienten über die akuten und langfristigen Wirkungen sowie Nebenwirkungen (Risiko-Nutzen-Evaluation) der Medikamente erfolgen und der Patient soll aktiv in den therapeutischen Entscheidungsprozess (partizipative Entscheidungsfindung/shared decision-making, siehe Modul 3) einbezogen werden. Vor- und Nachteile der Behandlung und mögliche Alternativen sollen in einer verständlichen Sprache mit Erläuterung der Fachbegriffe erfolgen.	KKP	Erweitert nach Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ und AWMF-Leitlinie „Unipolare Depression“ 2015	Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 17	Vor Beginn einer Pharmakotherapie soll eine Labordiagnostik gemäß Tabelle 17 durchgeführt und ein EKG abgeleitet werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.	KKP		Starker Konsens: 96% (26/27)
Empfehlung 18	Die Wahl des geeigneten Antipsychotikums sowie der Applikationsform soll gemeinsam mit der betroffenen Person und dem behandelnden Arzt vorgenommen werden. Hierbei sollen berücksichtigt und erörtert werden: <ul style="list-style-type: none"> • das klinische Zielsyndrom • Vorerfahrungen bzgl. Wirkungen und Nebenwirkungen mit einem oder mehreren Präparat(en) im bisherigen Behandlungsverlauf • Vor- und Nachteile des jeweiligen Präparats • metabolische, motorische, kardiovaskuläre oder hormonelle/sexuelle Nebenwirkungen (siehe Tabelle 9) • Nutzen und Risiken bei Verzicht auf eine Behandlung mit Antipsychotika • Präferenzen des Betroffenen • Geschlechtsspezifische Aspekte, Alter der Patienten und Komorbiditäten Behandlungsvereinbarung und Krisenpässe des Patienten sollen, wenn vorhanden, berücksichtigt werden (siehe auch Modul 4c). Im Verlauf einer Behandlung soll die Risiko-Nutzen-Bewertung kontinuierlich überprüft und bei Änderungen entsprechende Maßnahmen ergriffen werden	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006 und Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014	Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 19	Es gibt keine ausreichende Evidenz, um Unterschiede in der Wirksamkeit oraler, intramuskulärer oder intravenöser Antipsychotika in der Therapie der	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-	Starker Konsens: 100% (25/25)

	<p>akuten Erkrankung zu belegen. Parenterale Anwendung soll nur in besonderen Ausnahmefällen erfolgen.</p> <p>Bei kooperativen Patienten soll die orale Applikationsform als die am wenigsten invasive Maßnahme gewählt werden, da dadurch bei ähnlich guter Wirksamkeit die Patientenautonomie am besten gewährleistet wird, es sei denn, es besteht der Patientenwunsch nach einer anderen Darreichungsform.</p>		Leitlinie „Schizophrenie“ 2006 und Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014	
Empfehlung 20	<p>Therapeutisches Drug Monitoring kann zur Therapieoptimierung bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen, klinischer Non-Response, Verdacht auf Arzneimittelwechselwirkungen und Verdacht auf Nicht-Einnahme angeboten werden. Die Anwendung und die Häufigkeit des therapeutischen Drug Monitorings sollen sich an den zuletzt 2017 aktualisierten Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) orientieren.</p>	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006, Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und AGNP-Leitlinie „Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017	Konsens: 90% (28/31)
Empfehlung 21	<p>Bei Behandlungsresistenz sollte ein Clozapinspiegel von mindestens 350 ng/ml erreicht werden, sofern es keine Probleme in der Verträglichkeit gibt.</p>	B	LoE 2++ (basierend auf 5 Studien, die in der PORT-Leitlinie und der WFSBP-Leitlinie (beide Leitlinien sind jedoch nicht durchgehend systematisch recherchiert) zusammengefasst sind, sowie auf dem unteren Grenzwert des therapeutischen Referenzbereiches für Clozapin).	Starker Konsens: 97% (31/32)
Empfehlung 22	<p>Antipsychotika sollen innerhalb des entsprechenden internationalen Konsenses empfohlenen Dosierungsbereiches so niedrig wie möglich und so hoch wie nötig angeboten werden (niedrigst mögliche Dosierung).</p> <p>Besonders bei Ersterkrankungen soll die Dosis im niedrigen Bereich gewählt werden, da eine höhere Empfindlichkeit für Nebenwirkungen und ein insgesamt besseres Ansprechen auf eine niedrigere Dosierung besteht</p>	A	Adaptation und Anpassung NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults:“ 2014, SIGN-Leitlinie „Management of schizophrenia“ und Meta-Analyse LoE1+ Uchida et al. 2011. Es wird ein Evidenzgrad vergeben, da	Starker Konsens: 96% (24/25)

			in vielen Arbeiten kein Vorteil einer erhöhten Dosierung, wohl aber eine Zunahme der Nebenwirkungen gezeigt worden ist, und da zudem für niedrige Dosierungen eine Patientenpräferenz besteht.	
Empfehlung 23	Eine antipsychotische Pharmakotherapie zur Rezidivprophylaxe sollte im Sinne einer kontinuierlichen Strategie angeboten werden.	B	Adaptation und Anpassung NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults:“ 2014, SIGN-Leitlinie „Management of schizophrenia“, Meta-Analyse LoE1+ DeHert et al. 2014, Meta-Analyse LoE1+ Sampson et al. 2013. Die vorhandenen Daten würden einen Empfehlungsgrad A erlauben, da diese Daten jedoch nur bis zu einem Follow-up von sechs Monaten die entsprechende methodische Qualität haben, wurde hier der Empfehlungsgrad herabgestuft.	Konsens: 80% (16/20) 5 Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes
Empfehlung 24	Bei Stabilität und vorliegenden Gründen gegen die Fortführung einer kontinuierlichen Langzeitmedikation (z.B. mangelnde Akzeptanz) sollte nach schrittweiser Dosisreduktion der Versuch einer begleiteten intermittierenden Therapie mit gezielter Frühintervention bei Auftreten von Prodromen eines drohenden Rezidivs angeboten werden.	KKP		Konsens: 95% (17/18) 5 Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes
Empfehlung 25	Nach der Entscheidung für eine Dosisreduktion der Antipsychotika sollte diese kontrolliert, unter Berücksichtigung der empfohlenen Behandlungsdauer (Empfehlungen 36 und 37) in minimalen Dosisschritten in 6- bis 12-wöchigen Zeitabständen entsprechend der Präferenz des Patienten unter Einbezug von Vertrauenspersonen, einem Gesamtbehandlungsplan, dem bisherigen Behandlungsverlauf und der Verträglichkeit der bestehenden antipsychotischen Medikation angeboten werden.	KKP		Konsens: 93% (26/28)

Empfehlung 26	Die Reduktion und ggf. das Absetzen der Antipsychotika in allen Stadien der Erkrankung kann im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Patient und behandelndem Arzt angeboten werden, sofern eine ausreichende Stabilität, ausreichend psychosoziale Unterstützung und regelmäßige Verlaufskontrollen der Symptomatik gewährleistet sind und keine Hinweise auf eine Eigen- oder Fremdgefährdung bestehen. In jedem Fall soll über das erhöhte Rezidivrisiko des Absetzens aufgeklärt werden. Vorschläge für die Dosisreduktion und das Absetzen finden sich im Hintergrundtext.	KKP		Starker Konsens: 96% (27/28)
Empfehlung 27	Nach Absetzen der Antipsychotika sollte im Rahmen des Gesamtbehandlungsplans ein kontinuierliches Monitoring klinischer Zeichen und Symptome für ein Rezidiv für mindestens zwei Jahre erfolgen.	KKP	Adaptation und Anpassung NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults.“ 2014	Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 28	Bei einem unzureichenden Behandlungsansprechen trotz ausreichender Behandlungsdauer sollen die Diagnose, psychiatrische und somatische Komorbiditäten, die Adhärenz, der Gebrauch von illegalen Substanzen, das Vorhandensein von belastenden Nebenwirkungen, die effektive Dosierung (inkl. Serumspiegelmessung und Interaktionsprüfung), Umweltfaktoren (z.B. Stress, High Expressed Emotions) und die effektive Behandlungsdauer überprüft werden. Diese sekundären Ursachen für ein unzureichendes Behandlungsansprechen sollen untersucht und ggf. adressiert werden, bevor ein Medikamentenwechsel angeboten wird.	KKP	Adaptiert und erweitert nach AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006	Starker Konsens: 100% (32/32)
Empfehlung 29	Der Response-Status soll nach zwei Wochen (spätestens vier Wochen) mittels einer dafür geeigneten Skala (optimal: PANSS, BPRS; einfacher: CGI) überprüft werden (A). Bei fehlendem Ansprechen (globale klinische Einschätzung unverändert oder schlechter (CGI < 3)) trotz ausreichender Dosierung und nach Ausschluss von sekundären Ursachen soll dem Patienten ein Wechsel auf ein Antipsychotikum mit einem anderem Rezeptorbindungsprofil zum Erreichen einer Response angeboten werden (KKP).	A/KKP	LoE 1+ (Meta-Analyse: Samara et al. 2015. Da die Meta-Analysen nicht direkt den Effekt des Wechsels des Antipsychotikums auf den Verlauf untersucht haben, wird für den zweiten Teil der Empfehlung ein KKP vergeben.	Starker Konsens: 100% (32/32)
Empfehlung 30	Im Falle eines ausreichenden Behandlungsansprechens, aber Problemen mit der Verträglichkeit, kann bereits vorzeitig ein Medikamentenwechsel hin zu einem Präparat mit anderem Nebenwirkungsprofil angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 97% (31/32)
Empfehlung 31	Bei jedem Medikamentenwechsel kann es zu einer Verschlechterung der Symptomatik oder zu vermehrten Nebenwirkungen kommen. Für die antipsychotische Umstellung kann die Cross-Taper- oder die Overlap-and-Taper-Strategie angeboten werden. Die Stop-Start-Strategie kann in Fällen, in denen aufgrund von Nebenwirkungen ein sofortiges Absetzen des Antipsychotikums notwendig ist, angeboten werden. Für die Umstellung der antipsychotischen Therapie sollte eine Orientierung an	KKP		Konsens: 91% (31/34)

	Äquivalenzdosen erfolgen.			
Empfehlung 32	Eine pharmakologische Therapie mit einem Antipsychotikum mit dem Ziel der Reduktion psychotischer Symptome soll als Monotherapie angeboten werden.	A	LoE1++ , basierend auf nahezu allen in den Recherchen identifizierten Meta-Analysen, da, wenn nicht anders vermerkt, nur Studien mit einer antipsychotischen Monotherapie untersucht worden sind. Auch ist das Risiko für Nebenwirkungen in der Regel im Rahmen einer Monotherapie geringer als bei einer Kombinationstherapie.	Konsens: 79% (19/24), Konsens: 85% (29/34) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten
Empfehlung 33	Während der Akutphase soll in angemessenen Abständen eine Überprüfung und Dokumentation des psychopathologischen Befundes erfolgen, so dass eine Eigen- und Fremdgefährdung rechtzeitig erkannt werden kann und eine Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie möglich ist.	KKP	Leitlinienadaption und Erweiterung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006	Starker Konsens: 100% (34/34)
Empfehlung 34	Antipsychotika sollen im Falle einer Ersterkrankung nach Berücksichtigung des jeweiligen Risiko-Nutzen-Profiles zur Reduktion psychotischer Symptome angeboten werden. Die Risiken der Behandlung leiten sich aus den jeweiligen Nebenwirkungsprofilen der angewendeten Antipsychotika ab. Aufgrund geringer Wirksamkeitsunterschiede der einzelnen Präparate und allgemein hohen Ansprechraten bei der Ersterkrankung	A	LoE1+ Meta-Analyse Zhu et al. 2017, LoE1- Meta-Analyse Zhu et al. 2017, LoE1+ Meta-Analyse Zhang et al. 2013, LoE1+ Alvarez-Jimenez et al. 2011, LoE1++ Leucht et al. 2012.	Konsens: 91% (21/23), Konsens: 88% (29/33) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten
Empfehlung 35	Im Falle einer Ersterkrankung sollte eine frühestmögliche antipsychotische Behandlung angeboten werden. Abhängig von Psychopathologie, Behandlungssetting und Präferenzen des Patienten kann vor Initiierung der antipsychotischen Pharmakotherapie bei Ersterkrankung ein Zuwarten von einigen Tagen bis Wochen im Rahmen eines psychosozialen Gesamtkonzepts unter engmaschiger Kontrolle der Psychopathologie angeboten werden.	KKP		Konsens: 79% (19/24), Konsens: 82% (28/34) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten
Empfehlung 36	Menschen mit einer Schizophrenie (Ersterkrankte und Mehrfacherkrankte) soll nach individueller Risiko-Nutzen-Evaluation eine Behandlung mit Antipsychotika zur Rezidivprophylaxe angeboten werden.	A	Meta-Analyse LoE1++ Kishimoto et al. 2013 Meta-Analyse LoE1++ Leucht et al. 2012	Starker Konsens: 79% (22/23), Starker Konsens: 97% (32/33) bei Mitabstimmung der Personen mit

Empfehlung 37	<p>Das Antipsychotikum, welches bereits zu einem guten Therapieansprechen oder einer Remission geführt hat, soll, sofern keine Verträglichkeitsgründe dagegensprechen, für die Rezidivprophylaxe angeboten werden (A).</p> <p>Bei der Auswahl des Antipsychotikums in der Rezidivprophylaxe sollen die Präferenz, die Vorerfahrungen der betroffenen Person sowie das unterschiedliche Nebenwirkungsrisiko im Hinblick auf Spätdyskinesien, Sedierung, kardiale, metabolische, endokrine und andere Effekte beachtet werden (KKP).</p>	A/KKP	<p>Meta-Analyse LoE1++ Kishimoto et al. 2013 Meta-Analyse LoE1++ Leucht et al. 2012</p>	<p>Interessenkonflikten</p> <p>A: Konsens: 82% (19/23), Konsens: 90% (28/31) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten</p> <p>KKP: Konsens: 91% (21/23), Konsens: 90% (29/32) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten</p>
Empfehlung 38	<p>Depotantipsychotika sind wie auch die oralen Antipsychotika wirksam in Hinblick auf die Rezidivprophylaxe ohne relevante Unterschiede in der Wirksamkeit.</p> <p>Depotantipsychotika sind aufgrund ihrer gesicherten Applikation und guten Bioverfügbarkeit eine wirksame Alternative zur oralen Medikation und sollten in der Rezidivprophylaxe als Behandlungsalternative angeboten werden.</p>	B	<p>Adaptation und Anpassung NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults:“ 2014, SIGN-Leitlinie „Management of schizophrenia“ und weitere Literatur, die nicht systematisch gesucht worden ist (siehe Hintergrundtext).</p>	<p>Konsens: 76% (16/21), Konsens: 82% (23/28) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten</p>
Empfehlung 39	<p>Aufgrund nicht ausreichend belegter überlegener Wirksamkeit einzelner Depotantipsychotika untereinander sollte die Auswahl anhand des Nebenwirkungsprofils und des gewünschten Injektionsintervalls vorgenommen werden.</p> <p>Vor Beginn einer Behandlung mit einer Depotform eines Antipsychotikums sollte in einer mindestens mehrwöchigen Behandlungsphase mit der oralen Form des entsprechenden Antipsychotikums dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit sichergestellt worden sein.</p>	KKP		<p>Starker Konsens: 100% (27/27)</p>
Empfehlung 40	<p>Bei prädominanten Negativsymptomen sollte Amisulprid (in niedriger Dosis) oder Olanzapin angeboten werden. Generell sollte auf eine starke Blockade des D2-Rezeptors durch die Wahl entsprechender Präparate oder die Applikation hoher Dosierungen in dieser Indikation verzichtet werden</p>	B	<p>Meta-Analyse LoE1++ Leucht et al. 2009 und Meta-Analyse LoE1+ Zhu et al. 2017, sowie weitere Arbeiten im Hintergrundtext. Insbesondere die Evidenz</p>	<p>Konsens: 95% (20/21), Konsens: 90% (28/31) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten</p>

			für Amisulprid und Olanzapin basiert auf Meta-Analysen von kleineren Studien mit einem erhöhten Verzerrungsrisiko. Vor diesem Hintergrund wurde der Empfehlungsgrad B für die gesamte Empfehlung gewählt.	
Empfehlung 41	Bei unzureichendem Ansprechen auf eine antipsychotische Monotherapie sollte Patienten mit prädominanten Negativsymptomen eine zusätzliche Behandlung mit Antidepressiva angeboten werden.	B	Meta-Analyse LoE1++ Helfer et al. 2016. Da es sich prinzipiell häufig um sekundäre Endpunkte in den Primärstudien handelt, wurde der Empfehlungsgrad B anstelle von A konsentiert.	Konsens: 90% (19/21), Konsens: 90% (28/31) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten
Empfehlung 42	Vor Diagnose einer medikamentösen Behandlungsresistenz soll eine Pseudotherapieresistenz ausgeschlossen werden. Hierbei sollen folgende Merkmale beachtet werden: Adhärenz, Gebrauch von illegalen Substanzen, das Vorhandensein von belastenden Nebenwirkungen, Komorbiditäten (z.B. Trauma), die effektive Dosierung (inkl. Serumspiegelmessung und Interaktionsprüfung) und Umweltfaktoren (z.B. Stress, High Expressed Emotions).	KKP		Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 43	In Fällen einer gesicherten medikamentösen Behandlungsresistenz soll nach Risiko-Nutzen-Evaluation, entsprechender Aufklärung und unter Einhaltung der notwendigen Begleituntersuchungen ein Behandlungsversuch mit Clozapin zur Behandlung der bestehenden psychotischen Symptomatik angeboten werden.	A	Adaptation und Anpassung NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults:“ 2014, SIGN-Leitlinie „Management of schizophrenia“. Meta-Analyse LoE1++ Samara et al. 2016, Meta-Analyse LoE1+ Siskind et al. 2016. Da die Quelleitlinien NICE und SIGN Clozapin für diese Indikation mit hohem Empfehlungsgrad empfehlen, wurde auf eine weitere systematische Literaturrecherche verzichtet. Dennoch	Starker Konsens: 100% (19/19), Starker Konsens: 100% (26/26) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten

			wurden die beiden aktuellsten Meta-Analysen (beide nach Drucklegung von SIGN/NICE erschienen) mit aufgeführt, da hier teilweise sich widersprechende Befunde vorhanden sind (siehe Hintergrundtext).	
Empfehlung 44	Im Falle einer Unverträglichkeit zu Clozapin kann ein Behandlungsversuch mit Olanzapin oder Risperidon* angeboten werden.	KKP	Diese Empfehlung basiert nicht auf einer systematischen Recherche, so dass ein klinischer Konsens hergestellt worden ist. Wesentliche Literatur findet sich im Hintergrundtext.	Starker Konsens: 100% (21/21) Starker Konsens: 100% (27/27) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten
Empfehlung 45	Eine Dosisescalation über den Zulassungsbereich sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung nicht erfolgen.	B	Meta-Analyse LoE1+ Meta-Analyse: Dold et al. 2015.	Mehrheitliche Zustimmung: 75% (15/20) Konsens: 82% (23/28) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten
Empfehlung 46	Bei medikamentöser Behandlungsresistenz soll zunächst eine Behandlung mit einem Antipsychotikum in Monotherapie angeboten werden. (A) Die Kombination aus zwei Antipsychotika kann unter Kontrolle der Nebenwirkungen und Interaktionen angeboten werden, wenn eine Monotherapie mit drei verschiedenen Antipsychotika unter Einschluss von Clozapin kein ausreichendes Ansprechen bewirkt hat. (KKP) Dieses Vorgehen soll dokumentiert und im Falle eines weiteren fehlenden Ansprechens wieder eingestellt werden. (KKP)	A/KKP	Meta-Analyse LoE1++ Galling et al. 2017. Die A Evidenz wurde aus dem Befund abgeleitet, dass die zitierte Meta-Analyse keinen Mehrwert der Kombinationsbehandlung im Vergleich zu einer Monotherapie zeigen konnte, wenn nur methodisch hochwertige Studien eingeschlossen worden sind. Der Großteil der in dieser Meta-Analyse untersuchten Studien hat Menschen mit einer medikamentösen	A: Konsens 95% (18/19) Konsens: 92% (24/26) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten KKP: Starker Konsens 100% (19/19) Starker Konsens: 100% (26/26) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten

			Behandlungsresistenz eingeschlossen, wobei die Definition über die Studien hinweg nicht standardisiert ist.	
Empfehlung 47	Bei medikamentöser Behandlungsresistenz soll eine augmentative Behandlung mit Carbamazepin, Lithium, Lamotrigin oder Valproat zur Verbesserung der Allgemeinsymptome, Positivsymptome, Negativsymptome oder Aggressivität nicht als Regelbehandlung angeboten werden.	A	Meta-Analyse LoE1+ Correll et al. 2017, Meta-Analyse LoE1+ Wang et al. 2016, Meta-Analyse LoE1+ Leucht et al. 2014, Meta-Analyse LoE1- Leucht et al. 2014	Starker Konsens 100% (19/19) Starker Konsens: 96% (25/26) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten
Empfehlung 48	Bei eindeutiger medikamentöser Behandlungsresistenz nach adäquater Therapie in ausreichender Dosis und Zeitdauer, sollte eine EKT zur Augmentierung mit dem Ziel der Verbesserung des klinischen Gesamtzustands angeboten werden.	B	Adaptation SIGN-Leitlinie „Management of schizophrenia“, Meta-Analyse LoE1- Lally et al. 2016, Meta-Analyse LoE1- Tharyan et al. 2005. Die den Meta-Analysen zugrundeliegenden Studien sind prinzipiell alle von geringer methodischer Qualität. Weitere nicht-systematisch gesuchte Literatur siehe Hintergrundtext.	Konsens: 93% (21/23)
Empfehlung 49	Bei medikamentöser Behandlungsresistenz sollte eine niederfrequente rTMS mit 1 Hz, appliziert über dem linken Temporallappen, bei persistierenden akustischen Halluzinationen im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans als Therapieoption angeboten werden.	B	Meta-Analyse LoE1+ Slotema et al. 2014, Meta-Analyse LoE1- He et al. 2017, sowie weitere Literatur im Hintergrundtext.	Konsens: 83% (20/24)
Empfehlung 50	Bei medikamentöser Behandlungsresistenz kann eine hochfrequente rTMS mit 10/20 Hz, appliziert über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, zur Behandlung persistierender Negativsymptome im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplans angeboten werden (0). Die Patienten sollen über die hohe Rate an möglicher Non-Response aufgeklärt	0/KKP	Hochwertige randomisierte-kontrollierte Studie LoE1+ Wobrock et al. 2015, Meta-Analyse LoE1- Shi et al. 2014, sowie weitere Literatur im Hintergrundtext. Auch	0: Konsens: 88% (21/24), KKP: Konsens: 92% (23/25)

	werden (KKP).		wenn die verfügbaren Meta-Analysen einen Mehrwert der rTMS für die Indikation im Vergleich zu einer Sham-Stimulation gezeigt haben, wurde aufgrund der Heterogenität der Daten und des Negativbefundes der größten und einzigen multizentrischen Studie entschieden, den Empfehlungsgrad von B auf 0 abzustufen.	
Empfehlung 51	Bei ausgeprägter Erregung, Angst und innerer Unruhe kann eine zeitlich befristete add-on Behandlung mit Benzodiazepinen (z.B. Lorazepam) nach den geltenden Bestimmungen angeboten werden. Eine langfristige Anwendung von Benzodiazepinen soll nicht erfolgen.	KKP		Starker Konsens: 100% (24/24) Starker Konsens: 100% (33/33) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenkonflikten
Empfehlung 52	Menschen mit einer Schizophrenie, Angehörige und andere Vertrauenspersonen sollen nicht nur über mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeklärt, sondern auch hinsichtlich der auftretenden Symptome informiert und der jeweils gegebenen Therapiemöglichkeiten beraten werden.	KKP	Adaptiert und erweitert nach AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006	Starker Konsens: 96% (23/24)
Empfehlung 53	Antipsychotika-induzierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen sollen aktiv erfragt und dokumentiert werden und bei Verdacht soll eine entsprechende Abklärung und Therapie angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (28/28)
Empfehlung 54	In Abhängigkeit von der Schwere der antipsychotikainduzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen soll nach Risiko-Nutzen-Evaluation eine Dosisreduktion, eine Umstellung auf ein anderes Präparat oder das Absetzen angeboten werden	KKP		Starker Konsens: 100% (28/28)
Empfehlung 55	Zu Beginn der antipsychotischen Behandlung oder spätestens bei dem Auftreten einer antipsychotikainduzierten stärkeren Gewichtszunahme (>7% vom Ausgangsgewicht) sollen psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen (Ernährungsberatung, Psychoedukation, Bewegungsprogramme) zur Prävention einer Gewichtszunahme oder zur Gewichtsreduktion angeboten werden.	A	Diese Grenze wird in der NICE Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 definiert und deckt sich mit der EPA Konsensus-Leitlinie. Weitere Literatur siehe Hintergrundtext. Adaptation und	Starker Konsens: 96% (27/28)

			Erweiterung NICE, so dass auch unter Würdigung der immensen klinischen Bedeutung und der Bedeutung für die Betroffenen ein Evidenzgrad vergeben worden ist. Lifestyle Interventionen werden in der SIGN-Leitlinie „Management of schizophrenia“ 2013 mit einer A Empfehlung empfohlen.	
Empfehlung 56	Bei starker Gewichtszunahme und der Notwendigkeit, die bestehende antipsychotische Medikation fortzuführen, nach Durchführung der genannten psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen (siehe Empfehlung 55 und Hintergrundtext) soll unter Berücksichtigung der Risiken für eine zusätzliche medikamentöse Behandlung ein Behandlungsversuch mit Metformin (erste Wahl) oder Topiramate (zweite Wahl) zur Gewichtsreduktion angeboten werden	A	Für Metformin wurden Empfehlungen der NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und der SIGN-Leitlinie „Management of schizophrenia“ 2013 adaptiert und aufgrund der klinischen Bedeutung in dieser komplexen Situation ein Empfehlungsgrad A vergeben. Weitere ergänzende Literatur hierfür findet sich im Hintergrundtext. Für Topiramate (SIGN-Leitlinie „Management of schizophrenia“ 2013) wurde eine Meta-Analyse per Handrecherche ergänzt und bewertet (Meta-Analyse LoE1-Zehng et al. 2016) und formell müsste hier ein KKP vergeben werden, im Kontext der Gesamtempfehlung wurde jedoch aufgrund der	Konsens: 93% (26/28)

			klinischen Bedeutung der Empfehlungsgrad A beibehalten.	
Empfehlung 57	Betroffene, Angehörige und andere Vertrauenspersonen sowie Betreuer sollen über die erforderlichen Kontrolluntersuchungen informiert werden* (siehe Tabelle 9), und die Durchführung der Kontrolluntersuchungen soll in den Gesamtbehandlungsplan integriert werden. *Dabei sind die Rechtsvorschriften im Zusammenhang mit der Schweigepflicht zu beachten.	KKP		Starker Konsens: 100% (28/28)
Empfehlung 58	Eine qualitativ hochwertige psychotherapeutische Behandlung setzt Möglichkeiten zur Reflexion schwieriger Interaktionssituationen, systematische Planung des Vorgehens im Behandlungsteam und Zeiten für die Bewältigung belastender Erfahrungen voraus. Alle an der Behandlung beteiligten Personen sollen daher ausreichende Zeit und Gelegenheit zur Teilnahme an regelmäßiger Supervision, Intervention und teambasierten Fallbesprechungen haben. Behandlungsinstitutionen sollen dies durch die Bereitstellung von ausreichenden Ressourcen unterstützen.	KKP		Konsens: 79% (23/29)
Empfehlung 59	Menschen mit Schizophrenie soll zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses und Krankheitsverlaufs eine strukturierte Psychoedukation im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes ausreichend lange und möglichst in Gruppen angeboten werden. Angehörige und andere Vertrauenspersonen sollen in die psychoedukative Intervention einbezogen werden.	A	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ 2013 und 2018 und Meta-Analyse LoE1+ Xia et al. 2011.	Starker Konsens: 96% (25/26)
Empfehlung 60	Menschen mit einer ersten psychotischen Episode soll eine spezifische kognitive Verhaltenstherapie zur Besserung der Positiv- und Negativsymptomatik angeboten werden.	A	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und Meta-Analyse LoE1- Meta-Analyse Bird et al. 2010.	Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 61	Menschen mit einer Schizophrenie soll eine KVT angeboten werden.	A	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014. Meta-Analyse LoE1++ Jauhar et al. 2016, Meta-Analyse LoE1++ Wykes et al. 2011 Meta-Analyse LoE1++ Turner et al. 2014.	Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 62	Kognitive Verhaltenstherapie sollte mit einer Sitzungszahl von ≥ 16 Sitzungen angeboten werden. Zur Optimierung der Therapieeffekte und bei komplexeren	B	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and	Starker Konsens: 100% (26/26)

	Therapiezielen sollte eine Sitzungszahl von ≥ 25 Sitzungen angeboten werden.		schizophrenia in adults“ 2014, Meta-Analyse LoE1- Sarin et al. 2011, LoE2+ Lincoln et al. 2016 .	
Empfehlung 63	KVT kann stationär oder ambulant durchgeführt werden. Bei stationärem Beginn sollte eine ambulante Fortsetzung erfolgen.	KKP	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014, Meta-Analyse LoE1- Sarin et al. 2011, LoE2+ Lincoln et al. 2016, indirekte Evidenz.	Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 64	Therapeuten sollten sich an den Prinzipien individualisierter kognitiver Verhaltenstherapie im Einzelsetting sowie an störungsspezifischen Manualen orientieren. Besondere Merkmale der KVT bei Psychosen sind dabei ein nicht-konfrontatives, unterstützendes Beziehungsangebot, „Normalisierung“ von Beschwerden, die Kontinuitätsannahme in Bezug auf die Symptomatik und die Orientierung an den Lebenszielen der Teilnehmer.	B	Abgeleitete Evidenz aus den Wirksamkeitsstudien: Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014. Meta-Analyse LoE1++ Jauhar et al. 2016, Meta-Analyse LoE1++ Wykes et al. 2011, Meta-Analyse LoE1++ Turner et al. 2014.	Starker Konsens: 100% (25/25)
Empfehlung 65	KVT sollte auch dann zur Reduktion der psychotischen Symptomatik angeboten werden, wenn Patienten eine Behandlung mit Antipsychotika ablehnen	B	Hochwertige randomisierte Studie LoE1+ Morrison et al. 2014.	Starker Konsens: 100% (25/25)
Empfehlung 66	Zur Reduktion der Positivsymptomatik sollte/soll das Metakognitive Training angeboten werden.	B	Meta-Analyse LoE1+ Eichner et al. 2016, Meta-Analyse LoE1+ van Oosterhout et al. 2016.	Starker Konsens: 96% (22/23)
Empfehlung 67	Angehörige und anderen Vertrauenspersonen von Menschen mit einer Schizophrenie sind erheblichen emotionalen Belastungen ausgesetzt. Gleichzeitig sind Angehörige und andere Vertrauenspersonen langfristig die wichtigste Quelle der sozialen Unterstützung für die Betroffenen. Sie sollen daher als Mitbetroffene angesehen werden. Sie sollen unter Wahrung der Schweigepflicht Informationen über schizophrene Erkrankungen angeboten bekommen. Der Unterstützungsbedarf soll regelmäßig in Erfahrung gebracht werden. Dem individuellen Bedarf entsprechend sollen sie Unterstützung zur Bewältigung der emotionalen Belastungen angeboten bekommen.	KKP		Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 68	Wenn von den Betroffenen die Einbeziehung der Angehörigen und anderen Vertrauenspersonen in die Behandlung abgelehnt wird, soll dieses respektiert werden. Dennoch sollte den Angehörigen und Vertrauenspersonen die	KKP		Starker Konsens: 96% (26/27)

	Möglichkeit gegeben werden, fremdanamnestic Informationen zu vermitteln und ihren Unterstützungsbedarf zu signalisieren. Auch ohne Zustimmung des Patienten sollten in diesem Fall den Angehörigen und anderen Vertrauenspersonen allgemeine, nicht personenbezogene Informationen unter Wahrung der Schweigepflicht angeboten werden, z.B. durch therapeutisches Personal, welches nicht in die Behandlung des Patienten einbezogen ist, durch Angehörigengruppen, trialogische Gruppen oder Angehörigen-Peers.			
Empfehlung 69	Zur Verbesserung der allgemeinen Symptomatik kann eine Systemische Therapie angeboten werden.	0	Meta-Analyse LoE1- Pinquart et al. 2016 mit hohem Verzerrungsrisiko aufgrund der Quellstudien, sowie positive Nutzungsbewertung vom IQWiG, die jedoch das hohe Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien betont. Aus diesem Grund wurde ein Empfehlungsgrad von 0 anstelle eines B konsentiert.	Konsens: 92% (24/26)
Empfehlung 70	Familien mit Menschen mit ersten psychotischen Episoden soll eine spezifische, auf erste Episoden ausgerichtete psychotherapeutische Familienintervention zur Reduktion der Wiedererkrankungs- und Rehospitalisierungsraten angeboten werden.	A	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und Meta-Analyse LoE1- Meta-Analyse Bird et al. 2010 .	Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 71	Bei akuter Exazerbation oder nach einem Rezidiv soll allen Familien von Menschen mit Schizophrenie, die mit einem Betroffenen zusammenleben, oder im nahen Kontakt stehen, Familieninterventionen angeboten werden. Diese können in der Akutphase oder später und auch im Krankenhaus begonnen werden.	KKP	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und Meta-Analyse LoE1+ Pharoah et al. 2010.	Konsens: 88% (23/26)
Empfehlung 72	Bei akuter Exazerbation oder nach einem Rezidiv soll die psychotherapeutische Behandlung unter Einbeziehung der Familie oder Vertrauenspersonen/Bezugspersonen stattfinden, wenn Betroffener und Familienmitglieder zusammenleben oder im nahen Kontakt stehen. Diese kann in der Akutphase oder später, auch im Krankenhaus, begonnen werden.	A	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und Meta-Analyse LoE1+ Pharoah et al. 2010.	Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 73	Psychotherapie unter Einbeziehung der Familie sollte folgendermaßen durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl die betroffene Person als auch die Familienmitglieder sollten 	B	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und Meta-Analyse	Starker Konsens: 100% (27/27)

	<p>mit einbezogen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die psychotherapeutische Behandlung sollte zwischen drei Monaten und einem Jahr dauern. • Sie sollte mindestens 10 geplante Sitzungen umfassen. • Die Präferenz der Familie für eine Ein-Familienbehandlung oder eine Mehrfamilien- Gruppenpsychotherapie sollte berücksichtigt werden. • Die Beziehung zwischen dem Angehörigen und der betroffenen Person sollte berücksichtigt werden. • Die Psychotherapie sollte eine spezifische unterstützende, psychoedukative und therapeutische Ausrichtung haben sowie Problemlösetraining oder die Erarbeitung eines Krisenplans beinhalten 		LoE1+ Pharoah et al. 2010. Da nur indirekte Evidenz besteht, wurde ein B anstelle eines A konsentiert.	
Empfehlung 74	Bei Vorliegen relevanter Einschränkungen der sozialen Kompetenzen sowie bei anhaltender Negativsymptomatik soll ein Training Sozialer Fertigkeiten angeboten werden. Es sollte sich über mehrere Monate erstrecken und durch Aufgaben zum Alltagstransfer ergänzt werden.	A	Meta-Analyse LoE1+ Turner et al. 2017, Meta-Analyse LoE1- Almerie et al. 2015.	Konsens: 77% (20/26)
Empfehlung 75	Kognitive Remediation soll bei Menschen mit Schizophrenie mit Beeinträchtigungen der kognitiven Prozesse (Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, Exekutivfunktionen, soziale Kognitionen oder Metakognitionen) zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit und der psychosozialen Funktionsfähigkeit angeboten werden.	A	Meta-Analyse LoE1+ Wykes et al. 2011, Meta-Analyse LoE1- Kurtz et al. 2016, weitere Literatur siehe Hintergrundtext.	Konsens: 92% (24/26)
Empfehlung 76	Kognitive Remediation sollte in Kombination mit anderen psychosozialen und rehabilitativen Behandlungsmethoden angeboten werden.	KKP	Indirekte Evidenz aus Meta-Analyse LoE1+ Wykes et al. 2011	Konsens: 92% (24/26)
Empfehlung 77	Psychodynamisch orientierte Psychotherapie kann zur Verbesserung des globalen Funktionsniveaus angeboten werden.	0	Kohortenstudie LoE2+ Rosenbaum et al. 2012	Starker Konsens: 100% (23/23)
Empfehlung 78	Gesprächspsychotherapie als systematische Form von Psychotherapie ist in Bezug auf die Schizophrenie nicht ausreichend untersucht. Da Gemeinsamkeiten von Gesprächspsychotherapie mit Supportiver Psychotherapie bestehen, kann sie angeboten werden, wenn besser untersuchte Verfahren nicht zur Verfügung stehen oder mit den Präferenzen der Patienten nicht übereinstimmen.	0	Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 79	Ergotherapeutische Interventionen können bei Menschen mit einer Schizophrenie im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes und orientiert an den individuellen Bedürfnissen und Präferenzen des Patienten angeboten werden.	0	Adaptation AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapie bei schweren psychischen Erkrankungen“ 2013/2018. Dort wurde ein Empfehlungsgrad B	Konsens: 92% (24/26)

			vergeben, da in vielen Studien jedoch nicht speziell Menschen mit einer Schizophrenie untersucht worden sind, handelt es sich hier um extrapolierte Evidenz. Es erfolgte die Rücksprache mit der Steuergruppe der zitierten Leitlinie – auch in der neuen Version wird es keine Änderung der Empfehlung und Quellliteratur geben, so dass hier ein Empfehlungsgrad von 0 anstelle eines B vergeben worden ist.	
Empfehlung 80	Musiktherapie, Kunsttherapie bzw. Dramatherapie sollten Menschen mit einer Schizophrenie im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes und gemessen an den individuellen Bedürfnissen und Präferenzen der Betroffenen zur Verbesserung der psychopathologischen Symptomatik angeboten werden	B	Adaptation AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapie bei schweren psychischen Erkrankungen“ 2013/2018.	Konsens: 88% (23/26)
Empfehlung 81	Menschen mit einer Schizophrenie – je nach Beschwerdebild und Neigung sowie unter Berücksichtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit – sollten Bewegungsinterventionen als Teil eines multimodalen Gesamttherapiekonzeptes angeboten werden.	B	Adaptation AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapie bei schweren psychischen Erkrankungen“ 2013/2018. Der Empfehlungsgrad wurde in Bezug auf die Evidenzebene herabgestuft, da die Studienlage nicht einheitlich genug war, um eine starke Empfehlung zu rechtfertigen. Dies trifft auch auf die drei neuen Meta-Analysen zu, die in der AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ nicht mehr berücksichtigt worden waren.	Starker Konsens: 100% (23/23)

Empfehlung 82	Sportinterventionen (v.a. aerobes Ausdauertraining, Yoga) sollten unter Berücksichtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (24/24)
Empfehlung 83	Die Symptome der häufigen komorbiden psychischen Störungen bei Menschen mit einer Schizophrenie sollen aktiv erfragt werden. Bei Vorliegen der diagnostischen Kriterien und ggf. weiterer erforderlicher Abklärung einer solchen Komorbidität soll eine entsprechende leitliniengerechte Behandlung angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 96% (27/28)
Empfehlung 84	Präventionsmaßnahmen gegen aggressives Verhalten und nachfolgende Zwangsmaßnahmen sollen durch Behandlungsinstitutionen (z.B. durch ruhige und gastfreundliche Umgebung mit Möglichkeiten des Rückzugs, bedürfnisorientierte Strukturen der Behandlungssettings (siehe Modul 5), Deeskalationsmaßnahmen, offene Tür/Zugang nach Außen) und Behandlungsteams (z.B. durch gelassene Umgangsformen, empathische Gesprächsführung, individuelle Risikoeinschätzung, Mitarbeiterschulungen, Deeskalationsmaßnahmen) implementiert werden	KKP	Adaptiert und erweitert nach NICE-Leitlinie „Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings“ 2015.	Konsens: 90% (26/29)
Empfehlung 85	Menschen mit Schizophrenie soll die Erstellung von Krisenplänen und Behandlungsvereinbarungen zur Vermeidung von Zwangseinweisungen angeboten werden (A). Krisenpässe, Informationen über den bisherigen Erkrankungs- und Therapieverlauf und andere Maßnahmen der Vorsorgeplanung wie beispielsweise Behandlungsvereinbarungen sollen in der Akutsituation berücksichtigt werden (KKP).	A/KKP	Adaptiert und erweitert nach NICE-Leitlinie „Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings“ 2015. Meta-Analyse LoE1+ de Jong et al. 2016. Diese Meta-Analyse wurde per Handrecherche ergänzt und bewertet – es wurde aufgrund der besonderen Bedeutung für die betroffenen Personen ein Evidenzgrad vergeben.	Starker Konsens: 96% (25/26)
Empfehlung 86	Ziel der Behandlung soll eine Beruhigung des Patienten sein, durch die eine Partizipation am weiteren Behandlungsprozess ermöglicht wird. Maßnahmen zur Gefahrenabwehr wie Isolierung, Fixierung oder medikamentöse Sedierung gegen den Willen des Patienten sollen unter Wahrung aller rechtlicher Vorgaben und enger Überwachung erst dann erfolgen, wenn alle Deeskalationsmaßnahmen nicht erfolgreich waren.	KKP	Adaptiert und erweitert nach NICE-Leitlinie „Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings“ 2015.	Starker Konsens: 100% (27/27)
Empfehlung 87	Eine Nachbesprechung von aggressiven Vorfällen und Zwangsmaßnahmen soll in Abhängigkeit vom Befinden des Patienten zeitnah möglichst gemeinsam mit	KKP	Angepasst nach DGPPN-S2-Adaptation	Starker Konsens: 100% (25/25)

	den pflegerischen Bezugspersonen, anderen involvierten Akteuren und den zuständigen Therapeuten angeboten werden. Die Gesprächsinhalte und getroffenen Absprachen sollten in der Patientenakte dokumentiert und in der Behandlungsplanung, auch bei Wiederaufnahmen, berücksichtigt werden. Bei schwerwiegenden Vorfällen sollte eine Patientenrunde durchgeführt werden und Mitpatienten, die durch den Vorfall stark belastet sind, sollen Einzelgespräche angeboten werden. Für das Behandlungsteam sollte zeitnah eine Supervision, präferentiell durch externe Supervisoren, als Reflexionsraum (und) für Lernprozesse angeboten werden.		Leitlinie „Therapeutische Maßnahmen bei aggressivem Verhalten in der Psychiatrie und Psychotherapie“ 2009	
Empfehlung 88	Bei Erregungszuständen sollte nach Scheitern aller nicht-pharmakologischer Behandlungsoptionen zunächst die orale Gabe von Medikamenten angeboten werden. Erst, wenn dies nicht möglich ist, sollte eine parenterale Gabe erfolgen. Eine Alternative ist die Gabe eines inhalativen Antipsychotikums. Es soll die geringste wirksame Dosis angeboten werden und, falls notwendig, schrittweise höher dosiert werden.	B	Angepasst nach Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006 und durch aktuelle Literatur im Hintergrundtext ergänzt.	Konsens: 92% (23/25)
Empfehlung 89	Bei vergleichbarer Wirksamkeit von Lorazepam und Antipsychotika in der Akutbehandlung von Aggression und psychomotorischer Erregung sollte aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils Lorazepam* angeboten werden.	B	Angepasst nach Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006, basierend auf vier Originalarbeiten, *Die Kombination aus Lorazepam intravenös oder Lorazepam sublingual und Clozapin soll vermieden werden.	Konsens: 80% (20/25)
Empfehlung 90	Im Falle des Auftretens einer Schlafstörung bei Menschen mit einer Schizophrenie soll eine Ursachenklärung (z.B. UAWs, OSAS) und falls möglich eine Beseitigung der Ursachen erfolgen.	KKP		Starker Konsens: 100% (23/23)
Empfehlung 91	Benzodiazepine und Z-Substanzen sollen aufgrund des Abhängigkeitspotentials nur zeitlich befristet zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (23/23)
Empfehlung 92	Antipsychotika mit einer sedierenden Komponente können nach Risiko-Nutzen-Evaluation für die Behandlung von Schlafstörungen bei Menschen mit einer Schizophrenie unter Beachtung der allgemeinen Hinweise für Kombinationsbehandlung angeboten werden.	0	Systematisches Review LoE2- Kaskie et al. 2017	Starker Konsens: 100% (23/23)
Empfehlung 93	Antidepressiva mit einer sedierenden Komponente können nach Risiko-Nutzen-Evaluation für die Behandlung von Schlafstörungen bei Menschen mit einer Schizophrenie unter Beachtung der allgemeinen Hinweise für Kombinationsbehandlung angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (23/23)

Empfehlung 94	Bei katatonen Symptomatik oder katatonen Schizophrenie kann als pharmakologische Therapie zeitlich begrenzt Lorazepam (in Kombination mit Antipsychotika, die sich durch ein geringes Risiko für die Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) auszeichnen), angeboten werden.	0	Angepasst nach Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 95% (20/21)
Empfehlung 95	Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) gehört bei der perniziösen Katatonie zu den Therapieoptionen der ersten Wahl und kann bei dieser Indikation angeboten werden. (0) Bei der perniziösen Katatonie soll nach einer erfolglosen Therapie mit einem Antipsychotikum und Lorazepam zeitnah eine EKT durchgeführt werden. (A)	A	Angepasst nach Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006. Meta-Analyse LoE1- Leroy et al. 2017. Auch wenn keine hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien verfügbar sind, handelt es sich um eine absolute Notfallsituation, so dass für den Sonderfall perniziöse Katatonie und Versagen der pharmakologischen Therapie aufgrund der vitalen Indikation ein Empfehlungsgrad A verabschiedet worden ist.	Konsens: 92% (23/25)
Empfehlung 96	Es soll eine kontinuierliche Einschätzung suizidaler Gedanken, Pläne und suizidalen Verhaltens erfolgen. Insbesondere imperative Stimmen, Verfolgungsängste, Fremdbeeinflussungserleben, depressive Symptome und Angstzustände sollen dahingehend überprüft werden, ob sie Auswirkungen auf das Auftreten von Suizidgedanken oder selbstschädigendes Verhalten haben. Auch die Vermeidung von Akathisie und anderen belastenden medikamentösen Nebenwirkungen sowie die Reduktion eines komorbiden Substanzkonsums sollen angestrebt werden.	KKP	Angepasst nach Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 100% (22/22)
Empfehlung 97	Bei Suizidalität soll diese offen und empathisch angesprochen werden. In diesem Rahmen ist auch das Suizidrisiko einzuschätzen. Die Frequenz der Gesprächskontakte soll sich an der verlässlich möglichen Zusage der Terminwahrnehmung seitens der suizidalen Person und der Einschätzung des Suizidrisikos orientieren. Ist auch bei engmaschiger Terminierung die Zusage nicht möglich, soll eine 1:1 Betreuung angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (28/28)
Empfehlung 98	Bei stark und kontinuierlich erhöhter Suizidalität sollte eine Behandlung mit Clozapin nach Risiko-Nutzen Evaluation angeboten werden.	B	Angepasst nach Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006. Da die Evidenzgrundlage auf	Starker Konsens: 100% (21/21)

			einer randomisiert-kontrollierten Studie (Meltzer et al. 2003) basiert, besteht ein relevantes Verzerrungsrisiko, so dass der Empfehlungsgrad von A nach B angepasst worden ist.	
Empfehlung 99	Menschen mit einer Schizophrenie sollten regelmäßig auf das Vorliegen depressiver Symptome untersucht werden. Präferentiell sollte bei Anwendung eines Ratinginstruments die CDSS verwendet werden.	B	Angepasst nach Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006 mit Vergabe eines Empfehlungsgrads aufgrund der klinischen Relevanz. Zusätzlich wurde per Handrecherche eine LoE 1- Publikation ergänzt: Lako et al. 2012. Diese ist im Sinne einer operationalisierten Diagnostik zu verstehen. Die CDSS ist auch eine wesentliche Skala in der größten verfügbaren Meta-Analyse zu dieser Thematik (Helfer et al. 2016), so dass eine Vergabe des Evidenzgrads indirekt mitbegründet werden kann.	Starker Konsens: 100% (28/28)
Empfehlung 100	Bei bestehenden depressiven Symptomen, die nicht durch andere Ursachen wie derzeitige Lebensumstände, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Sedierung oder Negativsymptome erklärt werden können, soll zunächst eine Optimierung der antipsychotischen Medikation angeboten werden mit ggf. Umstellung auf eine Substanz mit höherer antidepressiver Wirkkomponente.	A	Meta-Analyse LoE1++ Leucht et al. 2009 und Meta-Analyse LoE1++ Leucht et al. 2009.	Starker Konsens: 100% (21/21), 7 Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten
Empfehlung 101	Bei Menschen mit einer Schizophrenie, bei denen komorbid (zu teilremitierten psychotischen Symptomen) eine depressive Symptomatik vorliegt, sollte eine dies berücksichtigende psychosespezifische KVT angeboten werden.	B	Meta-Analyse LoE1++ Wykes et al. 2008. Empfehlungsgrad auf B abgestuft aufgrund sekundärer Parameter in der Meta-Analyse, und da	Konsens: 93% (25/27), 1 Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten

			der Effekt in den methodisch hochwertigen Studien nicht mehr signifikant ist.	
Empfehlung 102	Bei persistierenden depressiven Symptomen trotz Optimierung der antipsychotischen Therapie soll, sofern die Kriterien für eine depressive Episode erfüllt sind, eine zusätzliche medikamentöse antidepressive Therapie angeboten werden. Bei der Auswahl der Antidepressiva sollen medikamentöse Interaktionen beachtet und der Patient über die Möglichkeit einer Zunahme der unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeklärt werden.	A	Meta-Analyse Helfer et al. 2016. LoE1++	Starker Konsens: 100% (20/20) 7 Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten
Empfehlung 103	Lithium, Carbamazepin oder Valproinsäure sollte Menschen mit Schizophrenie zur Therapie depressiver Symptomatik nicht angeboten werden.	B	Meta-Analyse Wang et al. 2016, Meta-Analyse LoE1+ Leucht et al. 2014, Meta-Analyse LoE1- Leucht et al. 2015.	Konsens: 95% (19/20) 7 Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten
Empfehlung 104	Leiden Menschen mit einer Schizophrenie an einer komorbiden Angststörung können unter Berücksichtigung der Grunderkrankung und der damit verbundenen Behandlung die für Angsterkrankungen etablierten und evidenzbasierten Therapieoptionen angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (29/29)
Empfehlung 105	Leiden Menschen mit einer Schizophrenie an Zwangssymptomen oder einer Zwangsstörung, kann bei Verdacht auf eine sekundäre Ursache durch die antipsychotische Behandlung eine Dosisreduktion oder ein Wechsel auf ein Präparat mit geringerem Risiko für Zwangssymptome (z.B. Aripiprazol, Risperidon) unter Aufklärung über das Risiko einer Zunahme des psychotischen Erlebens angeboten werden. Alternativ und in Situationen, in denen keine Anpassung der primären antipsychotischen Medikation möglich ist, soll eine Behandlung gemäß der AWMF-Leitlinie „Zwangsstörungen“ erfolgen.	KKP		Starker Konsens: 100% (29/29)
Empfehlung 106	Bei Menschen mit einer Schizophrenie soll gezielt nach Substanz- und Drogenkonsum gefragt und dieser ausführlich exploriert werden. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines zusätzlichen Substanzgebrauchs sollte, wenn möglich, eine toxikologische Untersuchung erfolgen. Bei Menschen mit einer Schizophrenie und komorbider Substanzstörung sollte ein integrativer Therapieansatz gewählt werden, bei dem in einem Setting und durch dasselbe Therapeutenteam angemessene Interventionen für beide Störungen angeboten werden. Wichtig ist eine konstante Betreuungsperson, die ambulant langfristig verfügbar ist und eine niedrigschwellige Zugangsmöglichkeit zum Versorgungssystem darstellt	KKP	Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 100% (30/30)
Empfehlung 107	Menschen mit der Doppeldiagnose Schizophrenie und komorbider Substanzstörung soll eine antipsychotische Behandlung nach individueller	KKP		Starker Konsens: 97% (29/30),

	<p>Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.</p> <p>Präferentiell sollten Präparate mit möglichst wenig anticholinergen und extrapyramidal- motorischen Nebenwirkungen in dieser Population zur Anwendung kommen.</p> <p>Gleichwertig sollen substanzspezifische psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen angeboten werden und psychosoziale Interventionen angeboten werden.</p>			<p>Starker Konsens: 96% (22/23) bei Mitabstimmung von 7 Personen mit Interessenkonflikten</p>
Empfehlung 108	<p>Unter Berücksichtigung von Akuität und Besonderheiten der Schizophrenie soll Menschen mit einer komorbiden Tabakabhängigkeit prinzipiell dieselben psychotherapeutischen und medikamentösen leitliniengerechten Prinzipien zur Reduktion oder Stopp des Nikotinkonsums angeboten werden wie Rauchern ohne zusätzliche psychische Störung..</p>	KKP	<p>Adaptiert nach AWMF-Leitlinien „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ 2015.</p>	<p>Starker Konsens: 97% (28/29),</p> <p>1 Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten</p>
Empfehlung 109	<p>Rauchenden Menschen mit einer stabilen Schizophrenie sollte Bupropion oder Vareniclin unter Beachtung von und nach Aufklärung über mögliche Risiken angeboten werden.</p>	B	<p>Adaptiert nach AWMF-Leitlinien „Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums“ 2015, weitere Literatur siehe Hintergrundtext.</p>	<p>Mehrheitliche Zustimmung: 62% (18/29),</p> <p>1 Enthaltung aufgrund von Interessenkonflikten</p>
Empfehlung 110	<p>Bei Menschen mit einer Schizophrenie und Alkoholabhängigkeit/-mißbrauch sollte die Behandlung für die beiden Störungen integriert in einem Therapieangebot erfolgen. Wenn das nicht möglich ist, sollte eine strukturierte Koordination der Behandlung, z.B. durch ein Case Management, gewährleistet sein.</p>	KKP	<p>Adaptiert AWMF-Leitlinie “Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen” 2016.</p>	<p>Starker Konsens: 100% (26/26)</p>
Empfehlung 111	<p>Bei Menschen mit einer Schizophrenie und komorbider Alkoholkonsumstörung soll eine leitliniengerechte psychotherapeutische/psychosoziale Behandlung für beide Störungen angeboten werden.</p>	A	<p>Adaptiert AWMF-Leitlinie “Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen” 2016. Evidenz aufgewertet nach Konsensfindung und aufgrund der Wirksamkeit dieser Verfahren allgemein bei der Schizophrenie (siehe Modul 4b), weiterführende Literatur siehe</p>	<p>Starker Konsens: 100% (28/28)</p>

			Hintergrundtext.	
Empfehlung 112	Bei Menschen mit einer Schizophrenie und alkoholbezogenen Störungen sollten motivationale Interventionen allein oder in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) angeboten werden.	KKP	Adaptiert AWMF-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" 2016.	Konsens: 83% (24/29)
Empfehlung 113	Bei Menschen mit Schizophrenie und Alkoholabhängigkeit/mißbrauch sollen Psychotherapie bzw. psychosoziale Behandlung mit einer leitliniengerechten Pharmakotherapie für beide Störungen kombiniert werden.	KKP	Adaptiert AWMF-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" 2016.	Starker Konsens: 100% (28/28)
Empfehlung 114	Bei Menschen mit einer Schizophrenie und Cannabismißbrauch/abhängigkeit soll eine Reduktion des Konsums oder Abstinenz zur Reduktion des Risikos von Rezidiven, Reduktion des psychotischen Erlebens und Verbesserung des Funktionsniveaus, und zur Verbesserung der Medikationsadhärenz angestrebt werden.	KKP	Keine systematische Literaturrecherche, daher KKP. Weiterführende Literatur findet sich im Hintergrundtext.	Konsens: 90% (27/30)
Empfehlung 115	Frauen mit einer Schizophrenie im reproduktiven Alter soll Beratung zur Familienplanung, zu Besonderheiten in der Schwangerschaft (insbesondere Medikation), und zu Unterstützungsmaßnahmen angeboten werden	KKP		Starker Konsens: 100% (28/28)
Empfehlung 116	Eine multidisziplinäre Betreuung während und in den Wochen nach der Schwangerschaft durch Professionelle aus der Psychiatrie, Psychotherapie, Gynäkologie, Pädiatrie und ggf. Endokrinologie soll angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (28/28)
Empfehlung 117	Bei schwangeren Frauen mit Schizophrenie sollten die in dieser Leitlinie beschriebenen nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen (präferentiell Olanzapin, Risperidon, Haloperidol, Quetiapin)* angeboten werden. Das Angebot einer Behandlung mit psychotropen Medikamenten in der Schwangerschaft sollte auf Situationen beschränkt sein, bei denen die Folgen der medikamentös unbehandelten Erkrankung die möglichen Gefahren der kindlichen Medikamenten-Exposition überwiegen.	KKP	Adaptiert und erweitert nach AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006, extrapoliert aus den zitierten systematischen Übersichtsarbeiten. *Die hier genannten Medikamente wurden am umfangreichsten untersucht. Im Alltag soll immer die Einzelfallprüfung unter Zuhilfenahme entsprechender Datenbanken, z.B. Embryotox (http://www.embryotox.de/einfuehrung.html), erfolgen.	Starker Konsens: 100% (30/30)
Empfehlung 118	Menstruationszyklus, Schwangerschaft, Postpartalperiode und Menopause	KKP	Adaptiert und erweitert	Starker Konsens: 96%

	führen zu hormonellen Umstellungen, die mit einer Veränderung der klinischen Symptomatik bei Frauen mit Schizophrenie einhergehen und eine Veränderung der Medikation und der Dosis erfordern können. Während dieser Zeit sollte die Entwicklung der klinischen Symptome besonders beobachtet werden.		nach AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	(27/28)
Empfehlung 119	Bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) mit einer Schizophrenie sollen die gleichen Maßnahmen für die allgemeine Pharmakotherapie, für die Dosisfindung, für die Behandlungsfrequenz und Behandlungsdauer, für das Therapeutische Drug Monitoring, für das Wechseln von Antipsychotika, für die Feststellung der medikamentösen Therapieresistenz und für die Überwachung und Behandlung von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen (siehe Modul 4a) angeboten werden. Allerdings sollen wegen einer größeren Sensibilität für Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen die im Text dargestellten Besonderheiten bezüglich der Dosierung, der Umstellung und der Frequenz des Nebenwirkungsmonitorings beachtet werden.	KKP		Konsens: 88% (22/25)
Empfehlung 120	Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) mit einer Schizophrenie soll zur Behandlung von Positivsymptomen nach Risiko-Nutzen-Evaluation und Aufklärung auch der Eltern eine orale antipsychotische Behandlung in Monotherapie angeboten werden (A). Positive Wirksamkeitsnachweise für Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit einer Schizophrenie liegen vor für Aripiprazol, (Haloperidol)*, (Olanzapin)#, Quetiapin, Paliperidon und Risperidon (A). Obwohl nicht alle als wirksam nachgewiesene Medikamente für Kinder und Jugendliche zugelassen sind, sollten diese bei entsprechender Indikation unter Berücksichtigung des jeweiligen Nebenwirkungsspektrums ggf. auch off-label eingesetzt werden (KKP).	A/KKP	Meta-Analyse LoE 1+ Pagsberg et al. 2017 und Meta-Analyse LoE1+ Harvey et al. 2016, auf A extrapoliert, da Befunde vergleichbar zu Erwachsenen sind, wo LoE1++ Meta-Analysen verfügbar sind. Für Lurasidon und Molindon liegen positive Wirksamkeitsnachweise vor, die Substanzen sind aber auf dem deutschen Markt nicht verfügbar. * In der methodisch besten Meta-Analyse wurde Haloperidol nicht untersucht und das hohe Risiko für EPS bedingt, dass es daher nicht als erste Wahl in dieser Population eingesetzt werden soll. # Olanzapin wird aufgrund des hohen Risikos für Gewichtszunahme und	Konsens: 89% (17/19), 7 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

			Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel nicht als erste Wahl bei dieser Population empfohlen.	
Empfehlung 121	<p>Bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre), die eine antipsychotische Behandlung erhalten, soll in Ergänzung zu den Prinzipien bei erwachsenen Patienten eine Kontrolle von Nebenwirkungen unter Beachtung ihrer spezifischen Besonderheiten angeboten werden. Hierzu zählen u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlechts- und altersadaptierte Erfassung von Nebenwirkungen (v.a. motorische Nebenwirkungen) • Würdigung der hohen Sensitivität für motorische Nebenwirkungen • Würdigung von Unterschieden in der objektiven und subjektiven Wahrnehmung von Nebenwirkungen • Einfluss erhöhter Prolaktinspiegel auf die sexuelle Entwicklung • Einfluss der Behandlung auf die Gewichts- und Größenentwicklung mit regelmäßiger Verlaufsbeobachtung dieser beiden wichtigen somatischen Parameter • Erkennen früh auftretender somatischer Komorbiditäten <p>Im Vergleich zu Erwachsenen höherfrequentes Monitoring von möglichen metabolischen Nebenwirkungen</p>	KKP		<p>Starker Konsens: 100% (18/18),</p> <p>7 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten</p>
Empfehlung 122	<p>In Fällen einer gesicherten medikamentösen Behandlungsresistenz sollte nach Risiko-Nutzen-Evaluation, entsprechender Aufklärung auch der Eltern und unter Einhaltung der notwendigen Begleituntersuchungen ein Behandlungsversuch mit Clozapin¹ zur Behandlung der bestehenden psychotischen Symptomatik angeboten werden</p>	B	<p>Diese Empfehlung wurde anhand der Daten bei Erwachsenen extrapoliert und daher im Empfehlungsgrad herabgestuft. Die NICE-Leitlinie „Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People: Recognition and Management“ 2013 empfiehlt ein solches Vorgehen. Die systematische Literatursuche erbrachte drei doppelblinde Studien mit kleiner Fallzahl, die im Hintergrundtext dargestellt sind.</p>	<p>Konsens: 77% (14/18),</p> <p>7 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten</p>
Empfehlung 123	<p>Bei Kindern und Jugendlichen mit einer ersten Episode eine Psychose oder</p>	A	<p>Adaptiert gemäß NICE-Leitlinie „Psychosis and</p>	<p>Starker Konsens: 100% (18/18),</p>

	einer Schizophrenie soll eine KVT angeboten werden.		Schizophrenia in Children and Young People: Recognition and Management“ 2013. Weitere verfügbare Literatur wird im Hintergrundtext diskutiert. Es besteht prinzipiell aufgrund der fehlenden kontrollierten Studien ein LoE2+, aber aufgrund der entsprechenden Studien im Erwachsenenalter (siehe Modul 4b) und der Wirksamkeitsnachweise im Transitionsalter wurde der Empfehlungsgrad von B nach A extrapoliert.	3 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten
Empfehlung 124	Familien mit Kindern oder Jugendlichen mit einer ersten oder mehreren psychotischen Episoden einer Schizophrenie und/oder ihren Angehörigen oder Vertrauenspersonen sollen in den verschiedenen Krankheitsphasen im stationären und ambulanten Setting Familieninterventionen zur Entlastung des Familiensystems und zur Reduktion des Rezidivrisikos angeboten werden.	A	Adaptiert gemäß NICE-Leitlinie „Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People: Recognition and Management“ 2013. Obwohl keine Studien spezifisch für die Altersgruppe < 18 Jahre verfügbar sind, wird ein Empfehlungsgrad A vergeben, da entsprechende Studien für erwachsene Patienten und auch spezifisch für junge Ersterkrankte verfügbar sind (siehe Modul 4b), die Wirksamkeitsnachweise mit LoE1+ zeigen.	Starker Konsens: 96% (23/24)
Empfehlung 125	Nach der Akutphase soll an einer Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen durch Ärzte und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten sowie andere in die Behandlung involvierte Personen eine Vermittlung zwischen den Betroffenen und den verantwortlichen Personen in der Schule oder Ausbildung angeboten werden. Dabei soll sichergestellt werden, dass soweit	KKP	Adaptiert gemäß NICE-Leitlinie „Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People: Recognition and	Starker Konsens: 100% (24/24)

	<p>möglich die schulische/berufliche Ausbildung fortgeführt werden kann und dafür ggf. entsprechende komplementäre Unterstützung zur Verfügung gestellt wird. Unterstützende Programme zur Wiedereingliederung oder dem Auffinden einer Ausbildungs-/Arbeitsstelle sollen den betroffenen Personen angeboten werden.</p> <p>Bei ausgeprägter Negativsymptomatik und/oder persistierender Positivsymptomatik mit starker Beeinträchtigung kann aufgrund der bestehenden Teilhabeproblematik eine spezialisierte Einrichtung notwendig sein. Eine entsprechende Eingliederungshilfe (nach §35a SGB VIII) ist ggfs. entsprechend anzuregen.</p> <p>Die sozialen und schulischen/beruflichen Aktivitäten sollen regelmäßig beobachtet und in den Gesamtbehandlungsplan integriert werden.</p>		Management“ 2013.	
Empfehlung 126	Bei perniziöser Katatonie nach einer erfolglosen Therapie mit einem Antipsychotikum und Lorazepam oder eindeutiger medikamentöser Behandlungsresistenz nach adäquater Therapie in ausreichender Dosis und Zeitdauer und nach Ausschöpfung aller pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapieoptionen soll die Indikationsstellung für eine EKT nur im multidisziplinären Team unter Einbeziehung eines Erwachsenenpsychiaters erfolgen.	KKP		Konsens: 88% (21/24)
Empfehlung 127	Bei der Erstmanifestation paranoid-halluzinatorischer Symptomatik im höheren Lebensalter sollen zum Ausschluss einer organischen Ursache die in Modul 2 empfohlenen Untersuchungen angeboten werden. Im höheren Lebensalter soll dabei insbesondere auf delirante Syndrome, komorbide internistische Erkrankungen und auf in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der Symptomatik stehende, neu angesetzte oder abgesetzte medikamentöse Behandlungen geachtet werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (29/29)
Empfehlung 128	Menschen mit einer Schizophrenie im höheren Lebensalter (> 65 Jahre) sollte zur Behandlung von Positivsymptomen eine antipsychotische Behandlung in Monotherapie mit geringeren Dosierungen als jüngeren Patienten angeboten werden, da diese Personen eine höhere Sensibilität für Nebenwirkungen haben.	B	Adaptation AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006 und Aufwertung des Empfehlungsgrads von C nach B. Weitere Literatur findet sich im Hintergrundtext.	Starker Konsens: 100% (29/29)
Empfehlung 129	Bei Menschen mit einer Schizophrenie im höheren Lebensalter (> 65 Jahre) sollen die gleichen psychotherapeutischen und psychosozialen Therapien wie bei jüngeren Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Besonderheiten des Alters angeboten werden.	A	Extrapoliert, da die entsprechenden Studien, die zu einer A Empfehlung in jüngeren Populationen geführt haben, nur selten Menschen > 65 Jahren eingeschlossen hatten. Nach Diskussion in der Leitliniengruppe wurde	Starker Konsens: 100% (29/29)

			trotzdem an einem Empfehlungsgrad A festgehalten, da die Prinzipien der Behandlung im höheren Lebensalter vergleichbar mit denen in der Altersspanne 18 bis 65 Jahre sind (hier sind umfangreiche Studien verfügbar, siehe Module 4a und 4b).	
Empfehlung 130	Vor Eindosierung eines Antipsychotikums bei Menschen mit einer Schizophrenie im höheren Lebensalter sollen das altersspezifisch akzentuierte Nebenwirkungsprofil und mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten überprüft werden. Eine vor Beginn der Behandlung bestehende Polypharmazie soll so weit wie möglich reduziert werden, um das Risiko für medikamentöse Interaktionen zu reduzieren.	KKP		Starker Konsens: 97% (29/30)
Empfehlung 131	Bei langjähriger Behandlung mit Antipsychotika sollten ältere Menschen gezielt auf das Vorliegen von Spätdyskinesien (sog. tardiven Dyskinesien) untersucht werden. Neben einer genauen diagnostischen Einordnung der Dyskinesien sollen dabei funktionale Auswirkungen und das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen erfasst werden. Die Behandlung der tardiven Dyskinesien soll anhand der in Modul 4a formulierten Empfehlungen erfolgen	KKP		Konsens: 93% (28/30)
Empfehlung 132	Menschen mit einer ersten Episode einer Schizophrenie sollen möglichst frühzeitig erkannt werden. Die Dauer der unbehandelten Psychose (DUP) soll so kurz wie möglich gestaltet werden. Im Einzelnen sollen folgende Interventionen in einer multiprofessionellen Behandlung für Ersterkrankte angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakotherapie gemäß den Empfehlungen für Ersterkrankte in Modul 4a • Spezialisierte kognitive Verhaltenstherapie und Familieninterventionen für Ersterkrankte gemäß Modul 4b • Psychosoziale Interventionen zur Integration auf dem ersten Arbeitsmarkt¹ • Möglichkeit zu niederschweligen Behandlungsangeboten oder aufsuchende Behandlung Verstärkte Zusammenarbeit auf hausärztlicher, fachärztlicher und betriebsärztlicher Versorgungsebene (Modul 5)	A	Adaptiert gemäß NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014. Entsprechende Meta-Analysen ergänzend zur NICE-Leitlinie 2014 wurden bei anderen systematischen Suchen gefunden oder per Handrecherche ergänzt und im Hintergrundtext dargestellt. Da bereits die NICE Adaptation die A-Empfehlung rechtfertigt, wurde die neueste Meta-Analyse LoE1+ Correll et al. 2018 bewertet, um die aktuellsten Daten verfügbar zu haben.	Starker Konsens: 100% (23/23)

			¹ Wirksamkeitsnachweise liegen für Supported Employment and Education nach dem Individual Placement and Support (IPS)-Modell vor.	
Empfehlung 133	<p>Die Evaluation eines erhöhten Risikos für Psychosen anhand eines der gängigen Instrumente (siehe Tabellen im Anhang) sollte folgenden Personen angeboten werden:</p> <p>a) Menschen mit Symptomen, die vereinbar mit den heute gängigen Konzepten der Früherkennung sind, und mit einem dadurch bedingten subjektiven Leidensdruck, die von sich aus professionelle Hilfe aufsuchen.</p> <p>b) Menschen mit einem etablierten Risiko (z.B. positive Familienanamnese) für eine psychotische Erkrankung, die weitere diagnostische Abklärung wünschen.</p> <p>Dabei sollten die etablierten Kriterien, Skalen und Interviews gemäß dem aktuellen wissenschaftlichen Stand verwendet werden.</p> <p>Die Untersuchung soll dabei durch in den diagnostischen Instrumenten geschultes Fachpersonal (Ärzte, Psychologen, Psychotherapeuten oder andere in der Psychiatrie erfahrene Professionelle) erfolgen¹.</p> <p>Ein allgemeines Screening bei Personen, die nicht die zuvor genannten Kriterien erfüllen, soll nicht erfolgen.</p>	KKP	Adaptiert gemäß NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in children and young people“ 2013 und NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014.	Starker Konsens: 100% (31/31)
Empfehlung 134	<p>Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko sollten</p> <ul style="list-style-type: none"> • über ihren aktuellen Zustand mit vertretbarem therapeutischen Optimismus und psychotherapeutischer und psychosozialer Unterstützung bei der Verarbeitung dieses Wissens informiert werden. • nicht mit der vorzeitigen Diagnose einer Schizophrenie belastet und stigmatisiert werden. Es sollte z.B. von einem erhöhten "Risiko einer weiteren Verschlechterung der seelischen Gesundheit" oder dem Risiko „eine psychotische Krise zu entwickeln" gesprochen werden. 	KKP	Adaptiert und angepasst nach AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Konsens: 93% (28/30)
Empfehlung 135	<p>Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko soll ein Screening angeboten werden auf depressive Störungen und den Konsum psychoaktiver Substanzen (insbesondere auf noradrenerg und dopaminerg wirksame Drogen wie Amphetamine, Cannabis, Kokain) Eventuelle Komorbidität mit körperlichen Erkrankungen soll beachtet werden.</p>	KKP		Starker Konsens: 95% (18/19)
Empfehlung 136	<p>Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko soll eine KVT (siehe Modul 4b) zur</p>	A/KKP/KKP	Adaptiert nach	(A): Starker Konsens:

	<p>Reduktion des Risikos eines Übergangs oder zur Verzögerung des Übergangs in eine Psychose angeboten werden (A).</p> <p>Antipsychotika sollen zur Psychoseprävention nicht primär angeboten werden (KKP).</p> <p>In Fällen, in denen KVT nicht ausreichend war und in denen attenuierte psychotische Symptome mit zunehmender Schwere oder kurze psychotische Episoden mit steigender Frequenz auftreten, sollten Antipsychotika der zweiten Generation* in geringer Dosierung nach ausführlicher Risiko-Nutzen-Evaluation vorübergehend zusätzlich zur Symptomreduktion angeboten werden (KKP).</p>		<p>systematischen Review/Meta-Analyse LoE1+ Schmidt et al. 2015). Adaptiert gemäß NICE-Leitlinie „Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People: Recognition and Management“ 2013 und NICE-Leitlinie “Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014.</p>	<p>95% (19/20),</p> <p>(KKP 1): Starker Konsens: 100% (20/20),</p> <p>(KKP 2): Konsens: 85% (17/20)</p>
Empfehlung 137	Menschen mit Schizophrenie sollten Rehabilitationsangebote erhalten, wenn sie dies wünschen und dies für ihre Rehabilitation notwendig erscheint.	KKP		Starker Konsens: 100% (32/32)
Empfehlung 138	Für Menschen mit Schizophrenie sollen die pharmakotherapeutische, psychotherapeutische und psychosoziale Behandlung auch in der Phase der Rehabilitationsbehandlung als Basistherapien zur Symptomreduktion und Rezidivprophylaxe angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 139	Die Wirksamkeit von Ansätzen nach den Prinzipien von Supported Employment kann durch begleitende Kognitive Remediation erhöht werden. Diese sollten deshalb in Abhängigkeit des individuellen Bedarfs Anwendung finden.	B	Meta-Analyse: LoE 1- Suijkerbuijk et al. 2017 und Meta-Analyse LoE1+ Chan et al. 2015.	Starker Konsens: 100% (29/29)
Empfehlung 140	Menschen mit Schizophrenie sollten selbstbestimmt in der Gemeinde wohnen und entsprechend ihrer individuellen Bedarfe und Präferenzen aufsuchend unterstützt werden.	B	Meta-Analyse LoE1+ Stergiopoulos al. 2015 und Meta-Analyse LoE1+ Aubry T et al. 2016.	Starker Konsens: 100% (29/29)
Empfehlung 141	Menschen mit einer Schizophrenie und dem Wunsch nach einer Tätigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt sollen im Rahmen der beruflichen Rehabilitation Programme mit dem Ziel einer raschen Platzierung direkt auf einem Arbeitsplatz des allgemeinen Arbeitsmarktes und notwendiger Unterstützung (Supported Employment) angeboten werden.	A	Meta-Analyse LoE1+ Kinoshita et al. 2013, Meta-Analyse LoE1+ Modini et al. 2016 und Meta-Analyse LoE1+ Suijkerbuijk et al. 2017, weitere Literatur siehe Hintergrundtext.	Starker Konsens: 100% (30/30)

Empfehlung 142	Für Menschen mit Schizophrenie sollten auch Angebote vorgehalten werden, die nach dem Prinzip „erst trainieren - dann platzieren“ vorgehen. Diese sind insbesondere für die Teilgruppe ohne Präferenz für eine sofortige Beschäftigung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt bedeutsam. Ziel ist die Platzierung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt mit Unterstützung.	B	Nicht.-randomisierte, offene, kontrollierte Studie LoE2+ Watzke et al. 2009, LoE2+ offene, kontrollierte Querschnittstudie Holzner et al. 1998 und LoE2+ offene, kontrollierte Querschnittstudie Rüesch et al. 2004.	Starker Konsens: 100% (30/30)
Empfehlung 143	Die berufliche Rehabilitation von Menschen mit Schizophrenie sollte darauf ausgerichtet werden, den Arbeitsplatzverlust zu vermeiden. Dazu bedarf es beim Auftreten psychischer Erkrankungen eines frühzeitigen Einbezuges entsprechender Dienste bzw. Hilfen*.	KKP	Die Darstellung der Dienste und Hilfen findet sich in der Neuauflage der AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ 2018,	Starker Konsens: 100% (30/30)
Empfehlung 144	Das Vorhandensein einer abgeschlossenen Ausbildung ist als Grundlage für die Teilhabe am Arbeitsleben für Menschen mit Schizophrenie von enormer Wichtigkeit. Daher sollten reguläre schulische, akademische, betriebliche und besondere Ausbildungsangebote wohnortnah und mit entsprechenden flankierenden Unterstützungsangeboten zur Verfügung stehen (Supported Education).	KKP		Starker Konsens: 97% (29/30)
Empfehlung 145	Ein niedrigschwelliger Zugang zum Versorgungssystem soll jedem Menschen mit einer Schizophrenie ermöglicht werden. Eine wichtige Komponente des Versorgungssystems ist dabei die Koordination von psychiatrischen und psychotherapeutischen, psychosozialen und allgemeinen medizinischen und rehabilitativen Maßnahmen.	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 100% (23/23)
Empfehlung 146	Ein Zusammenwirken aller am Versorgungssystem Beteiligten mit den Betroffenen soll ein Merkmal der Behandlung der Schizophrenie sein. Alle Hilfeansätze sollten zum Ziel haben, die Betroffenen in soziale Bezüge zu integrieren. Selbsthilfe der Betroffenen wie der Angehörigen oder anderen Vertrauenspersonen sollte gefördert, das Selbstbewusstsein der Betroffenen gestärkt, ihre Wünsche nach Informationen und ihr Einbezug bei Therapieentscheidungen nachdrücklich unterstützt werden	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 100% (23/23)
Empfehlung 147	Eine ambulante fachärztliche Behandlung sollte bei Menschen mit Verdacht auf Schizophrenie zur Diagnostik sowie bei Menschen mit bereits diagnostizierter Schizophrenie zur Behandlung und Koordination der ambulanten und flankierenden Versorgungsangebote in Absprache mit dem Betroffenen erwogen werden.	KKP		Starker Konsens 100% (24/24)
Empfehlung 148	Gemeindepsychiatrische, teambasierte multiprofessionelle ambulante	B	Leitlinienadaptation	Starker Konsens: 100%

	Behandlung in definierten Regionen sollte zur Versorgung von Menschen mit einer Schizophrenie etabliert werden.		(Anpassung Zielgruppe) AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“. Mit der Einschränkung, dass in den Studien heterogene Kollektive, also nicht ausschließlich Menschen mit einer Schizophrenie, untersucht worden sind (daher Anpassung des Empfehlungsgrads von A nach B).	(26/26)
Empfehlung 149	Case Management kann nicht uneingeschränkt für die Routineversorgung aller Patienten empfohlen werden, sollte jedoch nach Prüfung der entsprechenden Voraussetzungen (z.B. geringe Versorgungsdichte von gemeindepsychiatrischen Ansätzen in einer Region und/oder hohe Inanspruchnahme von stationären Behandlungen) gezielt zur Anwendung kommen.	B	Leitlinienadaptation (Anpassung Zielgruppe) AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“. Mit der Einschränkung, dass in den Studien heterogene Kollektive, also nicht ausschließlich Menschen mit einer Schizophrenie, untersucht worden sind. Evidenzebene wurde herabgestuft, da es keine Studien in Deutschland gibt.	Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 150	Ein aufsuchender Ansatz soll v.a. dann zur Verfügung stehen, wenn Behandlungsabbrüche drohen. Insbesondere soll die Möglichkeit der aufsuchenden Behandlung für die Versorgung von wohnungslosen Menschen mit einer Schizophrenie zur Verfügung stehen.	A	Leitlinienadaptation AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“. Mit der Einschränkung, dass in den Studien heterogene Kollektive, also nicht ausschließlich Menschen mit einer Schizophrenie, untersucht worden sind. Allerdings stellen diese Menschen eine	Starker Konsens: 100% (26/26)

			Risikogruppe für Behandlungsabbrüche und Wohnungslosigkeit dar, so dass eine hohe Versorgungsrelevanz angenommen wird.	
Empfehlung 151	Menschen mit chronischen und schweren psychischen Störungen (z.B. Schizophrenie) sollen die Möglichkeit haben, auch über einen längeren Zeitraum und über akute Krankheitsphasen hinausgehend, nachgehend aufsuchend in ihrem gewohnten Lebensumfeld behandelt zu werden	A	Leitlinienadaptation AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“. Mit der Einschränkung, dass in den Studien heterogene Kollektive, also nicht ausschließlich Menschen mit einer Schizophrenie, untersucht worden sind. Hier besteht eine hohe Versorgungsrelevanz und eine deutliche Patientenpräferenz.	Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 152	Eine tagesklinische Akutbehandlung sollte als Alternative zu einer stationären Behandlung angeboten werden, wenn die Voraussetzungen (siehe Hintergrundtext) dafür erfüllt sind.	B	Adaptation und Erweiterung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006. Vergabe Empfehlungsgrad aufgrund der vorhandenen Meta-Analyse (siehe Hintergrundtext) und der Versorgungsrelevanz. Empfehlungsgrad wurde reduziert, da für Menschen mit einer Schizophrenie die Evidenz extrapoliert werden muss. Weitere Literatur, inklusive neuer Meta-Analyse.	Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 153	Bei Patienten, die aufgrund von Ängsten oder in Ermangelung eines tragfähigen Milieus zuhause nicht übernachten können oder wollen, oder bei denen noch keine vollständig ambulante Therapie möglich ist, kann die Behandlung in einer Nachtklinik oder anderen Übergangseinrichtungen bzw. einer Krisenpension angeboten werden.	KKP	Adaptation und Erweiterung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 154	Bei der Notwendigkeit zur Behandlung durch ein multiprofessionelles Team	KKP		Starker Konsens: 96%

	oder notwendiger Intensivierung psychopharmakologischer, psychotherapeutischer und psychosozialer Maßnahmen soll eine Überweisung zu einer Psychiatrischen Institutsambulanz oder einem ambulanten Versorgungsnetz, in welchem je nach personeller Ausstattung auch komplexe Behandlungsprogramme vorgehalten werden können, geprüft werden.			(25/26)
Empfehlung 155	Eine stationäre Behandlung kann einen erheblichen Eingriff in die Lebenskontinuität bedeuten, deswegen sollten Alternativen zur stationären Aufnahme in jedem Fall geprüft werden. Bei Erfordernis stationärer Behandlung sollten, wenn möglich, kurze, geplante Aufenthalte angestrebt werden.	KKP	Adaptation und Erweiterung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 100% (26/26)
Empfehlung 156	Eine stationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden, wenn der Patient der besonderen diagnostischen und therapeutischen Mittel oder des besonderen Schutzes des Krankenhauses wegen akuter Selbst- oder Fremdgefährdung bedarf. Dies kann z.B. der Fall sein bei: <ul style="list-style-type: none"> • Therapieresistenz, • akuter Suizidalität, • ausgeprägten Wahn- oder Angstzuständen, • nicht gewährleisteter Ernährung oder Pflege, • ausgeprägter Antriebshemmung oder Adynamie, • die Remission und Genesung behinderender häuslicher Konstellationen, • die Behandlung komplizierender Begleiterkrankungen, • komplexen Behandlungssituationen, • unklaren somatischen Komorbiditäten, • schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, • bei sonstigen ambulant nicht zu versorgenden Problemen. 	KKP	Adaptation und Erweiterung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006.	Starker Konsens: 96% (25/26)
Empfehlung 157	Im Rahmen einer stationären Behandlung soll eine multiprofessionelle Therapie mit verschiedenen, sowohl konsensbasierten beziehungsfördernden und bedürfnisorientierten als auch evidenzbasierten störungsorientierten Interventionen angeboten werden.	KKP		Starker Konsens: 100% (24/24)
Empfehlung 158	Zur Identifikation von erwachsenen Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko können Früherkennungs- und Frühinterventionsnetzwerke in Kooperation mit weiteren Berufsgruppen und Institutionen wie z.B. Hausärzten, niedergelassenen Fachärzten, Psychologischen Psychotherapeuten, anderen psychiatrischen Kliniken, Behörden und Institutionen im Bildungs- und Ausbildungswesen gebildet werden. Diese Netzwerke sollten auch aufsuchende Dienste umfassen. Bei Jugendlichen können diese aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Zusammenarbeit mit der Erwachsenenpsychiatrie entstehen.	KKP	Adaptation und Anpassung AWMF-Leitlinie „Schizophrenie“ 2006, Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 und Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in	Starker Konsens: 100% (26/26)

			children and young people" 2013.	
Empfehlung 159	Menschen mit einer Schizophrenie kann die Behandlung in einer nach Soteria-Prinzipien und mit Soteria-Elementen in der Regelversorgung geführten Einrichtung unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit dieses Versorgungsmodells angeboten werden.	0	Meta-Analyse LoE1+ Calton et al. 2008 und Meta-Analyse LoE1- MacPherson et al. 2009.	Starker Konsens: 96% (25/26)
Empfehlung 160	Peer-to-Peer Konzepte können Menschen mit einer Schizophrenie mit dem Ziel des Erreichens einer höheren Zuversicht und Recovery angeboten werden. (0) Psychoedukative Ansätze nach dem Peer-to-Peer- Modell können Patienten und Angehörigen und anderen Vertrauenspersonen angeboten werden, um alternative Wege zu ermöglichen, Wissenszuwachs und Krankheitskonzept positiv zu beeinflussen und das Belastungserleben zu reduzieren (KKP).	0/KKP	Meta-Analyse LoE 1- Lloyd-Evans et al. 2014 (es finden sich wenige spezifische Befunde für Schizophrenie), AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen“ 2013/2018 (nicht spezifisch für Schizophrenie).	(0): Starker Konsens: 100% (24/24), (KKP): Konsens: 92% (22/24)
Empfehlung 161	Menschen mit Schizophrenie sollten durch betriebsnahe multiprofessionelle Versorgungsnetze unterstützt und behandelt werden, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung möglicher krankheitsbedingter Defizite und eine kontinuierliche Ausbildungs- und Erwerbsfähigkeit auf dem ersten Arbeitsmarkt zu ermöglichen.	KKP	Adaptiert nach NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management“ 2014 .	Starker Konsens: 100% (25/25)
Empfehlung 162	Eine strukturierte Leitlinienimplementierung sollte durchgeführt werden, da sie das Behandlungsergebnis der Behandlung von Menschen mit Schizophrenie verbessern kann.	KKP	Literatur siehe Hintergrundtext.	Konsens: 93% (26/28)

Statements

Statement Nr	Statement	Evidenzebene	Abstimmung
Statement 1	Menschen mit einer Schizophrenie haben ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen, für Krebserkrankungen, für Lungenerkrankungen, sowie für andere somatische Komorbiditäten.	Kein LoE, Expertenskonsens basierend auf Correll et al. 2017, Vancampfort et al. 2015, Vancampfort et al. 2016, WFSBP-Leitlinie (Hasan et al. 2012).	Starker Konsens: 95% (28/29)
Statement 2	Menschen mit einem rezidivierenden Erkrankungsverlauf, ihre Angerhörige und andere Vertrauenspersonen sollen darüber informiert werden, dass sich das Risiko für ein Rezidiv bei einem Absetzen nach einem Jahr verdoppelt (27% bei Weiterbehandlung, 65% bei Absetzen), und im Verlauf von 3 – 6 Jahren weiterhin erhöht bleibt (22% bei Weiterbehandlung, 63% bei Absetzen)	Meta-Analyse LoE1++ Leucht et al. 2012.	Starker Konsens 95% (19/20) 97% (28/29) bei Mitabstimmung der Personen mit Interessenskonflikten
Statement 3	Die Behandlungsdauer wird durch eine Reihe von Rahmenbedingungen und individuellen Faktoren wie die Schwere der Indexepisode, das Ansprechen auf die Behandlung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die Motivation der Betroffenen, die Familienanamnese, die Erkrankungsschwere, die psychosoziale Situation, die vorhandenen psychotherapeutischen und psychosozialen Behandlungsangebote und die Versorgungssituation insgesamt beeinflusst, die in der individuellen Situation berücksichtigt werden sollen.	Kein LoE, Expertenconsens.	Starker Konsens: 100% (31/31)
Statement 4	Die in empirischen Kostenstudien aus Deutschland berechneten mittleren jährlichen direkten Pro-Kopf-Kosten von Menschen mit Schizophrenie lagen in den Jahren 2001 bis 2008 zwischen ca. 10.454 € und 25.144 €. Diese Kosten umfassen alle psychiatrischen Maßnahmen der stationären, ambulanten und rehabilitativen (sog. komplementären) Versorgungssektoren. Von einem Einfluss der Stichprobencharakteristiken (Schweregrad, Krankheitsdauer usw.) sowie des regional variierenden Ausbaugrades der psychiatrischen Versorgungsnetze auf die Kosten muss ausgegangen werden.	LoE 2+ Karow et al. 2012, König et al. 2010; LoE 2- Salize et al. 2007, Salize et al. 2009.	Starker Konsens: 100% (28/28)
Statement 5	Die überwiegende Mehrzahl der systematischen Reviews und Übersichtsarbeiten von gesundheitsökonomischen Studien der Antipsychotikabehandlung stellt methodische Mängel sowie die Mehrdeutigkeit und fehlende Generalisierbarkeit von Befunden über die Kosteneffektivität von Antipsychotika fest. Insbesondere fehlt der eindeutige Nachweis einer überlegenen Kosteneffektivität von SGAs gegenüber FGAs. Klinische Entscheidungen der Antipsychotikaaanwendung können gegenwärtig nicht mit Evidenz hinsichtlich der Kosteneffektivität begründet oder untermauert werden.	LoE 2- Hamann et al. 2003, Hudson et al. 2003, Basu 2004, Barbui et al. 2005, Hargreaves & Gibson 2005, Haycox 2005, Hanrahan et al. 2006, Achilla & McCrone 2013.	Starker Konsens: 96% (27/28)
Statement 6	Die Behandlung mit Antipsychotika verringert gegenüber einer Nicht-Behandlung die Wiederaufnahmerate	Literatur siehe Hintergrundtext, auch indirekte Evidenz durch	Starker Konsens: 96% (27/28)

		die Reduktion der Anzahl der Hospitalisierungen (siehe Evidenz aus Modul 4a).	
Statement 7	Über die Kosteneffektivität der psychotherapeutischen Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie liegt keine belastbare Evidenz für das deutsche Versorgungssystem vor. Angesichts der hohen direkten Gesamtkosten der Versorgung erscheinen die Zusatzkosten einer psychotherapeutischen Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie bei nachgewiesenem klinischem Bedarf und Wirksamkeit (siehe Modul 4b) vertretbar.	Kein LoE	Konsens: 86% (24/28)
Statement 8	Qualitätsindikatoren zur Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie sind als Instrument des Qualitätsmanagements realisierbar.	Kein LoE, Expertenkonsens basierend auf AQUA 2016, Großimlinghaus et al. 2013, Weinmann & Becker 2009, GBA 2016, Großimlinghaus et al. 2015, Kösters et al. 2017, Großimlinghaus et al. 2017.	Konsens: 81% (21/26)

Anhang 6 Kommentare aus der externen Konsultationsphase und Umgang mit diesen Kommentaren

Im Folgenden erfolgen die Darstellung der Kommentare aus der externen Konsultationsphase und die Darstellung des Umgangs mit diesen Kommentaren. Jeder Kommentar wurde von der Steuergruppe gesichtet, diskutiert und bearbeitet. Bei Unklarheiten erfolgte eine Rücksprache mit den Einsendern der Kommentare. Die Kontaktdaten der einsendenden Personen/Gruppierungen/Unternehmen/Fachgesellschaften liegen der Steuergruppe vor.

Rückmeldung 1:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
Kapitel 6.2.1 S. 108	Hierzu bietet sich die aktuelle Fassung der AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Intervention“ an (152).	Hierzu bietet sich die aktuelle Fassung der AWMF-Leitlinie „Psychosoziale Interventionen Therapien“ an (152).	Bezug auf die Leitlinie „Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“	Wurde korrigiert.
Kapitel 6.10 S. 130	Hierbei dienen spezifische Aktivitäten, Umweltanpassung und Beratung dazu, dem Menschen Handlungsfähigkeit und Selbstständigkeit im Alltag, gesellschaftliche Teilhabe und eine Verbesserung seiner Lebensqualität zu ermöglichen.	Hierbei dienen spezifische Aktivitäten, Umweltanpassung und Beratung dazu, dem Menschen Handlungsfähigkeit und Selbstständigkeit im Alltag, gesellschaftliche Teilhabe und eine Verbesserung seiner Lebensqualität zu ermöglichen.“	Redaktionell	Wurde korrigiert.
Dazugehörige Quelleangabe 562, Literaturverzeichnis S. 275	(DVE) DvdE. Definition 2007 [cited 2018 14.08.2018]. Available from: https://dve.info/ergotherapie/definition .	{DVE} DvdE. Definition 08/2007 [cited 2018 14.08.2018]. Available from: https://dve.info/ergotherapie/definition .	Redaktionell, korrekte Verbandsbezeichnung	Wurde korrigiert.
Kapitel 6.10 S. 131	In der Ergotherapie werden folgende Betätigungsbereiche im	In der Ergotherapie werden folgende Betätigungsbereiche im Leben und Alltag	redaktionell-inhaltlich; Korrektur Eigenname WHO-Klassifikation + ergotherapeutisches Modell	Wurde korrigiert.

	<p>Leben und Alltag unterschieden (u. a. nach der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit (ICF), dem Canadian Occupational Performance Measure (COPM) etc.):</p>	<p>unterschieden (u. a. nach der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF), dem Canadian Model of Occupational Performance Measure (COPM-CMOP) etc.):</p>		
--	--	---	--	--

Rückmeldung 2:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
Seite 124, Absatz 6.7.1	Buchstabendreher bei „Diagnostik“		redaktionell	Wurde korrigiert.
Seite 124, Absatz 6.7.1	Ein „a“ zuviel in „an neuen Behandlungsmethoden		redaktionell	Wurde korrigiert.

Rückmeldung 3:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
		Alle Empfehlungen sollten im Sinn der besseren Lesbarkeit der gesamten Leitlinie vorangestellt werden.		Es wird eine Kurzversion der Leitlinie geben, in der diese Sache umgesetzt sein wird. Auch wurde ein Schnelleinstieg in die Leitlinie ergänzt
S. 28 Empfehlung 9	Bei einer Erstmanifestation der Schizophrenie sollen folgende Untersuchungen angeboten werden: Obligat <ul style="list-style-type: none"> • Eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung (inkl. Gewicht und Körpergröße, Temperatur, Blutdruck/Puls) • Blutuntersuchungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Differentialblutbild ○ Nüchternblutzucker und ggf. HbA1c ○ GPT, Gamma-GT, Creatinin/ eGFR ○ Natrium, Kalium, Calcium ○ BSG/CRP ○ Schilddrüsenparameter (initial TSH) • Drogenscreening im Urin • Uringlukose • Strukturelle Bildgebung des Gehirns mit kraniallem MRT 	Es handelt sich um eine starke Empfehlung ohne ausreichende Evidenz. Mich würde interessieren, warum neben der Blutglukose auch die Glukose im Urin bestimmt werden soll – und warum die kraniale MRT für obligat erklärt wird.	Das Wort obligat sollte gestrichen werden, aus einer „soll“- sollte eine „sollte“-Empfehlung“ gemacht werden.	Diese Empfehlung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz erarbeitet (Federführung: Steuergruppe, Delegierte DEGAM und DGGPP), diskutiert und verabschiedet. Es wurden die Elemente dieser Empfehlung abgestimmt (Konsens, Starker Konsens). Die Konsensuskonferenz hat bewusst eine Trennung zwischen obligat und fakultativ getrennt, auch wenn es keine Evidenz für ein solches Vorgehen gibt (dies wird durch den KKP deutlich). Die Konsensusgruppe konnte eine Übereinkunft erzielen, dass die diagnostischen Schritte bei Erstdiagnostik angeboten werden sollen, um mögliche organische Ursachen auszuschließen. Bereits in der 2006 veröffentlichten Version dieser Leitlinien (Empfehlung (2) GCP) waren wesentliche Elemente dieser Empfehlung abgebildet (sollte, muss). Das cMRT wurde priorisiert, da hierdurch entzündliche Prozesse abbildbar sind (daher die Spezifizierung der Sequenzen), und zudem keine Strahlenbelastung dadurch erfolgt. Die Möglichkeit der Durchführung eines CCTs bei nicht

				<p>Verfügbarkeit eines MRTs findet sich in der Empfehlung.</p> <p>Die Nennung der Uringlucose war in der Form nicht korrekt. Wir bedanken uns für den Hinweis und haben die Uringlucose redaktionell aus der Empfehlung 9 gestrichen. Zuvor haben wir die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Bezug auf Ihre Rückmeldung geprüft (https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisempfehlungen/2017/dus_2017_S2_Praxisempfehlungen_3971961_M%C3%BCller-Wieland_Definition_2_Online-PDF.PDF). Dort wird die Uringlucose nicht genannt (siehe Abbildung 1). Die redaktionell überarbeitete Empfehlung 9 enthält nun Nüchtern-glucose und ggf. HbA1c, was mit den zitierten Praxisempfehlungen im Einklang ist.</p>
S. 30 Empfehlung 10	Bei einem Rezidiv soll geprüft werden, ob die empfohlene Erstdiagnostik (Empfehlung 9) durchgeführt worden ist. Falls nicht erfolgt, soll diese erneut angeboten werden.		Entsprechender Änderungsvorschlag	Siehe Beantwortung des vorherigen Kommentars. Diese Empfehlung wurde mit starkem Konsens (100%, 30/30) verabschiedet.
S. 99 Empfehlung 56	Bei starker Gewichtszunahme und der Notwendigkeit, die bestehende antipsychotische Medikation fortzuführen, nach Durchführung der genannten	Ich habe Probleme mit einer starken Empfehlung bei einem off-label-Einsatz. Die Evidenz für den Nutzen bezweifle ich. Eine mittlere Gewichtsabnahme von 2,75 kg unter Topiramate halte ich nicht für klinisch	Der GoR sollte von „soll“ auf „kann“ abgesenkt werden.	Diese Empfehlung wurde im Konsens (93%, 26/28) mit dem Empfehlungsgrad A aufgrund der vorhandenen Daten verabschiedet. Eine Änderung des Empfehlungsgrads von A nach 0 ist daher nicht möglich. Diese

	<p>psychotherapeutischen und psychosozialen Interventionen (siehe Empfehlung 55 und Hintergrundtext) soll unter Berücksichtigung der Risiken für eine zusätzliche medikamentöse Behandlung ein Behandlungsversuch mit Metformin (erste Wahl) oder Topiramate (zweite Wahl) zur Gewichtsreduktion angeboten werden.</p>	<p>relevant – sie rechtfertigt m.E. nicht die potenziellen UAW dieses Medikamentes.</p>		<p>Empfehlung wurde bewusst so formuliert, dass diese Maßnahme im Sinne eines stufenweisen, risikobasierten Ansatzes erst nach Ausbleiben des therapeutischen Erfolges anderer Maßnahmen (psychotherapeutischer und psychosozialer Maßnahmen, Empfehlung 55) nur in Situationen, in denen ein Wechsel der antipsychotischen Medikation (Empfehlung 54) nicht möglich ist, angeboten werden soll. Auf die off-label Situation wird gemäß der AWMF Vorgaben hingewiesen.</p>
--	--	---	--	--

Rückmeldung 4:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
Tab. 7, S. 45 Tab. 8, S. 48 Tab. 9, S. 49		In die genannten Tabellen sollte der Wirkstoff Brexpiprazol berücksichtigt werden.	Für Brexpiprazol liegt mit Datum vom 31.05.2018 eine „Positiv Opinion“ des CHMP der EMA vor, die Kommission hat den Wirkstoff mit Datum vom 26.07.2018 zugelassen.	Da Brexpiprazol zum Stand der letzten Bearbeitung (Oktober 2018) zwar zugelassen, jedoch in Deutschland nicht eingeführt ist, kann eine Nennung in den Tabellen nicht erfolgen. Dieses wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz des entsprechenden Moduls in der Gruppe unter Moderation der AWMF diskutiert.

Rückmeldung 5:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
5.17.1 Elektrokonzulsionstherapie		<p>Neben der Akutbehandlung mit EKT stellt auch die Erhaltungs-EKT (E-EKT) eine Therapieoption für Patienten mit Schizophrenie dar. Die Evidenz aus kontrollierten Studien ist limitiert, dennoch sprechen die publizierten Daten nach Ansprechen auf die Akutbehandlung mit EKT für den kombinierten Einsatz von Antipsychotika und EKT in der Erhaltungstherapie. In der Studie von Chanpattana et al. (1999) wurden 51 Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie, die unter einer Therapie mit Flupenthixol und EKT respondierts hatten (Response-Kriterium BPRS \leq 25), einfach verblindet auf 3 Arme randomisiert: E-EKT vs. E-EKT plus Flupenthixol vs. Flupenthixol. E-EKT wurde dabei für einen Monat wöchentlich, für weitere 5 Monate zweiwöchentlich durchgeführt. Die orale Dosis Flupenthixol betrug 12-24 mg. Bei 6 Dropouts beendeten insgesamt 45 Patienten (15 pro Arm) die Studie (Studienende oder Relapse). Unter der kombinierten Behandlung (E-EKT plus Flupenthixol) kam es signifikant seltener zum Relapse (BPRS \geq 37 bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen) als unter den jeweiligen Monotherapien. Das Funktionsniveau gemessen mittels GAF war unter der Kombinationsbehandlung höher, bzgl. der Kognition zeigten sich im MMSE keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine weitere randomisiert-kontrollierte Studie (Yang et al. 2016) konnte unabhängig von vorbestehender Therapieresistenz ebenfalls niedrigere Rückfallraten unter der Kombination aus E-EKT und Risperidon im Vergleich zu Risperidon alleine zeigen mit einer im Vergleich zur Baseline sogar verbesserten kognitiven Leistung. Zusammen mit anderen, offenen Studien und retrospektiven Daten kommt ein systematisches Review (Ward 2018) daher zu dem Ergebnis, dass E-EKT eine effektive Form der Rückfallprophylaxe bei Patienten mit Schizophrenie darstellen kann mit allenfalls minimalen kognitiven Nebenwirkungen.</p> <p>Nach Einschätzung der Verfasser sollte diese Datenbasis hinreichend sein, um eine entsprechende Empfehlung für die Erhaltungs-EKT auszusprechen. Limitationen bestehen</p>		<p>Da der Prozess der Konsentierung von Empfehlungen abgeschlossen ist, kann keine neue Empfehlung ergänzt werden.</p> <p>Da die Thematik der Erhaltungs-EKT jedoch noch nicht in der Leitlinie berücksichtigt war aber von klinischer Relevanz ist, haben wir hier eine Ergänzung des Hintergrundtextes vorgenommen.</p> <p>Neuer Text:</p> <p>„Es sind nur wenige Daten zu einer EKT-Erhaltungstherapie verfügbar. In einer randomisierten Studie war nach Response der EKT bei Menschen mit einer Schizophrenie, die antipsychotisch mit Flupenthixol behandelt worden waren, die Fortsetzung der EKT in Kombination mit Flupenthixol der alleinigen Fortsetzung der EKT oder der alleinigen Therapie mit Flupenthixol überlegen (34). In einer weiteren, methodisch weniger hochwertigen Studie zeigte sich, dass eine Erhaltungstherapie von EKT plus Risperidon der alleinigen Behandlung mit Risperidon bei Menschen, die unter EKT respondierts haben, in Bezug auf die Rezidivrate überlegen war (35). Ein systematisches Review untersuchte 19 Studien (meist</p>

		<p>insbesondere noch im Hinblick auf die Frage nach der Dauer und Frequenz der E-EKT.</p> <p>Literatur:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, Kitaroonchai W, Kongsakon R, Techakasem P, Buppanharun W, Tuntirungsee Y, Kirdcharoen N. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. J ECT. 1999;15:178-92. 2. Ward HB, Szabo ST, Rakesh G. Maintenance ECT in schizophrenia: A systematic review. Psychiatry Res. 2018;264:131-142. 3. Yang Y, Cheng X, Xu Q, Li R, Liu Z, Wang L, Zhang Y, Ren G, Liu J. The maintenance of modified electroconvulsive therapy combined with risperidone is better than risperidone alone in preventing relapse of schizophrenia and improving cognitive function. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74:823-828. 	<p>methodisch nicht hochwertig, geringe Qualität der Evidenz) und 18 Fallberichte und berichtete Hinweise für einen Mehrwert einer Erhaltungstherapie (36).</p>
5.17.1 Elektrokonvulsionstherapie	1) Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt.	<p>Unter EKT-Kritikern sehr beliebt ist der Mythos vom fehlenden Wirkmechanismus der EKT. Seit den Studien von Ottoson in den 1960er Jahren besteht Übereinstimmung, dass der generalisierte Anfall das therapeutische Agens der EKT ist. Inzwischen konnte in einer Vielzahl von Untersuchungen eine Beziehung zwischen der Ausprägung des Anfalls und dem Behandlungserfolg hergestellt werden. Hinsichtlich des Wissens zum Wirkmechanismus braucht die EKT damit einen Vergleich mit Psychopharmakotherapie, Psychotherapie und sozialpsychiatrischen Interventionen nicht zu scheuen. Im Übrigen wird für kein anderes erwähntes Therapieverfahren (Pharmakotherapie, Psychotherapie) in der Leitlinie der Wirkmechanismus diskutiert. Wir plädieren daher für ein Streichen dieses Satzes, da er für den Evidenzbasierten Einsatz der EKT irrelevant ist.</p>	<p>Der Argumentation folgend, dass auch für die anderen therapeutischen Verfahren in der Leitlinie keine Beschreibung/Erläuterung der Wirkmechanismen aufgeführt worden sind, wurde hier aus Gründen der Konsistenz innerhalb der Leitlinie dieser Satz gestrichen.</p>
5.17.1 Elektrokonvulsionstherapie	2) Empfehlung 48 Bei eindeutiger medikamentöser Behandlungsresistenz Empfehlungsgrad B	<p>Berücksichtigt man die neue Meta-Analyse mit 1769 Patienten unter Einschluss von 18 RCTs mit 20 aktiven Behandlungsarmen, welche eine NNT für die Responserate mit 3 und für die Remissionsrate eine NNT mit 13 ergibt, ist anzuregen den Evidenzgrad von B auf A zu verbessern.</p> <p>Literatur: ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant</p>	<p>Diese Empfehlung wurde im Konsens (93%, 21/23) mit dem Empfehlungsgrad B aufgrund der vorhandenen Daten verabschiedet. Eine Änderung des Empfehlungsgrads von B nach A ist daher nicht möglich. Die vorgelegte Meta-Analyse lag zum</p>

		<p>schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Wang G et al. J Psychiatr Res. 2018;105:23-32</p>	<p>Zeitpunkt der Abstimmung nicht vor. Wir haben diese Meta-Analyse nicht bewertet, jedoch die Bewertung der Autoren: „Quality assessment of the studies according to the GRADE approach showed some limitations and inconsistency of the study design, some strengths in terms of large treatment effect, and no obvious indirectness or imprecision in reporting of the results. Altogether, the quality of evidence presented for 30 outcomes ranged from “very low” (13,3%), “low” (26,7%), moderate (43,3%) to “high” (16,7%)“. Dies weist auf ein Verzerrungsrisiko hin, welches eine Eingruppierung der Arbeit in LoE1++/1+ wahrscheinlich nicht erlauben würde. Eine ähnliche Bewertung ist für die in der Empfehlung verwendeten Meta-Analysen erfolgt (Lally et al. 2016, Tharyan et al. 2016) (siehe Empfehlung 48).</p>
7.4 Katatonie	<p>Empfehlung 95</p> <p>Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) gehört bei der perniziösen Katatonie zu den Therapieoptionen der ersten Wahl und kann bei dieser Indikation angeboten werden</p>	<p>Aufgrund des Evidenzgrades A ist anzuregen, die Empfehlung nicht als Kann-Bestimmung sondern als Soll-Bestimmung zu formulieren. Der Text würde dann lauten: Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) gehört bei der perniziösen Katatonie zu den Therapieoptionen der ersten Wahl und soll bei dieser Indikation angeboten werden.</p>	<p>Der Empfehlungsgrad A bezieht sich auf den zweiten Teil der Empfehlung: „Bei der perniziösen Katatonie soll nach einer erfolglosen Therapie mit einem Antipsychotikum und Lorazepam zeitnah eine EKT durchgeführt werden.“ Das „Kann“ bezieht sich auf den ersten Teil der Empfehlung: „Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) gehört bei der perniziösen Katatonie zu den Therapieoptionen der ersten Wahl und kann bei dieser Indikation angeboten werden.“ Die Empfehlung wurde mit „Kann“</p>

			und „Soll“ im Konsens (92%, 23/25) verabschiedet. In der Tat wurde redaktionell der Empfehlungsgrad „0“ („erste Wahl – primäre Anwendung der EKT in dieser Indikation) nicht genannt. Wir haben dies angepasst.
7.14.6 Elektrokonvulsionsbehandlung	4) ...Ausschöpfung aller medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlungsmaßnahmen nicht hinreichend bessern lassen, bedarf das Angebot einer als Ultima Ratio erwogenen EKT...	Um therapeutischen Nihilismus zu vermeiden, könnte es doch unter Erwähnung aller Vorbedingungen (Ausschöpfung aller...) sinnvoll sein, den Begriff ultima ratio einfach rauszunehmen; so könnte der Text wie folgt lauten: ...Ausschöpfung aller medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlungsmaßnahmen nicht hinreichend bessern lassen, bedarf das Angebot einer Elektrokonvulsionsbehandlung einer vorausgehenden multidisziplinären Fallkonferenz...	Dieser Teil wurde ausführlich im Rahmen der Konsensuskonferenz diskutiert – da es sich um eine Anwendung bei Personen < 18 Jahren handelt, hat die Konferenz vereinbart, hier besondere Vorsicht walten zu lassen. Dennoch bestand Übereinstimmung darüber, dass eine Empfehlung für diese klinische Situation notwendig ist, so dass die Empfehlung 126 entsprechend (88%, 21/24) formuliert worden ist. Der Terminus Ultima Ratio im Hintergrundtext drückt diese Vorsicht und die Bedingungen der Empfehlung („Bei perniziöser Katatonie nach einer erfolglosen Therapie mit einem Antipsychotikum und Lorazepam oder eindeutiger medikamentöser Behandlungsresistenz nach adäquater Therapie in ausreichender Dosis und Zeitdauer und nach Ausschöpfung aller pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapieoptionen...“) aus. Aus diesem Grund sehen wir hier von einer Streichung des Terminus ab.

Rückmeldung 6:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
S. 67, Tab. 13	Aripiprazol (Aripiprazol-Maintena®)	Aripiprazol (Abilify Maintena®)	Korrektes eingetragenes Warenzeichen lautet der vorgeschlagenen Änderung entsprechend	Wurde korrigiert.

Rückmeldung 7:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
S. 8	Dabei spielen auch kognitive Verzerrungen, wie voreiliges Schlussfolgern, gestörte Aufmerksamkeitsprozesse, Schwierigkeiten in der Emotionsregulation oder die Reaktivierung dysfunktionaler Schemata über sich selbst und Andere eine Rolle (35-39).	Dabei spielen auch kognitive Verzerrungen, wie voreiliges Schlussfolgern, gestörte Aufmerksamkeitsprozesse, Schwierigkeiten in der Emotionsregulation sowie der Beziehungsgestaltung (v.a. Nähe-Distanz-Regulation) oder die Reaktivierung dysfunktionaler Schemata über sich selbst und Andere eine Rolle (35-39)	Bereits die im Satz genannte Literatur verweist darauf (39), dass es zentral um die Gestaltung von Beziehungen geht - dies sollte, da der Einführungstext insgesamt in dieser Hinsicht ja sehr dünn bleibt, zumindest an dieser Stelle dann auch genannt werden. Weitere Literatur ist aus unserer Sicht deshalb nicht erforderlich.	Wurde an der genannten Stelle ergänzt.
S. 10	Neu einzufugende Absätze im Abschnitt: „Erkrankungsverlauf“, der in „Erkrankungs- und Genesungsverlauf“ umbenannt werden sollte.	Die Beurteilung des Verlaufs hängt wesentlich davon, was als Zielpunkt der Behandlung angesehen wird. In den letzten Jahren haben sich unter dem Eindruck der sog. Recovery-Bewegung und der UN-Behindertenrechtskonvention von 2006/7 (rechtsverbindlich in Deutschland seit dem 26. März 2009) komplexere Konstrukte wie die Lebensqualität, die soziale Teilhabe („Inklusion“) und eine Verbesserung von Symptomen und psychosozialem Funktionsniveau als entscheidende Genesungsziele erwiesen (Borg u. Davidson 2005; Amering u. Schmolke 2007; Ahmed et al. 2011). Diese Neuorientierung der Behandlung findet zunehmend	Angesicht der aktuellen Rechtslage (u.a. Inkrafttreten der UN Behindertenrechtskonvention am 26. März 2009) und der zentralen Umwälzungen der psychiatrisch psychotherapeutisch- psychosozialen Unterstützung von Menschen mit Schizophrenie/Schizophrenie-Diagnose ist eine ausschließliche Orientierung an der Remission für die Beurteilung des Verlaufs nicht ausreichend. Vielmehr ist aus Sicht der DGSP auch die Frage nach den Kriterien einer Genesung zu stellen und sollte in dem einleitenden Kapitel auch genannt werden. Derzeit entsteht bei der Lektüre des einführenden Kapitels der Eindruck, dass die Leitlinie an	Der Recovery Begriff wird an verschiedenen Stellen der Leitlinie ein- und angeführt. Wie Sie korrekt schreiben handelt sich um einen wesentlichen Endpunkt in der Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie oder schweren psychischen Erkrankungen. Leider liegen im Moment keine randomisierte, kontrollierten Studien mit diesem wichtigen Endpunkt vor. Auch sind die Definitionen von Recovery, wie die von Ihnen angeführte Meta-analyse (37), Tabelle 1, Supplement) deutlich macht, nicht eindeutig. Dies muss bei der Erstellung einer Leitlinie entsprechend beachtet werden. Die Dinge die Sie anführen, sind nicht spezifisch für die Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie, sondern treffen für die Behandlung von allen Menschen mit einer

		<p>Eingang in die Versorgungsforschung und klinische Studien. Es bedeutet zugleich einen Abschied von einer reinen Remissionsorientierung, in der ausschließlich der Rückgang der Symptome im Vordergrund stand. Während unter Remission eine Symptomreduktion und/oder Krankheitseinsicht verstanden wird (64), wird unter Recovery die Fähigkeit verstanden, die eigenen wichtigen Interessen verfolgen zu können. Als eine dieser Interessen gilt, in Übereinstimmung mit den Forderungen der UN-BRK, auch „die volle, wirksame und gleichberechtigte Teilhabe an der Gesellschaft“ (§1 UN-BRK). Recovery muss also nicht mit Symptomfreiheit einhergehen, auch wenn anzunehmen ist, dass eine Genesung mit weniger Symptomen häufiger gelingt. Bedeutsam ist, dass die Symptome eine unterschiedliche Pädiktion für eine erfolgreiche Genesung haben. Vor allem die Neurokognition (71) und die Negativsymptome (70) sind hier von großer Relevanz. Die Genesungs-Rate anhand sozial-funktionaler Kriterien liegt nach aktueller Studienlage im globalen Durchschnitt unbe-</p>	<p>einer reinen Remission der Symptome orientiert sei. Dies wird aber weder der Leitlinie in ihrer jetzigen Form gerecht (im übrigen ja auch nicht der S3-LL-Psychosoziale Therapien), noch beachtet es die prognostisch relevanten Faktoren und die Bedürfnisse der Betroffenen ausreichend. Dies ist aus Sicht der DGSP nicht angemessen, zumal es die Ausrichtung der gesamten Leitlinie in Frage stellt.</p> <p>Ahmed, A. O.; Mabe, P. A.; Buckley, P. F. (2011): Recovery in Schizophrenia. Perspectives, Evidence and Implications. In: M. Ritsner: Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume III. Dordrecht: Springer, S. 1 – 22.</p> <p>Amering, M.; Schmolke, M. (2007): Recovery. Das Ende der Unheilbarkeit. Bonn: Psychiatrie Verlag. Borg, M.; Davidson, L. (2008): The nature of recovery as lived in everyday experience. Journal of Mental Health, 17, S. 129 – 140.</p> <p>Harding, C.; Brooks, G.; Ashikiga, T.; Strauss, J.; Breier, A. (1987): The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness II. Long-term outcome of subjects</p>	<p>schweren psychischen Erkrankung zu.</p> <p>Wir stimmen jedoch mit Ihnen überein, dass der Begriff Recovery auch an dieser Stelle dargestellt werden sollte.</p> <p>Wir haben Ihren Text und Ihre Literaturvorschläge als Grundlage genommen und den Absatz entsprechend erweitert. Den Titel des Absatzes haben wir durch Verwendung des neutralen Begriffs „Verlauf“ angepasst.</p> <p>Neuer Text:</p> <p>„Verlauf Der Verlauf zeigt trotz hoher interwie intraindividueller Variabilität verschiedene typische Grundformen. Nach mehr oder weniger akuter erster Krankheitsepisode mit Manifestation psychotischer Symptomatik kann es bei etwa 20% der Menschen mit einer Schizophrenie zu einer Wiederherstellung der seelischen Gesundheit (Remission; (38)) ohne späteres Rezidiv kommen. Die Vollremission (gegenüber einer Teilremission) nach Erstmanifestation ist für den weiteren postakuten Genesungsverlauf sicher günstig, aber für den weiteren Verlauf prognostisch nicht eindeutig - bei etwa zwei Dritteln der Personen kann es zu einem episodischen</p>
--	--	---	--	---

		<p>nommen aller Hilfe- und Unterstützungsangebote auch in hochentwickelten Ländern unverändert bei durchschnittlich 13,5% (8,1% - 20,0%) (Jääskeläinen et al. 2013; 285). Allerdings gibt es Hinweise aus einzelnen Verlaufsstudien, dass nach einigen Jahren bis zu 50% der Personen mit Schizophrenie eine gute sozial funktionale Genesung auch bei mehrmaligen Episoden erreichen können (Harding et al. 1987; 231; 236; Harrow et al. 2012; Seikkula et al. 2006; 192). Unklar ist, inwieweit diese höheren Genesungsraten auf den Einfluss spezifischer Unterstützungsangebote zurückzuführen sind.</p>	<p>who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. <i>American Journal of Psychiatry</i> 144, S. 727–735.</p> <p>Harrow, M.; Jobe, T.H.; Faull, R.N. (2012): Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. <i>Psychological Medicine</i>, 42(10), S. 2145–2155.</p> <p>Erika Jääskeläinen, Pauliina Juola, Noora Hirvonen, John J. McGrath, Sukanta Saha, Matti Isohanni, Juha Veijola, and Jouko Miettunen (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. <i>Schizophrenia Bulletin</i>, 39, 1296–1306.</p> <p>Seikkula, J.; Aaltonen, J.; Alakare, B.; Haarakangas, K.; Keränen, J.; Lehtinen, K. (2006): Five-year experience of first-episode nonaffective psychosis in open dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. <i>Psychotherapy Research</i>, 16(2), S. 214–228.</p>	<p>Verlauf kommen, bei dem in den folgenden Jahren erneute psychotische Episoden auftreten. Hier werden zwei episodische Verlaufsformen beobachtet, bei denen es zwischen einzelnen Krankheitsepisoden zu klinischen Vollremissionen und wiedergewonnener Funktionalität oder zu Teilremissionen mit abgeschwächter, aber persistierender Symptomatik in Form psychotischer Symptome, Störungen von Antrieb, Affektivität und Psychomotorik (Negativsymptomatik) sowie neurokognitiven Störungen und Funktionalitätsseinbußen kommt. Bei weiteren etwa 5-10% kommt es zu chronisch-progredienten Verläufen ohne abgrenzbare einzelne Krankheitsepisoden.</p> <p>Erfassung und Beurteilung des Verlaufs hängen davon ab, welche Konzepte und Kriterien des unbehandelten und behandelten Verlaufs sowie des kurz-, mittel- und langfristigen Verlaufsausgangs zugrunde gelegt werden. In den vergangenen Jahren sind neben Konzepten der Remission mit vorrangig psychopathologischer Symptomreduktion unter anderem im Rahmen von Recovery-Konzepten komplexe Zielkonstrukte wie Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus, Lebensqualität, Selbstbestimmung, Selbstwirksamkeit, Hoffnung oder</p>
--	--	---	---	---

			<p>soziale Teilhabe (Inklusion) stärker in den Vordergrund gerückt. Es gibt aus wenigen Langzeitstudien Hinweise, dass in einer Subgruppe (siehe auch Modul 4c) Spontanremissionen und/oder Recovery (37) auch ohne antipsychotische Behandlung möglich sind (39, 40). Randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Thematik liegen allerdings derzeit nicht vor. Je nach Definition (37, 41-44) wird unter Recovery die Kombination von klinischer Remission und sozialer (Re-) Integration verstanden, oder aber der Schwerpunkt vorrangig darauf gelegt, ein selbstbestimmtes Leben unter Integration eigener Krankheitserfahrungen und gegebenenfalls vorliegender krankheitsbedingter Einschränkungen führen zu können, ohne dass Recovery in diesem Konzept notwendig mit Symptommfreiheit einhergehen müsste. Dennoch ist davon auszugehen, dass zumindest eine Partialremission auch bei dieser Verlaufsvariante günstig ist, insbesondere was das Vorliegen von kognitiver und negativer Symptomatik anbelangt (45, 46).</p> <p>Schließlich sei erwähnt, dass vor allem in Langzeit-Studien auch der Endpunkt Mortalität für die Verlaufsbeurteilung verwendet werden kann, da die erhöhte Mortalität bei der Gruppe der</p>
--	--	--	--

				Menschen mit einer Schizophrenie mit einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung verbunden ist (siehe Modul 2).“
S. 11	Es ist gut belegt, dass eine längere Dauer der psychopharmakologisch unbehandelten initialen psychotischen Episode („DUP“, Duration of Untreated Psychosis) ein ungünstiger prognostischer Faktor für Therapieresponse und längerfristigen Verlauf ist (66, 67) (siehe auch Modul 4c).	Es ist gut belegt, dass eine längere Dauer der nicht spezifisch behandelten initialen psychotischen Episode („DUP“, Duration of Untreated Psychosis) ein ungünstiger prognostischer Faktor für Therapieresponse und längerfristigen Verlauf ist (66, 67) (siehe auch Modul 4c).	Vgl. LL-Text S. 62, S. 111 und S. 178 -dort wird ausführlich dargelegt, dass es eben nicht primär (nur) um eine medikamentöse Behandlung geht, sondern vielmehr um spezifische Behandlungen wie KVT, Familientherapie, supported employment und auch Neuroleptika (wenn erforderlich) - die Einengung im Anfangskapitel auf die pharmakologische Behandlungsdimension – gerade in den frühen Stadien der sich aufbauenden psychotischen Episode – ist lt LL-Text also nicht gerechtfertigt und wurde dem Tenor der Leitlinie widersprechen.	Wurde an der genannten Stelle ergänzt.

Rückmeldung 8:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
Kapitel 5.1; sollte aber auch im Kapitel 5.11 erwähnt werden.	Die Pharmakotherapie ist ein wichtiger Baustein in der Behandlung der Schizophrenie, welcher in ein Gesamtbehandlungskonzept mit psychotherapeutischen und psychosozialen Verfahren sowie anderer Maßnahmen eingebettet ist	Wir empfehlen eine Ergänzung um folgenden Absatz: „Die Behandlung mit Antipsychotika unterstützt neben einer Symptomreduktion, Prophylaxe von Rezidiven und Rehospitalisierungen auch die Verringerung des Mortalitätsrisikos um 15-40%.“	<p>Mortalität bei Schizophrenie im Kontext der Behandlung mit Antipsychotika ist unserer Ansicht in der Leitlinie nicht ausreichend berücksichtigt.</p> <p>1. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. Tiihonen J et al. Am J Psychiatry. 2016 Jun 1;173(6):600-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15050618. Epub 2015 Dec 7.</p> <p>„Moderate and high-dose antipsychotic and antidepressant use were associated with 15%-40% lower overall mortality“</p> <p>2. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. Lancet. 2009 Aug 22;374(9690):620-7. “Long-term treatment with antipsychotic drugs is associated with lower</p>	Das Thema Mortalität nimmt in der Leitlinie großen Raum ein, da es von außerordentlicher klinischer Bedeutung ist. Aufgrund der fehlenden kontrollierten Studien können jedoch keine kausalen Zusammenhänge hergestellt werden. Die von Ihnen übermittelten Langzeitdaten aus skandinavischen Kohorten weisen, wie Sie richtig schreiben, auf eine Reduktion der Mortalität unter kontinuierlicher antipsychotischer Behandlung hin, jedoch ist dieser Zusammenhang noch neu und wird auch kritisch im Feld diskutiert. Die Würdigung der Mortalität findet sich an vielen Stellen der Leitlinie, jedoch kann zum aktuellen Zeitpunkt der eindeutige Zusammenhang zwischen einer antipsychotischen Behandlung und einer Reduktion der Mortalität nicht gemäß den methodischen Vorgaben der Leitlinienerstellung hergestellt werden. Aus diesem Grund können wir die vorgeschlagene Änderung zum jetzigen Zeitpunkt nicht umsetzen.

			<p>mortality compared with no antipsychotic use.”</p> <p>3. Taipale H et al. : Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2017 Dec 20. pii: S0920-9964(17)30762-4. “During the maximum follow-up (7.5years), the lowest cumulative mortality was observed for second generation (SG) long-acting injection (LAI) use (7.5%). Adjusted hazard ratios (aHRs) compared to SG LAI use were 1.37 (95%CI 1.01-1.86) for first generation (FG) LAIs, 1.52 (1.13-2.05) for SG orals, 1.83 (1.33-2.50) for FG orals, and 3.39 (2.53-4.56) for nonuse of antipsychotics.”</p>	
Kapitel 5.11, Seite 66	<p>Meta-Analysen von randomisierten und kontrollierten Studien konnten keine Überlegenheit einer Depot-Formulierung im Vergleich zur oralen Darreichungsform der gleichen Substanz in Bezug auf Rezidive und Therapieabbrüche zeigen.</p>	<p>Wir empfehlen eine Ergänzung um folgenden Absatz: „Jedoch konnte die Bedeutung der Wirkdauer von Depotantipsychotika bzgl. der Effektivität der Rezidivprophylaxe in einem Vergleich dreier gleichartig gestalteter randomisierter Studien nach Absetzen der aktiven Substanz demonstriert werden. Hier zeigte sich, dass sich die Rückfallraten unter Paliperidon oral vs. 1-Monatsdepot vs. 3-Monatsdepot in Abhängigkeit von der Wirkdauer signifikant verlängerten (oral 58 Tage, 1-</p>	<p>1.Weiden PJ et al.: Does Half-Life Matter After Antipsychotic Discontinuation? A Relapse Comparison in Schizophrenia With 3 Different Formulations of Paliperidone. J Clin Psychiatry. 2017 Jul;78(7):e813-e820. doi: 10.4088/JCP.16m11308. „Results demonstrate that 50% of patients who withdrew treatment from ORAL paliperidone, PP1M, or PP3M remained relapse free for approximately 2 months, 6 months, and 13 months, respectively.”</p>	<p>Wir haben basierend auf den verfügbaren Quellleitlinien die Empfehlung 38 formuliert, die sich mit den Befunden aus den verfügbaren Meta-Analysen deckt. Im Hintergrundtext wird beschrieben, dass es je nach Art der inkludierten Studien und unter Würdigung auch naturalistischer Daten aus großen Kohorten unterschiedliche Betrachtungsweisen gibt. Auch führen wir mögliche Erklärungen für diese Unterschiede an. Der von Ihnen vorgeschlagene Text würde so für sich alleine stehend nicht in Einklang mit den dargestellten Befunden aus den Meta-Analysen von randomisierten und kontrollierten</p>

		Monatsdepot 172 Tage, 3-Monatsdepot 395 Tage).“		Studien stehen. Die vorgelegte Studie untersucht gepoolt aus Daten vorheriger Studien die Effekte des Absetzens im Vergleich von oraler Formulierung versus LAI. Dies ist eine andere Fragestellung als die Empfehlung 38. Das Thema Behandlungsdauer, Absetzen und Frequenz der Behandlung ist an anderer Stelle der Leitlinie ausführlich behandelt, so dass wir von einer Veränderung des Hintergrundtextes absehen.
--	--	---	--	---

Rückmeldung 9:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
5.2 / 42	Ergänzung	Dichlorophenylpiperazin-Derivate wie Cariprazin	Konsistenz mit Tabelle 7, Seite 45	Wurde ergänzt.
5.2 / 45	Cariprazin wurde 2017 von der EMA für die Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Die Substanz ist bei Drucklegung dieser Leitlinie jedoch noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, und sie hat das Verfahren der Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß dem AMNOG noch nicht durchlaufen	Cariprazin ist seit April 2018 auf dem deutschen Markt verfügbar (Recordati 2017) und hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von IQWiG und G-BA einen Zusatznutzen für die Langzeitbehandlung von schizophrenen Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik erhalten (IQWiG 2018, G-BA 2018). Dieser Zusatznutzen basiert auf einer umfangreichen, direkten Vergleichsstudie von Cariprazin gegenüber Risperidon, bei der eine klinische Überlegenheit anhand von patientenrelevanten Endpunkten bei diesem Patientenkollektiv nachgewiesen werden konnte (Nemeth 2017, Leucht 2017).	Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Reagila. Stand: Dezember 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cariprazin (Schizophrenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-25. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2386/2018-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cariprazin-D354.pdf . https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354.pdf [Zugriff am: 10.10.2018 Leucht S, Davis JM. Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. Lancet. 2017;389(10074):1077-8. Epub 2017/02/12. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone mono-therapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet (2017) 389:1103-13.	Zum Zeitpunkt der Erstellung der Tabelle galt noch die Fußnote. Dieses wurde nun korrigiert und die Fußnote wurde gestrichen.

5.2 / 45	Cariprazin D3 +++ Aripiprazol D3 +++	Cariprazin +++ Aripiprazol ++ Alternativ: Cariprazin ++++ Aripiprazol +++	Cariprazin hat mit 0,09 nM eine ca. 50fach stärkere D3-Rezeptorbindungaffinität als Aripiprazol mit 4,6 nM (Stahl 2017). Diese unterschiedlichen Rezeptorbindungaffinitäten am Dopamin D3-Rezeptor sollten gekennzeichnet werden. Stahl St (2017) Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2 and D1 dopamine receptor subtypes. CNS spectrums 22: 375-384 doi:10.1017/S1092852917000608	Diese Tabelle wurde von den beteiligten Experten erstellt und diskutiert. Zur Beantwortung Ihrer Rückmeldung hat die Steuergruppe nochmal die entsprechenden Experten bemüht. Aus unserer Sicht sind die für die Weiterbildung hilfreichen Illustrationen und Angaben von S. Stahl nicht ausreichend für die Differenzierung der Rezeptoraffinitäten. Wir haben stattdessen in der Datenbank PDSP (NIMH Psychoactive Drug Screening Program)- recherchiert. Dort wird für Cariprazin ein Ki-Wert von 0,09 nM für D3 angegeben. Für Aripiprazol gibt es mehrere Studien, es wird ein Mittelwert von 0,8 nM für D3 angegeben. Das ist somit ein Faktor 10. Vor diesem Hintergrund erscheint eine Differenzierung in der Tabelle gerechtfertigt, jedoch nicht mit dem Umfang von 50. Wir haben es nun wie folgt für Cariprazin dargestellt: +++(+)
5.4 / 48	Fußnote 8 aktualisieren	Cariprazin ist seit April 2018 auf dem deutschen Markt verfügbar (Recordati 2017) und hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von IQWiG und G-BA einen Zusatznutzen für die Langzeit-behandlung von schizo-phrenen Patienten mit überwiegender	Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Reagila. Stand: Dezember 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cariprazin (Schizophrenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-25. 2018. Verfügbar	Zum Zeitpunkt der Erstellung der Tabelle galt noch die Fußnote. Dieses wurde nun korrigiert und die Fußnote wurde gestrichen.

		<p>Negativsymptomatik erhalten (IQWiG 2018, G-BA 2018 a,b). Dieser Zusatznutzen basiert auf einer umfangreichen, direkten Vergleichsstudie von Cariprazin gegenüber Risperidon, bei der eine klinische Überlegenheit anhand von patientenrelevanten Endpunkten bei diesem Patienten-kollektiv nachgewiesen werden konnte (Nemeth 2017, Leucht 2017).</p>	<p>unter: IQWiG (2018) https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2386/2018-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cariprazin-D354.pdf G-BA (2018 a) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354.pdf G-BA (2018 b) https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_TrG.pdf [Zugriff am: 10.10.2018] Leucht S, Davis JM. Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. Lancet. 2017;389(10074):1077-8. Epub 2017/02/12. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone mono-therapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet (2017) 389:1103-13.</p>	
5.4 / 49	Fußnote 1 aktualisieren	<p>Cariprazin ist seit April 2018 auf dem deutschen Markt verfügbar (Recordati 2017) und hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von IQWiG und G-BA einen Zusatznutzen für die Langzeit-behandlung von schizo-phrenen Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik erhalten (IQWiG</p>	<p>Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Reagila. Stand: Dezember 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cariprazin (Schizophrenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-25. 2018. Verfügbar unter: IQWiG (2018) https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2386/2018-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cariprazin-D354.pdf</p>	<p>Zum Zeitpunkt der Erstellung der Tabelle galt noch die Fußnote. Dieses wurde nun korrigiert und die Fußnote wurde gestrichen.</p>

		<p>2018, G-BA 2018 a, b). Dieser Zusatznutzen basiert auf einer umfangreichen, direkten Vergleichsstudie von Cariprazin gegenüber Risperidon, bei der eine klinische Überlegenheit anhand von patientenrelevanten Endpunkten bei diesem Patienten-kollektiv nachgewiesen werden konnte (Nemeth 2017, Leucht 2017).</p>	<p>ba.de/downloads/92-975-2386/2018-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cariprazin-D354.pdf G-BA (2018 a) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354.pdf G-BA (2018 b) https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_TrG.pdf [Zugriff am: 10.10.2018] Leucht S, Davis JM. Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. Lancet. 2017;389(10074):1077-8. Epub 2017/02/12. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone mono-therapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet (2017) 389:1103-13</p>	
5.12. / 68		<p>In einer aktuellen Meta-Analyse von Krause et al. (2018) wurden alle randomisierten, verblindeten, kontrollierten Studien mit Schizophreniepatienten mit prädominanter/überwiegender Negativ-Symptomatik untersucht. Insgesamt wurden 21 RCTs mit 3.451 Patienten in diese Meta-Analyse</p>	<p>Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2018) 268: 625. https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3 Leucht S, Davis JM.</p>	<p>Die genannte Meta-Analyse ist nach Abschluss der Rechercharbeiten und Bewertungen für diese Leitlinie erschienen. In dem Abstract der Meta-Analyse findet sich Folgendes: „FINDINGS: We included 21 randomized-controlled trials with 3451 participants which revealed</p>

		<p>eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung der Negativsymptomatik: Amisulprid zeigte sich gegenüber Plazebo signifikant überlegen (4 Studien mit 590 Patienten; Plazebo vs. Amisulprid: SMD 0,47, KI 0,23-0,71), und Cariprazin war signifikant dem Risperidon überlegen (1 Studie mit 456 Patienten; Cariprazin vs. Risperidon: SMD -0,29, KI -0,48 - -0,11). Damit ist Amisulprid das einzige Antipsychotikum, das gegenüber Plazebo eine Überlegenheit bei der Behandlung der Negativsymptomatik gezeigt hat, und Cariprazin ist das einzige Antipsychotikum, das eine Überlegenheit gegenüber einem anderen Antipsychotikum der zweiten Generation (Risperidon) in einer umfangreichen Studie gezeigt hat.</p>	<p>Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. Lancet. 2017;389(10074):1077-8. Epub 2017/02/12. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone mono-therapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet (2017) 389:1103-13.</p>	<p>the following significant differences in the primary outcome: in patients with predominant negative symptoms amisulpride was superior to placebo (N=4; n=590, SMD 0.47, CI 0.23, 0.71), olanzapine was superior to haloperidol in a small trial (n=35) and cariprazine outperformed risperidone (N=1, n=456, SMD -0.29, CI -0.48, -0.11). In patients with prominent negative symptoms, olanzapine and quetiapine were superior to risperidone in single trials. Overall, studies in prominent negative symptoms were potentially more confounded by improvements of secondary negative symptoms. INTERPRETATION: Amisulpride is the only antipsychotic that outperformed placebo in the treatment of predominant negative symptoms, but there was a parallel reduction of depression. Cariprazine was better than risperidone in a large trial that was well-controlled for secondary negative symptoms, but the trial was sponsored by its manufacturer. Future trials should apply scientifically developed definitions such as the deficit syndrome and the persistent negative symptoms concept.“</p> <p>Die Meta-Analyse macht im Text deutlich, dass nur für Amisulprid</p>
--	--	--	--	---

				<p>eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden konnte. Olanzapin war Placebo nicht überlegen, jedoch Risperidon und Haloperidol. Quetiapin war Risperidon überlegen. Cariprazin war Risperidon überlegen.</p> <p>Diese Angaben decken sich im Inhalt mit dem bisherigen Text der Leitlinie. Aus methodischen Gründen (keine systematische Suche, nicht bewertet, Erscheinen nach Ende aller Konsensuskonferenzen) können wir die neue Meta-Analyse nicht für die Erstellung von Empfehlungen verwenden. Wir haben die Meta-Analyse jedoch im Hintergrundtext ergänzt und den Hintergrundtext gemäß des am 04.10.2018 publizierten G-BA Berichts aktualisiert:</p> <p>Neuer Text:</p> <p>„Eine nach Abschluss der Recherchen und Konsentierung dieser Leitlinie publizierte Meta-Analyse untersuchte 21 randomisierte-kontrollierte Studie mit 3541 Teilnehmern mit einer Schizophrenie und prädominanten Negativsymptomen (47). Amisulprid war für diesen Endpunkt Placebo überlegen (N = 4; n = 590, SMD 0,47, 95% CI 0,23 bis 0,71). Olanzapin war in einzelnen Studien Haloperidol (N</p>
--	--	--	--	---

				<p>= 1, n = 35, SMD 0,75, 95% CI 0,06 bis 1,44) und Risperidon ((N = 1, n = 235, SMD -0,30, 95% CI -0,04 bis -0,56) überlegen und es wurde keine statistischen Unterschiede zwischen Olanzapin und Amisulprid (N = 1, n = 140, SMD -0,06, 95% CI -0,39 bis 0,27) gefunden. Allerdings konnte in einer Studie keine Überlegenheit von Olanzapin im Vergleich zu Plazebo gefunden werden. Quetiapin war in einer kleinen Studie Risperidon für diese Indikation überlegen (N = 1, n = 44, SMD -1,34, 95% CI -2,00 bis -0,68). Cariprazin war in der größten verfügbaren Studie zur prädominanten Negativsymptomatik Risperidon überlegen, wie im Folgenden dargestellt.</p> <p>Eine industriegesponserte (Hersteller des Präparats) multizentrische randomisiert-doppelblinde Studie mit 533 stabilen Schizophreniepatienten mit prädominanten Negativsymptomen und wenig Positivsymptomen untersuchte die Effektivität des D3/D2 Partialrezeptoragonisten Cariprazin im Vergleich zu Risperidon für die Verbesserung der Negativsymptomatik (48). Beide Präparate führten zur einer Verbesserung der Negativsymptome (gemessen als</p>
--	--	--	--	---

				<p>PANSS-FSNS-Cluster), ab Woche 14 bis zum Studienende in Woche 26 aber war Cariprazin dem Risperidon überlegen (95% CI - 2,39 bis - 0,53, p = 0,022, Effektstärke = 0,31, NNT = 9) (48). Am 04.10.2018 und somit nach Abschluss der Recherchen und Konsentierung dieser Leitlinie gewährten der G-BA und das IQWiG im Rahmen des AMNOG-Verfahrens einen Zusatznutzen für Cariprazin gegenüber Risperion für die Behandlung von Menschen mit einer Schizophrenie und prädominanten Negativsymptomen, sowie einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen allgemein in der Behandlung dieser Population (49). Aufgrund des Erscheinungsdatums wurde dieser Bericht durch die Leitliniengruppe nicht methodisch bewertet. Vergleichsstudien zu Amisulprid oder Olanzapin liegen jedoch nicht vor (47).“</p>
5.12 / 69	<p>Empfehlung 40 Aufgrund des neuen wissenschaftlichen Erkenntnisstand aktualisieren</p>	<p>Bei prädominanten Negativsymptomen sollte Cariprazin oder Amisulprid (in niedriger Dosis) oder Olanzapin angeboten werden. Für Cariprazin wurde ein Zusatznutzen gemäß der Nutzenbewertung nachgewiesen (G-BA 2018a, 2018b).</p>	<p>Cariprazin zeigt eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Risperidon bei Patienten mit prädominanten Negativsymptomen (Nemeth 2017). Der G-BA und IQWiG gewährten dafür jeweils einen Zusatznutzen in ihren Bewertungen im Rahmen des AMNOG-Verfahrens (IQWiG 2018, G-BA 2018). Damit wurde erstmals für ein Antipsychotikum ein</p>	<p>Der GBA hat den Beschluss am 04.10.2018 getroffen, daher konnte dieser in der Konsultationsfassung nicht angeführt werden. In dem Bericht findet sich unter 2.6.2.8.2 folgende zusammenfassende Darstellung:</p> <p>„Basierend auf den Daten der Studie 188-005 leitet der pU</p>

			<p>Zusatznutzen gewährt. Amisulprid zeigte eine Überlegenheit gegenüber Plazebo. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cariprazin (Schizophrenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-25. 2018. Verfügbar unter: IQWiG (2018) https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2386/2018-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cariprazin-D354.pdf G-BA (2018 a) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354.pdf G-BA (2018 b) https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_TrG.pdf [Zugriff am: 10.10.2018] Leucht S, Davis JM. Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. <i>Lancet</i>. 2017;389(10074):1077-8. Epub 2017/02/12. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone mono-therapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. <i>The Lancet</i> (2017) 389:1103-13.</p>	<p>einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon für Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe ab. Maßgeblich dafür sind die aus Sicht des pU bestehenden Vorteile von Cariprazin für die Endpunkte PANSS-FNS, CGI-I, CGI-S und PSP. Negative Effekte liegen nach Einschätzung des pU für Cariprazin bei dieser Patientenpopulation nicht vor. Für die weiteren Patienten der Zielpopulation (Patientenpopulation ohne überwiegende Negativsymptomatik) trifft der pU keine Aussage zum Zusatznutzen von Cariprazin. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretation der Ergebnisse zu einzelnen Endpunkten (siehe die Abschnitte 2.4.2.3 und 2.6.2.4.3). Abweichend von der Einschätzung des pU wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cariprazin für Patientinnen und Patienten</p>
--	--	--	--	---

				<p>mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe abgeleitet. Für die weiteren Patienten der Zielpopulation (Patientenpopulation ohne überwiegende Negativsymptomatik) ist der Zusatznutzen nicht belegt“.</p> <p>Die Leitliniengruppe bewertet unabhängig selbst methodisch und inhaltlich die Literatur. In dieser Leitlinie wurde beispielsweise der IQWiG Bericht zur systemischen Therapien auch durch die Leitliniengruppe neu bewertet und in der Konsensuskonferenz diskutiert (siehe entsprechende Passagen der Leitlinie in Modul 4b). Ein solches Vorgehen wäre auch für den hier zitierten G-BA Prüfbericht notwendig – dies ist aufgrund des Zeitpunkts der Veröffentlichung leider nicht möglich.</p> <p>Die entsprechende Studie (Nemeth et al. 2017) wurde bereits in dem Hintergrundtext der Konsultationsfassung beschrieben. Diese Daten liegen dem G-BA Bericht und der Meta-Analyse von Krause et al. (2018) zu Grunde. Somit kann sich der Leser über die Originalstudie informieren. Die Leitliniengruppe hatte zum Zeitpunkt der</p>
--	--	--	--	---

				<p>Konsentierung der Empfehlung 40 im Dezember 2017 die Nemeth et al. Studie in der Konsensuskonferenz diskutiert Da jedoch zu dem Zeitpunkt Cariprazin weder auf dem deutschen Markt eingeführt war, noch eine Meta-Analyse vorlag, wurde aus formalen Gründen von einer Aufnahme in der Empfehlung abgesehen.</p> <p>Wie im Kommentar zuvor beschrieben, haben wir den Hintergrundtext aktualisiert.</p>
5.12 / 69		<p>Cariprazin konnte in einer direkten Vergleichsstudie gegenüber Risperidon bei Patienten mit über-wiegender Negativsymptomatik wichtige Aspekte der Lebensqualität – gemessen am PSP-Score – signifikant um 14,3 vs. 9,7 Punkte, $p < 0,001$, Effektstärke = 0,48) verbessern. Die PSP-Skala berücksichtigt die Dimensionen „sozial nützliche Aktivitäten, Arbeit und Studium eingeschlossen“, „persönliche und soziale Beziehungen“, „Selbstpflege“ und „störendes und aggressives Verhalten“, welche alle-samt einen Einfluss auf die Lebensqualität von Schizophrenie-Patienten ausüben (Nemeth 2017). Cariprazin zeigte gegenüber Risperidon einen signifikanten Vorteil bei der Veränderung der</p>	<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cariprazin (Schizophrenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-25. 2018. Verfügbar unter: IQWiG (2018) https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2386/2018-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cariprazin-D354.pdf G-BA (2018 a) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354.pdf G-BA (2018 b) https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_TrG.pdf [Zugriff am: 10.10.2018] Leucht S, Davis JM. Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in</p>	<p>Siehe Antwort auf den Kommentar zuvor.</p>

		<p>Mittelwertdifferenz des PANSS Faktorscores für Negativsymptomatik (G-BA 2018b). Darüber hinaus wurde eine Verbesserung des Gesamteindrucks der Krankheitsschwere anhand der Clinical Global Impression Skala (CGI-I und CGI-S) ($p < 0,01$) erzielt. Der G-BA bewertet dies als Bestätigung der positiven Ergebnisse des Endpunktes psychosoziales Funktionsniveau (G-BA 2018b).</p>	<p>psychiatry. Lancet. 2017;389(10074):1077-8. Epub 2017/02/12. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone mono-therapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet (2017) 389:1103-13. G-BA (2018a) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354.pdf G-BA (2018b) https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_TrG.pdf [Zugriff: 10.10.2018]</p>	
--	--	---	---	--

Rückmeldung 10:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
Seite 49, Tabelle 9	Fußnote zu Cariprazin	Die Fußnote 1 ist nicht mehr aktuell. Cariprazin ist inzwischen eingeführt, das AMNOG-Verfahren ist abgeschlossen, lediglich die Preisverhandlungen sind noch nicht durchgeführt. Es ist aber extrem unwahrscheinlich, dass Cariprazin wieder zurückgezogen wird. Ich schlage daher vor, die Fußnote 1 ersatzlos zu streichen.		Wurde angepasst.
Seite 48, Tabelle 8	Spaltenbezeichnung „minimal effektive Dosis“	Hier muss es heißen: „minimale effektive Dosis“, denn die Dosis soll ja nicht „minimal effektiv“ sein, sondern möglichst maximal. Es fehlt also ein „e“ im Wort „minimal“.		Wurde angepasst.
Seite 48, Tabelle 8	Fußnote zu Cariprazin	Ich schlage vor, die Fußnote 8 ersatzlos zu streichen, Begründung siehe oben.		Wurde angepasst.

Rückmeldung 11:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
2.2 Symptomatik im Kinder- und Jugendalter und im Höheren Lebensalter Seite 15	Im Kindes- und Jugendalter ist das Vollbild der Schizophrenie nach ICD-10 von nicht hinreichend spezifischen Symptomclustern (z. B. formale Denkstörungen, Gedankenlautwerden, Stimmenhören, ausgeprägtes Misstrauen mit sozialem Rückzug, Hypersensibilität, Beeinträchtigungserleben) zu trennen, die auch mit einem erhöhten Psychoserisiko (siehe Modul 4c) einhergehen können. Sie werden je nach Symptomatik nach ICD-10 deskriptiv z. B. unter den Kategorien F93 (insbesondere F93.2, F93.8) oder F94.8 verschlüsselt.		Die Beispiele für die Kodierung erscheinen etwas willkürlich, könnte gestrichen werden. Zudem fehlen meines Wissens Daten, die diese Kodierung belegen.	Wurde umgesetzt.
3.3 Behandlungsset- tings in den einzel- nen Krankheitsphas- en/ Stadium des erhöhten Psychoserisikos Seite 36	Die Früherkennung und - behandlung findet weiterhin im Wesentlichen in besonderen Früherkennungs- und Frühbehandlungszentren zumeist spezielle Ambulanzen an psychiatrischen Kliniken) oder in damit vernetzten Einrichtungen in Kooperation mit niedergelassenen Fachärzten oder Hausärzten statt.		Dieser Satz bezieht sich auf Erwachsene, das sollte kenntlich gemacht werden, bzw. ggfs. für diese Abschnitte generell kenntlich gemacht werden.	Wurde umgesetzt.
7.14.1 Antipsychotisch	Voraussetzung für eine Kostenübernahme durch die		Die Kautelen des off-label use (vorherige Genehmigung durch	Wurde umgesetzt.

e Behandlung S. 164	gesetzlichen Krankenkassen ist allerdings zusätzlich, dass die Sorgeberechtigten oder der Arzt vor dem Einsatz des nicht zugelassenen Medikaments eine Kostenübernahmeerklärung der Krankenkasse einholen.		KK etc.) gelten für den Bereich der stationären Behandlung so nicht. Die Aufklärungsnotwendigkeit etc. schon. Es sollte also dies klargestellt werden.	
7.14.5 Schulische und berufliche Qualifizierung Empfehlung 125 Seite 173	Bei ausgeprägter Negativsymptomatik und/oder persistierender Positivsymptomatik mit starker Beeinträchtigung kann aufgrund der bestehenden Teilhabeproblematik eine Einweisung in eine spezialisierte Einrichtung notwendig sein.	Besser: ...kann eine spezialisierte Einrichtung notwendig sein.	Der Begriff der Einweisung löst sowohl eine medizinische Überweisung, als ggfs. sogar Unfreiwilligkeit als Assoziation aus.	Hierbei handelt es sich um eine bereits konsentiertere Empfehlung. Wir stimmen jedoch in Ihrer Einschätzung überein, dass die Formulierung „Einweisung“ auch die Assoziation der Unfreiwilligkeit an dieser Stelle auslöst, was nicht den Charakter dieser Empfehlung widerspiegelt. „eine Einweisung“ wurde redaktionell gestrichen.
7.14.7 Komorbiditäten	Die besonderen Behandlungsbedingungen von Kindern und Jugendlichen mit einem erhöhten Psychoserisiko wird im folgenden Text dargestellt.		Danach folgt aber der Absatz zu alten Patienten.	Wurde korrigiert.
7.16 Besonderheiten in der Therapie der Ersterkrankungen an einer Schizophrenie Seite 178	..., die bereits in vielen Ländern zur Einrichtung spezifischer Frühinterventionsnetzwerke geführt haben, ...		Dies insinuiert, dass in Deutschland diesbezüglich ein Nachholbedarf generell besteht. Für das Alter unter 18 Jahren sieht die Fachgesellschaft dies nicht so.	Folgender Satz wurde ergänzt: „Hier besteht für Deutschland insbesondere für Menschen mit einer Schizophrenie im Altersspektrum > 18 Jahre noch Entwicklungsbedarf.“
7.17.2 Diagnostik eines erhöhten	Die Übergansraten waren noch einmal höher war, ... Differentialdiagnostische		War und waren: Bitte nochmals prüfen Bei den Differentialdiagnosen fehlen	Beide Punkte wurden umgesetzt.

Psychoserisikos im Kindes- und Jugendalter Seite 186	Maßnahmen und Zusatzdiagnostik in der Früherkennung von Psychosen im Kindes- und Jugendalter		Substanzabusus und bipolare Störungen.	
9.1 Versorgungskoordination allgemein Seite 203			In der Aufzählung fehlen die stationären und teilstationären Einrichtungen der KJP für die Jugendlichen.	Wurde ergänzt.
9.1 Versorgungskoordination allgemein Seite 204			Es fehlt das SGB VIII als wichtiger Rehaträger für Jugendliche und junge Erwachsene.	Der folgende Satz wurde ergänzt: „Für die Versorgung von Kindern- und Jugendlichen mit einer Schizophrenie muss dabei nach SGB VII die Doppelrolle der Jugendämter als Träger der Jugendhilfe und Rehabilitationsträger benannt werden.“
9.1 Versorgungskoordination allgemein Seite 205	Umsetzung von Maßnahmen zur Früherkennung und Frühintervention		Dies impliziert bei Gesamtwürdigung des Textes der LL, die Etablierung von Zentren. Die Fachgesellschaft sieht dies aber differenzierter für die Altersgruppe der Jugendlichen. Ggfs. Könnte erläutert werden, was mit Maßnahmen gemeint ist.	Der Satz wurde wie folgt verändert: „Umsetzung von sektorübergreifenden Maßnahmen zur Früherkennung und Frühintervention unter Einbeziehung ambulanter, teilstationärer und stationärer Strukturen für die Versorgung von Erwachsenen und Kinder- und Jugendlichen“
9.3 Facharztzentrierte ambulante Behandlung und Überweisungskriterien zum Facharzt Seite 206	Gesamtes Kapitel 9.3		Hier sollte explizit benannt sein, dass sich dieser Absatz auf Erwachsenen bezieht.	Wurde explizit im Titel benannt.

9.9 Stationäre Psychiatrisch-psychotherapeutische Behandlung Seite 216	Ergänzt wurde dieses Angebot durch 253 Abteilungen für Psychotherapeutisch Medizin/Psychosomatik (10.857 Betten) und 145 Abteilungen im Bereich Kinder- und Jugendpsychiatrie (6.175 Betten).		Während zuvor in der Versorgungssituation die KJP nicht auftaucht – was auch in Ordnung ist, soweit es sich um erwachsene Patienten handelt – werden an dieser Stelle die KJP Betten benannt.	Nach Ergänzung der Akteure der KJP in dem Modul keine Veränderung dieses Absatzes.
9.9 Stationäre Psychiatrisch-psychotherapeutische Behandlung Seite 216			Gerade für ersterkrankte Jugendliche sind die Kriterien für eine stationäre Aufnahme zu streng. Generell ist davor zu warnen, hier sehr enge Kriterien zu benennen, da die Folge sein wird, dass der MDK diese bei Fehlbelegungsprüfungen anwenden wird. Die Empfehlung sollte sich also explizit auf Erwachsene beziehen.	Dieses Kapitel bezieht sich auf Personen > 18 Jahren (wie fast das gesamte Modul 5). Dies wurde an dieser Stelle spezifiziert. „Hierbei handelt es sich um Beispiele. In der klinischen Praxis bestehen darüber hinaus weitere Indikationen für eine stationäre Aufnahme. Diese Empfehlung wurde für Personen > 18 Jahre formuliert. Für Kinder und Jugendliche können andere Faktoren eine Rolle spielen.“
9.10 Behandlung in einem Früherkennung s- und Therapiezentrum Seite 219	Da zur Zielgruppe auch Jugendliche und Heranwachsende gehören, sollte die Früherkennung und – intervention in enger Zusammenarbeit der Einrichtungen der Erwachsenenpsychiatrie mit Abteilungen für Kinder- und Jugendpsychiatrie sowie anderen Einrichtungen für Kinder und Jugendliche erfolgen.	Da zur Zielgruppe auch Jugendliche und Heranwachsende gehören können, sollte die Früherkennung und – intervention im Jugendalter durch die Kinder- und Jugendpsychiatrie in enger Zusammenarbeit mit Einrichtungen der Erwachsenenpsychiatrie erfolgen.		Folgender Satz wurde ergänzt: „Da zur Zielgruppe auch Jugendliche und Heranwachsende gehören können, erfolgt die Früherkennung und –intervention im Jugendalter durch die Kinder- und Jugendpsychiatrie in Zusammenarbeit mit Einrichtungen der Erwachsenenpsychiatrie“
9.10	Zur Identifikation von	Zur Identifikation von		Hierbei handelt es sich um eine

<p>Behandlung in einem Früherkennung s- und Therapiezentrum Empfehlung 158 Seite 219</p>	<p>Menschen mit erhöhtem Psychoseerisiko können in Zusammenarbeit mit der Kinder und Jugendpsychiatrie Früherkennungs- und Frühinterventionsnetzwerke in Kooperation mit weiteren Berufsgruppen und Institutionen wie z. B. Hausärzten, niedergelassenen Fachärzten, psychologischen Psychotherapeuten, anderen psychiatrischen Kliniken, Behörden und Institutionen im Bildungs- und Ausbildungswesen gebildet werden.</p>	<p>erwachsenen Menschen mit erhöhtem Psychoseerisiko können Früherkennungs- und Frühinterventionsnetzwerke in Kooperation mit weiteren Berufsgruppen und Institutionen wie z. B. Hausärzten, niedergelassenen Fachärzten, psychologischen Psychotherapeuten, anderen psychiatrischen Kliniken, Behörden und Institutionen im Bildungs- und Ausbildungswesen gebildet werden. Diese Netzwerke sollten auch aufsuchende Dienste umfassen. Bei Jugendlichen sollten diese aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Zusammenarbeit mit der Erwachsenenpsychiatrie entstehen. Adaptation und Anpassung AWMF Leitlinie „Schizophrenie“ 2006 (151), Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in adults“ 2014 (153) und Adaptation NICE-Leitlinie „Psychosis and schizophrenia in children and young people“ 2013 (739)</p>		<p>Umformulierung einer konsentierten Empfehlung. Da der Tenor der Empfehlung sich nicht verändert (Zusammenarbeit zwischen den Akteuren) und die Rolle der Kinder- und Jugendpsychiatrie im Gegensatz zu der Darstellung in der zitierten NICE Leitlinie, sowie den Gegebenheiten des Versorgungssystem und der Kostenträger entspricht, wurden die vorgeschlagenen Modifikationen als redaktionelle Änderungen umgesetzt. Es wurde aber „können“ statt „sollten“ verwendet, um die bereits abgestimmte Stärke der Empfehlung nicht zu verändern.</p> <p>„Zur Identifikation von erwachsenen Menschen mit erhöhtem Psychoseerisiko können Früherkennungs- und Frühinterventionsnetzwerke in Kooperation mit weiteren Berufsgruppen und Institutionen wie z. B. Hausärzten, niedergelassenen Fachärzten, psychologischen Psychotherapeuten, anderen psychiatrischen Kliniken, Behörden und Institutionen im Bildungs- und Ausbildungswesen gebildet werden. Diese Netzwerke sollten auch aufsuchende Dienste umfassen. Bei Jugendlichen können diese aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Zusammenarbeit mit der Erwachsenenpsychiatrie entstehen.“</p>
<p>9.11 Milieutherapeuti</p>	<p>Das zwischen 1971 und 1983 in den USA durchgeführte</p>	<p>Das zwischen 1971 und 1983 in den USA durchgeführte Soteria-</p>	<p>Ersetze: junge Menschen durch junge Erwachsene</p>	<p>Wurde umgesetzt.</p>

sch orientierte Versorgungsstrukturen und Soteria Seite 221	Soteria-Projekt wurde als innovative Versorgungsoption für junge Menschen mit neu diagnostizierter Schizophrenie konzipiert.	Projekt wurde als innovative Versorgungsoption für junge Erwachsene mit neu diagnostizierter Schizophrenie konzipiert.		
---	--	--	--	--

Rückmeldung 12:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
5.19.17 S. 92/93	<p>MR-morphologischer Volumenverlust</p> <p>In den letzten Jahren wurde ein MR-morphologischer Verlust in gruppenstatistischen Analysen von grauer und weißer Substanz im Kontext der Anwendung von Antipsychotika kontrovers diskutiert. Volumenverluste sind im Verlauf der Erkrankung bekannt und vielfältig untersucht worden und es ist fraglich, ob Antipsychotika im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens diesen Effekt verstärken oder eher verringern. Als Begründung für den beschleunigten Volumenverlust wird die auch in Meta-Analysen gezeigte Assoziation zwischen Volumenverlust und kumulativer antipsychotischer Dosis herangezogen (416-418). Hier bleibt häufig unklar, ob Patienten mit höherer antipsychotischer Dosis nicht die stärker beeinträchtigen Patienten sind, die per se mehr Volumenverluste zeigen</p>	<p>MR-morphologischer Volumenverlust</p> <p>In den letzten Jahren wurde ein kernspintomographisch in gruppenstatistischen Analysen gemessener Verlust von grauer und weißer Substanz im Kontext der Anwendung von Antipsychotika kontrovers diskutiert. Volumenverluste sind im Verlauf der Erkrankung bekannt und vielfältig untersucht worden, und es ist, wie neuere Studien und Metaanalysen zeigen, wahrscheinlich, dass Antipsychotika im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens zur Volumenreduktion beitragen. Zur Begründung für den beschleunigten Volumenverlust wird die auch in Meta-Analysen gezeigte Assoziation zwischen Volumenverlust und aktueller antipsychotischer Dosis in Querschnittsstudien (417, 418) oder kumulativer Dosis in Longitudinal-Studien (416, Fusar-Poli et al 2013 NEU) herangezogen. Da schwerer erkrankte Patienten oft höhere Dosierungen erhalten, wurde</p>	<p>Eine Metaanalyse wurde gar nicht berücksichtigt:</p> <p>Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. (2013c) Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. <i>Neurosci Biobehav Rev</i> 37(8): 1680-1691</p> <p>Eine weitere bereits nachgereichte (418 = van Erp et al 2018) sowie eine bereits zitierte (416 = Vita) nur unvollständig berücksichtigt. So kam es zu einer unkorrekten Darstellung der Kontrolle potentieller konfundierender Faktoren wie Schweregrad der Symptomatik, Alter und Erkrankungsdauer.</p>	<p>Mit der Aufnahme dieser aktuellen Diskussion in die Leitlinie soll dieses Thema gewürdigt werden. Beachtet werden muss, dass es weiterhin keine prospektiven randomisierten Studien zu dieser Thematik gibt. Die APIC - Antipsychotic Induced Brain Changes der RWTH Aachen untersucht im Moment diese Fragestellung (http://www.apic.rwth-aachen.de/). Aus diesem Grund kann im Moment weder geschlossen werden, dass es einen kausalen Zusammenhang gibt oder nicht gibt. Die Diskussion basiert auf nicht-kontrollierten Studien.</p> <p>Die Darstellung muss daher deskriptiv und beide Seiten abwägend bleiben. Weiterhin ist zu beachten, dass die Hinzunahme von Co-Variaten in der Statistik eine mathematische Kontrolle für konfundierende Variablen erlaubt, jedoch konfundierende Variablen nicht ausschließen kann.</p> <p>Auch darf nicht negiert werden, dass der Befund des Volumenverlusts auch aus der Zeit vor Einführung der antipsychotischen Substanzen bekannt ist. Diese Passage hatten Sie gestrichen.</p>

	<p>(kumulative Antipsychotika-Dosis als Proxy für die Erkrankungsschwere) (417). Auch wurden das Alter und die Erkrankungsdauer als konfundierende Variablen in neuen Meta-Analysen diskutiert (418).</p>	<p>zusätzlich ein möglicher konfundierende Einfluss psychotischer Symptome (gemessen als Veränderung psychotischer Symptome über den Follow-up- Zeitraum) (416, Fusar-Poli et al 2013 NEU) und von Negativsymptomen (418) kontrolliert. Die Korrelationen einer vermehrten Abnahme von Hirnvolumina mit höheren antipsychotischen Dosierungen zeigte sich auch nach Kontrolle des Schweregrades der Erkrankung als möglicher konfundierender Faktor. Weitere konfundierende Effekte wie Erkrankungsdauer (418, Fusar-Poli et al 2013 NEU) und Alter (418, 416) wurden ebenfalls durch statistische Kontrolle weitgehend ausgeschlossen.</p>	<p>Da diese Thematik ein zentrales Anliegen für Sie ist, haben wir eine erneute Anpassung des Textes (in Ergänzung zu den Veränderungen des Textes im Kontext der Konsensuskonferenzen und der internen Konsultation) vorgenommen, um diese Thematik ausführlicher zu beleuchten. Die vorgeschlagene Literatur wurde ergänzt.</p> <p>Neuer Text:</p> <p>„In den letzten Jahren wurde ein MR-morphologischer Verlust in gruppenstatistischen Analysen von grauer und weißer Substanz im Kontext der Anwendung von Antipsychotika kontrovers diskutiert. Volumenverluste sind im Verlauf der Erkrankung bekannt und vielfältig untersucht worden, und es ist zu diskutieren, dass eine langfristige antipsychotische Behandlung im Rahmen eines multifaktoriellen Geschehens zu der in gruppenstatistischen Analysen nachgewiesenen Volumenreduktion beitragen. Zur Begründung für den beschleunigten Volumenverlust wird die auch in Meta-Analysen gezeigte Assoziation zwischen Volumenverlust und aktueller antipsychotischer Dosierung in Querschnittsstudien oder kumulativer Dosis in Longitudinal-Studien herangezogen (50-53). Einige Autoren diskutieren, ob Patienten mit</p>
--	---	---	--

				<p>höherer antipsychotischer Dosis nicht die stärker beeinträchtigen Patienten sind, die per se mehr Volumenverluste zeigen (kumulative Antipsychotika-Dosis als Proxy für die Erkrankungsschwere) (51). Da dieser Hypothese folgend schwerer erkrankte Patienten oft höhere Dosierungen erhalten, wurde in den Studien und Meta-Analysen zusätzlich ein möglicher konfundierender Einfluss psychotischer Symptome (gemessen als Veränderung psychotischer Symptome über den Follow-up-Zeitraum) (50, 53) und von Negativsymptomen (van Erp et al. 2018) statistisch kontrolliert. Die Korrelationen einer vermehrten Abnahme von Hirnvolumina mit höheren antipsychotischen Dosierungen zeigte sich auch in diesen gruppenstatistischen Analysen nach statistischer Kontrolle dieser konfundierenden Faktoren (50, 51, 53). Auch haben Meta-Analysen gezeigt (50, 52), dass Antipsychotika mit stärkerer Affinität zum D2-Rezeptor und Kombinationen von Antipsychotika ein höheres Risiko einer Volumenreduktion mit sich bringen als Antipsychotika der zweiten Generation in Monotherapie (50, 52). Diesen Befunden, die eine durch Antipsychotika verstärkte Hirnvolumenminderung zeigen, müssen jedoch Befunde entgegengestellt werden, die gezeigt</p>
--	--	--	--	---

				<p>haben, dass in gruppenstatistischen Meta-Analysen bereits vor der Behandlung mit Antipsychotika (z.B. bei unbehandelten Ersterkrankten, Menschen mit einem erhöhten Psychoserisiko) ebenfalls Volumenverluste vorhanden sind (54). Pneumoencephalographische Studien aus der Zeit vor Einführung der ersten Antipsychotika (vor 1951) und aus der Frühphase der Anwendung von Antipsychotika in den 1950er und 1960er Jahren zeigen Volumenzunahmen der Ventrikel als Korrelat für einen Volumenverlust (Übersicht bei: (55). Auch wenn diese frühen Studien nicht die methodischen Standards aktueller Bildgebungsuntersuchungen haben können, weisen diese ebenfalls darauf hin, dass Volumenverluste bereits vor Beginn einer antipsychotischen Behandlung gruppenstatistisch nachweisbar sind. Aktuell wird diskutiert, dass eine antipsychotische Behandlung möglicherweise die den durch die Erkrankung bedingten Volumenverlust verstärken kann, wobei hier keine Aussagen für den Einzelfall getroffen werden können. Prospektive Studien sind daher notwendig, um die Kausalität dieses Sachverhaltes und die funktionelle Relevanz zu überprüfen. Ein solches Projekt ist beispielsweise APIC (Antipsychotic Induced Brain Changes) der RWTH Aachen</p>
--	--	--	--	--

				<p>(http://www.apic.rwth-aachen.de/), welches aktuell durchgeführt wird. Insofern hat der gruppenstatistisch erhobene bildmorphologische Befund bei bisher unzureichend geklärt epidemiologischer, ätiopathogenetischer und funktioneller Relevanz keinen Eingang als aufklärungsbedürftige Nebenwirkung in die Fachinformationen gefunden. Eine Patienteninformation über diesen Befund und seine komplexen Zusammenhänge sollte aber dennoch im Sinne einer transparenten Informationsweitergabe über eine aktuelle Studienlage in der Regel bei der Indikationsstellung und Empfehlung zu einer Langzeitbehandlung in Betracht gezogen werden.“</p>
5.19.17 S. 93	Weiterhin haben Meta-Analysen gezeigt (416, 418), dass die Substanzklasse einen divergenten Effekt auf Hirnvolumina hat, wobei auch hier wieder nicht klar wird, ob FGAs nicht eher bei den stärker betroffenen Patienten eingesetzt werden.	Weiterhin haben Meta-Analysen gezeigt (416, 418), dass Antipsychotika mit stärkerer Affinität zum D2-Rezeptor und Kombinationen von älteren und neueren Antipsychotika ein höheres Risiko einer Volumenreduktion mit sich bringen als neuere Antipsychotika in Monotherapie. Dabei wurde der fragliche Einfluss einer bevorzugten Medikation stärker erkrankter Patienten mit älteren Antipsychotika durch die Kontrolle der Krankheitsschwere (416, 418) weitgehend ausgeschlossen.		Auch diese Änderungen wurden für die Neuerstellung des Textes berücksichtigt (siehe Angaben im Kommentar oben).

<p>Bereits vor der Behandlung mit Antipsychotika (z.B. bei Hochrisiko-Probanden oder in Studien vor Einführung der Antipsychotika) wurden bereits die gleichen Volumenverluste gezeigt, die dann im Rahmen einer Behandlung mit Antipsychotika gefunden worden waren (Übersicht bei (419)).</p>		<p>„Bereits vor der Behandlung mit Antipsychotika (z.B. bei Hochrisiko-Probanden) wurden Volumenverluste im Präfrontallappen gezeigt (McIntosh et al 2011 NEU).“</p>	<p>In der Publikation (419) wird lediglich eine Studie an 16 UHR Patienten mit Konversion in Schizophrenie und vermindertem Volumen des re und li prefrontal lobe zitiert (McIntosh 2011). McIntosh AM, Owens DC, Moorhead WJ, et al: Longitudinal volume reductions in people at high genetic risk of schizophrenia as they develop psychosis. Biol Psychiatry 2011; 69:953–958 Dies belegt keinesfalls die Aussage der „gleichen Volumenverluste“. Diese Primärstudie sollte daher auch als Quelle angegeben werden. Zur vorneuroleptischen Ära findet sich in (419) nur diese Quellenangabe, die sich auf Volumenverluste von Hirnsubstanz bezieht: Bogerts B, Meertz E, Schönfeldt-Bausch R: Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia: A morphometric study of brain volume and shrinkage. Arch Gen Psychiatry 1985; 42:784–791 Der Befund darin lautet: „The medial limbic structures of the temporal lobe (amygdala, hippocampal formation, and parahippocampal gyrus) and the pallidum internum were significantly smaller in the</p>	<p>Diese Publikation wurde aus den durch Sie genannten Gründen durch eine Meta-Analyse von Antipsychotika-naiven Menschen mit einem Risikostadium für eine Psychose oder einer Ersterkrankung ersetzt. Weiterhin haben wir eine Übersichtsarbeit aus den 1980er Jahren für die Darstellungen der Befunde aus den 1930er bis 1960er ergänzt. Die von Ihnen kritisierte Publikation wurde gestrichen.</p> <p>Die vorhandenen neuropathologischen Befunde aus Studien aus der Zeit vor Einführung der Antipsychotika können nicht gestrichen werden, da auch solche Befunde in die Diskussion mit einbezogen werden müssen. Wir haben die Darstellung jedoch präzisiert und eine entsprechende Übersichtsarbeit eingefügt ((55)</p> <p>Auch diese Änderungen wurden für die Neuerstellung des Textes berücksichtigt (siehe Angaben im Kommentar oben).</p>
---	--	--	---	---

			<p>schizophrenic group." Alle Regionen beziehen sich nicht auf die in Frage stehenden kortikalen Strukturen. Korrekturvorschlag ist daher, den 2. Teil des Satzes „oder in Studien vor Einführung der Antipsychotika“ zu streichen.</p> <p>Die Literaturangabe (419) Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, Zhao J, Lieberman JA. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. The American journal of psychiatry. 2017:appiajp201716091016. sollte streichen, da sie keine Ergebnisse eines systematischen Reviews oder Metaanalyse darstellt, sondern eine Publikation eines international panels von Experten in antipsychotischer Pharmacologie, Bildgebung, und Neuropathologie handelt, die die Fragestellung einer langfristigen Schädigung durch Antipsychotika durch Aufarbeitung selektiver Quellen aus der Literatur nachgeht. Auch werden die Primärpublikationen, auf die sich diese Publikation bezieht, nicht zitiert und dargestellt.</p>	
5.19.17 S. 93	Unklar bleiben daher der Umfang	Bei unbehandelten Schizophrenien scheint es über	Nicht zitierte Studie Zhang W, Deng W, Yao L, Xiao	Da dieser Satz gestrichen worden, und diese Publikation keine

	<p>Volumenverlustes in Fällen unbehandelter Schizophrenien und insbesondere die funktionelle Bedeutung dieser Befunde.</p>	<p>viele Jahre zu einer schnelleren als der bei Gesunden altersüblichen kortikalen Verdünnung in einzelnen Hirnarealen (rechter ventromedialer präfrontaler Kortex, rechte Pars Triangularis und linker superiorer temporaler Gyrus) zu kommen (Zang et al 2015 NEU)</p>	<p>Y, Li F, Liu J, Sweeney JA, Lui S, Gong Q. Brain Structural Abnormalities in a Group of Never-Medicated Patients With Long-Term Schizophrenia. <i>Am J Psychiatry</i>. 2015 Oct;172(10):995-1003. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14091108.</p> <p>Aus Abstract: "25 schizophrenia patients with untreated chronic illness lasting 5 to 47 years and 33 matched healthy comparison subjects. Cortical thickness and gray matter volume were compared in the two groups. ... Schizophrenia patients had less cortical thickness in the bilateral ventromedial prefrontal cortices, left superior temporal gyrus, and right pars triangularis, relative to comparison subjects, and greater cortical thickness in the left superior parietal lobe The accelerated age-related decline in prefrontal and temporal cortical thickness in never-medicated schizophrenia patients suggests a neuroprogressive process in some brain regions".</p> <p>Kommentar: die ermittelten Hirnregionen entsprechen nur einem geringen Teil der Regionen in van Erp et al 2018, S. 5</p>	<p>Übersichtsarbeit/Meta-Analyse ist, haben wir diese nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>Auch diese Änderungen wurden für die Neuerstellung des Textes berücksichtigt (siehe Angaben im Kommentar oben).</p>
5.19.17	Insofern ist der	Korrekturvorschlag: Satz	Satz streichen, da die	Dieser Satz wurde umformuliert, da

S. 93	bildmorphologische Befund bei unklarer funktioneller Relevanz keine unerwünschte Arzneimittelwirkung (auch nicht Teil der Fachinformationen), über die aufzuklären ist.	streichen.	Tatsache, dass Hirnvolumenminderung (noch) nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung anerkannt ist, kein Grund ist, sie als nicht nachgewiesen anzusehen und nicht über sie aufzuklären	<p>alle anderen erwähnten unerwünschten Arzneimittelwirkungen allesamt funktionelle Konsequenzen nach sich ziehen können, jedoch eine Assoziation eines gruppenstatistischen MR-morphometrischen Volumenverlusts mit der Dosis bestimmter Antipsychotika derzeit keine für den Betroffenen nachgewiesene funktionelle Konsequenz hat.</p> <p>Der neue Satz lautet: „Insofern hat der gruppenstatistisch erhobene bildmorphologische Befund bei bisher unzureichend geklärt epidemiologischer, ätiopathogenetischer und funktioneller Relevanz keinen Eingang als aufklärungsbedürftige Nebenwirkung in die Fachinformationen gefunden. Eine Patienteninformation über diesen Befund und seine komplexen Zusammenhänge sollte aber dennoch im Sinne einer transparenten Informationsweitergabe über eine aktuelle Studienlage in der Regel bei der Indikationsstellung und Empfehlung zu einer Langzeitbehandlung in Betracht gezogen werden“.</p>
-------	---	------------	--	--

Rückmeldung 13:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
S. 116	<p>Ich freue mich überaus, dass unser Metakognitives Training für Psychose (MKT) voraussichtlich in die Leitlinien der DGPPN für die Schizophreniebehandlung aufgenommen werden wird. Leider ist Ihnen auf S. 116 ein Fehler unterlaufen, der eventuell mit dazu geführt haben könnte, dass am Ende nur die Empfehlungsstärke B ausgesprochen wurde. Sie schreiben: "2015 wurde von Jiang et al. (509) eine Meta-Analyse über 10 Studien durchgeführt, die keinen signifikanten Effekt in der aggregierten Analyse feststellen konnte."</p> <p>Zunächst ist zu sagen, dass die Meta-Analyse am Ende nur 4 Studien in die Berechnungen einbezog (anders als die Meta-Analyse von Eichner & Berna, die 15 Studien berücksichtigte), d.h. der Korpus war sehr klein. Anders als aktuell dargestellt findet sich immerhin ein Effekt auf die Positivsymptome: "Pooling four studies that assessed the positive symptom subscale of the Positive and Negative</p>	Korrektur		Da diese Meta-Analyse nur im Hintergrundtext aufgeführt wird, und zwei methodisch hochwertigere und aktuellere Meta-Analysen verfügbar sind (sie wurden für die Erstellung der Empfehlung 65 verwendet), wurde dieser Satz gestrichen.

	<p>Syndrome Scale (PANSS) at the end of the trial identified a small but statistically significant greater reduction in the MCT group than in the control group." (Abstract der Publikation, S. 149).</p> <p>Ich wäre dankbar, wenn der entsprechende Satz werden könnte. Für eine Neubewertung der Empfehlungsstärke ist es sicher zu spät und das ist auch OK so.</p>			
--	---	--	--	--

Rückmeldung 14:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
Gesamte Leitlinie	Nach kassatorischer Durchsicht des Textes der Langfassung möchten wir anregen, die Bezeichnungen der ärztlichen Qualifikation an die (Muster-) Weiterbildungsordnung (MWBO) anzupassen, um Missverständnisse vorzubeugen.			Wir haben die Leitlinie Ihrem Vorschlag folgend aktualisiert und den u.g. Disclaimer eingefügt.
Gesamte Leitlinie	Auch möchten wir für den Umgang mit älteren Weiterbildungsbezeichnungen sensibilisieren. Es bietet sich an, lediglich die jeweils aktuellen Facharztqualifikationen zu verwenden und eingangs folgenden Grundsatz aufzunehmen:“ Die Facharztbezeichnung richtet sich nach der (Muster)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließt auch diejenigen Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.			Wir können Ihrer Argumentation gut folgen, aber haben die Bezeichnung der verschiedenen Akteure, die in der Behandlung der Schizophrenie tätig sind, belassen, da a) hier keine Missverständnisse bei den Lesern auftreten sollen (viele Fachärzte mit einer Bezeichnung nach altem Recht behandeln Menschen mit einer Schizophrenie) und b) andere Leitlinien (u.a. NVL Depression) ein analoges Vorgehen gewählt haben. Die NVL Depression schreibt beispielsweise: „Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression befasst sind: Hausärzte (Fachärzte für Allgemeinmedizin bzw. hausärztlich tätige Fachärzte für Innere Medizin, praktische Ärzte), Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw.

				<p>Nervenheilkunde, Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Ärzte mit Zusatzbezeichnung Psychotherapie und Psychoanalyse, Psychologische Psychotherapeuten, Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten sowie Kinder- und Jugendpsychiater (sofern eine Behandlung vor dem 19. Lebensjahr begonnen wurde), behandlungsergänzende Fachberufe (z. B. Ergotherapeuten und Sozialarbeiter/ Sozialpädagogen/Soziotherapeuten).</p> <p>Aus diesem Grund haben wir an einer Stelle (Modul 5, Seite 203) analog der NVL Depression die Auflistung der verschiedenen Facharztbezeichnungen belassen. An allen anderen Stellen haben wir Ihre Vorschläge umgesetzt und Ihren „Disclaimer“ aufgenommen: „Die Facharztbezeichnung richtet sich nach der (Muster)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließt auch diejenigen Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.“</p>
Gesamte Leitlinie	Zur Verwendung des Begriffs „Weiterbildung“ ist aufgefallen, dass der Leitlinientext oft Bezug auf Zertifizierung nimmt (vgl. S. 33, 241). Dieser Begriff wird für die ärztliche Weiterbildung in der MWBO nicht verwendet. Im Weiterbildungsrecht wird			<p>Wir haben in Empfehlung 13 auf Seite 33 redaktionell „zertifizierte Weiterbildung“ durch „anerkannte Fortbildung“ ersetzt.</p> <p>Wir haben auf Seite 241 redaktionell „zertifizierte Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen“ durch „anerkannte</p>

	<p>vielmehr auf den Begriff „Anerkennung“ abgestellt. Bei dem auf Seite 139 (Zeile vier von unten) verwendeten Begriff „Weiterbildung“ entsteht zudem der Eindruck, dass hier „Fortbildung“ gemeint sein könnte. Ärztliche Weiterbildung umfasst das Erlernen ärztlicher Erkenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten nach abgeschlossener ärztlicher Ausbildung (Medizinstudium) und Erteilung der Approbation. Der erfolgreiche Abschluss einer Weiterbildung führt zu einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung. Davon zu unterscheiden ist die ärztliche Fortbildung. Die findet lebenslang statt; das berufsbegleitende Lernen soll die im Rahmen der Weiterbildung erworbenen Kompetenzen auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft erhalten.</p>			<p>Fortbildungsmaßnahmen“ ersetzt.</p> <p>Auf Seite 139 wurde „Weiterbildung“ durch „Fortbildung“ redaktionell ersetzt.</p> <p>Auf Seite 73 (vorletzte Zeile) wurde „Weiterbildung“ durch „Fortbildung“ redaktionell ersetzt.</p> <p>Wir haben die gesamte Leitlinie in Hinblick auf Ihre Rückmeldung überprüft und o.g. Änderungen vorgenommen.</p>
S. 173	<p>Auf Seite 173 (viertletzte Zeile) empfehlen wir zu klären, welche der beiden eigenständigen Weiterbildungsqualifikationen „Facharzt für Anästhesiologie“ oder „Zusatzweiterbildung Intensivmedizin“ – oder ggf. beide – an dieser Stelle gemeint ist.</p>			<p>Wurde korrigiert.</p>
S. 204	<p>Auf Seite 204 (Zeilen 1 und 2)</p>			<p>Wurde korrigiert.</p>

	sollten die aktuellen Bezeichnungen „Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie“ sowie „Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie“ verwendet werden.			
S. 212	Auf Seite 212 im Kapitel 9.7 „Ambulante Soziotherapie“ (6.Zeile von unten) sollte die aktuelle Bezeichnung „Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie“ verwendet werden.			Wurde korrigiert.

Rückmeldung 15:

Kapitel/Seite	Entwurfstext	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangabe)	Antwort Steuergruppe
S. 164	Bei der zu Recht zurückhaltenden Empfehlung von Levomepromazin bei Erregungszuständen (in einer Tabelle die den Zulassungsstatus < 18 abbildet) sollte ergänzt werden, dass < 16 J eine explizite Kontraindikation vorliegt			Wurde korrigiert.
S. 167 Empfehlung 120	Bei der ausführlichen Empfehlung der antipsychotischen Medikation/spezieller Substanzen ist das Evidenzlevel gemischt als A/KKP angegeben – der unterschiedliche Evidenzgrad für die Teilaspekte der Empfehlung sollten ggf. differenziert werden			In Empfehlung 120 finden sich insgesamt drei Empfehlungen, wovon zwei den Empfehlungsgrad A und eine den Empfehlungsgrad KKP erhalten haben. Für die beiden A Empfehlungen liegen entsprechende hochwertige Meta-Analysen vor. Die unterschiedlichen Empfehlungsgrade sind in Klammern hinter den jeweiligen Textteilen dargestellt, so dass die vorgeschlagene Differenzierung der Teilaspekte gegeben ist. Wir haben jedoch die Darstellung A/KKP und A/A/KKP geändert, damit die Differenzierung deutlicher sichtbar ist.
S. 168	Zu den Routinekontrollen unter antipsychotischer Medikation gibt es eine gute evidenzbasierte Übersicht, die in den Empfehlungen der LL nicht aufgenommen wurde. Es existieren evidenzbasierte Empfehlungen für die			Die Empfehlung 121 und der entsprechende Textabschnitt 7.14.2 betont die Notwendigkeit häufigerer Kontrollen der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen. Wir haben für die Leitlinie die Tabelle 17 basierend auf den Daten aus dem

	<p>Kontrolle möglicher UAW (Pringsheim et al 2011, J Can Acad Child Adolesc Psychiatry). Diese empfehlen z. T. dreimonatige Kontrollen z. B. von Nüchtern-Glucose für Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, von Lipiden für Olanzapin, Quetiapin, Clozapin, von Insulin und Leberwerten für Olanzapin, von Prolaktin für Risperidon und Olanzapin; daneben werden Empfehlungen für weitere Kontrolluntersuchungen gegeben</p>			<p>Benkert & Hippus „Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie“ und einer Publikation aus dem Kinder- und Jugendbereich (Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2008;47(1):9-20), sowie Expertenkonsens unter Berücksichtigung der Fachinformationen nach Diskussion in der Konsensusgruppe erstellt. Die vorgeschlagenen dreimonatigen Kontrollen von BZ/HB1c bei z.B. Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin sind dort für die ersten sechs Monate genannt. Wir haben bei der Erstellung der Leitlinie besonderen Wert auf ein umfassendes Monitoring von Nebenwirkungen aller Art unter Berücksichtigung der Gegebenheiten aller Sektoren des Gesundheitssystems gelegt, was in Modul 4a dargelegt ist. Für Kinder- und Jugendliche haben wir die Besonderheiten in Empfehlung 121 (Bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre), die eine antipsychotische Behandlung erhalten, soll in Ergänzung zu den Prinzipien bei erwachsenen Patienten eine Kontrolle von Nebenwirkungen unter Beachtung ihrer spezifischen Besonderheiten angeboten werden...) und Empfehlung 119 (Bei Kindern und</p>
--	---	--	--	--

				<p>Jugendlichen (< 18 Jahre) mit einer Schizophrenie sollen die gleichen Maßnahmen für die allgemeine Pharmakotherapie, für die Dosisfindung, für die Behandlungsfrequenz und Behandlungsdauer, für das Therapeutische Drug Monitoring, für das Wechseln von Antipsychotika, für die Feststellung der medikamentösen Therapieresistenz und für die Überwachung und Behandlung von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen (siehe Modul 4a) angeboten werden.</p> <p>Allerdings sollen wegen einer größeren Sensibilität für Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen die im Text dargestellten Besonderheiten bezüglich der Dosierung, der Umstellung und der Frequenz des Nebenwirkungsmonitorings beachtet werden.</p> <p>Die von Ihnen vorgeschlagene Publikation beinhaltet Studien, die durch die für die Erstellung dieser Leitlinie verwendeten aktuellen Meta-Analysen mit berücksichtigt sind. Aus der Publikation geht jedoch nicht hervor, ob 3-monatige Kontrollen besser als 6-monatige sind, sondern es wird aus RCT Daten die dargestellte Evidenz extrapoliert. Nahezu alle in der in der Publikation erstellten Tabelle 2 getroffenen Empfehlungen mit hoher Evidenz finden sich in unserer Tabelle 16. Entscheidend bleibt die Feststellung,</p>
--	--	--	--	---

				<p>dass der Einsatz von Antipsychotika bei Kinder- und Jugendlichen nur unter besonders strenger Risiko-Nutzen Evaluation erfolgen darf, und dass das Monitoring von Nebenwirkungen engmaschiger als bei Erwachsenen erfolgen muss. Diese Thematik ist ausführlich in der Leitlinie dargestellt (beispielsweise wird auf eine kinder-kardiologische Abklärung bei QTc Zeit Verlängerungen) hingewiesen. Die in der von Ihnen genannten Publikationen Besonderheiten werden in Empfehlung 121 zusammengefasst.</p> <p>Wir haben die von Ihnen genannte Publikation im Hintergrundtext ergänzt:</p> <p><i>„Auch die Frequenz der Kontrolluntersuchungen (siehe Tabelle 17, Modul 4a) ist zum Vorgehen bei Erwachsenen vergleichbar, wobei bei Kindern und Jugendlichen prinzipiell mehr auf Nebenwirkungen geachtet werden muss und höhere Frequenzen der Kontrolluntersuchungen notwendig sind (56) (siehe Empfehlungen 119 und 121).“</i></p>
--	--	--	--	---

Literatur:

1. Adelson D, Epstein LJ. A study of phenothiazines with male and female chronically ill schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis.* 1962;134:543-54.
2. Casey JF, F. BI, J. LC, E. HL, H. GM, N. SN. Drug therapy in schizophrenia. A controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital, and placebo. *Archives of General Psychiatry* 1960. p. 210-20.
3. Baethge C, Assall OP, Baldessarini RJ. Systematic review of blinding assessment in randomized controlled trials in schizophrenia and affective disorders 2000-2010. *Psychotherapy and psychosomatics.* 2013;82(3):152-60.
4. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2011;9(8):672-7.
5. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry.* 2014;204(1):20-9.
6. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, Honyashiki M, Shinohara K, Imai H, Chen P, Hunot V, Churchill R. Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(3):181-92.
7. Huhn M, Tardy M, Spineli LM, Kissling W, Forstl H, Pitschel-Walz G, Leucht C, Samara M, Dold M, Davis JM, Leucht S. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA psychiatry.* 2014;71(6):706-15.
8. Turner E, Knoopfmacher D, Shapley S. Publication bias in antipsychotic trials: an analysis of efficacy comparing the published literature to the US Food and Drug Administration database. *PLoS Med.* 2012;9:e1001189. doi:10.1371/journal.pmed.
9. Driessen E, Hollon SD, Bockting CL, Cuijpers P, Turner EH. Does Publication Bias Inflate the Apparent Efficacy of Psychological Treatment for Major Depressive Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis of US National Institutes of Health-Funded Trials. *PloS one.* 2015;10(9):e0137864.
10. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004;291(20):2457-65.
11. Lancee M, Lemmens CMC, Kahn RS, Vinkers CH, Luykx JJ. Outcome reporting bias in randomized-controlled trials investigating antipsychotic drugs. *Translational psychiatry.* 2017;7(9):e1232.
12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lassig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951-62.
13. Hutton P, Morrison AP, Yung AR, Taylor PJ, French P, Dunn G. Effects of drop-out on efficacy estimates in five Cochrane reviews of popular antipsychotics for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126(1):1-11.
14. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry.* 2009;14(4):429-47.
15. Agid O, Siu CO, Potkin SG, Kapur S, Watsky E, Vanderburg D, Zipursky RB, Remington G. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010. *Am J Psychiatry.* 2013;170(11):1335-44.
16. Rutherford BR, Pott E, Tandler JM, Wall MM, Roose SP, Lieberman JA. Placebo response in antipsychotic clinical trials: a meta-analysis. *JAMA psychiatry.* 2014;71(12):1409-21.

17. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bacher S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;appiajp201716121358.
18. Leucht S, Chaimani A, Leucht C, Huhn M, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. 60years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Meta-regression of predictors of placebo response. *Schizophr Res*. 2018.
19. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg Y, Samara M, Davis JM, Cipriani A, Leucht S. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA psychiatry*. 2015;72(1):14-21.
20. Morrison AP, Law H, Carter L, Sellers R, Emsley R, Pyle M, French P, Shiers D, Yung AR, Murphy EK, Holden N, Steele A, Bowe SE, Palmier-Claus J, Brooks V, Byrne R, Davies L, Haddad PM. Antipsychotic drugs versus cognitive behavioural therapy versus a combination of both in people with psychosis: a randomised controlled pilot and feasibility study. *The lancet Psychiatry*. 2018;5(5):411-23.
21. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *SchizophrRes*. 2005;79:231-8.
22. Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Leucht S. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2017.
23. Engelhardt DM, Rosen B, Freedman N, Margolis R. Phenothiazines in prevention of psychiatric hospitalization
135. *Archives of General Psychiatry*. 1967;16:98-101.
24. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063-71.
25. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEnglJMed*. 2005;353(12):1209-23.
26. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W, group. As. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *IntClinPsychopharmacol*. 2000;15:13-22.
27. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia - cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *ArchGenPsychiatry*. 2006;63(10):1079-86.
28. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;114:3-13.
29. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2018;appiajp201817091001.
30. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):185-94.

31. Dragioti E, Dimoliatis I, Fountoulakis KN, Evangelou E. A systematic appraisal of allegiance effect in randomized controlled trials of psychotherapy. *Ann Gen Psychiatry*. 2015;14:25.
32. Helfer B, Prosser A, Samara MT, Geddes JR, Cipriani A, Davis JM, Mavridis D, Salanti G, Leucht S. Recent meta-analyses neglect previous systematic reviews and meta-analyses about the same topic: a systematic examination. *BMC medicine*. 2015;13:82.
33. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2 ed. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988 1988.
34. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, Kitaroonchai W, Kongsakon R, Techakasem P, Bupphanharun W, Tuntirungsee Y, Kirdcharoen N. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *The journal of ECT*. 1999;15(3):178-92.
35. Yang Y, Cheng X, Xu Q, Li R, Liu Z, Wang L, Zhang Y, Ren G, Liu J. The maintenance of modified electroconvulsive therapy combined with risperidone is better than risperidone alone in preventing relapse of schizophrenia and improving cognitive function. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2016;74(10):823-8.
36. Ward HB, Szabo ST, Rakesh G. Maintenance ECT in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry research*. 2018;264:131-42.
37. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, Veijola J, Miettunen J. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(6):1296-306.
38. Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(3):441-9.
39. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychological medicine*. 2012;42(10):2145-55.
40. Harrow M, Jobe TH. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(5):962-5.
41. Schrank B, Stanghellini G, Slade M. Hope in psychiatry: a review of the literature. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2008;118(6):421-33.
42. Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Insomnia comorbid to severe psychiatric illness. *Sleep medicine clinics*. 2013;8(3):361-71.
43. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 2002;14(4):256-72.
44. Ellison ML, Belanger LK, Niles BL, Evans LC, Bauer MS. Explication and Definition of Mental Health Recovery: A Systematic Review. *Administration and policy in mental health*. 2018;45(1):91-102.
45. Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Killackey E, Bendall S, Amminger GP, Yung AR, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD. Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychological medicine*. 2012;42(3):595-606.
46. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, Mucci A, Bucci P, Rucci P, Gibertoni D, Aguglia E, Amore M, Bellomo A, Biondi M, Brugnoli R, Dell'Osso L, De Ronchi D, Di Emidio G, Di Giannantonio M, Fagiolini A, Marchesi C, Monteleone P, Oldani L, Pinna F, Roncone R, Sacchetti E, Santonastaso P, Siracusano A, Vita A, Zeppegno P, Maj M, Italian Network For Research on P. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association*. 2014;13(3):275-87.

47. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2018;268(7):625-39.
48. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmari B, Harsanyi J, Barabassy A, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-13.
49. GBA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cariprazin 2018 [aufgerufen 25.10.2018]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/360/>.
50. Vita A, De Peri L, Deste G, Barlati S, Sacchetti E. The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biological psychiatry*. 2015;78(6):403-12.
51. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(5):1129-38.
52. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, Pearlson GD, Yao N, Fukunaga M, Hashimoto R, Okada N, Yamamori H, Bustillo JR, Clark VP, Agartz I, Mueller BA, Cahn W, de Zwarte SMC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ophoff RA, van Haren NEM, Andreassen OA, Dale AM, Doan NT, Gurholt TP, Hartberg CB, Haukvik UK, Jorgensen KN, Lagerberg TV, Melle I, Westlye LT, Gruber O, Kraemer B, Richter A, Zilles D, Calhoun VD, Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Tordesillas-Gutierrez D, Loughland C, Carr VJ, Catts S, Copley VL, Fullerton JM, Green MJ, Henskens FA, Jablensky A, Lenroot RK, Mowry BJ, Michie PT, Pantelis C, Quide Y, Schall U, Scott RJ, Cairns MJ, Seal M, Tooney PA, Rasser PE, Cooper G, Shannon Weickert C, Weickert TW, Morris DW, Hong E, Kochunov P, Beard LM, Gur RE, Gur RC, Satterthwaite TD, Wolf DH, Belger A, Brown GG, Ford JM, Macciardi F, Mathalon DH, O'Leary DS, Potkin SG, Preda A, Voyvodic J, Lim KO, McEwen S, Yang F, Tan Y, Tan S, Wang Z, Fan F, Chen J, Xiang H, Tang S, Guo H, Wan P, Wei D, Bockholt HJ, Ehrlich S, Wolthuisen RPF, King MD, Shoemaker JM, Sponheim SR, De Haan L, Koenders L, Machielsen MW, van Amelsvoort T, Veltman DJ, Assogna F, Banaj N, de Rossi P, Iorio M, Piras F, Spalletta G, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Corvin A, Donohoe G, Kelly S, Whelan CD, Dickie EW, Rotenberg D, Voineskos AN, Ciufolini S, Radua J, Dazzan P, Murray R, Reis Marques T, Simmons A, Borgwardt S, Egloff L, Harrisberger F, Riecher-Rossler A, Smieskova R, Alpert KI, Wang L, Jonsson EG, Koops S, Sommer IEC, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Neilson E, Mayer AR, Stephen JM, Kwon JS, Yun JY, Cannon DM, McDonald C, Lebedeva I, Tomyshev AS, Akhadorov T, Kaleda V, Fatouros-Bergman H, Flyckt L, Karolinska Schizophrenia P, Busatto GF, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, Hagenars SP, McIntosh AM, Whalley HC, Lawrie SM, Knochel C, Oertel-Knochel V, Stablein M, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Uhlmann A, Lopez-Jaramillo C, Dima D, McMahon A, Faskowitz JI, Gutman BA, Jahanshad N, Thompson PM, Turner JA. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biological psychiatry*. 2018.
53. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2013;37(8):1680-91.
54. Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P, Borgwardt S. Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naive VBM studies. *Schizophrenia bulletin*. 2012;38(6):1297-307.
55. Weinberger DR, Wagner RL, Wyatt RJ. Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia bulletin*. 1983;9(2):193-212.

56. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J, group Cg. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2011;20(3):218-33.

Anhang 7 Ausgefüllte Evidenztabelle

Im Folgenden sind die Evidenztabelle aller evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen dargestellt. Die zitierten Studien wurden größtenteils in systematischen Literaturrecherchen ermittelt und teils aus Handsuchen der beteiligten Experten ergänzt (z.B. bei ganz aktuellen Studien).

Modul 4a Pharmakotherapie und andere somatische Behandlungsverfahren

Empfehlung 21

Für diese Empfehlung wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt, da in der NICE-Leitlinie (2014) unter 10.11.1.31 die Notwendigkeit von Clozapin-Spiegelbestimmungen im Falle einer Clozapin-Non-Response empfohlen wird. Der Grenzwert von 350 ng/mL wird in der NICE-Leitlinie (2014) im Hintergrundtext genannt. Die PORT-Leitlinien (2010) und WFSBP-Leitlinien (2012), die nicht durchgehend systematisch recherchiert sind, nennen jedoch auch basierend auf fünf Studien den Grenzwert von 350 ng/mL, der auch den Grenzwert des therapeutischen Referenzbereichs der deutschen AGNP-Leitlinie (2011) darstellt. Basierend auf den primären Angaben in der NICE-Leitlinie (2014), sowie den weiteren Referenzen wurde ein Empfehlungsgrad B mit einem LoE 2++ vergeben.

Empfehlung 22

Diese Empfehlung wurde per Leitlinienadaptation der SIGN Leitlinie (2013) und der NICE-Leitlinie (2014) formuliert. Auch ist eine Meta-Analyse (Uchida et al. 2011, Schizophr Bull. 2011;37(4):788-99) verfügbar, die mit einem LoE 1+ die Wirksamkeit auch geringer Dosierungen aufzeigt. Es wurde ein Evidenzgrad vergeben, da in vielen Arbeiten kein Vorteil einer erhöhten Dosierung, wohl aber eine Zunahme der Nebenwirkungen gezeigt worden ist, und da zudem für niedrige Dosierungen eine Patientenpräferenz besteht.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC</p> <p>Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis.</p> <p>Schizophr Bull. 2011; 37(4):788-99.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>Efficacy between standard dose [(World Health Organization daily defined dose (DDD)] vs low dose ($\geq 50\%$ to < 1 DDD) or very low dose ($< 50\%$ DDD) for relapse prevention in schizophrenia.</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Overall treatment failure, which was defined as the rate of subjects who prematurely discontinued their assigned treatment for any reason.</p> <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <p>The rate of subjects who required hospitalization.</p>	<p>Compared with the standard-dose treatment, the low-dose therapy did not show any statistically significant difference in overall treatment failure or hospitalization, while the standard dose showed a trend-level ($P = 0,05$) superiority in risk of relapse. The very low-dose group was inferior to the standard-dose group in all efficacy parameters. No significant difference was found in the rate of dropouts due to side effects between either standard dose vs low dose or very low dose. Although antipsychotic treatment with $\geq 50\%$ to < 1 DDD may be as effective as standard-dose therapy, there are insufficient clinical trial data to draw firm conclusions on standard vs low-dose maintenance antipsychotic therapy for schizophrenia.</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse, aber aufgrund der Qualität der Quellstudien besteht ein moderates Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit.</p> <p>LoE: 1+</p>

Empfehlung 23

Diese Empfehlung wurde per Leitlinienadaptation der SIGN-Leitlinie (2013) und der NICE-Leitlinie (2014) formuliert. Auch sind zwei Meta-Analysen mit einer LoE 1+ verfügbar: De Hert et al. CNS Drugs 2015;29(8):637-58 und Sampson et al. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. Die vorhandenen Daten würden einen Empfehlungsgrad A erlauben, da diese Daten jedoch nur bis zu einem Follow-up von sechs Monaten die entsprechende methodische Qualität haben, wurde hier der Empfehlungsgrad herabgestuft.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>De Hert M, Sermon J, Geerts P, Vansteelandt K, Peuskens J, Detraux J.</p> <p>The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics.</p> <p>CNS Drugs 2015; 29(8):637-58.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Personen mit remittierter Schizophrenie</p>	<p>Comparisons in trials included:</p> <p>Continuous treatment with oral and long-acting injectable first- or second generation antipsychotics vs placebo</p> <p>Continuous treatment with oral and long-acting injectable first- or second generation antipsychotics vs intermittent treatment</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Relapse/Hospitalization</p> <p>Risk of stabilized patients with schizophrenia</p>	<p>Stabilized patients with schizophrenia who have been exposed for at least 6 months to intermittent or placebo strategies, respectively, have a 3 (odds ratio [OR] 3.36; 95 % CI 2.36–5.45; $p < 0.0001$) to 6 (OR 5.64; 95 % CI 4.47–7.11; $p < 0.0001$) times increased risk of relapse, compared with patients on continuous treatment. The availability of rescue medication ($p = 0.0102$) was the only study characteristic explaining systematic differences in the OR for relapse between placebo versus continuous treatment across studies. Studies reporting time-to-relapse data show that the time to (impending) relapse is always significantly delayed with continuous treatment, compared with placebo or intermittent treatment strategies. Although the interval between treatment discontinuation and</p>	<p>In many placebo-controlled trials methods of randomization were poorly reported. The majority of intermittent treatment studies did not provide any further details beyond describing their trial as 'randomized'. Moreover, the overall sample size in all included intermittent trials and placebo-controlled trials with FGAs was generally small. Another weakness is the existing variance in relapse definition across studies.</p> <p>Finanzierungsquelle: Der Letztautor Johann Detraux erhielt für die Vorbereitung der Arbeit eine Finanzierung (unrestricted grant) der Janssen-Academy.</p> <p>LoE: 1+</p>

				<p>symptom recurrence can be highly variable, mean time-to-relapse data seem to indicate a failure of clinical stability before 7–14 months with intermittent and before 5 months with placebo treatment strategies. With continuous treatment, patients have a lower risk of relapse and remain relapse free for a longer period of time compared with placebo and intermittent treatment strategies.</p>	
<p>Sampson S, Mansour M, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams Clive E.</p> <p>Intermittent drug techniques for schizophrenia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2013 20;(7):CD006196. doi: 10.1002/14651858.CD006196.pub2</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>Any intermittent drug technique including</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prodrome-based/early intervention defined as treatment given on the early signs of relapse. 2. Crisis intervention defined as treatment given only in case of full relapse and discontinued again after re-stabilisation. 3. Gradually increased drug-free period defined as increasing the cessation period of the treatment constantly. 4. Drug holiday defined as stopping medication for fixed periods, and then reintroducing it (repeating this more than once). <p>Compared with: 1.</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relapse (as defined in the individual studies) 2. Hospitalisation <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Death - suicide and natural causes 2. Global state 	<p>Inclusion of 17 trials conducted between 1961 and 2011, involving 2252 participants with follow-up from six weeks to two years.. Instances of relapse were significantly higher in people receiving any intermittent drug treatment in the long term (n = 436, 7 RCTs, RR 2,46, 95%CI 1,70 bis 3,54, moderate quality evidence). Intermittent treatment was shown to be more effective than placebo in terms of less experiences of full relapse by medium term (n = 290, 2 RCTs, RR 0,37, 95% CI 0,24 bis 0,58). Hospitalisation rates were higher for people receiving any</p>	<p>Finanzierungsquelle: Cochrane Review. Keine Angabe zur weiteren Finanzierung.</p> <p>LoE: 1+</p>

		<p>Maintenance therapy as defined in each study.</p> <p>2. Placebo</p> <p>Any intermittent drug technique (specific named drug)</p> <p>1. High dose (as defined by each study)</p> <p>2. Low or moderate dose (as defined by each study)</p>		<p>intermittent drug treatment by long term (n = 626, 5 RCTs, RR 1.65, 95% CI 1.33 to 2.06, moderate quality evidence).</p>	
--	--	--	--	---	--

Empfehlung 29

Da die Meta-Analyse (Samara et al. 2015, LoE 1+) nicht direkt den Effekt des Wechsels des Antipsychotikums auf den Verlauf untersucht haben, wurde für den zweiten Teil der Empfehlung der Empfehlungsgrad KKP vergeben.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, Elkis H, Hatta K, Giegling I, Kane JM, Kayo M, Lambert M, Lin CH, Möller HJ, Pelayo-Terán JM, Riedel M, Rujescu D, Schimmelmann BG, Serretti A, Correll CU, Leucht S.</p> <p>Early Improvement as a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review.</p> <p>Am J Psychiatry 2015;172(7):617-29.</p>	<p>Meta-Analyse von diagnostischen Tests</p> <p>Personen mit akuten Exazerbationen einer Schizophrenie oder Schizophrenie-ähnlichen Psychosen (schizophreniforme oder schizoaffektive Erkrankungen)</p>	<p>Analysis with mostly individual patient data to assess whether lack of improvement at week 2 predicts later nonresponse.</p> <p>Oral application of any antipsychotic marketed in at least one country.</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Prediction of nonresponse, defined as less than 50% reduction in total score on either the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) or Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (corresponding to at least much improved) from baseline to endpoint (4–12 weeks), by less than 20% PANSS or BPRS improvement (corresponding to less than minimally improved) at week 2.</p> <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <p>Absent cross-sectional symptomatic remission and less than 20% PANSS or BPRS reduction at endpoint (4 - 12 weeks).</p>	<p>In 34 studies (N=9,460) a less than 20% PANSS or BPRS reduction at week 2 predicted nonresponse at endpoint with a specificity of 86% and a positive predictive value (PPV) of 90%. Using data for observed cases (specificity=86%, PPV=85%) or lack of remission (specificity=77%, PPV=88%) yielded similar results. Conversely, using the definition of less than 20% reduction at endpoint yielded worse results (specificity= 70%, PPV=55%). The test specificity was significantly moderated by a trial duration of less than 6 weeks, higher baseline illness severity, and shorter illness duration.</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse, aber da die Quellstudien den hier verwendeten Endpunkt häufig nicht als primären Endpunkt hatten, besteht ein moderates Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: Gefördert durch das BMBF (FKZ: 01KG1118)</p> <p>LoE: 1+</p>

Empfehlung 32

Die Empfehlung basiert auf einem LoE 1++ aus nahezu allen in den Recherchen identifizierten Meta-Analysen, da - wenn nicht anders vermerkt - nur Studien bei einer antipsychotischen Monotherapie untersucht worden sind. Auch ist das Risiko für Nebenwirkungen in der Regel im Rahmen einer Monotherapie geringer als mit einer Kombinationstherapie. Es wurde daher für diese Empfehlung keine separate Evidenztabelle erstellt, sondern es wird auf die Evidenztabelle der anderen Empfehlungen zur antipsychotischen Therapie verwiesen.

Empfehlung 34

Für diese Empfehlung wurden vier Meta-Analysen herangezogen, wovon zwei mittels der systematischen Suche gefunden wurden (Zhang et al., Int J Neuropsychopharmacol 2013;16(6):1205-18 und Alvarez-Jiménez et al. Schizophr Bull 2011;37(3):619-30) und zwei nachrecherchiert wurden (Zhu et al. Eur Neuropsychopharmacol 2017;27(9):835-844 und Zhu et al. Lancet Psychiatry 2017;4(9):694-70.)

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 ;16(6):1205-18.	Systematischer Review mit Meta Analyse Personen mit einer Erkrankung aus dem Formenkreis und einer ersten Episode	Acute treatment study with ≥1 first-generation antipsychotics (FGA) vs. second-generation antipsychotics (SGA) in patients with first episode of non-affective psychosis. SGAs: risperidone (N=8), olanzapine (N=7), clozapine (N=2), quetiapine (N=1), ziprasidone (N=1), amisulpride (N=1) versus FGA haloperidol (N=9), chlorpromazine (N=1), molindone (N=1), sulpiride (N=1), zuclopenthixol (N=1)	Primäre Endpunkte: 1) all-cause discontinuation, 2) symptom reduction, 3) response rate. Sekundäre Endpunkte: 1) positive symptoms, 2) negative symptoms, 3) depressive symptoms, 4) Clinical Impressions, 5) cognitive functioning, 6) discontinuation due to inefficacy, 7) discontinuation due to intolerability, 8) discontinuation due to non-adherence/patient choice, 9) long-term (≥1 year) remission, 10) long-term relapse and/or rehospitalization after achieving response, 11) EPS, 12) akathisia, 13) use of anticholinergic drugs, benzodiazepines and beta-blockers, commonly used to manage antipsychotic side effects, 14) weight gain, 15) metabolic changes	Olanzapine, amisulpride and, less so, risperidone and quetiapine showed superior efficacy, greater treatment persistence and less EPS than FGAs. However, weight increase with olanzapine, risperidone and clozapine and metabolic changes with olanzapine were greater. Across 13 trials (n=2509), olanzapine (7 trials) and amisulpride (1 trial) outperformed FGAs (haloperidol: 9/13 trials) in 9/13 and 8/13 efficacy outcomes, respectively, risperidone (8 trials) in 4/13, quetiapine (1 trial) in 3/13, and clozapine (2 trials) and ziprasidone (1 trial) in 1/13, each.	Da auch offene Studien eingeschlossen worden sind, besteht ein gewisses Verzerrungsrisiko bei sonst methodisch hochwertiger Meta-Analyse Finanzierungsquelle: Es bestand eine Finanzierung durch das Zucker Hillside Hospital (MH090590) und das National Institut of Mental Health (MH080173) LoE: 1+
Alvarez-Jiménez M, Parker	Systematischer Review mit	Considered for inclusion	Primärer Endpunkt:	The analysis of 3 RCTs of	Methodisch hochwertige

<p>AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF.</p> <p>Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis.</p> <p>Schizophr Bull 2011 ;37(3):619-30.</p>	<p>Meta Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie, einer schizophreniformen Erkrankung, schizoaffektiven Erkrankung, einer wahnhaften Störung, einer Substanz-induzierten psychotischen Erkrankung, oder einer psychotischen Störung, nicht weiter spezifiziert.</p>	<p>were RCTs of pharmacological or nonpharmacological interventions that comprised at least 75% of participants experiencing their first episode pschosis (FEP) diagnosed using either Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders or International Classification of Drugs criteria.</p>	<p>Number of relapses,</p> <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <p>Mean hospital days, time to relapse, duration of second episode, and discontinuation of treatment due to adverse events</p>	<p>psychosocial interventions comparing specialist FEP programs vs treatment as usual involving 679 patients demonstrated the former to be more effective in preventing relapse (odds ratio [OR] = 1.80, 95% confidence interval [CI] 5 1.31–2.48; P < 0.001; number needed to treat [NNT] = 10). While the analysis of 3 different cognitive-behavioral studies not specifically intended at preventing relapse showed no further benefits compared with specialist FEP programs (OR= 1.95, 95% CI = 0.76–5.00; P = 0.17), the combination of specific individual and family intervention targeted at relapse prevention may further improve upon these outcomes (OR = 4.88, 95% CI = 0.97–24.60; P = 0.06). Only 3 small studies compared first-generation antipsychotics (FGAs) with placebo with no significant differences regarding relapse prevention although all individual estimates favored FGAs (OR = 2.82, 95% CI = 0.54–14.75; P = 0.22). Exploratory analysis involving 1055 FEP patients revealed that relapse rates were significantly lower with</p>	<p>Meta-Analyse, mit guter Verzerrungsanalyse. Da sich jedoch die eingeschlossenen Studien deutlich im Design und den Einschlusskriterien unterschieden haben, besteht ein gewisses Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand eine Finanzierung durch Marqués de Valdecilla Publica Fiundation und vom National Health and Medical Reseach Council of Australia (350241)</p> <p>LoE: 1+</p>
---	--	---	---	---	--

				second-generation antipsychotics (SGAs) compared with FGAs (OR = 1.47, 95% CI = 1.07–2.01; P < 0.02; NNT = 10)	
<p>Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Leucht S.</p> <p>How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis.</p> <p>Eur Neuropsychopharmacol 2017 ;27(9):835-844.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Akut erkrankte Personen mit Schizophrenie und einer ersten Episode</p>	<p>Randomized controlled trials in first-episode schizophrenia</p>	<p>Endpunkte:</p> <p>Response rate based on two criteria, at least 50% PANSS or BPRS total score reduction from baseline and at least 20% reduction.</p>	<p>The pooled response rate for the cutoff at least 20% PANSS/ BPRS reduction from baseline was 81.3% and the pooled response rate for the cutoff at least 50% reduction from baseline was 51.9%</p>	<p>First, in many studies response data had to be imputed and it has been shown that the imputation method tended to underestimate extremely high values and to overestimate very low values.</p> <p>The sensitivity analysis excluding imputed values was not very useful in this regard, because only 5 studies presented actually observed response rates based on 20%/50% cutoffs making the results contradictory.</p> <p>Second, definitions of first episode in the studies varied, and diagnoses in the early stages of schizophrenia can be difficult, implying that first-episode patients might actually suffer from other psychiatric problems than schizophrenia-like disorders.</p> <p>Finally, not a single placebo- controlled first-episode trial was identified.</p> <p>Es bestand eine Förderung durch das BMBF (FKZ: 01KG1508) und das</p>

					Shanghai Sailing Program (16YF1416000) LoE: 1-
Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Li C, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. Lancet Psychiatry 2017 ;4(9):694-70.	Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs Personen mit einer Schizophrenie und einer ersten Episode	Randomized-controlled trials using antipsychotics in first-episode schizophrenia	Primärer Endpunkt: Overall change in symptoms of schizophrenia as measured by rating scales, such as the PANSS, the BPRS, or any other validated scale (eg, the Manchester Scale). Sekundäre Endpunkte: Change in positive and negative symptoms, categorical response to treatment, study dropout for any reason and for inefficacy of treatment, use of drugs to treat parkinsonian symptoms, weight gain, sedation, increase in prolactin release, overall functioning, and quality of life.	For overall reduction of symptoms, amisulpride (SMD -0.37, 95% CI -0.61 to -0.039 to -0.12), ziprasidone (-0.25, -0.48 to -0.01), and risperidone (-0.14, -0.27 to -0.01) were significantly more efficacious than haloperidol, but the evidence was very low to moderate quality. The evidence was generally of low quality and the numbers of patients for each drug were small. Thus, the choice of treatment should be guided primarily by side-effects.	5 Studies were found to have a high risk of bias in terms of attribution, 2 studies in the terms of selective reporting. 9 studies were funded by pharmaceutical companies. Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit einem moderaten Verzerrungsrisiko aufgrund der o.g. Einschränkungen. Finanzierungsquelle: Es bestand eine Förderung durch das BMBF (FKZ: 01KG1508) und das Shanghai Sailing Program (16YF1416000) LoE: 1+

Empfehlung 36

Für diese Empfehlung wurden in der systematischen Literatursuche zwei Meta-Analysen identifiziert, die die Frage umfassend beantworten konnten (Leucht et al. Lancet. 2012;379(9831):2063-71 und Kishimoto et al., Molecular Psychiatry 2013;18(1):53-66).

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM.</p> <p>Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Lancet. 2012; 379(9831):2063-71.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Personen remittierter mit Schizophrenie und einer Einnahme von Antipsychotika oder einer beendeten Einnahme von Antipsychotika</p>	<p>Randomised trials of patients with schizophrenia continued on or withdrawn from any antipsychotic drug regimen after stabilisation</p>	<p>Primärer Endpunkt: Relapse between 7 and 12 months, as defined in the original studies.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Readmission, dropout, improvement of disease, death, violence or aggressive behaviour, adverse events, quality of life, satisfaction with care, and employment.</p>	<p>Antipsychotic drugs significantly reduced relapse rates at 1 year (drugs 27% vs placebo 64%; risk ratio [RR] 0.40, 95% CI 0.33–0.49; number needed to treat to benefit [NNTB] 3, 95% CI 2–3). Fewer patients given antipsychotic drugs than placebo were readmitted (10% vs 26%; RR 0.38, 95% CI 0.27–0.55; NNTB 5, 4–9), but less than a third of relapsed patients had to be admitted.</p> <p>More patients given antipsychotic drugs than placebo gained weight (10% vs 6%; RR 2.07, 95% CI 2.31–3.25), had movement disorders (16% vs 9%; 1.55, 1.25–1.93), and experienced sedation (13% vs 9%; 1.50, 1.22–1.84).</p> <p>In a meta-regression, the difference between drug and placebo decreased with study length.</p>	<p>Trial definitions of relapse varied. 16 studies had adequate randomisation and 18 adequate allocation concealment. The others were randomised, but no details were provided. All but two studies were double-blind and only three reports confirmed the success of blinding.</p> <p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit moderatem Verzerrungsrisiko. Insbesondere für längere Follow-up-Perioden waren nur wenige Studien verfügbar.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand eine Förderung durch das BMBF (FKZ: 01KG0816 88166528) und das European Research Council (IMMA 2655), sowie von der Cochrane Schizophrenia Group</p> <p>LoE: 1++</p>
<p>Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p>	<p>Oral application FGA and SGAs for relapse prevention</p>	<p>Primärer Endpunkt: Study-defined relapse at</p>	<p>Across 23 studies (n=4504, mean duration = 61.9+/-22.4 weeks), none</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit geringem</p>

<p>Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics.</p> <p>Mol Psychiatry 2013; 18(1):53-66.</p>	<p>Personen mit Schizophrenie</p>		<p>endpoint, when there was no definition of relapse or the authors' definition was regarded as inappropriate, utilization of re-hospitalization.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: relapse rates at 3, 6 and 12 months, "treatment failure" (defined as relapse and/or all-cause discontinuation, depending on whether data were available for both outcomes), hospitalization and dropout due to any cause, non-adherence and intolerability</p>	<p>of the individual SGAs outperformed FGAs (mainly haloperidol) regarding study-defined relapse, except for isolated, single trial-based superiority, and except for risperidone's superiority at 3 and 6 months when requiring ≥ 3 trials.</p> <p>Grouped together SGAs prevented relapse more than FGAs (29.0% vs. 37.5%, RR=0.80, CI:0.70–0.91, p=.0007, I²=37%; NNT=17, CI:10–50, p=.003). SGAs were also superior regarding relapse at 3, 6 and 12 months (p=.04, p<.0001, p=.0001), treatment failure (p=.003) and hospitalization (p=.004). SGAs showed trend-level superiority for dropout due to intolerability (p=.05).</p> <p>Superiority of SGAs regarding relapse was modest (NNT=17), but confirmed in double blind trials, first- and multi-episode patients, using preferentially or exclusively raw or estimated relapse rates, and for different haloperidol equivalent-comparator doses</p>	<p>Verzerrungsrisiko. Die verschiedenen Studiendesigns und Rezidivkriterien der Quellstudien sind methodisch kritisch zu betrachten.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand eine Finanzierung durch das Zucker Hillside Hospital (MH090590) und das National Institut of Mental Health.</p> <p>LoE: 1++</p>
--	-----------------------------------	--	--	---	--

Empfehlung 37

Die Meta-Analysen, die für die Empfehlung 36 herangezogen worden sind, bilden auch die Grundlage für die Empfehlung 37 (siehe Empfehlung 36 für die Evidenztabellen für Kishimoto et al., Mol Psychiatry 2013; 18(1):53-66 und Leucht et al., Lancet 2012; 379:2063-71).

Statement 2

Dieses Statement basiert auf der Meta-Analyse von Leucht et al., Lancet 2012; 379:2063-71, welche bei Empfehlung 36 dargestellt ist.

Empfehlung 38

Die NICE-Leitlinie (2014) empfiehlt in der Empfehlung Nr. 10.11.1.27 Depot-Antipsychotika Menschen mit einer Schizophrenie anzubieten, die nach einer akuten Episode eine solche Behandlung wünschen, oder wenn die Verhinderung der Non-Adhärenz klinische Priorität hat. Die SIGN-Leitlinie (2013) empfiehlt in Empfehlung Nr. 5.6 mit einem Empfehlungsgrad B die Anwendung von Depot-Antipsychotika bei Menschen, die diese präferieren oder die möglicherweise Adhärenzschwierigkeiten haben. Im Hintergrundtext sind die aktuellen Meta-Analysen zu dieser Fragestellung dargestellt. Der Empfehlungsgrad wurde basierend auf einer Leitlinienadaptation der NICE- und SIGN-Leitlinie (2014, 2013) definiert.

Empfehlung 40

Die systematische Literatursuche identifizierte drei Meta-Analysen, die für die Beantwortung dieser Frage herangezogen wurden: Leucht et al. Molecular Psychiatry 2009;14(4):429-4, Leucht et al. Lancet 2009; 373(9657):31-41 und Zhu et al. Lancet Psychiatry 2017; 4(9):694-70. Letztgenannte Meta-Analyse wurde bereits bei Empfehlung 34 dargestellt.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM.</p> <p>How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials.</p> <p>Mol Psychiatry 2009;14(4):429-4.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Personen mit einer Schizophrenie oder einer Erkrankung aus dem schizophränen Formenkreis (Schizoaffektive Störung, Wahnhafte Störung, Schizophreniforme Störung)</p>	<p>Treatment with second generation antipsychotics (SGA) versus placebo</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Mean overall change of symptoms according to the following hierarchy: change of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score from baseline, if not available change of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), then values at study end point of these scales, all based on intent-to-treat data set whenever available.</p>	<p>All SGA drugs were more effective than placebo, but the pooled effect size (ES) for overall symptoms (primary outcome) was moderate (0.51). The absolute difference (RD) in responder rates was at 18% (41% responded to drug compared with 24% to placebo, number needed to treat = 6). Similar ESs were found for the other efficacy parameters: negative symptoms (ES = -0.39), positive symptoms (ES = -0.48), depression (ES = -0.26), relapse (RD 20%) and discontinuation due to inefficacy (RD 17%).</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit geringem Verzerrungsrisiko. Auch Verwendung von nicht-publizierten Daten.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit.</p> <p>LoE: 1++</p>
<p>Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM.</p> <p>Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis.</p> <p>Lancet. 2009;373(9657):31-41.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta Analyse</p> <p>Personen mit einer Schizophrenie oder einer Erkrankung aus dem schizophränen Formenkreis (Schizoaffektive Störung, Wahnhafte Störung, Schizophreniforme Störung)</p>	<p>Multiple Second generation Antipsychotics were compared to multiple first generation antipsychotics.</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Overall efficacy using change in PANSS, BPRS scores or a score of much improved on the clinical Global Impression Scale. if not available: application of the authors' definition of improvement</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Positive, negative and depressive symptoms, relapse, quality of life,</p>	<p>Four second generation antipsychotic drugs were better than first-generation antipsychotic drugs for overall efficacy, positive and negative symptoms, with small to medium effect sizes (amisulpride -0.31 [95% CI -0.44 to -0.19, p<0.0001], clozapine -0.52 [-0.75 to -0.29, p<0.0001], olanzapine -0.28 [-0.38 to -0.18, p<0.0001], and risperidone -0.13 [-0.22 to -0.05, p=0.002]). The other second-generation drugs were not</p>	<p>A major limitation of meta-analysis is that haloperidol was the comparator drug in most of the studies. and the number of studies of mid-potency first-generation drugs was insufficient.</p> <p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit geringem Verzerrungsrisiko</p> <p>Finanzierungsquelle: Keine direkte Finanzierung. Ein</p>

			<p>extrapyramidal side-effects, weight gain, and sedation.</p>	<p>more efficacious than the first-generation drugs, even for negative symptoms.</p> <p>FÜR MODUL 4c: Diese Meta-Analyse zeigte, dass Amisulprid (13 Studien. 95% CI -0,44 bis -0,19). Aripirazol (1 Studie, 95% CI -0,24 bis -0,01). Clozapin (6 Studien, 95% CI -0,87 bis -0,14). Olanzapin (12 Studien, -0,35 bis -0,19) und Quetiapin (4 Studien, 95% CI -0,41 bis -0,04), jedoch nicht Risperidon (11 Studien. 95% CI -0,23 bis 0,03). Sertindol (2 Studien, 95% CI -0,22 bis 0,14). Ziprasidon (3 Studien. 95% CI -0,14 bis 0,16) oder Zotepin (2 Studien, 95% CI -0,48 bis 0,20) der Gruppe der FGAs in Bezug auf eine Verbesserung depressiver Symptome statistisch überlegen war. Beachtet werden muss jedoch bei beiden Meta-Analysen, dass depressive Symptome in der Regel nicht der primäre Endpunkt der Quellstudien gewesen sind und zumeist Haloperidol aus der Gruppe der FGAs die Vergleichssubstanz gewesen ist.</p>	<p>Teil der Arbeit wurde finanziert über National Institut of Mental Health (USA, 1-P01MH68580-01-CFDA-#93.242)</p> <p>LoE: 1++</p>
--	--	--	--	---	--

Empfehlung 41

Diese Empfehlung wurde basierend auf einer Meta-Analyse formuliert, die bei der systematischen Suche nach einem anderen Thema (Behandlung depressiver Symptome) gefunden worden ist. Diese Meta-Analyse ist jedoch auch geeignet, diese Fragestellung zu beantworten: Helfer et al., Am J Psychiatry 2016; 173(9):876-86. Da das Review Studien einschließt, die als primäre Endpunkte nicht depressive Symptome haben, wurde der Empfehlungsgrad B anstelle von A konsentiert.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, Engel RR, Leucht S.</p> <p>Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis.</p> <p>Am J Psychiatry 2016;173(9):876-86.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie und einer zusätzlichen Einnahme von Antidepressiva, oder einer Einnahme von Plazebo-Medikament, oder ohne Behandlung</p>	<p>Add on antidepressants to an ongoing antipsychotic treatment</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Depressive and negative symptoms</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Overall symptoms, positive symptoms, side effects, exacerbation of psychosis, and responder rates</p>	<p>Add-on antidepressants appeared more efficacious than controls for depressive symptoms (standardized mean difference: -0.25, 95% CI=-0.38 to -0.12), negative symptoms (standardized mean difference: -0.30, 95% CI=-0.44 to -0.16), overall symptoms (standardized mean difference:-0.24, 95%CI = -0.39 to-0.09), positive symptoms (standardized mean difference: -0.17, 95% CI=-0.33 to -0.01), quality of life (standardized mean difference: -0.32, 95% CI=-0.57 to -0.06), and responder rate (risk ratio: 1.52, 95% CI=1.29 to 1.78; number needed-to-treat-to-benefit: 5, 95% CI=4 to 7).</p>	<p>Many of the included studies were small, possibly resulting in inflated effect sizes.</p> <p>Inclusion of almost two dozen different antidepressants, and thus sample sizes for most of them are too small to enable a sensible judgment about efficacy of individual drugs.</p> <p>Gut durchgeführte Meta-Analysen mit Verzerrungsrisiko auf Grund der o.g. Limitationen Finanzierungsquelle: BMBF (FKZ: 01KG1213)</p> <p>LoE: 1++</p>

Empfehlung 43

Diese Frage konnte durch eine Leitlinienadaptation der NICE-Leitlinie (2014) und der SIGN-Leitlinie 2013 beantwortet werden. Da beide Quelleitlinien Clozapin für diese Indikation mit hohem Empfehlungsgrad empfehlen, wurde auf eine weitere systematische Literaturrecherche verzichtet. Zusätzlich wurden zwei aktuelle Meta-Analysen (beide nach Drucklegung der SIGN- und NICE-Leitlinie erschienen) aus Handsuchen einbezogen, da hier teilweise widersprüchliche Befunde aufgezeigt werden. Hierbei handelt es sich um Siskind et al., Br J Psychiatry 2016; ;209(5):385-392 und Samara et al. JAMA Psychiatry 2016; ;73(3):199-210.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S.</p> <p>Clozapine vs. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis.</p> <p>Br J Psychiatry 2016; 209(5):385-392.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Personen mit Therapie-refraktärer Schizophrenie und einer Behandlung mit Clozapin.</p>	<p>Included were all RCTs that compared people with treatment refractory schizophrenia taking clozapine with those prescribed a first- or second-generation antipsychotic.</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Overall psychotic symptoms as measured by the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) or the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</p>	<p>Twenty-one papers with 25 comparisons were included. The number needed to treat was 9. Clozapine was superior for positive symptoms in both the short and long term. In the short term only clozapine was superior for total and negative symptoms, with higher response rates. Both funding source and dosage affected results. Higher baseline psychosis scores predicted better outcomes for clozapine in a meta-regression. Clozapine is superior for treatment-refractory disorder but if there is no response by 6 months medications with lower adverse reactions should be considered.</p>	<p>Es wurden auch Studien mit Kindern und Jugendlichen eingeschlossen (in den Sensitivitätsanalysen berücksichtigt). Auch wurden chinesische Studien mit höherem Verzerrungsrisiko eingeschlossen. Auch wurden offene Studien berücksichtigt.</p> <p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit moderatem Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: NHMRC ECF (APP1111136)</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, Leucht S.</p> <p>Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network</p>	<p>Netzwerk-Meta-Analyse (NMA)</p> <p>Personen mit Therapie-refraktärer Schizophrenie</p>	<p>Integration of all randomized evidence from the available antipsychotics used for treatment-resistant schizophrenia by performing a network meta-analysis.</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Efficacy as measured by overall change in symptoms of schizophrenia.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Change in positive and</p>	<p>Few significant differences were found in all outcomes. In the primary outcome (reported as standardized mean difference; 95% credible interval), olanzapine was more effective than quetiapine (-0.29; -0.56 to -0.02), haloperidol (-0.29;</p>	<p>Ergebnisse dieser Meta-Analyse stehen im Widerspruch zu verschiedenen Phase IV Studien, die aufgrund des Designs hier nicht berücksichtigt worden sind. Die Dosierungen der Quellstudien waren möglicherweise zu gering.</p>

<p>Meta-analysis.</p> <p>JAMA Psychiatry 2016; 73(3):199-210.</p>			<p>negative symptoms of schizophrenia, categorical response to treatment, dropouts for any reason and for inefficacy of treatment, and important adverse events.</p>	<p>-0.44 to -0.13), and sertindole (-0.46; -0.80 to -0.06); clozapine was more effective than haloperidol (-0.22; -0.38 to -0.07) and sertindole (-0.40; -0.74 to -0.04); and risperidone was more effective than sertindole (-0.32; -0.63 to -0.01). Insufficient evidence exists on which antipsychotic is more efficacious for patients with treatment-resistant schizophrenia, and blinded RCTs-in contrast to unblinded, randomized effectiveness studies-provide little evidence of the superiority of clozapine compared with other second-generation antipsychotics.</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit geringem Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: BMBF (FKZ 01KG1214)</p> <p>LoE: 1++</p>
---	--	--	--	--	---

Empfehlung 45

Einbezogen wurde eine aktuelle Meta-Analyse, die in der systematischen Literatursuche an anderer Stelle identifiziert wurde: Dold et al., Schizophrenia Res 2015; 166(1-3):187-93.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Dold M, Fugger G, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S.</p> <p>Dose escalation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p> <p>Schizophrenia Res 2015; 166(1-3):187-93.</p>	<p>Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Personen mit Schizophrenie, schizoauffektiven und schizophreniformen Erkrankungen</p>	<p>Meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) that compared a dose increase directly to the continuation of standard-dose medication in patients with initial non-response to a prospective standard-dose pharmacotherapy with the same antipsychotic compound.</p> <p>In the first phase of the trial, all participants received prospective treatment with an antipsychotic drug in a standard dose.</p> <p>In the second phase, non-responders to this prospective trial were subsequently randomized either to an intervention group in which the dose of the same antipsychotic was increased (high-dose treatment, dose escalation) or to a control group in which participants continued receiving the standard dose of the current antipsychotic without any dose adjustment (standard-dose continuation group).</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Mean change in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) or Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) total score.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Positive and negative symptoms, response rates, and attrition rates.</p>	<p>No significant difference for the mean PANSS/BPRS score change between the dose-increase and control group, neither for the pooled antipsychotic group nor for the individual antipsychotic drugs.</p> <p>No between-group differences in positive and negative symptoms, response rates, and drop-out rates. The meta-regressions indicate no significant influence of the different amounts of dose increments on effect sizes.</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit moderatem Verzerrungsrisiko, da nur wenige Quellstudien vorhanden waren und diese unterschiedliche Substanzen verwendet haben. Generalisierbarkeit der Befunde ist nicht ohne weiteres möglich, aber das therapeutische Prinzip kann abgeleitet werden.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit</p> <p>LoE: 1+</p>

Empfehlung 46

Diese Empfehlung wurde basierend auf einer systematisch nachrecherchierten Meta-Analyse (Galling et al., World Psychiatry 2017;16(1):77-89) und einem Expertenkonsens formuliert. Der Empfehlungsgrad A wurde aus dem Befund abgeleitet, dass die zitierte Meta-Analyse keinen Mehrwert der Kombinationsbehandlung im Vergleich zu einer Monotherapie zeigen konnte, wenn nur methodisch hochwertige Studien analysiert wurden. Der Großteil der in dieser Meta-Analyse untersuchten Studien hat Menschen mit einer medikamentösen Behandlungsresistenz eingeschlossen, wobei die Definition über die Studien hinweg nicht standardisiert ist.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, Cao XL, Xiang YT, Zink M, Kane JM, Nielsen J, Leucht S, Correll CU.</p> <p>Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis.</p> <p>World Psychiatry 2017; 16(1):77-89.</p>	<p>Meta-Analyse unter Einsatz des Random-Effects Modells</p> <p>Personen mit Schizophrenie und einer antipsychotischen Therapie</p>	<p>Efficacy of antipsychotic monotherapy vs. augmentation</p> <p>Efficacy and tolerability of antipsychotic monotherapy vs. augmentation</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Augmentation with a second antipsychotic vs. continued antipsychotic monotherapy, co-primary outcomes were total symptom reduction, as assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) or the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and study-defined treatment response</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>All-cause and specific-cause discontinuation (inefficacy, intolerability); reduction of positive symptoms (as assessed by the PANSS positive, the BPRS positive, or the Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS39), of negative symptoms (as assessed by the PANSS negative, the BPRS negative, or the Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS40), and of general</p>	<p>Antipsychotic augmentation was superior to monotherapy regarding total symptom reduction (16 studies, N=694, standardized mean difference, SMD= -0.53, 95% CI: -0.87 to -0.19, p=0.002). However, superiority was only apparent in open-label and low-quality trials (both p<0.001), but not in double-blind and high-quality ones (p=0.120 and 0.226, respectively).</p> <p>Study-defined response was similar between antipsychotic augmentation and monotherapy (14 studies, N=938, risk ratio=1.19, 95% CI: 0.99 to 1.42, p=0.061), being clearly non-significant in double-blind and high-quality studies (both p=0.990). Findings were replicated in clozapine and nonclozapine augmentation studies. No differences emerged</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit geringem Verzerrungsrisiko, da die Autoren die Problematik von methodisch hochwertigen und weniger hochwertigen Studien statistisch analysierten.</p> <p>Finanzierungsquelle: Zucker Hillside Hospital National Institute of Mental Health (P30MH090590)</p> <p>LoE: 1++</p>

			<p>symptoms (as assessed by the PANSS general); reduction of global illness severity (as assessed by the Clinical Global Impression Scale - Improvement, CGI-I41); reduction of depressive symptoms (as assessed by the PANSS/BPRS anxiety/depression, the Hamilton Scale for Depression, HAM-D42, or the Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS43); improvement of functioning (as evaluated by the Global Assessment of Functioning Scale, GAF44); and frequency and severity of adverse effects.</p>	<p>regarding all-cause/specific-cause discontinuation, global clinical impression, as well as positive, general and depressive symptoms. Negative symptoms improved more with augmentation treatment (18 studies, N=931, SMD=-0.38, 95% CI: 20.63 to 20.13, p<0.003), but only in studies augmenting with aripiprazole (8 studies, N=532, SMD=-0.41, 95% CI: 20.79 to 20.03, p=0.036).</p>	
--	--	--	---	---	--

Empfehlung 47

Die systematische Literatursuche identifizierte nur eine relevante Meta-Analyse, die auch verwendet wurde: Leucht S et al., Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 2;(5):CD001258 (s. Evidenztabelle zu Empfehlung 46). Es wurde in der Cochrane Library per Handsuche (Suchbegriffe Valproate and Schizophrenia) nachrecherchiert und es fand sich eine weitere Meta-Analyse: Wang Y et al., Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 28;(10):CD003834. Nach dieser Recherche erschien eine umfassende Meta-Analyse verschiedener Meta-Analysen zur Thematik Augmentationsbehandlung, die per ergänzter Recherche hinzugefügt worden ist: Correll CU et al., JAMA Psychiatry 2017; 74(7):675-684. Auch diese Meta-Analyse fand sich in der untenstehenden ergänzenden Analyse.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Finanzierung, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath.</p> <p>Carbamazepine for schizophrenia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2014 2;(5):CD001258.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie, schizophreniformen Erkrankungen, schizoaffektiven Erkrankungen, und wahnhaften Störungen</p>	<p>1. Experimental interventions</p> <p>1.1 Carbamazepine/oxcarbazepine alone: any dose.</p> <p>1.2 Carbamazepine/oxcarbazepine in combination with any antipsychotic treatment: any dose.</p> <p>2. Control interventions</p> <p>2.1 Placebo (or no intervention).</p> <p>2.2 Placebo (or no intervention) in combination with any antipsychotic treatment.</p> <p>2.3. Antipsychotics alone: any dose.</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>No clinically important response to treatment (at least 50% reduction of overall symptoms or at least much improved)</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Leaving the study early, service utilization, global state, mental state, social functioning, adverse effects, sudden and unexpected death, economic outcomes, satisfaction with treatment</p>	<p>Based on currently available randomised trial-derived evidence, carbamazepine cannot be recommended for routine clinical use for treatment or augmentation of antipsychotic treatment of schizophrenia. At present large, simple well-designed and reported trials are justified - especially if focusing on people with violent episodes and people with schizoaffective disorders or those with both schizophrenia and EEG abnormalities.</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit moderate Verzerrungsrisiko aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Studien.</p> <p>Finanzierungsquelle: Cochrane Review. Keine Angabe zur weiteren Finanzierung</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht.</p> <p>Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>among adults with schizophrenia</p>	<p>Meta-analysis of 29 meta-analyses</p> <p>comparing the efficacy of antipsychotic drugs combined with other antipsychotic or nonantipsychotic medications vs placebos or antipsychotic monotherapy</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Total symptom reduction.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Positive and negative symptoms, treatment recommendations by authors, study-defined</p>	<p>Fourteen combination treatments outperformed controls (standard mean difference/Hedgesg, -1.27 95%CI, -2.35 to -0.19] to -0.23 [95%CI, -0.44 to -0.02]; P=.05). No combination strategies with clozapine outperformed controls. Treatment recommendations correlated with the effectsize (correlation coefficient, 0.22; 95%CI, 0.35-0.10; P<.001), yet effect sizes were inversely correlated with study quality</p>	<p>Virtually all of the meta-analyzed study content revealed a high risk of bias.</p> <p>Gut durchgeführte Meta-Analyse mit moderatem Verzerrungsrisiko, da die zugrundeliegenden Meta-Analysen der Augmentationsstrategien das Risiko für eine Verzerrung</p>

<p>Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence.</p> <p>JAMA Psychiatry. 2017 1;74(7):675-684.</p>			<p>inefficacies, cognitive and depressive symptoms, discontinuation of treatment because of any cause, and inefficacies or intolerabilities</p>	<p>(correlation coefficient, -0.06; 95% CI, 0.01 to -0.12; P = .02).</p>	<p>beinhalten.</p> <p>Finanzierungsquelle: Zucker Hillside Hospital National Institute of Mental Health (MH 074545-01)</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Wang Y, Xia J, Helfer B, Li C, Leucht S.</p> <p>Valproate for schizophrenia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2016 24;11:CD004028.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie, schizophriformen Erkrankungen, schizoaffektiven Erkrankungen, und wahnhaften Störungen</p>	<p>1. Valproate alone: any dose versus</p> <p>i. Placebo, Includes no intervention</p> <p>2. Valproate combination: In combination with any antipsychotic treatment: any dose; versus</p> <p>i. Placebo: Includes no intervention in combination with any antipsychotic treatment, or</p> <p>ii. Antipsychotics alone: Any dose</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Clinically significant response: important change as defined by each of the studies</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Leaving the study early: acceptability/tolerability of treatment, Service utilization, Clinical response, Behaviour, Adverse effects, Use of additional medication, Economic (cost of care), Quality of life</p>	<p>Adding valproate to antipsychotic treatment resulted in more clinically significant response than adding placebo to antipsychotic drugs (14 RCTs, n = 1049, RR 1.31, 95% CI 1.16 to 1.47, low-quality evidence). However, this effect was removed after excluding open RCTs in a sensitivity analysis. In terms of acceptability of treatment (measured by the number of participants leaving the study early due to any reason) valproate was just as acceptable as placebo (11 RCTs, n = 951, RR 0.76, 95% CI 0.47 to 1.24. Also overall tolerability (measured by the number of participants leaving the study early for adverse events) between valproate and placebo was similar (6 RCTs, n = 974, RR 1.33, 95% CI 0.90 to 1.97). Participants in the valproate group were found to be less aggressive than the control group based on the Modified Overt Aggression Scale (3 RCTs, n = 186, MD -2.55, 95% CI -3.92 to -1.19, very low-quality evidence).</p>	<p>There is limited evidence, based on a number of trials, that the augmentation of antipsychotics with valproate may be effective for overall clinical response, and also for specific symptoms, especially in terms of excitement and aggression. However, this evidence was entirely based on open RCTs. Moreover, valproate was associated with a number of adverse events among which sedation and dizziness appeared significantly more frequently than in the control group.</p> <p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse, aber aufgrund der Quellstudien besteht ein gewisses Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: Cochrane Review. Keine Angabe zur weiteren Finanzierung</p> <p>LoE: 1-</p>
<p>Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath JJ.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p>	<p>1. Lithium alone: any dose. 2. Placebo (or no intervention). 3. Lithium in combination with</p>	<p>Primäre Endpunkte: Response to treatment:</p>	<p>The evidence base for the use of lithium in schizophrenia is limited to 22 studies of overall low methodological quality.</p>	<p>Complete Risk of Bias analyses</p> <p>All included studies have low</p>

<p>Lithium for schizophrénia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2015 28;(10):CD003834.</p>	<p>Personen mit Schizophrenie oder schizophrénie-ähnlichen Psychosen</p>	<p>any antipsychotic treatment: any dose.</p> <p>4. Placebo (or no intervention) in combination with any antipsychotic treatment.</p> <p>5. Antipsychotics alone: any dose.</p>	<p>1. Clinically relevant response as defined by the authors</p> <p>1. Relapse - as defined by each of the studies</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Acceptability of treatment, Service utilization, clinical response, behaviour, adverse events, economic (cost of care)</p>	<p>There is no randomised trial-based evidence that lithium on its own is an effective treatment for people with schizophrénia. There is some GRADE low quality evidence that augmentation of antipsychotics with lithium is effective, but the effects are not significant when more prone-to-bias open RCTs are excluded. Nevertheless, further large and well-designed trials are justified. These should concentrate on two target groups: (1) people with no affective symptoms, so that trialists can determine whether lithium has an effect on the core symptoms of schizophrénia, and (2) people with schizoaffective disorders for whom lithium is widely used in clinical practice, although there is no evidence to support this use. However, this effect became non-significant when we excluded participants with schizoaffective disorders in a sensitivity analysis (seven RCTs; n = 272, RR 1.64, 95% CI 0.95 to 2.81), when we excluded non-double-blind studies (seven RCTs; n = 224, RR 1.82, 95% CI 0.84 to 3.96), or when we excluded studies with high attrition (nine RCTs; n = 355, RR 1.67, CI 0.93 to 3.00).</p>	<p>methodological quality</p> <p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit moderatem Verzerrungsrisiko aufgrund der Qualität der Quellstudien.</p> <p>Finanzierungsquelle: BMBF (FKZ 01GI993x), Cochrane-Review</p> <p>LoE: 1-</p>
---	--	---	--	--	---

Empfehlung 48

Die SIGN-Leitlinie (2013) empfiehlt die EKT als Behandlung, wenn andere Optionen nicht erfolgreich waren, mit dem Empfehlungsgrad C (Empfehlung Nr. 5.7.6, SIGN-Leitlinie 2013). Die systematische Literatursuche identifizierte zwei Meta-Analysen, wovon eine nach der SIGN-Leitlinie (2013) veröffentlicht wurde: Tharyan et al., Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD000076. Review und Lally et al., Schizophr Res. 2016;171(1-3):215-24.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005 18;(2):CD000076. Review	Systematischer Review mit Meta-Analyse Personen mit Schizophrenie, schizoaffektiven Erkrankungen oder chronischen psychischen Erkrankungen	Inclusion of all randomised controlled clinical trials that compared ECT with placebo, 'shamECT', non-pharmacological interventions and antipsychotics and different schedules and methods of administration of ECT	Primärer Endpunkt: 1. Clinically meaningful benefits in overall functioning 2. Changes in mental state, hospitalisation status, behavioural, social and occupational functioning 3. Remission of symptoms, however defined 4. Discharge from hospital or care Sekundäre Endpunkte: 1. Premature withdrawal of people from the trial by a decision of (i) the person in the trial, or (ii) the researchers; and 2. Any adverse event during the course of treatment or within the period of follow up.	This review includes 26 trials with 50 reports. When ECT is compared with placebo or sham ECT, more people improved in the real ECT group (n=392, 10 RCTs, RR 0.76 random CI 0.59 to 0.98, NNT 6 CI 4 to 12) and though data were heterogeneous (chi-square 17.49 df=9 P=0.04), its impact on variability of data was not substantial (I-squared 48.5%). There was a suggestion that ECT resulted in less relapses in the short term than sham ECT (n=47, 2 RCTs, RR fixed 0.26 CI 0.03 to 2.2), and a greater likelihood of being discharged from hospital (n=98, 1 RCT, RR fixed 0.59, CI 0.34 to 1.01). When ECT is directly compared with antipsychotic drug treatments (total n=443, 10 RCTs) results favour the medication group (n= 175, 3 RCTs, RR fixed 'not improved at the end of ECT course' 2.18 CI 1.31 to 3.63). Limited evidence suggests that ECT	Included studies show substantial levels of heterogeneity. Cochrane Meta-Analysis of high methodological quality. However, the source studies had all a high risk of bias. Finanzierungsquelle: Cochrane Review. Keine Angabe zur weiteren Finanzierung LoE: 1-

				combined with antipsychotic drugs results in greater improvement in mental state (n= 40, 1 RCT, WMD, Brief Psychiatric Rating Scale - 3.9 CI - 2.28 to -5.52) than with antipsychotic drugs alone. When continuation ECT was added to antipsychotic drugs, the combination was superior to the use of antipsychotics alone (n=30, WMD Global Assessment of Functioning 19.06 CI 9.65 to 28.47), or CECT alone (n=30, WMD - 20.30 CI -11.48 to -29.12). Unilateral and bilateral ECT were equally effective in terms of global improvement (n=78, 2 RCTs, RR fixed 'not improved at end of course of ECT' 0.79 CI 0.45 to 1.39).	
<p>Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH.</p> <p>Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.</p> <p>Schizophr Res. 2016 ;171(1-3):215-24.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen im Alter von über 18 Jahren mit einer Therapie-refraktären Schizophrenie oder schizoaffektiven Erkrankung</p>	<p>ECT augmentation of clozapine (C + ECT) in treatment resistant schizophrenia (TRS).</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Response rate to C + ECT in people with TRS and if available, to C + Sham ECT or no ECT. Dichotomous data of clinical improvement, as defined by the individual studies. These included response rates to treatment as measured by a pre-defined reduction in total BPRS, PANSS or CGI scores.</p>	<p>Five clinical trials met the eligibility criteria, allowing to pool data from 71 people with TRS who underwent C+ ECT across 4 open label trials (n = 32) and 1 RCT (n = 39). The overall pooled proportion of response to C + ECT was 54%, (95% CI: 21.8– 83.6%) with some heterogeneity evident ($I^2 = 69\%$). With data from retrospective chart reviews, case series and case reports, 192 people treated with C +</p>	<p>There is a paucity of controlled studies in the literature, with only one single blinded randomised controlled study located, and the predominance of open label trials used in the meta-analysis is a limitation.</p> <p>Gut durchgeführte Meta-Analyse, die die aktuell größte randomisierte Studie (Petrides et al. 2015) zu dieser Fragestellung enthält. Aufgrund der Heterogenität der Studien und der teils</p>

				<p>ECT were included. All studies together demonstrated an overall response to C+ECT of 66% (95% CI: 57.5–74.3%) (83 out of 126 patients responded to C+ECT). The mean number of ECT treatments used to augment clozapine was 11.3. 32% of cases (20 out of 62 patients) with follow up data (range of follow up: 3–468 weeks) relapsed following cessation of ECT. Adverse events were reported in 14% of identified cases (24 out of 166 patients).</p> <p>The data suggests that ECT may be an effective and safe clozapine augmentation strategy in TRS. A higher number of ECT treatments may be required than is standard for other clinical indications. Further research is needed before ECT can be included in standard TRS treatment algorithms.</p>	<p>geringen Qualität der Quellstudien wurde die Evidenzbewertung um eine Stufe reduziert.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit.</p> <p>LoE: 1-</p>
--	--	--	--	---	---

Empfehlung 49

Als Orientierung für diese Empfehlung wurde ein internationales Konsensuspapier (Lefaucheur et al., Neurophysiol 2014; 125(11):2150-206) verwendet, wobei es sich um einen systematischen Review mit moderatem Verzerrungsrisiko handelt. Bewertet wurden zwei Meta-Analysen: He et al., Clinical Neurophysiology 2017; 128:716-724; Slotema et al., Biol Psychiatry 2014; 15:76(2).

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IE.</p> <p>Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations.</p> <p>Biol Psychiatry 2014 15;76(2):101-10.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>Six meta-analyses could be conducted: 1) rTMS versus sham treatment for AVH (19 studies, 548 patients); 2) rTMS versus sham treatment for psychotic symptoms in general (14 studies, 353 patients), 3) rTMS for treatment-resistant AVH (10 studies, 357 patients); 4) 1-Hz rTMS directed at the left temporoparietal area versus sham treatment for AVH (15 studies, 338 patients); 5) 1-Hz rTMS directed at the right temporoparietal area versus sham treatment for AVHs (3 studies, 60 patients), 6) 1-Hz rTMS versus high-frequency rTMS for AVH (3 studies, 55 patients)</p>	<p>The severity of AVH (assessed with the summed score of the Auditory Hallucination Rating Score, Hallucination Change Score, Severity of Hallucinations, or the AVH-related items of the Psychotic Symptom Rating Scales); severity of psychosis (assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale or the Scale for the Assessment of Positive Symptoms)</p>	<p>rTMS versus sham treatment for AVH yielded a mean weighted effect size of 0.44. No significant mean weighted effect size was found for the severity of psychosis (i.e., .21). For patients with medication-resistant AVH, the mean weighted effect size was 0.45. rTMS applied at the left temporoparietal area with a frequency of 1 Hz yielded a moderate mean weighted effect size of .63, indicating superiority of this paradigm. Various other paradigms failed to show superior effects. rTMS applied at the right temporoparietal area was not superior to sham treatment. rTMS, especially when applied at the left temporoparietal area with a frequency of 1 Hz, is effective for the treatment of AVH, including in patients with medication-resistant AVH. The results for other rTMS paradigms are disappointing thus far.</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit umfassender Bias Analyse. Problematisch sind die monozentrischen Quellstudien.</p> <p>Finanzierungsquelle: keine Angabe zur Finanzierung in dieser Publikation</p> <p>LoE: 1+</p>
He H, Lu J, Yang L, Zheng	Meta-Analyse	Evaluation of the effects of	For low-frequency rTMS,	The auditory hallucinations	The main limitation of the

<p>J, Gao F, Zhai Y, Feng J, Fan Y, Ma X.</p> <p>Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis.</p> <p>Clin Neurophysiol 2017; 128(5):716-72.</p>	<p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>rTMS</p> <p>Overall, most of the trials had a randomized parallel controlled design (87%), with 18 of the studies involving 1-Hz rTMS and 483 schizophrenics (247 receiving 1-Hz rTMS and 236 receiving sham), and 12 studies involving 10-Hz rTMS and 518 schizophrenics (288 receiving 10-Hz rTMS and 230 receiving sham).</p> <p>For studies of low-frequency rTMS, the frequency was 1 Hz and the location was restricted to the left temporoparietal cortex. For studies of high-frequency rTMS, the frequency was 10 Hz and the location was restricted to the left DLPFC.</p>	<p>the summed score of the Auditory Hallucination Rating Scale (AHRs) was used as an outcome measure; if the summed score could not be obtained, the "frequency" item of the AHRs or a visual analog scale such as the Hallucination Change Scale was used as a second or third choice, respectively. If these were not used as the outcome, the fourth choice was the scores for positive items of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).</p> <p>For high-frequency rTMS, the scores for negative items of the PANSS were used as an outcome measure, otherwise, the scale for the Assessment of Negative Symptoms was used as the second choice.</p>	<p>improved more in the rTMS group than in the sham group (SMD = 0.29, 95%CI = 0.57 to 0.01). However, this result was not stable after sensitivity analysis, and publication bias had a substantial impact on the results.</p> <p>Meta analysis performed for seven studies of 10-Hz rTMS found that improvement of negative symptoms did not differ significantly between the real rTMS and sham groups. Finally, the grade of evidence for this meta-analysis was found to be low.</p>	<p>present study is the small number of articles included in the meta-analysis. When the number of included studies or the total sample is small in a meta-analysis, the efficacy of interventions can often be exaggerated due to the presence of random errors.</p> <p>All of the studies included in the present meta-analysis were high-quality randomized double-blind clinical trials, and the level of original evidence was high. However, the final level of evidence was downgraded to low due to the presence of heterogeneity of unknown origin and publication bias problems when combined with the original data.</p> <p>Quellstudien waren monozentrisch, hohe Heterogenität.</p> <p>Finanzierungsquelle National Natural Science Foundation of China (81471374)</p> <p>LoE: 1-</p>
---	-----------------------------------	---	---	---	---

Empfehlung 50

Als Orientierung für diese Empfehlung wurde das internationale Konsensuspapier von Lefaucheur et al., Neurophysiol 2014; 125(11):2150-206) verwendet, wobei es sich um einen systematischen Review mit moderatem Verzerrungsrisiko handelt. Bewertet wurden zwei Meta-Analysen: He et al., Clin Neurophysiol 2017; 128:716-724 (siehe Empfehlung 49), Shi et al., JPsychiatry Res 2014; 215(3):505-523 und eine randomisierte klinische Studie (die einzige verfügbare multizentrische Studie).

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC.</p> <p>Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis.</p> <p>Psychiatry Res 2014; 215(3):505-13.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>rTMS was employed as the intervention</p> <p>rTMS parameters were not specified when selecting studies for meta-analysis. Inclusion of studies that used different stimulus frequencies (1 Hz, 10 Hz, 15 Hz and 20 Hz), stimulus locations (left DLPFC, right DLPFC, bilateral DLPFC, PFC and left TPC), MT (80–110%), and duration of treatment (5–20 days).</p>	<p>The meta-analysis aimed to clarify the effects of rTMS on the treatment of negative symptoms in schizophrenia and to provide a comprehensive review on the possible moderators of rTMS treatment efficacy on negative symptoms in schizophrenia.</p>	<p>First, meta-analysis results from sham-controlled trials indicate that rTMS is effective in treating negative symptoms in schizophrenia, with a moderate effect size. Our results also revealed larger effect sizes for rTMS treatment effect on negative symptoms when the SANS rather than the PANSS was used as the assessment tool.</p> <p>In addition, the severity of negative symptoms at baseline predicted response to rTMS. Patients with more prominent negative symptoms at baseline tended to be more responsive.</p>	<p>Only monocentric trials with limited sample-sizes, also inclusion of uncontrolled trials.</p> <p>Finanzierungsquelle:</p> <p>Die Studie wurden geördert von:Strategic Priority Research Programme (B) of the Chinese Academy of Sciences (XDB02030200), the National Science Fund China (81088001 und 91132701),dem Project-Oriented Hundred Talents Programme (O7CX031003), vonKnowledge Innovation Project of the Chinese Academy of Sciences (KSCX2-EW-J-8), von National Key Project of Scientific and Technical Supporting Programs funded by Ministry of Science & Technology of China (No. 2007BA117B04), the CAS/SAFEA International Partnership Programme for</p>

					Creative Research Teams (Y2CX131003), von Fogarty training Grant in Harvard University (D43TW5809 von Queensland Smart Futures International Fellowship LoE: 1-
<p>Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wölwer W, Winterer G, Gaebel W, Langguth B, Landgrebe M, Eichhammer P, Frank E, Hajak G, Ohmann C, Verde PE, Rietschel M, Ahmed R, Honer WG, Malchow B, Schneider-Axmann T, Falkai P, Hasan A.</p> <p>Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial.</p> <p>Biol Psychiatry 2015; 77(11):979-88.</p>	<p>Randomisierte, durch Schein-Behandlung kontrollierte Studie</p> <p>Personen mit Schizophrenie und negativer Symptomatik und einem hohen Erkrankungsgrad</p>	<p>Patients randomly assigned to the active condition received 10-Hz rTMS applied to the left DLPFC (EEG International 10-20 system, F3-electrode, five treatment sessions per week during the 3-week treatment period) with an intensity of 110% of the individual resting motor threshold and 1000 stimuli (20 trains with 50 stimuli per train, 30-sec intertrain interval) per session</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>PANSS negative subscore change after 3 weeks of intervention.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: changes in PANSS positive subscore, PANSS total score, depressive symptoms measured by the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) and the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), overall illness severity measured by Clinical Global Impressions (CGI) score, and general functioning measured by the Global Assessment of Functioning (GAF) scale</p>	<p>There was no statistically significant difference in improvement in negative symptoms between the two groups at day 21 ($p = 0.53$, effect size = 0.09) or subsequently through day 105. Also, symptoms of depression and cognitive function showed no differences in change between groups. There was a small, but statistically significant, improvement in positive symptoms in the active rTMS group ($p = .047$, effect size = 0.30), limited to day 21.</p>	<p>Einzigste multizentrische Studie zur TMS-Anwendung bei Schizophrenie mit vorwiegender Negativsymptomatik von hoher methodischer Güte. Einfach-blindes Design ist ein potentielles Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: Deutsche Forschungsgemeinschaft (FA210/1)</p> <p>LoE: 1+</p>

Empfehlung 55

Die in dieser Empfehlung formulierte Grenze einer Gewichtszunahme von 7% wird in der NICE-Leitlinie (2014) definiert und deckt sich mit der EPA Guidance (De Hert et al., Eur Psychiatry 2009; 24(6):412-24), weitere Literatur ist im Hintergrundtext der Langversion zitiert. Es erfolgte eine Leitlinienadaptation und Erweiterung der NICE-Leitlinie (2014), indem unter Würdigung der hohen klinischen Bedeutung ein starker Empfehlungsgrad vergeben worden ist. Lebensstil-Interventionen werden in der SIGN Leitlinie (2013) ebenfalls mit einer Empfehlung mit Empfehlungsgrad A empfohlen.

Empfehlung 56

Für einen Behandlungsversuch mit Metformin wurden die NICE- und SIGN-Leitlinien (2014, 2013) adaptiert. Aufgrund der hohen klinischen Bedeutung in dieser komplexen Situation wurde ein Empfehlungsgrad A vergeben. Weitere ergänzende Literatur findet sich im Hintergrundtext. Für Topiramate wurde neben einer Leitlinienadaptation der SIGN-Leitlinie (2013) eine Meta-Analyse per Handrecherche ergänzt und bewertet (Zheng et al., Acta Psychiatr Scand 2016; 134:385-398). Im Kontext der Gesamtempfehlung wurde hier aufgrund der klinischen Bedeutung der Empfehlungsgrad A beibehalten.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Zheng W, Xiang YT, Xiang YQ, Li XB, Ungvari GS, Chiu HF, Correll CU.</p> <p>Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p> <p>Acta Psychiatr Scand 2016; 134(5):385-398.</p>	<p>Meta-Analyse von RCTs mit Random-Effekts-Modell</p> <p>Personen mit Erkrankungen aus dem schizophränen Formenkreis</p>	<p>To systematically examine the randomized controlled trial (RCT) evidence regarding efficacy and tolerability of topiramate cotreatment with antipsychotics in schizophrenia-spectrum disorders.</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Change/endpoint difference in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)/Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) total score and in body weight.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Positive, negative and general psychopathology symptoms, body mass index (BMI), waist and hip circumference, waist-to-hip ratio, glucose and lipid parameters, all-cause and specific-cause discontinuation, and adverse effect frequencies.</p>	<p>Across 16 RCTs (n = 934, duration = 11.8 ± 5.6 weeks), topiramate outperformed the comparator regarding change/endpoint of total (SMD: -0.58, 95% CI: -0.82, -0.35, P < 0.00001), positive (SMD: -0.37, 95% CI: -0.61, -0.14, P = 0.002), negative (SMD: -0.58, 95% CI: -0.87, -0.29, P < 0.0001), and general symptoms (SMD: -0.68, 95% CI: -0.95, -0.40, P < 0.00001). Furthermore, topiramate was superior regarding body weight (WMD: -2.75 kg, 95% CI: -4.03, -1.47, P < 0.0001), body mass index (BMI) (WMD: -1.77, 95% CI: -2.38, -1.15, P < 0.00001), triglycerides (P = 0.006), and insulin levels (P < 0.00001).</p>	<p>Alle eingeschlossenen Studien waren monozentrische Studien mit relative geringer Fallzahl, was das Risiko für Heterogenität erhöht und die Generalisierbarkeit reduziert. Auch fehlen Daten zum Verlauf > 24 Wochen.</p> <p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse mit relevantem Verzerrungsrisiko</p> <p>Finanzierungsquelle: keine Angabe zur Finanzierung in dieser Publikation</p> <p>LoE: 1-</p>

Modul 4b Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen

Empfehlung 59

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR.</p> <p>Psychoeducation for schizophrenia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;(6):CD002831.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie oder mit Schizophrenie-ähnlichen schweren psychischen Erkrankungen</p>	<p>To assess the effects of psychoeducational interventions compared with standard levels of knowledge provision.</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Compliance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compliance with medication • Compliance with follow-up <p>Relapse</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Diverse für Cochrane reviews typische Endpunkte</p>	<p>This review includes a total of 5142 participants (mostly inpatients) from 44 trials conducted between 1988 and 2009 (median study duration ~ 12 weeks, risk of bias - moderate). We found that incidences of non-compliance were lower in the psychoeducation group in the short term (n = 1400, RR 0.52 CI 0.40 to 0.67, NNT 11 CI 9 to 16). This finding holds for the medium and long term. Relapse appeared to be lower in psychoeducation group (n = 1214, RR 0.70 CI 0.61 to 0.81, NNT 9 CI 7 to 14) and this also applied to readmission (n = 206, RR 0.71 CI 0.56 to 0.89, NNT 5 CI 4 to 13)</p>	<p>Gut durchgeführte Meta-Analyse – kritisch sind die teils offenen Studien, so dass erwartet werden kann, dass die tatsächliche Effektstärke geringer ist. Studien wurden v.a. in Kliniken durchgeführt, so dass die Generalisierbarkeit etwas eingeschränkt ist.</p> <p>Finanzierungsquelle: Cochrane Review. Keine Angabe zur weiteren Finanzierung</p> <p>LoE: 1+</p>

Empfehlung 60

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Bird V, Premkumar P, Kendall T, Whittington C, Mitchell J, Kuipers E. .</p> <p>Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review.</p> <p>Br J Psychiatry 2010; 197(5): 350-356.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Personen mit Schizophrenie (und einer klinischen Diagnose innerhalb von fünf Jahren nach der ersten psychotischen Episode oder nach dem ersten Kontakt zur psychiatrischen Versorgung)</p>	<p>Early intervention services, in addition to medication management, all participants allocated to early intervention services were offered a range of psychosocial interventions, including CBT, social skills training and family intervention (FI) or family counselling, and vocational strategies such as supported employment. The psychosocial and vocational interventions were usually adapted to the needs of first-episode psychosis and offered on an 'as-required' basis. The frequency and duration of contact differed between trials, with the duration of the intervention lasting up to 2 years.</p>	<p>Primary outcomes:</p> <p>Hospital admission, relapse rates, symptom severity, improved access to and engagement with treatment</p>	<p>Family intervention reduced relapse and hospital admission rates, whereas CBT reduced the severity of symptoms with little impact on relapse or hospital admission.</p> <p>CBT: Positive symptoms up to 2 years FU: SMD -.6 (-.79--.41) Negative Symptoms up to 2-years-FU: SMD -.45 (-.80--.09)</p> <p>FI: end of treatment combined hospital admission and relapse RR: .50 (.32-.80)</p> <p>By the end of treatment, early intervention services produced clinically important reductions in the risk of both relapse and hospital admission. In addition, small effects favouring early intervention services were shown in terms of reduced symptom severity and improved access to and engagement with treatment (including psychological therapies).</p>	<p>Keine Analyse des Publikationsbias</p> <p>Sensitivitätsanalysen nicht in ausreichender Anzahl durchgeführt: Keine Sensitivitätsanalysen für Verblindung</p> <p>Keine Forest Plots</p> <p>Finanzierungsquelle: National Collaborating Centre for Mental-Health, Weitere öffentliche Finanzierungen der Autoren, jedoch nicht speziell für diese Publikation</p> <p>LoE: 1-</p>

Empfehlung 61

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR..</p> <p>Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias.</p> <p>Br J Psychiatry 2014; 204(1), 20-29.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung schizophrener Symptome</p>	CBT	<p>Overall symptoms</p> <p>Positive Symptoms</p> <p>Negative symptoms</p>	<p>Pooled effect sizes were -0.33 (95% CI -0.47 to -0.19) in 34 studies of overall symptoms, -0.25 (95% CI -0.37 to -0.13) in 33 studies of positive symptoms and -0.13 (95% CI -0.25 to -0.01) in 34 studies of negative symptoms. Masking significantly moderated effect size in the meta-analyses of overall symptoms (effect sizes -0.62 (95% CI -0.88 to -0.35) v. -0.15 (95% CI -0.27 to -0.03), $P = 0.001$) and positive symptoms (effect sizes -0.57 (95% CI -0.76 to -0.39) v. -0.08 (95% CI -0.18 to 0.03), $P < 0.001$). Use of a control intervention did not moderate effect size in any of the analyses. There was no consistent evidence of publication bias across different analyses.</p>	<p>Kein klar definierter primärer Endpunkt</p> <p>Finanzierungsquelle: Finanzierung durch Centro de Investigació n Biome´ dica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III including Miguel Servet Research Contract (CP07/00048), Rio Hortega Research Contract. (CM11/00024) und einem "intensification grant". (12/325).</p> <p>LoE: 1++</p>
<p>Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrrier N.</p> <p>Cognitive behavior therapy for schizophrenia: Effect sizes, clinical models, and methodological rigor.</p> <p>Schizophr Bull 2008; 34(3), 523-537.</p>	<p>Meta-Analyse</p> <p>Die eingeschlossenen Studien umfassen mehrheitlich Personen mit der Diagnose einer Schizophrenie</p>	<p>CBT</p> <p>all patients received standard psychiatric care (TAU, treatment as usual) including appropriate medication; in the experimental group, CBT was an adjunct to</p>	<p>Overall Symptoms</p> <p>Positive Symptoms</p> <p>Negative Symptoms</p> <p>Functioning</p> <p>Mood</p> <p>Social anxiety</p>	<p>There were overall beneficial effects for the target symptom (33 studies; effect size = 0.400 [95% confidence interval {CI} = 0.252, 0.548]) as well as significant effects for positive symptoms (32 studies), negative</p>	<p>Trials in which raters were aware of group allocation had an inflated effect size of approximately 50%–100%.</p> <p>Kein primärer Endpunkt definiert</p>

		TAU; CBT treatment was targeted at one of the following (positive or negative symptoms of psychosis, functioning, mood, hopelessness/suicidality, or social anxiety).		symptoms (23 studies), functioning (15 studies), mood (13 studies), and social anxiety (2 studies) with effects ranging from 0.35 to 0.44.	Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation LoE: 1++
Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. Am J Psychiatry 2014 ; 171(5):523-38.	Systematischer Review mit Meta-Analyse Personen mit psychotischen Erkrankungen. Studien mit Personen mit affektiven Störungen mit psychotischen Symptomen, wurden nur eingeschlossen, wenn dieser Personenanteil gering war.	Psychological Intervention for psychosis CBT: N=22 Categorization of interventions resulted in six interventions being compared against other interventions pooled.	Measures intended to assess psychotic or psychiatric symptoms	Cognitive-behavioral therapy (CBT) was significantly more efficacious than other interventions pooled in reducing positive symptoms (g=0.16). This finding was robust in all sensitivity analyses for risk of bias but lost significance in sensitivity analyses for researcher allegiance, which suffered from low power.	Suchstrategie des Reviews findet sich im Supplement, kein primärer Endpunkt definiert Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit LoE: 1++

Empfehlung 62

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Sarin F, Wallin L, Widerlov B.</p> <p>Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials.</p> <p>Nord J Psychiatry 2011; 65(3), 162-174.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven Erkrankung oder wahnhaften Störung</p>	<p>CBT for schizophrenia is considered well defined if the therapist helps patients to establish connections between thoughts, feelings and behavior concerning their symptoms.</p>	<p>Overall symptoms Positive symptoms Negative symptoms Relapse</p> <p>Sensitivity analysis regarding number of sessions</p>	<p>When CBT was compared with other psychological treatments at follow-up, there was strong evidence that intervention had an effect on positive, negative and general symptoms. After treatment, there was a trend in favor of CBT, but it was not statistically significant (Table 2). Generally speaking, for all results dealing with symptoms, both after treatment and at follow-up, CBT was found to be of advantage.</p> <p>When CBT was compared with TAU during follow-up, there was strong evidence that intervention had an effect with general symptoms as outcome, but this effect was marginal.</p> <p>With general symptoms, at follow-up those with 20 sessions had better treatment results (5 RCTs, <i>n</i> 326, SMD 0.30, CI 0.52 to 0.08, <i>P</i> 0.007) than those who had 16 sessions (3 RCTs, <i>n</i> 211, SMD 0.07, CI 0.34 to 0.21, <i>P</i> 0.63).</p>	<p>Publikation-Bias nicht untersucht, Datenextraktion nicht sicher durch zwei Reviewer, Keine dezidierte Bias-Analyse wie in anderen Meta-Analysen dieses Themengebiets</p> <p>Finanzierungsquelle: Die Arbeit wurde von Praktikertjänst AB unterstützt.</p> <p>LoE: 1-</p>

<p>Lincoln TM, Jung E, Wiesjahn M, Schlier B.</p> <p>What is the minimal dose of cognitive behavior therapy for psychosis? An approximation using repeated assessments over 45 sessions.</p> <p>Eur Psychiatry 2016; 38:31-39.</p>	<p>Naturalistische longitudinale Studie</p> <p>Personen mit psychotischen Erkrankungen</p>	<p>The individualized CBTp was delivered according to a published German-language manual</p>	<p>Psychotic symptoms were assessed with the PANSS</p> <p>As the main analysis, we tested for the timing of symptom improvement by calculating linear multilevel regression (i.e., five assessment time-points were nested within patients) of CAPE positive symptoms, negative symptoms and depression scores as well as CHOICE and SCL27-scores.</p> <p>Assessment point was treated as a factor. Thus, all assessment points (session 5, 15, 25, and 45) were tested for a difference from baseline (i.e., session 1).</p>	<p>Significant symptom improvement and reduction of symptom distress took place by session 15, and stayed fairly stable thereafter. The frequency of positive and negative symptoms reached a minimum by session 25.</p>	<p>Keine Randomisierung</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit</p> <p>LoE: 2+</p>
--	--	--	---	--	--

Empfehlung 63

Siehe Empfehlung 62 und Adaptation der NICE-Leitlinie (2014).

Empfehlung 64

Siehe Empfehlung 61 und Adaptation der NICE-Leitlinie (2014).

Empfehlung 65

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Morrison AP, Turkington D, Pyle M, Spencer H, Brabban A, Dunn G, Hutton P.</p> <p>Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial.</p> <p>The Lancet 2014; 383(9926), 1395-1403.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>Personen mit Schizophrenie, einer schizoaffektiven Störung oder wahnhaften Störung ohne antipsychotische Medikation</p>	<p>74 individuals were randomly assigned to receive either cognitive therapy plus treatment as usual (n=37), or treatment as usual alone (n=37).</p>	<p>Primärer Endpunkt: Total score on the positive and negative syndrome scale (PANSS), which we assessed at baseline, and at months 3, 6, 9, 12, 15, and 18.</p> <p>Analysis was by intention to treat, with an ANCOVA model adjusted for site, age, sex, and baseline symptoms.</p>	<p>Mean PANSS total scores were consistently lower in the cognitive therapy group than in the treatment as usual group, with an estimated between-group effect size of -6.52 (95% CI -10.79 to -2.25; $p=0.003$).</p> <p>There were eight serious adverse events: two in patients in the cognitive therapy group (one attempted overdose and one patient presenting risk to others, both after therapy), and six in those in the treatment as usual group (two deaths, both of which were deemed unrelated to trial participation or mental health; three compulsory admissions to hospital for treatment under the mental health act; and one attempted overdose).</p>	<p>Vorzeitige Beendigung der Studie vor Erreichen des geplanten Rekrutierungsstils, Verwenden des durch die Autoren entwickelten Manuals wurde nicht als potentieller Verzerrungsfaktor gekennzeichnet</p> <p>Kontrollgruppe war nicht aktiv. Menschen, die stationär Behandlungsbedürftig waren, wurden nicht eingeschlossen</p> <p>Finanzierungsquelle: National Institute for Health Research</p> <p>LoE: 1+</p>

Empfehlung 66

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Eichner C, & Berna F.</p> <p>Acceptance and Efficacy of Metacognitive Training (MCT) on Positive Symptoms and Delusions in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Taking Into Account Important Moderators.</p> <p>Schizophr Bull 2016; 42(4), 952-962.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Spektrum</p>	<p>The intervention group received MCT. Studies that provided other elements of psychological interventions for the experimental group in addition to MCT were excluded, particularly Reasoning Training and combinations of Social Cognition and Interaction Training (SCIT) and MCT, as these studies cannot differentiate between effects stemming from MCT and those stemming from the addition of other psychological interventions.</p>	<p>Positive symptoms of Acceptance interventions</p>	<p>Positive Symptoms. The effect size for 11 studies on positive symptoms was $g = -0.34$, 95% CI [-0.53, -0.15], $P < .01$ (negative sign favors MCT). The studies were homogeneous with $Q = 10.28$, $P = .42$, $I^2 = 2.68$, 95% CI [0.00, 68.70] and $\tau = 0.05$, 95% CI [0.00, 0.48].</p> <p>Delusions. The effect size for 11 studies on delusions was $g = -0.41$, 95% CI [-0.74, -0.07], $P = .02$. The studies were heterogeneous with $Q = 40.49$, $P < .01$, $I^2 = 75.30$, 95% CI [49.13, 92.85] and $\tau = 0.48$, 95% CI [0.27, 0.99].</p> <p>Risk of Bias: No significant difference in effect sizes were observed between studies with high vs low risk of bias with respect to randomization, masking and completeness of outcome data</p>	<p>Kein primärer Endpunkt benannt. Eher breite Definition der Endpunkte.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>van Oosterhout B, Smit F, Krabbendam L, Castelein S, Staring AB, & van der Gaag M</p> <p>Metacognitive training for schizophrenia spectrum patients: a meta-analysis on outcome</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Wenigstens 75% der in den Einzelstudien eingeschlossenen</p>	<p>Metacognitive Training</p>	<p>Data gathering, delusion ratings and/or positive symptom ratings.</p>	<p>All analyses yielded small non-significant effect sizes (0.26 for positive symptoms; 0.22 for delusions; 0.31 for data-gathering bias). Corrections for publication</p>	<p>PRISMA guidelines were followed</p> <p>Unklar, ob einzelne Studien von mehreren Beurteilern unabhängig voneinander bewertet</p>

<p>studies. Psychol Med 2016; 46(1):47-57.</p>	<p>Personen haben eine Erkrankung aus dem schizophrenien Spektrum</p>			<p>bias further reduced the effect sizes to 0.21 for positive symptoms and to 0.03 for delusions. In blinded studies, the corrected effect sizes were 0.22 for positive symptoms and 0.03 for delusions. In studies using proper intention-to-treat statistics the effect sizes were 0.10 for positive symptoms and -0.02 for delusions.</p> <p>Letter to the editor: The results of the reanalysis demonstrate that there are some significant effects for positive symptoms ($g = 0.32$) and delusions ($g = 0.31$), but not for data gathering ($g = 0.11$) if all the studies are considered. However, the findings from the high-quality and intention-to-treat data are similar to our original results with no significant effects on delusions, positive symptoms or data gathering.</p>	<p>wurden. Kein primärer Endpunkt.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit</p> <p>LoE: 1+</p>
--	---	--	--	---	---

Empfehlung 69

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Pinquart M, Oslejsek B, Teubert D.</p> <p>Efficacy of systemic therapy on adults with mental disorders: A meta-analysis.</p> <p>Psychother Res 2016; 26(2):241-57.</p>	<p>Meta-Analyse</p> <p>Personen mit psychischen Erkrankungen, darunter auch Schizophrenie</p>	<p>Systemic Therapy</p>	<p>Different outcome variables, no clearly defined primary outcome.</p>	<p>Systemic therapy had stronger short-term (g = .51) and long-term (g = .55) efficacies than control groups without alternative treatment and stronger short-term effects than alternative active treatments (g = .25). Individuals receiving systemic therapy plus medication showed stronger improvements at posttest (g = .71) and follow-up (g = .87) than those receiving only medication. Illness-specific analyses showed positive short-term efficacy of systemic therapy schizophrenia. At follow-up, efficacy of systemic therapy was found on schizophrenia as well.</p>	<p>Gut durchgeführte Meta-Analyse.</p> <p>Verzerrungsrisiko ergibt sich durch:</p> <p>Nur 7 von 37 Studien untersuchen Menschen mit Schizophrenie. Es werden gemischte Therapien untersucht. Keine Studie war verblindet. Manuale nicht angegeben. Einschluss von Quellstudien mit hohem Verzerrungsrisiko ohne entsprechende Bias-Analyse</p> <p>Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation</p> <p>LoE: 1-</p>
<p>Pharoah F, Mari J, Rathbone J, & Wong W.</p> <p>Family intervention for schizophrenia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD000088. doi: 10.1002/14651858.CD000088.pub2.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Familien von Personen mit einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Erkrankung</p>	<p>Comparison of community-orientated family-based psychosocial intervention with standard care</p> <p>1. Any psychosocial intervention with relatives of those with schizophrenia that required more than five sessions.</p> <p>2. Standard care, but this was not restricted to an</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>1. Suicide and all causes of mortality 2. Service utilisation</p> <p>2.1 Hospital admission</p> <p>3. Clinical global response</p> <p>3.1 Relapse.</p>	<p>Family intervention may decrease the frequency of relapse (n = 2981, 32 RCTs, RR 0.55 CI 0.5 to 0.6, NNT 7 CI 6 to 8), although some small but negative studies might not have been identified by the search.</p> <p>Family intervention may also reduce hospital admission (n = 481, 8 RCTs, RR 0.78 CI 0.6 to</p>	<p>Auch quasi randomisierte Studien wurden eingeschlossen.</p> <p>Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation</p> <p>LoE: 1+</p>

		<p>in-patient context/environment.</p> <p>Psychosocial family interventions may have a number of different strategies. These include: (a) construction of an alliance with relatives who care for the person with schizophrenia; (b) reduction of adverse family atmosphere (that is, lowering the emotional climate in the family by reducing stress and burden on relatives); (c) enhancement of the capacity of relatives to anticipate and solve problems; (d) reduction of expressions of anger and guilt by the family; (e) maintenance of reasonable expectations for patient performance; (f) encouragement of relatives to set and keep to appropriate limits whilst maintaining some degree of separation when needed; and (g) attainment of desirable change in relatives' behaviour and belief systems.</p>		<p>1.0, NNT 8 CI 6 to 13) and encourage compliance with medication (n = 695, 10 RCTs, RR 0.60 CI 0.5 to 0.7, NNT 6 CI 5 to 9) but it does not obviously affect the tendency of individuals/families to leave care (n = 733, 10 RCTs, RR 0.74 CI 0.5 to 1.0).</p> <p>Family intervention also seems to improve general social impairment and the levels of expressed emotion within the family.</p>	
--	--	---	--	--	--

Empfehlung 70

Siehe Evidenztable von Empfehlung 60. Zusätzlich wurde die NICE-Leitlinie (2014) adaptiert.

Empfehlung 71, Empfehlung 72 und Empfehlung 73

Diese drei Empfehlungen haben eine gemeinsame Evidenzbasis: Adaptation der NICE-Leitlinie (2014) und das Cochrane-Review von Pharoah et al., 2010 Cochrane Database Systematic Review 8;(12):CD000088.(siehe Empfehlung 69).

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Pharoah F, Mari J, Rathbone J, & Wong W.</p> <p>Family intervention for schizophrenia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD000088. doi: 10.1002/14651858.CD000088.pub2.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Familien von Personen mit einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Erkrankung</p>	<p>Comparison of community-orientated family-based psychosocial intervention with standard care</p> <p>1. Any psychosocial intervention with relatives of those with schizophrenia that required more than five sessions.</p> <p>2. Standard care, but this was not restricted to an in-patient context/environment.</p> <p>Psychosocial family interventions may have a number of different strategies. These include: (a) construction of an alliance with relatives who care for the person with schizophrenia; (b) reduction of adverse family atmosphere (that is, lowering the emotional climate in the family by reducing stress and burden on relatives); (c) enhancement of the capacity of relatives to</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>1. Suicide and all causes of mortality 2. Service utilisation</p> <p>2.1 Hospital admission</p> <p>3. Clinical global response</p> <p>3.1 Relapse.</p>	<p>Family intervention may decrease the frequency of relapse (n = 2981, 32 RCTs, RR 0.55 CI 0.5 to 0.6, NNT 7 CI 6 to 8), although some small but negative studies might not have been identified by the search.</p> <p>Family intervention may also reduce hospital admission (n = 481, 8 RCTs, RR 0.78 CI 0.6 to 1.0, NNT 8 CI 6 to 13) and encourage compliance with medication (n = 695, 10 RCTs, RR 0.60 CI 0.5 to 0.7, NNT 6 CI 5 to 9) but it does not obviously affect the tendency of individuals/families to leave care (n = 733, 10 RCTs, RR 0.74 CI 0.5 to 1.0).</p> <p>Family intervention also seems to improve general social impairment and the levels of expressed emotion within the family.</p>	<p>Auch quasi randomisierte Studien wurden eingeschlossen.</p> <p>Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation</p> <p>LoE: 1+</p>

		anticipate and solve problems; (d) reduction of expressions of anger and guilt by the family; (e) maintenance of reasonable expectations for patient performance; (f) encouragement of relatives to set and keep to appropriate limits whilst maintaining some degree of separation when needed; and (g) attainment of desirable change in relatives' behaviour and belief systems.			
--	--	--	--	--	--

Empfehlung 74

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Turner DT, McGlanaghy E, Cuijpers P, van der Gaag M, Karyotaki E, & MacBeth A.</p> <p>A Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis.</p> <p>Schizophr Bull. 2018 Apr 6;44(3):475-491.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit einer Schizophrenie, einer schizoaffektiven Erkrankung, einer wahnhaften Störung, einer kurzen psychotischen Störung, oder einer Psychose, nicht weiter spezifiziert</p>	<p>Trials assessing social skills training (SST) against active controls, treatment-as-usual (TAU), and waiting list control were included</p>	<p>Assessing psychotic symptoms and/or social performance were reported at post-treatment and/or follow-up.</p>	<p>SST demonstrated superiority over TAU (g = 0.3), active controls (g = 0.2-0.3), and comparators pooled (g = 0.2-0.3) for negative symptoms, and over TAU (g = 0.4) and comparators pooled (g = 0.3) for general psychopathology. Superiority was indicated in a proportion of comparisons for all symptoms pooled and social outcome measures. SST subtype comparisons were underpowered,</p>	<p>Keine eingeschlossene Studie hatte das niedrigstmögliche Verzerrungsrisiko, Vergleiche gegen aktive Kontrollgruppen führten zur geringeren Effektstärke.</p> <p>Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Almerie MQ, Okba AI Marhi M, Jawoosh M, Alsabbagh M, Matar HE, Maayan N, & Bergman H.</p> <p>Social skills programmes for schizophrenia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 9;(6):CD009006. doi: 10.1002/14651858.CD009006.pub2.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>Social skills programmes (SSP) are treatment strategies aimed at enhancing the social performance and reducing the distress and difficulty experienced by people with a diagnosis of schizophrenia and can be incorporated as part of the rehabilitation package for people with schizophrenia.</p>	<p>Social Functioning Relapse Mental state (Negative Symptoms not reported)</p>	<p>Evidence was in favour of social skills programmes compared to standard care on all measures of social functioning. Rates of relapse and rehospitalisation were lower for social skills compared to standard care (relapse: 2 RCTs, n = 263, RR 0.52 CI 0.34 to 0.79, very low quality evidence), (rehospitalisation: 1 RCT, n = 143, RR 0.53 CI 0.30 to 0.93, very low quality evidence) and participants' mental state results (1 RCT, n = 91, MD -4.01 CI -7.52 to -0.50, very low quality evidence) were better in the group receiving social skill programmes.</p>	<p>Control Treatment: Defined as standard care without a dedicated programme of the type described above.</p> <p>Quellstudien haben eher geringe methodische Qualität.</p> <p>Finanzierungsquelle: Cochrane Review. Keine Angabe zur weiteren Finanzierung</p> <p>LoE: 1-</p>

Empfehlung 75 und Empfehlung 76

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, & Czobor P.</p> <p>A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes.</p> <p>Am J Psychiatry. 2011; 168(5):472-85.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Mind. 70% der eingeschlossenen Personen haben eine Schizophrenie</p>	<p>Cognitive remediation therapy for schizophrenia was developed to treat cognitive problems that affect functioning,</p>	<p>Cognition Functioning</p>	<p>The meta-analysis (2,104 participants) yielded durable effects on global cognition and functioning. The symptom effect was small and disappeared at follow-up assessment. No treatment element (remediation approach, duration, computer use, etc.) was associated with cognitive outcome. Cognitive remediation therapy was more effective when patients were clinically stable. Significantly stronger effects on functioning were found when cognitive remediation therapy was provided together with other psychiatric rehabilitation, and a much larger effect was present when a strategic approach was adopted together with adjunctive rehabilitation. Despite variability in methodological rigor, this did not moderate any of the therapy effects, and even in the most rigorous studies there were similar small-to-moderate effects.</p>	<p>Globaler primärer Endpunkt schränkt Aussagekraft ein</p> <p>Finanzierungsquelle: National Institute for Health Research und Specialist Biomedical Research Centre for Mental Health Award</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Kurtz MM, Gagen E, Rocha NB, Machado S, & Penn DL.</p> <p>Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: A critical review and effect-size analysis of controlled studies.</p> <p>Clin Psychol Rev 2016; 43: 80-89. doi:10.1016/j.cpr.2015.09.003</p>	<p>Systematischer Review</p> <p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>Social Cognition and Interaction Training Social Cognitive Skills Training Metacognitive and Social Cognitive Skills Program Social Cognitive Training Program Social Cognition Enhancement Training Instrumental Enrichment Program Theory of Mind and Emotion Processing Training</p>	<p>Social cognition Symptoms</p>	<p>The effects of social cognitive training were reported in 11/15 studies that included facial affect recognition skills (ES=.84) and 10/13 studies that included theory-of-mind (ES=.70) as outcomes. Less than half (4/9) of studies that measured attributional style as an outcome reported effects of treatment, but effect sizes across studies were significant (ESs=.30-.52). The effect sizes for symptoms were modest, but, with the exception of positive symptoms, significant (ESs=.32-.40).</p>	<p>7/16 studies reviewed included blinded outcome raters. Bias und Heterogenitätsanalysen nicht dargestellt.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit</p> <p>LoE: 1-</p>

Empfehlung 77

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Rosenbaum B, Valbak K, Harder S, Knudsen P, Kisters A, Lajer M, [...] Andreasen AH.</p> <p>Treatment of patients with first-episode psychosis: two-year outcome data from the Danish National Schizophrenia Project.</p> <p>World Psychiatry 2006;5(2): 100-103.</p>	<p>Prospektive, longitudinale Kohortenstudie</p> <p>Personen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Spektrum ICD-10 (F20-29)</p>	<p>Three different treatments:</p> <p>a) "supportive psychodynamic psychotherapy" (N=119), and/or group psychotherapy, in addition to treatment as usual; b) "integrated treatment" (N=139)(a scheduled, 2-year programme consisting of assertive community treatment, psychoeducational multifamily treatment, social skills training, and antipsychotic medication) (11); c) treatment as usual (N=304)</p>	<p>Nicht benannt</p>	<p>The three cohorts were similar at baseline concerning age, diagnosis, PANSS positive score, GAF symptom score, GAF function score, GAF total score, and admission/non-admission to hospital during the last year before inclusion to the study.</p> <p>At year 1, a significant improvement was found for GAF symptom score, GAF function score, GAF total score, PANSS positive score ($p<0.0001$), and PANSS negative score ($p<0.04$) when the three sub-cohorts were sampled together. More than half of the patients (54%) had more contact with friends at year 1 compared to baseline, 18% had more work and 58% had fewer symptoms. For year 2, the same comparison showed that 57% had more contact with friends, 27% had more work and 65% had fewer symptoms.</p> <p>Similarly, from baseline to year 2 significant changes appeared in the GAF and PANSS variables ($p<0.0001$) when the three treatment groups were sampled together.</p>	<p>Kein klarer primärer Endpunkt.</p> <p>Baselinedaten nur im Text dargestellt, keine Randomisierung über alle Probanden (Details nicht in der Studie dargestellt, nur Verweis auf andere Publikation)</p> <p>Finanzierungsquelle Danish Ministry of Health, Health Insurance Foundation, in die Studie involvierte Versorgungsbezirke</p> <p>LoE: 2+</p>

				<p>A comparison of the improvements in the three groups at year 1 revealed a clear tendency in favour of the two intervention groups compared with the treatment-as-usual group. When drug and alcohol misuse were taken into consideration as confounding factors, we found that both interventions produced significant improvements in GAF function score ($p < 0.02$) and PANSS negative score ($p < 0.02$); the significance remained with the Bonferroni correction.</p>	
--	--	--	--	--	--

Modul 4c Behandlung unter besonderen Bedingungen

Empfehlung 85

Zusätzlich zu den in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Arbeiten wurde eine weitere aktuelle, methodisch hochwertige Meta-Analyse per Handsuche ergänzt: de Jong MH et al., JAMA Psychiatry. 2016 ;73(7):657-64. Aufgrund der besonders hohen Bedeutung für die betroffenen Personen wurde ein Empfehlungsgrad A vergeben.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>de Jong MH, Kamperman AM, Oorschot M, Priebe S, Bramer W, van de Sande R, Van Gool AR, Mulder CL.</p> <p>Interventions to Reduce Compulsory Psychiatric Admissions: A Systematic Review and Meta-analysis.</p> <p>JAMA Psychiatry 2016; 73(7):657-64.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Personen mit einer psychischen Erkrankung</p>	<p>Studies were eligible if they were randomized clinical trials (RCTs) investigating interventions of any kind that were designed to reduce compulsory admission rates in adult psychiatric patients (age range, 18-65 years) in outpatient settings. Any kind of non-inpatient services were considered outpatient settings. A study was considered to be eligible only if it included compulsory admission, defined as stated above, as a primary or secondary outcome measure.</p>	<p>Relative risk (RR) for compulsory treatment.</p>	<p>Meta-analyses included 13 RCTs comprising 2970 psychiatric patients. The meta-analysis of the RCTs on advance statements showed a significant 23%(RR, 0.77; 95% CI, 0.60-0.98 (n = 1102) risk reduction in compulsory admissions. In contrast, the RCTs on community treatment orders (RR, 0.95; 95%CI, 0.81-1.10;) (n = 742), compliance enhancement (RR, 0.52; 95%CI, 0.11-2.37;) (n = 250), and integrated treatment (RR, 0.71; 95%CI, 0.49-1.02) (n = 876) showed no significant risk reduction in compulsory admissions.</p>	<p>Systematisch hochwertiges Review und Meta-Analyse, aber Quellstudien haben methodische Mängel, Generalisierbarkeit für die Schizophrenie nicht für alle Bereiche gegeben, aber prinzipiell anwendbar.</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit</p> <p>LoE: 1+</p>

Empfehlungen 88 und 89

Im Expertenkonsens wurde die Empfehlung 116 der DGPPN S3-Leitlinie Schizophrenie (2006) adaptiert und durch aktuelle Literatur im Hintergrundtext ergänzt.

Empfehlung 92

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Kaskie RE, Graziano B, Ferrarelli F.</p> <p>Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges.</p> <p>Nat Sci Sleep 2017; 9:227-239.</p>	<p>Systematischer Review</p> <p>Personen mit und Schizophrenie Schlafstörungen</p>	<p>Studies were eligible if they were randomized clinical trials (RCTs) investigating interventions of any kind that were designed to reduce compulsory admission rates in adult psychiatric patients (age range, 18-65 years) in outpatient settings. Any kind of noninpatient services were considered outpatient settings. A study was considered to be eligible only if it included compulsory admission, defined as stated above, as a primary or secondary outcome measure. We chose to include all articles with clear statements of compulsory admission (or related terms) as outcome measures</p>	<p>All kinds of intervention for sleep disorders in schizophrenia.</p>	<p>Despite accumulating data, the links between sleep disorders and schizophrenia have not been thoroughly examined, in part because they are difficult to disentangle, as numerous factors contribute to their comorbidity, including medication status. Additionally, sleep disorders are often not the primary focus of clinicians treating this population, despite studies suggesting that comorbid sleep disorders carry their own unique risks, including worsening of psychotic symptoms and poorer quality of life. There is also limited information about effective management strategies.</p>	<p>Systematisches Review mit hohem Verzerrungsrisiko aufgrund fehlender quantitativer Analysen. Trotz der systematischen Literatursuche entspricht die Qualität dieses Reviews eher der Qualität eines narrativen Reviews.</p> <p>Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation</p> <p>LoE: 2-</p>

Empfehlung 95

Die Empfehlung wurde angepasst nach Adaptation der Empfehlung 18 der DGPPN S3-Leitlinie Schizophrenie (2006). Als zusätzliche aktuelle Quelle wurde ein Systematischer Review einbezogen (Leroy et al. 2017, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017. doi: 10.1007/s00406-017-0819-5). Hochwertige randomisierte kontrollierte Studien zu diesem Thema sind nicht verfügbar. Trotzdem wurde für den Sonderfall „perniziöse Katatonie und Versagen der pharmakologischen Therapie“ aufgrund der vitalen Indikation ein Empfehlungsgrad „A“ konsentiert, da es sich um eine Notfallsituation handelt.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Leroy A, Naudet F, Vaiva G, Francis A, Thomas P, Amad A.</p> <p>Is electroconvulsive therapy an evidence-based treatment for catatonia? A systematic review and meta-analysis.</p> <p>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017; Jun 21. doi: 10.1007/s00406-017-0819-5. [Epub ahead of print]</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit Katatonie</p>	<p>Studies were eligible if they focused on the response to ECT in catatonia.</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Severity of catatonia measured using a catatonia or clinical improvement rating scale: Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), Clinical Global Impression scale (CGI), Modified Rogers Scale (MRS), or Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).</p> <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <p>Rate of remission of catatonia and the rate of adverse effects: cognitive effects, mania, and adverse effects linked to anesthesia and seizure (death, prolonged seizure, delirium, post-ECT confusion, headache, nausea/vomiting, tachycardia, muscular pain, brain bleeding, fractures, dislocations and tongue biting).</p>	<p>RCTs were of low quality and were heterogeneous; therefore, it was not possible to combine their efficacy results.</p> <p>An improvement of catatonic symptoms after ECT treatment was evidenced in ten studies (SMD = -3.14, 95% CI [-3.95; -2.34]). The study by Unal et al. [37] appeared to be an outlier. A sensitivity analysis without this study and the study of Flamarique [11] (the one with a pre-ECT SD of 0 found lower pre-post differences with a SMD of -2.85 (95% CI [-3.32, -2.38]).</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse, jedoch haben die Quellstudien methodische Mängel und es fehlt gut Evidenz aus randomisierten klinischen Studien. Hieraus ergibt sich ein relevantes Verzerrungsrisiko. Studien nicht durchgehend spezifisch für die Schizophrenie.</p> <p>Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation</p> <p>LoE: 1-</p>

Empfehlung 98

Hier erfolgte eine Adaptation der Empfehlung 124 der DGPPN S3-Leitlinie Schizophrenie (2006). Da die Evidenzgrundlage auf einer einzigen Studie (Meltzer et al., Archives of General Psychiatry 2003; 60:82-91) basiert, besteht ein Verzerrungsrisiko, so dass der Empfehlungsgrad von A nach B angepasst worden ist.

Empfehlung 99

Es erfolgte eine Adaptation der Empfehlung 125 der DGPPN S3-Leitlinie Schizophrenie (2006) mit Vergabe eines Empfehlungsgrads aufgrund der klinischen Relevanz dieses Themas. Zusätzlich wurde per Handrecherche ein hochwertiger Systematischer Review von Lako et al., J Affective Disorders 2012; 140(1):38-47 ergänzt, der im Sinne einer operationalisierten Diagnostik zu verstehen ist. Die Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) ist zudem eine wesentliche Skala in der größten derzeit verfügbaren Meta-Analyse (Helfer et al., Am J Psychiatry 2016; 173(9):876-86), so dass die Vergabe des Evidenzgrads indirekt mitbegründet werden kann.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, Taxis K.</p> <p>A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia.</p> <p>Affect Disord 2012; 140(1):38-47.</p>	<p>Systematischer Review</p> <p>Personen mit Schizophrenie und andere nicht-affektive psychotische Erkrankungen</p>	<p>Diagnostic review</p> <p>Forty-eight publications described the reliability and validity of six depression instruments in patients with schizophrenia. The only self-report was the Beck Depression Inventory (BDI). The Brief Psychiatric Rating Scale—Depression subscale (BPRS-D), Positive and Negative Syndrome Scale—Depression subscale (PANSS-D), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) were clinician rated</p>	<p>Evaluation of psychometric properties of the following depression rating scales:</p>	<p>All instruments were reliable for the measurement of depressive symptoms in patients with schizophrenia. The CDSS most accurately differentiated depressive symptoms from other symptoms of schizophrenia (divergent validity), correlated well with other depression instruments (concurrent validity), and was least likely to miss cases of depression or misdiagnose depression (predictive validity).</p>	<p>No prospective data to test the decision for CDSS made in this publication. However, diagnosing depression is a need in schizophrenia treatment.</p> <p>Finanzierungsquelle: Christian Fellowship of Care for Mental and Neurological Disorders und Durch Foundation for Mental Health.</p> <p>LoE: 1-</p>

Empfehlung 100

Die systematische Literatursuche identifizierte zwei Meta-Analysen, die für die Erstellung dieser Empfehlung herangezogen wurden: Leucht et al. *Molecular Psychiatry* 2009; 14(4):429-4, Leucht et al. *Lancet* 2009; 373(9657):31-41. Die Studien sind bereits in der Evidenztabelle von Empfehlung 40 dargestellt (siehe oben).

Empfehlung 101

Diese Empfehlung wurde auf Grundlage einer Meta-Analyse erstellt, die in einer systematischen Suche zu einem anderen Thema gefunden wurde: Wykes et al., *Schizophr Bull* 2008; 34(3):523-537 (siehe Evidenztabelle der Empfehlung 61).

Empfehlung 102

Diese Empfehlung wurde mit folgender Meta-Analyse aus der systematischen Recherche beantwortet: Helfer et al. *Am J Psychiatry* 2016;173(9): 876-86. Die Evidenztabelle ist bei Empfehlung 41 dargestellt.

Empfehlung 103

Folgende drei Meta-Analysen wurden für die Formulierung dieser Empfehlung verwendet: Wang et al. 2016, *Cochrane Database Syst Rev.*;11:CD004028; Leucht et al. 2015, *Cochrane Database Syst Rev.* (10):CD003834; Leucht et al. 2014, *Cochrane Database Syst Rev.*(5):CD00125, siehe Evidenztabelle von Empfehlung 47. Auf Basis dieser aktuellen Publikationen wurde die Empfehlung 128 der DGPPN S3-Leitlinie Schizophrenie (2006) adaptiert.

Empfehlung 109

Diese Empfehlung wurde auf Basis einer Adaptation der Empfehlung 4.8.2.3.1 der S3-Leitlinie Tabakabhängigkeit (2015) formuliert. Es erfolgte keine separate systematische Literatursuche. Per Handrecherche wurden eine aktuelle Meta-Analyse und ein aktuelles RCT im Hintergrundtext ergänzt.

Empfehlung 111

Die Empfehlung wurde adaptiert auf Basis der Empfehlung 3.6.2.3.1 der S3-Leitlinie Alkoholabhängigkeit (2016). Die Evidenzbasis wurde im Konsensusprozess aufgewertet wegen der Wirksamkeit dieser Verfahren bei der Schizophrenie (siehe Modul 4b). Weitere Literatur aus Handsuchen wurde einbezogen: Systematischer Review mit Evidenz für Interventionen zur Reduktion des Alkoholkonsums (Baker AL et al., *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126(4):243-55).

Empfehlung 120

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquellenquelle
<p>Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, Stenstrøm A, Fink-Jensen, Correll CU, Christensen R.</p> <p>Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.</p> <p>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017;56(3):191-202.</p>	<p>Systematisches Review mit Meta-Analyse</p> <p>Kinder und Jugendliche mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis</p>	<p>The authors systematically searched MEDLINE, the Cochrane Library, and clinicaltrials.gov and selected randomized controlled trials allocating youth with schizophrenia spectrum disorders to a (non-clozapine) antipsychotic versus placebo or another antipsychotic.</p> <p>Antipsychotic treatment in patients 8 to 19 years</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Major efficacy outcomes: were Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total and positive symptoms.</p> <p>Major safety outcomes were weight, plasma triglyceride levels, extrapyramidal symptoms, akathisia, and all-cause discontinuation.</p> <p>Sixteen additional outcomes were analyzed</p>	<p>Twelve 6- to 12-week trials (N = 2,158; 8-19 years old; 61% boys) involving 8 antipsychotics (aripiprazole, asenapine, paliperidone, risperidone, quetiapine, olanzapine, molindone, and ziprasidone) were analyzed. PANSS total symptom change was comparable among antipsychotics (low- to moderate-quality evidence), except ziprasidone (very low- to low-quality evidence), and all antipsychotics were superior to placebo (low- to high-quality evidence), except ziprasidone and asenapine (low- to moderate-quality evidence). PANSS positive changes and additional efficacy outcomes were comparable among antipsychotics. Weight gain was primarily associated with olanzapine; extrapyramidal symptoms and akathisia were associated with molindone; and prolactin increased with risperidone, paliperidone, and olanzapine. Serious adverse events, discontinuation of</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse, aber aufgrund der nur kurzen Follow-up Zeiträume und der Vielzahl der untersuchten Medikamente besteht ein gewisses Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: RADS – the Danish Council for the Use of Expensive Hospital Medicines, Regions Pharmaceutical Organisation and Danish Region Evidence Synthesis Grants.</p> <p>LoE: 1+</p>

				treatment, sedation, insomnia, or change in triglycerides did not differ among antipsychotics	
<p>Harvey RC, James AC, Shields GE.</p> <p>A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia.</p> <p>CNS Drugs 2016; 30(1):27-39.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Kinder und Jugendliche mit Schizophrenie</p>	<p>Antipsychotic treatment in patients \leq 18 years</p> <p>Eleven studies were included in the evidence synthesis, comprising 1714 patients across eight active interventions (aripiprazole, haloperidol, molindone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone and ziprasidone) and placebo.</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Mean change from baseline to 6 weeks in total PANSS scores (a symptom severity scale).</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Mean change from baseline to 6 weeks in positive and negative subscale PANSS scores, weight, odds of all-cause treatment discontinuation and odds of discontinuation because of adverse events</p>	<p>All treatments showed a greater reduction in total PANSS scores vs placebo; however, only three interventions (molindone, olanzapine and risperidone) were associated with a statistically significant reduction in total PANSS scores at 6 weeks vs placebo. Haloperidol had the greatest reduction vs placebo; however, this result was not statistically significant [mean difference, -15.6, 95% credible interval (-35.4, 4.1)]. Haloperidol, olanzapine and risperidone showed a statistically significant reduction in positive PANSS scores vs placebo; however, whilst all interventions showed a trend of reduction in negative PANSS scores vs placebo, no comparisons were statistically significant.</p>	<p>Methodisch hochwertige Meta-Analyse, aber aufgrund der nur kurzen Follow-up Zeiträume und der sehr unterschiedlichen Medikamente besteht ein gewisses Verzerrungsrisiko (siehe auch Pagsberg et al. 2017, vergleichbares Verzerrungsrisiko, teilweise unterschiedliche Studien betrachtet)</p> <p>Finanzierungsquelle: Es bestand keine Finanzierung für diese Arbeit</p> <p>LoE: 1+</p>

Empfehlung 122

Diese Empfehlung wurde anhand der Evidenzgrundlage bei Erwachsenen extrapoliert und daher im Empfehlungsgrad herabgestuft. Die NICE-Leitlinie (2013) zur Psychose und Schizophrenie bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt ein solches Vorgehen bei pharmakologischer Therapieresistenz. Die systematische Literatursuche erbrachte drei doppelblinde Studien mit kleiner Fallzahl: Kumra et al. Arch Gen Psychiatry 1996; 53(12):1090-7, Kumra et al. Biol Psychiatry 2008; 63(5):524-9, Shaw et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(7):721-30. Diese Studien wurden nicht separat bewertet, da bereits durch die NICE-Leitlinie (2013) und die Evidenzgrundlage aus Studien mit Erwachsenenpopulationen eine ausreichende Begründung für den Empfehlungsgrad B vorlag.

Empfehlung 123 und 124

Es erfolgte eine Adaptation der NICE-Leitlinie (2013). Weitere verfügbare Literatur wurde im Hintergrundtext diskutiert: Calvo et al., 2014, 2015; Gleeson et al., 2009; Jackson et al., 2008; 2009; Linszen et al., 1996; Mak et al., 2007; McFarlane et al., 2015; Power et al., 2003. Es besteht prinzipiell aufgrund der fehlenden kontrollierten Studien ein Evidenzgrad 2+, jedoch wurde wegen der verfügbaren Studien für das Erwachsenenalter (siehe Modul 4b) und der Wirksamkeitsnachweise im Transitionsalter von Empfehlungsgrad B nach A heraufgestuft.

Es erfolgte eine Adaptation der NICE-Leitlinie (2013) und der NICE-Leitlinie (2014). Obwohl keine Studien spezifisch für die Altersgruppe von 18 Jahren oder jünger verfügbar sind, wurde ein Empfehlungsgrad A vergeben, da entsprechende Studien für erwachsene Personen und auch spezifisch für junge Ersterkrankte verfügbar sind, die Wirksamkeitsnachweise mit Evidenzgrad 1+ zeigen (siehe Modul 4b).

Empfehlung 128

Es erfolgte eine Adaptation der Empfehlung 168 der DGPPN S3-Leitlinie (2006) und Aufwertung des Empfehlungsgrads von C nach B. Weitere Literatur findet sich im Hintergrundtext, auch bei der NICE-Leitlinie (2014).

Empfehlung 132

Die Empfehlung wurde erstellt und erweitert nach Leitlinienadaptation der NICE-Leitlinie (2014). Entsprechende Meta-Analysen ergänzend zur NICE-Leitlinie (2014) (Early Intervention Service) wurden in systematischen Suchen zu anderen Themen gefunden oder per Handrecherche ergänzt und im Hintergrundtext dargestellt. Zur Aktualisierung der Evidenzgrundlage wurde zusätzlich die in der Handsuche identifizierte aktuelle Meta-Analyse von Correll et al. JAMA Psychiatry 2018; 75(6):555-565 bewertet und eingeschlossen (Evidenzgrad: 1+), siehe Hintergrundtext.

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Finanzierung, Qualität, Quellen
<p>Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M, Craig TJ, Nordentoft M, Srihari VH, Guloksuz S, Hui CLM, Chen EYH, Valencia M, Juarez F, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn D, Severe JB, Kane JM.</p> <p>Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression.</p> <p>JAMA Psychiatry 2018; 75(6):555-565.</p>	<p>Systematisches Review und Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Personen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Spektrum und einer ersten Episode und Personen im Frühstadium einer Erkrankung aus dem schizophrenen Spektrum</p>	<p>To compare early intervention services (EIS) with treatment as usual (TAU) for early-phase psychosis (first-episode psychosis or early-phase schizophrenia spectrum disorders)</p>	<p>Major efficacy outcomes The coprimary outcomes were all-cause treatment discontinuation and at least 1 psychiatric hospitalization during the treatment period.</p>	<p>Across 10 randomized clinical trials (mean [SD] trial duration, 16.2 [7.4] months; range, 9-24 months) among 2176 patients (mean [SD] age, 27.5 [4.6] years; 1355 [62.3%] male), EIS was associated with better outcomes than TAU at the end of treatment for all 13 meta-analyzable outcomes. These outcomes included the following: all-cause treatment discontinuation (risk ratio [RR], 0.70; 95% CI, 0.61-0.80; P < .001), at least 1 psychiatric hospitalization (RR, 0.74; 95% CI, 0.61-0.90; P = .003), involvement in school or work (RR, 1.13; 95% CI, 1.03-1.24; P = .01), total symptom severity (standardized mean difference [SMD], -0.32; 95% CI, -0.47 to -0.17; P < .001), positive symptom severity (SMD, -0.22; 95% CI, -0.32 to -0.11; P < .001), and negative symptom severity (SMD, -0.28; 95% CI, -0.42</p>	<p>Gut durchgeführte Meta-Analyse, aber deutliche Heterogenität in der Intervention. Teilweise unklar, ob first-episode sich auf Schizophrenie oder psychosis bezieht, daher gibt es ein gewisses Verzerrungsrisiko.</p> <p>Finanzierungsquelle: Zucker Hillside NIMH Advanced Center (P30MH090590)</p> <p>LoE: 1+</p>

				to -0.14; $P < .001$). Superiority of EIS regarding all outcomes was evident at 6, 9 to 12, and 18 to 24 months of treatment (except for general symptom severity and depressive symptom severity at 18-24 months).	
--	--	--	--	--	--

Empfehlung 136

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquellenquelle
<p>Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Meneghelli A, Nordentoft M, Marshall M, Morrison A, Raballo A, Klosterkötter J, Ruhrmann S.</p> <p>EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses.</p> <p>Eur Psychiatry 2015; 30(3):388-404.</p>	<p>Meta-Analyse von Menschen mit einem Risikostadium für eine psychotische Erkrankung (Clinical high risk states) basierend auf den Basissymptomkriterien und/oder den UHR Kriterien</p> <p>Personen mit einem Risiko für den Übergang in eine Schizophrenie oder andere psychotische Störung</p>	<p>Meta-analysis of 15 studies (n=1394; 11 RCTs, 4 No CG) on the efficacy of psychological and pharmacological interventions in clinical high risk (CHR) states of psychosis defined by the ultra-high risk and/or basic symptom criteria.</p>	<p>Primäre Endpunkte: (1) conversion to psychosis rate and (2) functional outcome in samples with clinical high risk (CHR) states of psychosis</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Numbers needed to treat (NNT) are reported for combined studies.</p>	<p>6 months: The experimental condition significantly reduced the risk for conversion to first episode psychosis by 64.0% relative to the control condition as indicated by an overall pooled RR of 0.36 (95% CIs = 0.21, 0.60; P < 0.001). NNT based on the pooled risk difference (RD) of -0.07 (95% CIs = -0.10,-0.04; P < 0.001) was 15 (95% CIs = 10, 25).</p> <p>At 12-month follow-up, nine RCTs [2,4,7,63,68,69,75,78,116] (n = 1071) provided data for 10 comparisons (Fig. 2b). Again, study effects were homogeneous, and the experimental condition significantly reduced the conversion risk on average by 56.0%. While 17.8% of the control group converted to psychosis, only 8.1% of the experimental group did. This corresponds to a significant pooled RR of 0.44 (95% CIs = 0.31, 0.61; P < 0.001) and a NNT of 10 (95% CIs = 8, 17; RD = - 0.1, 95% CIs = - 0.14, - 0.06; P < 0.001).</p>	<p>Age and type of intervention were examined as potential moderators.</p> <p>Methodisch hochwertige Meta-Analysen mit moderatem Risk-of-Bias. Problematisch sind die nicht einheitlichen Interventionen und die nicht vollständige Bias-Analyse, die Analyseergebnisse für längere Follow up-Zeiträume > 12 Monaten waren nicht signifikant, aber zeigten numerische vergleichbare Effekte wie die frühen Follow up-Zeiträume.</p> <p>Finanzierungsquelle: EPA Publikation. Ansonsten keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation</p> <p>LoE: 1+</p>

Modul 4d Rehabilitation

Empfehlung 139

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquellenquelle
<p>Suijkerbuijk YB, Schaafsma FG, van Mechelen JC, Ojajärvi A, Corbière M, Anema JR.</p> <p>Interventions for obtaining and maintaining employment in adults with severemental illness, a network meta-analysis.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD011867. DOI: 10.1002/14651858.CD011867.pub2.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit einer schweren psychischen Erkrankung. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmenden hatten eine Schizophrenie, eine schizoaffektive Störung oder eine andere psychotische Störung</p>	<p>RCT oder Cluster-randomisierte Studien</p> <p>Untersucht wurden vor eine Anstellungssuche vorgeschaltete Trainings, unterstützte Beschäftigung, augmentierte unterstützte Beschäftigung, und alleinige psychiatrische Therapie.</p>	<p>Anteil der Betroffenen mit einer psychischen Erkrankung, die eine Beschäftigung am allgemeinen (kompetitiven) Arbeitsmarkt erreichen</p> <p>Dauer der kompetitiven Beschäftigung</p>	<p>Die unterstützte Beschäftigung war effektiver als das Training vor einer Anstellungssuche (RR 2,52, 95% CI 1,21-5,24). Eine vorübergehende Beschäftigung (RR 3,49, 95% CI 1,77 bis 6,89) und ein Training vor einer Anstellungssuche waren effektiver als eine alleinige psychiatrische Therapie (RR 8,96, 95% CI 1,77 bis 45,51)-</p> <p>Augmentierte unterstützte Beschäftigung (RR 4,32, 95% CI 1,49 bis 12,48), unterstützte Beschäftigung (RR 1,51, 95% CI 1,36 bis 1,68) und das Training vor einer Anstellung (RR 2,19, 95% CI 1,07 to 4,46) waren effektiver als eine alleinige psychiatrische Therapie. Augmentierte unterstützte Beschäftigung war effektiver als unterstützte Beschäftigung (RR 1,94, 95% CI 1.03 bis 3,65), Übergangsbeschäftigung (RR 2,45, 95% CI 1.69 bis 3.55) und das Training vor einer Beschäftigung (RR 5,42, 95% CI 1.08 bis 27,11). Unterstützte</p>	<p>Die unterstützte Beschäftigung und die augmentierte unterstützte Beschäftigung erwiesen sich als die effektivsten Interventionen.</p> <p>Die Qualität der Netzwerk-Metaanalyse wurde als niedrig eingeschätzt wegen eines potenziellen Bias-Risikos in den Studien, Inkonsistenzen und Publikationsbias.</p> <p>Finanzierungsquelle: Instituut Gak, Netherlands. Amsterdam. Public Health Research Institute was sibsidizes to conduct this Cochrane as part of a larger research project regarding work and severe mental illness</p> <p>LoE: 1-</p>

			<p>Beschäftigung war effektiver als die Übergangsbeschäftigung (RR 3,28, 95% CI 2,13 bis 5,04) und das Training vor einer Anstellung (RR 2,31, 95% CI 1,85 bis 2,89).</p> <p>Die augmentierte unterstützte Beschäftigung war im Vergleich zu einer alleinigen psychiatrischen Therapie am effektivsten (RR 3,81, 95% CI 1,99 bis 7,31, SUCRA 98,5, Evidenz mittlerer Qualität), gefolgt von der unterstützten Beschäftigung (RR 2,72 95% CI 1,55-4,76; SUCRA 76,5, Qualität niedriger Evidenz).</p> <p>Das Training vor einer Anstellung (RR 1,26, 95% CI 0,73-2,19; SUCRA 40,3, Evidenz sehr niedriger Qualität) und die vorübergehende Beschäftigung unterschieden sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht signifikant von der alleinigen psychiatrischen Therapie (RR 1,00, 95% CI 0,51 bis 1,96; SUCRA 17,2, Evidenz niedriger Qualität).</p> <p>Die unterstützte Beschäftigung mit symptombezogenen Fähigkeitentraining zeigte die besten Resultate (RR 3,61, 95% CI 1,03 bis 12,63,</p>	
--	--	--	---	--

				SUCRA 80,3). In Langzeituntersuchungen war die augmentierte unterstützte Beschäftigung effektiver als das einer Beschäftigung vorgeschaltete Training (mittlere Dauer der Beschäftigung (MD) 22,79 Wochen, 95% CI 15,96 bis 29,62) und die unterstützte Beschäftigung (MD 10,09, 95% CI 0,32-19,85).	
Chan JYC, Hirai HW, Tsoi KF Can computer-assisted cognitive remediation improve employment and productivity outcomes of patients with severe mental illness? A meta-analysis of prospective controlled trials. Journal of Psychiatric Research 2015; 68: 293-300.	Meta-Analyse prospektiver Studien Alter >18 Jahre, Diagnosen Schizophrenie oder Schizoaffektiver Störung (zusammen 97% der Studienteilnehmenden) oder Bipolare Affektive Störung (3%) Einschluss von neun Studien mit 740 Studienteilnehmenden, Studiendauer 2 Monate-2 Jahre, Follow-Up für eine Dauer von 1-3 Jahren	Computer-assistierte kognitive Remediation	Anstellungsrate Anzahl der Tage pro Jahr, an denen gearbeitet werden konnte Jahreseinkünfte aus eigener Arbeit	Studienteilnehmende mit Computer-assistierter kognitiver Remediation zeigten eine um 20% höhere Anstellungsrate ((95% CI = 5%-35%), arbeiteten durchschnittlich 19,5 Tage mehr pro Jahr (95% CI = 2,5 bis 36,6 Tage), und verdienten durchschnittlich US\$959 mehr jährlich (95% CI = US\$285 bis US\$1634)	Die computerassistierte kognitive Remediation führt zu einer Verbesserung der Arbeitsfähigkeit von Betroffenen mit Schizophrenie, Schizoaffektiver Störung oder Bipolarer Affektiver Störung. Einschränkend sind die hohe Heterogenität der Studiendesigns und die kleine Studienanzahl. Finanzierungsquelle: Keine externe Finanzierung LoE: 1+

Empfehlung 140

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquellenquelle
<p>Stergiopoulos V, Hwang SW, Gozdzik A, Nisenbaum R, Latimer E, Rabouin D, Adair CE, Bourque J, Connelly J, Frankish J, Katz LY, Mason K, Misir V, O'Brien K, Sareen J, Schütz CG, Singer A, Streiner DL, Vasiliadis HM, Goering PN;</p> <p>Effect of scattered-site housing using rent supplements and intensive case management on housing stability among homeless adults with mental illness: a randomized trial. At Home/Chez Soi Investigators.</p> <p>JAMA 2015; 313(9):905-15.</p>	<p>RCT</p> <p>Personen mit einer psychischen Erkrankung, die in Obdachlosigkeit leben oder in "precarious housing"</p>	<p>Scattered-Site Housing + ICM n=689 (davon n=142 mit einer psychotischen Störung) vs. TAU n=509 (davon n=117 mit einer psychotischen Störung) in vier kanadischen Regionen</p>	<p>Anzahl der Tage in stabiler Wohnsituation</p> <p>Anteil der Probanden ohne Wohnung</p> <p>EQ-5d (Lebensqualität)</p>	<p>Anteil der Tage in stabiler Wohnsituation verbesserte sich in der Interventionsgruppe um 33-49 Tage (Mittelwerte der vier teilnehmenden Regionen; p<0,01)</p> <p>Der Anteil der Probanden ohne Wohnung ("never housed") sank in der Interventionsgruppe auf 5,0% (TAU: 31,5%; mittlere Differenz -26,5%; 95% CI -31,0 % bis -22,0%)</p> <p>Sekundärer Outcome (EQ-5d) ohne signifikante Änderung</p>	<p>Qualitativ hochwertige randomisierte klinische Studie, die eine Stabilisierung der Wohnsituation bei intensiver Fallunterstützung zeigte.</p> <p>Einschränkend ist die Beschränkung auf psychisch Erkrankte mit vorheriger Obdachlosigkeit. Der Anteil der Betroffenen mit einer psychotischen Störung war mit 20-23% in den Untersuchungsgruppen gering.</p> <p>Finanzierungsquelle: Health Canada</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Aubry T, Goering P, Veldhuizen S, Adair CE, Bourque J, Distasio J, Latimer E, Stergiopoulos V, Somers J, Streiner DL, Tsemberis S.</p> <p>A Multiple-City RCT of Housing First With Assertive Community Treatment for Homeless Canadians With Serious Mental Illness.</p>	<p>RCT</p> <p>Personen mit einer psychischen Erkrankung, die in Obdachlosigkeit leben oder in "precarious housing"</p>	<p>Housing First mit ACT n=469 (davon n=242 mit psychotischer Störung) TAU n=481 (davon 250 mit psychotischer Störung)</p>	<p>Anzahl der Tage in stabiler Wohnsituation</p> <p>Anzahl der Tage bis zum Einzug in eine stabile Wohnsituation</p> <p>Verweildauer in stabilen Wohnverhältnissen</p> <p>Lebensqualität und soziale Funktionsfähigkeit</p>	<p>Housing First führte zu mehr Tagen in stabiler Wohnsituation (71% vs. 29% in der Kontrollgruppe, adjustierte absolute Differenz 42%; p<0,01). Der Einzug erfolgte schneller als in der Kontrollgruppe (73 vs. 220 Tage; p<0,001) und die Verweildauer in stabilen Wohnverhältnissen war länger (281 vs. 115 Tage; p<0,01). Lebensqualität</p>	<p>Qualitativ hochwertige randomisierte klinische Studie mit gut definierten Endpunkten</p> <p>Einschränkend ist die Beschränkung auf psychisch Erkrankte mit vorheriger Obdachlosigkeit und dass nur etwa die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden eine psychotische Störung hatte</p>

Psychiatr Serv 2016; 67(3):275-81.				(ASMD) und die soziale Funktionsfähigkeit besserten sich signifikant (jeweils $p < 0,01$),.	Studienfinanzierungsquelle: Health Canada kanadische Mental Health Commission of (MHCC). Ein Studienautor war während der Studiendauer Angestellter der Organisation, die die Housing First Intervention organisierte. LoE: 1+
---------------------------------------	--	--	--	--	--

Empfehlung 141

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Kinoshita Y, Furukawa TA, Kinoshita K, Honyashiki M, Omori IM, Marshall M, Bond GR, Huxley P, Amano N, Kingdon D.</p> <p>Supported employment for adults with severe mental illness.</p> <p><i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue 9. Art. No.: CD008297. DOI: 10.1002/14651858.CD008297.pub2.</p>	<p>Systematischer Cochrane-Review von 14 RCTs mit 2265 Beteiligten mit psychischen Erkrankungen</p> <p>Erwachsene im Alter von 16-70 Jahren mit schweren psychischen Erkrankungen</p>	Unterstützte Beschäftigung	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Anzahl der Tage in kompetitiver Beschäftigung</p> <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <p>Dauer der kompetitiven Beschäftigung</p>	<p>Die unterstützte Beschäftigung erhöht die Anzahl der Tage in Beschäftigung signifikant (7 RCTs, n = 951, RR 3,24 CI 2,17 bis 4,82, sehr niedrige Evidenzqualität).</p> <p>Die unterstützte Beschäftigung führt auch zu einer Zunahme der Dauer der kompetitiven Beschäftigung (1 RCT, n = 204, mittlere Dauer (MD) 70,63 Tage, CI 43,22 bis 94,04, sehr niedriger Evidenzgrad).</p> <p>Für weitere untersuchte sekundäre Outcomes hinsichtlich der Dauer der kompetitiven Beschäftigung sowie für den Zeitraum bis zum Erreichen der kompetitiven Beschäftigung war die Evidenz ebenfalls nur von sehr niedriger Qualität.</p>	<p>Der Evidenzgrad der Ergebnisse war gering bis sehr gering, die Daten waren häufig „schief“ verteilt, was die Zusammenfassung der Ergebnisse erschwerte.</p> <p>Patienten mit einer Schizophrenie seien in den einbezogenen Studien „gut repräsentiert“ gewesen, in den einzelnen Studien lag der Anteil meist über 50%. In drei Studien konnte der Anteil nicht genau bestimmt werden.</p> <p>Finanzierungsquelle: nur Institutions-interne Finanzierung, keine externe Förderung</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Modini M, Tan L, Brinchmann B, Wang M-J, Killackey E, Glozier N, Mykletun A & Harvey SB</p> <p>Supported employment for people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis of the international evidence</p> <p>The British Journal of Psychiatry 2016; 1–9. doi: 10.1192/bjp.bp.115.165092</p>	<p>Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs</p> <p>17 RCTs und 2 Follow-Up-Studien</p> <p>Studien wurden aufgenommen, wenn die Studienteilnehmer eine Schizophrenie, eine schizoaffektive Störung, eine bipolare</p>	Unterstützte Beschäftigung im Vergleich zu üblichen beruflichen Trainingsmaßnahmen	Kompetitive Beschäftigung	<p>Verbesserung der Rate an kompetitiver Vollbeschäftigung in den Interventionsgruppen gegenüber üblichen beruflichen Trainingsmaßnahmen RR 2,40 (95% CI 1,99 bis 2,90).</p> <p>Keine Beeinflussung dieses positiven Effekts durch die geographische Region oder der Arbeitslosenquote</p>	<p>Hohe Qualität, internationale Studie, jedoch in der Regel keine Verblindung der Beurteiler und Heterogenität der Interventionen in der Kontrollgruppe.</p> <p>Finanzierungsquelle: Mental Health and Drug and Alcohol Office des New South Wales</p>

	affektive Störung oder eine Depression mit psychotischen Symptomen aufwiesen				Ministry of Health in Australien. LoE: 1+
Burns T, Catty J, Becker T, Drake RE, Fioritti A, Knapp M, Lauber C, Rössler W, Tomov T, van Busschbach J, White S, Wiersma D, for the EQOLISE Group. The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomised controlled trial Lancet 2007; 370:1146–52.	RCT in sechs europäischen Ländern 80% der Studienteilnehmenden mit einer Schizophrenie, mind. zwei Jahre Erkrankungsdauer Follow-Up 18 Monate	Unterstützte Beschäftigung (n=156) im Vergleich zu üblichen beruflichen Trainingsmaßnahmen (n=156)	Kompetitive Beschäftigung Drop-out Raten Stationäre Wiederaufnahme	Die Unterstützte Beschäftigung war effektiver als die Kontrollintervention für eine mindestens eintägige kompetitive Beschäftigung (55% vs. 28%; Differenz 26,9%, 95% CI 16,4 bis 37,4), die kumulative Anzahl der Arbeitsstunden (428,8 vs. 119,1; Differenz 308,7 Stunden, CI 189,22 bis 434,17), und der Anzahl der Tage in Beschäftigung (213,6 vs. 108,4; Differenz 104,9; CI 56,03 bis 155,04). Kontrollgruppenteilnehmende schieden häufiger aus der Studie frühzeitig aus (31% vs 20%; Differenz 32,1%, 95% CI –41,5 bis –22,7) und hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit einer stationären Wiederaufnahme im Vergleich zu den Teilnehmenden der Unterstützten Beschäftigung (Wiederaufnahme 31% vs. 20%; Differenz –11,2%; 95% CI –21,5 bis –0,90).	Hohe Qualität, Intention-to-Treat Analyse Sehr kurze Beschäftigungsdauer wurde als signifikant angesehen Finanzierungsquelle: European Union Quality of Life and Management of Living Resources Programme QLRT LoE: 1+
Burns T, White SJ, & Catty J FOR THE EQOLISE GROUP Individual Placement and Support in Europe: The EQOLISE trial. International Review of Psychiatry, December 2008; 20(6): 498–502	---	---	---	---	Wie Burns et al. 2007 (keine neue Daten)
Burns T, Catty J, White S, Becker T, Koletsis M, Fioritti A, Rössler W, Tomov T, van Busschbach J, Wiersma D, Lauber C for the EQOLISE Group	RCT in sechs europäischen Ländern 80% der	Unterstützte Beschäftigung (n=156) im Vergleich zu üblichen beruflichen	Global Assessment of Functioning (GAF)	Keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich klinischer oder sozialer Ergebnismaße am Studienende	Die Aufnahme einer Beschäftigung war mit einer Symptomreduktion sowie einer

<p>The impact of supported employment and working on clinical and social functioning: results of an international study of individual placement and support.</p> <p>Schizophr Bull 2009;35: 949-958.</p>	<p>Studienteilnehmer mit einer Schizophrenie, mind. zwei Jahre Erkrankungsdauer</p> <p>Follow-Up 18 Monate</p>	<p>Trainingsmaßnahmen (n=156)</p>	<p>Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Hospital Anxiety and Depression Scale Groningen Social Disability Scale (GSDS) Lancashire Quality of Life Profile</p>	<p>Bei Studienteilnehmenden in Beschäftigung unterschieden sich die Gruppen signifikant hinsichtlich der Sozialen Funktion (+1,61 Punkte GSDS-Skala).</p> <p>Patienten in Beschäftigung hatten bessere Funktionsergebnisse GAF 61 vs. 55, Differenz -5,86, 95% CI -8,28 bis -3,44), weniger Symptome (PANSS General 27,9 vs. 30,0; Differenz 1,77; 95% CI 0,212 bis 3,34) und weniger soziale Einschränkungen GSDS 7,1 vs. 8,9; Differenz 1,75; 95% CI 0,999 bis 2,50).</p>	<p>Verbesserung sozialer Funktionsindikatoren assoziiert.</p> <p>Sekundäranalyse einer Studie, die primär zur Darstellung des Effekts der Intervention auf die Wiederaufnahme einer kompetitiven Beschäftigung und nicht zur Analyse von Effekten auf die Lebensqualität oder das Funktionsniveau ausgerichtet war</p> <p>Finanzierungsquelle: European Union Quality of Life and Management of Living Resources Programme QLRT</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Hoffmann H, Jäckel D, Glauser S, Kupper Z.</p> <p>A randomised controlled trial of the efficacy of supported employment.</p> <p>Acta Psychiatr Scand 2012; 125: 157–167.</p>	<p>RCT</p> <p>Follow-Up zwei Jahre</p> <p>76 der 100 Studienteilnehmenden waren an einer Schizophrenie erkrankt</p>	<p>Unterstützte Beschäftigung (n=46) im Vergleich zu üblichen beruflichen Trainingsmaßnahmen (n=54)</p>	<p>Rate an kompetitiver Beschäftigung</p> <p>Dauer der kompetitiven Beschäftigung</p>	<p>Nach einem Jahr lag die Rate an kompetitiver Beschäftigung in der Interventionsgruppe bei 48,2% und in der Kontrollgruppe bei 18,5%.</p> <p>58.7% der Teilnehmenden der Interventionsgruppe waren zu irgendeinem Zeitpunkt in kompetitiver Beschäftigung, in der Kontrollgruppe lag diese Rate bei 25,9</p> <p>Im zweiten Studienjahr waren Teilnehmende der Interventionsgruppe im Durchschnitt 24,5 Wochen lang in kompetitiver Beschäftigung, in der Kontrollgruppe lag der Wert bei</p>	<p>Hohe Qualität, lange Beobachtungsdauer zeigte die Nachhaltigkeit der Interventionseffekte.</p> <p>Keine Untersucherblindung, Heterogenität der Kontrollinterventionen, möglicher Untersucherbias aufgrund hoher Studienmotivation der Behandlungsteams.</p> <p>Ausschluss besonders schwer Betroffener aufgrund der Schweizer</p>

				<p>10,2 Wochen. Bei Studienende waren 45,7% der Teilnehmenden der Interventionsgruppe in kompetitiver Beschäftigung, in der Kontrollgruppe waren es 16,7%.</p>	<p>sozialpsychiatrischen Gesetzgebung (Teilnehmende müssen mindestens 50% der normalen Arbeitsfähigkeit aufweisen)</p> <p>Finanzierungsquelle: Swiss National Science Foundation, der Schweizer staatlichen Sozialversicherung, der Stanley Thomas Johnson Foundation, der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner Stiftung, der Bank Vontobel Stiftung, der Dosenbach-Waser-Stiftung und der Karl Mayer Stiftung.</p> <p>LoE: 1+</p>
--	--	--	--	--	---

Empfehlung 142

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Finanzierungquelle	Qualität,
<p>Watzke S, Galvao A, Brieger P.</p> <p>Vocational rehabilitation for subjects with severe mental illnesses in Germany.</p> <p>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2009; 44: 523-531.</p>	<p>Prospektive, offene, nicht-randomisierte, kontrollierte klinische Studie zweier komplexer psychosozialer Rehabilitationsprogramme zur Arbeitsrehabilitation</p> <p>Zuteilung zu den Studienarmen aufgrund Zuweisungen der Rehabilitations-Kostenträger zu Rehabilitationseinrichtungen, bei denen in zweien die Studienintervention zur Anwendung kam und die Kontrollgruppe aus Betroffenen bestand, die aktuell an keinem Rehabilitationsprogramm teilnahmen und arbeitslos waren, sie durften nicht kompetitiv oder in einer beschützten Einrichtung tätig sein; keine akute stationäre psychiatrische Behandlung, keine vorherige Teilnahme an einem Arbeitsrehabilitations-Programm, kein Bezug von Erwerbsminderungsrente</p> <p>Matching-Verfahren zur Interventionsgruppe für Alter, Geschlecht und Diagnose</p> <p>Neun Monate Untersuchungszeitraum</p> <p>Interventionsgruppe n=106 (Schizophrenie oder Schizoaffektive Störung n=29)</p>	<p>Komplexe Arbeitsrehabilitationsprogramme vs. Standardrehabilitation</p>	<p>Beschäftigungsstatus</p> <p>Symptomverbesserung (PANSS Skala)</p> <p>Lebensqualität (WHOQOL)</p> <p>Funktionsniveau</p>	<p>In der Interventionsgruppe erhöhte Rate an Beschäftigung in einer beschützenden Arbeitsstätte oder einer Arbeitsrehabilitation (20,8% vs. 2,7%) und niedrigere Arbeitslosigkeitsrate (57,5% vs. 73,3%) (U=3159,5; p=0,006).</p> <p>Signifikante günstige Gruppeneffekte in der Interventionsgruppe für PANSS (p=0,030), Lebensqualität (p<0,001) und das Funktionsniveau (p<0,001).</p>	<p>Günstige Effekte einer klinischen Intervention mittels eines komplexen Arbeitsrehabilitationsprogramms</p> <p>Zeitanalysen zeigten, dass die günstigen Effekte nicht zu allen Untersuchungszeitpunkten nachweisbar waren</p> <p>Keine Untersuchungsverblindung</p> <p>Kurze Untersuchungsdauer</p> <p>Keine randomisierte Zuweisung zu den Studienarmen</p> <p>Selektionseffekte durch sehr enge Kriterien für die Kontrollpersonen</p> <p>Mit ca. 25% Schizophrenie-Erkrankten nur eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Schizophrenie-Erkrankte</p> <p>Finanzierungsquelle: BMBF</p> <p>LoE: 2+</p>	

	Kontrollgruppe (Schizophrenie oder Schizoaffektive Störung n=27)	n=75 oder n=27)				
Holzner B., Kemmler G, Meise U.	Kontrollierte, offene, nicht- randomisierte Querschnittsstude		Arbeitsrehabilitation vs. TAU	Lebensqualität (Munich List of Life Dimensions und Everyday Life Questionnaire)	Statistisch signifikante Verbesserung in der Interventionsgruppe gegenüber der Wartelistengruppe in den Bereichen "körperliche Fitness" (p<0,01), "Erfolg/Anerkennung" (p<0,01), „Unabhängigkeit“ (p<0,01), „Freunde/Bekanntschafen“ (p<0,05), „Freizeit“ (p<0,01) und „Alltagsaktivitäten“ (p<0,05).	Geringe Gruppengröße, nur Wartelistenkontrolle, nur Selbstauskünfte. Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation LoE: 2+
The impact of work-related rehabilitation on the quality of life of patients with schizophrenia. Soc Psychiatri Psychiatr Epidemiol 1998; 33: 624- 631.	Interventionsgruppe: Arbeitsrehabilitation n=36 Schizophrenie-Erkrankte Kontrollgruppe: Schizophrenie- Erkrankte ohne Rehabilitationsintervention (Wartelistenkontrolle, n=24) 15 Monate Behandlungsdauer					

Modul 5 Versorgungskoordination

Empfehlung 148

Es erfolgte eine Leitlinienadaptation (Anpassung an Zielgruppe) der AWMF S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen (Empfehlung 4), LoE 1+ (mit Einschränkung, dass in den Studien heterogene Kollektive, also nicht ausschließlich Menschen mit einer Schizophrenie, untersucht worden sind, daher Anpassung von Empfehlungsgrad A nach B).

Empfehlung 149

Es erfolgte eine Leitlinienadaptation (Anpassung an Zielgruppe) der AWMF S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen (Empfehlung 11), LoE 1+ (mit Einschränkung, dass in den Studien heterogene Kollektive, also nicht ausschließlich Menschen mit einer Schizophrenie, untersucht worden sind). Evidenzebene wurde herabgestuft, da es keine Studien in Deutschland gibt.

Empfehlung 150

Es erfolgte eine Leitlinienadaptation (Anpassung an Zielgruppe) der AWMF S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen (Empfehlung 7 und 8), LoE 1+ (mit Einschränkung, dass in den Studien heterogene Kollektive, also nicht ausschließlich Menschen mit einer Schizophrenie, untersucht worden sind). Allerdings stellen diese Menschen eine Risikogruppe für Behandlungsabbrüche Wohnungslosigkeit dar, so dass eine hohe Versorgungsrelevanz angenommen wird.

Empfehlung 151

Es erfolgte eine Leitlinienadaptation (Anpassung an Zielgruppe) AWMF S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen (Empfehlung 7 und 8), LoE 1+ (mit Einschränkung, dass in den Studien heterogene Kollektive, also nicht ausschließlich Menschen mit einer Schizophrenie, untersucht worden sind). Hier besteht eine hohe Versorgungsrelevanz und eine deutliche Patientenpräferenz.

Empfehlung 159

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Calton T, Ferriter M, Huband N, Spandler H.</p> <p>A systematic review of the Soteria paradigm for the treatment of people diagnosed with schizophrenia.</p> <p>Schizophr Bull 2008; 34(1):181-92.</p>	<p>Systematischer Review</p> <p>Personen mit Schizophrenie, mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis</p> <p>Schizophrenia/Schizophrenia-Spectrum Disorders</p> <p>A systematic search strategy was used to identify controlled studies (randomized, pseudorandomized, and nonrandomized) employing the Soteria paradigm to treat adults and adolescents meeting the criteria for schizophrenia spectrum disorders according to ICD.</p>	<p>Inclusion of peer-reviewed evaluations of all treatment programs calling themselves Soteria communities, affiliated or associated to the original Soteria community, and adhering to the Soteria critical elements outlined above, in accordance with current best practice guidelines for the conduct of systematic review. We also included evaluations of treatment programs without the name Soteria in their title [...], but explicitly modeled on the Soteria community and adhering to the aforementioned core therapeutic principle.</p>	<p>Various outcome measures, no clear defined primary outcome.</p>	<p>Identification of 3 controlled trials involving a total of 223 participants diagnosed with first- or second-episode schizophrenia spectrum disorders.</p> <p>There were few major significant differences between the experimental and control groups in any of the trials across a range of outcome measures at 2-year follow-up, though there were some benefits in specific areas.</p> <p>Further research using more rigorous quantitative and qualitative methodologies is urgently required to help clarify its effects, both positive and negative, over both the short and longer term.</p>	<p>Qualitativ hochwertiger systematischer Review, aber Quellstudien haben methodische Mängel, Generalisierbarkeit für Deutschland unklar, Forschungsbedarf wird durch die Autoren definiert.</p> <p>Finanzierungsquelle: Keine Angabe zur Finanzierung in der Publikation</p> <p>LoE: 1+</p>
<p>Macpherson R, Edwards TR, Chilvers R, David C, Elliott HJ.</p> <p>Twenty-four hour care for schizophrenia.</p> <p>Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD004409</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit schweren psychischen Erkrankungen</p>	<p>All randomised or quasi-randomised trials that compared 24 hour residential rehabilitation with standard care for people with severe mental illness were included.</p> <p>To determine the effects of 24 hour residential rehabilitation compared with standard treatment within a hospital setting</p>	<p>One outcome provided usable data: 'unable to manage in the placement'</p>	<p>Identification and inclusion of one study with 22 participants with important methodological shortcomings and limitations of reporting. The two-year controlled study evaluated "new long stay patients" in a hostel ward in the UK. One outcome 'unable to manage in the placement' provided usable data (n=22, RR 7.0 CI 0.4 to 121.4).</p>	<p>Nur eine Studie eingeschlossen, die selbst deutliche Limitationen hat, daher ist die Aussagekraft dieser Meta-Analyse eingeschränkt.</p> <p>Finanzierungsquelle: Cochrane Review. Keine Angabe zur weiteren Finanzierung</p> <p>LoE: 1-</p>

Empfehlung 160

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Lloyd-Evans B, Mayo-Wilson E, Harrison B, Istead H, Brown E, Pilling S, Johnson S, Kendall T</p> <p>A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of peer support for people with severe mental illness.</p> <p>BMC Psychiatry 2014; 14:14:39.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse</p> <p>Personen mit schweren psychischen Erkrankungen einschließlich Erkrankungen des schizophrenen und bipolaren Störungen</p>	<p>Trial interventions were categorised and analysed separately as: mutual peer support, peer support services, or peer delivered mental health services. Meta-analyses were performed where possible, and studies were assessed for bias and the quality</p>	<p>1) Hospitalisation 2) Employment 3) Overall psychiatric symptoms 4) Symptoms of psychosis 5) Depression and anxiety 6) Quality of Life 7) Recovery (self-rated) 8) Hope 9) Empowerment 10) Satisfaction with services</p>	<p>From small numbers of studies in the analyses it was possible to conduct, there was little or no evidence that peer support was associated with positive effects on hospitalisation, overall symptoms or satisfaction with services. There was some evidence that peer support was associated with positive effects on measures of hope, recovery and empowerment at and beyond the end of the intervention, although this was not consistent within or across different types of peer support.</p>	<p>Methodisch sehr gute Meta-Analyse mit umfassenden Risk-of-Bias Untersuchungen. Hoher Risk-of-Bias der Quellstudien. Gemischte Studienpopulationen, nur eine Studie spezifisch für Menschen mit einer Schizophrenie. Unterschiedliche Interventionen wurden gemeinsam analysiert.</p> <p>Finanzierungsquelle: National Institute for Health Research</p> <p>LoE: 1-</p>

Modul 6 Kosteneffektivität der Behandlung

Statement 4

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Karow A, Reimer J, König HH, Heider D, Bock T, Huber C, Schöttle D, Meister K, Rie tschel L, Ohm G, Schulz H, Naber D, Schimmelmann BG, Lambert M.</p> <p>Cost-effectiveness of 12-month therapeutic assertive community treatment as part of integrated care versus standard care in patients with schizophrenia treated with quetiapine immediate release (ACCESS trial).</p> <p>J Clin Psychiatry 2012; 73(3):e402-8. doi: 10.4088/JCP.11m06875.</p>	<p>Kohortenstudie, Kein Patientenmatching, Gruppen unterscheiden sich durch Versorgungsregion, stationäres/sectorenübergreifendes Behandlungssetting, Beobachtungszeitraum ein Jahr</p> <p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>Assertive Community Treatment nach Leitlinie der ACT-Association (n=64) vs. Standardversorgung (n=56)</p>	<p>Primäre Endpunkte: Kosten, Kosteneffektivität</p> <p>Sekundäre Endpunkte: nicht spezifiziert, gemessen u.a. Lebensqualität, Funktionsniveau, Krankheitsschwere, Psychopathologie</p>	<p>Intervention (ACT) war assoziiert mit signifikant geringeren stationären aber höheren ambulanten Kosten; Zuwachs qualitätsadjustierter Lebensjahre (QALYs) war signifikant höher in Interventionsgruppe, Kosten für ein QALY lagen unterhalb 50.000 €</p>	<p>Finanzierungsquelle: pharmazeutische Firma (Astra-Zeneca),</p> <p>LoE: 2+</p>
<p>Salize HJ, Schuh C, Krause M, Reichenbacher M, Stamm K, Längle G, KN-Schizophrenie-Projektgruppe Arbeitsrehabilitation.</p> <p>[Lowering vocational rehabilitative measures during inpatient psychiatric longterm treatment costs of patients with schizophrenia? Results of a controlled multicenter study].</p>	<p>RCT, keine Verblindung bzw. unklar, stationäres Versorgungssetting, Beobachtungszeitraum 24 Monate</p> <p>Personen mit Schizophrenie</p>	<p>Intervention: Stationäre Arbeitstherapie (n=77) vs. Kontrollintervention: stationäre Ergotherapie (n=51)</p>	<p>Primärer Endpunkt: Kosten der psychiatrischen Gesamtversorgung</p> <p>Sekundärer Endpunkt: keine</p>	<p>Keine Kostendifferenz (Gesamtkosten) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach zwei Jahren, jedoch deutliche Kostenunterschiede zwischen den Zentren</p>	<p>Finanzierungsquelle: Bundesministerium für Bildung und Forschung.</p> <p>Eingeschränkte Studienqualität, da keine Verblindung, keine Verdeckung der Gruppenzuteilung bei Randomisierung, keine Intention-to-treat Analyse</p> <p>LoE: 2-</p>

Psychiatr Prax. 2007; 34(5):246-8.					
Salize HJ, McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, Reinhard I, Rössler W, Svensson B, Torres-Gonzalez F, van den Brink R, Wiersma D, Priebe S. Cost of Treatment of Schizophrenia in Six European Countries. Schizophr Res 2009; 111(1-3):70-7.	RCT, Kostenstudie war reine Beobachtungsstudie entlang des RCTs, ambulante Versorgung, Beobachtungszeitraum ein Jahr Personen mit Schizophrenie	Intervention (n=66), Kostenstudie war reine begleitende Beobachtungsstudie	Primärer Endpunkt: Gesamtkosten der psychiatrischen Versorgung Sekundärer Endpunkt: keine	Signifikante und große Unterschiede der psychiatrischen Gesamt-Versorgungskosten zwischen den internationalen Zentren	Finanzierungsquelle: Europäische Kommission, Research Framework 5 Eingeschränkte Studienqualität, da keine Verblindung, keine Verdeckung der Gruppenzuteilung bei Randomisierung, keine Intention-to-treat Analyse LoE: 2-
König H, Heinrich S, Heider D, Deister A, Zeichner D, Birker T, Hierholzer C, Angermeyer M, Roick C. Das Regionale Psychiatricbudget (RPB): Ein Modell für das neue pauschalierende Entgeltsystem psychiatrischer Krankenhausleistungen? Analyse der Kosten und Effekte des RPB nach 3,5 Jahren Laufzeit. Psychiatr Prax 2010; 37(1):34-42.	Kohortenstudie, stationäres/sectorenübergreifendes Behandlungssetting, Beobachtungszeitraum 3,5 Jahre, Matching auf Versorgungsebene (Interventionsregion vs. Nachbarregion) Personen mit Schizophrenie, affektive Störungen und psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol	Einschreibung in IV Programm (n=258), Nicht-Einschreibung im IV Programm (n=244)	Primärer Endpunkt: Kosten der psychiatrischen Versorgung Sekundärer Endpunkt: Lebensqualität, Funktionsniveau	Kein Unterschied bzgl Psychopathologie, Lebensqualität und Gesamtkosten zwischen Interventions- und Kontrollregion, Funktionsniveau und vertragsärztliche Kosten in Interventionsregion gestiegen	Finanzierungsquelle: Klinikum Itzehoe und gesetzliche Krankenversicherungen des Landes Schleswig-Holstein LoE: 2+

Statement 5

Quelle	Design und Population	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Kommentar, Qualität, Finanzierungsquelle
<p>Hamann J, Leucht S, Kissling W.</p> <p>Are the second-generation antipsychotics cost-effective? A critical review on the background of different health systems.</p> <p>Pharmacopsychiatry 2003; 36(1):18-26.</p>	<p>Systematischer Review, Versorgungssetting gemischt, Patientencharakterisika gemischt</p>	<p>Review of the results of pharmaco-economic studies (mostly cost-effectiveness studies) comparing second-generation with conventional antipsychotics.</p>	<p>Primärer Endpunkt: Kosteneffektivität Antipsychotika der zweiten Generation</p>	<p>Die 35 eingeschlossenen Studien deuten auf eine Kostenneutralität von Antipsychotika der zweiten Generation durch die Einsparung von Hospitalisierungskosten.</p>	<p>Klar beschriebene Literaturrecherche, Literaturbewertung, qualitative Informationssynthese, Ergebnisse und Schlussfolgerungen,</p> <p>Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland sehr eingeschränkt, die meisten Studien stammen aus dem U.S.-amerikanischen Raum, indirekte Kosten in Studien nicht evaluiert.</p> <p>Finanzierungsquelle: keine Angabe in Review</p> <p>LoE: 2-</p>
<p>Hudson TJ, Sullivan G, Feng W, Owen RR, Trush HH.</p> <p>Economic evaluations of novel antipsychotic medications: a literature review.</p> <p>Schizophr Res 2003; 60(2-3):199-218.</p>	<p>Narrativer Review, Versorgungssetting gemischt, Patientencharakterisika gemischt.</p>	<p>To evaluate the evidence that novel antipsychotic medications offer a cost advantage compared to traditional antipsychotic medications.</p>	<p>Primärer Endpunkt: Kostenökonomische Evaluation von Antipsychotika der zweiten Generation</p>	<p>Antipsychotika der zweiten Generation sind wenigstens kostenneutral im Vergleich zu Antipsychotika der ersten Generation. Manche Studien deuten auf eine verbesserte Lebensqualität und bessere Effektivität hin.</p>	<p>Inkludiert Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analysen, Ergebnisse aus Simulationsstudien werden nicht berücksichtigt, Kriterien klar, sonstige Arbeitsschritte unklar,</p> <p>Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist eingeschränkt</p> <p>Finanzierungsquelle: National Association for Research on Schizophrenia and Affective Disorders (NARSAD), Veterans Integrated Service Network (VISN) und 16 Mental Illness Reserach Education and</p>

					Clinical Center (MIRECC) LoE: 2-
Basu A. Cost-effectiveness analysis of pharmacological treatments in schizophrenia: critical review of results and methodological issues. Schizophr Res 2004; 71(2-3):445-62.	Systematischer Review, Versorgungssetting gemischt, Patientencharakterisika gemischt.	To review and critically appraise the results and the methodological issues in the cost-effectiveness literature on pharmacological treatments in schizophrenia.	Primärer Endpunkt: Kosteneffektivität der psychopharmakologischen Behandlung der Schizophrenie	Bei Personen mit Behandlungsresistenz scheint Clozapin Kostenersparnisse und bessere klinische Ergebnisse im Vergleich zu anderen Antipsychotika zu produzieren. Die Schätzungen der Kostenersparnisse sind jedoch unsicher.	Finanzierungsquelle: keine angegeben Ungenügende Datenbankextraktion, Arbeitsschritte entsprechend nicht einer systematischen Übersicht, Kriterien unklar LoE: 2-
Barbui C, Lintas C, Percudani M. Head-to-head comparison of the costs of atypical antipsychotics: a systematic review. CNS Drugs 2005; 19(11):935-50.	Systematischer Review, Versorgungssetting gemischt, Patientencharakterisika gemischt.	To critically investigate the literature base on the relative cost effectiveness of each SGA in comparison with the others, the purpose being to ascertain whether the data reveal any one agent to be truly more cost effective than the others.	Primärer Endpunkt: Kosten der Behandlung mit Antipsychotika der zweiten Generation	Es gibt keine validen Hinweise, dass es einen Unterschied zwischen Antipsychotika der zweiten Generation bzgl. der Gesamtkosten einzelner Wirkstoffe gibt.	Finanzierungsquelle: keine angegeben Ausschluss modellierender Studien (Decision -Analytic-Models). Arbeitsschritte nachvollziehbar, Kriterien unklar LoE: 2-
Hargreaves WA, Gibson PJ. Effectiveness and cost of risperidone and olanzapine for schizophrenia: a systematic review. CNS Drugs 2005; 19(5):393-410.	Systematischer Review, Versorgungssetting gemischt, Patientencharakterisika gemischt.	To review the available evidence regarding the effectiveness and cost of risperidone versus olanzapine.	Primärer Endpunkt: Effektivität und Kosten von Risperidone und Olanzapine	Es gibt nicht genug Evidenz, um zwischen den relativen Gesamtkosten der Behandlung mit Olanzapin und Risperidon zu unterscheiden.	Finanzierungsquelle: pharmazeutische Firma. Eli Lilly LoE: 2-
Haycox A. Pharmacoeconomics of	Narrativer Review Versorgungssetting gemischt, Patientencharakterisika	Cost-effectiveness models of long-acting risperidone	Primärer Endpunkt: Validität von Kosteneffektivitätsberechnungen	Depotmedikation mit Risperidon führte zu klinischen und	Finanzierungsquelle: keine angegeben

<p>long-acting risperidone: results and validity of cost-effectiveness models.</p> <p>Pharmacoeconomics 2005; 23 Suppl 1:3-16.</p>	<p>gemischt.</p>	<p>developed for different countries are discussed in terms of design, data sources and robustness, and the implications of the results for the treatment of schizophrenia are also reviewed.</p>	<p>und -modellen der psychopharmakologischen Behandlung mit Risperidone</p>	<p>kosteneinsparenden Vorteilen. Insbesondere die verbesserte Adhärenz durch die Depotmedikation macht diese zu einer kosteneffektiven Behandlungsmöglichkeit.</p>	<p>Mehrheitliche Analyse von Kostenmodellierungen und Entscheidungsbaummodellen</p> <p>LoE: 2-</p>
<p>Hanrahan P, Luchins DJ, Fabian R, Tolley, G.</p> <p>Cost-effectiveness of atypical antipsychotic medications versus conventional medication.</p> <p>Expert Opin Pharmacother 2006; 7(13):1749-58.</p>	<p>Narrativer Review, Versorgungssetting gemischt, Patientencharakteristika gemischt.</p>	<p>Review of long-term randomized, prospective cost-effectiveness studies that compared an atypical to a typical antipsychotic.</p>	<p>Primärer Endpunkt: Kosteneffektivität Antipsychotika der zweiten Generation vs. Antipsychotika der ersten Generation</p>	<p>Es gibt Hinweise auf eine Kosteneffektivität der Behandlung mit Clozapin bei Behandlungsresistenz. In Studien mit realistischeren Bedingungen wird die Kosteneffektivität von Antipsychotika der zweiten Generation eher nicht bestätigt.</p>	<p>Finanzierungsquelle: keine angegeben</p> <p>LoE: 2-</p>
<p>Achilla E & McCrone P.</p> <p>The cost effectiveness of long-acting extended-release antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review of economic evaluations.</p> <p>Appl Health Econ Health Policy 2013; 11(2):95-106.</p>	<p>Systematischer Review, Versorgungssetting gemischt, Patientencharakteristika gemischt.</p>	<p>Review of the available evidence on the cost effectiveness of long-acting/extended-release antipsychotic medication and critically appraise the strength of evidence reported in the studies from a methodological viewpoint.</p>	<p>Primärer Endpunkt: Kosteneffektivität</p>	<p>Depotmedikation mit Risperidon war mit Kostenersparnissen und zusätzlichen klinischen Verbesserungen assoziiert. Paliperidon Retardmedikation war die kosteneffektivste Behandlung im Vergleich zu Depotmedikation mit Antipsychotika der ersten oder zweiten Generation.</p>	<p>Nur qualitative Informationssynthese</p> <p>Finanzierungsquelle: keine externe</p> <p>LoE: 2-</p>

Zitierte Leitlinien

Zusätzlich zu den in den Evidenztabelle eingeschlossenen Literaturstellen wurden im Evidenzreport die folgenden Leitlinien zitiert und in die Erstellung der Leitlinie mit einbezogen:

AGNP-Leitlinie

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):195-235

DGPPN-Leitlinien

DGPPN (Hrsg.). S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff, 2006.

DGPPN (Hrsg.). Therapeutische Maßnahmen bei aggressivem Verhalten in der Psychiatrie und Psychotherapie 2009. Available from: https://www.dgppn.de/Resources/Persistent/fa128e27b086d7a72813034b7532cee62c025848/S2-LL_Aggres.Verhalten_Kurzversion_21.10.2009.pdf

DGPPN (Hrsg.). S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankung. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013.

(Anm.: Die S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien (2013) wurde parallel zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Schizophrenie (2006) ebenfalls aktualisiert. Da Vertreter aus der Leitliniengruppe der S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien in der Leitliniengruppe der S3-Leitlinie Schizophrenie mitgewirkt haben, wurden Aktualisierungen der S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien berücksichtigt, auch wenn die aktualisierte Fassung der S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien zum Zeitpunkt der Leitlinienarbeiten noch nicht publiziert war.)

NICE-Leitlinien

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). CG178 – Psychosis and Schizophrenia in adults. The NICE guideline on treatment and management. 2014. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG178> (Zugriff am 24.02.2014)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). CG155 – Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155> (Zugriff am 24.02.2014)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NG10 – Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings. Mai 2015. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/NG10> (Zugriff am 17.06.2015)

PORT-Leitlinien

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*. 2010;36(1):71-93

Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, et al. The 2009 Schizophrenia Psychosocial Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36: 48-70. Available from (18.01.2013): <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/36/1/48.long>

Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB (2010). The schizophrenia patient outcomes research team: Updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 36(1): 94-103. Available from (18.01.2013): <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/36/1/94.full>

SIGN-Leitlinie

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. A national clinical guideline. März 2013. Available online (17.06.2015): <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign131.pdf>

WFSBP-Leitlinien

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ & The WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 13: 318-378. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2012.696143> (Zugriff am 18.01.2013)

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ & The WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry, DOI: 10.3109/15622975.2012.739708. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2012.739708> (Zugriff am 18.01.2013)

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ & The WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, Substance use disorders and Pregnancy and Lactation. World J Biol Psychiatry, DOI: 10.3109/15622975.2015.1009163. Available from: http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Hasan_et_al_2015_.pdf (Zugriff am 17.06.2015)

Erstveröffentlichung:	10/1998
Überarbeitung von:	03/2019
Nächste Überprüfung geplant:	03/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online