



Behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb

– vedvarende symptomer, misbrug eller
mangelfuld behandlingstilknnytning



National klinisk retningslinje



© Sundhedsstyrelsen, 2018. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.1

Format: PDF

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-319-6

Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
nkrsekretariat@sst.dk
+4572227400

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-319-6

Version: 1.1

Indhold

Centrale budskaber	4
1 - Læsevejledning.....	12
2 - Indledning.....	14
3 - Farmakologisk behandling	17
3.1 - Reduktion af clozapin-dosis ved plasmakoncentration over den øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval	17
3.2 - Depotbehandling med antipsykotiske lægemidler	20
3.3 - Tillægsbehandling med SSRI/SNRI.....	28
3.4 - Ophør med antipsykotisk behandling.....	37
4 - Psykoterapeutiske og psykosociale interventioner	45
4.1 - Familieintervention	45
4.2 - Neurokognitiv træning.....	49
4.3 - Socialkognitiv træning.....	54
4.4 - Kognitiv adfærdsterapi.....	59
5 - Misbrug og mangelfuld behandlingstilknytning.....	65
5.1 - Kognitiv adfærdsterapi og Motivational Interviewing ved misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer	65
5.2 - Assertive community treatment (ACT).....	71
6 - Baggrund	77
7 - Implementering	78
8 - Monitorering.....	79
9 - Opdatering og videre forskning	80
10 - Beskrivelse af anvendt metode.....	81
11 - Fokuserede spørgsmål	82
12 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	87
13 - Søgestrategi.....	89
14 - Evidensvurderinger	110
15 - Arbejdsgruppen og referencegruppen	111
16 - Ordliste	113
17 - Referenceliste	114
Referencer	135

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - Farmakologisk behandling

3.1 - Reduktion af clozapin-dosis ved plasmakoncentration over den øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval

God praksis (konsensus)

Hos patienter med skizofreni i behandling med clozapin er det god praksis at justere dosis efter klinisk effekt og bivirkninger. Øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval kan overskrides, men bør altid medføre overvejelser om dosisreduktion for at mindske bivirkninger.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Da de fleste bivirkninger er dosisafhængige, skal en plasmakoncentration over den øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval følges med en øget opmærksomhed på og monitorering af bivirkninger. Hvis muligt skal dosis reduceres.

Behandlende læge skal være opmærksom på produktresuméets anbefalinger for monitorering af patienter i clozapin-behandling, herunder regelmæssig kontrol af knoglemarvsfunktionen som skal foregå hyppigst i starten af behandlingen, hvor risikoen for knoglemarvspåvirkning er størst. Der skal desuden udvises skærpet opmærksomhed på risikoen for øvrige bivirkninger, herunder krampeanfald, forstoppelse, dødsighed, for lavt blodtryk, hjertepåvirkning, metaboliske bivirkninger, leverpåvirkning samt risikoen for interaktioner med anden medicin. Herudover er det kendt, at rygning øger omsætningen af clozapin (typisk med en faktor 2), hvorfor dosis skal justeres i forbindelse med ændring af rygevaner.

De fleste patienter vil have effekt af en vedligeholdelsesdosis på mellem 200 og 450 mg dagligt. Nogle patienter vil dog have behov for en højere dosis. Maksimal dosis er ifølge produktresuméet 900 mg dagligt. Efter opnåelse af maksimal terapeutisk effekt kan mange patienter klare sig med en mindre dosis som vedligeholdelsesbehandling. Det anbefales derfor generelt, at gradvis reduktion af dosis forsøges efter opnåelse af initial terapeutisk effekt.

3.2 - Depotbehandling med antipsykotiske lægemidler

 Svag anbefaling

Overvej at anvende depotinjektion af antipsykotisk lægemiddel hos patienter med skizofreni, der har uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Da adhærens(1) kan være vanskeligt at vurdere, vil depotinjektionsbehandling med antipsykotiske lægemidler være en relevant overvejelse hos en stor gruppe af patienter med vedvarende psykotiske symptomer. Det vurderes derfor, at alle patienter med skizofreni og vedvarende psykotiske symptomer kan tilbydes behandlingen. Depotinjektion med antipsykotiske lægemidler anvendes kun sjældent som tvangsmedicinering. Er det nødvendigt at give medicin med tvang efter psykiatriloven, gælder det som anført i Sundhedsstyrelsens vejledning nr. 9276 af 06/05/2014 om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser, at lægen skal vurdere, hvilket lægemiddel og i hvilken dosis, der er nødvendig for, at patienten kan opnå den ønskede effekt. Denne vurdering tager udgangspunkt i hvilken behandling, der tidligere har haft effekt, og der tages efterfølgende stilling til justering af dosis. Kan en tilstrækkelig medicinering ikke opnås, må lægen afstå fra medicinsk behandling med tvang.

1) Ved adhærens forstås patientens efterlevelse af den ordinerede behandling under forudsætning af patientens samtykke hertil.

3.3 - Tillægsbehandling med SSRI/SNRI

Svag anbefaling

Anvend kun et SSRI-præparat/SNRI-præparat efter nøje overvejelse hos patienter med skizofreni til behandling af vedvarende negative symptomer, da den terapeutiske effekt er lille, og da behandlingen er forbundet med bivirkninger

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Anbefalingen omhandler patienter med skizofreni, der ikke har en samtidig depression. En samtidig depression behandles med et antidepressivt lægemiddel, hvis der findes indikation herfor, efter gældende retningslinjer for behandling af depression, herunder de respektive produktresuméer.

Behandling af negative symptomer med SSRI/SNRI-præparater falder uden for lægemidlernes godkendte indikationsområder, men den behandlende læge skal tage hensyn til produktresuméernes beskrevne forholds- og sikkerhedsregler. Dette gælder særligt risikoen for interaktioner mellem de ordinerede lægemidler, når et antidepressivt lægemiddel kombineres med antipsykotisk behandling. Endvidere skal der udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af andre lægemidler, der kan påvirke hjertets overledning.

Før behandling med SSRI/SNRI iværksættes, skal karakteren af de negative symptomer afdækkes. Negative symptomer, der optræder sekundært til psykotiske symptomer, behandles med antipsykotiske lægemidler, og negative symptomer, der optræder som bivirkninger til den antipsykotiske behandling, håndteres med dosisreduktion eller ved skift af antipsykotisk lægemiddel. Det er således kun ved vedvarende negative symptomer, der må betragtes som en del af symptom billedet ved skizofreni (primære negative symptomer), at tillægsbehandling med SSRI/SNRI skal overvejes.

Hos patienter, der er særligt følsomme for de serotonerge bivirkninger af SSRI/SNRI-præparaterne, bør der være ekstra opmærksomhed på, om balancen mellem positive effekter og bivirkninger er fordelagtig for patienten. Disse bivirkninger er mangfoldige og omfatter bl.a. symptomer fra mave-tarm systemet, nervøsitet, uro og rastløshed, søvnforstyrrelser og seksuelle forstyrrelser.

Det er væsentligt at sikre rammerne for måling af effekten, herunder ved anvendelse af symptomskalaer. Viser effekten sig for ringe eller manglende, er det vigtigt at ophøre med behandlingen.

I forbindelse med opstart af behandling med SSRI/SNRI til unge (<25 år) er der påvist øget risiko for selvmordstanker. Alle patienter bør monitoreres jævnligt for selvmordsrisiko i forbindelse med behandling med SSRI/SNRI, særligt i begyndelsen af behandlingen.

3.4 - Ophør med antipsykotisk behandling

Stærk anbefaling

Tilbyd vedligeholdelsesbehandling med antipsykotisk lægemiddel til ikke remitterede patienter med skizofreni, der tidligere har haft en vis effekt af antipsykotisk behandling.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Ved manglende eller tvivlsom klinisk effekt af den antipsykotiske behandling og samtidige bivirkninger har behandlerne en forpligtelse til kritisk at overveje balancen mellem positive effekter og bivirkninger ved fortsat behandling sammenlignet med forsøgsvis gradvis dosisreduktion under tæt monitorering og under behørig hensyntagen til risikoen for forværring af psykotiske symptomer. Forudsætningen for at vurdere manglede respons er tilstrækkelige behandlingsforsøg med flere forskellige typer af antipsykotiske lægemidler inklusiv clozapin (eller hvor clozapin ikke er muligt) som beskrevet i RADS' behandlingsvejledning(1).

Hos patienter med skizofreni, der har et misbrug, er det en klinisk erfaring, at den antipsykotiske behandling kan have en stabiliserende effekt ud over den rent antipsykotiske effekt, hvorfor risikoen for en intensivning af misbruget bør inkluderes i overvejelserne om mulig dosisreduktion eller ophør.

Hos patienter, der i ringe grad er præget af produktive psykotiske symptomer, vil overvejelserne om dosisreduktion eller ophør med den antipsykotiske behandling være særligt relevante, idet evidensen for den forebyggende effekt især er baseret på de psykotiske symptomer.

God praksis (konsensus)

Ved manglende respons på flere forskellige antipsykotiske lægemidler i tilstrækkelig dosering og varighed, inkl. clozapin, er det god praksis at forsøge gradvis dosisreduktion evt. til ophør med behandlingen.

Remark:

Ved manglende eller tvivlsom klinisk effekt af den antipsykotiske behandling og samtidige bivirkninger har behandlerne en forpligtelse til kritisk at overveje balancen mellem positive effekter og bivirkninger ved fortsat behandling sammenlignet med forsøgsvis gradvis dosisreduktion under tæt monitorering og under behørig hensyntagen til risikoen for forværring af psykotiske symptomer. Forudsætningen for at vurdere manglede respons er tilstrækkelige behandlingsforsøg med flere forskellige typer af antipsykotiske lægemidler inklusiv clozapin (eller hvor clozapin ikke er muligt) som beskrevet i RADS' behandlingsvejledning(1).

Hos patienter med skizofreni, der har et misbrug, er det en klinisk erfaring, at den antipsykotiske behandling kan have en stabiliserende effekt ud over den rent antipsykotiske effekt, hvorfor risikoen for en intensivning af misbruget bør inkluderes i overvejelserne om mulig dosisreduktion eller ophør.

Hos patienter, der i ringe grad er præget af produktive psykotiske symptomer, vil overvejelserne om dosisreduktion eller ophør med den antipsykotiske behandling være særligt relevante, idet evidensen for den forebyggende effekt især er baseret på de psykotiske symptomer.

4 - Psykoterapeutiske og psykosociale interventioner

4.1 - Familieintervention

Stærk anbefaling

Tilbyd familieintervention til patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Nogle patienter vil modsætte sig, at der tages kontakt til de pårørende. Dette kan i nogle tilfælde være begrundet i et psykotisk tankeindhold. I sådanne tilfælde bør de pårørende oplyses om andre muligheder for at opsøge information om skizofrenilidelsen.

Patienter, der tidligere i et behandlingsforløb har modsat sig kontakt med de pårørende, kan senere i et behandlingsforløb (i takt med lindring af symptomerne, større tillid til behandlingssystemet eller større sygdomsindsigt) ændre holdning, hvorfor det vil være relevant at tilbyde familieintervention på flere tidspunkter i behandlingsforløbet. Herudover vil det i mange tilfælde være muligt at opnå patientens accept til gennemførelse af psykoedukation af familien, selv om patienten selv ikke ønsker at medvirke.

4.2 - Neurokognitiv træning

Svag anbefaling

Overvej at anvende neurokognitiv træning hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Det er arbejdsgruppens vurdering, at den form for neurokognitiv træning, der kendes som kompensatorisk træning ('scaffolding'), vil have størst klinisk relevans for den aktuelle patientpopulation frem for interventioner, der er mere snævert fokuserede på optræning af neurokognitive færdigheder ('drill and practice') typisk via computertræning.?

De undersøgte behandlingsmetoder er foruden forskningspraksis også udviklet til brug i klinisk praksis. For de kompensatoriske træningsstrategier findes implementerbare manualer internationalt, og en sådan forventes at være tilgængelig på dansk inden for få år.

Se sammenfatningen for flere detaljer om de inkluderede studier og de inkluderede interventioner.

4.3 - Socialkognitiv træning

Svag anbefaling

Overvej at anvende socialkognitiv træning hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Udtrykket socialkognitiv træning anvendes her som samlebetegnelse for social færdighedstræning og nyere former for socialkognitiv træning. I praksis vil det specifikke valg af indhold i den socialkognitive træning skulle tilpasses individuelt i forhold til den enkelte patients behov og forudsætninger.

De undersøgte behandlingsmetoder er ud over forskningsbrug også udviklet til brug i klinisk praksis. Der findes tilgængelige danske manualer, der er særligt egnede til intervention i forhold til socialkognitive deficits hos patienter med skizofreni afhængigt af, om symptombilledet er domineret af psykotiske eller negative symptomer.

Se sammenfatningen for flere detaljer om de inkluderede studier og de inkluderede interventioner.

4.4 - Kognitiv adfærdsterapi

Svag anbefaling

Overvej at anvende kognitiv adfærdsterapi til patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse på baggrund af vedvarende psykotiske og/eller negative symptomer.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

De praktiske aspekter af den anbefalede intervention omfatter bl.a., at terapeuterne har en formel uddannelse i CBT.

Se sammenfatningen for flere detaljer om de inkluderede studier og de inkluderede interventioner.

5 - Misbrug og mangelfuld behandlingstilknnytning

5.1 - Kognitiv adfærdsterapi og Motivational Interviewing ved misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer

 Svag anbefaling

Overvej at anvende kombinationen af kognitiv adfærdsterapi (CBT) og Motivational Interviewing (MI) hos patienter med skizofreni, der har et misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Der er ikke fundet forskel i effekt mellem CBT/MI og vanlig behandling for målgruppen men CBT og MI er hver for sig virksomme ved generel misbrugsbehandling.

Patienter, der ikke umiddelbart kan motiveres til at medvirke i en fokuseret indsats for at mindske deres misbrug, kan tilbydes andre tiltag som 'harm reduction', dvs. praktiske foranstaltninger, råd eller vejledning, der kan minimere skadesomfanget ved det aktuelle misbrug. Herudover er det en praktisk erfaring, at disse patienter kræver langvarige og vedholdende indsatser, hvilket især gælder, hvis støtte og opbakning fra det sociale netværk er sparsom eller helt manglende.

5.2 - Assertive community treatment (ACT)

 Stærk anbefaling

Anvend modellen Assertive Community Treatment (ACT) til patienter med skizofreni, der ikke er i stand til at deltage i vanlige ambulante psykiatriske behandlingstilbud.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Remark:

Gennemførelse af ACT-modellen kræver organisering i behandlerteams for at sikre kvalitet og kontinuerlighed i behandlingen. Et væsentligt indhold i modellen er, at fokus ikke blot er på reduktion af symptomer, men i lige så høj grad på støtte og optimering af dagliglivsfunktionerne i alle dets aspekter i overensstemmelse med et recovery perspektiv. Dette forudsætter en høj grad af fleksibilitet og tilgængelighed i ACT-teamet i forhold til både patienter, pårørende og øvrige samarbejdspartnere.

Udøvelse af ACT-modellen kræver høj grad af etik hos udøverne af behandlingen, idet der eksisterer en ikke prædefineret balance mellem at sikre omsorg for patienten gennem den opsøgende tilgang på den ene side og respekten for privatlivets fred og patientens autonomi på den anden side.

Teamfunktionen er karakteriseret ved, at opgaverne i behandlingsforløbet ikke alene påhviler den enkelte teammedarbejder, men deles i teamet afhængigt af patientens behov og medarbejderens øvrige opgaver i teamet.

Se sammenfatningen for flere detaljer om de inkluderede studier og de inkluderede interventioner.

6 - Baggrund

7 - Implementering

8 - Monitorering

9 - Opdatering og videre forskning

10 - Beskrivelse af anvendt metode

11 - Fokuserede spørgsmål

12 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

13 - Søgestrategi

14 - Evidensvurderinger

15 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

16 - Ordliste

17 - Referenceliste

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

2. Lag - Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

2 - Indledning

Formål

Patienter med skizofreni kan have meget forskellige sygdomsforløb med hensyn til arten og omfanget af symptomer samt det tidsmæssige forløb af disse. Hos nogle patienter med skizofreni kan sygdomsforløbet være yderligere kompliceret af, at de ikke responderer tilfredsstillende på den farmakologiske behandling, eller at de har en mangelfuld tilknytning til det etablerede behandlingssvæsen. Behandlingen kan tillige være kompliceret af tilstedeværelsen af et samtidigt misbrug.

Formålet med den nationale kliniske retningslinje er at give evidensbaserede anbefalinger for farmakologisk behandling samt for psykoterapeutiske og psykosociale interventioner til patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb defineret som vedvarende symptomer trods relevant farmakologisk behandling, som mangelfuld tilknytning til det etablerede behandlingssvæsen eller som et samtidigt misbrug.

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) har udgivet en behandlingsvejledning med anbefalinger for 1., 2. og 3. valgs farmakologisk behandling med antipsykotiske lægemidler(1). Den nationale kliniske retningslinje giver evidensbaserede anbefalinger for farmakologisk behandling, der ligger ud over og i forlængelse af RADS' behandlingsvejledning. Den nationale kliniske retningslinje skal medvirke til at understøtte en evidensbaseret samlet indsats af høj kvalitet på tværs af faggrupper og sektorer for at optimere behandlingen af patienter med skizofreni og komplekse forløb.

Afgrænsning af patientgruppe

Retningslinjen omhandler voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med komplekse behandlingsforløb forstået som vedvarende symptomer eller nedsat funktionsniveau trods relevant farmakologisk behandling eller relateret til et samtidigt misbrug eller mangelfuld tilknytning til det etablerede behandlingssvæsen. Retningslinjen omfatter dermed ikke børn og unge, ligesom voksne patienter med skizofreni, hvis behandlingsforløb ikke er karakteriseret ved at være komplekst (jævnfør definitionen) ikke er dækket af nærværende retningslinje. Patienter med komplekse forløb er dækket af retningslinjen uanset hvilken fase af sygdomsforløbet, de befinder sig i.

Målgruppe/bruger

Den nationale kliniske retningslinje skal tjene som beslutningsstøtte for sundhedsprofessionelle, der er involveret i behandlingen af voksne med skizofreni. Den kan desuden tjene til information for andre involverede parter, herunder beslutningstagere i det regionale psykiatriske behandlingssystem.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen og give nationale anbefalinger. Den nationale kliniske retningslinje beskæftiger sig således med udvalgte dele af behandlingsindsatsen over for patienter med skizofreni og komplekse forløb. Heraf følger desuden, at den nationale kliniske retningslinje ikke udgør en udtømmende liste over alle relevante behandlingstilbud til den definerede patientgruppe, og at afklaring af evidensgrundlaget udelukkende omhandler de interventioner, som retningslinjen giver anbefalinger for. For den definerede patientgruppe med skizofreni og komplekse behandlingsforløb vil der som udgangspunkt være behov for en tværfaglig indsats i behandlingen. Fokus for nationale kliniske retningslinjer er imidlertid evidensbaserede anbefalinger til sundhedsfaglige ydelser.

Valg af emner for nationale kliniske retningslinjer bliver fastlagt ud fra indkomne forslag fra faglige selskaber, andre organisationer og myndigheder. Emnet afgrænses herefter foreløbigt i et kommissorium forud for nedsættelse af arbejdsgruppen. På første møde i arbejdsgruppen afgrænses emnet yderligere i valg af fokuserede spørgsmål for retningslinjen.

Forud for første arbejdsgruppemøde blev emnet således i kommissoriet afgrænset til vedvarende symptomer trods relevant farmakologisk behandling, mangelfuld tilknytning til det etablerede behandlingssvæsen eller et samtidigt misbrug. Retningslinjen

blev samtidig afgrænset fra fysiske lidelser hos mennesker med skizofreni, da emnet blev vurderet for omfangsrigt til at kunne rummes i denne retningslinje sammenholdt med de øvrige elementer, der var inkluderet i definitionen af 'komplekse behandlingsforløb'. I forbindelse med denne afgrænsning blev det desuden vurderet som mest relevant at fokusere på kognitive tilgange inden for det psykoterapeutiske felt. Baggrunden herfor var resultaterne fra en større metaanalyse publiceret i 2014 omhandlende effektstørrelsen af en lang række interventionsformer (2), der anvendes i behandlingen af patienter med skizofreni. I denne metaanalyse var der evidens for en symptomlindrende effekt af kognitiv adfærdsterapi som tillæg til farmakologisk behandling (2131 patienter indgik i analysen), mens der ikke var evidens for en symptomlindrende effekt af psykodynamisk terapi som tillæg til farmakologisk behandling (90 patienter indgik i analysen)(2). Inden for kommissoriets emneafgrænsning udarbejdede sekretariatet et forslag til fokuserede spørgsmål, der efterfølgende blev revideret af arbejdsgruppen under hensyntagen til henstillinger fra referencegruppen (se også bilag 10). Arbejdsgruppen har inden for det definerede emneområde valgt at se på behandlinger, der vurderes at være relevante for en stor del af patienter med skizofreni. Grundet emnets afgrænsning til komplekse behandlingsforløb vil der dog også være mange patienter, der ikke er omfattet af retningslinjen.

På baggrund af ovenstående afgrænsning er fokus i denne retningslinje på 10 udvalgte indsatser fordelt på 3 overordnede emner:

Farmakologisk behandling:

1. Reduktion af clozapin-dosis ved plasmakoncentration over den øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval
2. Depotbehandling med antipsykotisk lægemiddel
3. Tillægsbehandling med antidepressive lægemidler (SSRI/SNRI)
4. Ophør med antipsykotisk behandling

Ovenstående farmakologiske interventioner er rettet mod de situationer, hvor den vanlige farmakologiske behandling, som anbefalet i RADS' behandlingsvejledning for anvendelse af antipsykotiske lægemidler, enten ikke har tilstrækkelig effekt, eller hvis der på anden måde er komplicerende faktorer til stede.

Psykoterapeutiske og psykosociale interventioner:

5. Familieintervention
6. Neurokognitiv træning
7. Socialkognitiv træning
8. Kognitiv adfærdsterapi

Misbrug og mangel behandlingstilknytning

9. Kognitiv adfærdsterapi kombineret med Motivational Interviewing (MI) ved misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer
10. Assertive Community Treatment (ACT)

Ovenstående psykoterapeutiske og psykosociale interventioner er valgt, da arbejdsgruppen vurderer, at disse er de potentielt mest effektive til den patientgruppe, som er omfattet af retningslinjen. Evidensen for andre psykoterapeutiske tilgange er ikke undersøgt i denne retningslinje.

Misbrug af alkohol, cannabis og/eller centralstimulerende stoffer er vigtige komplicerende faktorer i behandlingen af skizofreni. Alkoholmisbrug er dog ikke inkluderet i nærværende retningslinje, da alkoholmisbrug hos mennesker med samtidig psykisk lidelse er emnet for en selvstændig national klinisk retningslinje.

Til vurdering af effekten af de enkelte interventioner har arbejdsgruppen fokuseret på de outcomes, som arbejdsgruppen forud for litteraturgennemgangen vurderede som de mest kritiske (dvs. afgørende) og vigtige. Det er derfor ikke alle de outcomes, der er beskrevet i de tilgrundliggende oversigtsartikler/metaanalyser eller studier, som vil fremgå af retningslinjen.

Patientperspektivet

Landsforeningen SIND og Psykiatrifonden har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og de samt Bedre Psykiatri og Landsforeningen af nuværende og tidligere psykiatribrugere har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne i afsnittet 'Arbejdsgruppen og referencegruppen'.

Rationale for ikke at opdatere i 2018

SST har på baggrund af tilbagemeldinger fra faglige selskaber, samt en overordnet litteratursøgning, besluttet ikke at opdatere retningslinjen i 2018. Som udgangspunkt vil der tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år.

3 - Farmakologisk behandling

3.1 - Reduktion af clozapin-dosis ved plasmakoncentration over den øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval

Fokuseret spørgsmål 1

Hvad er effekten af at reducere clozapin-dosis hos velbehandlede patienter med skizofreni, hvor plasmakoncentrationen af clozapin overstiger øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval?

Clozapin er det eneste antipsykotiske lægemiddel, der har en markant bedre effekt sammenlignet med de øvrige markedsførte antipsykotiske lægemidler. Clozapin har imidlertid potentielt alvorlige bivirkninger, hvorfor lægemidlet ikke anbefales som førstevalgsbehandling. Behandling med clozapin anbefales til patienter med skizofreni, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af behandling med mindst to anden generations antipsykotiske lægemidler i tilstrækkelig dosering og af tilstrækkelig varighed(1).

Ved behandling med clozapin skal en række monitoreringstiltag følges for at minimere bivirkningsbyrden. Som led i monitoreringen vil der ofte blive målt en plasmakoncentration af clozapin, især ved anvendelse af doser i den højere ende af det anbefalede. I forbindelse med måling af plasmakoncentration er referencen et vejledende terapeutisk interval, dvs. et interval for plasma-clozapin, som dækker de koncentrationer, der måles hos ca. 80 % af de patienter, som behandles med de anbefalede (eller typiske) doser. En måling af plasma-clozapin over den øvre grænse i det vejledende interval vil ofte medføre dosisreduktion eller ophør af behandlingen, fordi mange læger er usikre på de mulige bivirkninger og betydningen af den høje plasmakoncentration. Dette kan være problematisk, idet der ved ophør eller dosisreduktion er en betydelig risiko for psykotisk recidiv, særligt hvis der forud har været en god lindrende effekt på de psykotiske symptomer.

På denne baggrund har der været et ønske om at undersøge effekten af at reducere clozapin-dosis på baggrund af en plasmakoncentration over den øvre grænse i det vejledende interval hos en ellers velbehandlet patient, dvs. hvor der har været tilfredsstillende effekt på de psykotiske symptomer (og/eller andre symptomdomæner) samt acceptable bivirkninger.

God praksis (konsensus)

Hos patienter med skizofreni i behandling med clozapin er det god praksis at justere dosis efter klinisk effekt og bivirkninger. Øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval kan overskrides, men bør altid medføre overvejelser om dosisreduktion for at mindske bivirkninger.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Da de fleste bivirkninger er dosisafhængige, skal en plasmakoncentration over den øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval følges med en øget opmærksomhed på og monitorering af bivirkninger. Hvis muligt skal dosis reduceres.

Behandlerne skal være opmærksom på produktresuméets anbefalinger for monitorering af patienter i clozapin-behandling, herunder regelmæssig kontrol af knoglemarvsfunktionen som skal foregå hyppigst i starten af behandlingen, hvor risikoen for knoglemarvspåvirkning er størst. Der skal desuden udvises skærpet opmærksomhed på risikoen for øvrige bivirkninger, herunder krampeanfald, forstoppelse, dødsghed, for lavt blodtryk, hjertepåvirkning, metaboliske bivirkninger, leverpåvirkning samt risikoen for interaktioner med anden medicin. Herudover er det kendt, at rygning øger omsætningen af clozapin (typisk med en faktor 2), hvorfor dosis skal justeres i forbindelse med ændring af rygevaner.

De fleste patienter vil have effekt af en vedligeholdelsesdosis på mellem 200 og 450 mg dagligt. Nogle patienter vil dog have behov for en højere dosis. Maksimal dosis er ifølge produktresuméet 900 mg dagligt. Efter opnåelse af maksimal terapeutisk effekt kan mange patienter klare sig med en mindre dosis som vedligeholdelsesbehandling. Det anbefales derfor generelt, at gradvis reduktion af dosis forsøges efter opnåelse af initial terapeutisk effekt.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der foreligger ikke litteratur, der kan belyse balancen mellem gavnlige og skadelige effekter. Den beskrevne oversigtsartikel påviser dog manglende evidens for en sikkerhedsmæssigt begrundet øvre plasmagrænse. Det fokuserede spørgsmål omfatter ikke patienter med forhøjet plasma-clozapin og betydelige bivirkninger til behandlingen, idet en forhøjet plasmakoncentration under sådanne forhold altid vil indikere et behov for at reducere dosis.

Kvaliteten af evidensen

Der er ikke fundet litteratur til besvarelse af det fokuserede spørgsmål.

Patientpræferencer

Det vurderes, at patienternes præferencer vil være nogenlunde entydige, idet de fleste patienter vil ønske at fortsætte en velfungerende behandling, som de oplever en god effekt af trods måling af forhøjet plasmakoncentration, forudsat at de ikke mærker en negativ effekt af behandlingen.

Rationale

Der er ikke fundet evidens for at operere med en sikkerhedsmæssigt begrundet øvre plasmagrænse. Det vurderes derfor, at en måling af plasma-clozapin over den øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval ikke i sig selv bør være en tilstrækkelig begrundelse for at reducere dosis eller ophøre behandlingen. Dette forudsætter, at der forud har været foretaget dosisreduktion til laveste effektive dosis. Det er en klinisk erfaring, at der er stor risiko for forværring af psykotiske symptomer ved ophør af behandlingen hos patienter med forudgående godt klinisk respons. Det vurderes derfor som god praksis at justere clozapin-dosis efter klinisk effekt og bivirkninger, om nødvendigt med overskridelse af øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) i behandling med clozapin
- Intervention:** Reduktion af clozapin-dosis grundet plasma-niveau over referenceintervallet hos ellers velbehandlede patienter
- Sammenligning:** Fortsætte uændret dosering trods forhøjet plasma-koncentration

Sammenfatning

Litteratur

Ved litteraturgennemgangen er der ikke fundet systematiske undersøgelser, der adresserer dette fokuserede spørgsmål, herunder ingen randomiserede kliniske undersøgelser, kohorteundersøgelser eller case kontrol-undersøgelser. Den eneste relevante fremfundne litteratur er en systematisk oversigtsartikel, der belyser evidensen for at operere med en øvre referencegrænse(3). Der findes flere mindre kohortestudier, der undersøger effekten af at ophøre med clozapin, men altså ingen der udelukkende ser på dosisreduktion.

Gennemgang af evidensen

Den systematiske oversigtsartikel(3), der belyser evidensen for at operere med et referenceinterval for plasma-clozapin, er brugt i arbejdsgruppens diskussion til at give støtte for en konsensusanbefaling om god praksis.

Forfatterne af oversigtsartiklen konkluderer, at der ikke er evidens for en sikkerhedsmæssigt begrundet øvre plasmagrænse. Samtidig mangler der data, der dokumenterer en bedre klinisk effekt af et plasmaniveau ud over det vejledende interval.

Kvaliteten af den inddragne oversigtsartikel er moderat, og konklusionerne er baserede på 11 tidligere oversigtsartikler, 24 kliniske og ikke kliniske undersøgelser af lav til moderat metodologisk kvalitet samt 35 kasuistikker. Baggrunden for indførelsen af en øvre plasmagrænse har hovedsagligt været den øgede risiko for kramper.

Risikoen for kramper er primært påvist i forhold til dosering. Således anføres det, at risikoen for kramper er 1 % ved dosis < 300 mg, 3 % ved dosis 300-600 mg og 4 % ved dosis > 600 mg. Det er imidlertid ikke undersøgt, om risikoen for kramper øges lineært ved dosisniveauer derover. Det anføres, at der mangler data, der dokumenterer en sammenhæng mellem plasmakoncentration, dosis og risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom hjertepåvirkning og undertrykkelse af knoglemarven

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (all outcomes)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde de valgte outcomes

3.2 - Depotbehandling med antipsykotiske lægemidler

Fokuseret spørgsmål 2

Hvad er effekten af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler hos patienter med skizofreni, der har uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer?

Antipsykotiske lægemidler udgør hjørnестenen i den farmakologiske behandling af patienter med skizofreni. Utilstrækkeligt eller manglende behandlingsrespons er dog et hyppigt klinisk problem. Dette kan være relateret til mangelfuld medicinindtagelse, såvel tilsigtet - som følge af eksempelvis bivirkninger eller mangelfuld sygdomsindsigt - som ikke tilsigtet, hvilket eksempelvis kan ses som følge af manglende implementering af rutiner eller ved påvirkede kognitive funktioner. En større prospektiv undersøgelse af patienter med skizofreni har vist, at ca. 30 % af patienterne ikke var adhærente over en 3-årig periode, og at mangelfuld adhærens var associeret med højere risiko for psykotisk tilbagefald og genindlæggelse, ligesom adhærens var associeret med større sandsynlighed for remission² (4). Gentagne psykotiske episoder er muligvis forbundet med forværring af psykopatologiske symptomer og socialt funktionsniveau, hvorfor forebyggelse af psykotisk tilbagefald er et væsentligt element i behandlingen. Ved anvendelse af depotinjektionspræparater bliver behandlerne straks opmærksomme på manglende medicinindtagelse, hvis en patient udebliver fra en planlagt behandling med depotinjektion.

Undersøgelser viser, at særligt barrierer hos behandleren er afgørende for tilbageholdenheden med hensyn til ordination af depotinjektion af et antipsykotisk lægemiddel. På denne baggrund har der været et ønske om at belyse effekten af behandling med depotinjektion af antipsykotiske lægemidler hos patienter med skizofreni, der har uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer.

2 Ved remission forstås ingen eller få/milde symptomer

Svag anbefaling

Overvej at anvende depotinjektion af antipsykotisk lægemiddel hos patienter med skizofreni, der har uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Da adhærens(1) kan være vanskeligt at vurdere, vil depotinjektionsbehandling med antipsykotiske lægemidler være en relevant overvejelse hos en stor gruppe af patienter med vedvarende psykotiske symptomer. Det vurderes derfor, at alle patienter med skizofreni og vedvarende psykotiske symptomer kan tilbydes behandlingen. Depotinjektion med antipsykotiske lægemidler anvendes kun sjældent som tvangsmedicinering. Er det nødvendigt at give medicin med tvang efter psykiatriloven, gælder det som anført i Sundhedsstyrelsens vejledning nr. 9276 af 06/05/2014 om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser, at lægen skal vurdere, hvilket lægemiddel og i hvilken dosis, der er nødvendig for, at patienten kan opnå den ønskede effekt. Denne vurdering tager udgangspunkt i hvilken behandling, der tidligere har haft effekt, og der tages efterfølgende stilling til justering af dosis. Kan en tilstrækkelig medicinering ikke opnås, må lægen afstå fra medicinsk behandling med tvang.

1) Ved adhærens forstås patientens efterlevelse af den ordinerede behandling under forudsætning af patientens samtykke hertil.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Tilbagefald er ikke entydigt defineret i litteraturen. I metaanalysen, som sammenlignede depotbehandling med oral behandling, var der ikke forskel mellem de to behandlingsgrupper med hensyn til tilbagefald. Det vurderes dog, at resultatet ikke er repræsentativt for den kliniske population. Tilbagefald defineret som genindlæggelse var i de inkluderede observationelle studier stærkt reduceret i forbindelse med behandling med depotinjektion af antipsykotiske lægemidler. Ud over en tendens til ubehag svarende til injektionsstedet kunne der i de inkluderede RCT'er ikke påvises skadelige effekter af behandling med depotinjektion sammenlignet med den orale behandling. Specifikt for olanzapin depot vides der dog at være en lille risiko for at udvikle postinjektionssyndrom, som er en potentielt alvorlig bivirkning.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Der vurderes at være stor variation i patienternes præferencer. Nogle patienter vil være afskrækket af injektionen i sig selv, mens andre patienter vil opleve

det som en hjælp ikke at skulle indtage medicin dagligt.

Rationale

Den undersøgte patientpopulation var ringe repræsenteret i de inkluderede RCT'er. Derfor er der i formuleringen af anbefalingen lagt størst vægt på de inkluderede observationelle studier. Kvaliteten af evidensen i de observationelle studier var meget lav til lav. Effekttørrelsen var imidlertid stor. Dette sammenholdt med forventet variation i patienternes præferencer udmunder i en svag anbefaling for brug af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer. Ved 3. arbejdsgruppemøde blev det besluttet at inkludere en bredere population (skizofreni generelt) og se på specifik population ved subgruppeanalyse, hvis muligt. Ligeledes blev det besluttet at inddrage observationelle studier.
- Intervention:** Depotinjektionsbehandling med antipsykotisk lægemiddel
- Sammenligning:** Peroral behandling med antipsykotisk lægemiddel

Sammenfatning

Evidensgrundlaget består af en metaanalyse af randomiserede kliniske studier (RCT), der undersøger effekten af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler à minimum 6 måneders varighed sammenlignet med orale antipsykotiske lægemidler hos patienter med skizofreni(5), og hertil yderligere 3 RCT'er identificeret ved den opfølgende litteratursøgning. I forbindelse med randomiserede undersøgelser af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler kan selektionen af de bedst fungerende (og formentlig i høj grad adhærente) patienter indebære en risiko for underestimering af effekten i forhold til patienter med mangelfuld sygdomsindsigt og adhærens, som sjældent vil lade sig rekruttere til disse undersøgelser. For at imødekomme dette er også observationelle studier inkluderet i evidensgrundlaget i form af en metaanalyse af såkaldte mirror-image studier(6) og en finsk registerbaseret kohorteundersøgelse med mere end 1000 individer(7).

Gennemgang af evidensen

I de inkluderede RCT'er var der ikke forskel mellem grupperne behandlet med henholdsvis depotinjektion af antipsykotiske lægemidler og orale antipsykotiske lægemidler. Dette gjaldt både for risiko for tilbagefald, genindlæggelse ved længste opfølgning, ophør af alle årsager ophør grundet bivirkninger samt mortalitet. Meget få studier undersøgte livskvalitet, hvor der heller ikke var forskel mellem grupperne. Ingen studier rapporterede kriminalitet som outcome. Som surrogatmål for dette er medtaget voldelig adfærd, som kun blev undersøgt i et enkelt studie. Her faldt resultatet ud til fordel for den gruppe af patienter, der modtog behandling med depotpræparat.

En subgruppeanalyse i den inkluderede metaanalyse viste, at for de studier, hvor der forelå oplysninger om adhærens (typisk i form af medicinoptælling eller urinprøve), var adhærens til behandlingen lige stor i begge interventionsgrupper. Dette skyldes formentlig, at de inkluderede patienter var mere motiverede for behandling, havde større sygdomsindsigt og var mere stabile sammenlignet med den kliniske population af patienter med skizofreni. Generaliserbarheden af fundene fra metaanalysen findes derfor ringe, og kvaliteten af evidensen er nedgraderet, fordi studierne ikke omhandler den relevante patientpopulation (indirectness).

Risiko for indlæggelse fandtes i mirror-image studierne at være reduceret med knap 60 % (RR=0,43) i de perioder, hvor patienterne modtog depotbehandling med et antipsykotisk lægemiddel sammenlignet med de perioder, hvor patienterne modtog behandlingen oralt. I kohortestudiet var risikoen for indlæggelse ligeledes reduceret med ca. 60 % (HR 0,36). Disse studier er som udgangspunkt forbundet med højere risiko for bias end RCT'er (for yderligere se afsnittet "Evidensvurderinger").

Forud for litteratursøgningen havde arbejdsgruppen defineret tilbagefald som en 25 % øgning på PANSS-skalaen. Dette outcome var kun tilgængeligt i få studier, og tilbagefald var generelt ikke entydigt defineret i litteraturen. I den anvendte metaanalyse blev anvendt 'studiedefineret tilbagefald'. Dette dækker et bredt spektrum af forskellige former for forværring af den kliniske tilstand, herunder genindlæggelse, klinisk forværring med betydeligt socialt funktionstab, forværring af sygdomssymptomer førende til ophør i studiet, forværring af psykotiske symptomer, mindst 25 % forværring af symptomer målt ved PANSS totalscore og voldelig adfærd. I en subgruppeanalyse, hvor der kun blev medtaget de studier, som i definitionen af tilbagefald inddrog bestemt grad af forværring på en symptomskala(8-17), blev der heller ikke fundet forskel mellem grupperne (RR 1,07; 95 % CI 0,82 til 1,39).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Psykotisk tilbagefald (Relapse) Længste follow-up (longest Follow-up), min 6. mdr 9 Kritisk	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.1) Baseret på data fra 5,329 patienter i 21 studier. ¹	283 per 1.000 264 per 1.000 Forskel: 19 færre per 1.000 (CI 95% 59 færre - 27 flere)	Meget lav pga. høj risiko for performance bias. Generel manglende overførbarhed. Inkonsistente resultater og upræcise effektestimater	
Ophør af alleårsager (All-cause discontinuation) Længste follow-up (longest Follow-up) 6 Vigtig	Relative risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.08) Baseret på data fra 4,978 patienter i 19 studier. ²	414 per 1.000 401 per 1.000 Forskel: 13 færre per 1.000 (CI 95% 54 færre - 33 flere)	Lav pga. høj risiko for bias og manglende overførbarhed	
Indlæggelse (Hospitalization) (at least 1 hospitalization within study)	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.7 - 1.08) Baseret på data fra 2,390 patienter i 10 studier. ³ (Randomiserede	258 per 1.000 224 per 1.000 Forskel: 34 færre per 1.000 (CI 95% 77 færre - 20 flere)	Lav pga. insufficient rapporteret randomisering, allocation concealment	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>duration) Længste follow-up (longest Follow-up), min 6 mdr</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>studier)</p>		<p>eller høj risiko for performance/ detection bias. RCT'erne inkluderede generelt patienter, der var mere adhærente end den kliniske population af patienter med skizofreni</p>	
<p>Mortalitet (Mortality) Længste follow-up (longest Follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.6 (CI 95% 0.28 - 1.3) Baseret på data fra 4,302 patienter i 8 studier. ⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>9 per 1.000</p> <p>5 per 1.000</p> <p>Forskel: 4 færre per 1.000 (CI 95% 7 færre - 3 flere)</p>	<p>Meget lav pga. høj risiko for performance bias. Generel manglende overførbarhed og upræcise effektestimater</p>	
<p>Bivirkningsvarende til injektionsstedet (Injection site adverse events) Længste follow-up (longest Follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 7.8 (CI 95% 0.68 - 89.73) Baseret på data fra 1,055 patienter i 2 studier. ⁵</p>	<p>11 per 1.000</p> <p>89 per 1.000</p> <p>Forskel: 78 flere per 1.000</p>	<p>Meget lav pga. upræcise effektestimater og manglende overførbarhed</p>	
<p>Ophør grundet bivirkninger. (Discontinuation due to adverse events) Længste follow-up (longest Follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.78 - 1.45) Baseret på data fra 4,749 patienter i 18 studier. ⁶ (Randomiserede studier)</p>	<p>33 per 1.000</p> <p>35 per 1.000</p> <p>Forskel: 2 flere per 1.000 (CI 95% 7 færre - 15 flere)</p>	<p>Meget lav pga. manglende overførbarhed, upræcise effektestimater og inkonsistente resultater på tværs af studierne</p>	
<p>Livskvalitet (Quality of life) ⁷ ved afslutning af behandling</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: Heinrichs- Carpenter Quality of Life Scale Lavere bedre Baseret på data fra: 906 patienter i 2 studier. ⁸ (Randomiserede</p>	<p>Forskel: SMD 0.64 flere (CI 95% 0.72 flere - 1.99 færre)</p>	<p>Meget lav pga. manglende overførbarhed og upræcise effektestimater</p>	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Antallet af voldelige episoder (Number of violent episodes per month during the study) Længste follow-up (longest Follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>studier)</p> <p>Målt med: antal episoder pr. måned i løbet af studieperioden</p> <p>Baseret på data fra: 46 patienter i 1 studier.⁹ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: MD 1.19 færre (CI 95% 1.84 færre - 0.54 færre)</p>	<p>Lav pga. manglende overførbarhed og kun ét studie.</p>	
<p>Kriminalitet (criminal behaviour) 10</p> <p>6 Vigtig</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomst af kriminalitet</p>

- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Bai 2007, Keks 2007, Li 1996, Del Guidice 1975, NCT00246259, Fleischhacker 2014, Hogarty 1979, Gaebel 2010, Fallon 1978, Detke 2014, Schooler 1979, MacFadden 2010, Potapov 2008, Arango 2006, Barnes 1983, Kane 2010, Rosenheck 2011, Malla 2013, Buckley 2014, Crawford 1974, Glick 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Fleischhacker 2014, Gaebel 2010, Glick 2005, Kane 2010, Potapov 2008, Rosenheck 2011, Schooler 1979, Arango 2006, Barnes 1983, Crawford 1974, Del Guidice 1975, Detke 2014, Bai 2007, Fallon 1978, Buckley 2014, Keks 2007, MacFadden 2010, Malla 2013, NCT00246259. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Li 1996, Crawford 1974, Rosenheck 2011, Buckley 2014, Detke 2014, Del Guidice 1975, Arango 2006, Fallon 1978, Gaebel 2010, Barnes 1983. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Gaebel 2010, Kane 2010, Keks 2007, MacFadden 2010, Buckley 2014, Detke 2014, Fleischhacker 2014, Rosenheck 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Fleischhacker 2014, Detke 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Schooler 1979, Malla 2013, NCT00246259, Potapov 2008, Rosenheck 2011, Bai 2007, Fleischhacker 2014, Keks 2007, MacFadden 2010, Gaebel 2010, Hogarty 1979, Kane 2010, Fallon 1978, Arango 2006, Barnes 1983, Del Guidice 1975, Detke 2014, Crawford 1974. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Detke 2014, Rosenheck 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Arango 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. Outcome ikke rapporteret

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med skizofreni, forud behandlet med perorale antipsykotiske lægemidler - mirror image studier
- Intervention:** Depotinjektion af antipsykotiske lægemidler
- Sammenligning:** Orale antipsykotiske lægemidler

Sammenfatning

Evidensgrundlaget består af en metaanalyse af randomiserede kliniske studier (RCT), der undersøger effekten af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler à minimum 6 måneders varighed sammenlignet med orale antipsykotiske lægemidler hos patienter med skizofreni(5), og hertil yderligere 3 RCT'er identificeret ved den opfølgende litteratursøgning. I forbindelse med randomiserede undersøgelser af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler kan selektionen af de bedst fungerende (og formentlig i høj grad adhærente) patienter indebære en risiko for underestimering af effekten i forhold til patienter med mangelfuld sygdomsindsigt og adhærens, som sjældent vil lade sig rekruttere til disse undersøgelser. For at imødekomme dette er også observationelle studier inkluderet i evidensgrundlaget i form af en metaanalyse af såkaldte mirror-image studier(6) og en finsk registerbaseret kohorteundersøgelse med mere end 1000 individer(7).

Gennemgang af evidensen

Risiko for indlæggelse fandtes i mirror-image studierne at være reduceret med knap 60 % (RR=0,43) i de perioder, hvor patienterne modtog depotbehandling med et antipsykotisk lægemiddel sammenlignet med de perioder, hvor patienterne modtog behandlingen oralt. I kohortestudiet var risikoen for indlæggelse ligeledes reduceret med ca. 60 % (HR 0,36). Disse studier er som udgangspunkt forbundet med højere risiko for bias end RCT'er. (For yderligere beskrivelse se afsnit 22 om evidensvurderinger)

Forud for litteratursøgningen havde arbejdsgruppen defineret tilbagefald som en 25 % øgning på PANSS-skalaen. Dette outcome var kun tilgængeligt i få studier, og tilbagefald var generelt ikke entydigt defineret i litteraturen. I den anvendte metaanalyse blev anvendt 'studiedefineret tilbagefald'. Dette dækker et bredt spektrum af forskellige former for forværring af den kliniske tilstand, herunder genindlæggelse, klinisk forværring med betydeligt socialt funktionstab, forværring af sygdomssymptomer førende til ophør i studiet, forværring af psykotiske symptomer, mindst 25 % forværring af symptomer målt ved PANSS totalscore og voldelig adfærd. I en subgruppeanalyse, hvor der kun blev medtaget de studier, som i definitionen af tilbagefald inddrog bestemt grad af forværring på en symptomskala(8-17), blev der heller ikke fundet forskel mellem grupperne (RR 1,07; 95 % CI 0,82 til 1,39).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Risiko for indlæggelse (risk of hospitalization) 12 months follow- up (12 months Follow-up)	Relative risiko 0.43 (CI 95% 0.35 - 0.53) (Observationelle studier) Opfølgningstid: 16 studier.		Meget lav pga. høj risiko for bias og upræcise effektestimater	
Antal indlæggelser (number of hospitalizations)	Relative risiko 0.38 (CI 95% 0.24 - 0.51) (Observationelle studier) Opfølgningstid: 15 studier.		Meget lav pga. høj risiko for bias og upræcise effektestimater	

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med skizofreni, forud behandlet med perorale antipsykotiske lægemidler - kohortestudier
Intervention: Depotinjektion af antipsykotiske lægemidler
Sammenligning: Orale antipsykotiske lægemidler

Sammenfatning

Evidensgrundlaget består af en metaanalyse af randomiserede kliniske studier (RCT), der undersøger effekten af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler à minimum 6 måneders varighed sammenlignet med orale antipsykotiske lægemidler hos patienter med skizofreni(5), og hertil yderligere 3 RCT'er identificeret ved den opfølgende litteratursøgning. I forbindelse med randomiserede undersøgelser af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler kan selektionen af de bedst fungerende (og formentlig i høj grad adhærente) patienter indebære en risiko for underestimering af effekten i forhold til patienter med mangelfuld sygdomsindsigt og adhærens, som sjældent vil lade sig rekruttere til disse undersøgelser. For at imødekomme dette er også observationelle studier inkluderet i evidensgrundlaget i form af en metaanalyse af såkaldte mirror-image studier(6) og en finsk registerbaseret kohorteundersøgelse med mere end 1000 individer(7).

Gennemgang af evidensen

Risiko for indlæggelse fandtes i mirror-image studierne at være reduceret med knap 60 % (RR=0,43) i de perioder, hvor patienterne modtog depotbehandling med

et antipsykotisk lægemiddel sammenlignet med de perioder, hvor patienterne modtog behandlingen oralt. I kohortestudiet var risikoen for indlæggelse ligeledes reduceret med ca. 60 % (HR 0,36). Disse studier er som udgangspunkt forbundet med højere risiko for bias end RCT'er. (For yderligere beskrivelse se afsnit 22 om evidensvurderinger)

Forud for litteratursøgningen havde arbejdsgruppen defineret tilbagefald som en 25 % øgning på PANSS-skalaen. Dette outcome var kun tilgængeligt i få studier, og tilbagefald var generelt ikke entydigt defineret i litteraturen. I den anvendte metaanalyse blev anvendt 'studiedefineret tilbagefald'. Dette dækker et bredt spektrum af forskellige former for forværring af den kliniske tilstand, herunder genindlæggelse, klinisk forværring med betydeligt socialt funktionstab, forværring af sygdomssymptomer førende til ophør i studiet, forværring af psykotiske symptomer, mindst 25 % forværring af symptomer målt ved PANSS totalscore og voldelig adfærd.

I en subgruppeanalyse, hvor der kun blev medtaget de studier, som i definitionen af tilbagefald inddrog bestemt grad af forværring på en symptomskala(8-17), blev der heller ikke fundet forskel mellem grupperne (RR 1,07; 95 % CI 0,82 til 1,39).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Ophør af alle årsager (all-cause discontinuation)	Hazard ratio 0.41 (CI 95% 0.27 - 0.61) (Observationelle studier) Opfølgningstid: 1 studie.		Lav Kun et studie, vurderet med moderat risk of bias i ACROBAT-tool	
Genindlæggelse (rehospitalization)	Hazard ratio 0.36 (CI 95% 0.17 - 0.75) (Observationelle studier) Opfølgningstid: 1 studie.		Lav Kun 1 studie vurderet med moderat risk of bias i ACROBAT-tool	

3.3 - Tillægsbehandling med SSRI/SNRI

Fokuseret spørgsmål 3

Hvad er effekten af tillægsbehandling med SSRI/SNRI (antidepressive lægemidler) til behandling af vedvarende negative symptomer hos patienter med skizofreni?

Trods behandling med antipsykotiske lægemidler oplever mange patienter med skizofreni vedvarende negative symptomer, såsom affektaffladning, initiativløshed, passivitet og sprogfattigdom, såkaldt primære negative symptomer, der kan virke hindrende for livsførelse og livsudfoldelse. Herudover kan mange af de antipsykotiske lægemidler fremkalde lignende symptomer, såkaldt sekundære negative symptomer. Sekundære negative symptomer kan imidlertid også være relateret til

psykotiske symptomer, fx i form af isolation og fravalg af social kontakt på grund af vrangforestillinger med forfølgelses- eller overvågningsindhold.

Vedvarende primære negative symptomer er et stort problem i behandlingen af skizofreni, som de aktuelt markedsførte antipsykotiske lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt på. Grundet ligheden mellem negative symptomer og depressive symptomer er en hyppigt anvendt praksis i klinikken at kombinere den antipsykotiske behandling med et antidepressivt lægemiddel. På denne baggrund har der været et ønske om at belyse effekten af tillægsbehandling med antidepressive lægemidler på negative symptomer.

Der findes flere forskellige typer af antidepressive lægemidler med forskellig virkningsmekanisme og forskellig bivirkningsprofil. I dette fokuserede spørgsmål ses udelukkende på effekt og bivirkninger af tillægsbehandling med SSRI (selektive serotonin genoptagshæmmere) eller SNRI (serotonin- og noradrenalin genoptagshæmmere), som grundet sammenlignelig virkningsmekanisme og bivirkningsprofil er vurderet relevante at undersøge sammen. Disse er specifikt valgt, da det er hyppigt anvendte lægemidler, da der er stor erfaring med lægemidlerne i klinisk praksis, og da de generelt har en mildere bivirkningsprofil end ældre antidepressive lægemidler.

Evidensen for tillægsbehandling med andre typer af antidepressive lægemidler er ikke undersøgt i denne nationale kliniske retningslinje.

Svag anbefaling

Anvend kun et SSRI-præparat/SNRI-præparat efter nøje overvejelse hos patienter med skizofreni til behandling af vedvarende negative symptomer, da den terapeutiske effekt er lille, og da behandlingen er forbundet med bivirkninger

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Anbefalingen omhandler patienter med skizofreni, der ikke har en samtidig depression. En samtidig depression behandles med et antidepressivt lægemiddel, hvis der findes indikation herfor, efter gældende retningslinjer for behandling af depression, herunder de respektive produktresuméer.

Behandling af negative symptomer med SSRI/SNRI-præparater falder uden for lægemidlernes godkendte indikationsområder, men den behandlende læge skal tage hensyn til produktresuméernes beskrevne forholds- og sikkerhedsregler. Dette gælder særligt risikoen for interaktioner mellem de ordinerede lægemidler, når et antidepressivt lægemiddel kombineres med antipsykotisk behandling. Endvidere skal der udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af andre lægemidler, der kan påvirke hjertets overledning.

Før behandling med SSRI/SNRI iværksættes, skal karakteren af de negative symptomer afdækkes. Negative symptomer, der optræder sekundært til psykotiske symptomer, behandles med antipsykotiske lægemidler, og negative symptomer, der optræder som bivirkninger til den antipsykotiske behandling, håndteres med dosisreduktion eller ved skift af antipsykotisk lægemiddel. Det er således kun ved vedvarende negative symptomer, der må betragtes som en del af symptombilledet ved skizofreni (primære negative symptomer), at tillægsbehandling med SSRI/SNRI skal overvejes.

Hos patienter, der er særligt følsomme for de serotonerge bivirkninger af SSRI/SNRI-præparaterne, bør der være ekstra opmærksomhed på, om balancen mellem positive effekter og bivirkninger er fordelagtig for patienten. Disse bivirkninger er mangfoldige og omfatter bl.a. symptomer fra mave-tarm systemet, nervøsitet, uro og rastløshed, søvnforstyrrelser og seksuelle forstyrrelser.

Det er væsentligt at sikre rammerne for måling af effekten, herunder ved anvendelse af symptomskalaer. Viser effekten sig for ringe eller manglende, er det vigtigt at ophøre med behandlingen.

I forbindelse med opstart af behandling med SSRI/SNRI til unge (<25 år) er der påvist øget risiko for selvmordstanker. Alle patienter bør monitoreres jævnligt for selvmordsrisiko i forbindelse med behandling med SSRI/SNRI, særligt i begyndelsen af behandlingen.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Tillægsbehandling med SSRI/SNRI kan have en lindrende effekt på de negative symptomer. Effektstørrelsen nærmer sig dog at være ikke klinisk relevant (som initialt defineret af arbejdsgruppen). Evidensgrundlaget tyder ikke på øget forekomst af neurologiske bivirkninger. En lang række kendte bivirkninger ved behandling med SSRI/SNRI blev dog ikke eller meget mangelfuldt rapporteret i studierne.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen var samlet set lav. Evidensgrundlaget for SNRI særskilt er spinkelt, idet der kun indgår ét studie, mens der i evidensgrundlaget for SSRI-behandlingen indgår 14 studier.

Patientpræferencer

På grund af risikoen for bivirkninger ved behandling med antidepressive lægemidler vil nogle patienter formentlig fravælge behandlingen. Andre patienter vil foretrække behandlingen, hvis det kan give en lindring af de ofte meget invaliderende negative symptomer.

Rationale

Den lindrende effekt af tillægsbehandling med SSRI/SNRI på de negative symptomer var beskeden og under det definerede niveau for klinisk relevans. Der blev ikke påvist sikre skadelige effekter af behandlingen, men rapporteringen af bivirkninger var meget mangelfuld. Da balancen mellem terapeutisk effekt og bivirkninger således er vanskelig at afgøre, og da der er forventet variation i patienternes præferencer, er der givet en svag anbefaling imod behandlingen. Evidensgrundlaget for behandling med SNRI er mindre end for SSRI.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med vedvarende negative symptomer (og uden diagnosticeret depression) under igangværende antipsykotisk behandling
- Intervention:** Tillægsbehandling med SSRI
- Sammenligning:** placebo

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af dette fokuserede spørgsmål er 15 randomiserede kontrollerede forsøg (RCT)(33-47), 14 (33-46) der undersøger effekten af tillægsbehandling med SSRI sammenlignet med placebo. Der indgik desuden ét studie, der undersøgte tillægsbehandling med SNRI(47).

Studierne var generelt små med mellem 11 og 45 deltagere i hver gruppe og af varighed fra 4 uger til 6 måneder. Studier, hvor indikationen var en anden end behandling af negative symptomer (fx vægttab), blev ekskluderet. Der blev kun inkluderet studier, hvor depression (ved klinisk vurdering) var et eksklusionskriterium, eller hvor kun mild grad af depressive symptomer var tilladt (målt som Hamilton-score < 15 ved baseline). Dette blev valgt for at undgå, at en evt. effekt på negative symptomer i virkeligheden afspejler en effekt på depressive symptomer. Herudover har det ikke været muligt systematisk at skelne mellem primære og sekundære negative symptomer i de inkluderede studier.

Der var en signifikant effekt på det kritiske outcome, lindring af negative symptomer, målt på de anvendte skalaer for psykopatologiske symptomer³. Effektstørrelsen var lille (0,31). Arbejdsgruppen havde ønsket at anvende respons defineret som reduktion på negativ symptomskala med 20-25 %. Dette outcome var dog ikke tilgængeligt i de inkluderede studier. Metaanalysen viste, at der ikke sker hverken forværring eller lindring af de psykotiske symptomer i forbindelse med behandlingen. Bivirkninger blev inkonsistent rapporteret. Metaanalysens resultater tyder dog ikke på, at behandling med SSRI medfører neurologiske bivirkninger. Herudover er det ud fra evidensgrundlaget ikke muligt at sige noget sikkert om forekomsten og intensiteten af bivirkninger. Seksuelle bivirkninger og selvmordstanker blev kun rapporteret i 1 studie, serotonerge bivirkninger blev rapporteret i 4 studier, men i

meget varierende detaljeringsgrad og med mangelfuld beskrivelse af omfang og varighed. Overordnet set fandtes ingen forværring af psykotiske symptomer, men 2 af studierne rapporterede ophør af 1 patient grundet forværring af psykotiske symptomer. Ingen af studierne undersøgte eller rapporterede symptomer som følge af ophør af behandlingen. Kun et enkelt studie rapporterede ændringer i livskvalitet, og i dette studie fandtes ingen forskel mellem behandlingsgrupperne.

Til vurdering af effektstørrelsen er der anvendt standardized mean difference (SMD), da effekten på negative symptomer er målt på tre forskellige skalaer. Ved tilbagetransformation til PANSS negativ skalaen svarer effektstørrelsen på 0,31 til en forskel mellem behandlingsgrupperne på 2-3 point, hvilket ligger under det klinisk relevante niveau for respons, som arbejdsgruppen havde defineret initialt. Der blev ikke rapporteret tilfælde af hverken selvmord eller selvmordsforsøg, hvorfor der ikke er angivet et estimat for dette outcome.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Ophør af alle årsager. (All-cause discontinuation), Endt intervention (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 1.38 (CI 95% 0.88 - 2.16) Baseret på data fra 473 patienter i 11 studier. ¹ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 4 weeks to 6 months.	128 per 1.000 168 per 1.000 Forskel: 46 flere per 1.000 (CI 95% 15 færre - 142 flere)	Meget lav pga. risiko for bias, upræcist effektestimater og mulig publikationsbias	
Agitation (Agitation) Endt intervention (End of treatment) 6 Vigtig	Odds ratio 0.19 (CI 95% 0.02 - 1.98) Baseret på data fra 26 patienter i 1 studier. ² (Randomiserede studier)	308 per 1.000 59 per 1.000 Forskel: 249 færre per 1.000 (CI 95% 302 færre - 302 flere)	Lav pga lille sample size	
Selvmod/selvmodsforsøg (Suicide/serious attempt) 6 Vigtig				Vi fandt ingen evidens til dette outcome
Negative symptomer	Målt med: (PANSS, SANS, BPRS) Lavere bedre	Forskel: SMD 0.31 lavere (CI 95% 0.51 lavere - 0.1 lavere)	Lav pga. risiko for bias og mulig	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
(Negative symptoms) ³ Endt intervention (End of treatment) 9 Kritisk	Baseret på data fra: 565 patienter i 14 studier. ⁴ (Randomiserede studier)		publikationsbias	
Positive symptomer (Positive symptoms) ⁵ Endt intervention (End of treatment) 6 Vigtig	Målt med: (PANSS, SAPS, BPRS) Lavere bedre Baseret på data fra: 492 patienter i 12 studier. ⁶	Forskel: SMD 0.07 lavere (CI 95% 0.25 lavere - 0.11 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
Neurologiske bivirkninger (Neurological side effects) ⁷ Endt intervention (End of treatment) 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 336 patienter i 8 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.02 lavere (CI 95% 0.32 lavere - 0.28 højere)	Moderat Mange elementer i risk of bias- vurderingen er insufficient rapporteret	
Livskvalitet (QoL) Endt intervention (End of treatment) 6 Vigtig	Målt med: QLS scale Lavere bedre Baseret på data fra: 47 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 6.3 færre (CI 95% 17.22 færre - 4.62 flere)	Moderat pga. lille sample size	
Negative symptomer (Negative symptoms) Længste follow- up (longest follow-up) 6 Vigtig				Vi fandt ingen evidens til dette outcome

1. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Salokangas 1996, Spina 1994, Arango 2000, Buchanan 1996,

Iancu 2010, Jockers Scherubl 2005, Mulholland 2003, Silver 2000, Usall 2014, Hinkelmann 2013, Niitsu 2012.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Mulholland 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

3. (PANSS, SANS, BPRS)higher=worse

4. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Jockers Scherubl 2005, Arango 2000, Mulholland 2003, Salokangas 1996, Silver 1992, Goff 1995, Lee 1998, Silver 2000, Usall 2014, Buchanan 1996, Niitsu 2012, Hinkelmann 2013, Spina 1994, Iancu 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

5. (PANSS, SAPS, BPRS) higher=worse

6. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Buchanan 1996, Silver 2000, Hinkelmann 2013, Arango 2000, Goff 1995, Salokangas 1996, Jockers Scherubl 2005, Lee 1998, Silver 1992, Iancu 2010, Spina 1994, Usall 2014.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

7. higher=worse

8. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Salokangas 1996, Silver 1992, Goff 1995, Jockers Scherubl 2005, Iancu 2010, Lee 1998, Arango 2000, Niitsu 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

9. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Niitsu 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med vedvarende negative symptomer (og uden diagnosticeret depression) under igangværende antipsykotisk behandling

Intervention: Tillægsbehandling med SNRI

Sammenligning: placebo

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for besvarelsen af dette fokuserede spørgsmål er 15 randomiserede kontrollerede forsøg (RCT)(33-47), der undersøger effekten af tillægsbehandling med SSRI eller SNRI sammenlignet med placebo.

Studierne var generelt små med mellem 11 og 45 deltagere i hver gruppe og af varighed fra 4 uger til 6 måneder. Studier, hvor indikationen var en anden end behandling af negative symptomer (fx vægttab), blev ekskluderet. Der blev kun inkluderet

studier, hvor depression (ved klinisk vurdering) var et eksklusionskriterium, eller hvor kun mild grad af depressive symptomer var tilladt (målt som Hamilton-score < 15 ved baseline). Dette blev valgt for at undgå, at en evt. effekt på negative

symptomer i virkeligheden afspejler en effekt på depressive symptomer. Herudover har det ikke været muligt systematisk at skelne mellem primære og sekundære negative symptomer i de inkluderede studier.

Der var en signifikant effekt på det kritiske outcome, lindring af negative symptomer, målt på de anvendte skalaer for psykopatologiske symptomer³. Effekttørrelsen var lille (0,31). Arbejdsgruppen havde ønsket at anvende respons defineret som

reduktion på negativ symptomskala med 20-25 %. Dette outcome var dog ikke tilgængeligt i de inkluderede studier. Metaanalysen viste, at der ikke sker hverken forværring eller lindring af de psykotiske symptomer i forbindelse med behandlingen.

Bivirkninger blev inkonsistent rapporteret. Metaanalysens resultater tyder dog ikke på, at behandling med SSRI medfører neurologiske bivirkninger. Herudover er det ud fra evidensgrundlaget ikke muligt at sige noget sikkert om forekomsten og

intensiteten af bivirkninger. Seksuelle bivirkninger og selvmordstanker blev kun rapporteret i 1 studie, serotonerge bivirkninger blev rapporteret i 4 studier, men i meget varierende detaljeringsgrad og med mangelfuld beskrivelse af

omfang og varighed.

Overordnet set fandtes ingen forværring af psykotiske symptomer, men 2 af studierne rapporterede ophør af 1 patient grundet forværring af psykotiske symptomer. Ingen af studierne undersøgte eller rapporterede symptomer som følge af ophør af behandlingen. Kun et enkelt studie rapporterede ændringer i livskvalitet, og i dette studie fandtes ingen forskel mellem behandlingsgrupperne. Der indgik kun ét studie, der undersøgte tillægsbehandling med SNRI(47). Dette viste på studieniveau den største effektstørrelse (1,38). Der er dog tale om et enkeltstående lille studie med 20 deltagere i hver gruppe. Dermed er evidensgrundlaget for at behandle med SNRI meget spinkelt.

Til vurdering af effektstørrelsen er der anvendt standardized mean difference (SMD), da effekten på negative symptomer er målt på tre forskellige skalaer. Ved tilbagetransformation til PANSS negativ skalaen svarer effektstørrelsen på 0,31 til en forskel mellem behandlingsgrupperne på 2-3 point, hvilket ligger under det klinisk relevante niveau for respons, som arbejdsgruppen havde defineret initialt. Der blev ikke rapporteret tilfælde af hverken selvmord eller selvmordsforsøg, hvorfor der ikke er angivet et estimat for dette outcome.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Ophør af alle årsager (All-cause discontinuation) Endt intervention (End of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 0.75 (CI 95% 0.19 - 2.93) Baseret på data fra 40 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	200 per 1.000	150 per 1.000	Meget lav Kun ét studie med lille sample size og risiko for bias. Forskellig konklusion for hver sin ende af CI.	
Agitation (Agitation) Endt intervention (End of treatment) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomst af agitation
Selv mord/ selvmordsforsøg (Suicide/serious attempt) 6 Vigtig					Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomst af selvmord/ selvmordsforsøg
Negative symptomer (Negative symptoms) ² Endt intervention (End of treatment)	Baseret på data fra: 40 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 1.38 færre (CI 95% 2.07 færre - 0.68 færre)		Meget lav Kun ét studie med lille sample size og risiko for bias	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>9 Kritisk</p> <p>Positive symptomer (Positive symptoms) ⁴ Endt intervention (End of treatment)</p>	<p>Baseret på data fra: 40 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0 flere (CI 95% 0.62 færre - 0.62 flere)</p>	<p>Meget lav Kun ét studie med lille sample size og risiko for bias. Forskellig konklusion for hver sin ende af CI.</p>	
<p>6 Vigtig</p> <p>Negative symptomer (Negative symptoms) Længste follow-up (longest Follow-up)</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde negative symptomer</p>
<p>6 Vigtig</p> <p>Neurologiske bivirkninger (Neurological side effects) ⁶ Endt intervention (end of treatment)</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomsten af neurologiske bivirkninger</p>
<p>6 Vigtig</p> <p>Livskvalitet (QoL) ⁷ Endt intervention(end of intervention)</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde livskvalitet</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Mico' 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. (PANSS) higher=worse

-
3. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Mico' 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
 4. (PANSS) higher=worse
 5. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Mico' 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
 6. higher=worse
 7. QLS scale)

3.4 - Ophør med antipsykotisk behandling

Fokuseret spørgsmål 4

Hvad er konsekvenserne af ophør med antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni, der ikke har responderet tilstrækkeligt på behandlingen?

Ca. 1/3 af patienter med skizofreni responderer ikke eller meget dårligt på behandling med gængse antipsykotiske lægemidler. Heraf vil op til halvdelen opleve effekt af clozapin-behandling(48,49). Der refterer dog en ikke ubetydelig gruppe af patienterne, hvor man efter gentagen og vedvarende antipsykotisk behandling i tilstrækkelig dosering og varighed må konstatere, at effekten er meget sparsom, og/eller at bivirkningerne ikke er tålelige, hvorfor ophør med den antipsykotiske behandling bør overvejes. Imidlertid bliver mange af disse patienter anbefalet årelang behandling på grund af frygt for forværring af den kliniske tilstand ved ophør med behandlingen. På denne baggrund har der været et ønske om at undersøge effekten af helt at ophøre med den antipsykotiske behandling hos patienter med utilstrækkeligt klinisk respons.

Stærk anbefaling

Tilbyd vedligeholdelsesbehandling med antipsykotisk lægemiddel til ikke remitterede patienter med skizofreni, der tidligere har haft en vis effekt af antipsykotisk behandling.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Ved manglende eller tvivlsom klinisk effekt af den antipsykotiske behandling og samtidige bivirkninger har behandlerne en forpligtelse til kritisk at overveje balancen mellem positive effekter og bivirkninger ved fortsat behandling sammenlignet med forsøgsvis gradvis dosisreduktion under tæt monitorering og under behørig hensyntagen til risikoen for forværring af psykotiske symptomer.

Forudsætningen for at vurdere manglede respons er tilstrækkelige behandlingsforsøg med flere forskellige typer af antipsykotiske lægemidler inklusiv clozapin (eller hvor clozapin ikke er muligt) som beskrevet i RADS' behandlingsvejledning(1) .

Hos patienter med skizofreni, der har et misbrug, er det en klinisk erfaring, at den antipsykotiske behandling kan have en stabiliserende effekt ud over den rent antipsykotiske effekt, hvorfor risikoen for en intensivering af misbruget bør inkluderes i overvejelserne om mulig dosisreduktion eller ophør.

Hos patienter, der i ringe grad er præget af produktive psykotiske symptomer, vil overvejelserne om dosisreduktion eller ophør med den antipsykotiske behandling være særligt relevante, idet evidensen for den forebyggende effekt især er baseret på de psykotiske symptomer.

Praktiske Oplysninger

Ved manglende eller tvivlsom klinisk effekt af den antipsykotiske behandling og samtidige bivirkninger har behandlerne en forpligtelse til kritisk at overveje balancen mellem positive effekter og bivirkninger ved fortsat behandling sammenlignet med forsøgsvis gradvis dosisreduktion under tæt monitorering og under behørig hensyntagen til risikoen for forværring af psykotiske symptomer. Forudsætningen for at vurdere manglede respons er tilstrækkelige behandlingsforsøg med flere forskellige typer af antipsykotiske lægemidler inklusiv clozapin (eller hvor clozapin ikke er muligt) som beskrevet i RADS' behandlingsvejledning(1).

Hos patienter med skizofreni, der har et misbrug, er det en klinisk erfaring, at den antipsykotiske behandling kan have en stabiliserende effekt ud over den rent antipsykotiske effekt, hvorfor risikoen for en intensivering af misbruget bør inkluderes i overvejelserne om mulig dosisreduktion eller ophør.

Hos patienter, der i ringe grad er præget af produktive psykotiske symptomer, vil overvejelserne om dosisreduktion eller ophør med den antipsykotiske behandling være særligt relevante, idet evidensen for den forebyggende effekt især er baseret på de psykotiske symptomer.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

For patienter, der tidligere har haft et vis respons på antipsykotisk behandling, var der en meget tydelig effekt af vedligeholdelsesbehandling med antipsykotiske lægemidler. Således er tilbagefaldsraten betydeligt reduceret i interventionsgruppen. Ligeledes ses

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

en markant reduktion i risikoen for genindlæggelser. Blandt de undersøgte skadelige effekter blev der påvist en betydeligt øget risiko for vægtøgning hos patienterne i vedligeholdelsesbehandling med antipsykotiske lægemidler sammenlignet med dem, der ophørte med behandlingen.

Kvaliteten af evidensen

Moderat

For patienter med et vist respons på tidligere antipsykotisk behandling ('non-remitters') var kvaliteten af evidensen moderat.

For patienter, der ikke har responderet på antipsykotisk behandling ('non-responders'), er der ikke fundet evidens.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det vurderes, at patienternes præferencer vil være varierende. Nogle patienter vil være meget tilbøjelige til at foretage ændringer i den medicinske behandling, mens andre patienter klart vil ønske at ophøre med den antipsykotiske behandling. Et ønske om ophør kan skyldes flere faktorer, herunder generende bivirkninger eller manglende sygdomsindsigt.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på den tungtvejende evidens for vedligeholdelsesbehandling hos patienter med skizofreni, der tidligere har responderet på antipsykotisk behandling, mens der for patienter med manglende eller utilstrækkelig effekt af behandlingen ikke foreligger evidens vedrørende at fortsætte sammenlignet med at ophøre med den antipsykotiske behandling. Derfor er der grundlag for en stærk anbefaling til den patientgruppe, der tidligere har opnået respons, og en anbefaling om god klinisk praksis til den patientgruppe, der ikke tidligere har responderet.

Grundet de væsentlige bivirkninger, der er forbundet med antipsykotisk behandling, vurderes det som god praksis at iværksætte forsigtig dosisreduktion under tæt monitorering hos gruppen af ikke-responderende patienter.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med utilfredsstillende respons på antipsykotisk behandling (tilstrækkelig dosering og varighed)
- Intervention:** Ophør af antipsykotisk behandling
- Sammenligning:** Fortsat antipsykotisk behandling

Sammenfatning

Evidensgrundlaget er et Cochrane review(50) af randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) omhandlende vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med ophør med antipsykotisk behandling hos patienter, der er stabiliserede på den forudgående antipsykotiske behandling. Der er tale om et såkaldt 'beriget' design, hvor de inkluderede patienter er selekterede til at kunne tåle antipsykotisk behandling og, idet de er stabiliserede, til at have haft en vis effekt af behandlingen.

Artiklen indeholder en subgruppeanalyse, hvor der skelnes mellem 'remitterede' og 'andre' patienter dvs. patienter med ingen eller få/milde symptomer på skizofreni. Heraf omhandler 16 RCT'er 'andre' patienter(51-66), og disse er udvalgt til videre analyse, idet de bedre ækvivalerer med den valgte definition af patientpopulationen (patienter med utilfredsstillende respons på den igangværende antipsykotiske behandling) i dette fokuserede spørgsmål. Metaanalysen er suppleret af 2 relevante RCT'er publiceret efter litteratursøgningen for metaanalysen ophørte (2011).

Der er udelukkende medtaget studier af ophør med behandling, defineret som gradvis dosisreduktion eller brat ophør. Studier, der anvender forskellige former for 'guided discontinuation', hvor nedtrapningen stopper eller dosis øges igen ved forværring af symptomerne, er ikke medtaget, idet en meget lille andel af patienterne i disse studier faktisk ophører med behandlingen.

Studievarigheden er fra få måneder til typisk 1 år, få studier op til 2 år, enkelte studier op til 3 år, hvorfor det i metaanalysen konkluderes, at man ikke kender effekten af antipsykotiske lægemidler sammenlignet med placebo ud over 3 års behandling.

Gennemgang af evidensen

For de kritiske outcomes, psykotisk tilbagefald og indlæggelse, var der betydelig effekt til fordel for vedligeholdelsesbehandling. For tilbagefald op til 1 år var risikoen for tilbagefald 1/3 hos patienter i vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med patienter, der ikke var i vedligeholdelsesbehandling (RR 0,38). Herudover var risikoen for indlæggelse halveret. Der var imidlertid 2,8 gange så mange i vedligeholdelsesbehandling, som fik betydelig vægtøgning. For andelen af personer med mindst 1 bivirkning var der ikke forskel mellem grupperne. For andelen af patienter, der ophører i studiet grundet bivirkninger, var der heller ikke forskel mellem grupperne. Selvmord og selvmordsforsøg blev rapporteret i meget få studier, men der syntes ikke at være forskel mellem grupperne. Det samme gjorde sig gældende for livskvalitet og social funktion. Disse resultater vurderes fuldt repræsentative for den i metaanalysen undersøgte patientpopulation: patienter, der forud har haft et vist respons på antipsykotisk behandling, men som ikke er remitterede.

For den definerede patientpopulation med utilstrækkelig effekt af den antipsykotiske behandling er den tilgængelige litteratur således ikke dækkende, idet der mangler data om de patienter, der slet ikke responderer på den antipsykotiske behandling.

Metaanalysen inkluderede både studier, hvor den antipsykotiske behandling brat blev seponeret, og studier, hvor der var tale om en gradvis dosisreduktion. Der blev foretaget en subgruppeanalyse, hvor der ikke var forskel i den tilbagefaldsforebyggende effekt i studierne med brat ophør versus gradvis ophør med behandlingen. Resultaterne fra denne metaanalyse støtter således ikke teorien om seponeringspsykose, som er en forværring af tilstanden som respons på ophør med den antipsykotiske behandling frem for en tilbagevenden af psykotiske symptomer som led i sygdomstilstanden.

I klinisk praksis anvendes ikke brat seponering af antipsykotisk medicin. I metaanalyse

blev studier, der anvendte 'guided discontinuation', altså symptomstyret dosisreduktion, ikke inkluderet. Dette skyldes, at studierne ikke kan anvendes til at vurdere effekt af ophør med medicinen, idet kun meget få patienter i disse studier helt ophører med medicinen. Denne intervention, som ellers afspejler almindelig klinisk praksis, er sparsomt undersøgt; kun 2 studier blev ekskluderet af metaanalysen på den baggrund, og der blev ikke fundet lignende studier ved den opfølgende litteratursøgning. I begge disse studier fandt man en øget risiko for tilbagefald i gruppen, hvor man anvendte symptomstyret nedtrapning sammenlignet med gruppen med vanlig behandling.(67,68)

Definitionen af tilbagefald i de inkluderede studier var meget varierende. I nogle studier var tilbagefald en klinisk vurdering, og i andre studier indgik specifikke krav til symptomernes sværhedsgrad. Genindlæggelse eller klinisk vurdering af behov for yderligere antipsykotisk medicin anvendtes også som definition af tilbagefald i nogle af studierne. I en subgruppeanalyse, hvor studier med de mest vage definitioner af tilbagefald (behov for antipsykotisk medicin, klinisk vurdering) blev ekskluderet(51-55), var resultaterne på de kritiske outcomes uændrede: 7-12 måneders tilbagefald RR = 0,39 (95 % CI 0,33-0,47), 3 måneders tilbagefald RR=0,44 (0,36-0,54), og indlæggelse RR=0,53 (0,44-0,65).

Arbejdsgruppen havde på forhånd defineret tilbagefald som en øgning af symptomscoren med mindst 25 % på PANSS skalaen. Dette outcome blev ikke rapporteret i studierne. Ligeledes blev indlæggelsesdage ikke rapporteret. Risikoen for indlæggelse blev inddraget i stedet. Metaboliske bivirkninger blev erstattet af betydelig vægtøgning (dvs. $\geq 7\%$), mindst én bivirkning og ophør i studiet grundet bivirkninger. Der var ikke tilgængelige oplysninger om tvangsforanstaltninger og kriminalitet.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Psykotisk tilbagefald (Relapse) Op til 3 måneder (up to 3 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.37 - 0.53) Baseret på data fra 1,737 patienter i 10 studier.¹ (Randomiserede studier)</p>	<p>335 per 1.000</p> <p>147 per 1.000</p> <p>Forskel: 188 færre per 1.000 (CI 95% 212 færre - 159 færre)</p>	<p>Moderat pga. insufficient beskrivelse af randomisering og allocation concealment</p>	
<p>Psykotisk tilbagefald (Relapse) Fra 7 måneder til 1 år (from 7 months to 1 year)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.38 (CI 95% 0.32 - 0.46) Baseret på data fra 3,038 patienter i 18 studier.² (Randomiserede studier)</p>	<p>552 per 1.000</p> <p>210 per 1.000</p> <p>Forskel: 340 færre per 1.000 (CI 95% 374 færre - 298 færre)</p>	<p>Moderat pga. insufficient beskrivelse af randomisering og allocation concealment</p>	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Indlæggelse (hospitalization), > 7 måneder (> 7 months)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.66) Baseret på data fra 1,402 patienter i 8 studier.³ (Randomiserede studier)</p>	<p>285 per 1.000</p> <p>145 per 1.000</p> <p>Forskel: 139 færre per 1.000 (CI 95% 172 færre - 96 færre)</p>	<p>Moderat pga. insufficient beskrivelse af randomisering og allocation concealment</p>	
<p>Ophør i studietgrundet bivirkninger Leaving the study early due to adverse events > 7 måneder (> 7 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.46 - 1.26) Baseret på data fra 1,782 patienter i 11 studier.⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>36 per 1.000</p> <p>27 per 1.000</p> <p>Forskel: 9 færre per 1.000 (CI 95% 20 færre - 9 flere)</p>	<p>Lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimater.</p>	
<p>Bivirkninger:vægtøgning >7 %(adverse events:substantial weightgain), fra 7 måneder til 1 år (From 7 months to 1 year)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 2.83 (CI 95% 1.29 - 6.2) Baseret på data fra 1,145 patienter i 4 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>30 per 1.000</p> <p>84 per 1.000</p> <p>Forskel: 54 flere per 1.000 (CI 95% 9 flere - 156 flere)</p>	<p>Moderat Risiko for bias (Risk of bias)</p>	
<p>Selv mord (Suicide) 7-12 måneder (7 to 12 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.01 - 7.86) Baseret på data fra 1,055 patienter i 4 studier.⁶ (Randomiserede studier)</p>	<p>2 per 1.000</p> <p>1 per 1.000</p> <p>Forskel: 1 færre per 1.000 (CI 95% 2 færre - 15 flere)</p>	<p>Moderat pga. upræcist effektestimater</p>	
<p>Selv mordsforsøg (Suicide attempt)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.7 (CI 95% 0.07 - 6.65) Baseret på data fra 610 patienter i 2 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>4 per 1.000</p> <p>3 per 1.000</p> <p>Forskel: 1 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre - 24 flere)</p>	<p>Lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimater</p>	
<p>Kriminalitet, Voldelig/ aggressiv adfærd som proxyViolent/aggressive behavior 7-12 måneder (7 to 12)</p>	<p>Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.15 - 0.6) Baseret på data fra 288 patienter i 2 studier.⁸</p>	<p>190 per 1.000</p> <p>57 per 1.000</p> <p>Forskel: 133 færre per 1.000</p>	<p>Moderat pga. høj risiko for bias og manglende overførbarehed</p>	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
months) 6 Vigtig	(Randomiserede studier)	(CI 95% 162 færre - 75 færre)		
Bivirkninger: mindst en bivirkninger (at least one adverse event) fra 7 måneder til 1 år (From 7 months to 1 year)	Relative risiko 0.97 (CI 95% 0.88 - 1.06) Baseret på data fra 1,826 patienter i 6 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	438 per 1.000 424 per 1.000 Forskel: 14 færre per 1.000 (CI 95% 53 færre - 26 flere)	Lav Risiko for bias, upræcist effekttestimat (Risk of bias, imprecision)	
Livskvalitet (Quality of life)¹⁰ fra 7 måneder til 1 år (From 7 months to 1 year)	Målt med: Schizophrenia Quality-of-Life Scale Lavere bedre Baseret på data fra: 205 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.01 færre (CI 95% 0.29 færre - 0.26 flere)	Lav pga. høj risiko for bias og manglende overførbarehed	
Funktionsniveau (Functioning)¹² Endt intervention (end of treatment)	Målt med: GAF, PSP Højere bedre Baseret på data fra: 346 patienter i 3 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.12 flere (CI 95% 0.46 færre - 0.7 flere)	Lav pga. risiko for bias og upræcist effekttestimat	
Tvangsforanstaltninger (coercion)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde forekomst af tvangsforanstaltninger
6 Vigtig				

1. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Leff 1971, Hogarty 1973, Doddi 1979, Crow 1986, Arato 2002, Kramer 2007, Hough 2010, Andrews 1976, Sampath 1992, Pietzcker 1993. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Eklund 1991, Hogarty 1973, McCreadie 1989, Leff 1971, Kramer 2007, Andrews 1976, Doddi 1979, Hough 2010, Arato 2002, Pfizer 2000, Merjerrison 1964, Crow 1986, Troshinsky 1962, Sampath 1992, Pietzcker 1993, Kane 2012, Kane 2011, Hirsch 1973. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

3. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Hough 2010, Troshinsky 1962, Pietzcker 1993, Hogarty 1973, Hirsch 1973, McCreadie 1989, Leff 1971, Kramer 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til

interventionen.

4. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Kramer 2007, Kane 2012, Hough 2010, Eklund 1991, Crow 1986, Pfizer 2000, Merjerrison 1964, Leff 1971, Andrews 1976, Doddi 1979, Arato 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Hough 2010, Pfizer 2000, Kramer 2007, Kane 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Hough 2010, Leff 1971, Kramer 2007, Kane 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Kramer 2007, Kane 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Hirsch 1973, Kramer 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Pfizer 2000, Kramer 2007, Kane 2012, Kane 2011, Hough 2010, Arato 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. Schizophrenia Quality of Life Scale
11. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Kramer 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. Global Assessment of Functioning (GAF, PSP)
13. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Arato 2002, Kramer 2007, Pfizer 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

God praksis (konsensus)

Ved manglende respons på flere forskellige antipsykotiske lægemidler i tilstrækkelig dosering og varighed, inkl. clozapin, er det god praksis at forsøge gradvis dosisreduktion evt. til ophør med behandlingen.

Ved manglende eller tvivlsom klinisk effekt af den antipsykotiske behandling og samtidige bivirkninger har behandlerne en forpligtelse til kritisk at overveje balancen mellem positive effekter og bivirkninger ved fortsat behandling sammenlignet med forsøgsvis gradvis dosisreduktion under tæt monitorering og under behørig hensyntagen til risikoen for forværring af psykotiske symptomer. Forudsætningen for at vurdere manglede respons er tilstrækkelige behandlingsforsøg med flere forskellige typer af antipsykotiske lægemidler inklusiv clozapin (eller hvor clozapin ikke er muligt) som beskrevet i RADS' behandlingsvejledning(1) .

Hos patienter med skizofreni, der har et misbrug, er det en klinisk erfaring, at den antipsykotiske behandling kan have en stabiliserende effekt ud over den rent antipsykotiske effekt, hvorfor risikoen for en intensivering af misbruget bør inkluderes i overvejelserne om mulig dosisreduktion eller ophør.

Hos patienter, der i ringe grad er præget af produktive psykotiske symptomer, vil overvejelserne om dosisreduktion eller ophør med den antipsykotiske behandling være særligt relevante, idet evidensen for den forebyggende effekt især er baseret på de psykotiske symptomer.

4 - Psykoterapeutiske og psykosociale interventioner

Hos patienter med skizofreni, der har betydelig funktionsnedsættelse⁵, er det nødvendigt med en bredt funderet indsats, der inkluderer en vifte af psykoterapeutiske og psykosociale interventioner. Ofte anvendes flere sådanne interventionsformer i kombination. Omtalen i denne retningslinje er afgrænset til at omhandle et udvalg af disse interventioner isoleret set. Dette gælder bortset fra fokuseret spørgsmål 9, der omhandler en kombination af kognitiv adfærdsterapi og Motivational Interviewing.

For de fokuserede spørgsmål 5-10 sammenlignes den undersøgte intervention med 'vanlig behandling', hvilket ikke kan defineres helt éntydigt på tværs af alle inkluderede studier. Overordnet betragtet sammenlignes med et ambulant behandlingstilbud, der i større eller mindre grad ækvivalerer distriktspsykiatrien.

5) forstået som påvirkning af én eller flere 'instrumental activities of daily living' (= sammensatte aktiviteter som er nødvendige for at leve et uafhængigt liv i samfundet, fx indkøb, madlavning)

4.1 - Familieintervention

Fokuseret spørgsmål 5

Hvad er effekten af familieintervention (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse?

Konceptet familieintervention tager sit udspring i George Browns klassiske arbejde fra 1950'erne, hvor det blev påvist, at niveauet af "expressed emotions" (bestående af elementer som kritiske kommentarer, fjendtlighed, emotionel overinvolvering,

positive bemærkninger og varme i familien) påvirker et individs risiko for psykotisk tilbagefald(74). Den direkte terapeutiske konsekvens af dette blev udviklingen af familieinterventionsmodeller(75), der tilstræber at optimere håndteringen af sygdommen og dens konsekvenser for patienten og for den nærmeste familie, hvorved forløbet af sygdommen potentielt kan ændres. Familieintervention er udbredt i det danske behandlingssystem, men fokus er primært på patienter med debuterende skizofreni. Der er således behov for at afdække effekten af familieintervention hos en bredere patientpopulation inklusive patienter med betydelig funktionsnedsættelse, hvilket er emnet for dette fokuserede spørgsmål.

Stærk anbefaling

Tilbyd familieintervention til patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Nogle patienter vil modsætte sig, at der tages kontakt til de pårørende. Dette kan i nogle tilfælde være begrundet i et psykotisk tankeindhold. I sådanne tilfælde bør de pårørende oplyses om andre muligheder for at opsøge information om skizofrenilidelsen.

Patienter, der tidligere i et behandlingsforløb har modsat sig kontakt med de pårørende, kan senere i et behandlingsforløb (i takt med lindring af symptomerne, større tillid til behandlingssystemet eller større sygdomsindsigt) ændre holdning, hvorfor det vil være relevant at tilbyde familieintervention på flere tidspunkter i behandlingsforløbet. Herudover vil det i mange tilfælde være muligt at opnå patientens accept til gennemførelse af psykoedukation af familien, selv om patienten selv ikke ønsker at medvirke.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der var en halvering af risikoen for klinisk tilbagefald sammenlignet med gruppen med vanlig behandling og en tendens til effekt på graden af oplevet familiebelastning. Herudover havde familieintervention en positiv effekt på de øvrige udvalgte vigtige outcomes (indlæggelsesdage, pårørendetilfredshed, livskvalitet og social funktion). Der er ingen kendte skadevirkninger ved interventionen.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen var samlet set lav

Patientpræferencer

Der vurderes at være en positiv præference blandt de pårørende for at modtage familieintervention, understøttet af resultatet med større pårørende tilfredshed i interventionsgruppen. Det vurderes, at de fleste patienter vil være interesseret i dette tilbud til deres pårørende.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på de påviste gavnlige effekter af familieintervention, både i forhold til de pårørende og i forhold til patienterne, fraværet af skadelige effekter af interventionen, og at patient- og pårørendepreferencer vurderes nogenlunde entydige. På denne baggrund er anbefalingen stærk på trods af evidens af lav kvalitet

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og betydelig funktionsnedsættelse (defineret som funktionsnedsættelse, der markant påvirker ét eller flere vigtige aktivitetsområder)

(ADL)

Intervention: Familieintervention.**Sammenligning:** Vanlig behandling**Sammenfatning**

Evidensgrundlaget består af et Cochrane review(76), hvor litteratursøgningen sluttede i 2008. Der er foretaget opfølgende litteratursøgning og identificeret yderligere 12 randomiserede kontrollerede forsøg (RCT).

De inkluderede studier undersøgte en blandet population af patienter med skizofreni. Det vurderes dog, at den undersøgte population overordnet stemmer godt overens med målgruppen for det fokuserede spørgsmål. Der blev både inkluderet studier, hvor patienten deltog i familieinterventionen, og studier, hvor familieinterventionen udelukkende henvendte sig til de pårørende. Denne information var dog ikke specifikt oplyst i alle inkluderede studier. Varigheden af interventionen i de inkluderede studier var mellem 1½ og 36 måneder. Familieintervention var i de inkluderede studier defineret som etablering af kontakt mellem behandlingssystemet og mindst én af patientens nærmeste pårørende (forstået som personer med en stærk emotionel tilknytning til patienten). Familiesessionerne i de inkluderede studier havde en specifik støttende, uddannende eller behandlende funktion og indeholdt mindst ét af følgende elementer: problemløsning/krisehåndtering eller intervention over for patienten.

Gennemgang af evidensen

For det ene kritiske outcome, klinisk tilbagefald ved afslutning af interventionen, var der en markant effekt af familieintervention. Således halveredes risikoen for tilbagefald sammenlignet med vanlig behandling (RR 0,55). For det andet kritiske outcome, belastning af familien ('family burden'), fandtes en tendens til reduktion af familieb belastningen med familieintervention. Resultatet var dog ikke statistisk signifikant. Interventionen havde en signifikant effekt på de øvrige vigtige outcomes fraset kriminalitet, som kun blev rapporteret i et enkelt studie.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Tilbagefald (Clinical relapse) Endt intervention (end of treatment) 9 Kritisk	Relative risiko 0.55 (CI 95% 0.47 - 0.65) Baseret på data fra 2,760 patienter i 34 studier. ¹ (Randomiserede studier)	377 per 1.000 208 per 1.000 Forskel: 170 færre per 1.000 (CI 95% 200 færre - 134 færre)	<p>Lav pga. risiko for bias og heterogene studier</p>	
Tilbagefald (Clinical relapse) Længste follow-up (longest Follow-up)	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.6 - 0.98) Baseret på data fra 634 patienter i 11 studier. ² (Randomiserede studier)	487 per 1.000 375 per 1.000 Forskel: 114 færre per 1.000	<p>Moderat pga. risiko for bias</p>	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig		(CI 95% 194 færre - 11 færre)		
Kriminalitet/ fængsling (Crimes (imprisonment) Længste follow-up (longest Follow-up)	Relative risiko 0.95 (CI 95% 0.22 - 4.14) Baseret på data fra 39 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	158 per 1.000 150 per 1.000 Forskel: 8 færre per 1.000 (CI 95% 123 færre - 496 flere)	Lav Risiko for bias og upræcist effektestimater	
6 Vigtig				
Familiebelastning (Family burden) Endt intervention (end of treatment)	Målt med: FBIS, SBAS, Family Burden) Lavere bedre Baseret på data fra: 386 patienter i 8 studier. ⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.56 lavere (CI 95% 1.13 lavere - 0.01 højere)	Lav pga. risiko for bias og heterogenitet mellem studierne	
9 Kritisk				
Indlæggelsesdage (inpatient days) Endt intervention (end of treatment)	Baseret på data fra: 533 patienter i 8 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 3.2 lavere (CI 95% 4.54 lavere - 1.86 lavere)	Moderat pga. risiko for bias	
6 Vigtig				
Pårørende tilfredshed (Carer satisfaction) Endt intervention (end of treatment)	Målt med: SSQ6, VSSS, modificeret Patient Satisfaction Questionnaire Højere bedre Baseret på data fra: 275 patienter i 4 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.34 højere (CI 95% 0.05 højere - 0.63 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
6 Vigtig				
Livskvalitet (QoL)				
Endt intervention (end of treatment)	Højere bedre Baseret på data fra: 263 patienter i 2 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.5 højere (CI 95% 0.25 højere - 0.75 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
6 Vigtig				

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Social funktion (Social functioning) Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: SFS, SLFS, SOFAS, SDSS, HoNOS Lavere bedre Baseret på data fra: 772 patienter i 10 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.42 lavere (CI 95% 0.7 lavere - 0.15 lavere)	Lav pga. risiko for bias og heterogenitet mellem studierne	
Familiebelastning (Family burden) Længste follow-up (longest Follow-up) 6 Vigtig				Vi fandt ingen studier, der opgjorde belastningen på familien

- Kulhara 2009, Hogarty 1997, Lv 2003, Bradley 2006, Buchkremer 1995, Merinder 1999, Ran 2003, Wang 2006, Fallon 1981, Zhang 2006 a, Carra 2007, Glynn 1992, Giron 2010, Leff 2001, Liu 2007, Xiong 1994, Guo 2007, Tarrier 1988, Barrowclough 2001, Chen 2005, Dai 2007, Linszen 1996, Leff 1982, Xiang 2005, Qui 2002, Luping 2007, Herz 2000, Li 2004, Zhang 2006 b, Goldstein 1978, Bressi 2008, Li 2005, Hogarty 1986, Dyck 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Carra 2007, Tan 2007, Bressi 2008, Garety 2008, Tarrier 1988, Merinder 1999, Leff 1982, Barrowclough 2001, Vaughan 1992, Buchkremer 1995, Fallon 1981. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Fallon 1981. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Chien 2004, Leff 2001, Koolae 2010, Giron 2010, Xiong 1994, Navidian 2012, Chien 2008, Bradley 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Garety 2008, Chien 2013a, Chien 2008, Chien 2004, Xiong 1994, Giron 2010, Chien 2013, Chien 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Kulhara 2009, Chien 2013, Chien 2010, Merinder 1999. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Shi 2000, Bradley 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [8] med inkluderede studier: Tan 2007, Wang 2006, Garety 2008, Leff 2001, Chien 2010, Chien 2013, Barrowclough 2001, Bradley 2006, Chien 2013a, Fernandez 1998. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4.2 - Neurokognitiv træning

Fokuseret spørgsmål 6

Hvad er effekten af neurokognitiv træning (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse?

Reduceret kognitivt funktionsniveau, absolut eller set i relation til patientens potentiale, er et anerkendt kernesymptom ved skizofreni. Det er således til stede ved sygdomsdebut, er ret stabilt igennem sygdomsforløbet og er uafhængigt af niveauet af psykotiske symptomer(124,125). Metaanalyser på området viser deficits inden for et bredt felt af neurokognitive domæner i størrelsesordenen 1-1,5 standardafvigelser under baggrundsbefolkningens niveau(126,127). Den kognitive funktionspåvirkning er stærkt associeret med prognose og fremtidigt funktionsniveau i forhold til arbejde, social formåen og boform. Aktuelt markedsførte antipsykotiske lægemidler har ingen eller ringe effekt på de kognitive funktionsbegrænsninger. På denne baggrund har der været ønske om at undersøge effekten af neurokognitive træningstiltag som tillæg til vanlig behandling i forhold til neurokognitiv og social funktion.

Ved neurokognitiv træning forstås målrettede psykologiske interventioner, der sigter mod at forbedre præstationen inden for ét eller flere af de etablerede neurokognitive domæner, for derigennem at opnå et bedre generelt funktionsniveau.

Svag anbefaling

Overvej at anvende neurokognitiv træning hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Det er arbejdsgruppens vurdering, at den form for neurokognitiv træning, der kendes som kompensatorisk træning ('scaffolding'), vil have størst klinisk relevans for den aktuelle patientpopulation frem for interventioner, der er mere snævert fokuserede på optræning af neurokognitive færdigheder ('drill and practice') typisk via computertræning.?

De undersøgte behandlingsmetoder er foruden forskningspraksis også udviklet til brug i klinisk praksis. For de kompensatoriske træningsstrategier findes implementerbare manualer internationalt, og en sådan forventes at være tilgængelig på dansk inden for få år.

Se sammenfatningen for flere detaljer om de inkluderede studier og de inkluderede interventioner.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der var ikke effekt af neurokognitiv træning på det globale kognitionsmål, men interventionen forbedrede patienternes arbejdshukommelse og verbale indlæring. Herudover medførte interventionen en vis forbedring af det sociale funktionsniveau, som vedvarede ved længste opfølgning (4-6 måneder efter afsluttet intervention). Der er ikke påvist skadelige effekter af interventionen.

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen var samlet set lav

Lav

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det vurderes, at de fleste patienter vil have præference for interventionen. Dette understøttes af et relativt lille frafald blandt deltagerne i de inkluderede studier.

Rationale

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på den moderate effekt på specifikke neurokognitive domæner som arbejdshukommelse og verbal indlæring samt en forbedring af det sociale funktionsniveau, hvor effektstørrelsen dog var mere beskedent. Anbefalingen er svag på grund af den manglende effekt på det kritiske outcome og evidens af lav kvalitet.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og betydelig funktionsnedsættelse (defineret som funktionsnedsættelse, der markant påvirker ét eller flere vigtige aktivitetsområder (ADL))

Intervention: Neurokognitiv træning

Sammenligning: Vanlig behandling

Sammenfatning

Evidensgrundlaget er en systematisk oversigtsartikel(128) og seneste NICE guideline (129). Der er foretaget opfølgende litteratursøgning og identificeret yderligere 16 relevante randomiserede kliniske forsøg (RCT).

Sammenholdt med tidligere publicerede metaanalyser(128) var det grundet den definerede patientpopulation og sammenligningsintervention (passiv kontrolgruppe) kun muligt at inkludere et mindre antal studier. Endvidere indeholdt ikke alle studier oplysninger om alle de på forhånd definerede outcomes. Evidensen for de kritiske outcomes er således baseret på 2 studier. Studier med aktiv kontrolgruppe og studier, der udelukkende fokuserer på patienter med første-episode skizofreni, er ekskluderede, da det blev vurderet, at patienterne i disse studier ikke opfyldte kriterier for betydelig funktionsnedsættelse. Arbejdsgruppen har således vurderet, at den undersøgte population stemmer godt overens med den definerede population. Der er både inkluderet studier af egentlig neurokognitiv træning (cognitive remediation), som typisk er computerbaseret, og studier, der fokuserer på kompensatorisk kognitiv træning.

Gennemgang af evidensen

Der var ikke statistisk signifikant effekt af neurokognitiv træning (forstået som primært computerbaseret træning) på det kritiske outcome, global kognitionsscore, hvor kvaliteten af evidensen var lav. Ved afslutning af behandlingen var der en moderat effekt på social funktionsevne (effektstørrelse 0,56), en moderat effekt på arbejdshukommelse (effektstørrelse 0,66) og en mindre effekt på verbal indlæring (effektstørrelse 0,23). Der var ikke effekt af interventionen på verbal hukommelse, symptomscore og livskvalitet.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Global cognition score¹ Endt intervention (end of treatment)</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Højere bedre Baseret på data fra: 118 patienter i 2 studier.² (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.28 flere (CI 95% 0.7 færre - 0.13 flere)</p>	<p>Lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimater</p>	
<p>Sengedage (inpatientdays)</p> <p>6 Vigtig</p>				<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde sengedage</p>
<p>Social funktion(social functioning)³ Endt intervention (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: LSP, SBS, SFS, SSSI, WHODAS, SoFAS Højere bedre Baseret på data fra: 479 patienter i 6 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.56 flere (CI 95% 0.16 flere - 0.96 flere)</p>	<p>Lav pga. risiko for bias, upræcist effektestimater og heterogenitet mellem studierne</p>	
<p>Social funktion(social functioning)⁴ Længste follow-up (Longest Follow-up)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: LSP, SBS, SFS, SoFAS Højere bedre Baseret på data fra: 261 patienter i 4 studier.⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.26 højere (CI 95% 0.01 højere - 0.51 højere)</p>	<p>Lav Pga. risiko for bias og upræcist effektestimater</p>	
<p>Arbejdshukommelse (workingmemory)⁶ Endt intervention (end of treatment)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Målt med: ANS, ACT, BACS, WAIS, WAIS II, WAIS III, WAIS-R Højere bedre Baseret på data fra: 574 patienter i 9 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.66 højere (CI 95% 0.27 højere - 1.04 højere)</p>	<p>Lav pga. risiko for bias og heterogenitet mellem studierne⁷</p>	
<p>Verbal indlæring og hukommelsesamlet (Verbal learning and collected memory)⁸ Endt intervention (end of treatment)</p>	<p>Målt med: verballearning and memory, total; HVLT, RAVLT Højere bedre Baseret på data fra: 97 patienter i 2 studier.⁹ (Randomiserede</p>	<p>Forskel: SMD 0.5 lavere (CI 95% 2.37 højere - 1.37 højere)</p>	<p>Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet</p>	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	studier)			
Verbal indlæring(verbal learning) ¹⁰ Endt intervention (end of treatment)	Målt med: RAVLT, CVLT,WLM, WMS- ST,HVLT Højere bedre Baseret på data fra: 330 patienter i 6 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.23 højere (CI 95% 0.09 lavere - 0.5 højere)	Meget lav pga. risiko for bias, studieheterogenitet og upræcist effektestimater	
6 Vigtig				
Verbal hukommelse(verbal memory) ¹² Endt intervention (end of treatment)	Målt med: CVLT, HVLT,RAVLT, Cognistat,Groebe DfR16,BACS, WMS- LT,HVLT-R Højere bedre Baseret på data fra: 578 patienter i 10 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.34 højere (CI 95% 0.04 lavere - 0.71 højere)	Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet	
6 Vigtig				
Symptomer (symptoms) ¹⁴ Endt intervention (end of treatment)	Målt med: PANSS, BPRS Højere bedre Baseret på data fra: 367 patienter i 6 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.12 lavere (CI 95% 0.32 lavere - 0.08 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
6 Vigtig				
Livskvalitet (qualityof life) ¹⁶ Endt intervention (end of treatment)	Målt med: QOLI,OLS, SQoL Højere bedre Baseret på data fra: 257 patienter i 4 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.85 højere (CI 95% 0.34 lavere - 2.03 højere)	Meget lav pga. risiko for bias, studieheterogenitet og upræcist effektestimater	
6 Vigtig				

1. Z score, final score
2. Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Lindenmayer 2008, Gharaeipour 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. LSP, SBS, SFS, SSSI, WHODAS, SOFAS)
4. LSP, SBS, SFS, SoFAS
5. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. ANS, ACT, BACS, WAIS, WAIS II, WAIS III, WAIS-R
7. **Risiko for bias: Alvorligt.** Risiko for selektionsbias, performance bias og attrition bias . **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Betydelig heterogenitet mellem studierne. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig.** **Upræcist effekttestimat: Ingen betydelig.** **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
8. verbal learning and memory, total; HVL, RAVLT
9. Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Tan 2013, Rass 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. RAVLT, CVLT, WLM, WMS-ST, HVL
11. Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Gharaeipour 2012, Garrido 2013, Twamley 2008, Lindenmayer 2008, Farreny 2012, d'Amato 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. CVLT, HVL, RAVLT, Cognistat, Groebe DfR16, BACS, WMS-LT, HVL-R
13. Systematisk oversigtsartikel [10] med inkluderede studier: Poletti 2010, Man 2012, Tan 2013, Garrido 2013, Lindenmayer 2008, Farreny 2012, Twamley 2008, Rass 2012, Gharaeipour 2012, Royer 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. PANSS, BPRS
15. Sanchez 2014, Farreny 2012, Dickinson 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. QOLI, OLS, SQoL
17. . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4.3 - Socialkognitiv træning

Fokuseret spørgsmål 7

Hvad er effekten af socialkognitiv træning (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse?

Social kognition er ét af de etablerede domæner inden for kognitionsforskning i forbindelse med skizofreni, og inden for de senere år er der kommet en større opmærksomhed på betydningen af deficits og vanskeligheder i forbindelse med de socialkognitive færdigheder. Det drejer sig om områder som theory of mind (dvs. evnen til at forstå og sætte sig ind i andres intentioner, dispositioner og tankesæt), social perception (dvs. situationsforståelse, sociale spilleregler og forståelse af den sociale kontekst, herunder forståelse af ironi, sarkasme og humor), social viden (herunder "opskrifter" på passende adfærd i forskellige dagligdags sociale interaktioner), emotionsforståelse (herunder også håndtering af egne og andres følelser) samt fejltilskrivelser (systematiske fejlslutninger).

Dysfunktion på det socialkognitive område er et kernesymptom ved skizofreni og har sammen med øvrige kognitive deficits stor betydning for fremtidig funktionsevne. De aktuelt markedsførte antipsykotiske lægemidler har generelt en meget begrænset effekt på de kognitive deficits ved skizofreni. Den socialkognitive træning retter sig direkte mod træning af deficits og vanskeligheder inden for de beskrevne områder. Som for neurokognitiv træning er formålet at opnå et bedre generelt funktionsniveau gennem træning af funktionen inden for disse specifikke socialkognitive domæner. Dette fokuserede spørgsmål undersøger effekten af socialkognitiv træning for den aktuelle målgruppe, patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse i forbindelse hermed, sammenlignet med standardbehandling.

Social kognition refererer til mentale funktioner, som muliggør social interaktion, og omfatter perception og fortolkning af andres intentioner og adfærd samt at generere passende reaktioner herpå(150).

Svag anbefaling

Overvej at anvende socialkognitiv træning hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Udtrykket socialkognitiv træning anvendes her som samlebetegnelse for social færdighedstræning og nyere former for socialkognitiv træning. I praksis vil det specifikke valg af indhold i den socialkognitive træning skulle tilpasses individuelt i forhold til den enkelte patients behov og forudsætninger.

De undersøgte behandlingsmetoder er ud over forskningsbrug også udviklet til brug i klinisk praksis. Der findes tilgængelige danske manualer, der er særligt egnede til intervention i forhold til socialkognitive deficits hos patienter med skizofreni afhængigt af, om symptombilledet er domineret af psykotiske eller negative symptomer.

Se sammenfatningen for flere detaljer om de inkluderede studier og de inkluderede interventioner.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der var en betydelig effekt af socialkognitiv træning på emotionsforståelse og -håndtering (emotion processing) både ved interventionens afslutning og efter længere tids opfølgning samt en moderat effekt på socialt funktionsniveau ved længste opfølgning. Behandlingen havde ikke statistisk signifikant effekt på theory of mind, der var defineret som kritisk outcome. Der vurderes ikke at være nogen skadelige effekter af interventionen.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen var samlet set lav

Patientpræferencer

Det vurderes, at de fleste patienter vil være interesserede i at modtage socialkognitiv træning.

Andre overvejelser

Intet beskrevet

Rationale

Der var en tydelig effekt af socialkognitiv træning på 'emotion processing' og social funktion, men ikke på 'theory of mind'. Sammenholdt med fraværet af skadelige effekter og en forventet positiv patientpræference konkluderer arbejdsgruppen, at der skal gives en svag anbefaling for interventionen.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og betydelig funktionsnedsættelse (defineret som funktionsnedsættelse, der markant påvirker ét eller flere vigtige aktivitetsområder (ADL))
- Intervention:** Socialkognitiv træning
- Sammenligning:** Vanlig behandling

Sammenfatning

Evidensgrundlaget består af seneste NICE guideline(129) og en nyere metaanalyse (151). Der er foretaget opdateret litteratursøgning med inklusion af yderligere 7 relevante randomiserede kontrollerede forsøg (RCT). Ikke alle studierne rapporterede alle de på forhånd fastlagte outcomes.

De inkluderede studier undersøger en blandet gruppe af patienter med skizofreni, idet nogle studier kun har skizofreni som inklusionskriterium, enkelte studier har krav til klinisk stabilitet forud for inklusion, og flere studier har krav om stabil medicinering forud for inklusion. Det vurderes dog, at den undersøgte population overordnet matcher den definerede population. Alle studier, der sammenligner med én eller anden form for aktiv kontrolgruppe, blev ekskluderet. For de inkluderede studier er interventionsvarigheden 6-52 uger med et gennemsnit på 16 uger. Interventionen i de inkluderede studier var karakteriseret ved at være en struktureret psykosocial intervention (individuelt eller i gruppe), som tilsigter at forbedre evnen til social interaktion samt at reducere ubehaget herved. Træningen er meget praksisorienteret, bestående af rollespil, analyse af filmklip, der eksemplificerer komplekse sociale interaktioner, samt hjemmearbejde, hvor man træner de interpersonelle færdigheder, som man har fået psykoedukation om.

Gennemgang af evidensen

Interventionen havde ingen effekt på det ene kritiske, outcome theory of mind. Interventionen forbedrede dog det andet kritiske outcome, emotion processing, markant ved afslutning af interventionen (effektstørrelse 0,81). Der blev fundet en betydelig effekt på emotion processing ved længste opfølgning. Dette var dog baseret på kun 1 enkelt studie. Kvaliteten af evidensen var samlet set lav. Herudover forbedrede interventionen den sociale funktion ved længste opfølgning, som var 4-6 måneder efter afsluttet intervention, i moderat grad, mens der ikke var effekt af interventionen på socialt funktionsniveau målt lige efter afslutning af behandlingen.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Tilbagefald (Relapse)	Relative risiko 0.75 (CI 95% 0.45 - 1.24) Baseret på data fra	259 per 1.000	194 per 1.000	Lav pga. risiko for bias og upræcist

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	238 patienter i 3 studier. ¹ (Randomiserede studier)	Forskel: 65 færre per 1.000 (CI 95% 142 færre - 62 flere)	effektestimat	Vi fandt ingen studier, der opgjorde symptomatisk remission
Symptomatisk remission (Symptomatic remission)				
6 Vigtig				
'Theory of mind' ² Endt intervention (end of treatment)	Målt med: PST, Hintingtask, Attribution of intentions Højere bedre Baseret på data fra: 126 patienter i 3 studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.29 lavere (CI 95% 0.4 lavere - 0.98 højere)	Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet	
9 Kritisk				
'Theory of mind' ⁴ Længste follow-up - min. 4-6 måneder (Longest follow-up - min. 4-6 months)	Målt med: Eyes task, Hintingtask Højere bedre Baseret på data fra: 99 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.45 lavere (CI 95% 0.67 lavere - 1.57 højere)	Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet	
6 Vigtig				
Emotion processing/ emotion perception, end of treatment Endt intervention (end of treatment)	Højere bedre Baseret på data fra: 178 patienter i 5 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.81 højere (CI 95% 0.5 højere - 1.12 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
9 Kritisk				
Emotion processing/ Emotion perception ⁷ Længste follow-up (Longest FU)	Målt med: FEIT Højere bedre Baseret på data fra: 39 patienter i 1 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 2.65 højere (CI 95% 0.78 højere - 4.52 højere)	Lav pga. risiko for bias og heterogent, lille sample size	
6 Vigtig				

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Social funktion (Social function) Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: SFS, VSS, GSFS, PSP Højere bedre Baseret på data fra: 178 patienter i 4 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.02 højere (CI 95% 0.27 lavere - 0.32 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
Social funktion (Social function) Længste follow-up - min.4-6 måneder (Longest FU - min. 4-6 months) 6 Vigtig	Målt med: SFS, VSS, GSFS, PSP Højere bedre Baseret på data fra: 200 patienter i 4 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.54 flere (CI 95% 1.04 flere - 0.04 flere)	Moderat pga. risiko for bias	
Social perception (Social perception) ¹¹ Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: EPS, TASIT Baseret på data fra: 77 patienter i 2 studier. ¹² (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.06 højere (CI 95% 0.51 lavere - 0.38 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
Symptomer (Symptoms) ¹³ Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: PANSS, BPRS Lavere bedre Baseret på data fra: 266 patienter i 6 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.08 lavere (CI 95% 0.39 lavere - 0.22 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
Livskvalitet (QoL) ¹⁵ Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: QoLSocial Scale,WHOQoL Social,SF-36 Mental Health, QLSWellbeing Højere bedre Baseret på data fra: 204 patienter i 5 studier. ¹⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.49 højere (CI 95% 0.01 lavere - 0.98 højere)	Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet	
Indlæggelsesdage (Inpatient days)				Vi fandt ingen studier, der opgjorde indlæggelsesdage

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig				

1. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Bellack 1984, Granholm 2005, Valencia 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. PST, Hinting task, Attribution of intentions
3. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Kayser 2006, Bechi 2012, Roberts 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. Eyes task, Hinting task
5. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Wang 2013, Roberts 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Choi 2006, Sachs 2012, Habel 2010, Bechi 2012, Wölwer 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. FEIT
8. Systematisk oversigtsartikel [12] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Lak 2010, Rus Calafell 2013, Roberts 2014, GilSanz 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Roberts 2014, Wang 2013, Rus Calafell 2013, Lak 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. EPS, TASIT
12. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Roberts 2014, GilSanz 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. PANSS, BPRS
14. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Kayser 2006, Roberts 2014, Lak 2010, GilSanz 2009, Daniels 1998, Granholm 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. QoL Social Scale, WHOQoL Social, SF-36 Mental Health, QLS Wellbeing
16. Systematisk oversigtsartikel [12] med inkluderede studier: Roberts 2014, Patterson 2003, Sachs 2012, Rus Calafell 2013, Daniels 1998. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4.4 - Kognitiv adfærdsterapi

Fokuseret spørgsmål 8

Hvad er effekten af kognitiv adfærdsterapi (Cognitive Behavioral herapy - CBT) (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni med betydelig funktionsnedsættelse?

Hos patienter, der responderer på den antipsykotiske behandling, vil man hos nogle se fuld remission af symptomerne. Hos de fleste patienter vil der dog være tale om en ufuldstændig lindring af de psykotiske symptomer. Der vil således også hos de responderende patienter være et stort behov for supplerende behandling, og det er i denne kontekst, at CBT rettet mod de psykotiske symptomer er et relevant behandlingstilbud at undersøge effekten af.

Negative symptomer er et vigtigt symptomdomæne ved skizofreni og omfatter bl.a.

apati, initiativløshed, anhedoni (manglende evne til at føle glæde og lyst), sprogfattigdom, emotionel og social tilbagetrækning, isolation og selvforsømmelse. Imidlertid har kun få antipsykotiske lægemidler dokumenteret effekt på vedvarende negative symptomer, hvorfor der har været et fokus på udvikling af psykologiske og/eller adfærdsmæssige metoder, der kan lindre graden af de negative symptomer.

I klinisk praksis vil et kognitivt adfærdsterapeutisk behandlingsforløb fastlægges ud fra den enkelte patients symptomer og behov. I dette fokuserede spørgsmål ses der derfor på en effekt af CBT på henholdsvis psykotiske og negative symptomer.

Svag anbefaling

Overvej at anvende kognitiv adfærdsterapi til patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse på baggrund af vedvarende psykotiske og/eller negative symptomer.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

De praktiske aspekter af den anbefalede intervention omfatter bl.a., at terapeuterne har en formel uddannelse i CBT.

Se sammenfatningen for flere detaljer om de inkluderede studier og de inkluderede interventioner.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der blev påvist en beskedent effekt af CBT på både psykotiske og negative symptomer ved behandlingens ophør, men ikke efter min. 4-6 måneders opfølgning. Der er ikke nogen kendte skadelige effekter af behandlingen. Negative symptomer var et sekundært outcome i næsten alle de inkluderede studier, dvs. interventionen var ikke specifikt målrettet de negative symptomer. Effektstørrelsen kan således ikke umiddelbart betragtes som værende repræsentativ for interventioner, der specifikt er målrettet negative symptomer.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen var samlet set moderat

Patientpræferencer

Der vurderes at være en patientpræference for interventionen, idet de fleste patienter vil være interesserede i at modtage psykoterapeutisk behandling.

Rationale

Effektstørrelsen af CBT på psykotiske symptomer og negative symptomer var begrænset og levede ikke til fulde op til det foruddefinerede niveau for klinisk respons, og der kunne ikke sikkert påvises vedvarende effekter efter ophør af behandlingen. Effekten vurderes alligevel at have en vis klinisk relevans. I formuleringen af anbefalingen er der således lagt vægt på, at der er tale om en patientgruppe, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af andre behandlingstiltag på psykotiske og/eller negative symptomer, sammenholdt med, at der ikke kunne påvises skadelige effekter af CBT. På baggrund af dette og evidens af moderat kvalitet gives en svag anbefaling for CBT.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og mangelfuldt respons på antipsykotisk behandling i relevant dosering og varighed
- Intervention:** Kognitiv adfærdsterapi (CBT) af minimum 4 måneders varighed/ min 10 sessioner planlagt, og hvor terapeuterne har formel uddannelse
- Sammenligning:** Vanlig behandling, dvs. fortsat antipsykotisk behandling uden tillæg af CBT

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for dette fokuserede spørgsmål består af i alt 17 randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) inkluderende over 500 patienter i hver gruppe. De fleste af studierne er identificeret fra seneste NICE guideline(129) og en nyligt publiceret metaanalyse(169). Der er foretaget opdateret søgning efter primærlitteratur og herved identificeret 2 af de inkluderede RCT'er.

Den anvendte evidens vurderes at dække i hvert fald en del af den definerede patientpopulation, idet der i de fleste af de inkluderede studier krævedes en betydelig grad af symptomer for at blive inkluderet.

CBT-interventionen i de inkluderede studier var af varierende omfang. Det drejede sig typisk om 12-24 sessioner fordelt på ugentlige sessioner i løbet af studieperioden. Der blev kun inkluderet studier med en varighed på minimum 4 uger eller med minimum 10 planlagte sessioner, og hvor terapeuterne havde en formel uddannelse.

Vanlig behandling (hvor det var beskrevet) omfattede typisk kontakt til et ambulante psykiatriske behandlingstilbud, ligesom studier med 'befriending' som kontrolgruppe også blev inkluderet. 'Befriending' er en intervention, hvor patienten har samme grad/omfang af kontakt med en terapeut, men hvorsamtalerne drejer sig om neutrale emner og indeholder ingen form for systematisk omtale af symptomer eller problemløsning.

Gennemgang af evidens

For det kritiske outcome, lindring af psykotiske symptomer målt på hhv. PANSS, SAPS eller BPRS, består evidensgrundlaget af 14 RCT'er. Metaanalysen viste en statistisk signifikant effekt af CBT på 0,34 standardafvigelse svarende til en lille effektstørrelse, som ikke lever op til det på forhånd definerede niveau for klinisk respons. Kvaliteten af evidensen for dette outcome er moderat. I de fleste af studierne var bedømmelsen af outcomes blinde (blinding of outcome assessment), mens manglende blinding af deltagere og terapeuter, hvilket ikke er muligt at gennemføre i praksis, uvægerligt vil være behæftet med risiko for bias.

For det kritiske outcome, lindring af negative symptomer målt på hhv. PANSS, SANS eller BPRS, består evidensgrundlaget af 17 RCT'er. Metaanalysen viste en statistisk signifikant effekt af CBT på 0,32 standardafvigelse, svarende til en lille effektstørrelse. Resultatet vurderes skævvredet af, at de fleste af de inkluderede studier fokuserede på interventioner i forhold til de psykotiske symptomer, dvs. hvor psykotiske symptomer var det primære outcome. I disse studier kunne den observerede reduktion af negative symptomer være sekundært til lindringen af de psykotiske symptomer, hvorfor der er brug for yderligere studier med primært fokus

på de negative symptomer. Kvaliteten af evidensen for dette outcome er moderat.

Effekten på psykotiske og negative symptomer kunne ikke påvises ved længste opfølgning (minimum 4-6 måneder efter afsluttet intervention). Det skyldes muligvis et statistisk styrkeproblem, da færre studier rapporterede dette outcome. For de øvrige outcomes kunne der ikke påvises nogen forskel mellem CBT og vanlig behandling.

Den tilgrundliggende evidens dækker en delmængde af den definerede population, idet effekten af CBT hos patienter, der er for dårlige eller ustabilt fungerende til at kunne indgå i randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), i sagens natur er vanskelig at dokumentere. Der er imidlertid ikke grund til at antage, at effekten hos disse patienter er væsentligt forskellig fra den undersøgte, såfremt patientens medvirken til behandlingen kan opnås.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Tilbagefald (Relapse) Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.48 - 1.32) Baseret på data fra 363 patienter i 4 studier. ¹ (Randomiserede studier)	213 171 per 1.000 per 1.000 Forskel: 43 færre per 1.000 (CI 95% 111 færre - 68 flere)	Lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimat	
Social funktion(social functioning) ² Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	Målt med: SOFAS, Social ProvisionScale, SFS,GAS, GAF Højere bedre Baseret på data fra: 575 patienter i 8 studier. ³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.07 lavere (CI 95% 0.23 lavere - 0.1 højere)	Moderat pga. risiko for bias	
Forpintthed (Distress) ⁴ 6 Vigtig	Målt med: PSYRATS Lavere bedre Baseret på data fra: 202 patienter i 6 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.22 lavere (CI 95% 1.28 lavere - 0.84 højere)	Lav pga. risiko for bias, studieheterogenitet og upræcise effektestimater	
Livskvalitet (quality of life) Endt intervention (end of treatment)	Højere bedre	Forskel: SMD 0.03	Lav pga. risiko for bias	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	Baseret på data fra: 297 patienter i 4 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	lavere (CI 95% 0.32 lavere - 0.38 højere)	og upræcist effektestimater	
Indlæggelsesdage (inpatientdays) Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 425 patienter i 4 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 10.64 lavere (CI 95% 32.14 lavere - 10.86 højere)	Lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimater	
Psykotiskesyntomer(psychoticsymptoms) ⁸ Endt intervention (end of treatment) 9 Kritisk	Målt med: PANSS positive,SAPS, BPRS Lavere bedre Baseret på data fra: 1,078 patienter i 15 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.34 lavere (CI 95% 0.58 lavere - 0.1 lavere)	Moderat pga. risiko for bias	
Negativesymptomer(negativesymptoms) ¹⁰ Endt intervention (end of treatment) 9 Kritisk	Målt med: PANSS negative,SANS, BPRSnegative, BRIANS Lavere bedre Baseret på data fra: 1,214 patienter i 18 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.32 lavere (CI 95% 0.59 lavere - 0.04 lavere)	Moderat pga. risiko for bias	
Psykotiske symptomer(psychotic symptoms) ¹² Min. 4-6 måneders follow-up (minimum 4-6 months follow-up) 6 Vigtig	Målt med: PANSS positive,SAPS, BPRS positive Lavere bedre Baseret på data fra: 892 patienter i 10 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.09 lavere (CI 95% 0.38 lavere - 0.19 højere)	Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Negative symptomer(negative symptoms) ¹⁴ Min. 4-6 måneder (minimum 4-6months follow-up) 6 Vigtig	Målt med: PANSS negative,SANS, BPRS negative, BRIANS Lavere bedre Baseret på data fra: 1,011 patienter i 12 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.08 lavere (CI 95% 0.3 lavere - 0.13 højere)	Meget lav pga. risiko for bias, studieheterogenitet og upræcist effektestimater	

- Systematisk oversigtsartikel [14] med inkluderede studier: Gumley 2003, Tarrier 1999, Kuipers 1997, Barrowclough 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- SOFAS, Social Provision Scale, SFS, GAS, GAF
- Systematisk oversigtsartikel [14] med inkluderede studier: Startup 2004, Durham 2003, Lecomte 2008, Barrowclough 2006, Edwards 2011, Garety 2008, Grant 2012, Shawyer 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- PSYRATS
- Systematisk oversigtsartikel [14] med inkluderede studier: Tarrier 2014, Shawyer 2012, Trower 2004, Durham 2003, Pinninti 2010, Garety 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [14] med inkluderede studier: Shawyer 2012, Edwards 2011, vanderGaag 2011, Daniels 1998. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [14] med inkluderede studier: Barrowclough 2006, Jolley 2003, Farhall 2009, Garety 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- PANSS positive, SAPS, BPRS
- Systematisk oversigtsartikel [14] med inkluderede studier: Startup 2004, Gumley 2003, Barrowclough 2006, Lecomte 2008, Rector 2003, Lewis 2002, Edwards 2011, Shawyer 2012, Garety 2008, Farhall 2009, Grant 2012, Tarrier 2014, Leclerc 2000, Tarrier 1999. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- PANSS negative, SANS, BPRS negative, BRIANS
- Systematisk oversigtsartikel [14] med inkluderede studier: Lecomte 2008, Farhall 2009, Rathod 2013, Garety 2008, Shawyer 2012, Krakvik 2013, Tarrier 2014, Grant 2012, Edwards 2011, Daniels 1998, Tarrier 1999, Sensky 2000, Leclerc 2000, Startup 2004, Barrowclough 2006, Rector 2003, Gumley 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- PANSS positive, SAPS, BPRS positive
- Systematisk oversigtsartikel [14] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- PANSS negative, SANS, BPRS negative, BRIANS
- Systematisk oversigtsartikel [14] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

5 - Misbrug og mangelfuld behandlingstilknytning

5.1 - Kognitiv adfærdsterapi og Motivational Interviewing ved misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer

Fokuseret spørgsmål 9

Hvad er effekten af kombinationen af kognitiv adfærdsterapi (Cognitive Behavioral Therapy - CBT) og Motivational Interviewing (MI) (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni, der har et misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer?

Misbrug er mere udbredt blandt patienter med skizofreni end hos baggrundsbefolkningen (198). I Danmark er cannabis blandt de mest benyttede stoffer hos patienter med skizofreni, der har et misbrug. Årsagerne til dette er ikke fuldt afklarede, men en fælles genetisk sårbarhed for udvikling af både skizofreni og misbrug har været fremført, ligesom hypoteser om en form for selvmedicinering af pinefulde negative og/eller psykotiske symptomer har været overvejet. Dertil kommer, at det er overvejende sandsynligt, at et stort cannabisforbrug kan forårsage langvarige psykotiske tilstande, der ikke kan skelnes fra skizofreni(199). Undertiden er cannabismisbrug ledsaget af anden form for misbrug, herunder centralstimulerende stoffer, hvilket der skal tages højde for i planlægningen af behandlingen.

Et samtidigt misbrug er et omfattende problem, idet det svækker effektiviteten af både farmakologisk behandling og psykosociale samt psykoterapeutiske interventioner og er associeret med psykotisk tilbagefald og genindlæggelse. Indenfor CBT er der udviklet en gren specielt rettet mod de dysfunktionelle tanker og adfærd, der knytter sig til misbrug. Der har derfor været et ønske om at undersøge effekten af sådanne tiltag i kombination med interventionen MI over for gruppen af patienter med skizofreni og misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer.

MI er en samtaleteknik, hvor der systematisk over et længere samtaleforløb arbejdes med at udvinde, fastholde og understøtte patientens egen motivation for forandring. MI kaldes på dansk 'den motiverende samtale'. Den danske betegnelse kan, noget misvisende, give indtryk af, at der kun er tale om en enkelt samtale.

Kombinationen af CBT/ MI er valgt, da en kombination af metoder vurderes nødvendigt til patientgruppen. CBT og MI er de to metoder med størst potentiale isoleret set og derfor den kombination af metoder, som det vurderes vigtigst at få afdækket evidensen for.

Svag anbefaling

Overvej at anvende kombinationen af kognitiv adfærdsterapi (CBT) og Motivational Interviewing (MI) hos patienter med skizofreni, der har et misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Der er ikke fundet forskel i effekt mellem CBT/MI og vanlig behandling for målgruppen men CBT og MI er hver for sig virksomme ved generel misbrugsbehandling.

Patienter, der ikke umiddelbart kan motiveres til at medvirke i en fokuseret indsats for at mindske deres misbrug, kan tilbydes andre tiltag som 'harm reduction', dvs. praktiske foranstaltninger, råd eller vejledning, der kan minimere skadesomfanget ved det aktuelle misbrug. Herudover er det en praktisk erfaring, at disse patienter kræver langvarige og vedholdende indsatser, hvilket især gælder, hvis støtte og opbakning fra det sociale netværk er sparsom eller helt manglende.

Praktiske Oplysninger

Patienter, der ikke umiddelbart kan motiveres til at medvirke i en fokuseret indsats for at mindske deres misbrug, kan tilbydes andre tiltag som 'harm reduction', dvs. praktiske foranstaltninger, råd eller vejledning, der kan minimere skadesomfanget ved det aktuelle misbrug. Herudover er det en praktisk erfaring, at disse patienter kræver langvarige og vedholdende indsatser, hvilket især gælder, hvis støtte og opbakning fra det sociale netværk er sparsom eller helt manglende.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Der kunne ikke påvises hverken gavnlige eller skadelige effekter af den undersøgte intervention (CBT/MI) i forhold til vanlig behandling. Interventionen er dog stadig meget sparsomt undersøgt, hvorfor den i yderligere undersøgelser eller i kombination med andre behandlingsmodaliteter måske vil vise sig at have en effekt. Det kan derfor hverken be- eller afkræftes, at der kan være en potentiel gavnlig effekt af interventionen. Patienter med psykose og misbrug udgør en meget vanskelig målgruppe, hvor det vil være vanskeligt at påvise en effekt i så lille et evidensgrundlag som det aktuelle. Specifikt hos denne komplekse patientgruppe er der et teoretisk rationale for at kombinere flere forskellige interventionsformer. Samtidig er CBT og MI hver for sig virksomme interventioner ved misbrugsbehandling generelt, især hvor der sammenlignes med ingen misbrugsbehandling (209,210).

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav.

Patientpræferencer

Arbejdsgruppen vurderer, at de fleste patienter vil være interesserede i at modtage yderligere hjælp med henblik på at reducere deres misbrug.

Andre overvejelser

CBT/MI-interventionerne i evidensgrundlaget var relativt kortvarige, og det kan ikke udelukkes, at en længerevarende indsats og/eller hyppigere boostersessioner kunne potentielt øge effekten af interventionen.

Rationale

I den undersøgte patientpopulation var der ikke effekt af CBT/MI på de to kritiske outcomes, misbrug af henholdsvis cannabis og centralstimulerende stoffer, og der blev ikke påvist skadelige effekter. I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på, at CBT og MI som isolerede interventioner har effekt i forhold til at reducere misbrug af cannabis og centralstimulerende stoffer ved misbrugsbehandling generelt, og at de fleste patienter forventes at ville modtage CBT eller MI.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med skizofreni og komorbidity misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer
Intervention: Kognitiv adfærdsterapi (CBT) sammen med Motivational Interviewing (MI)
Sammenligning: Vanlig behandling

Sammenfatning

Evidensgrundlaget er et nyligt Cochrane review(200) med afslutning af litteratursøgning i 2012. Der er ved den opfølgende litteratursøgning ikke fundet yderligere relevante randomiserede kontrollerede forsøg (RCT).

Metaanalysen inkluderer i alt 7 RCT'er om interventionen CBT/MI sammenlignet med vanlig behandling. De kritiske outcomes blev dog besvaret ud fra henholdsvis 1 og 2 små studier, således et spinkelt evidensgrundlag. Patientpopulationerne i de inkluderede studier vurderes at være i overensstemmelse med den definerede patientpopulation i dette fokuserede spørgsmål. Omfanget af interventionen i de to inkluderede studier var 1 ugentlig CBT/MI gruppesession om ugen i hhv. 10 og 12 uger, hvilket i det ene studie blev der fulgt op af en booster session efter yderligere 6 uger.

Gennemgang af evidensen

For de to kritiske outcomes, brug af hhv. cannabis og centralstimulerende stoffer ved afslutning af interventionen, blev der ikke fundet nogen forskel mellem

CBT/MI og vanlig behandling. Vanlig behandling inkluderede i studierne kontakt med et tværfagligt behandlingsteam. Kvaliteten af evidensen for de to kritiske outcomes blev vurderet som hhv. moderat og meget lav. For de øvrige outcomes var der heller ikke dokumentation for en forskel mellem behandlingsgrupperne.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Tilbagefald (Relapse, mental state) 9 måneders follow op (9 months follow-up) 6 Vigtig	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.21 - 1.17) Baseret på data fra 36 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	556 per 1.000 278 per 1.000 Forskel: 278 færre per 1.000 (CI 95% 437 færre - 96 flere)	Lav pga. lille sample size med upræcist effektestimater	
Mortalitet, (mortality) 12 måneders follow op (12 months follow-up) 6 Vigtig	Relative risiko 0.72 (CI 95% 0.22 - 2.41) Baseret på data fra 493 patienter i 3 studier. ² (Randomiserede studier)	31 per 1.000 22 per 1.000 Forskel: 9 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre - 46 flere)	Moderat pga. risiko for attrition bias og upræcist effektestimater	
Kriminalitet - Antallet af arrestationer (Crimes) 6 måneders follow op (6 months follow-up) 6 Vigtig	Odds ratio 0.42 (CI 95% 0.16 - 1.11) Baseret på data fra 110 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	265 per 1.000 132 per 1.000 Forskel: 134 færre per 1.000 (CI 95% 212 færre - 21 flere)	Lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimater	
Cannabis misbrug (Cannabis use) ⁴ Endt intervention (end of treatment) 9 Kritisk	Målt med: målt som hhv. frekvens/måned ogvha. OTI-skala Lavere bedre Baseret på data fra: 127 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.06 lavere (CI 95% 0.42 lavere - 0.29 højere)	Moderat Risiko for attrition bias	
Amfetamin misbrug (amphetamineabuse) ⁶ Endt intervention (end of treatment)	Målt med: estimated daily consumption past mont målt vha. OTI-skala Lavere bedre Baseret på data fra: 20 patienter i 1	Forskel: SMD 0.16 højere (CI 95% 0.73 lavere - 1.04 højere)	Meget lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimater	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	studier. ⁷ (Randomiserede studier)			
Cannabis misbrug (Cannabis use)⁸ Længste follow-up - min.4-6 måneder (longest follow-up, min. 4-6 months)	Målt med: Gennemsnitligt misbrug af cannabis Lavere bedre Baseret på data fra: 168 patienter i 3 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.03 flere (CI 95% 0.34 færre - 0.41 flere)	Moderat pga. risiko for performance bias	
6 Vigtig				
Amfetamin misbrug (Amphetamine)¹⁰ 12 måneders follow-up (12 months follow-up)	Målt med: estimated daily use Lavere bedre Baseret på data fra: 17 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.13 højere (CI 95% 0.11 lavere - 0.37 højere)	Meget lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimater	
6 Vigtig				
Symptomscore (symptoms) ¹² Endt intervention (end of treatment)	Målt med: PANSS Lavere bedre Baseret på data fra: 158 patienter i 2 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.06 højere (CI 95% 0.38 lavere - 0.51 højere)	Moderat pga. risiko for detection bias	
6 Vigtig				
Misbrug af alkohol (alcohol abuse)¹⁴ 3-6 måneders follow-up (3-6 months follow-up)	Målt med: målt som hhv. frekvens ogvha. OTI-skala Lavere bedre Baseret på data fra: 68 patienter i 2 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.32 højere (CI 95% 0.17 lavere - 0.81 højere)	Lav pga. risiko for bias og upræcist effektestimater	
6 Vigtig				
Livskvalitet (Quality of Life)¹⁶ 6 måneders follow-up (6 months follow-up)	Målt med: BQOL,WHOQOL, MANSA Højere bedre Baseret på data fra: 190 patienter i 3 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.17 lavere (CI 95% 0.48 lavere - 0.13 højere)	Moderat pga. risiko for performance bias	
6 Vigtig				

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Social funktion (Social functioning) ¹⁸ Endt intervention (end of treatment) 6 Vigtig	studier) Målt med: SFS, GAF Højere bedre Baseret på data fra: 209 patienter i 3 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.08 lavere (CI 95% 0.54 lavere - 0.37 højere)	Moderat pga. heterogene studier	
Indlæggelsesdage(inpatient days) 6 Vigtig				Vi fandt ingen studier, der opgjorde indlæggelsesdage

- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Barrowclough 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Barrowclough 2010, Baker 2006, Barrowclough 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Bellack 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- målt som hhv. frekvens/måned og vha. OTI-skala
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Madigan 2013, Baker 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- estimated daily consumption past mont målt vha. OTI-skala
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Baker 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Gennemsnitligt misbrug af cannabis i interventionsgruppen var 0,03 standardafvigelser højere. Højere værdi er udtryk for mere misbrug. Resultatet er ikke statistisk signifikant.
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Madigan 2013, Baker 2006, Hjorthøj 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- estimated daily use
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Baker 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- PANSS
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Kemp 2007, Hjorthøj 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- målt som hhv. frekvens og vha. OTI-skala
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Baker 2006, Kemp 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- BQOL, WHOQOL, MANSA
- Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Bellack 2006, Kemp 2007, Hjorthøj 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. SFS, GAF)

19. Systematisk oversigtsartikel [17] med inkluderede studier: Barrowclough 2001, Baker 2006, Madigan 2013.

Baselinerisiko/komparator: Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

5.2 - Assertive community treatment (ACT)

Fokuseret spørgsmål 10

Hvad er effekten af Assertive Community Treatment (ACT) (som alternativ til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse?

En ikke ubetydelig gruppe af patienter med skizofreni har vanskeligt ved at benytte sig af de eksisterende ambulante behandlingstilbud (fx distriktspsykiatrien), fordi de ikke møder op til de aftalte tider og i det hele taget har svært ved at indgå i en traditionel behandlingsalliance. Dette kan skyldes både psykotiske forestillinger, manglende sygdomsindsigt, udtalte negative symptomer (patienten er så præget af initiativløshed og nedsat aktivitetsniveau, at han/hun ikke kan komme af sted), store sociale problemer (som mindsker overskud til regelmæssigt fremmøde), kognitiv dysfunktion (manglende overblik og planlægningssevne) samt i nogle tilfælde et samtidigt misbrug.

Til denne gruppe af patienter er ACT udviklet som et særligt behandlingstilbud. Tilbuddet er karakteriseret ved en assertiv udadgående indsats (vedblivende kontakt på patientens præmisser, fx som hjemmebesøg), tværfaglige teams, et begrænset case load og tilbud om døgndækkende kriseberedskab. Formålet med denne særlige behandlingsindsats er at engagere patienten i behandlingen og at opnå en terapeutisk alliance, der kan bære vedvarende behandlingskontakt inkl. antipsykotisk behandling.

På denne baggrund har der været et ønske om at undersøge effekten af ACT, dels med henblik på fastholdelsen af kontakten med behandlingsvæsenet, og dels med henblik på andre variable, der afspejler patienternes funktionsniveau.

Stærk anbefaling

Anvend modellen Assertive Community Treatment (ACT) til patienter med skizofreni, der ikke er i stand til at deltage i vanlige ambulante psykiatriske behandlingstilbud.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2018

Gennemførelse af ACT-modellen kræver organisering i behandlerteams for at sikre kvalitet og kontinuerlighed i behandlingen. Et væsentligt indhold i modellen er, at fokus ikke blot er på reduktion af symptomer, men i lige så høj grad på støtte og optimering af dagliglivsfunktionerne i alle dets aspekter i overensstemmelse med et recovery perspektiv. Dette forudsætter en høj grad af fleksibilitet og tilgængelighed i ACT-teamet i forhold til både patienter, pårørende og øvrige samarbejdspartnere.

Udøvelse af ACT-modellen kræver høj grad af etik hos udøverne af behandlingen, idet der eksisterer en ikke prædefineret balance mellem at sikre omsorg for patienten gennem den opsøgende tilgang på den ene side og respekten for privatlivets fred og patientens autonomi på den anden side.

Teamfunktionen er karakteriseret ved, at opgaverne i behandlingsforløbet ikke alene påhviler den enkelte teammedarbejder, men deles i teamet afhængigt af patientens behov og medarbejderens øvrige opgaver i teamet.

Se sammenfatningen for flere detaljer om de inkluderede studier og de inkluderede interventioner.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Med ACT reduceres andelen af patienter med afbrudt kontakt med behandlingsteamet med 60 % i forhold til vanlig behandling. Det er et vigtigt og betydeligt resultat hos denne patientgruppe, hvor etablering og vedligeholdelse af kontakt med behandlingssystemet netop er meget vanskeligt. En reduktion af sengedagsforbruget med knap 1 dag per måned udgør minimum 5 %⁷ af det samlede forbrug af sengedage og er således også et relevant resultat både set fra et patient-, behandler- og samfundsøkonomisk synspunkt. Der vurderes ikke at være nogen skadelige effekter forbundet med behandlingsmodellen.

7) Estimatet på 5 % reduktion er et minimums-estimat og beregnet ud fra den gennemsnitlige indlæggelsestid (for psykiatriske indlæggelser) i 2012 på 19 dage, hvorfor der må tages forbehold for usikkerhed, idet dette tal ikke er et præcist gennemsnit for ACT-målgruppen, men et gennemsnit af alle indlæggelser.

Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af evidensen var samlet set moderat

Patientpræferencer

Der er evidens i de inkluderede studier for, at patienterne foretrækker ACT-behandlingen frem for traditionelle behandlingstilbud.

Af mulige ulemper ved behandlingsformen skal anføres den indtrængen på patientens enemærker som ACT-modellen af nogle patienter kan opfattes som,

idet ét af modellens kerneelementer er en opsøgende indsats, hvor patienten kontaktes i eget hjem og kontaktforsøgene er vedvarende trods evt. manglende imødekommenhed fra patientens side. Den favorable effekt på brugertilfredshed tyder dog på, at dette ikke er et fremherskende problem. Patientpræferencen vurderes således at være nogenlunde entydig for interventioner efter ACT-modellen.

Rationale

I formulering af anbefalingen er der lagt vægt på, at behandling i ACT-teams sammenlignet med vanlig behandling markant øger andelen af patienter med vedvarende kontakt til behandlingssystemet og reducerer antallet af sengedage, og at der ikke er skadelige effekter forbundet med behandlingen. Tungtvejende for at give en stærk anbefaling for ACT til den specifikke målgruppe har desuden været, at den inkluderede patientgruppe, som ofte vil være kendetegnet af manglende sygdomsindsigt og derfor en betydelig grad af skepsis over for behandlerens system, tilkendegav præference for modellen sammenlignet med traditionelle tilbud.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse
Intervention: Assertive Community Treatment (ACT)
Sammenligning: Vanlig behandling

Sammenfatning

Evidensgrundlaget for spørgsmålets kritiske outcome, vedvarende kontakt til behandlingssystemet, udgøres af 8 randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) med ca. 770 deltagere i hver gruppe. De er identificeret ud fra seneste NICE guideline (129) samt et Cochrane Review(211) og suppleret med opdateret søgning efter primærlitteratur med fund af yderligere 2 relevante RCT'er.

Patientpopulationen i de inkluderede studier består af kronisk psykotiske patienter, hvor der ofte er krævet et vist omfang af tidligere indlæggelser eller andre indici på en svært behandlelig lidelse for at kunne blive inkluderet i studierne. Studierne opererer ikke med noget entydigt 'end of treatment', idet opgørelsen af outcomes sker på forskellige tidpunkter, hvor interventionen i hhv. ACT-teams og vanlige behandlingstilbud fortsat er i gang.

De inkluderede studier er alle karakteriserede ved at være studier baseret på undersøgelse af teams med høj programtrofasthed. Nærværende anbefaling vedrørende ACT er derfor baseret på denne type intervention. Cochrane review'et fandt, at jo bedre efterlevelse af modellen, jo større effekt. De inkluderede studier efterlevede kritiske aspekter af modellen som organisering i multidisciplinære teams med fælles ansvar og ydende en bred indsats med flere forskellige tilbud (bl.a. indsats i forhold til misbrug, adhærens til behandling, social færdighedstræning og familieintervention) samt begrænset case load (patienter pr. teammedarbejder). De fleste inkluderede studier havde et case load på 8-12 patienter, enkelte studier havde et case load på 15-20 patienter og ganske få over 20. Medianen af case load i de inkluderede

studier var 10.

Gennemgang af evidensen

Der var en betydelig effekt af interventionen på det kritiske outcome, tab af kontakt, idet ACT reducerede risikoen for tab af kontakt med behandlingsteamet med 60 % (RR=0,4). Kvaliteten af evidensen var moderat. Der var desuden en tydelig reduktion i antallet af sengedage, en mindre grad af symptomlindring (effektstørrelse 0,27) samt en betydeligt større grad af patienttilfredshed (effektstørrelse 0,75) i ACT-gruppen sammenlignet med vanlig behandling.

Evidensen omhandler ACT-behandlingen udført af multidisciplinære teams, som er specialiserede i behandlingen af en gruppe af patienter med skizofreni og komplekse behov, og som udelukkende har denne patientgruppe som sin målgruppe. Der eksperimenteres aktuelt i forskellige lande med indførelse af et team, der har funktioner i forhold til en mere heterogen patientpopulation. Der er endnu ikke offentliggjort studier, der muliggør undersøgelse af evidensen for en sådan organisering.

Selvom evidensgrundlaget er internationalt, har ACT-modellens implementering i en dansk kontekst været grundigt afprøvet, bl.a. i OPUS-projektet over for en bredere målgruppe. Herudover anvendes modellen i Danmark i forhold til en målgruppe, der svarer til denne retningslinjes målgruppe, under betegnelser som fx OP-team.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimerer	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Tab af kontakt (Loss of contact) Længste follow-up (longest follow-up), max. 24 mdr 9 Kritisk	Relative risiko 0.4 (CI 95% 0.27 - 0.61) Baseret på data fra 1,538 patienter i 8 studier. ¹ (Randomiserede studier)	263 105 per 1.000 per 1.000 Forskel: 157 færre per 1.000 (CI 95% 193 færre - 102 færre)	Moderat pga. risiko for bias	
Brug af andre sundhedsydelse, (other health care costs) Længste follow-up (longest follow-up) 6 Vigtig	Relative risiko 1.13 (CI 95% 0.72 - 1.76) Baseret på data fra 178 patienter i 1 studier. ² (Randomiserede studier)	311 350 per 1.000 per 1.000 Forskel: 39 flere per 1.000 (CI 95% 87 færre - 237 flere)	Moderat pga. risiko for bias	
Mortalitet - alle årsager (Mortality) (all causes) Længste follow-up	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.53 - 1.51) Baseret på data fra 1,456 patienter i 12 studier. ³	38 32 per 1.000 per 1.000 Forskel: 4 færre per 1.000	Moderat pga. risiko for bias	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
(longest follow-up) 6 Vigtig	(Randomiserede studier)	(CI 95% 16 færre - 17 flere)		
Kriminalitet (Crime), longest follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.84 (CI 95% 0.52 - 1.33) Baseret på data fra 1,404 patienter i 10 studier. ⁴	158 133 per 1.000 per 1.000 Forskel: 26 færre per 1.000 (CI 95% 75 færre - 53 flere)	Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet	
Indlæggelsesdage per måned. (inpatient daysper month) ⁵ Længste follow-up - max. 24 måneder (longest follow-up - max 24 months) 6 Vigtig	Baseret på data fra: 3,717 patienter i 26 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	Forskel: MD 0.86 færre (CI 95% 1.38 færre - 0.35 færre)	Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet	
Livskvalitet (Quality of life) ⁷ Længste follow-up (longest follow-up) 6 Vigtig	Målt med: QOLI, LQoLP, MANSA Lavere bedre Baseret på data fra: 453 patienter i 6 studier. ⁸ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: 12-24 months.	Forskel: SMD 0.1 færre (CI 95% 0.34 færre - 0.14 flere)	Lav pga. risiko for bias og studie heterogenitet	
Symptomer(Symptoms) ⁹ Længste follow-up (longest follow-up), max 24 mdr. 6 Vigtig	Målt med: CSI,BPRS, SCL-90, PSE, CPRS, split-GAF Lavere bedre Baseret på data fra: 1,289 patienter i 10 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier) Opfølgningstid: max. 24 months.	Forskel: SMD 0.27 lavere (CI 95% 0.38 lavere - 0.15 lavere)	Moderat pga. risiko for bias	
Patient tilfredshed (Patient satisfaction) ¹¹ Max. 2 års follow-up (max. 2 years follow-up) 6 Vigtig	Målt med: Gennemsnitligpatienttilfredshedi interventionsgruppennvar 0,75 standardafvigelsehøjere. Højere værdier udtryk forhøjere grad afpatienttilfredshed.Resultateter statistisksignifikant Højere bedre	Forskel: SMD 0.75 højere (CI 95% 0.38 højere - 1.11 højere)	Moderat pga. risiko for bias	

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Social funktion(social functioning)¹³</p> <p>Længste follow-up - max. 24 måneder (longest follow-up - max. 24 months)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra: 127 patienter i 2 studier.¹² (Randomiserede studier)</p> <p>Målt med: DAS, RFS, Strauss-Carpenter Scale Højere bedre Baseret på data fra: 260 patienter i 3 studier.¹⁴ (Randomiserede studier)</p>	<p>Forskel: SMD 0.07 højere (CI 95% 0.4 lavere - 0.55 højere)</p>	<p>Lav pga. risiko for bias og studieheterogenitet</p>	

- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: Sytema 2007, OPUS 2005, Bjorkman 2002, Bond 1990, Holloway 1998, Chandler (A) 1997, Chandler (B) 1997, Test 1991. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: Herincks 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: Ford 2001, Audini 1998, Holloway 1998, Marshall 1997, Muijen 1994, Sytema 2007, OPUS 2005, Bjorkman 2002, Bond 1990, Muller-Clemm 1996, Curtis1996, Test 1991. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: Marshall 1997, Solomon 1994, Muijen 1994, Test 1991, Bond 1990, Chandler (A) 1997, Chandler (B) 1997, Bond (A) 1988, Ford 2001, Herincks 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Gennemsnitligt antal indlæggelsesdage i interventionsgruppen var 0,86 lavere
- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: OPUS 2005, Sytema 2007, Audini 1998, Bond (C) 1988, Muller-Clemm 1996, Bjorkman 2002, Rosenheck (B) 1998, Bond (B) 1988, Botha 2014, Holloway 1998, Quinlivan 1995, Chandler (A) 1997, Curtis1996, Marshall 1997, Bond 1990, Hampton (A) 1996, Rosenheck (A) 1998, Test 1991, Hampton (B) 1996, Chandler (B) 1997, Muijen 1994, Lehman 1997, Bond (A) 1988, Jarell 1998, Ford 2001, Malm 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- QOLI, LQoLP, MANSA
- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: Ford 2001, Bjorkman 2002, Marshall 1997, Holloway 1998, Sytema 2007, Lehman 1997. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- CSI,BPRS, SCL-90, PSE, CPRS, split-GAF
- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: Audini 1998, Holloway 1998, Muijen 1994, Lehman 1997, Shern 2000, Ford 2001, Rosenheck (A) 1998, Rosenheck (B) 1998, Bjorkman 2002, Malm 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Gennemsnitlig patienttilfredshed i interventionsgruppen var 0,75 standardafvigelser højere. Højere værdi er udtryk for højere grad af patienttilfredshed. Resultatet er statistisk signifikant
- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: Malm 2014, Audini 1998. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- DAS, RFS, Strauss-Carpenter Scale
- Systematisk oversigtsartikel [19] med inkluderede studier: Holloway 1998, Jarell 1998, Bjorkman 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6 - Baggrund

Det anslås, at ca. 29.000 danskere lider af skizofreni, hvoraf ca. 14.500 mennesker er i behandling for skizofreni i den regionale psykiatri i Danmark. Dette tal har været stigende siden 2001, hvor det tilsvarende antal behandlet i den regionale psykiatri omfattede 11.600 patienter.

Skizofreni kan forløbe meget forskelligt. I nogle tilfælde kan man komme sig fuldstændigt, og i andre tilfælde er skizofreni en kronisk lidelse med vedvarende eller tilbagevendende psykose. Mennesker med skizofreni har en øget risiko for at udvikle det såkaldt metaboliske syndrom og type 2- diabetes, og den forventede gennemsnitlige levealder er lavere end i baggrundsbefolkningen. Nogle mennesker med skizofreni har manglende eller utilstrækkelig effekt af den farmakologiske behandling og har svært ved at følge behandling i det etablerede behandlingssystem.

Herudover kan der være konkurrerende misbrug samt bivirkninger af den antipsykotiske farmakologiske behandling. Skizofreni udgør således en væsentlig sygdomsbyrde med såvel store samfundsøkonomiske som betydelige sociale og menneskelige konsekvenser for den enkelte patient og de pårørende.

Sundhedsstyrelsens referenceprogram for skizofreni (2004) indeholdt blandt andet evidensbaserede anbefalinger for diagnostik, fordele og ulemper ved anvendelse af forskellige farmakologiske og non-farmakologiske behandlingsformer samt anbefalinger for efterbehandling og rehabilitering. Eftersom referenceprogrammet er af ældre dato, er det nødvendigt med opdaterede anbefalinger baseret på nyeste foreliggende evidens. Referenceprogrammet fra 2004 indeholdt generelle anbefalinger for udredning, farmakologisk og psykosocial behandling i forhold til hele gruppen af patienter med skizofreni, i modsætning til nærværende kliniske retningslinje som udelukkende fokuserer på patienter med skizofreni med komplekse sygdomsforløb. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) udgav 1. april 2014 en behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandationer for medicinsk behandling af psykotiske tilstande. RADS-vejledningen gav evidensbaserede anbefalinger for valg af antipsykotisk lægemiddel i form af anbefalinger for 1., 2. og 3. valg. Anbefalingerne i denne nationale kliniske retningslinje skal ses i forlængelse af RADS anbefalingerne og beskæftiger sig med fokuserede farmakologiske spørgsmål, der ligger ud over RADS-vejledningen i relation til komplekse behandlingsforløb. Et lignende referencedokument foreligger ikke for de psykologiske behandlingsmetoder af patienter med skizofreni. Denne nationale kliniske retningslinje giver således ikke generelle anbefalinger for psykosociale og psykoterapeutiske behandlingsmetoder til patienter med skizofreni, men giver udelukkende anbefalinger vedrørende disse behandlingsmetoder i forhold til patienter med skizofreni med komplekse sygdomsforløb som skitseret i indledningen.

7 - Implementering

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Det bør sikres, at de anbefalinger, som er relevante for de respektive afdelinger og ambulante enheder, indarbejdes i instrukser og kliniske behandlingsvejledninger, så de er at finde i de systemer, hvor klinikerne ellers søger behandlingsvejledninger. Herudover kan retningslinjen med fordel præsenteres i praksiskonsulentordningen.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om hvad den indebærer for det pågældende speciale, og med et link til den fulde version af retningslinjen. Sundhedsstyrelsen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

For en vellykket implementering af de anbefalede interventioner er det nødvendigt med et højt krav til kvaliteten af behandlingen, hvilket forudsætter tilgængelige ressourcer til etablering af uddannelsesforløb og supervision. Høj kvalitet i behandlingsindsatsen kan desuden understøttes af dansksprogede manualer for de psykoterapeutiske og psykosociale interventioner. Der findes således danske manualer for socialkognitiv træning, hvor der bl.a. kan henvises til: http://clinical-neuropsychology.de/metacognitive_training-psychosis.html

Der pågår aktuelt i kommunerne et projekt med at afdække effekten af socialkognitiv træning versus vanlig behandling i en specifik dansk kontekst hos patienter med skizofreni og andre psykiske lidelser. Resultaterne af dette projekt forventes inden for ca. 2 år og vil give yderligere information om implementeringsmulighederne. Arbejdsgruppen anser det for ønskeligt, at det sikres, at ACT-modellen efterleves med høj programtrofasthed. Dette kan blandt andet ske ved årligt tilbagevendende møder på landsdækkende niveau, hvor de udøvende ACT-teams samles og tværfagligt diskuterer arbejdsgange og organisering for at sikre høj efterlevelse af modellen, herunder begrænset case load for at sikre tilstrækkeligt med ressourcer til den opsøgende indsats.

Foruden publicering af den fulde retningslinje udgives en quick guide, som er en kort version på 1-2 A4-ark, der gengiver retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke. En applikation til smartphones og tablets, hvorfra man kan tilgå de nationale kliniske retningslinjer, under udvikling.

Implementering af den nationale kliniske retningslinje for skizofreni med komplekse behandlingsforløb er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Sundhedsstyrelsen ønsker dog at understøtte implementeringen publicerede i foråret 2014 derfor en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på Sundhedsstyrelsens hjemmeside www.sst.dk Værktøjsskassen bygger på evidens for effekt af implementeringstiltag, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

8 - Monitorering

Formålet med denne nationale kliniske retningslinje er at understøtte, at patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb får tilbud om relevant behandling. Herved skal den nationale kliniske retningslinje medvirke til at understøtte en samlet indsats for at nedbringe morbiditet og mortalitet blandt patienter med skizofreni. En forudsætning for, at retningslinjen får den ønskede effekt, er, at retningslinjens anbefalinger efterleves i praksis. Derfor kan det være relevant at monitorere efterlevelsesheden af de enkelte anbefalinger, dvs. monitorere på procesindikatorer.

Den Nationale Skizofrenidatabase monitorerer på udvalgte dele af udrednings- og behandlingsforløbet hos patienter med skizofreni. Hvad angår de stærke anbefalinger i denne retningslinje, så eksisterer familieintervention og behandling med antipsykotiske lægemidler allerede som indikatorer. Databasen rummer således mulighed for monitorering af proces- og resultatindikatorer for gruppen af patienter med skizofreni som helhed, og i nogen grad ville man også kunne definere specifikke subgrupper og se på efterlevelsesheden af bestemte indikatorer.

Retningslinjen giver desuden en stærk anbefaling for anvendelsen af ACT. Derfor vil det være relevant på et nærmere defineret tidspunkt at måle udbredelsesgraden af ACT på tværs af landet, herunder i forhold til programmets indhold og antallet af patienter.

For de øvrige anbefalinger vil det kræve journalgennemgang af større stikprøve for at afdække andelen af patienter, der får tilbudt de pågældende interventioner.

9 - Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt vil der tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Videre forskning

I arbejdet med retningslinjen har arbejdsgruppen erfaret, at der er behov for yderligere forskning på en række områder, som nedenfor er nævnt i forhold til det enkelte PICO.

PICO 1: Der mangler kontrollerede undersøgelser, der kan belyse forskellige aspekter af optimering af clozapin-behandling hos patienter med skizofreni.

PICO 2: Der bør snarest iværksættes pragmatiske naturalistiske randomiserede undersøgelser eller yderligere velgennemførte registerbaserede undersøgelser med henblik på at bekræfte de positive effekter af depotbehandling over for peroral behandling, som de inkluderede observationelle studier angiver.

PICO 4: Der mangler studier om langtidseffekten over flere år af antipsykotisk behandling.

PICO 8: Der mangler kontrollerede studier, der undersøger effekten af CBT på primære negative symptomer som det primære outcome. Disse studier bør samtidig tage højde for omfanget af psykotiske symptomer. Der mangler ligeledes gode studier, der kan belyse, hvordan interventionen kan optimeres, så behandlingseffekten vedligeholdes, herunder effekten af booster sessioner.

PICO 9: Der mangler i høj grad forskning i interventioner, der kan nedbringe tilstedeværelsen af et samtidigt misbrug hos patienter med skizofreni. Patientgruppen er generelt vanskelig at rumme i såvel rent psykiatriske som rent misbrugsorienterede behandlingstilbud. Der er således brug for en specialiseret indsats, og yderligere forskning i effektive interventioner er påkrævet.

10 - Beskrivelse af anvendt metode

Denne retningslinje er udarbejdet i henhold til GRADE-metoden og de principper, der er beskrevet i metodehåndbogen for nationale kliniske retningslinjer udarbejdet af Sundhedsstyrelsen. For en uddybende beskrivelse af metoden henvises til www.sst.dk. For den primære litteratur vedkommende er der søgt efter randomiserede kliniske studier. For fokuseret spørgsmål 2 er dog suppleret med søgning efter observationelle studier grundet den specielle karakter af de randomiserede undersøgelser i forhold til spørgsmålets patientpopulation.

Fortolkning af effektestimater

Effektestimater er vurderet statistisk signifikante, hvis $p < 0,05$. Signifikansniveauet kan også aflæses ud fra, om 95 % konfidensintervallet indeholder værdien for ingen effekt. For effektmålene relativ risiko (RR) og odds ratio (OR) vil dette være 1, for gennemsnitlige forskelle (MD) og standardiserede gennemsnitlige forskelle (SMD) vil dette være 0. Effektestimater er også vurderet med hensyn til, om de er klinisk relevante. I de tilfælde, hvor der er anvendt en standardiseret gennemsnitlig forskel, er følgende tommelfingerregel anvendt: 0,2 lille effekt, 0,5 mellem effekt og 0,8 stor effekt.

11 - Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål 1

Hvad er effekten af at reducere clozapin-dosis hos velbehandlede patienter med skizofreni, hvor plasmakoncentrationen af clozapin overstiger øvre grænse i det vejledende terapeutiske interval?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) i behandling med clozapin

Intervention: Reduktion af clozapin-dosis grundet plasma-niveau over referenceintervallet hos ellers velbehandlede patienter

Sammenligning: Fortsætte uændret dosering trods forhøjet plasma-koncentration

Outcome: Symptomatisk relapse – øgning 20-25 % total symptomscore (kritisk), indlæggelsesdage psykiatriske årsager (kritisk), metaboliske bivirkninger (vigtigt), krampet (vigtigt), sedation (vigtigt), indlæggelsesdage (somatiske årsager) (vigtigt), mortalitet (vigtigt), livskvalitet (vigtigt). Alle ved længste opfølgning dog min. 4-6 måneder.

Fokuseret spørgsmål 2

Hvad er effekten af depotinjektion af antipsykotiske lægemidler hos patienter med skizofreni, der har uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer. Ved 3. arbejdsgruppemøde blev det besluttet at inkludere en bredere population (skizofreni generelt) og se på specifik population ved subgruppeanalyse, hvis muligt. Ligeledes blev det besluttet at inddrage observationelle studier.

Intervention: Depotinjektionsbehandling med antipsykotisk lægemiddel

Sammenligning: Peroral behandling med antipsykotisk lægemiddel

Outcome: Symptomatisk relapse – øgning 20-25 % total symptomscore (kritisk), indlæggelsesdage (vigtigt), all-cause discontinuation (vigtigt), mortalitet (vigtigt), livskvalitet (vigtigt), gener fra indstikstedet (vigtigt), bivirkningsbyrde (vigtigt), kriminalitet (vigtigt). Alle ved længste opfølgning, dog min. 4-6 måneder.

Fokuseret spørgsmål 3

Hvad er effekten af tillægsbehandling med SSRI/SNRI (antidepressive lægemidler) til behandling af vedvarende negative symptomer hos patienter med skizofreni?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med vedvarende negative symptomer (og uden diagnosticeret depression) under igangværende antipsykotisk behandling

Intervention: Tillæg (add-on) med antidepressivt lægemiddel afgrænset til SSRI eller SNRI

Sammenligning: Fortsat antipsykotisk behandling uden tillæg af antidepressivt lægemiddel

Outcome: Negative symptomer – respons 20-25% reduktion ved afslutning af intervention (kritisk), negative symptomer ved længste opfølgning min. 4-6 måneder, psykotiske symptomer ved afslutning af intervention (vigtigt), all-cause discontinuation (vigtigt), selvmord ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt),

Fokuseret spørgsmål 4

Hvad er konsekvenserne af ophør med antipsykotisk behandling hos patienter med skizofreni, der ikke har responderet tilstrækkeligt på behandlingen?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med utilfredsstillende respons på antipsykotisk behandling (tilstrækkelig dosering og varighed)

Intervention: Ophør af antipsykotisk behandling

Sammenligning: Fortsat antipsykotisk behandling

Outcome: Symptomatisk relapse - øgning 20-25 % total symptomscore efter hhv. 3 måneder og 1 år (begge kritiske), indlæggelsesdage ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (kritisk), metaboliske bivirkninger ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), selvmord ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), livskvalitet ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), social funktion målt med PSP el. tilsvarende ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), tvangsforanstaltninger ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), kriminalitet ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 5

Hvad er effekten af familieintervention (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og betydelig funktionsnedsættelse (defineret som funktionsnedsættelse, der markant påvirker ét eller flere vigtige aktivitetsområder (ADL)

Intervention: Familieintervention. Herved forstås etablering af kontakt mellem behandlingssystemet og mindst én af patientens nærmeste pårørende (forstået som personer med en stærk emotionel tilknytning til patienten). Familiesessionerne har en specifik støttende, uddannende eller behandlende funktion og indeholder mindst ét af følgende elementer: problemløsning/krisehåndtering eller intervention over for patienten (jf NICE 2014).

Sammenligning: Vanlig behandling (kan være farmakologisk behandling eller en kombination af farmakologisk behandling og vanlig tilbudt non-farmakologisk behandling)

Outcome: Family burden ved afslutning af intervention (kritisk), symptomatisk relapse - øgning 20-25 % total symptomscore ved afslutning af intervention (kritisk), family burden ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), symptomatisk relapse - øgning 20-25 % total symptomscore ved længste opfølgning min. 4-6 måneder, indlæggelsesdage ved afslutning af intervention (vigtigt), pårørende tilfredshed ved afslutning af intervention (vigtigt), livskvalitet ved afslutning af intervention (vigtigt), social funktion målt med PSP eller tilsvarende ved afslutning af intervention (vigtigt), kriminalitet ved længste opfølgning min. 4-6 måneder

Fokuseret spørgsmål 6

Hvad er effekten af neurokognitiv træning (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og betydelig funktionsnedsættelse (defineret som funktionsnedsættelse, der markant påvirker ét eller flere vigtige aktivitetsområder (ADL)

Intervention: Neurokognitiv træning, dvs. en procedure rettet mod kognitive processer

som opmærksomhed, hukommelse eller eksekutive funktioner med det formål at forbedre formåen mht. de(t) trænedede kognitive domæner eller andre vigtige aktivitetsområder (NICE 2014)

Sammenligning: Vanlig behandling (kan være farmakologisk behandling eller en kombination af farmakologisk behandling og vanlig tilbudt non-farmakologisk behandling)

Outcome: Global cognition score (ud fra z-scores af anvendte tests) ved afslutning af intervention (kritisk), social funktion målt med PSP eller tilsvarende ved afslutning af intervention (vigtigt, men skal vægtes højt i kommenteringen), global cognition score (ud fra z-scores af anvendte tests) ved længste follow-up min. 4-6 måneder (vigtigt), social funktion målt med PSP eller tilsvarende ved afslutning af intervention ved længste follow-up min. 4-6 måneder (vigtigt), working memory ved afslutning af intervention (vigtigt), verbal learning and verbal memory ved afslutning af intervention (vigtigt), symptomatisk relapse ved afslutning af intervention (vigtigt), livskvalitet ved afslutning af intervention (vigtigt), indlæggelsesdage ved afslutning af intervention (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 7

Hvad er effekten af socialkognitiv træning (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og betydelig funktionsnedsættelse (defineret som funktionsnedsættelse, der markant påvirker ét eller flere vigtige aktivitetsområder (ADL))

Intervention: Socialkognitiv træning, dvs. en procedure rettet mod socialkognitive processer med det formål at forbedre formåen mht. social kognition eller andre vigtige aktivitetsområder (NICE 2014)

Sammenligning: Vanlig behandling (kan være farmakologisk behandling eller en kombination af farmakologisk behandling og vanlig tilbudt non-farmakologisk behandling)

Outcome: Theory of mind ved afslutning af intervention (kritisk), emotion processing/emotion perception ved afslutning af intervention (kritisk), social funktion målt med PSP eller tilsvarende ved afslutning af intervention (vigtigt, men skal vægtes højt i kommenteringen), theory of mind ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), emotion processing/emotion perception ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), social funktion målt med PSP eller tilsvarende ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), social perception ved afslutning af intervention (vigtigt), symptomatisk relapse ved afslutning af intervention (vigtigt), livskvalitet ved afslutning af intervention (vigtigt), indlæggelsesdage ved afslutning af intervention (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 8

Hvad er effekten af kognitiv adfærdsterapi (CBT) (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni med betydelig funktionsnedsættelse?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og mangelfuldt respons på antipsykotisk behandling i relevant dosering og varighed

Intervention: Kognitiv adfærdsterapi (CBT) af minimum 4 måneders varighed/ min 10 sessioner planlagt, og hvor terapeuterne har formel uddannelse

Sammenligning: Vanlig behandling, dvs. fortsat antipsykotisk behandling uden tillæg af CBT

Outcome: Psykotiske symptomer (20-25 % reduktion) ved afslutning af intervention

(kritisk), negative symptomer (20-25 % reduktion) ved afslutning af intervention (kritisk), psykotiske symptomer ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), negative symptomer ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), social funktion målt med PSP eller tilsvarende ved afslutning af intervention (vigtigt), distress (forpinthed målt ved PSYRATS) ved afslutning af intervention (vigtigt), livskvalitet ved afslutning af intervention (vigtigt), indlæggelsesdage ved afslutning af intervention (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 9

Hvad er effekten af kombinationen af kognitiv adfærdsterapi (CBT) og motivational interviewing (MI) (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni, der har et misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og komorbidity misbrug af cannabis og/eller centralstimulerende stoffer (defineret som skadeligt brug eller afhængighed)

Intervention: Kognitiv adfærdsterapi (CBT) + motivational interviewing (MI) rettet mod misbrug

Sammenligning: Vanlig behandling (kan være farmakologisk behandling eller en kombination af farmakologisk behandling og vanlig tilbudt non-farmakologisk behandling)

Outcome: Misbrug af cannabis (selvrapporteret eller målt) ved afslutning af intervention (kritisk), misbrug af centralstimulerende stoffer (selvrapporteret/målt) ved afslutning af intervention (kritisk), misbrug af cannabis (selvrapporteret/målt) ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), misbrug af centralstimulerende stoffer (selvrapporteret/målt) ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), symptomatisk relapse ved afslutning af intervention (vigtigt), misbrug af alkohol ved afslutning af intervention (vigtigt), livskvalitet ved afslutning af intervention (vigtigt), social funktion målt med PSP eller tilsvarende ved afslutning af intervention (vigtigt), indlæggelsesdage ved afslutning af intervention (vigtigt), mortalitet ved afslutning af intervention (vigtigt), kriminalitet ved afslutning af intervention (vigtigt)

Fokuseret spørgsmål 10

Hvad er effekten af Assertive Community Treatment (ACT) (som alternativ til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) og betydelig funktionsnedsættelse (defineret som funktionsnedsættelse der markant påvirker ét eller flere vigtige aktivitetsområder (ADL))

Intervention: Assertive community treatment (ACT) eller synonymt hermed Intensive Case Management (ICM)

Sammenligning: Vanlig behandling (kan være farmakologisk behandling eller en kombination af farmakologisk behandling og vanlig tilbudt non-farmakologisk behandling)

Outcome: Vedvarende kontakt til behandlingssystemet ved længste opfølgning maks. 2 år (kritisk), indlæggelsesdage ved længste opfølgning maks. 2 år (vigtigt), andre sundhedsydelse (herunder skadestuebesøg) ved længste opfølgning maks. 2 år (vigtigt), symptomatisk relapse ved længste opfølgning maks. 2 år (vigtigt), livskvalitet ved længste opfølgning maks. 2 år (vigtigt), patient tilfredshed ved længste opfølgning maks. 2 år (vigtigt), mortalitet ved længste opfølgning maks. 2 år (vigtigt),

social funktion målt med PSP eller tilsvarende ved længste opfølgning maks.

2 år (vigtigt), kriminalitet ved længste opfølgning maks. 2 år (vigtigt)

12 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: Giv/brug/anvend...

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: Overvej at...

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod (Gul+Rød)

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis anbefaling (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje....

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

13 - Søgestrategi

Til denne kliniske retningslinje er søgningerne foretaget i en defineret gruppe databaser, der er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer, nærmere beskrevet i [metodehåndbogen for NKR](#). Søgningerne er foretaget af AU Library, Psykiatri; Helene Sognstrup og Karen Tølbøl Sigaard i samarbejde med fagkonsulent Lone Baandrup og Jesper Østrup Rasmussen. Søgeprotokoller med søgestrategierne for de enkelte databaser er tilgængelige via www.sst.dk

<http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/nkr-skizofreni>

Indledende søgning efter kliniske retningslinjer er foretaget i følgende informationskilder:

Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), National Guideline

Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), HTA database,

SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge),

Kunnskapscenteret (Norge), Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl.

Søgningerne er foretaget i perioden fra den 3. juli 2014 til den 5. december 2014

fordelt på tre omgange. Den første del af søgningen er en international søgning på

guidelines. Den anden del af søgningen er en søgning efter sekundærlitteratur med

udgangspunkt i enkelte fokuserede spørgsmål (PICOs); her er søgt på systematiske

reviews og metaanalyser. Den tredje del af søgningen er en søgning efter randomiserede

kontrollerede studier også med udgangspunkt i de enkelte fokuserede

spørgsmål (PICOs).

Der er lavet opfølgende søgning til PICO 1.

Søgetermer

Engelske: schizophrenia, schizoaffective, schizo-affective, schizoaffective disorders,

schizophrenic psychology

Dansk: skizofreni

Norsk: schizofreni

Svensk: schizofreni

Inklusionskriterier

Publikationsår: De sidste 10 år (2004-2014)

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, HTA, meta-analyser, systematiske

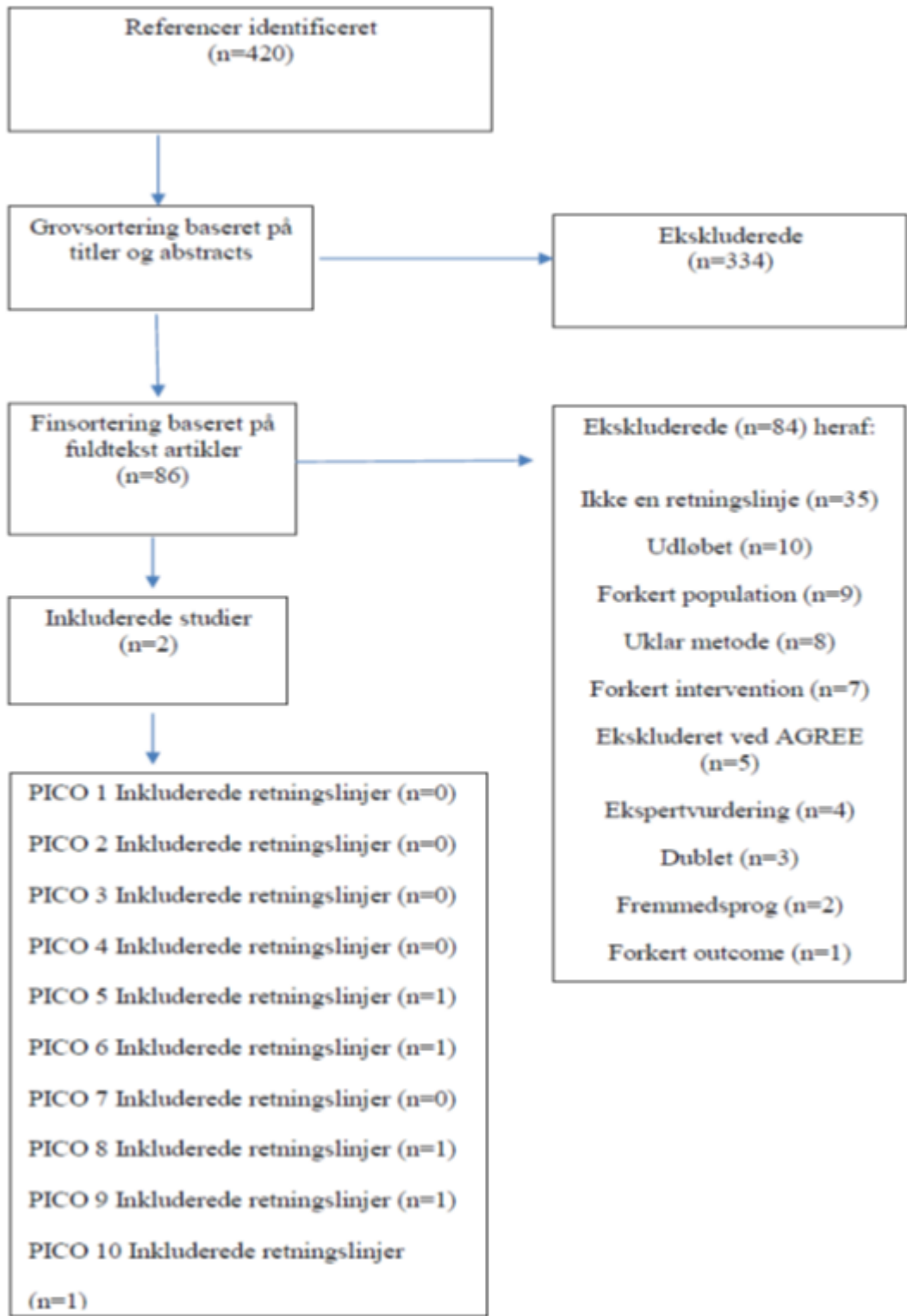
reviews, randomiserede kontrollerede studier og observationelle studier

For søgningerne på de enkelte PICOs er listen af søgeord omfattende, hvorfor der

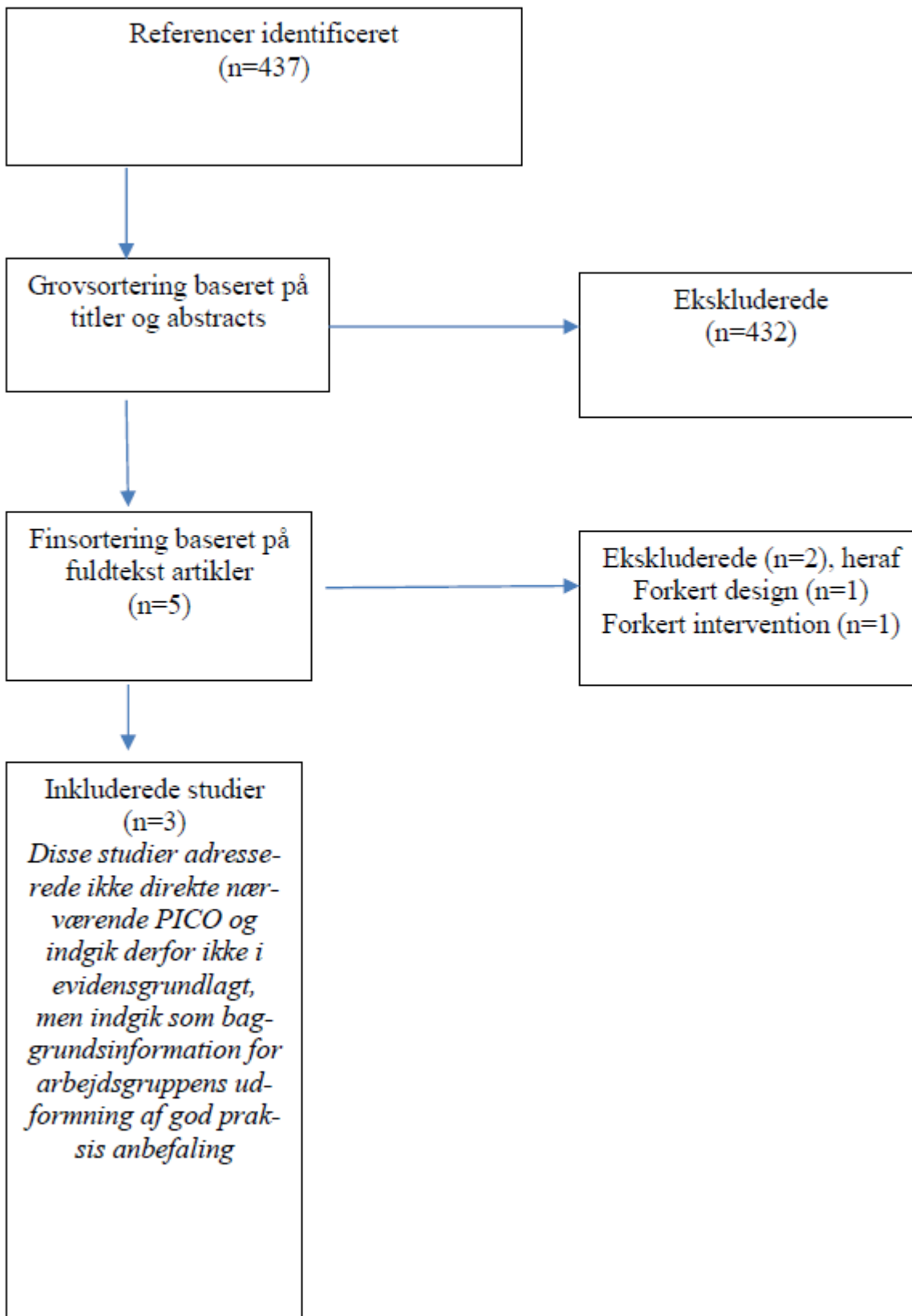
henvises til søgeprotokollen

Flow charts

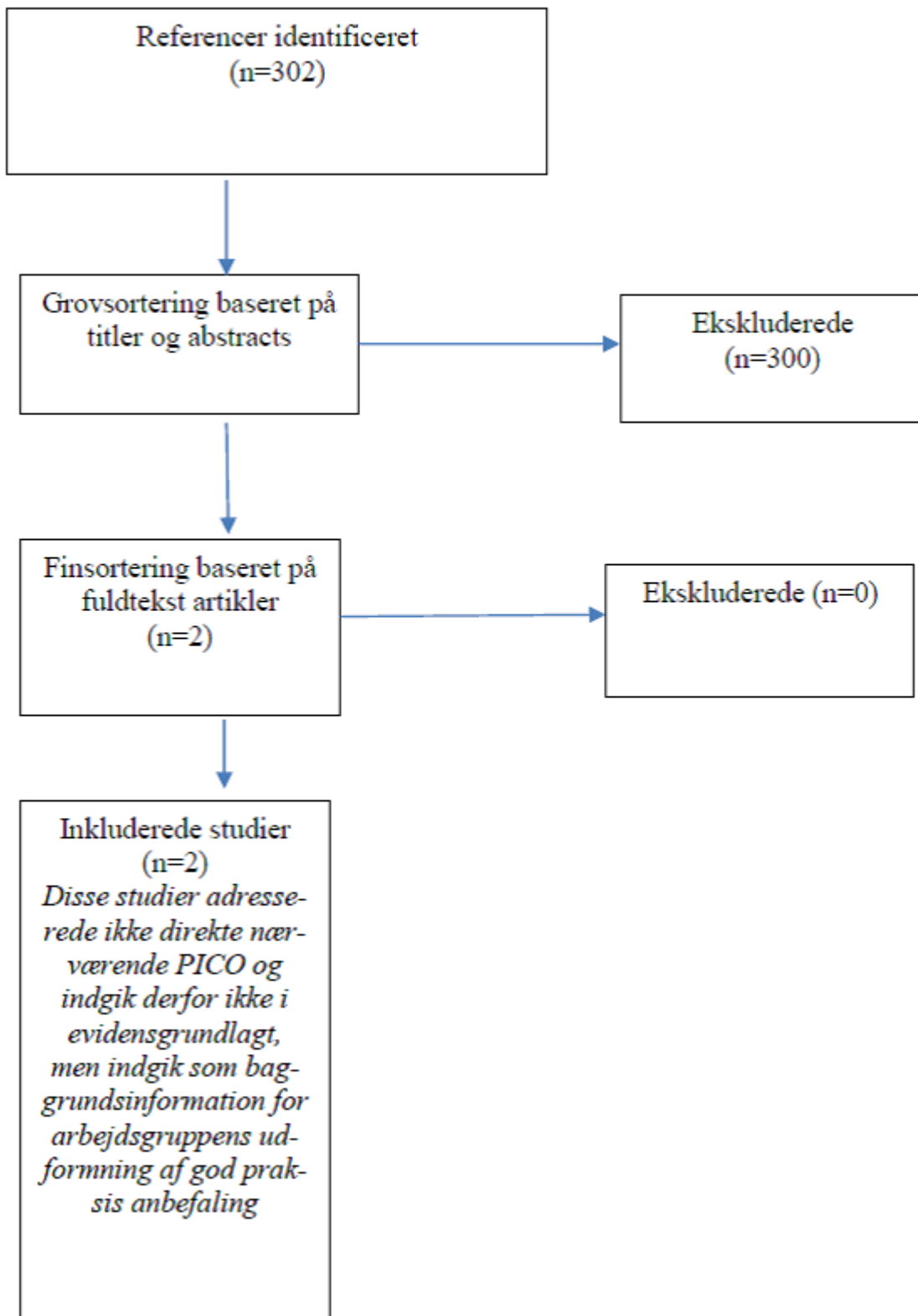
Figur 1. Flow chart – søgninger efter kliniske retningslinjer og guidelines



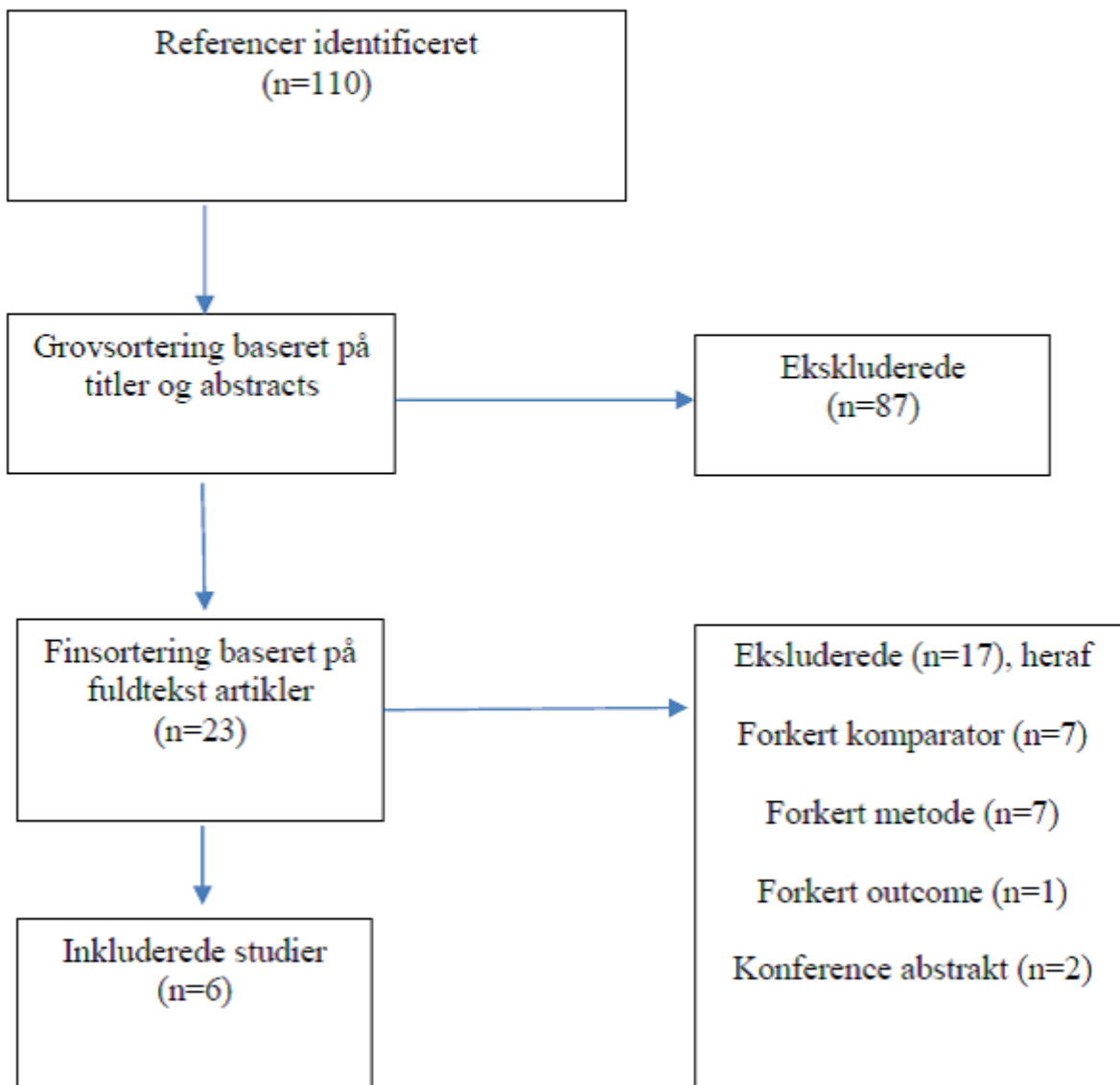
Figur 2. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 1



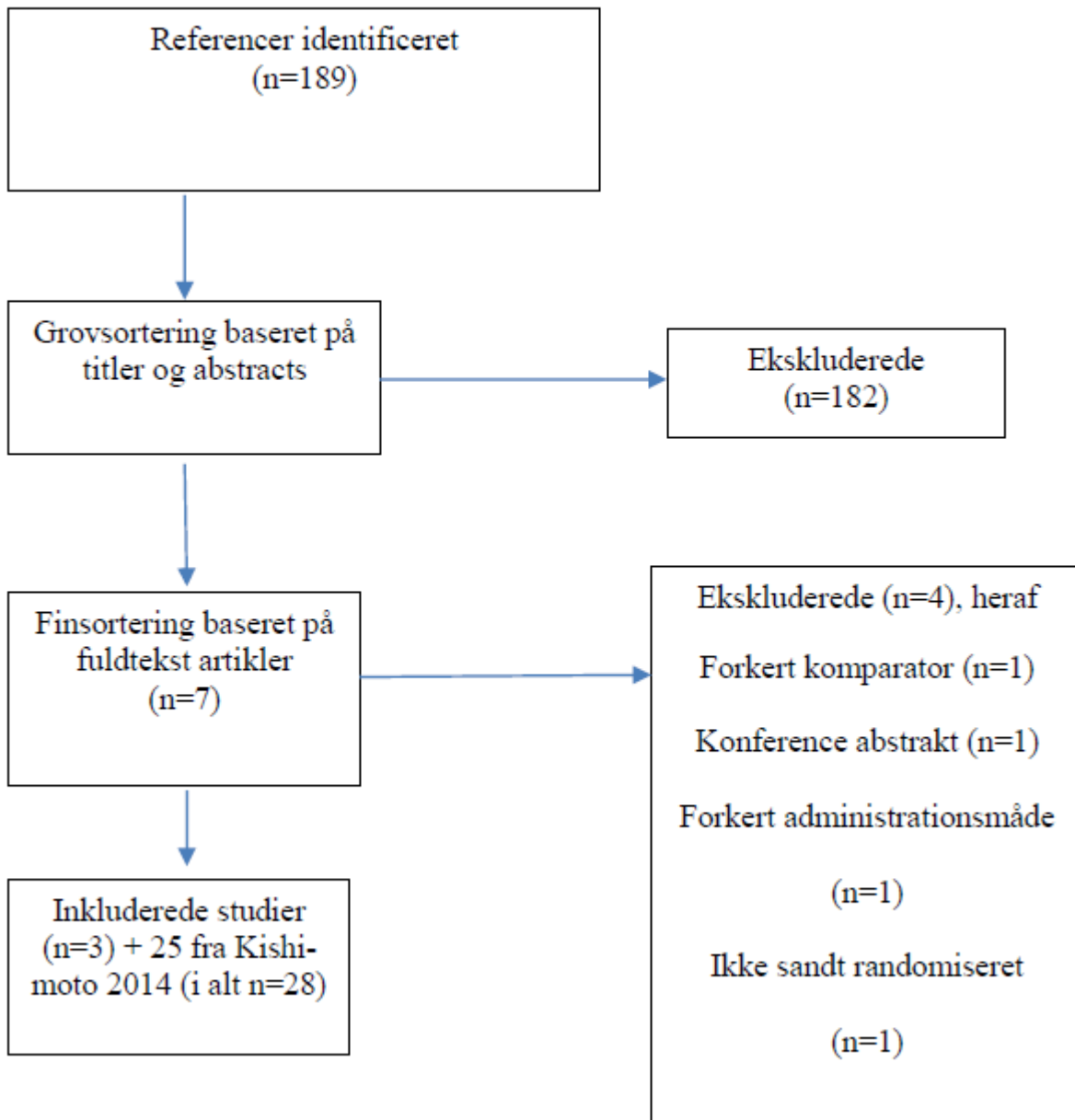
Figur 3. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 1



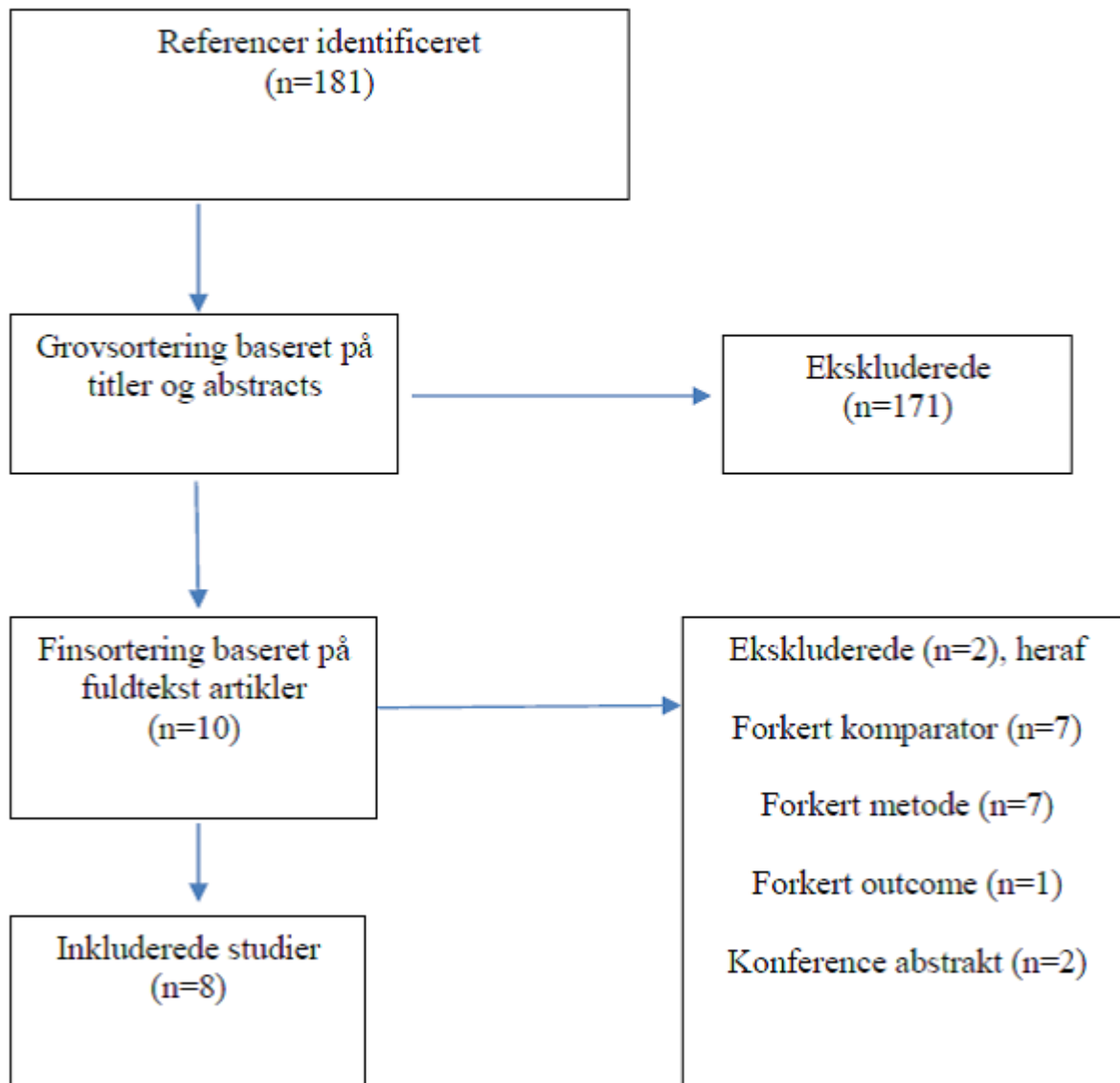
Figur 4. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 2



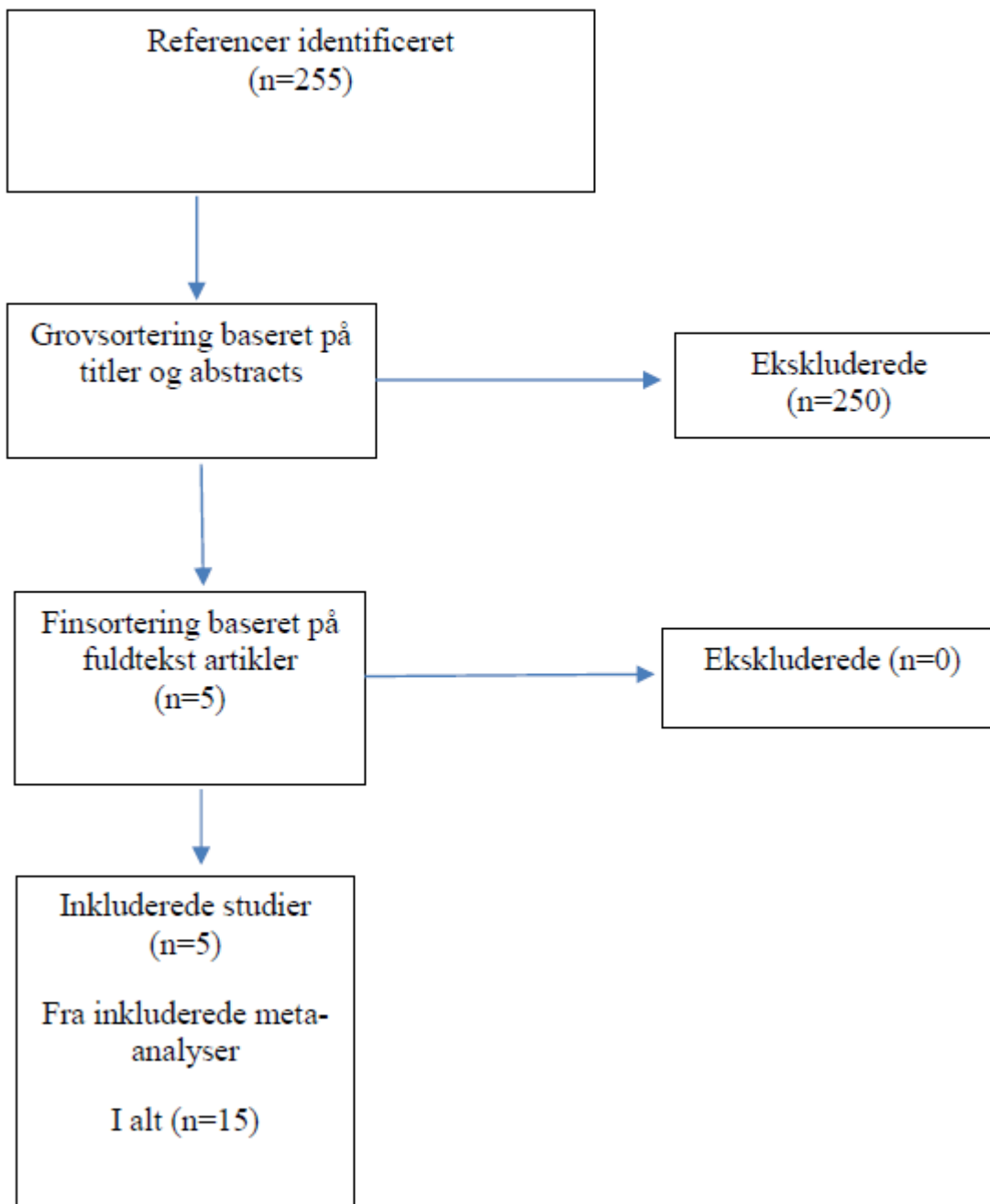
Figur 5. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 2



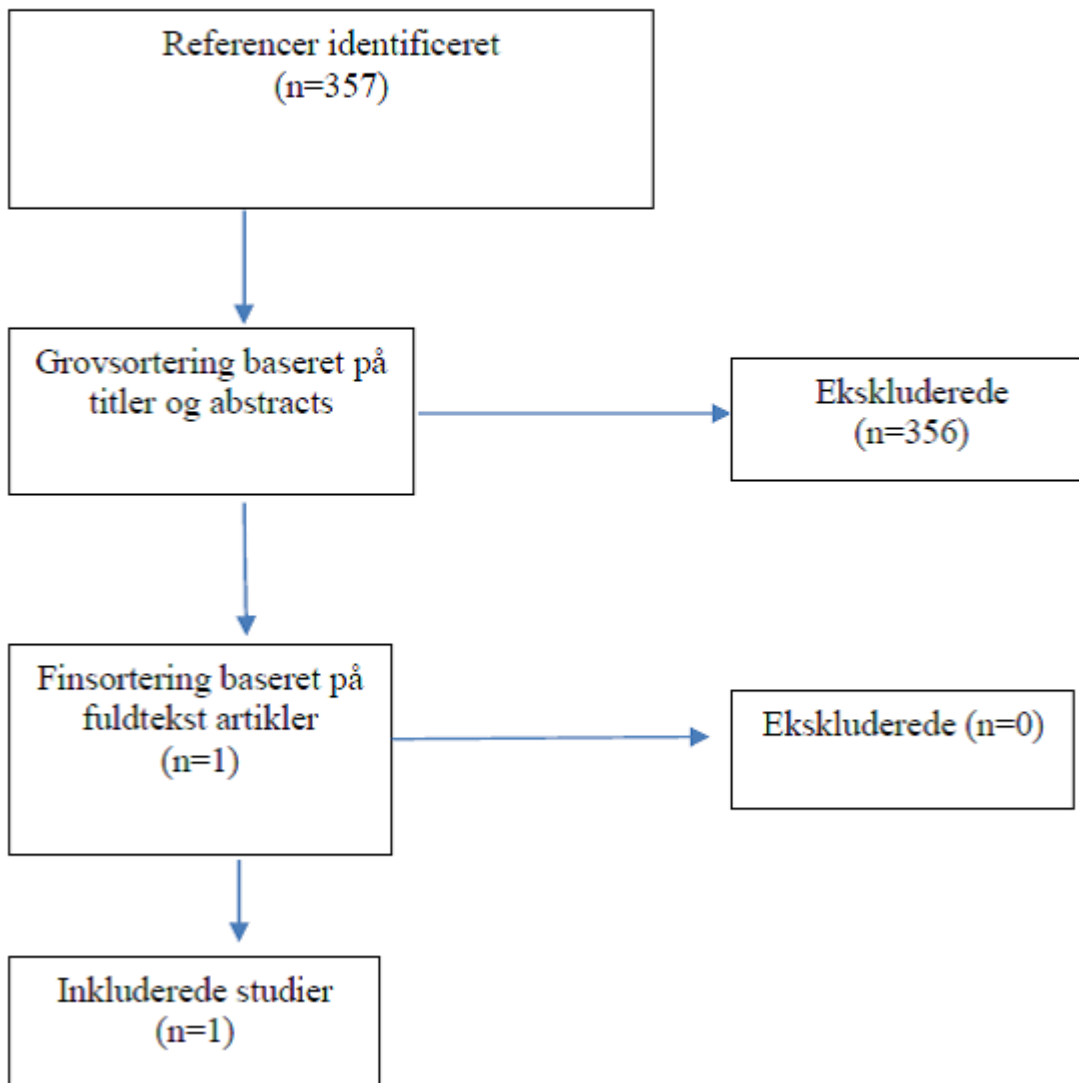
Figur 6. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 3



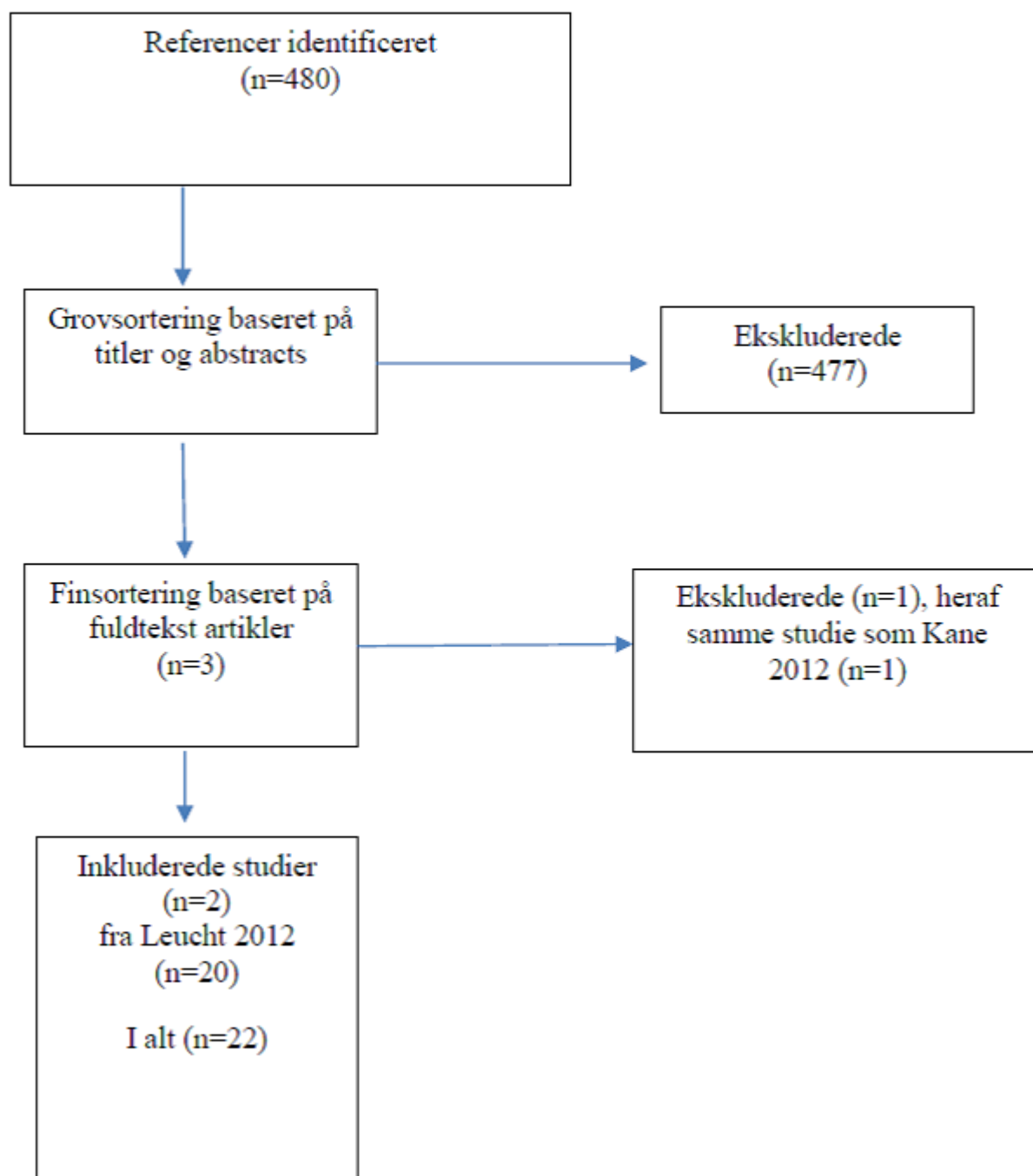
Figur 7. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 3



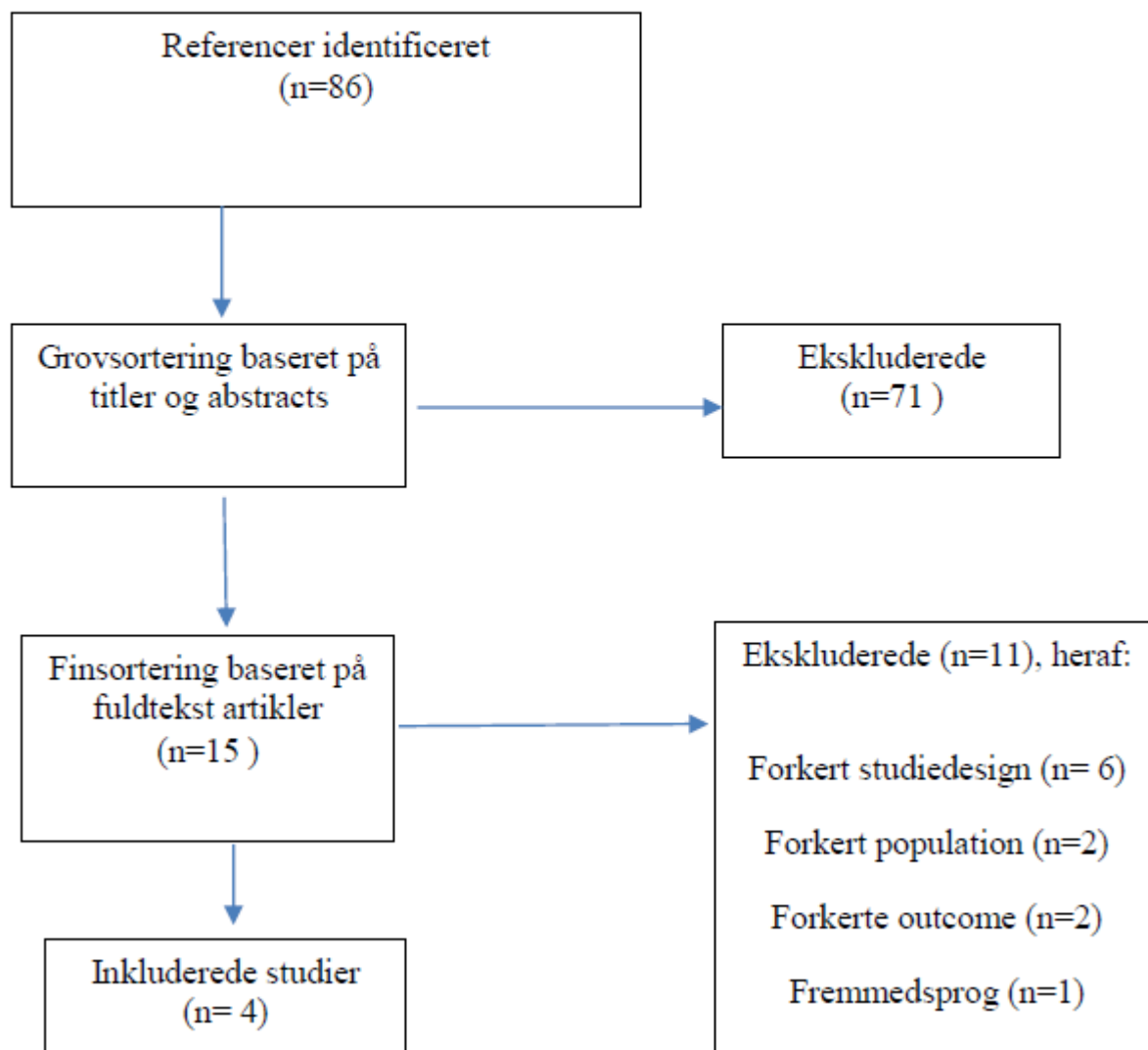
Figur 8. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 4



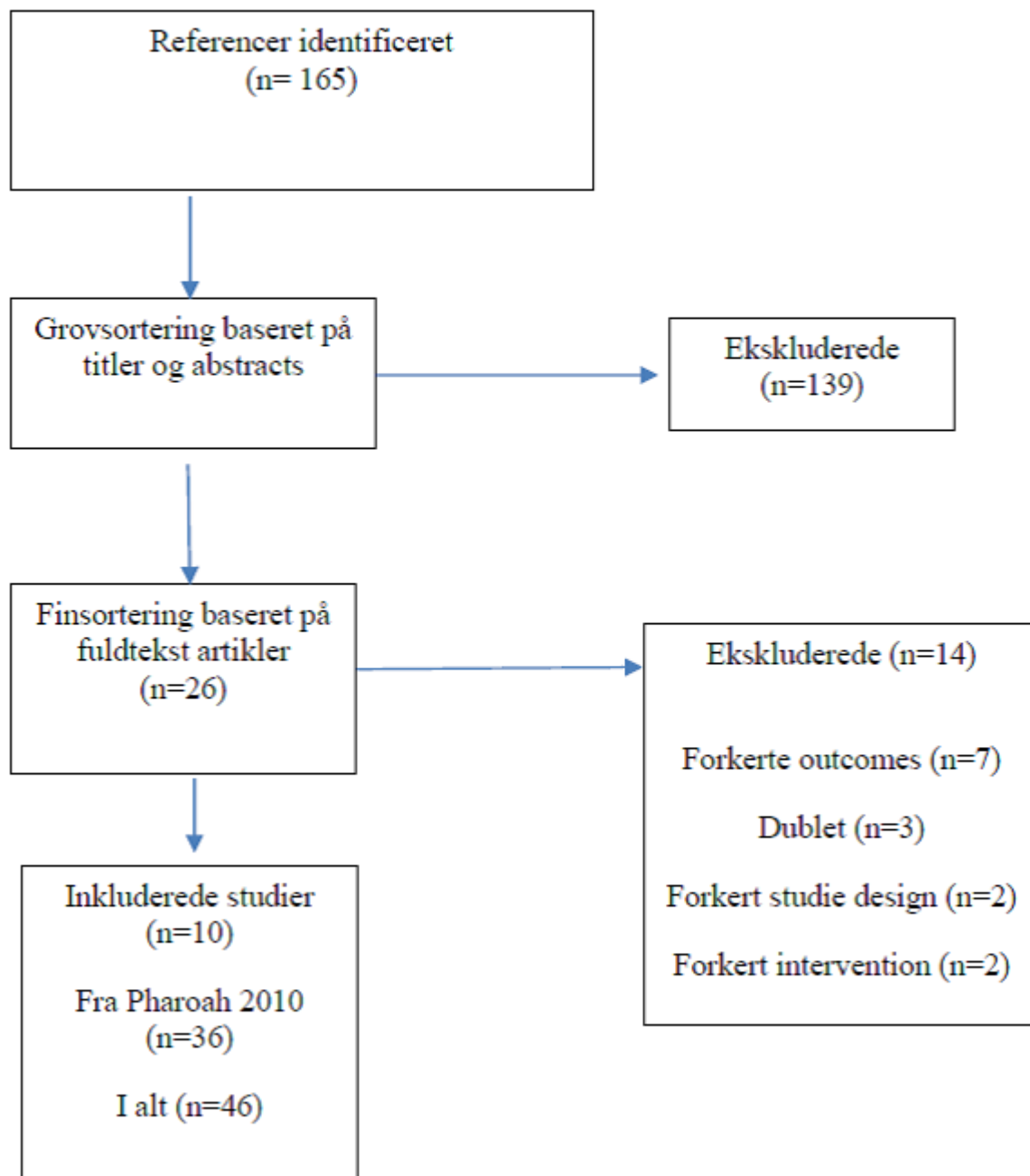
Figur 9. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 4



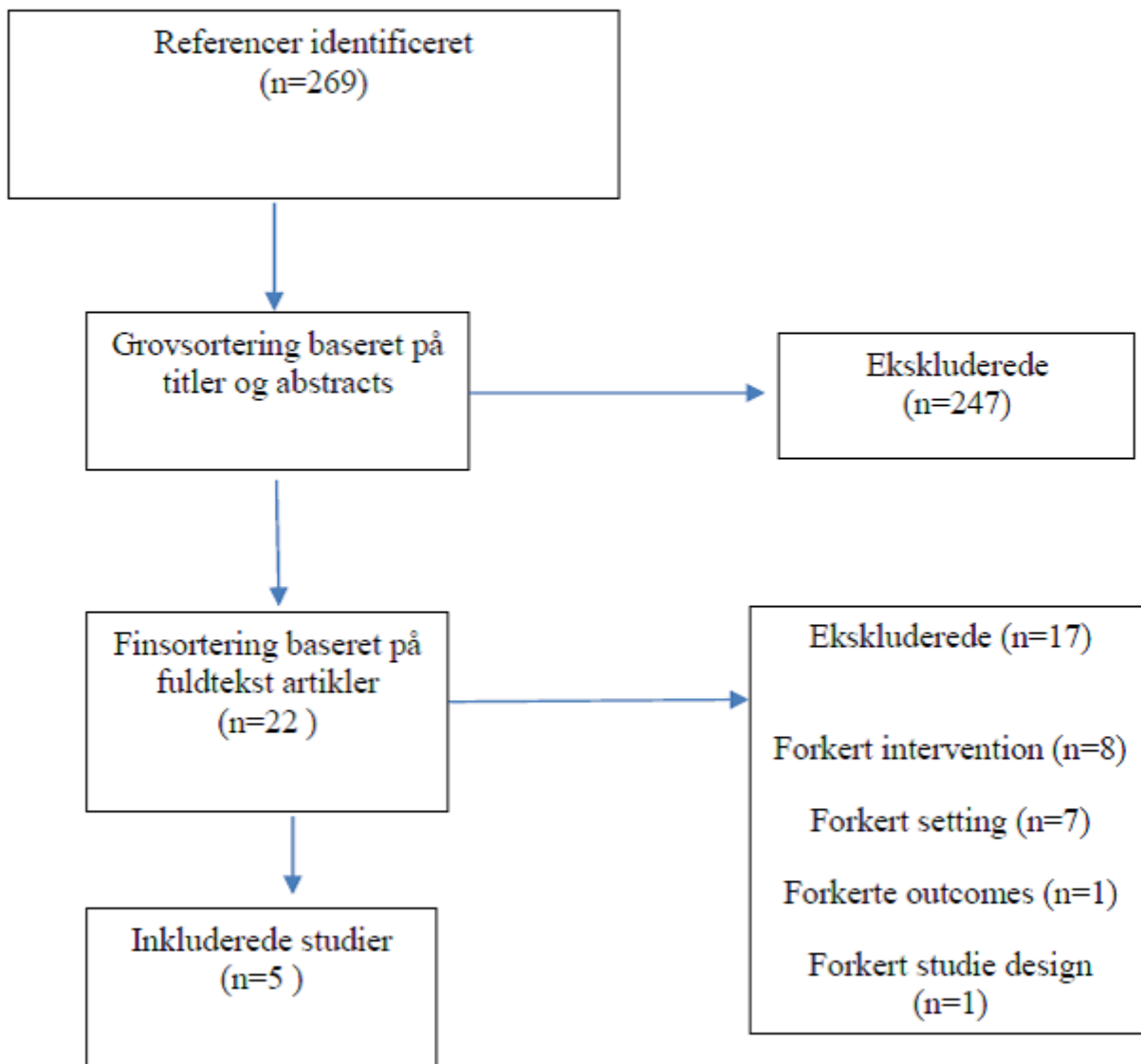
Figur 10. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 5



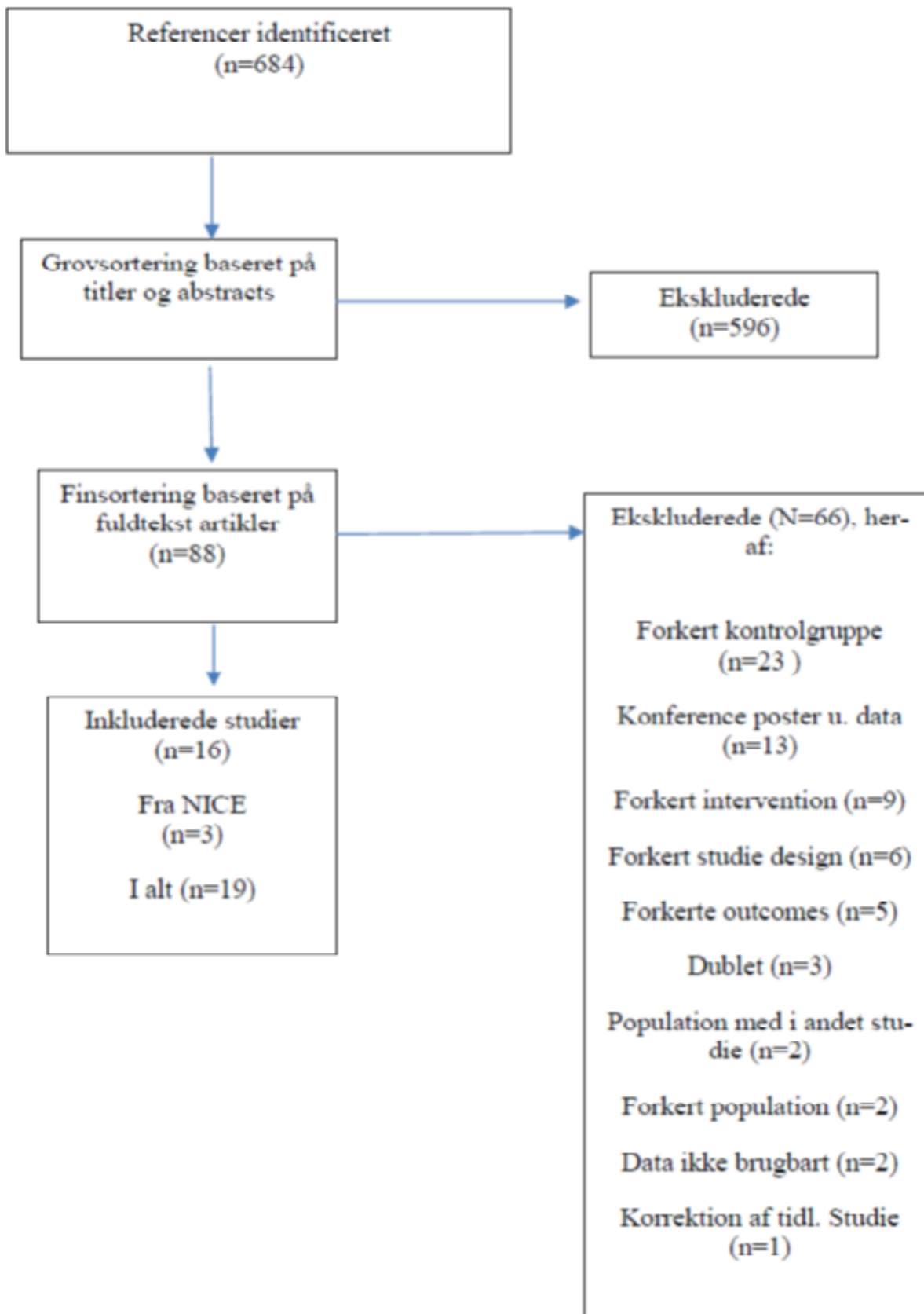
Figur 11. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 5



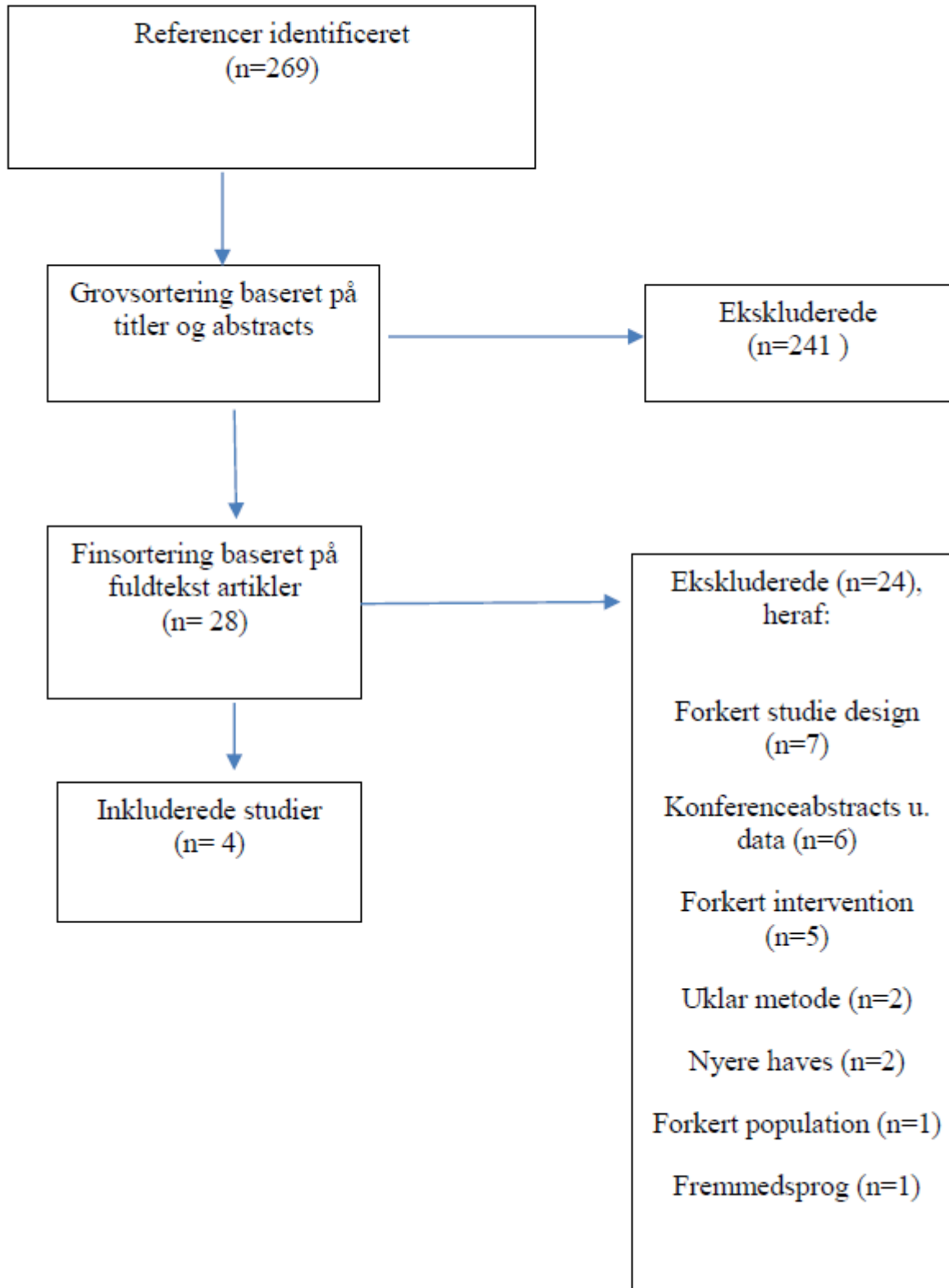
Figur 12. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 6



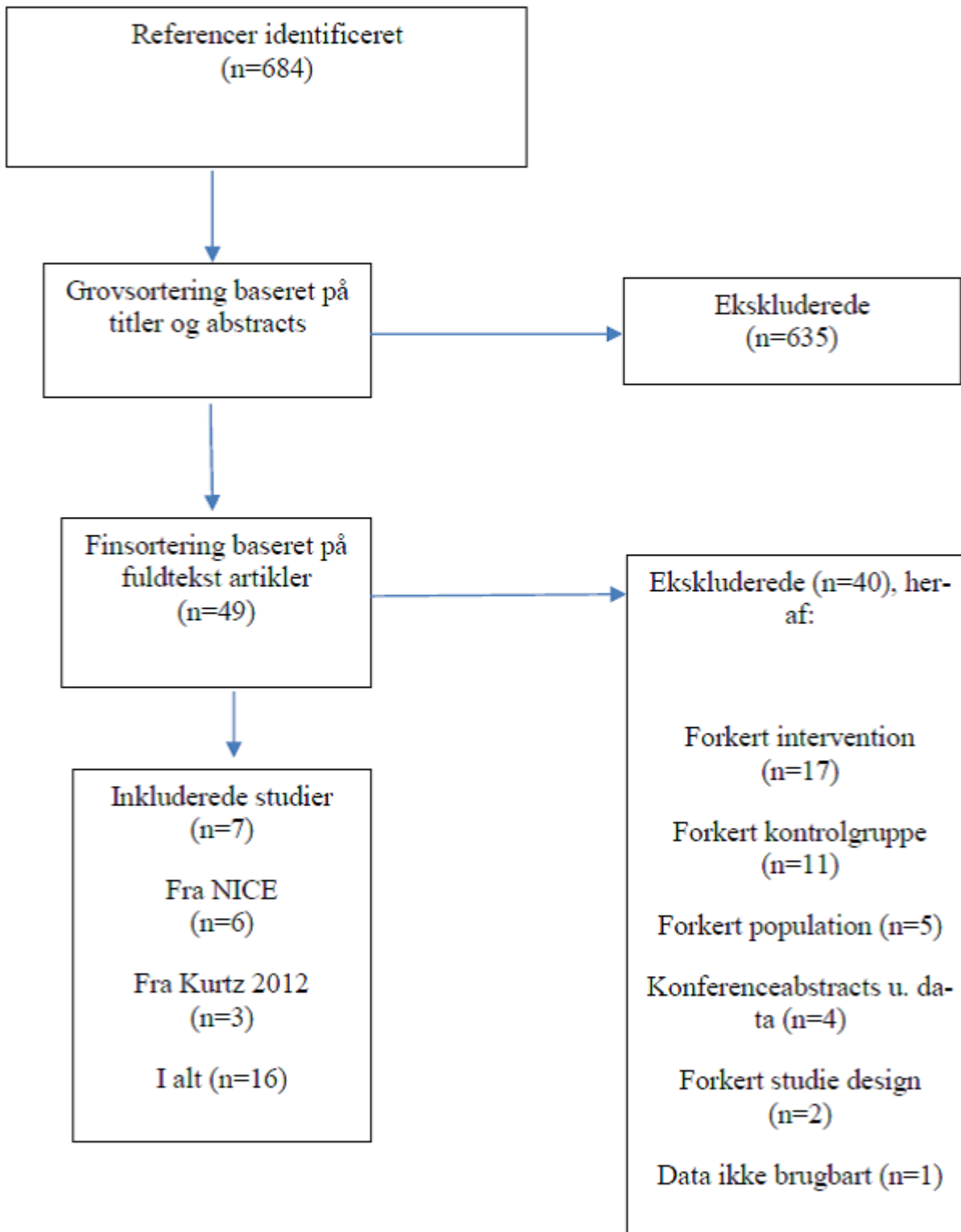
Figur 13. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 6



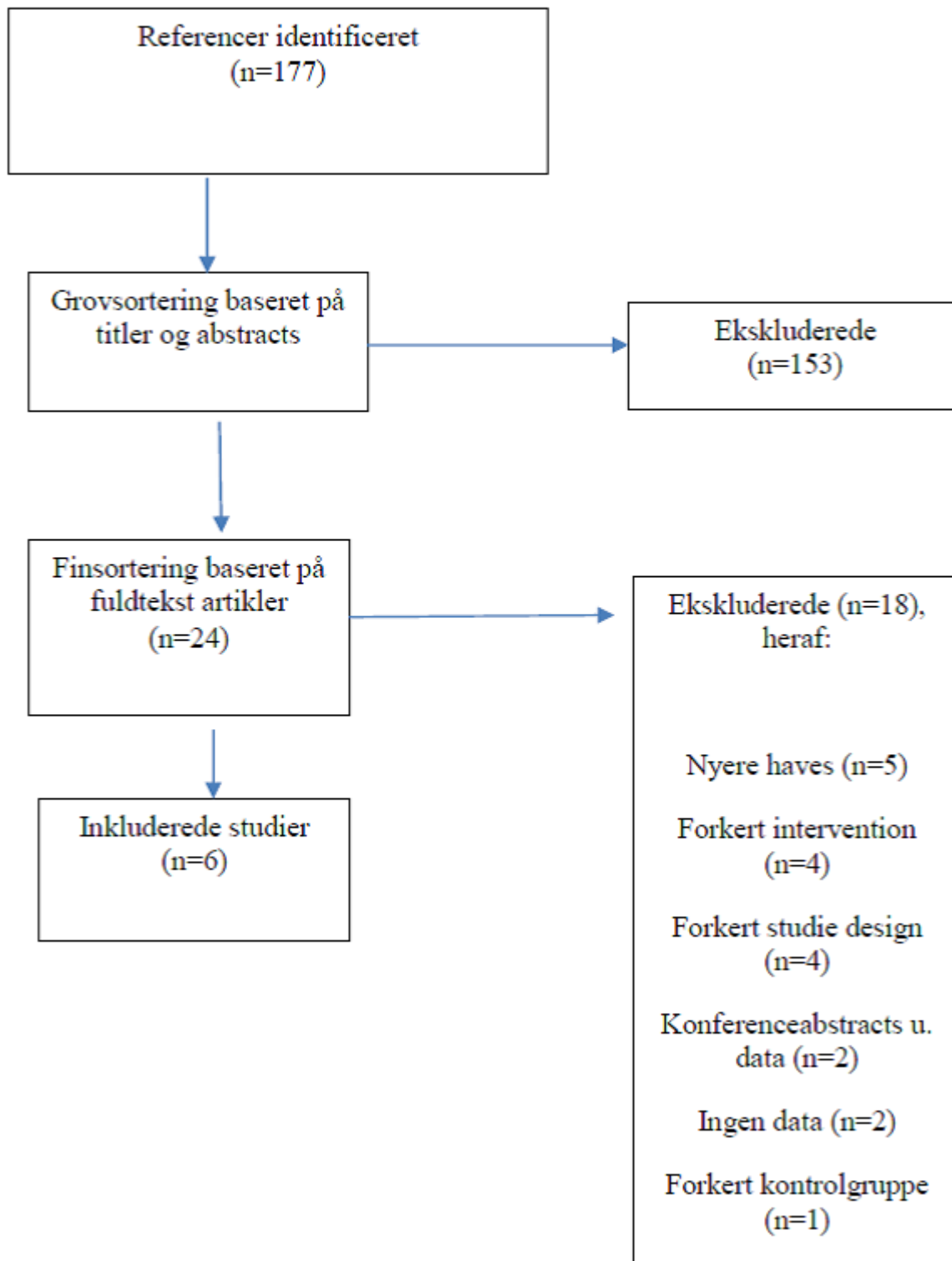
Figur 14. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 7



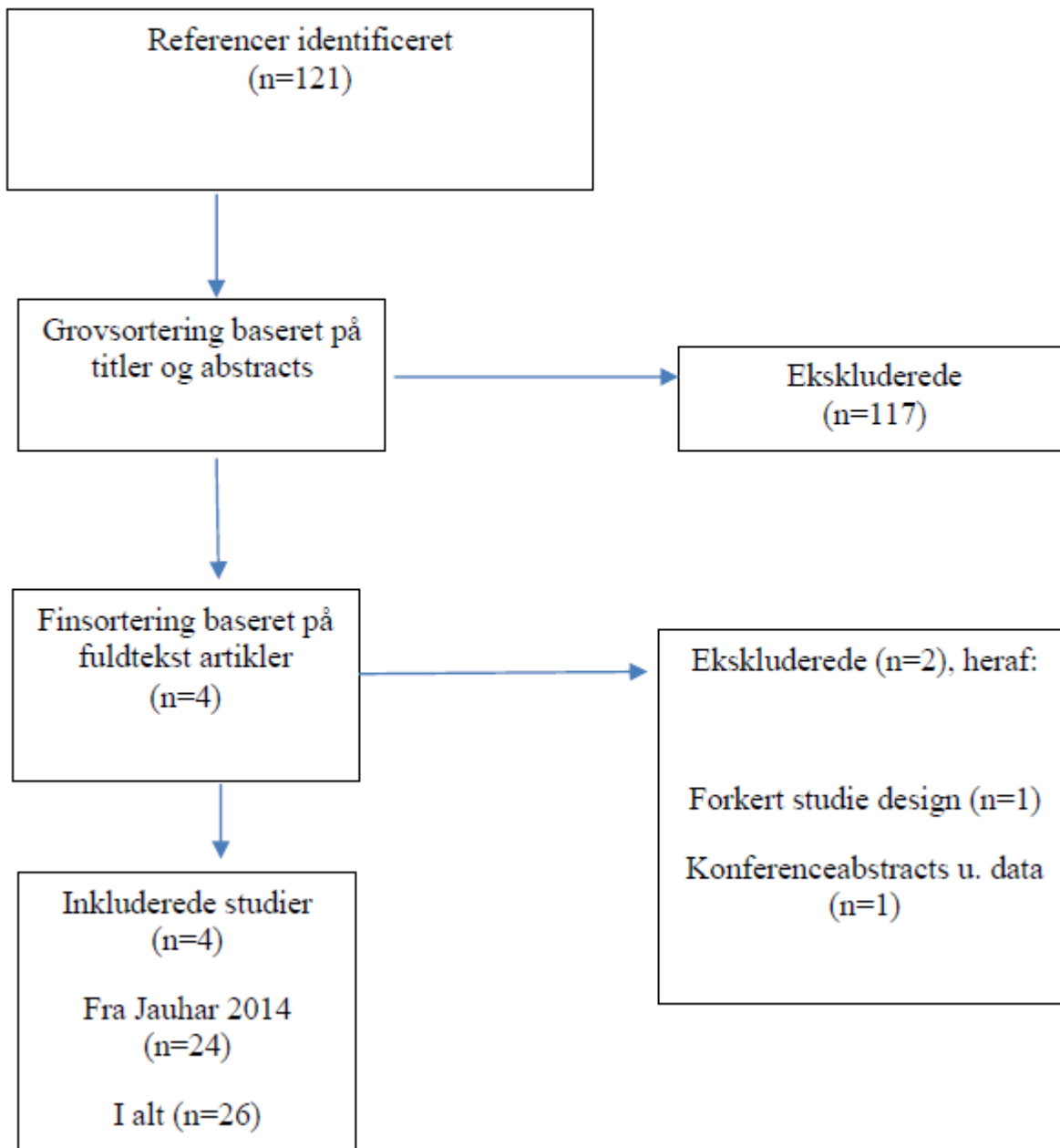
Figur 15. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 7



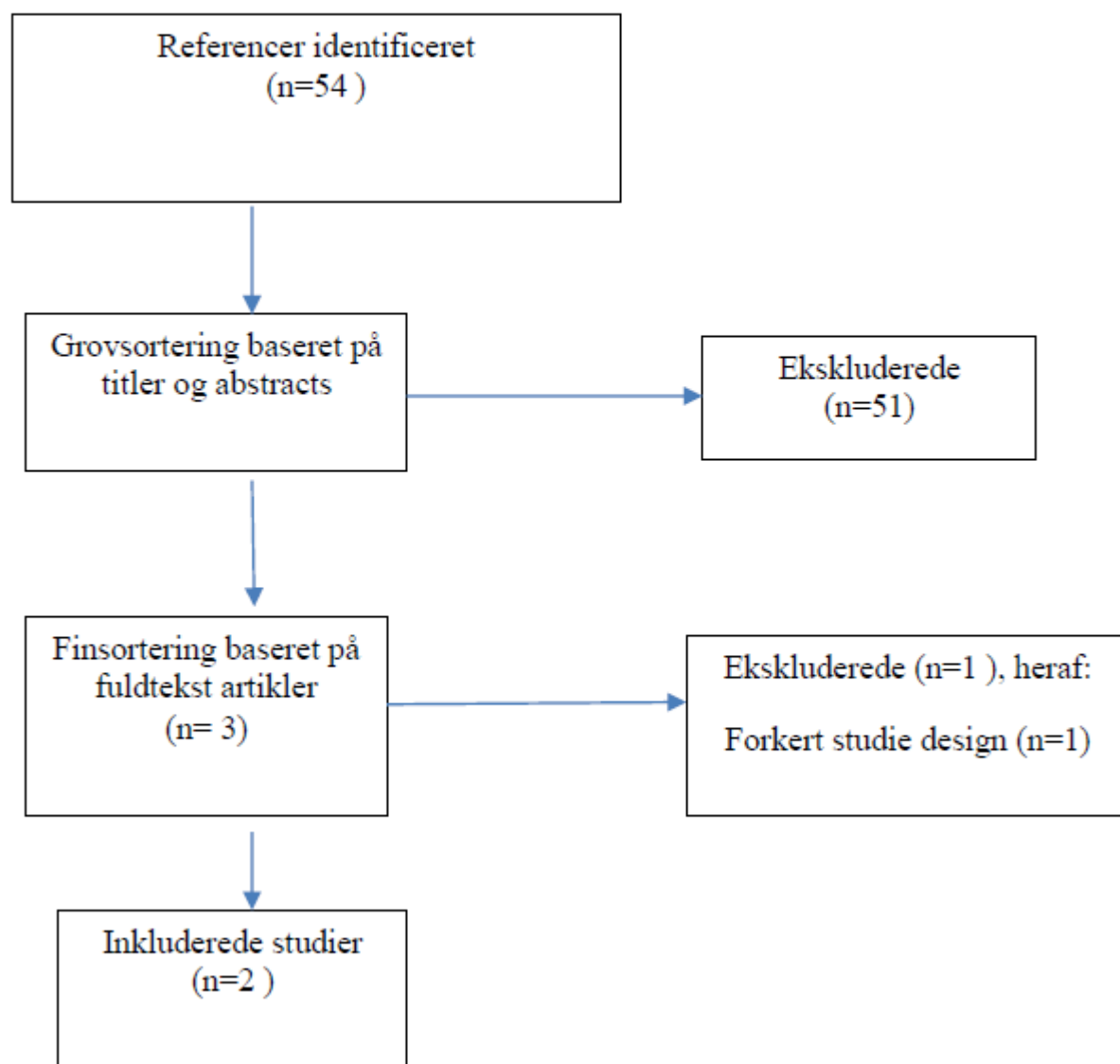
Figur 16. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 8



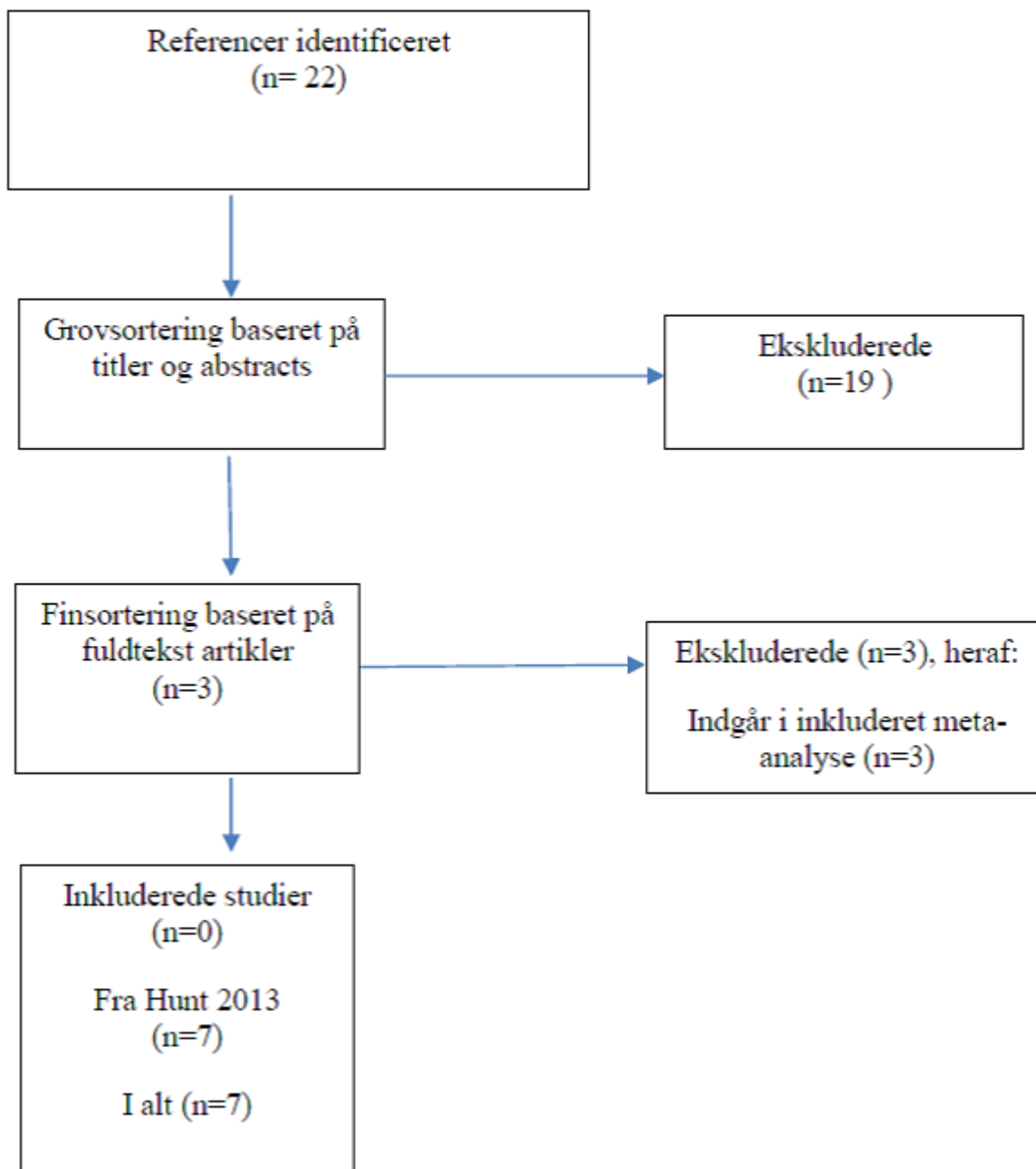
Figur 17. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 8



Figur 18. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 9

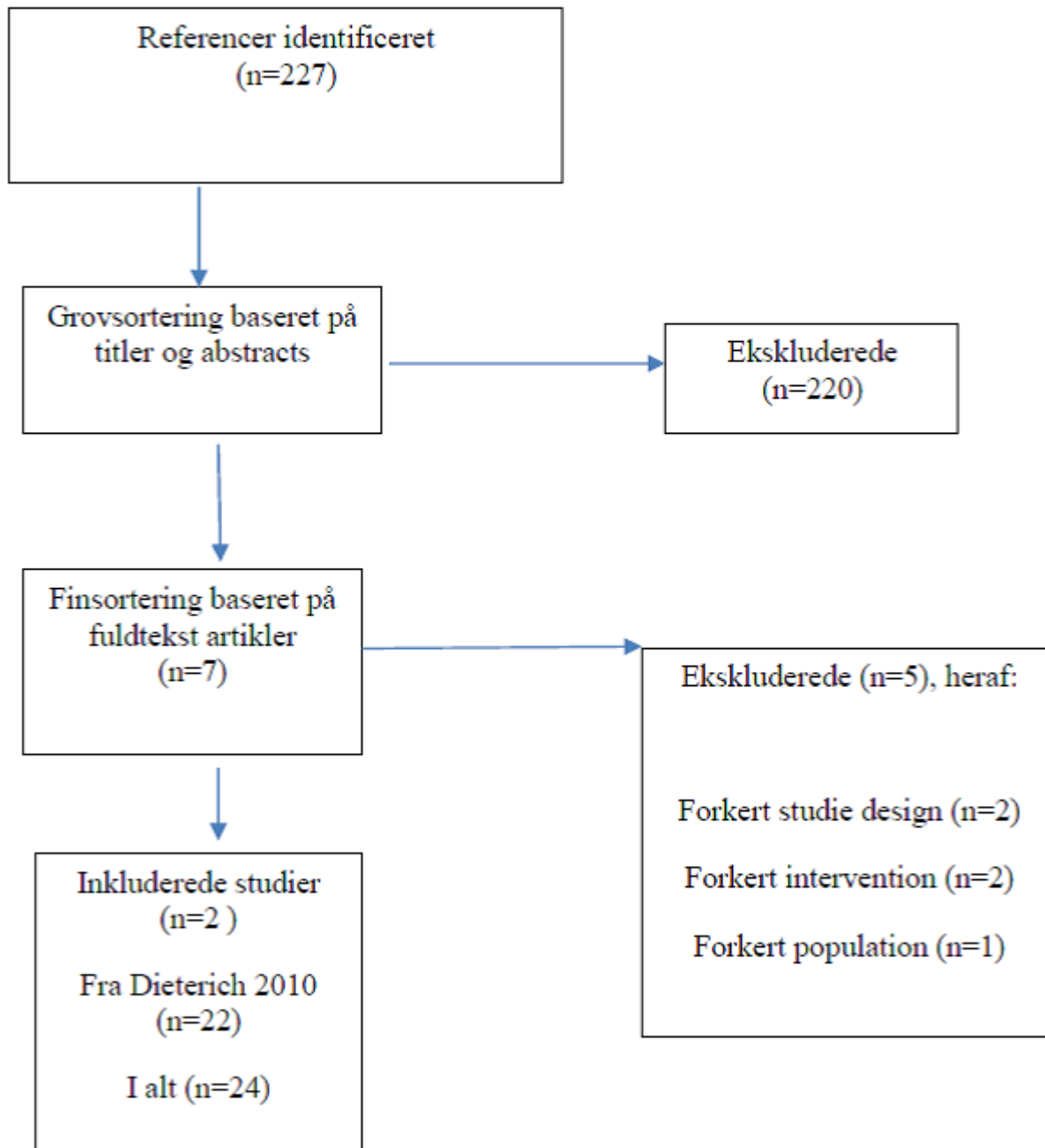


Figur 19. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 9



Figur 20. Flow chart – opfølgende søgning efter primærlitteratur for PICO 10

Der blev ikke foretaget søgning efter sekundærlitteratur, da søgningen i den anvendte guideline var ny.



14 - Evidensvurderinger

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingens styrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>. Arbejdsgruppens AGREEvurderinger af guidelines, AMSTAR-vurderinger af systematiske reviews samt evidensprofiler for de enkelte PICO spørgsmål kan tilgås her.

Supplerende oplysninger til evidensvurderingen, fokuseret spørgsmål 2:

Beskrivelse af risk of bias i de inkluderede observationelle studier:

For mirror-image studierne drejer det sig især om forventningsbias (patienten skifter fra en ikke-fungerende oral behandling til en anden form medicinering, hvor der både fra patient og behandler side kan være stor forventning om et bedre resultat med den nye behandling) og sygdommens naturlige forløb eller såkaldt regression to the mean (patienter vil ofte skifte behandling efter en periode med forværring i sygdomsforløbet, men med tiden vil tilstanden tendere til at vende tilbage mod et mere neutralt symptomniveau uanset behandlingen). Disse forhold vil give et bias til fordel for den behandling, der skiftes til.

For kohorte-studiet er confoundere især forbundet med den manglende randomisering, men resultaterne er kontrolleret for sygdomsvarighed, komedicinering, alder, køn, proxy for sygdommens sværhedsgrad samt rækkefølgen af oral versus depot. Manglende kontrol af disse confoundere ville have trukket resultatet i mere ekstrem retning, fordi det i klinisk praksis er patienter med ringere behandlingsrespons, der sættes i depotbehandling. Studiet er dog alligevel forbundet med moderat risiko for bias, fordi viden om oral versus depot behandling kan påvirke risikoen for genindlæggelse. Det er dog ikke entydigt, hvilken retning denne confounder vil trække resultatet i, idet en viden om, at en patient er i depotbehandling, både kan udsætte tiden til indlæggelse (sundhedspersonalet er sikker på, at patienten er medicineret og ser derfor tiden an) og forkorte den (netop fordi sundhedspersonalet er sikker på, at patienten er i medicinsk behandling, betragtes en forværring af symptomer som særlig alvorlig).

Supplerende oplysninger til evidensvurderingen, fokuseret spørgsmål 4:

Evidensen er nedgraderet på grund af mangelfuld overensstemmelse mellem den undersøgte population og målgruppen for nærværende fokuserede spørgsmål (indirectness), idet kun stabiliserede patienter indgår og i mange trials endvidere med meget begrænsede symptomer (studier med remitterede patienter er dog som beskrevet udeladt). Det er en selekteret population, der allerede i en vis grad (og i nogle studier betydelig grad) har responderet på behandlingen, hvilket giver en klar bias til fordel for behandlingen.

Den foreliggende evidens dokumenterer, at der sker i fald i effektiviteten af antipsykotiske lægemidlers tilbagefaldsforebyggende effekt med tiden. Der kan dog være mange forklaringer på den tilsyneladende aftagende effekt af antipsykotisk behandling over tid, herunder forskelle i patientpopulationerne inkluderet i korttids- versus langtidsstudierne samt muligheden for aftagende adhærens med behandlingen over tid. Længerevarende studier (> 2 år), som enten anvender depotinjektion af antipsykotiske lægemidler eller meget omhyggelig monitorering af adhærens, er nødvendige for at afklare dette.

Arbejdsgruppens AGREE-vurderinger af guidelines kan tilgås [her](#).

Arbejdsgruppens AMSTAR-vurderinger kan tilgås [her](#).

Evidensprofiler kan tilgås [her](#).

15 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen har i løbet af perioden for udarbejdelse af den nationale kliniske retningslinje afholdt seks møder, hvor hovedpunkterne på dagsordenen var henholdsvis

1) drøftelse af udkast til fokuserede spørgsmål, 2) endelig beslutning af fokuserede spørgsmål (under hensyntagen til henstillinger fra referencegruppen), 3) drøftelse af foreliggende evidensvurderinger, 4) drøftelse af anbefalinger, 5) drøftelse af anbefalinger (inkl. henstillinger fra referencegruppen) samt 6) drøftelse af høringssvar/peer review og samlet afstemning af retningslinjen.

Arbejdsgruppen vedr. National klinisk retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb består af følgende personer:

- Merete Nordentoft (formand), udpeget af Sundhedsstyrelsen, Professor,

Psykiatrisk Center København

- Susanne Voss-Knude, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, overlæge,

Psykiatrisk Center København

- Vilhelm Schultz, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, overlæge, Psykiatrisk Center København
- Erik Sandsten, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, afdelingslæge, Psykiatrisk Center Hvidovre
- Anders Fink-Jensen, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab, Professor, Psykiatrisk Center København
- Thomas Bjørnshave, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin, praktiserende speciallæge i almen medicin, Lægehuset Søndergade, Aars
- Vibeke Fuglsang Bliksted, udpeget af Dansk Psykologforening, specialpsykologi psykiatri, Aarhus Universitetshospital Risskov, afdeling for psykoser
- Stephen Austin, udpeget af Dansk Psykologforening, klinisk psykolog, Psykiatrisk Center Nordsjælland, psykiatrisk ambulatorium
- Jens Peter Hansen, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab, funktionsleder, Psykiatrien i Region Syddanmark, psykiatrisk afdeling Esbjerg
- Allan Hedegaard Fohlmann, udpeget af Sundhedsstyrelsen, privatpraktiserende psykolog, Frederiksbergpsykologen

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#).

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen. Der har været afholdt to møder med referencegruppen. Ved det første møde kommenterede referencegruppen udvælgelsen og formuleringen af de udvalgte fokuserede spørgsmål, og ved det andet mødet kommenterede referencegruppen forslagene til anbefalinger.

Referencegruppen vedr. National klinisk retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb består af følgende personer:

- Merete Nordentoft (formand), udpeget af Sundhedsstyrelsen, Professor, Psykiatrisk Center København
- Lærke Steenberg Smith, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, fuldmægtig, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Mikkel Lambach, udpeget af Danske Regioner, chefrådgiver, Danske Regioner
- Per Jørgensen, udpeget af Region Midtjylland, lægefaglig direktør, Region Midtjylland, Social og Psykiatri
- Søren Bredkjær, udpeget af Region Sjælland, vicedirektør, Psykiatrien Region Sjælland
- Peter Treufeldt, udpeget af Region Hovedstaden, vicedirektør, Region Hovedstadens Psykiatri

- Jimmi Nielsen, udpeget af Region Nordjylland, centerleder, Psykiatrien Region Nordjylland, Center for Skizofreni
- Bent Nielsen, udpeget af Region Syddanmark, Professor, Odense Universitetshospital, Psykiatrisk afdeling
- Jørn Eriksen, udpeget af KL, forstander, Lyngby-Taarbæk Kommune, Center for Social Indsats, Institutionsledelse og Tilsyn
- Sine Hadrup Sinding, udpeget af Ministeriet for Børn, Ligestilling, Integration og Sociale Forhold, fuldmægtig, Ministeriet for Børn, Ligestilling, Integration og Sociale Forhold
- Finn Blickfeldt Juliussen, udpeget af Socialstyrelsen, konsulent, Socialstyrelsen
- Knud Kristensen, udpeget af Landsforeningen SIND, formand, Landsforeningen SIND
- Anne Lindhardt, udpeget af Psykiatrifonden, formand, Psykiatrifonden

Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Lone Baandrup, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Jesper Østrup Rasmussen, fagkonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Louise Klokke Madsen, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Helene Sognstrup, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Malene Kristine Nielsen, projektleder, Sundhedsstyrelsen

Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- Center for misbrugsbehandling, Aarhus
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Fysioterapi/Dansk Selskab for Psykiatrisk og Psykosomatisk Fysioterapi
- Dansk Sygepleje Selskab
- Danske Fysioterapeuter
- Danske Regioner
- Det Internationale selskab for psykologiske og sociale interventioner ved psykose
- Ergoterapeutforeningen
- Erhvervsstyrelsen
- KL
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Socialstyrelsen

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Torleif Ruud, Professor, Akershus Universitetssykehus
- John Teilmann Larsen, specialeansvarlig overlæge, Telepsykiatrisk Center, Odense Universitetshospital

16 - Ordliste

ACT: Assertive Community Treatment

Adhærens: Efterlevelse af medicinindtagelse, forstået som i overensstemmelse med patientens ønske

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, hyppigt anvendt skala til vurdering af sværhedsgraden af symptomerne ved skizofreni

CBT: Kognitiv adfærdsterapi

ICD-10: International classification of diseases, 10. Udgave

MI: Motivational interviewing

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, hyppigt anvendt skala til vurdering af sværhedsgraden af psykotiske, negative og generelle symptomer ved skizofreni

Relapse: Psykotisk tilbagefald

SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms, hyppigt anvendt skala til vurdering af sværhedsgraden af negative symptomer ved skizofreni

SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms, hyppigt anvendt skala til vurdering af sværhedsgraden af psykotiske symptomer ved skizofreni

SSRI: Selektiv serotonin genoptagshæmmer

SNRI: Serotonin og noradrenalin genoptagshæmmer

17 - Referenceliste

(1) RADS fagudvalg for medicinsk behandling af psykoser. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos voksne. Version 1.4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, december 2014. (Dokument nr:182451).

Link:http://www.regioner.dk/~media/Mediebibliotek_2011/SUNDHED/Medicin/R%C3%A5det%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/Psykoti ske%20tilstande%20Behandlingsvejl%20og%20rekommen3.ashx

Senest hentet: 16-2-2015

(2) 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):706-715.

(3) Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: Is there sufficient evidence for an upper threshold?. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;225(3):505-518.

(4) Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176(2-3):109-113.

(5) Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40(1):192-213.

(6) Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74(10):957-965.

(7) Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(6):603-609.

(8) Detke HC, Weiden PJ, Llorca P-, Choukour M, Watson SB, Brunner E, et al. Comparison of olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: A 2-year, randomized, open-label study in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(4):426-434.

(9) Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167(2):181-189.

(10) Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P, de Arce R, Rouillon F, Cordes J, et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(12):2367-2377.

(11) A Trial Comparing Risperidone Long-Acting Injection With Oral Antipsychotic in the Treatment of Early Psychosis.

Link: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246259>

Senest hentet: 16-2-2015

(12) Macfadden W, Ma YW, Thomas Haskins J, Bossie CA, Alphs L. A Prospective Study Comparing the Long-term Effectiveness of Injectable Risperidone Long-acting Therapy and Oral Aripiprazole in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Edmont)* 2010;7(11):23-31.

(13) Potapov A, Eduard T, Sergey M. Response, remission and relapse during the long-term treatment of schizophrenia patients with long-acting risperidone versus olanzapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(Suppl. 1):158-158.

(14) Keks NA, Ingham M, Khan A, Karcher K. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry* 2007;191:131-139.

(15) Malla A, Chue P, Jordan G, Stip E, Kocerginski D, Milliken H, et al. An Exploratory Open-Label Randomized Trial Comparing Risperidone Long Acting Injectable (RLAI) with Oral Antipsychotic Medication in the Treatment of Early Psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013:1-26.

(16) Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, Hsiao J, Kopelowicz A, Lauriello J, et al. Comparison of SGA Oral Medications and a Long-Acting Injectable SGA: The PROACTIVE Study. *Schizophr Bull*; Epub 2014 May 27.

(17) Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *British Journal of Psychiatry* 2014;205(2):135-144.

(18) Schooler NR, Levine J, Severe JB, Brauzer B, DiMascio A, Klerman GL, et al. Prevention of relapse in schizophrenia. An evaluation of fluphenazine decanoate. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(1):16-24.

(19) Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, Mussare F, Ferro P, Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients. Relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(12):1283-1294.

(20) del Giudice J, Clark WG, Gocka EF. Prevention of recidivism of schizophrenics treated with fluphenazine enanthate. *Psychosomatics* 1975;16(1):32-36.

(21) Barnes TR, Milavic G, Curson DA, Platt SD. Use of the Social Behaviour Assessment Schedule (SBAS) in a trial of maintenance antipsychotic therapy in schizophrenic outpatients: pimozone versus fluphenazine. *Soc Psychiatry* 1983;18(4):193-199.

- (22) Crawford R, Forrest A. Controlled trial of depot fluphenazine in out-patient schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1974;124(0):385-391.
- (23) Falloon I, Watt DC, Shepherd M. A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia. *Psychol Med* 1978;8(1):59-70.
- (24) Li R, Zhang M, Shi S. The effect of haliperidol decanoate on negative and positive symptoms of schizophrenia. *Chin J Nerv Ment Diseases* 1996;22:9-12.
- (25) Glick ID, Marder SR. Long-term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decanoate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(5):638-641.
- (26) Bai YM, Ting Chen T, Chen JY, Chang WH, Wu B, Hung CH, et al. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(8):1218-1225.
- (27) Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364(9):842-851.
- (28) Arango C, Bombin I, Gonzalez-Salvador T, Garcia-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry* 2006;21(1):34-40.
- (29) Barnes TR, Milavic G, Curson DA, Platt SD. Use of the Social Behaviour Assessment Schedule (SBAS) in a trial of maintenance antipsychotic therapy in schizophrenic outpatients: pimozide versus fluphenazine. *Soc Psychiatry* 1983;18(4):193-199.
- (30) Falloon I, Watt DC, Shepherd M. A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia. *Psychol Med* 1978;8(1):59-70.
- (31) Arango C, Bombin I, Gonzalez-Salvador T, Garcia-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry* 2006;21(1):34-40.
- (32) Schooler NR, Levine J, Severe JB, Brauzer B, DiMascio A, Klerman GL, et al. Prevention of relapse in schizophrenia. An evaluation of fluphenazine decanoate. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(1):16-24.
- (33) Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T, Kallioniemi H, Lehto H, Niemi H, et al. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double-blind placebocontrolled

study. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94(3):175-180.

(34) Hinkelmann K, Yassouridis A, Kellner M, Jahn H, Wiedemann K, Raedler TJ. No effects of antidepressants on negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(5):686-690.

(35) Usall J, Lopez-Carrilero R, Iniesta R, Roca M, Caballero M, Rodriguez-Jimenez R, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of reboxetine and citalopram as adjuncts to atypical antipsychotics for negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2014;75(6):608-615.

(36) Jockers-Scherubl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(1):27-31.

(37) Iancu I, Tschernihovsky E, Bodner E, Piconne AS, Lowengrub K. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2010;179(1):19-23.

(38) Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003;17(1):107-112.

(39) Lee MS, Kim YK, Lee SK, Suh KY. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(5):399-403.

(40) Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1992;31(7):698-704.

(41) Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(5):257-261.

(42) Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, Yoshida T, Hasegawa T, Kanahara N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(5):593-601.

(43) Spina E, De Domenico P, Ruello C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, et al. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(4):281-285.

(44) Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2000;188(1):50-53.

(45) Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153(12):1625-1627.

(46) Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebocontrolled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117(4):417-423.

(47) Mico' U, Bruno A, Pandolfo G, Maria Romeo V, Mallamace D, D'Arrigo C, et al. Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(6):303-310.

(48) Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000059.

(49) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-796.

(50) Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008016.

(51) Andrews P, Hall JN, Snaith RP. A controlled trial of phenothiazine withdrawal in chronic schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1976;128:451-455.

(52) Dotti A, Bersani G, Rubino IA, Elliseo C. Double blind trial of fluphenazine decanoate against placebo in ambulant maintenance treatment of chronic schizophrenics. *Riv Psichiatr* 1979;14(5):374-383.

(53) Eklund K, Forsman A. Minimal effective dose and relapse--double-blind trial: haloperidol decanoate vs. placebo. *Clin Neuropharmacol* 1991;14 Suppl 2:S7-12; discussion S12-5.

(54) Marjerrison G, Irvine D, Stewart CN, Williams R, Matheu H, Demay M. Withdrawal of Long-Term Phenothiazines from Chronically Hospitalized Psychiatric Patients. *Can Psychiatr Assoc J* 1964;60:290-298.

(55) Troshinsky C, Aaronson H, Stone R. Maintenance phenothiazines in aftercare of schizophrenic patients. *Pennsylvania Psychiatric Quarterly* 1962;2(1).

(56) Arato M, O'Connor R, Meltzer HY, ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(5):207-215.

- (57) Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986;148:120-127.
- (58) Hogarty GE, Goldberg SC. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. One-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28(1):54-64.
- (59) Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116(2-3):107-117.
- (60) Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(1):6-14.
- (61) Leff JP, Wing JK. Trial of maintenance therapy in schizophrenia. *Br Med J* 1971;3(5775):599-604.
- (62) Sampath G, Shah A, Krska J, Soni SD. Neuroleptic discontinuation in the very stable schizophrenic patient: Relapse rates and serum neuroleptic levels. *Hum Psychopharmacol* 1992;7(4):255-264.
- (63) Pietzcker A, Gaebeal W, Kopcke W, Linden M, Mullerli P, Muller-Spahn F, et al. Intermittent versus maintenance neuroleptic long-term treatment in schizophrenia - 2-year results of a German multicenter study. *J Psychiatr Res* 1993;27(4):321-339.
- (64) Hirsch SR, Gajnd R, Rohde PD, Stevens BC, Wing JK. Outpatient maintenance of chronic schizophrenic patients with long-acting fluphenazine: doubleblind placebo trial. Report to the Medical Research Council Committee on Clinical Trials in Psychiatry. *Br Med J* 1973;1(5854):633-637.
- (65) McCreddie RG, Wiles D, Grant S, Crockett GT, Mahmood Z, Livingston MG, et al. The Scottish first episode schizophrenia study. VII. Two-year follow-up. Scottish Schizophrenia Research Group. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(6):597-602.
- (66) Pfizer. Multicentre double-blind study of ziprasidone versus placebo in relapse prevention for hospitalised patients with chronic or subchronic schizophrenia. Study report. Pfizer, 2000.
- (67) Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):654-661.

(68) Wiedemann G, Hahlweg K, Muller U, Feinstein E, Hank G, Dose M. Effectiveness of targeted intervention and maintenance pharmacotherapy in conjunction with family intervention in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(2):72-84.

(69) Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73(5):617-624.

(70) Kane JM, Potkin SG, Daniel DG, Buckley PF. A double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of sertindole and risperidone in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* Feb 2011;72(2):194-204.

(71) Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116(2-3):107-117.

(72) Kane JM, Mackle M, Snow-Adami L, Zhao J, Szegedi A, Panagides J. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2011;72(3):349-355.

(73) Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73(5):617-624.

(74) Amaresha AC, Venkatasubramanian G. Expressed emotion in schizophrenia: an overview. *Indian J Psychol Med* 2012;34(1):12-20.

(75) Leff J, Vaughn C. Expressed emotion in families : its significance for mental illness. New York: The Guilford Press, 1985.

(76) Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;12:CD000088.

(77) Chien WT, Norman I, Thompson DR. A randomized controlled trial of a mutual support group for family caregivers of patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud* 2004;41(6):637-649.

(78) Chien WT. Effectiveness of psychoeducation and mutual support group program for family caregivers of chinese people with schizophrenia. *The Open Nursing Journal* 2008;2:28-39.

(79) Koolae AK, Etemadi A. The outcome of family interventions for the mothers of schizophrenia patients in Iran. *Int J Soc Psychiatry* 2010;56(6):634-646.

- (80) Giron M, Fernandez-Yanez A, Mana-Alvarenga S, Molina-Habas A, Nolasco A, Gomez-Beneyto M. Efficacy and effectiveness of individual family intervention on social and clinical functioning and family burden in severe schizophrenia: a 2-year randomized controlled study. *Psychol Med* 2010;40(1):73-84.
- (81) Xiong W, Phillips MR, Hu X, Wang R, Dai Q, Kleinman J, et al. Familybased intervention for schizophrenic patients in China. A randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 1994;165(2):239-247.
- (82) Navidian A, Kermansaravi F, Rigi SN. The effectiveness of a group psychoeducational program on family caregiver burden of patients with mental disorders. *BMC Research Notes* 2012;5:399.
- (83) Bradley GM, Couchman GM, Perlesz A, Nguyen AT, Singh B, Riess C. Multiple-family group treatment for English- and Vietnamese-speaking families living with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006;57(4):521-530.
- (84) Leff J, Sharpley M, Chisholm D, Bell R, Gamble C. Training community psychiatric nurses in schizophrenia family work: A study of clinical and economic outcomes for patients and relatives. *Journal of Mental Health* 2001;10(2):189-197.
- (85) Goldstein MJ, Rodnick EH, Evans JR, May PR, Steinberg MR. Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35(10):1169-1177.
- (86) Hogarty GE, Anderson C. Eine kontrollierte Studie über Familientherapie, Training sozialer Fertigkeiten und unterstützende Chemotherapie in der Nachbehandlung Schizophrener: Vorläufige Effekte auf Rezidive und Expressed Emotion nach einem Jahr. Bewältigung der Schizophrenie. In: Böker, W; Brenner, HD (Hrsg). *Bewältigung der Schizophrenie*. Bern: Huber, 1986: 72-86.
- (87) Tarrrier N, Barrowclough C, Vaughn C, Bamrah JS, Porceddu K, Watts S, et al. The community management of schizophrenia. A controlled trial of a behavioural intervention with families to reduce relapse. *Br J Psychiatry* 1988;153:532-542.
- (88) Glynn SM, Randolph ET, Eth S, Paz GG, Leong GB, Shaner AL, et al. Schizophrenic symptoms, work adjustment, and behavioral family therapy. *Rehabil Psychol* 1992;37(4):323-338.
- (89) Buchkremer G, Monking HS, Holle R, Hornung W. The impact of therapeutic relatives' groups on the course of illness of schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1995;10(1):17-27.
- (90) Linszen D, Dingemans P, Van der Does JW, Nugter A, Scholte P, Lenior R, et al. Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. *Psychol Med* 1996;26(2):333-342.
- (91) Hogarty GE, Kornblith SJ, Greenwald D, DiBarry AL, Cooley S, Ulrich RF,

et al. Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, I: Description of study and effects on relapse rates. *Am J Psychiatry* 1997;154(11):1504-1513.

(92) Merinder LB, Viuff AG, Laugesen HD, Clemmensen K, Misfelt S, Espensen B. Patient and relative education in community psychiatry: a randomized controlled trial regarding its effectiveness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34(6):287-294.

(93) Herz MI, Lamberti JS, Mintz J, Scott R, O'Dell SP, McCartan L, et al. A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(3):277-283.

(94) Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1706-1713.

(95) Qiu YF, Ma LX, Tong Q. The role of family therapy in the rehabilitation of patients with schizophrenia. *Chin J Clin Rehab* 2002;6(23):3551.

(96) Dyck DG, Hendryx MS, Short RA, Voss WD, McFarlane WR. Service use among patients with schizophrenia in psychoeducational multiple-family group treatment. *Psychiatr Serv* 2002;53(6):749-754.

(97) Ran MS, Xiang MZ, Chan CL, Leff J, Simpson P, Huang MS, et al. Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing schizophrenia--a randomised controlled trial. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38(2):69-75.

(98) Lv XL, Tang QF. Individual family treatment on relapse of schizophrenia. *Medical Journal of Chinese People Health* 2003;15(8):465-466.

(99) Li Y, Jia J-, Zhang M-. Influence of family mental intervention on social function, family environment and relapse rate in first-episode schizophrenics. *Chin J Clin Rehab* 2004;8(21):4184-4185.

(100) Li Z, Arthur D. Family education for people with schizophrenia in Beijing, China: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:339-345.

(101) Xiang TB, He H, Yu F. Effect of community prevention and treatment in patients with schizophrenia and their family economic burden. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005;9(28):24-27.

(102) Zhang SL, Liu LL, Pan SX, Feng YF, Zhang Y, Zhu QH. Comparison of the effects of family therapy relapse rate in schizophrenia. *Shandong Archives of Psychiatry* 2006;19(2):138-139.

- (103) Zhang ML, Yuan GZ, Yao JJ, Ni SQ, Zhang X, An BF, et al. Systematic family intervention for people with schizophrenia. *Chinese Journal of Psychiatry* 2006;39(2):84.
- (104) Wang Y, Zhang HW, Yue DC. The effect of family intervention in first onset schizophrenia patients during remission. *Medical Journal of Chinese People's Health* 2006;18(12):1065-1066.
- (105) Carra G, Montomoli C, Clerici M, Cazzullo CL. Family interventions for schizophrenia in Italy: randomized controlled trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257(1):23-30.
- (106) Guo Y, Gao Z, Wu Y, Yan Z. Influence of family intervention on the clinic curative effect of schizophrenia patients. *Chinese Journal of Health Education* 2007;23(7):550-551.
- (107) Dai M, Liu F, Fan Jh. A study on influence of early comprehensive intervention on prognosis of incipient schizophrenia patients. *Chinese Nursing Research* 2007;21(9):3293-3294.
- (108) Liu TF, Cai XH. Family intervention on schizophrenia. *Medical Journal of Chinese Peoples Health* 2007;19(3):223-225.
- (109) Bressi C, Manenti S, Frongia P, Porcellana M, Invernizzi G. Systemic family therapy in schizophrenia: a randomized clinical trial of effectiveness. *Psychother Psychosom* 2008;77(1):43-49.
- (110) Kulhara P, Chakrabarti S, Avasthi A, Sharma A, Sharma S. Psychoeducational intervention for caregivers of Indian patients with schizophrenia: a randomised-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(6):472-483.
- (111) Leff J, Kuipers L, Berkowitz R, Eberlein-Vries R, Sturgeon D. A controlled trial of social intervention in the families of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1982;141:121-134.
- (112) Drug treatment and family intervention during the aftercare treatment of schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1981;17(3):87-90.
- (113) Chen H. Schizophrenia in rural communities control study of family intervention. *Chinese Journal of Clinical Medicinal Professional Research* 2005;11(1):21-23.
- (114) Jiang L, Xu XJ, Xu M. Effect of backup psychotherapy in family on schizophrenic recrudescence. *China Journal of Health Psychology* 2007;15(4):368-369.
- (115) Vaughan K, Doyle M, McConaghy N, Blaszczyński A, Fox A, Tarrier N. The Sydney intervention trial: a controlled trial of relatives' counselling to reduce schizophrenic relapse. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1992;27(1):16-21.

- (116) Tan SQ, Liu GY, Zhang XB, Song JW, Xiang YQ. Family intervention on chronic schizophrenia in a rural 3 years follow-up study. *Medical Forum* 2007;11(6):503-505.
- (117) Garety PA, Fowler DG, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. Cognitive--behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008;192(6):412-423.
- (118) Chien WT, Chan SW. One-year follow-up of a multiple-family-group intervention for Chinese families of patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55(11):1276-1284.
- (119) Chien WT, Lee IY. The schizophrenia care management program for family caregivers of Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatric Services* 2010;61(3):317-320.
- (120) Chien WT, Leung SF, Yeung FK, Wong WK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. *Neuropsychiatric Disease & Treatment* 2013;9:1463-1481.
- (121) Chien WT, Chan SWC. The effectiveness of mutual support group intervention for Chinese families of people with schizophrenia: A randomised controlled trial with 24-month follow-up. *Int J Nurs Stud* Oct 2013;50(10):1326-1340.
- (122) Shi Y, Zhao B, Xu D, Sen J. A comparative study of life quality in schizophrenic patients after family intervention. *Chinese Mental Health Journal* 2000;14(2):135-137.
- (123) Fernandez OV, Lemos GS, Garcia SA, Otero GA, Alonso SM, Gutierrez Perez AM. Tratamiento psicológico integrado de pacientes esquizofrénicos. *Psicothema* 1998;10(2):459-474.
- (124) Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1):24-32.
- (125) Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;68(1):49-63.
- (126) Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23(3):315-336.
- (127) Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of

cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2005;15(2):73-95.

(128) Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011;168(5):472-485.

(129) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults (CG178). NICE, 2014. (Clinical guidelines 178)

(130) Gharaeipour M, Scott BJ. Effects of cognitive remediation on neurocognitive functions and psychiatric symptoms in schizophrenia inpatients. *Schizophr Res* 2012;142(1-3):165-170.

(131) Lindenmayer J, McGurk SR, Mueser KT, Khan A, Wance D, Hoffman L, et al. A randomized controlled trial of cognitive remediation among inpatients with persistent mental illness. *Psychiatric Services* Mar 2008;59(3):241-247.

(132) Farreny A, Aguado J, Ochoa S, Huerta-Ramos E, Marsa F, Lopez-Carrilero R, et al. REPYFLEC cognitive remediation group training in schizophrenia: Looking for an integrative approach. *Schizophr Res* 2012;142(1-3):137-144.

(133) Wykes T, Reeder C, Landau S, Everitt B, Knapp M, Patel A, et al. Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007;190:421-427.

(134) Lu H, Li Y, Li F, Jiao X, Shi W, Guo K, et al. Randomized controlled trial on adjunctive cognitive remediation therapy for chronically hospitalized patients with schizophrenia. *Shanghai Jingshen Yixue* 2012;24(3):149-154.

(135) Sanchez P, Pena J, Bengoetxea E, Ojeda N, Elizagarate E, Ezcurra J, et al. Improvements in negative symptoms and functional outcome after a new generation cognitive remediation program: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2014;40(3):707-715.

(136) Velligan DI, Diamond PM, Maples NJ, Mintz J, Li X, Glahn DC, et al. Comparing the efficacy of interventions that use environmental supports to improve outcomes in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):312-319.

(137) Velligan DI, Diamond PM, Mintz J, Maples N, Li X, Zeber J, et al. The use of individually tailored environmental supports to improve medication adherence and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(3):483-493.

(138) d'Amato T, Bation R, Cochet A, Jalenques I, Galland F, Giraud-Baro E, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;125(2-3):284-290.

(139) Tan BL, King R. The effects of cognitive remediation on functional outcomes

among people with schizophrenia: a randomised controlled study. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2013;47(11):1068-1080.

(140) Royer A, Gosselin A, Bellot C, Pellet J, Billard S, Lang F, et al. Is there any impact of cognitive remediation on an ecological test in schizophrenia?. Cognitive Neuropsychiatry 2012;17(1):19-35.

(141) Poletti S, Anselmetti S, Bechi M, Ermoli E, Bosia M, Smeraldi E, et al. Computer-aided neurocognitive remediation in schizophrenia: durability of rehabilitation outcomes in a follow-up study. Neuropsychological Rehabilitation 2010;20(5):659-674.

(142) Twamley EW, Savla GN, Zurhellen CH, Heaton RK, Jeste DV. Development and Pilot Testing of a Novel Compensatory Cognitive Training Intervention for People with Psychosis. Am J Psychiatr Rehabil 2008;11(2):144-163.

(143) Garrido G, Barrios M, Penades R, Enriquez M, Garolera M, Aragay N, et al. Computer-assisted cognitive remediation therapy: cognition, self-esteem and quality of life in schizophrenia. Schizophr Res 2013;150(2-3):563-569.

(144) Rass O, Forsyth JK, Bolbecker AR, Hetrick WP, Breier A, Lysaker PH, et al. Computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia: a randomized singleblind pilot study. Schizophr Res 2012;139(1-3):92-98.

(145) Lindenmayer JP, McGurk SR, Mueser KT, Khan A, Wance D, Hoffman L, et al. A randomized controlled trial of cognitive remediation among inpatients with persistent mental illness. Psychiatric Services 2008;59(3):241-247.

(146) Man DW, Law KM, Chung RC. Cognitive training for Hong Kong Chinese with schizophrenia in vocational rehabilitation. Hong Kong Medical Journal 2012;18(Suppl 6):18-22.

(147) Medalia A, Aluma M, Tryon W, Merriam AE. Effectiveness of attention training in schizophrenia. Schizophr Bull 1998;24(1):147-152.

(148) Silverstein SM, Hatashita-Wong M, Solak BA, Uhlhaas P, Landa Y, Wilkniss SM, et al. Effectiveness of a two-phase cognitive rehabilitation intervention for severely impaired schizophrenia patients. Psychol Med 2005;35(6):829-837.

(149) Dickinson D, Tenhula W, Morris S, Brown C, Peer J, Spencer K, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. Am J Psychiatry 2010;167(2):170-180.

(150) Green MF, Leitman DI. Social cognition in schizophrenia. Schizophr Bull 2008;34(4):670-672.

(151) Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull* 2012;38(5):1092-1104.

(152) Bechi M, Riccaboni R, Ali S, Fresi F, Buonocore M, Bosia M, et al. Theory of mind and emotion processing training for patients with schizophrenia: preliminary findings. *Psychiatry Res* 2012;198(3):371-377.

(153) Roberts DL, Combs DR, Willoughby M, Mintz J, Gibson C, Rupp B, et al. A randomized, controlled trial of Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for outpatients with schizophrenia spectrum disorders. *British Journal of Clinical Psychology* 2014;53(3):281-298.

(154) Kayser N, Sarfati Y, Besche C, Hardy-Bayle MC. Elaboration of a rehabilitation method based on a pathogenetic hypothesis of "theory of mind" impairment in schizophrenia. *Neuropsychol Rehabil* 2006;16(1):83-95.

(155) Wang Y, Roberts DL, Xu B, Cao R, Yan M, Jiang Q. Social cognition and interaction training for patients with stable schizophrenia in Chinese community settings. *Psychiatry Res* 2013;210(3):751-755.

(156) Sachs G, Winklbaur B, Jagsch R, Lasser I, Kryspin-Exner I, Frommann N, et al. Training of affect recognition (TAR) in schizophrenia--impact on functional outcome. *Schizophr Res* 2012;138(2-3):262-267.

(157) Choi KH, Kwon JH. Social cognition enhancement training for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Community Ment Health J* 2006;42(2):177-187.

(158) Habel U, Koch K, Kellermann T, Reske M, Frommann N, Wolwer W, et al. Training of affect recognition in schizophrenia: Neurobiological correlates. *Soc Neurosci* 2010;5(1):92-104.

(159) Wolwer W, Frommann N, Halfmann S, Piaszek A, Streit M, Gaebel W. Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: efficacy and specificity of a new training program. *Schizophr Res* 2005;80(2-3):295-303.

(160) Rus-Calafell M, Gutierrez-Maldonado J, Ortega-Bravo M, Ribas-Sabate J, Caqueo-Urizar A. A brief cognitive-behavioural social skills training for stabilised outpatients with schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 2013;143(2-3):327-336.

(161) Lak DCC, Tsang HWH, Kopelowicz A, Liberman RP. Outcomes of the Chinese basic conversation skill module (CBCSM) for people with schizophrenia having mild to moderate symptoms and dysfunction in Hong Kong. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2010;14(2):137-144.

(162) Gil Sanz D, Diego Lorenzo M, Bengochea Seco R, Arrieta Rodriguez M,

Lastra Martinez I, Sanchez Calleja R, et al. Efficacy of a social cognition training program for schizophrenic patients: a pilot study. *Spanish Journal of Psychology* 2009;12(1):184-191.

(163) Bellack AS, Turner SM, Hersen M, Luber RF. An examination of the efficacy of social skills training for chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1984;35(10):1023-1028.

(164) Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, Auslander LA, Perivoliotis D, Pedrelli P, et al. A randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162(3):520-529.

(165) Valencia M, Rascon ML, Juarez F, Murow E. A psychosocial skills training approach in Mexican out-patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2007;37(10):1393-1402.

(166) Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, Auslander LA, Perivoliotis D, Pedrelli P, et al. A randomized, controlled trial of cognitive behavioral social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162(3):520-529.

(167) Daniels L. A group cognitive-behavioral and process-oriented approach to treating the social impairment and negative symptoms associated with chronic mental illness. *J Psychother Pract Res* 1998;7(2):167-176.

(168) Patterson TL, McKibbin C, Taylor M, Goldman S, Davila-Fraga W, Bucardo J, et al. Functional adaptation skills training (FAST): a pilot psychosocial intervention study in middle-aged and older patients with chronic psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(1):17-23.

(169) Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitivebehavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *British Journal of Psychiatry* 2014;204(1):20-29.

(170) Leclerc C, Lesage AD, Ricard N, Lecomte T, Cyr M. Assessment of a new rehabilitative coping skills module for persons with schizophrenia. *Am J Orthopsychiatry* 2000;70(3):380-388.

(171) Lewis S, Tarrier N, Haddock G, Bentall R, Kinderman P, Kingdon D, et al. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: acute-phase outcomes. *Br J Psychiatry Suppl* 2002;43:91-7.

(172) Gumley A, O'Grady M, McNay L, Reilly J, Power K, Norrie J. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12-month randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy. *Psychol Med* 2003;33(3):419-431.

(173) Rector NA, Seeman MV, Segal ZV. Cognitive therapy for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2003;63(1-2):1-11.

(174) Barrowclough C, Haddock G, Lobban F, Jones S, Siddle R, Roberts C, et al. Group cognitive-behavioural therapy for schizophrenia. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;189:527-532.

(175) Farhall J, Freeman NC, Shawyer F, Trauer T. An effectiveness trial of cognitive behaviour therapy in a representative sample of outpatients with psychosis. *Br J Clin Psychol* 2009;48(Pt 1):47-62.

(176) Shawyer F, Farhall J, Mackinnon A, Trauer T, Sims E, Ratcliff K, et al. A randomised controlled trial of acceptance-based cognitive behavioural therapy for command hallucinations in psychotic disorders. *Behav Res Ther* 2012;50(2):110-121.

(177) Tarrrier N, Kelly J, Maqsood S, Snelson N, Maxwell J, Law H, et al. The cognitive behavioural prevention of suicide in psychosis: A clinical trial. *Schizophr Res* 2014;156(2-3):204-210.

(178) Startup M, Jackson MC, Bendix S. North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. *Psychol Med* 2004;34(3):413-422.

(179) Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D, Stolar NM, Beck AT. Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(2):121-127.

(180) Tarrrier N, Wittkowski A, Kinney C, McCarthy E, Morris J, Humphreys L. Durability of the effects of cognitive-behavioural therapy in the treatment of chronic schizophrenia: 12-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1999;174:500-504.

(181) Lecomte T, Leclerc C, Corbiere M, Wykes T, Wallace CJ, Spidel A. Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis* 2008;196(12):866-875.

(182) Edwards J, Cocks J, Burnett P, Maud D, Wong L, Yuen HP, et al. Randomized Controlled Trial of Clozapine and CBT for First-Episode Psychosis with Enduring Positive Symptoms: A Pilot Study. *Schizophr Res Treatment* 2011;2011:394896.

(183) Jolley S, Garety P, Craig T, Dunn G, White J, Aitken M. Cognitive therapy in early psychosis: A pilot randomized controlled trial. *Behav Cognitive Psychother* 2003;31(4):473-478.

(184) Daniels L. A group cognitive-behavioral and process-oriented approach to treating the social impairment and negative symptoms associated with chronic

mental illness. *J Psychother Pract Res* 1998;7(2):167-176.

(185) Shawyer F, Farhall J, Mackinnon A, Trauer T, Sims E, Ratcliff K, et al. A randomised controlled trial of acceptance-based cognitive behavioural therapy for command hallucinations in psychotic disorders. *Behav Res Ther* 2012;50(2):110-121.

(186) Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddler R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(2):165-172.

(187) Krakvik B, Grawe RW, Hagen R, Stiles TC. Cognitive behaviour therapy for psychotic symptoms: A randomized controlled effectiveness trial. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* Oct 2013;41(5):511-524.

(188) Rathod S, Phiri P, Harris S, Underwood C, Thagadur M, Padmanabi U, et al. Cognitive behaviour therapy for psychosis can be adapted for minority ethnic groups: a randomised controlled trial. *Schizophr Res* 2013;143(2-3):319-326.

(189) Garety PA, Fowler DG, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. Cognitive-behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008;192(6):412-423.

(190) Lincoln TM, Ziegler M, Mehl S, Kesting ML, Lullmann E, Westermann S, et al. Moving from efficacy to effectiveness in cognitive behavioral therapy for psychosis: a randomized clinical practice trial. *J Consult Clin Psychol* 2012;80(4):674-686.

(191) Rathod S, Phiri P, Harris S, Underwood C, Thagadur M, Padmanabi U, et al. Cognitive behaviour therapy for psychosis can be adapted for minority ethnic groups: A randomised controlled trial. *Schizophr Res* Feb 2013;143(2-3):319-326.

(192) Durham RC, Guthrie M, Morton RV, Reid DA, Treliving LR, Fowler D, et al. Tayside-Fife clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms. Results to 3-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2003;182:303-311.

(193) Trower P, Birchwood M, Meaden A, Byrne S, Nelson A, Ross K. Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;184:312-320.

(194) Garety PA, Fowler DG, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. Cognitive-behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry* 2008;192(6):412-423.

(195) Pinninti NR, Rissmiller DJ, Steer RA. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2010;61(9):940-943.

(196) Kuipers E, Garety P, Fowler D, Dunn G, Bebbington P, Freeman D, et al. London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. I: effects of the treatment phase. *Br J Psychiatry* 1997;171:319-327.

(197) van der Gaag M, Stant AD, Wolters KJ, Buskens E, Wiersma D. Cognitive-behavioural therapy for persistent and recurrent psychosis in people with schizophrenia-spectrum disorder: cost-effectiveness analysis. *British Journal of Psychiatry* 2011;198(1):59-65.

(198) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis with coexisting substance misuse (CG120). NICE, 2011. (Clinical guidelines 120)

(199) Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Front Psychiatry* 2014;5:54.

(200) Hunt Glenn E, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;10:CD001088.

(201) Baker A, Bucci S, Lewin TJ, Kay-Lambkin F, Constable PM, Carr VJ. Cognitive-behavioural therapy for substance use disorders in people with psychotic disorders: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188:439-448.

(202) Madigan K, Brennan D, Lawlor E, Turner N, Kinsella A, O'Connor JJ, et al. A multi-center, randomized controlled trial of a group psychological intervention for psychosis with comorbid cannabis dependence over the early course of illness. *Schizophr Res* 2013;143(1):138-142.

(203) Hjorthoj CR, Fohlmann A, Larsen AM, Gluud C, Arendt M, Nordentoft M. Specialized psychosocial treatment plus treatment as usual (TAU) versus TAU for patients with cannabis use disorder and psychosis: the CapOpus randomized trial. *Psychol Med* 2013;43(7):1499-1510.

(204) Kemp R, Harris A, Vurel E, Sitharthan T. Stop Using Stuff: trial of a drug and alcohol intervention for young people with comorbid mental illness and drug and alcohol problems. *Australas Psychiatry* 2007;15(6):490-493.

(205) Hjorthoj CR, Vesterager L, Nordentoft M. Test-retest reliability of the Danish Adult Reading Test in patients with comorbid psychosis and cannabis-use disorder. *Nord J Psychiatry* 2013;67(3):159-163.

(206) Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior

therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1706-1713.

(207) Bellack AS, Bennett ME, Gearon JS, Brown CH, Yang Y. A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(4):426-432.

(208) Barrowclough C, Haddock G, Wykes T, Beardmore R, Conrod P, Craig T, et al. Integrated motivational interviewing and cognitive behavioural therapy for people with psychosis and comorbid substance misuse: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6325.

(209) Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs* 2009;70(4):516-527.

(210) Smedslund G, Berg RC, Hammerstrom KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, et al. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD008063

(211) Dieterich M, Irving CB, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007906.

(212) Bond GR, Witheridge TF, Dincin J, Wasmer D, Webb J, De Graaf-Kaser R. Assertive community treatment for frequent users of psychiatric hospitals in a large city: a controlled study. *Am J Community Psychol* 1990;18(6):865-891.

(213) Test MA, Knoedler WH, Allness DJ, Burke SS, Brown RL, Wallisch LS. Long-term community care through an assertive continuous treatment team. In: Tamminga, CA; Schulz, SC (eds.): *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology. Vol 1: Schizophrenia research*. New York, NY, England: Raven Press, Publishers, New York, NY, 1991. p. 239-246.

(214) Bjorkman T, Hansson L, Sandlund M. Outcome of case management based on the strengths model compared to standard care. A randomised controlled trial. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37(4):147-152.

(215) Holloway F, Carson J. Intensive case management for the severely mentally ill. Controlled trial. *Br J Psychiatry* 1998;172:19-22.

(216) Sytema S, Wunderink L, Bloemers W, Roorda L, Wiersma D. Assertive community treatment in the Netherlands: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116(2):105-112.

(217) Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331(7517):602.

(218) Chandler D, Meisel J, Hu T, McGowen M, Madison K. A capitated model for a cross-section of severely mentally ill clients: employment outcomes. *Community Ment Health J* 1997;33(6):501-516.

(219) Bond GR, Miller LD, Krumwied RD, Ward RS. Assertive case management in three CMHCs: a controlled study. *Hosp Community Psychiatry* 1988;39(4):411-418.

(220) Muijen M, Cooney M, Strathdee G, Bell R, Hudson A. Community psychiatric nurse teams: intensive support versus generic care. *Br J Psychiatry* 1994;165(2):211-217.

(221) Quinlivan R, Hough R, Crowell A, Beach C, Hofstetter R, Kenworthy K. Service utilization and costs of care for severely mentally ill clients in an intensive case management program. *Psychiatr Serv* 1995;46(4):365-371.

(222) Müller-Clemm, Werner Johannes. Halting the "Revolving Door" of serious mental illness : evaluating an assertive case management program. Thesis. University of Victoria (B.C.), 1996.

(223) Curtis JL, Millman EJ, Struening E, D'Ercole A. Deaths among former psychiatric inpatients in an outreach case management program. *Psychiatr Serv* 1996;47(4):398-402.

(224) Schmidt-Posner J, Jerrell JM. Qualitative analysis of three case management programs. *Community Ment Health J* 1998;34(4):381-392.

(225) Rosenheck R, Neale M. Intersite variation in the impact of intensive psychiatric community care on hospital use. *Am J Orthopsychiatry* 1998;68(2):191-200.

(226) Knapp M, Marks I, Wolstenholme J, Beecham J, Astin J, Audini B, et al. Home-based versus hospital-based care for serious mental illness. Controlled costeffectiveness study over four years. *Br J Psychiatry* 1998;172:506-512.

(227) Lehman AF, Dixon LB, Kernan E, DeForge BR, Postrado LT. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1038-1043.

(228) FORD, PETER RYAN, ALAN BEADSMOORE, TOM CRAIG & MATT MUIJEN, RICHARD. Intensive case management for people with serious mental illness- Site 2: Clinical and social outcome. *J Ment Health* 1997;6(2):181-190.

(229) Botha UA, Koen L, Galal U, Jordaan E, Niehaus DJ. The rise of assertive community interventions in South Africa: a randomized control trial assessing the impact of a modified assertive intervention on readmission rates; a three year follow-up. *BMC Psychiatry* 2014;14:56.

(230) Malm UI, Ivarsson BA, Allebeck P. Durability of the efficacy of integrated

care in schizophrenia: a five-year randomized controlled study. *Psychiatric Services* 2014;65(8):1054-1057.

(231) Korr WS, Joseph A. Housing the homeless mentally ill: Findings from Chicago. *Journal of social service research* 1996;21(1):53-68.

(232) Gray AM, Marshall M, Lockwood A, Morris J. Problems in conducting economic evaluations alongside clinical trials. Lessons from a study of case management for people with mental disorders. *Br J Psychiatry* 1997;170:47-52.

(233) Clarke GN, Herinckx HA, Kinney RF, Paulson RI, Cutler DL, Lewis K, et al. Psychiatric hospitalizations, arrests, emergency room visits, and homelessness of clients with serious and persistent mental illness: findings from a randomized trial of two ACT programs vs. usual care. *Ment Health Serv Res* 2000;2(3):155-164.

(234) Shern DL, Tsemberis S, Anthony W, Lovell AM, Richmond L, Felton CJ, et al. Serving street-dwelling individuals with psychiatric disabilities: outcomes of a psychiatric rehabilitation clinical trial. *Am J Public Health* 2000;90(12):1873-1878.

(235) Holloway F, Carson J. Intensive case management for the severely mentally ill. Controlled trial. *Br J Psychiatry* 1998;172:19-22.

(236) Gray AM, Marshall M, Lockwood A, Morris J. Problems in conducting economic evaluations alongside clinical trials. Lessons from a study of case management for people with mental disorders. *Br J Psychiatry* 1997;170:47-52.

(237) Jerrell JM. Toward managed care for persons with severe mental illness: implications from a cost-effectiveness study. *Health Aff (Millwood)* 1995;14(3):197-207.

(238) Solomon P, Draine J, Meyerson A. Jail recidivism and receipt of community mental health services. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(8):793-797.

Referencer

1. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. Depotinjektion af antipsykotiske lægemidler. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
2. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse. Depotinjektion af antipsykotiske lægemidler. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
3. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. Tillægsbehandling med SSRI/SNRI. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
4. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse. Tillægsbehandling med SSRI/SNRI. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
5. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. Ophør med antipsykotisk behandling. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015.
6. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse. Ophør med antipsykotisk behandling. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
7. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. Familieintervention. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015.
8. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse. Familieintervention. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015.
9. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. Neurokognitiv træning. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015.
10. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse. Neurokognitiv træning. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
11. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. Socialkognitiv træning. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015.
12. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse. Socialkognitiv træning. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
13. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. Kognitiv adfærdsterapi. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015.
14. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse. Kognitiv adfærdsterapi. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
15. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. Misbrug og mangelfuld behandlingstilknytning. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
16. LINN DELETE Der står den er knyttet til tabel 4.4.1. men det er ikke sandt!!!!!!!!!!!!!!.
17. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse. Misbrug og mangelfuld behandlingstilknytning. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
18. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. ACT. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)
19. National klinisk retningslinje - Skizofreni. Metaanalyse pdf. ACT. Kbh.: Sundhedsstyrelsen; 2015. [Link](#)