

National Klinisk Retningslinje for behandling af mennesker med skizofreni og komplekse behandlingsforløb

Vedvarende symptomer, misbrug eller mangelfuld behandlingstilknudning

Titel National Klinisk Retningslinje for behandling af mennesker med skizofreni - vedvarende symptomer, misbrug eller mangelfuld behandlingstilknytning

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

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning.

Høringsversion: 23. februar 2015.

Format: PDF

høringsversion

Indhold

1 Indledning	8
1.1 Formål	8
1.2 Afgrænsning af patientgruppe	8
1.3 Målgruppe/brugere	8
1.4 Emneafgrænsning	8
1.5 Patientperspektivet	10
1.6 Juridiske forhold	10
2 Farmakologisk behandling	11
2.1 Reduktion af clozapin-dosis ved plasmakoncentration over den øvre grænse i det orienterende terapeutiske interval (fokuseret spørgsmål 1)	11
2.1.1 Anbefaling	11
2.1.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	11
2.1.3 Baggrund for valg af spørgsmål	11
2.1.4 Litteratur	12
2.1.5 Gennemgang af evidensen	12
2.1.6 Arbejdsgruppens overvejelser	12
2.1.7 Rationale for anbefaling	13
2.2 Depotbehandling med antipsykotika (fokuseret spørgsmål 2)	14
2.2.1 Anbefaling	14
2.2.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	14
2.2.3 Baggrund for valg af spørgsmål	14
2.2.4 Litteratur	15
2.2.5 Gennemgang af evidensen	15
2.2.6 Summary of Findings-tabel	16
2.2.7 Arbejdsgruppens overvejelser	19
2.2.8 Rationale for anbefaling	19
2.3 Tillægsbehandling med SSRI/SNRI (fokuseret spørgsmål 3)	20
2.3.1 Anbefaling	20
2.3.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	20
2.3.3 Baggrund for valg af spørgsmål	20
2.3.4 Litteratur	21
2.3.5 Gennemgang af evidensen	21
2.3.6 Summary of Findings-tabel	22
2.3.7 Arbejdsgruppens overvejelser	25
2.3.8 Rationale for anbefaling	25
2.4 Ophør med antipsykotisk behandling (fokuseret spørgsmål 4)	26
2.4.1 Anbefaling	26
2.4.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	26
2.4.3 Baggrund for valg af spørgsmål	26
2.4.4 Litteratur	27
2.4.5 Gennemgang af evidensen	27
2.4.6 Summary of Findings-tabel	28
2.4.7 Arbejdsgruppens overvejelser	30
2.4.8 Rationale for anbefaling	30
3 Psykoterapeutiske og psykosociale interventioner	31
3.1 Familieintervention (fokuseret spørgsmål 5)	31
3.1.1 Anbefaling	31
3.1.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	31
3.1.3 Baggrund for valg af spørgsmål	31
3.1.4 Litteratur	32
3.1.5 Gennemgang af evidensen	32
3.1.6 Summary of Findings-tabel	32
3.1.7 Arbejdsgruppens overvejelser	34
3.1.8 Rationale for anbefaling	34

3.2 Neurokognitiv træning (fokuseret spørgsmål 6)	35
3.2.1 Anbefaling	35
3.2.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	35
3.2.3 Baggrund for valg af spørgsmål	35
3.2.5 Gennemgang af evidensen	36
3.2.6 Summary of Findings-tabel	36
3.2.7 Arbejdsgruppens overvejelser	38
3.2.8 Rationale for anbefaling	38
3.3 Socialkognitiv træning (fokuseret spørgsmål 7)	39
3.3.1 Anbefaling	39
3.3.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	39
3.3.3 Baggrund for valg af spørgsmål	39
3.3.4 Litteratur	40
3.3.5 Gennemgang af evidensen	40
3.3.6 Summary of Findings-tabel	40
3.3.7 Arbejdsgruppens overvejelser	42
3.3.8 Rationale for anbefaling	42
3.4 Kognitiv adfærdsterapi (fokuseret spørgsmål 8)	43
3.4.1 Anbefaling	43
3.4.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	43
3.4.3 Baggrund for valg af spørgsmål	43
3.4.4 Litteratur	43
3.4.5 Gennemgang af evidensen	44
3.4.6 Summary of Findings-tabel	44
3.4.7 Arbejdsgruppens overvejelser	47
3.4.8 Rationale for anbefaling	47
4 Misbrug og mangelfuld behandlingstilknudning	48
4.1 Kognitiv adfærdsterapi og motivational interviewing ved misbrug af cannabis og/eller centralstimulantia (fokuseret spørgsmål 9)	48
4.1.1 Anbefaling	48
4.1.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	48
4.1.3 Baggrund for valg af spørgsmål	48
4.1.4 Litteratur	49
4.1.5 Gennemgang af evidensen	49
4.1.6 Summary of Findings-tabel	49
4.1.7 Arbejdsgruppens overvejelser	52
4.1.8 Rationale for anbefaling	52
4.2 Assertive community treatment (ACT) (fokuseret spørgsmål 10)	53
4.2.1 Anbefaling	53
4.2.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser	53
4.2.3 Baggrund for valg af spørgsmål	53
4.2.4 Litteratur	54
4.2.5 Gennemgang af evidensen	54
4.2.6 Summary of Findings-tabel	55
4.2.7 Arbejdsgruppens overvejelser	56
4.2.8 Rationale for anbefaling	57
5 Referenceliste	58
Bilag	
Bilag 1: Baggrund	91
Bilag 2: Implementering	92
Bilag 3: Monitorering	94
Bilag 4: Opdatering og videre forskning	95
Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode	96
Bilag 6: Fokuserede spørgsmål	97

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer	103
Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart	106
Bilag 9: Evidensvurderinger	127
Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen	128
Bilag 11: Forkortelser og begreber	131

høringsversion

EVIDENSENS KVALITET – DE FIRE NIVEAUER

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org> samt [bilag 7](#) og [bilag 9](#).

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.

ANBEFALINGENS STYRKE

Stærk anbefaling for ↑↑

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling for en intervention, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling for en intervention, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller hvis vi på baggrund af den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis sammenholdt med en vurdering af, at skadevirkninger er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod en intervention, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, når der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling imod en intervention, når der foreligger evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod en intervention, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓

God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod en intervention. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om anbefalingsstyrke er stærk eller svag.

Centrale budskaber

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

↑ Overvej at anvende depotinjektion af antipsykotika hos patienter med skizofreni med manifest eller formodet uregelmæssig medicinindtagelse (⊕⊕⊕⊕).

↑ Overvej at anvende et SSRI-præparat som tillægsbehandling hos patienter med skizofreni til behandling af vedvarende negative symptomer (⊕⊕⊕⊕).

↑ Overvej at anvende et SNRI-præparat som tillægsbehandling hos patienter med skizofreni til behandling af vedvarende negative symptomer (⊕⊕⊕⊕).

↑↑ Tilbyd antipsykotisk vedligeholdelsesbehandling til ikke-remitterede patienter med skizofreni, der tidligere har haft en vis effekt af antipsykotisk behandling (⊕⊕⊕⊕).

✓ 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 seponering.

↑↑ Tilbyd familieintervention til patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse (⊕⊕⊕⊕).

↑ Overvej at anvende neurokognitiv træning hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse (⊕⊕⊕⊕).

↑ Overvej at anvende socialkognitiv træning hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse (⊕⊕⊕⊕).

↑↑ Tilbyd kognitiv adfærdsterapi som tillæg til øvrige behandlingstiltag hos patienter med funktionsnedsættelse på baggrund af vedvarende psykotiske og/eller negative symptomer (⊕⊕⊕⊕).

↑ Overvej at anvende kombinationen af CBT/MI eller vanlig behandling hos patienter med skizofreni og misbrug af cannabis og/eller centralstimulantia. Der er ikke fundet forskel i effekt af de to behandlinger (⊕⊕⊕⊕).

↑↑ Anvend ACT-modellen til patienter med skizofreni, der ikke er i stand til at deltage i vanlige ambulante psykiatriske behandlingstilbud (⊕⊕⊕⊕).

1 Indledning

1.1 Formål

Mennesker med skizofreni kan have meget forskellige sygdomsforløb med hensyn til arten og omfanget af symptomer samt det tidsmæssige forløb af disse. Hos nogle mennesker 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 behandlingssystem. Behandlingen kan tillige være kompliceret af tilstedeværelsen af et komorbidt misbrug.

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) har udgivet anbefalinger for 1., 2. og 3. valgs farmakologisk behandling med antipsykotika¹. Formålet med den nationale kliniske retningslinje er at give evidensbaserede anbefalinger til behandlingen af mennesker med skizofreni, hvis sygdomsforløb er yderligere kompliceret af persisterende symptomer eller nedsat funktionsniveau trods relevant farmakologisk behandling, ved tilstedeværelse af et komorbidt misbrug eller ved mangelfuld tilknytning til det etablerede behandlingssystem. Den nationale kliniske retningslinje skal herved medvirke til at understøtte en evidensbaseret samlet indsats af høj kvalitet på tværs af faggrupper og sektorer for at optimere behandlingen af mennesker med skizofreni og komplekse forløb.

1.2 Afgrænsning af patientgruppe

Retningslinjen omhandler voksne mennesker med skizofreni eller anden lidelse i skizofrenispektret (ICD-10: F2) med komplekst behandlingsforløb forstået som vedvarende symptomer eller nedsat funktionsniveau trods relevant farmakologisk behandling, komorbidt misbrug eller mangelfuld tilknytning til det etablerede behandlingssystem. Retningslinjen er dermed afgrænset fra børn og unge, ligesom voksne mennesker med skizofreni, hvis sygdomsforløb ikke er karakteriseret ved at være komplekst jævnfør ovenstående beskrivelse, ikke er dækket af den nærværende retningslinje.

1.3 Målgruppe/brugere

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

1.4 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 i forhold til patienter med skizofreni.

Arbejdsgruppen har inden for det definerede emneområde valgt at se på behandlinger, der vurderes at være relevante for mange patienter med skizofreni og kom-

plekse behandlingsforløb. Grundet emnets afgrænsning vil der således 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 orienterende terapeutiske interval
2. Depotbehandling med antipsykotika
3. Tillægsbehandling med antidepressiva
4. Ophør med antipsykotisk behandling

Ovenstående farmakologiske interventioner er rettet mod de situationer, hvor den vanlige farmakologiske behandling, som anbefalet i RADS' vejledning vedrørende antipsykotisk behandling, enten ikke har tilstrækkelig effekt, eller hvis der på anden måde er komplicerende faktorer til stede.

Psykotераapeutisk og psykosocial behandling:

5. Familieintervention
6. Neurokognitiv træning
7. Socialkognitiv træning
8. Kognitiv adfærdsterapi
9. Kognitiv adfærdsterapi kombineret med motivational interviewing ved misbrug af cannabis og/eller centralstimulantia
10. Assertive community treatment

Ovenstående psykotераapeutiske og psykosociale behandlingsformer er valgt, da arbejdsgruppen vurderer, at disse behandlingsformer er de potentielt mest virkningsfulde til den patientgruppe, som er omfattet af retningslinjen. Der er lang tradition for anvendelse af psykodynamisk psykotераapi i Danmark. Denne interventionsform anvendes imidlertid kun sjældent til komplekse behandlingsforløb, ligesom evidensgrundlaget for den aktuelle patientgruppe er meget spinkelt sammenlignet med kognitivt baserede interventioner.

Et samtidigt misbrug af alkohol, cannabis og/eller centralstimulantia vanskeliggør sædvanligvis behandlingen af skizofreni. Alkoholmisbrug er dog ikke inkluderet i denne retningslinje, da alkoholmisbrug hos mennesker med samtidig psykisk lidelse er emnet for en selvstændig national klinisk retningslinje.

Retningslinjen er herudover afgrænset fra somatisk komorbiditet hos mennesker med skizofreni, som er en vigtig klinisk faktor, idet det ofte bidrager til kompleksiteten i et givent behandlingsforløb.

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

1.5 Patientperspektivet

Landsforeningen SIND har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe, og de samt Bedre Psykiatri, Landsforeningen for tidligere og nuværende psykiatribrugere og Psykiatrifonden har haft mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i bilag 10.

1.6 Juridiske forhold

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, og patienter kan også 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.

2 Farmakologisk behandling

2.1 Reduktion af clozapin-dosis ved plasmakoncentration over den øvre grænse i det orienterende 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 orienterende terapeutiske interval?

2.1.1 Anbefaling

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

2.1.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

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

Hos svært psykotiske patienter kan det i praksis være svært at afgøre, hvorvidt behandling med clozapin har haft effekt, idet tilstanden også vil variere med andre faktorer såsom graden af psykosocial belastning eller komorbidity misbrug. I disse tilfælde bør en plasmakoncentration af clozapin over den øvre grænse i det orienterende terapeutiske interval altid medføre forsøg på dosisreduktion.

Behandelende 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 hæmatologiske bivirkninger er størst. Der skal desuden udvises skærpet opmærksomhed på risikoen for øvrige bivirkninger, herunder krampeanfald, obstipation, sedation, ortostatisk hypotension, kardielle bivirkninger, metaboliske bivirkninger, leverpåvirkning samt risikoen for interaktioner med anden medicin.

De fleste patienter vil have effekt af en vedligeholdelsesdosis på mellem 200 og 450 mg dagligt. Nogle patienter vil dog have behov for 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.

2.1.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Clozapin er det eneste antipsykotiske lægemiddel, der har en markant bedre effekt sammenlignet med de øvrige markedsførte antipsykotika². Clozapin har imidlertid potentielt alvorlige bivirkninger, hvorfor lægemidlet ikke anbefales som førstevalgs-behandling. Behandling med clozapin anbefales til patienter med skizofreni, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af behandling med mindst to anden generations-antipsykotika i tilstrækkelig dosering og af tilstrækkelig varighed (RADS¹).

I forbindelse med clozapin-behandling er der en række monitoreringstiltag, der skal følges, for at minimere bivirkningsbyrden. Som led i monitoreringen vil der ofte blive målt en plasmakonzentration af clozapin, især ved anvendelse af doser i den højere ende af det rekommanderede. Til dette anvendes et orienterende terapeutisk interval for plasma-clozapin, dvs. et interval, 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 orienterende interval vil ofte medføre en dosisreduktion eller ophør af behandlingen, fordi mange læger er usikre på de mulige bivirkninger og betydningen af den høje plasmakonzentration. Dette kan være problematisk, idet der ved ophør/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 plasmakonzentration over den øvre grænse i det orienterende interval hos en ellers velbehandlet patient, dvs. hvor der har været tilfredsstillende effekt på de psykotiske symptomer (og/eller andre symptomdomæner) og acceptable bivirkninger.

2.1.4 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. Der findes flere mindre kohortestudier, der undersøger effekten af at ophøre med clozapin, men altså ingen der udelukkende ser på dosisreduktion.

2.1.5 Gennemgang af evidensen

Den systematiske oversigtsartikel, 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 klinisk praksis³.

Forfatterne af oversigtsartiklen konkluderer, at der ikke er evidens for en sikkerhedsmæssigt begrundet øvre plasmagrænse³. Samtidig mangler der data, der dokumenterer en bedre klinisk effekt af et plasmaniveau ud over det orienterende interval. Kvaliteten af den inddragne oversigtsartikel er moderat, og konklusionerne er baserede på 11 tidligere oversigtsartikler, 24 kliniske og non-kliniske undersøgelser af lav-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 mg³. 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 plasmakonzentration, dosis og risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom myokarditis og agranulocytose.

2.1.6 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Der er ikke fundet litteratur til besvarelse af det fo-
--------------------------------	---

kuserede spørgsmål.

**Balancen mellem
gavnlig og skadelig
effekt**

Der foreligger ikke litteratur, der kan belyse balancen mellem gavnlig og skadelig effekt. Den beskrevne oversigtsartikel påviser dog manglende evidens for en sikkerhedsmæssigt begrundet øvre plasmagrænse³. 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.

Værdier og præferencer

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 dette.

Andre overvejelser

2.1.7 Rationale for anbefaling

Der er ikke fundet evidens for at operere med en sikkerhedsmæssigt begrundet øvre plasmagrænse. Derfor vurderes det, at en måling af plasma-clozapin over øvre grænse i det orienterende 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, der forud har responderet godt på behandlingen. Det vurderes derfor som god klinisk praksis at justere clozapin-dosis efter klinisk effekt og bivirkninger, om nødvendigt med overskridelse af øvre grænse i det orienterende terapeutiske interval.

2.2 Depotbehandling med antipsykotika (fokuseret spørgsmål 2)

Hvad er effekten af depotinjektion af antipsykotika hos patienter med skizofreni med uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer?

2.2.1 Anbefaling

↑ Overvej at anvende depotinjektion af antipsykotika hos patienter med skizofreni med manifest eller formodet uregelmæssig medicinindtagelse (⊕⊕⊕⊕).

2.2.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Da adhærens¹ kan være vanskeligt at vurdere, vil depotinjektionsbehandling med antipsykotika 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.

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.

2.2.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Antipsykotika udgør hjørnестenen i den farmakologiske behandling af patienter med skizofreni. Utilstrækkelig eller manglende behandlingsrespons er dog et hyppigt klinisk problem. Dette kan være relateret til mangelfuld medicinindtagelse, såvel tilsigtet - som følge af eksempelvis bivirkninger eller ringe sygdomsindsigt - som ikke tilsigtet, hvilket eksempelvis kan ses som følge af manglende implementering af rutiner eller ved påvirkede kognitive funktioner.

Undersøgelser har vist, at 50 % af patienterne tager mindre end 70 % af medicinen som ordineret, og at mangelfuld adhærens (partielt og fuldt) er associeret med højere risiko for psykotisk recidiv og genindlæggelse⁴. 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 antipsykotika.

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

På denne baggrund har der været et ønske om at belyse effekten af behandling ved depotinjektion af antipsykotika hos patienter med skizofreni med uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer.

2.2.4 Litteratur

Evidensgrundlaget består af den nyeste og største metaanalyse af randomiserede kliniske studier, der undersøger effekten af depotinjektion af antipsykotika à minimum 6 måneders varighed sammenlignet med orale antipsykotika hos patienter med skizofreni⁵, og yderligere 3 randomiserede kontrollerede forsøg (RCT). Ved randomiserede undersøgelser af depotinjektion af antipsykotika 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 mindre grad af 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-studier⁶ samt en finsk registerbaseret kohorteundersøgelse med > 1000 deltagere⁷.

2.2.5 Gennemgang af evidensen

I de inkluderede RCT'er var der ikke forskel mellem grupperne behandlet med henholdsvis depotinjektion af antipsykotika og orale antipsykotika. 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. Her var der heller ikke var forskel mellem grupperne. Ingen studier havde 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 subgruppe-analyse 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) hos den gruppe af patienter, der modtog behandling med depotantipsykotikum sammenlignet med den gruppe af patienter, der modtog behandling 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 [bilag 9](#)).

Forud for litteratursøgningen havde arbejdsgruppen defineret tilbagefald som en 25 % øgning på PANSS-skalaen. Dette var kun tilgængeligt i få studier, og tilbagefald var generelt ikke entydigt defineret i litteraturen. I den anvendte metaanalyse blev anvendt 'studie-defineret tilbagefald'. Dette dækker over 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, > 25 % øgning i PANSS totalscore og voldelig adfærd. I en subgruppe-analyse, hvor der

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

2.2.6 Summary of Findings-tabel

Depotinjektion af antipsykotika - RCTs						
Population: Patienter med skizofreni, forud behandlet med perorale antipsykotika						
Intervention: Depotinjektion af antipsykotika						
Sammenligning: Orale antipsykotika						
Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier) <small>henviser til referencer</small>	Kvaliteten af evidensen (GRADE) <small>henviser til fodnoter</small>	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Orale antipsykotika	Depotinjektion af antipsykotika				
Psykotisk tilbagefald (relapse) ved længste opfølgning, min. 6 måneder	283 per 1000	263 per 1000 (224 til 312)	RR 0,93 (0,79 til 1,1)	5329 (21 studier) ⁹⁻²⁹	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,2,3,4}	Kritisk outcome
Indlæggelse (hospitalization) i løbet af studieperioden, min. 6 måneder	258 per 1000	224 per 1000 (180 til 278)	RR 0,87 (0,7 til 1,08)	2390 (10 studier) ^{10,16,20,22,24,26,28,30-32}	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,3}	
Ophør af alle årsager (all-cause discontinuation)	414 per 1000	401 per 1000 (360 til 447)	RR 0,97 (0,87 til 1,08)	4978 (19 studier) ^{9-17,20,22,25-28,30-33}	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,3}	
Mortalitet (mortality) i studieperioden	9 per 1000	5 per 1000 (3 til 12)	RR 0,6 (0,28 til 1,3)	4302 (8 studier) ^{9,10,12,14,16,17,26,28}	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,3,4}	
Livskvalitet (quality of life) målt med Heinrichs-Carpenter Quality of Life Scale (QLS) ved afslutning af behandlingen		Den gennemsnitlige livskvalitet i interventionsgruppen var 0,64 standardafvigelser lavere (1,99 lavere til 0,72 højere)		906 (2 studier) ^{26,28}	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{3,4}	Lavere værdi udtryk for bedre livskvalitet. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Bivirkninger svarende til injektionsstedet (injection site adverse events)	11 per 1000	89 per 1000 (8 til 1000)	RR 7.8 (0,68 til 89,73)	1055 (2 studier) ^{17,26}	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{3,4}	
Ophør grundet bivirkninger (discontinuation due to adverse events)	33 per 1000	35 per 1000 (26 til 47)	RR 1,06 (0,78 til 1,45)	4749 (18 studier) ^{9-15,17-20,22,23,26-30}	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{3,4,5}	
Antallet af voldelige episoder (number of violent episodes) pr. måned i løbet		Det gennemsnitlige antal af voldelige episoder pr måned i løbet af studieperioden i interventionsgruppen var		46 (1 studie) ³²	⊕⊕⊕⊕ lav ^{3,6}	

af studieperi-oden	1,19 lavere (1,84 til 0,54 lavere)
--------------------	------------------------------------

Kriminalitet (criminal behaviour) – ikke rapporteret

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko, er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Risk ratio;

¹ Mange studier med insufficient rapporteret randomisering, allocation concealment og /eller høj risiko for performance/detection bias.

² Studier publiceret før 2005 rapporterer positive fund sammenlignet med studier efter 2005, men selv i studier efter 2005 ses en del inkonsistens mellem resultaterne.

³ RCT'erne inkluderede generelt patienter, der var mere adhærente og havde færre symptomer end den kliniske population af patienter med skizofreni. Dette udgør et særligt problem i forhold til undersøgelse af depotinjektion af antipsykotika, idet den patientpopulation, der burde have været inkluderet, dvs. patienter med ringe medicin adhærens, ikke er undersøgt. Resultaterne er derfor ikke repræsentative for den population af patienter med skizofreni, der i klinisk praksis er kandidater til behandling med depotinjektion.

⁴ Forskellig konklusion for hver sin ende af CI

⁵ Inkonsistente resultater på tværs af studierne

⁶ Kun 1 studie

Depotinjektion af antipsykotika – mirror-image design

Population: Patienter med skizofreni, forud behandlet med perorale antipsykotika

Intervention: Depotinjektion af antipsykotika

Sammenligning: Orale antipsykotika

Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)	Relativ effekt (95 % CI)	Antal delta-gere (studier) henviser til referencer	Kvaliteten af evidensen (GRADE) henviser til fodnoter	Kommentarer
	Assumed risk Interventionsgruppe Effekten i interventionsgruppen Kontrolgruppe Depotinjektion af antipsykotika Orale antipsykotika				
Risiko for indlæggelse (risk of hospitalization) ved 12 måneders opfølgning	Moderate	RR 0,430 (0,35 til 0,527)	(16 studier) ⁶	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,2}	
Antal indlæggelser (number of hospitalizations)	Moderate	RR 0,381 (0,238 til 0,512)	(15 studier) ⁶	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,2}	

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Risk ratio;

¹ Mirror-image studier er forbundet med høj risiko for bias i form af forventningsbias, regression to the mean, alle studier undersøger skift fra oral antipsykotikum til depotantipsykotikum (ikke omvendt), selektionsbias, ændringer i sundhedspolitik m.fl.

² Varierende estimater for de enkelte studier (ikke alle CI'er overlapper)

Depotinjektion af antipsykotika – kohorte design

Population: Patienter med skizofreni, forud behandlet med perorale antipsykotika

Intervention: Depotinjektion af antipsykotika

Sammenligning: Orale antipsykotika

Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95 % CI)	Antal delta-gere (studier) henviser til referencer	Kvaliteten af evidensen (GRADE) henviser til fodnoter	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Orale antipsykotika	Depotinjektions-antipsykotika				
Ophør af alle årsager (all-cause discontinuation)			HR 0,41 (0,27 til 0,61) ¹	(1 studie) ⁷	⊕⊕⊕⊖ lav ²	
	Moderat					
Genindlæggelse (re-hospitalization)			HR 0,36 (0,17 til 0,75) ¹	(1 studie) ⁷	⊕⊕⊕⊖ lav ²	
	Moderat					

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio;

¹ Kontrolleret for: alder ved første diagnose, køn, varighed af første indlæggelse, aktuel og tidligere brug af psykotropika, misbrugsmedicin, analgetika, antiparkinson medicin, blodsukker-sænkende medicin, lipidmodificerende medicin, tidligere brug af antipsykotika, i løbet af observationsperioden samt initiale antipsykotiske lægemiddel som proxy for klinisk status ved baseline

² Kun 1 studie, vurderet med moderat risk of bias i ACROBAT-tool

2.2.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav (se note 1-4 i SoF-tabellen).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Tilbagefald er ikke entydigt defineret i litteraturen. I metaanalysen, som sammenlignede depotbehandling med oral behandling, var der ikke nogen 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 for den gruppe af patienter, der modtog behandling med depotinjektion af antipsykotika. Ud over en tendens til ubehag svarende til injektionsstedet kunne der i de inkluderede RCT'er ikke påvises skadelige effekter af behandling ved depotinjektion sammenlignet med den orale behandling. Herudover er der specifikt for olanzapin depot en lille risiko for at udvikle postinjektionsyndrom, som er en potentielt alvorlig bivirkning.
Værdier og præferencer	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 tage medicin dagligt.
Andre overvejelser	

2.2.8 Rationale for anbefaling

Den aktuelle 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. Effektstørrelse var imidlertid stor. Dette sammenholdt med forventet variation i patienternes præferencer udmunder i en svag anbefaling for brug af depotinjektion af antipsykotika.

2.3 Tillægsbehandling med SSRI/SNRI (fokuseret spørgsmål 3)

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

2.3.1 Anbefaling

↑ Overvej at anvende et SSRI-præparat som tillægsbehandling hos patienter med skizofreni til behandling af vedvarende negative symptomer (⊕⊕⊕⊕).

↑ Overvej at anvende et SNRI-præparat som tillægsbehandling hos patienter med skizofreni til behandling af vedvarende negative symptomer (⊕⊕⊕⊕).

2.3.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Anbefalingen omhandler patienter med skizofreni, der ikke har en komorbid depression. En komorbid depression behandles med antidepressiva efter gældende retningslinjer for behandling af depression.

Kendte bivirkninger ved SSRI/SNRI-behandlingen bør inddrages i overvejelserne.

Før behandling med SSRI/SNRI iværksættes skal karakteren af de negative symptomer afdækkes. Sekundære negative symptomer til de psykotiske symptomer behandles med antipsykotika, og sekundære negative symptomer 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. Desuden bør der være opmærksomhed på risikoen for interaktioner mellem de ordinerede lægemidler, når antidepressiva lægges til en igangværende antipsykotisk behandling.

Det er væsentligt at sikre rammerne for måling af effekten. Viser effekten sig for ringe eller manglende, er det vigtigt at ophøre behandlingen igen.

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. Der foreligger dog observationelle data fra et stort velgennemført finsk registerbaseret studie, der antyder en beskyttende effekt af tillægsbehandling med antidepressiva hos patienter med skizofreni³⁴. Der kan i disse data ikke skelnes mellem forskellige indikationer for den antidepressive behandling.

2.3.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Trods behandling med antipsykotisk lægemiddel oplever mange patienter med skizofreni vedvarende negative symptomer, såsom affektaffladning, initiativløshed, passivitet og sprogfattigdom, såkaldte primære negative symptomer, der kan virke hindrende for livsførelse og livsudfoldelse. Herudover kan mange af de antipsykotiske lægemidler fremkalde lignende symptomer, såkaldte 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 patienter med skizofreni, som de aktuelt markedsførte antipsykotiske lægemidler ikke har tilstrækkeligt effekt på. Grundet ligheden mellem negative symptomer og depressive symptomer er en hyppigt anvendt praksis i klinikken at lægge et antidepressivt lægemiddel oven i den antipsykotiske behandling. På denne baggrund har der været et ønske om at belyse effekten af tillægsbehandling med antidepressiva på negative symptomer.

Der findes flere forskellige typer af antidepressiva med forskellig virkningsmekanisme og forskellig bivirkningsprofil. I dette fokuserede spørgsmål ses udelukkende på effekt og tolerabilitet 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 har generelt en mildere bivirkningsprofil end ældre antidepressiva.

2.3.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af dette fokuserede spørgsmål er 15 randomiserede kontrollerede forsøg (RCT)³⁵⁻⁴⁹, der undersøger effekten af tillægsbehandling med SSRI eller SNRI sammenlignet placebo til igangværende antipsykotisk behandling til behandling af negative symptomer.

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 var et eksklusionskriterium (klinisk vurdering), 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 antidepressiv effekt. Herudover har det ikke været muligt systematisk at skelne mellem primære og sekundære negative symptomer i de inkluderede studier.

2.3.5 Gennemgang af evidensen

Der var en signifikant effekt på det kritiske outcome, lindring af negative symptomer, målt på de anvendte skalaer for psykopatologiske symptomer², af en lille til moderat effektstørrelse (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 af de inkluderede studier 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 neu-

² PANSS negative (7 studier), SANS (7 studier), BPRS negative (1 studie)

rologiske bivirkninger eller ophidselse (agitation). 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 SNRI⁴⁹. Dette viste på studie-niveau den største effektstørrelse (1,38). Der er dog tale om et enkelt og lille studie med blot 20 deltagere i hver gruppe. Dermed er evidensgrundlaget for at behandle med SNRI meget spinkelt.

Mht. effektstørrelsen er der anvendt standardized mean difference (SMD), da effekten på negative symptomer er målt på tre forskellige skalaer. Ved tilbagetransformation til PANSS skalaen er der en forbedring på mellem 16 og 21 %, hvilket er i underkanten af det klinisk relevante niveau for respons, som arbejdsgruppen havde defineret initialt.

Der blev ikke rapporteret tilfælde af hverken selvmord, selvmordsforsøg eller selvmordstanker i nogle af de inkluderede artikler, hvorfor der ikke er angivet et estimat for dette outcome.

2.3.6 Summary of Findings-tabel

Tillægsbehandling med SSRI						
Population: Patienter med skizofreni uden komorbid depression						
Intervention: Tillægsbehandling med SSRI						
Sammenligning: Placebo						
Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relative ef- fect (95 % CI)	Antal delta- gere (studi- er) <small>henviser til referencer</small>	Kvaliteten af eviden- sen (GRADE) <small>henviser til fodnoter</small>	Kommenta- rer
	Kontrol- gruppe	Interventions- gruppe				
	Baseline- risiko	Effekten i inter- ventionsgruppen				
	Placebo	Antidepressiva: SSRI				
Negative symptomer (negative symptoms; PANSS, SANS, BPRS) ved afslutning af behandlin- gen		Det gennemsnitli- ge niveau af ne- gative symptomer i interventions- gruppen var 0,31 standardafvigel- ser lavere (0,51 til 0,10 lave- re)		565 (14 studier) ^{35- 48}	⊕⊕⊖⊖ lav ^{1,2}	<i>Kritisk out- come</i> En lavere værdi er ud- tryk for fær- re/mildere symptomer. Resultatet er statistisk sig- nifikant
Positive symptomer (positive symptoms; PANSS, SAPS, BPRS) ved afslutning af behandlin- gen		Det gennemsnitli- ge niveau af posi- tive symptomer i interventions- gruppen var 0,06 standardafvigel- ser lavere (0,25 lavere til 0,11 højere)		492 (12 studier) ^{35- 39,41-43,45-48}	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	En lavere værdi er ud- tryk for fær- re/mildere symptomer. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Ophør af alle årsager (all- cause discon- tinuation)	128 per 1000	168 per 1000 (107 til 263)	RR 1.38 (0,88 til 2,16)	473 (11 studier) ^{35- 40,43-47}	⊕⊖⊖⊖ meget lav ^{1,2,3}	
Neurologiske bivirkninger (neurological adverse events) ved afslutning af behandlingen		Gennemsnitlige neurologiske bi- virkninger i inter- ventionsgruppen var 0,02 standardaf- vigelser lavere		336 (8 stud- ier) ^{35,38,39,41,42, 44,46,48}	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	En lavere værdi er ud- tryk for fær- re/mildere symptomer. Resultatet er ikke statistisk

		(0,32 lavere til 0,28 højere)				signifikant
Agitation	308 per 1000	58 per 1000 (6 til 609)	RR 0.19 (0,02 til 1,98)	26 (1 studie) ⁴⁰	⊕⊕⊕⊖ lav ⁴	
Livskvalitet (quality of life; QLS scale)		Den gennemsnitlige livskvalitet i interventionsgruppen var 6,3 standardafvigelse lavere (17,22 lavere til 4,62 højere)		47 (1 studie) ⁴⁴	⊕⊕⊕⊖ moderat ⁴	En højere værdi er udtryk for et bedre funktionsniveau. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Negative symptomer (negative symptoms), længste opfølgning⁵ – ikke rapporteret				Kan ikke estimeres ⁵		
Selv mord (suicide)⁶ – ikke rapporteret				Kan ikke estimeres ⁵		
*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko, er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.						
CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio;						
¹ Mange elementer i risk of bias-vurderingen insufficient rapporteret						
² Asymmetrisk funnel plot indikerer publikations bias						
³ Forskellig konklusion for hver sin ende af CI						
⁴ Lille sample size						
⁵ Ingen studier har længere opfølgningstid end 6 måneder						
⁶ Selvmord, selvmordsforsøg eller selvmordstanker var ikke beskrevet i nogle af de inkluderede studier						

Tillægsbehandling med SNRI

Population: Patienter med skizofreni uden komorbid depression

Intervention: Tillægsbehandling med SNRI

Sammenligning: Placebo

Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relative effekt (95 % CI)	Antal deltagere (studier) ^{henviser til referencer}	Kvaliteten af evidensen (GRADE) ^{henviser til fodnoter}	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Placebo	Antidepressiva: SNRI				
Negative symptomer (negative symptoms; PANSS, SANS, BPRS) ved afslutning af behandlingen		Det gennemsnitlige niveau af negative symptomer i interventionsgruppen var 1,38 standardafvigelser lavere (2,07 til 0,68 lavere)		40 (1 studie) ⁵⁰	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,2,3}	<i>Kritisk outcome</i> En lavere værdi er udtryk for færre/mildere symptomer. Resultatet er statistisk signifikant.
Positive symptomer (positive symptoms; PANSS, SAPS, BPRS) ved afslutning af behandlingen		Det gennemsnitlige niveau af positive symptomer i interventionsgruppen var 0,00 standardafvigelser højere (0,62 lavere til 0,62 højere)		40 (1 studie) ⁵⁰	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,2,3,4}	
Ophør af alle årsager (all-cause discontinuation)	200 per 1000	150 per 1000 (38 til 586)	RR 0,75 (0,19 til 2,93)	40 (1 studie) ⁵⁰	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,2,3,4}	
Neurologiske bivirkninger (neurological adverse events) ved afslutning af behandlingen – ikke rapporteret			Kan ikke estimeres	-		
Agitation – ikke rapporteret			Kan ikke estimeres	-		
Livskvalitet (quality of life) – ikke rapporteret			Not estimable	-		
Negative symptomer (negative symptoms), længste opfølgning – ikke rapporteret			Kan ikke estimeres	-		
Selv mord (suicide) – ikke rapporteret			Kan ikke estimeres	-		

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko, er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio;

¹ Risiko for bias grundet blinding ikke sufficient beskrevet

² Lille sample size

³ Kun ét studie

⁴ Forskellig konklusion for hver sin ende af CI

2.3.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	<p>Kvaliteten af evidensen var samlet set lav (se note 1-2 i SoF-tabellerne).</p> <p>Evidensgrundlaget for SNRI særsomt er spinkelt, idet der kun indgår ét studie, mens der i evidensgrundlaget for SSRI-behandlingen indgår 14 studier.</p>
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>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). Da patientgruppen er svært belastet, vurderes det dog, at selv en lille effekt vil være relevant. Det tyder ikke på, at der er en øget forekomst af neurologiske bivirkninger eller akatisi (indre uro). Et vigtigt bivirkningsdomæne som seksuelle bivirkninger, som er en kendt bivirkning til antidepressiva, var ikke rapporteret i studierne.</p>
Værdier og præferencer	<p>På grund af øget risiko for seksuelle bivirkninger ved behandling med antidepressiva vil nogle patienter formentlig fravælge behandlingen. Såfremt det kan give en lindring af de ofte meget invaliderende negative symptomer, vil de fleste patienter formentlig fortrække behandlingen.</p>
Andre overvejelser	

2.3.8 Rationale for anbefaling

Den lindrende effekt af tillægsbehandling med SSRI/SNRI på de negative symptomer var beskeden, men det vurderes, at selv en effektstørrelse af dette begrænsede omfang kan have klinisk betydning hos denne svært behandlelige patientgruppe. Der blev ikke påvist sikre skadelige effekter af behandlingen. Anbefalingen er svag på grund af forventet variation i patienternes præferencer og på grund af evidensens kvalitet, hvor evidensgrundlaget for behandling med SNRI er mindre end for SSRI, hvorfor anbefalingen også er adskilt i to.

2.4 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?

2.4.1 Anbefaling

↑↑ Tilbyd antipsykotisk vedligeholdelsesbehandling til ikke-remitterede patienter med skizofreni, der tidligere har haft en vis effekt af antipsykotisk behandling (⊕⊕⊕⊖).

√ 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 seponering.

2.4.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Ved manglende/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, eller om der bør forsøges gradvis dosisreduktion under tæt monitorering og under behørig hensyntagen til risikoen for forværring af psykotiske symptomer. Forudsætningen for at definere 'non-response' er tilstrækkelige behandlingsforsøg med flere forskellige typer af antipsykotiske lægemidler inklusiv clozapin (eller hvor clozapin ikke er muligt) som beskrevet i RADS' behandlingsvejledning¹.

Hos patienter, der har et komorbidt 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/ophør af den antipsykotiske behandling.

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

2.4.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Ca. 1/3 af patienter med skizofreni responderer ikke eller meget dårligt på behandling med gængse antipsykotika. Heraf vil op til halvdelen opleve effekt af clozapin-behandling^{51,52}. 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 den antipsykotiske behandling hos patienter med utilstrækkelig respons på behandlingen.

Ophør med clozapin indgår ikke i dette fokuserede spørgsmål, da der er klinisk erfaring for stor risiko for forværring eller tilbagefald af psykotiske symptomer ved

ophør med clozapin. Dette er ikke undersøgt systematisk, kun i mindre retrospektive kohortestudier, der bekræfter den kliniske erfaring.

2.4.4 Litteratur

Evidensgrundlaget er et Cochrane review⁵³ af randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) er 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 subgruppe-analyse, hvor der skelnes mellem 'remitterede'³ og 'andre' patienter. Heraf omhandler 16 RCT'er 'andre' patienter, 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. Meta-analysen er suppleret med 2 relevante RCT'er publiceret efter litteratursøgningen for metaanalysen opførte (2011).

Der er udelukkende medtaget studier af ophør med behandling, defineret som gradvis dosisreduktion eller brat seponering. Studier, der anvender forskellige former for 'guided discontinuation', hvor nedtrapningen stopper eller dosis øges igen ved forværring af symptomerne, er ikke medtaget.

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 antipsykotika sammenlignet med placebo ud over 3 års behandling.

2.4.5 Gennemgang af evidensen

For de kritiske outcome, 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 er risikoen for indlæggelse halveret. Der er imidlertid 2,8 gange så mange i vedligeholdelsesbehandling, som får betydelig vægtøgning. For andelen af personer med mindst 1 bivirkning er der ikke forskel mellem grupperne. For andelen af patienter, der ophører i studiet grundet bivirkninger, er der heller ikke forskel mellem grupperne. Selvmord og selvmordsforsøg er rapporteret i meget få studier, men der synes ikke at være forskel mellem grupperne. Det samme gør 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.

³ Dvs. patienter med ingen eller få/milde symptomer på skizofreni

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 subgruppe-analyse, hvor studier med de mest vage definitioner af tilbagefald (behov for antipsykotisk medicin, klinisk vurdering) blev ekskluderet⁵⁴⁻⁵⁸ 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), indlæggelse RR=0,53 (95 % CI 0,44-0,65).

Arbejdsgruppen havde på forhånd defineret tilbagefald som tilbagefald af symptomer med mindst 25 % på PANSS skalaen. Dette outcome blev ikke rapporteret i studierne. Ligeledes blev indlæggelsesdage ikke rapporteret i studierne. 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.

2.4.6 Summary of Findings-tabel

Vedligeholdelsesbehandling med antipsykotika						
Population: Patienter med skizofreni, <i>non-remitters</i>						
Intervention: Vedligeholdelsesbehandling med antipsykotika						
Sammenligning: Placebo						
Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe		henviser til referencer	henviser til fodnoter	
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Placebo	Vedligeholdelsesbehandling med antipsykotika				
Psykotisk tilbagefald (relapse), op til 3 måneder	335 per 1000	147 per 1000 (124 til 178)	RR 0,44 (0,37 til 0,53)	1737 (10 studier) ^{54,55,59-66}	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2}	
Psykotisk tilbagefald (relapse), fra 7 måneder til 1 år	552 per 1000	210 per 1000 (177 til 254)	RR 0,38 (0,32 til 0,46)	3038 (18 studier) ⁵⁴⁻⁷¹	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2}	Kritisk outcome
Indlæggelse (hospitalization), fra 7 måneder og frem	285 per 1000	145 per 1000 (114 til 188)	RR 0,51 (0,4 til 0,66)	1402 (8 studier) ^{58,61,63,64,66-68,72}	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2}	Kritisk outcome
Bivirkninger: vægtøgning $\geq 7\%$ (adverse events: substantial weight gain), fra 7 måneder til 1 år	30 per 1000	84 per 1000 (38 til 184)	RR 2,83 (1,29 til 6,2)	1145 (4 studier) ^{63,71-73}	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{2,3}	
Bivirkninger: mindst en bivirkning (at least one adverse event), fra 7 måneder til 1 år	438 per 1000	424 per 1000 (385 til 464)	RR 0,97 (0,88 til 1,06)	1826 (6 studier) ^{59,63,71-74}	⊕⊕⊕⊕ lav ^{2,4,5}	
Ophør i studiet grundet bivirkninger (discontinuation due to	36 per 1000	27 per 1000 (17 til 45)	RR 0,76 (0,46 til 1,26)	1782 (11 studier) ^{54-57,59,60,63,64}	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,2,5}	

adverse events), fra 7 måneder og frem				.71,72,74		
Selv mord (suicide), fra 7 måneder til 1 år	2 per 1000	1 per 1000 (0 til 17)	RR 0,32 (0,01 til 7,86)	1055 (4 studier) ^{63,64,72,74}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{2,5}	
Selv mordsforsøg (suicide attempt)	4 per 1000	3 per 1000 (0 til 28)	RR 0,7 (0,07 til 6,65)	610 (2 studier) ^{63,74}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{2,5,6}	
Livskvalitet (quality of life; Schizophrenia Quality-of-Life Scale), fra 7 måneder til 1 år		Den gennemsnitlige livskvalitet i interventionsgruppen var 0,01 standardafvigelser lavere (0,29 lavere til 0,26 højere)		205 (1 studie) ⁶³	⊕⊕⊕⊖ lav ^{3,7,8}	Lavere værdi udtryk for bedre livskvalitet i interventionsgruppen. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Funktionsniveau (level of functioning; GAF, PSP) ved afslutning af behandlingen		Det gennemsnitlige funktionsniveau i interventionsgruppen var 0,12 standardafvigelser højere (0,46 lavere til 0,7 højere)		346 (3 studier) ^{59,63,71}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{2,5,9}	Højere værdi udtryk for bedre funktionsniveau i interventionsgruppen. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Kriminalitet, fra 7 måneder til 1 år Volde- lig/aggressiv adfærd som proxy (violent/aggressive behaviour)	190 per 1000	57 per 1000 (29 to 114)	RR 0,3 (0,15 til 0,6)	288 (2 studier) ^{63,67}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{2,9}	
Tvangsforanstaltninger (coercion)			Kan ikke estimeres		Ingen evidens	

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio;

¹ Mange studier med insufficient beskrevet randomisering og allocation concealment

² Kun vedligeholdelsesstudier med ikke-remitterede patienter inkluderet. Trods dette rekrutterede mange af studierne kun patienter, der forud var stabiliseret på antipsykotisk behandling og mange studier krævede desuden et ret lavt symptomniveau for at kunne blive inkluderet i vedligeholdelses- versus placebo-fasen

³ Høj risiko for attrition bias

⁴ Alle inkluderede studier med høj risiko for attrition bias

⁵ Forskellig konklusion for hver sin ende af CI

⁶ Mange items uklart beskrevet eller med høj risiko for bias

⁷ Høj risiko for performance bias, attrition bias og anden bias (studiet ophørt efter interim analyse og viste klar effekt af antipsykotisk behandling)

⁸ Inkluderede patienter havde lav symptomscore

⁹ Af de få studier mange items med høj risiko for bias

2.4.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	<p>For patienter med et vist respons på tidligere antipsykotisk behandling ('non-remitters') var kvaliteten af evidensen moderat.</p> <p>For patienter, der ikke har responderet på antipsykotisk behandling ('non-responders'), er der ikke fundet evidens.</p>
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	<p>For patienter, der tidligere har haft et vis respons på antipsykotisk behandling, er der en meget tydelig effekt af vedligeholdelsesbehandling med antipsykotika. Således er tilbagefaldsraten betydeligt reduceret i interventionsgruppen. Ligeledes ses en markant risikoreduktion mht. genindlæggelser. Blandt de undersøgte skadelige effekter blev der påvist en betydeligt øget risiko for vægtøgning hos patienterne i vedligeholdelsesbehandling med antipsykotika sammenlignet med dem, der ophører med behandlingen.</p>
Værdier og præferencer	<p>Det vurderes, at patienternes præferencer vil være varierende. Nogle patienter vil være meget utilbøjelige 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.</p>
Andre overvejelser	

2.4.8 Rationale for anbefaling

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på, at der er tungtvejende evidens til fordel 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 den antipsykotiske behandling. Derfor er der grundlag for en stærk anbefaling til den patientgruppe, der tidligere har haft respons, og en anbefaling om god klinisk praksis til den patientgruppe, der ikke tidligere har haft respons.

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

3 Psykoterapeutiske og psykosociale interventioner

Hos mennesker med skizofreni, der har en samtidig betydelig funktionsnedsættelse,⁴ 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 beskrevet. Dette gælder bortset fra fokuseret spørgsmål 9, der omhandler 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.

3.1 Familieintervention (fokuseret spørgsmål 5)

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

3.1.1 Anbefaling

↑↑ Tilbyd familieintervention til patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse (⊕⊕⊕⊕).

3.1.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

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 symptomer, 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.

3.1.3 Baggrund for valg af spørgsmål

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 tilbagefald⁷⁵. Den direkte terapeutiske konsekvens af dette blev udviklingen af

⁴ 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)

familieinterventions-modeller, hvorved man 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.

3.1.4 Litteratur

Evidensgrundlaget består af et Cochrane review⁷⁶, 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. Det var dog ikke i alle inkluderede studier, at denne information var specifikt oplyst. 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.

3.1.5 Gennemgang af evidensen

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

3.1.6 Summary of Findings-tabel

Familieintervention						
Population: Patienter med skizofren og betydelig funktionsnedsættelse						
Intervention: Familieintervention						
Sammenligning: Vanlig behandling						
Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrol-gruppe	Interventions-gruppe		henviser til referencer	(GRA-DE) henviser til fodnoter	
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Vanlig behandling	Familieintervention				
Familiebelastning (Family burden;		Den gennemsnitlige 'family bur-		386 (8 studier) ⁷⁷	⊕⊕⊕⊖ ^{1,2,3,4} lav	Kritisk out-

FBIS, SBAS, Family Burden) ved afslutning af interventionen		den i interventionsgruppen var 0,56 standardafvigelse lavere (1,13 lavere til 0,01 højere)	84		come	En lavere værdi er udtryk for lavere grad af belastning. Resultatet er ikke – men tilnærmelsesvist - statistisk signifikant.
Tilbagefald (relapse) ved afslutning af interventionen	377 per 1000	208 per 1000 (177 til 245)	RR 0,55 (0,47 til 0,65)	2760 (34 studier) ^{80,81,83-112}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,3,5,6,7}	Kritisk outcome
Tilbagefald (relapse) ved længste opfølgning	487 per 1000	375 per 1000 (292 til 477)	RR 0,77 (0,6 til 0,98)	634 (11 studier)	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1,2,3,6}	
Indlæggelsesdage (inpatient days) ved afslutning af interventionen		Det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage i interventionsgruppen var 3,2 dage lavere (4,54 til 1,86 lavere)	533 (8 studier) ^{78,80,81,113-117}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1,2}		
Pårørende tilfredshed (carer satisfaction; SSQ6, VSSS, modificeret Patient Satisfaction Questionnaire) ved afslutning af interventionen		Den gennemsnitlige pårørende tilfredshed i intervention gruppen var 0,34 standardafvigelse højere (0,05 til 0,63 højere)	275 (4 studier) ^{92,110,114,115}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1,2,6}	En højere værdi er udtryk for større tilfredshed. Resultatet er statistisk signifikant.	
Livskvalitet (quality of life) ved afslutning af behandlingen		Den gennemsnitlige livskvalitet i interventionsgruppen var 0,5 standardafvigelse højere (0,25 til 0,75 højere)	263 (2 studier) ^{83,118}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1,2,3,6}	En højere værdi er udtryk for bedre livskvalitet. Resultatet er statistisk signifikant	
Social funktion (social functioning; SFS, SLFS, SOFAS, SDSS, HoNOS) ved afslutning af behandlingen		Det gennemsnitlige sociale funktionsniveau var 0,42 standardafvigelse lavere (0,7 til 0,15 lavere)	772 (10 studier) ^{83,84,94,104,114-117,119,120}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,3,4}	En lavere værdi er udtryk for en bedre funktionsevne. Resultatet er statistisk signifikant.	
Kriminalitet/fængsling (imprisonment) ved længste opfølgning	158 per 1000	150 per 1000 (35 til 654)	RR 0,95 (0,22 til 4,14)	39 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,3,6,8}	
Familiebelastning (family burden) ved længste opfølgning			Kan ikke estimeres	-	Ingen evidens	

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio

¹ Risiko for selektions bias

² Risiko for performance bias

³ Risiko for detection bias

⁴ Høj grad af heterogenitet mellem studierne

⁵ Risiko for attrition bias

⁶ Risiko for reporting bias

⁷ Funnel plot'et viser risiko for publikations bias

⁸ 95 % CI kan falde ud til fordel for både interventions- og kontrolgruppen

3.1.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set lav (se note 1-7 i SoF-tabellen).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der var en halvering af risikoen for klinisk tilbagefald sammenlignet med gruppen med vanlig behandling og en tydelig tendens til effekt på graden af oplevet familiebelastning. Herudover havde familieintervention en positiv effekt på de øvrige udvalgte vigtige outcomes (indlæggelsesdage, pårørende tilfredshed, livskvalitet og social funktion). Der er ingen kendte skadevirkninger ved interventionen.
Værdier og præferencer	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.
Andre overvejelser	

3.1.8 Rationale for anbefaling

I formuleringen af anbefalingen er der lagt vægt på, at der var en række gavnlige effekter af familieintervention, både i forhold til de pårørende (reduceret familiebelastning) og i forhold til patienterne (herunder reduceret risiko for tilbagefald og bedre social funktionsevne) sammenholdt med, at der umiddelbart ikke var skadelige effekter af interventionen, og at patient- samt pårørendepreferencer vurderes nogenlunde entydige. På denne baggrund er anbefalingen stærk på trods af evidensen af lav kvalitet.

3.2 Neurokognitiv træning (fokuseret spørgsmål 6)

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

3.2.1 Anbefaling

↑ Overvej at anvende neurokognitiv træning hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse (⊕⊕⊕⊕).

3.2.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

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 fuldt implementerbare manualer internationalt, og en sådan vil også blive tilgængelig på dansk inden for få år.

De praktiske aspekter af den anbefalede intervention er beskrevet nedenfor (afsnit 3.2.4).

3.2.3 Baggrund for valg af spørgsmål

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^{121,122}. Metaanalyser på området viser deficits inden for et bredt felt af neurokognitive domæner i størrelsesordenen 1-1,5 standardafvigelser under baggrundsbefolkningens niveau^{123,124}. Den kognitive funktionspåvirkning er stærkt associeret med prognose og fremtidigt funktionsniveau i forhold til arbejde, social formåen og boform. De aktuelle antipsykotiske lægemidler har ingen eller meget ringe effekt på de kognitive funktionsbegrænsninger. På denne baggrund har der været ønske om at undersøge effekten af neurokognitive træningstiltag i forhold til neurokognitiv og social funktion og som tillæg til vanlig behandling.

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.

3.2.4 Litteratur

Evidensgrundlaget er en systematisk oversigtsartikel¹²⁵ samt seneste NICE guideline¹²⁶. Der er foretaget opfølgende litteratursøgning og identificeret yderligere 16 relevante RCT'er.

Sammenholdt med tidligere publicerede meta-analyser¹²⁵ var det grundet den definerede patientpopulation og sammenligningsintervention (passiv kontrolgruppe) kun muligt at inkludere et mindre antal studier. Evidensen for de kritiske outcome er således baseret på 2 studier. Studier med aktiv kontrolgruppe og studier, der ude-

lukkende fokuserer på patienter med første-episode skizofreni, er ekskluderet. Arbejdsgruppen har således vurderet, at den undersøgte population stemmer godt overens med den definerede population. Der er både inkluderet studier med egentlig neurokognitiv træning (cognitive remediation), som typisk er computerbaseret, og studier, der fokuserer på kompensatorisk kognitiv træning.

3.2.5 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. Der var dog en effekt til fordel for interventionsgruppen, og den manglende signifikans kan skyldes lav statistisk styrke grundet de få studier inkluderet i denne metaanalyse. Ved afslutning af behandling var der en mindre effekt på social funktionsevne (effektstørrelse 0,29) og en betydelig effekt på arbejdshukommelse (effektstørrelse 0,66) og verbal indlæring og hukommelse (effektstørrelse 0,50). Der var ikke nogen effekt af interventionen på symptomscore og livskvalitet.

3.2.6 Summary of Findings-tabel

Neurokognitiv træning						
Population: Patienter med skizofren og betydelig funktionsnedsættelse						
Intervention: Neurokognitiv træning						
Sammenligning: Vanlig behandling						
Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Vanlig behandling	Neurokognitiv træning				
Global kognitionsscore, z-score (global cognition), ved afslutning af interventionen		Den gennemsnitlige globale kognitionsscore i interventionsgruppen var 0,28 standardafvigelser højere (0,70 lavere til 0,13 højere)		118 (2 studier) ^{127, 128}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,3}	Kritisk outcome En højere værdi er udtryk for en bedre kognitiv funktion. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Social funktion (social functioning; LSP, SBS, SFS, SSSI, WHODAS, SoFAS), ved afslutning af interventionen		Det gennemsnitlige sociale funktionsniveau i interventionsgruppen var 0,56 standardafvigelser højere (0,16 til 0,96 højere)		479 (6 studier) ¹²⁹⁻¹³⁴	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,4}	En højere værdi er udtryk for et bedre funktionsniveau. Resultatet er statistisk signifikant
Social funktion (social functioning; LSP, SBS, SFS, SoFAS), ved længste opfølgning		Det gennemsnitlige sociale funktionsniveau i interventionsgruppen var 0,26 standardafvigelser		261 (4 studier) ^{129, 130, 133, 134}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,3,5,6}	En højere værdi er udtryk for et bedre funktionsniveau. Resultatet er

		højere (0.01 til 0.51 højere)			statistisk signifikant
Arbejdshukommelse (working memory; ANS, ACT, BACS, WAIS, WAIS II, WAIS III, WAIS-R), ved afslutning af interventionen		Den gennemsnitlige arbejdshukommelse i interventionsgruppen var 0,66 standardafvigelser højere (0,27 til 1,04 højere)	574 (9 studier) ^{127, 128, 132, 135-140}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,4,5}	En højere værdi er udtryk for en bedre kognitiv funktion. Resultatet er statistisk signifikant
Verbal indlæring og hukommelse samlet (verbal learning and memory, total; HVL, RAVLT), ved afslutning af interventionen		Den gennemsnitlige samlede verbale indlæring og hukommelse i interventionsgruppen var 0,5 standardafvigelser højere (1,37 lavere til 2,37 højere)	97 (2 studier) ^{136, 141}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{2,4,5,7}	En højere værdi er udtryk for en bedre kognitiv funktion. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Verbal indlæring (verbal learning; RAVLT, CVLT, WLM, WMS-ST, HVL), ved afslutning af interventionen		Den gennemsnitlige verbale indlæring i interventionsgruppen var 0,23 standardafvigelser højere (0,09 til 0,55 højere)	330 (6 studier) ^{127-129, 135, 139, 140}	⊕⊕⊕⊖ meget lav ^{1,2,3,4}	En højere værdi er udtryk for en bedre kognitiv funktion. Resultatet er statistisk signifikant
Verbal hukommelse (verbal memory; CVLT, HVL, RAVLT, Cognistat, Groeb DfR16, BACS, WMS-LT, HVL-R), ved afslutning af interventionen		Den gennemsnitlige verbale indlæring i interventionsgruppen var 0,58 standardafvigelser højere (0,04 til 1,13 højere)	578 (10 studier) ^{127, 129, 136-143}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,4,5}	En højere værdi er udtryk for en bedre kognitiv funktion. Resultatet er statistisk signifikant
Symptomer (symptoms; PANSS, BPRS), ved afslutning af interventionen		Den gennemsnitlige symptomscore i interventionsgruppen var 0,12 standardafvigelser lavere (0,32 lavere til 0,08 højere)	367 (6 studier) ^{129, 130, 132, 144-146}	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2}	En lavere værdi er udtryk for færre/mildere symptomer. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Livskvalitet (quality of life; QOLI, OLS, SQoL), ved afslutning af interventionen		Den gennemsnitlige livskvalitet i interventionsgruppen var 0,85 standardafvigelser højere (0,34 lavere til 2,03 højere)	257 (4 studier) ^{135, 138-140}	⊕⊕⊕⊖ meget lav ^{1,2,3,4,5}	En højere værdi er udtryk for en bedre livskvalitet. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Sengedage (inpatient days)		Kan ikke estimeres	-	Ingen evidens	

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio

¹ Risiko for selektionsbias

² Risiko for performance bias

³ 95 % CI kan være til fordel for både interventions- og kontrolgruppen

⁴ Betydelig heterogenitet mellem studierne

⁵ Risiko for attrition bias

⁶ Lille sample size

3.2.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set lav (se note 1-3 i SoF-tabellen).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der var ikke effekt af neurokognitiv træning på det globale kognitions mål, men interventionen forbedrede patienternes arbejdshukommelse og verbale indlæring i betydelig grad. 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.
Værdier og præferencer	Det vurderes, at de fleste patienter vil have præference for interventionen, hvilket understøttes af et relativt lille frafald blandt deltagerne i de inkluderede studier.
Andre overvejelser	

3.2.8 Rationale for anbefaling

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

3.3 Socialkognitiv træning (fokuseret spørgsmål 7)

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

3.3.1 Anbefaling

↑ Overvej at anvende socialkognitiv træning hos patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse (⊕⊕⊕⊕).

3.3.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Udtrykket socialkognitiv træning anvendes her som samlebetegnelse for nyere former for socialkognitiv træning og social færdighedstræning. 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 socialkognitive deficits hos patienter med skizofreni domineret af henholdsvis psykotiske og negative symptomer.

De praktiske aspekter af den anbefalede intervention er beskrevet nedenfor (afsnit 3.3.4).

3.3.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Social cognition refererer til mentale funktioner, som muliggør social interaktion, og omfatter perception og fortolkning af andres intentioner og adfærd samt at generere passende reaktioner herpå¹⁴⁷.

Social cognition er ét af de etablerede domæner inden for kognitionsforskning i forbindelse med skizofreni, og man er inden for de senere år blevet mere og mere opmærksom 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 fejlattribueringer (systematiske fejlslutninger).

Dysfunktion på det socialkognitive område er et kernesymptom ved skizofreni og har sammen med øvrige kognitive deficits stor betydning for fremtidig funktions- evne. 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, dvs. patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse i forbindelse hermed, sammenlignet med standardbehandling.

3.3.4 Litteratur

Evidensgrundlaget består af seneste NICE guideline¹²⁶ samt en nyere meta-analyse¹⁴⁸. Der er foretaget opdateret litteratursøgning med inklusion af yderligere 9 relevante randomiserede kontrollerede forsøg (RCT).

De inkluderede studier undersøger en blandet gruppe af patienter med skizofreni, idet nogle studier kun har skizofreni som inklusionskriterium, enkelte har krav til klinisk stabilitet forud for inklusion og flere har krav om stabil medicinering forud for inklusion. Det vurderes dog, at den undersøgte population overordnet matcher den definerede population. Alle studier, der sammenlignede 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.

3.3.5 Gennemgang af evidensen

Interventionen havde ingen effekt på det eneste kritiske outcome 'theory of mind' (baseret på 3 studier). Den forbedrede dog det andet kritiske outcome, 'emotion processing' markant ved afslutning af interventionen (0,81 standardafvigelser). Der blev fundet en betydelig effekt på 'emotion processing' ved længste opfølgning, men dette var 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 som målt lige efter afslutning af behandlingen.

3.3.6 Summary of Findings-tabel

Socialkognitiv træning						
Population: Patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse						
Intervention: Socialkognitiv træning						
Sammenligning: Vanlig behandling						
Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier) <small>henviser til referencer</small>	Kvaliteten af evidensen (GRADE) <small>henviser til fodnoter</small>	Kommentarer
	Kontrol-gruppe	Interventions-gruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Vanlig behandling	Socialkognitiv træning				
'Theory of mind' (PST, Hinting task, Attribution of intentions ¹) ved afslutning af behandlingen		Gennemsnitlig 'theory of mind' i interventionsgruppen var 0,29 standardafvigelser højere (0,4 lavere til 0,98 højere)		126 (3 studier) ¹⁴⁹⁻¹⁵¹	⊕⊕⊕⊖ lav ^{2,3,4,5,6}	<i>Kritisk outcome</i> En højere værdi er udtryk for en bedre funktion. Resultatet er ikke statistisk signifikant
'Theory of mind' (Eyes task, Hint-		Gennemsnitlig 'theory of mind' i		99 (2 stud-	⊕⊕⊕⊖ lav ^{2,3,5,6}	En højere værdi er udtryk for

ing task) ved længste opfølgning (minimum 4-6 måneder)		interventionsgruppen var 0,45 standardafvigelser højere (0,67 lavere to 1,57 højere)	ier) ^{150,152}		en bedre funktion. Resultatet er ikke statistisk signifikant
'Emotion processing/emotion perception') (PFA, ERT, POFA, Emotion discrimination task) ved afslutning af behandlingen		Gennemsnitlig 'emotion processing/emotion perception' i interventionsgruppen var 0.81 standardafvigelser højere (0,5 til 1,12 højere)	178 (5 studier) ^{149,153-156}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{2,3,4,5}	<i>Kritisk outcome</i> En højere værdi er udtryk for en bedre funktion. Resultatet er statistisk signifikant
'Emotion processing/emotion perception') (FEIT) ved længste opfølgning		Gennemsnitlig 'emotion processing/emotion perception' i interventionsgruppen var 2,65 enheder højere (0,78 to 4,52 højere)	39 (1 studie) ¹⁵²	⊕⊕⊖⊖ lav ^{3,5,7}	En højere værdi er udtryk for en bedre funktion (bemærk her der er tale om enheder på en skala (FEIT) og ikke standardafvigelser. Resultatet er statistisk signifikant
Social funktion (social functioning; SFS, VSSS, GSFS, Whodas2 ¹) ved afslutning af behandlingen		Gennemsnitligt socialt funktionsniveau i interventionsgruppen var 0,02 standardafvigelser højere (0,27 lavere til 0,32 højere)	178 (4 studier) ^{150,157-159}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{2,3,4}	En højere værdi er udtryk for en bedre funktion. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Social funktion (social functioning; SFS, VSSS, GSFS, PSP) ved længste opfølgning (minimum 4-6 måneder)		Gennemsnitligt socialt funktionsniveau i interventionsgruppen var 0,54 standardafvigelser højere (0,04 til 1,04 højere)	200 (4 studier) ^{150,152,157,158}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{2,3,4}	En højere værdi er udtryk for en bedre funktion. Resultatet er statistisk signifikant
Social perception (EPS, TASIT) ved afslutning af behandlingen		Gennemsnitlig social perceptionsevne i interventionsgruppen var 0,06 standardafvigelser højere (0,51 lavere til 0,38 højere)	77 (2 studier) ^{150,159}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{2,3,4}	En højere værdi er udtryk for en bedre funktion. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Tilbagefald (relapse)	259 per 1000	194 per 1000 (117 til 321)	RR 0,75 (0,45 til 1,24)	238 (3 studier) ¹⁶⁰⁻¹⁶²	AFVENTER
Symptomer (symptoms; PANSS, BPRS), ved afslutning af behandlingen		Gennemsnitlig symptomængde i interventionsgruppen var 0,08 standardafvigelser lavere (0,39 lavere til 0,22 højere)	266 (6 studier) ^{150,151,158,159,163,164}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{2,3,4}	En lavere værdi er udtryk for færre/mildere symptomer. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Livskvalitet (quality of life; QoL Social Scale,		Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgrup-	204 (5 studier) ^{150,153,157,164,1}	⊕⊕⊖⊖ lav ^{2,3,4,6}	En højere værdi er udtryk for en bedre livs-

WHOQoL Social, SF-36 Mental Health, QLS Wellbeing) ved afslutning af behandlingen	pen var 0,49 standardafvigelser højere (0,01 lavere til 0,98 højere)	65	kvalitet. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Symptomatisk remission (remission)		Kan ikke estimeres -	Ingen evidens
Sengedage (in-patient days)		Kan ikke estimeres -	Ingen evidens

Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio

¹ Skalaer reverteret

² Risiko for selektionsbias

³ Risiko for performance bias

⁴ Risiko for detection bias

⁵ Risiko for reporting bias

⁶ Betydelig inkonsistens mellem studierne

⁷ Lille sample size

3.3.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set lav (se note 2-6 i SoF-tabellen).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der var en betydelig gavnlig effekt af socialkognitiv træning på emotionsforståelse og -håndtering ('emotion processing') både ved interventionens afslutning og ved længere opfølgning samt en moderat effekt på socialt funktionsniveau ved længste opfølgning. Behandlingen havde positiv - dog ikke statistisk signifikant - effekt på 'theory of mind', der var defineret som kritisk outcome. Der vurderes ikke at være nogen skadelige effekter af interventionen.
Værdier og præferencer	Der forventes en positiv patientpræference for interventionen.
Andre overvejelser	

3.3.8 Rationale for anbefaling

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

3.4 Kognitiv adfærdsterapi (fokuseret spørgsmål 8)

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

3.4.1 Anbefaling

↑↑ Tilbyd kognitiv adfærdsterapi som tillæg til øvrige behandlingstiltag hos patienter med funktionsnedsættelse på baggrund af vedvarende psykotiske og/eller negative symptomer (⊕⊕⊕⊖).

3.4.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

Effekten af CBT hos patienter, der er for dårlige eller ustabilt fungerende til at kunne indgå i randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), er ikke dokumenteret. Den forventes imidlertid ikke at være væsentligt forskellig, hvis man kan opnå patientens medvirken til behandlingen.

De praktiske aspekter af den anbefalede intervention er beskrevet nedenfor (afsnit 3.4.4) og omfatter bl.a., at terapeuterne har en formel uddannelse i CBT.

3.4.3 Baggrund for valg af spørgsmål

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, typisk med 20-30 %. Der vil således også hos de responderende patienter være et stort behov for supplerende behandling, og det er i denne kontekst, at kognitiv adfærdsterapi rettet mod de psykotiske symptomer er et relevant behandlingstilbud.

Negative symptomer er et vigtigt symptomdomæne ved skizofreni og omfatter bl.a. apati, initiativløshed, anhedoni (manglende evne til at føle glæde og lyst), sprogfattighed, 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 blive fastlagt ud fra den enkelte patients symptomer og behov, og der ses derfor i dette fokuserede spørgsmål på en effekt af kognitiv adfærdsterapi på henholdsvis psykotiske og negative symptomer.

3.4.4 Litteratur

Evidensgrundlaget for dette fokuserede spørgsmål består af i alt 17 RCT'er inkluderende over 500 patienter i hver gruppe. De fleste af studierne er identificeret fra seneste NICE guideline¹²⁶ og en nyligt publiceret meta-analyse¹⁶⁶. Der er foretaget opdateret søgning efter primærlitteratur og herved identificeret 2 af de inkluderede RCT'er.

Den anvendte evidens vurderes at dække 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. Vanlig behandling (hvor det var beskrevet) omfattede typisk kontakt til et ambulant psykiatrisk behandlingstilbud, ligesom studier med 'befriending' som kontrolgruppe også blev inkluderet⁵. 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.

3.4.5 Gennemgang af evidensen

For det kritiske outcome, lindring af psykotiske symptomer målt på hhv. PANSS, SAPS og BPRS, består evidensgrundlaget af 14 RCT'er, som samlet viste en statistisk signifikant effekt af CBT på 0,36 standardafvigelser svarende til en lille effektstørrelse. Kvaliteten af evidensen for dette outcome er moderat.

For det kritiske outcome, lindring af negative symptomer målt på hhv. PANSS, SANS og BPRS, består evidensgrundlaget af 17 RCT'er, som samlet viste en statistisk signifikant effekt af CBT på 0,32 standardafvigelser. Resultatet vurderes biased 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 positive og negative symptomer var fortsat til stede, dog ikke i statistisk signifikant omfang 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.

3.4.6 Summary of Findings-tabel

Kognitiv adfærdsterapi (CBT)						
Population: Patienter med skizofreni og mangelfuldt respons på antipsykotisk behandling						
Intervention: CBT						
Sammenligning: Vanlig behandling						
Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier) <small>henviser til referencer</small>	Kvaliteten af evidensen (GRADE) <small>henviser til fodnoter</small>	Kommentarer
	Kontrol-gruppe	Interventions-gruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Vanlig behandling	CBT				
Psykotiske symptomer (psychotic symptoms;		Det gennemsnitlige niveau af psykotiske symptomer i in-		1078 (15 studier) ^{117,167-180}	⊕⊕⊕⊖ ^{1,2,3} moderat	Kritisk outcome

⁵ 'Befriending' er en intervention, hvor patienten har samme grad/omfang af kontakt med en terapeut, men samtalerne drejer sig om neutrale emner og indeholder ingen form for systematisk omtale af symptomer eller problemløsning.

PANSS positive, SAPS, BPRS positive) ved afslutning af behandlingen		terventionsgruppen var 0,36 standardafvigelser lavere (0,61 til 0,11 lavere)				En lavere værdi er udtryk for færre/mildere symptomer. Resultatet er statistisk signifikant
Negative symptomer (negative symptoms; PANSS negative, SANS, BPRS negative, BRIANS) ved afslutning af behandlingen		Det gennemsnitlige niveau af negative symptomer i interventionsgruppen var 0.32 standardafvigelser lavere (0,6 til 0,04 lavere)	1214 (18 studier) ^{117,167,169-172,174-185}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1,2,3,4}		<i>Kritisk outcome</i> En lavere værdi er udtryk for færre/mildere symptomer. Resultatet er statistisk signifikant
Psykotiske symptomer (psychotic symptoms; PANSS positive, SAPS, BPRS positive) ved minimum 4-6 måneders opfølgning		Det gennemsnitlige niveau af psykotiske symptomer i interventionsgruppen var 0,12 standardafvigelser lavere (0,34 lavere til 0,1 højere)	892 (10 studier) ^{167,169,171,172,175,177,178,182,186,187}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,5}		En lavere værdi er udtryk for færre/mildere symptomer. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Negative symptomer (negative symptoms; PANSS negative, SANS, BPRS negative, BRIANS) ved minimum 4-6 måneders opfølgning		Det gennemsnitlige niveau af negative symptomer i interventionsgruppen var 0.10 standardafvigelser lavere (0,3 lavere til 0,1 højere)	1011 (11 studier) ^{167,169,171,172,175,177,178,182,183,186,187}	⊕⊕⊕⊖ meget lav ^{1,2,4,5,6}		En lavere værdi er udtryk for færre/mildere symptomer. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Social funktion (social functioning; SOFAS, Social Provision Scale, SFS, GAS, GAF) ved afslutning af behandlingen		Det gennemsnitlige sociale funktionsniveau i interventionsgruppen var 0,07 standardafvigelser højere (0,1 lavere til 0,23 højere)	575 (8 studier) ^{171,175,176,178,179,182,186,188}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1,2}		En højere værdi er udtryk for bedre funktionsevne. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Forpinthed (distress; PSYRATS hallucinations)		Den gennemsnitlige forpinthed i interventionsgruppen var 0,22 enheder lavere (1,28 lavere til 0,84 højere)	202 (6 studier) ^{174,182,188-191}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,5,6}		En lavere værdi er udtryk for mindre grad af forpinthed. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Tilbagefald (relapse) ved afslutning af behandlingen	213 per 1000	171 per 1000 (102 til 282)	RR 0,80 (0,48 til 1,32)	363 (4 studier) ^{169,171,177,192}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,6}	
Livskvalitet (quality of life)		Den gennemsnitlige livskvalitet	297 (4 studier) ^{164,173,179,193}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,4,6}		En højere værdi er

ved afslutning af behandlingen		tet i interventionsgruppen var 0,03 standard-afvigelser lavere (0,32 lavere til 0,38 højere)		udtryk for bedre livskvalitet. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Indlæggelsesdage (inpatient days) ved afslutning af behandlingen		Det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage i interventionsgruppen var 10,64 lavere (32,14 lavere to 10,86 højere)	425 (4 studier) ^{171,172,180,186}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,6}

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Risk ratio

¹ Risiko for performance bias

² Risiko for reporting bias

³ Heterogenitet mellem studierne skyldes Grant et al. (lav I² uden)

⁴ Risiko for selektions bias

⁵ Betydelig heterogenitet

⁶ 95 % CI kan være til fordel for både interventions- og kontrolgruppen

3.4.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set moderat (se note 1-4 i SoF-tabellen).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Der blev påvist en effekt af CBT på både positive og negative symptomer ved behandlingens ophør, men ikke efter min. 4-6 måneders opfølgning. Der er ikke nogen kendte skadelige effekter af behandlingen. Det skal pointeres, at 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.
Værdier og præferencer	Der vurderes at være en patientpræference for interventionen, idet de fleste patienter vil være interesseret i at modtage kognitiv behandling.
Andre overvejelser	

3.4.8 Rationale for anbefaling

Selvom effektstørrelsen af CBT på positive symptomer og negative symptomer var begrænset, og selvom der ikke sikkert kunne påvises vedvarende effekter efter ophør af behandlingen, vurderes den alligevel at have 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 stærk anbefaling for CBT.

4 Misbrug og mangelfuld behandlingstil-knytning

4.1 Kognitiv adfærdsterapi og motivational interviewing ved misbrug af cannabis og/eller centralstimulantia (fokuse-ret 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 centralstimulantia?

4.1.1 Anbefaling

↑ Overvej at anvende kombinationen af CBT/MI eller vanlig behandling hos patienter med skizofreni og misbrug af cannabis og/eller centralstimulantia. Der er ikke fundet forskel i effekt af de to behandlinger (⊕⊕⊕⊕).

4.1.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

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.

4.1.3 Baggrund for valg af spørgsmål

Misbrug er mere udbredt blandt patienter med skizofreni end blandt baggrundsbe-folkningen¹⁹⁴. I Danmark er cannabis blandt de mest benyttede stoffer hos patienter med skizofreni, der har et samtidigt misbrug. Årsagerne til dette er ikke fuldt afkla-rede, men en fælles genetisk sårbarhed for udvikling af både skizofreni og misbrug har været fremført, ligesom hypoteser om en form for selvmedicinering af pineful-de 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 skizofreni¹⁹⁵. Undertiden er canna-bismisbrug ledsaget af anden form for misbrug, herunder centralstimulantia, hvil-ket der skal tages højde for i planlægningen af behandlingen.

Det komorbide misbrug er et omfattende problem, idet det svækker effektiviteten af både farmakologisk behandling og psykosociale og psykoterapeutiske interven-tioner og i meget høj grad er associeret med psykotisk tilbagefald og genindlæggel-se. Den kognitive adfærdsterapi har også 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 interventio-nen motivational interviewing (MI) over for gruppen af patienter med skizofreni og misbrug af cannabis og/eller centralstimulantia.

MI er en intervention specifikt rettet mod at udvinde, understøtte og vedligeholde den enkelte patients motivation for at ophøre med eller reducere et pågående mis-brug. MI kaldes på dansk 'den motiverende samtale'. MI er en samtaleteknik, hvor

der systematisk over et længere samtaleforløb arbejdes med at udvinde, fastholde og understøtte patientens egen motivation for forandring. 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 vurderes vigtigst at få afdækket evidensen af.

4.1.4 Litteratur

Evidensgrundlaget er et nyligt Cochrane review¹⁹⁶ med afslutning af litteratursøgning i 2012. Der er ved den opfølgende litteratursøgning ikke fundet yderligere relevante randomiserede kontrollerede forsøg (RCT).

Den anvendte metaanalyse inkluderer i alt 7 RCT'er om interventionen CBT/MI sammenlignet med vanlig behandling. De kritiske outcome 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, og i det ene studie blev der fulgt op med en booster session efter yderligere 6 uger.

4.1.5 Gennemgang af evidensen

For de to kritiske outcome, brug af hhv. cannabis og centralstimulantia efter 3 måneders opfølgning, blev der ikke fundet nogen forskel mellem de to grupper (CBT/MI og vanlig behandling). Vanlig behandling inkluderede i studierne kontakt med tværfagligt behandlingsteam. Kvaliteten af evidensen på 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.

4.1.6 Summary of Findings-tabel

CBT + MI					
Population: Patienter med skizofreni og komorbidity misbrug af cannabis og/eller centralstimulantia					
Intervention: Kognitiv adfærdsterapi (CBT) + motivational interviewing (MI)					
Sammenligning: Vanlig behandling					
Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe		henviser til referencer	henviser til fodnoter
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen			
	Vanlig behandling	CBT + MI			
Cannabis misbrug (cannabis abuse) ved afslutning af behandlingen (målt som hhv. frekvens/måned og vha. OTI-skala)		Gennemsnitligt misbrug af cannabis i interventionsgruppen var 0,06 standardafvigelser lavere (0,42 lavere til 0,29 højere)		127 (2 studier) ^{197,198}	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1, 2, 3, 4}
					<i>Kritisk outcome</i> Lavere værdi udtryk for mindre misbrug. Resultatet er ikke statistisk signifikant

Amfetamin misbrug (amphetamine abuse) ved afslutning af behandlingen (målt vha. OTI-skala)		Gennemsnitligt misbrug af amfetamin i interventionsgruppen var 0,16 højere (0,73 lavere til 1,04 højere)	20 (1 studie) ¹⁹⁷	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{1,4}	Kritisk outcome Højere værdi udtryk for mere misbrug (0.16 svarer til > 1 gang/uge). Resultatet er ikke statistisk signifikant	
Cannabis misbrug (cannabis abuse) ved længste opfølgning, min. 4-6 måneder (målt som hhv. frekvens/måned og vha. OTI-skala)		Gennemsnitligt misbrug af cannabis i interventionsgruppen var 0,03 standardafvigelser højere (0,34 lavere til 0,41 højere)	168 (3 studier) ¹⁹⁷⁻¹⁹⁹	⊕⊕⊕⊕ moderat ⁵	Højere værdi udtryk for mere misbrug. Resultatet er ikke statistisk signifikant	
Amfetamin misbrug (amphetamine abuse) ved 12 måneders opfølgning (målt vha. OTI-skala)		Gennemsnitligt misbrug af amfetamin i interventionsgruppen var 0,13 højere (0,11 lavere til 0,37 højere)	17 (1 studie) ¹⁹⁷	⊕⊕⊕⊕ meget lav ^{2,3,4,5}	Højere værdi udtryk for mere misbrug i (0.13 svarer til < 1 gang/uge). Resultatet er ikke statistisk signifikant	
Symptomscore (symptoms; PANSS) ved afslutning af behandlingen		Den gennemsnitlige symptomscore i interventionsgruppen var 0,06 standardafvigelser højere (0,38 lavere til 0,51 højere)	158 (2 studier) ^{200,201}	⊕⊕⊕⊕ moderat ⁶	Højere værdi udtryk for mere misbrug. Resultatet er ikke statistisk signifikant	
Tilbagefald (relapse) mentale symptomer ved 9 måneders opfølgning	556 per 1000	278 per 1000 (117 til 650)	RR 0,5 (0,21 to 1,17)	36 (1 studie) ²⁰²	⊕⊕⊕⊕ lav ^{4,7}	
Misbrug af alkohol (alcohol abuse) ved 3-6 måneders opfølgning (målt som hhv. frekvens og vha. OTI-skala)		Det gennemsnitlige misbrug af alkohol i interventionsgruppen var 0,32 standardafvigelser højere (0,17 lavere til 0,81 højere)	68 (2 studier) ^{197,200}	⊕⊕⊕⊕ lav ^{2,4,6,8}	Højere værdi udtryk for mere misbrug. Resultatet er ikke statistisk signifikant	
Livskvalitet (quality of life) ved 6 måneders opfølgning (BQOL, WHOQOL, MANSA)		Den gennemsnitlige livskvalitet i interventionsgruppen var 0,17 standardafvigelser lavere (0,48 lavere til 0,13 højere)	190 (3 studier) ^{200,201,203}	⊕⊕⊕⊕ moderat ⁵	Lavere værdi udtryk for lavere livskvalitet. Resultatet er ikke statistisk signifikant	
Social funktion (social functioning) ved afslutning af interventionen (SFS, GAF)		Det gennemsnitlige sociale funktionsniveau i interventionsgruppen var 0,08 standardafvigelser lavere (0,54 lavere til 0,37 højere)	209 (3 studier) ^{197,198,202}	⊕⊕⊕⊕ moderat ⁹	Lavere værdi udtryk for lavere socialt funktionsniveau. Resultatet er ikke statistisk signifikant	
Indlæggelsesdage (inpatient days)			Kan ikke estimeres	0	Ingen evidens	
Mortalitet (mortality) ved 12 måneders opfølgning	31 per 1000	22 per 1000 (7 til 75)	RR 0,72 (0,22 til 2,41)	493 (3 studier) ^{197,202,203}	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{7,10}	

følgning			4		
Kriminalitet (crime)	265 per 1000	132 per 1000 (55 til 286)	OR 0,42 (0,16 til 1,11)	110 (1 studie) ²⁰³	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,7}
Antallet af arresterationer ved 6 måneders opfølgning					

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio;

¹ Attrition bias (incomplete outcome data)

² Selektionsbias

³ Reporting bias

⁴ Lille sample size

⁵ Performance bias

⁶ Detection bias

⁷ Absolut effekt indeholder både evidens for og imod behandlingen

⁸ Data ikke normalfordelt

⁹ Heterogenitet

¹⁰ Alle tre inkluderede studier havde et frafald på over 20 %, og der er uklart risk of bias.

4.1.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav (se note 1-2 i SoF-tabellen).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	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.
Værdier og præferencer	Arbejdsgruppen vurderer, at de fleste patienter vil være interesseret 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 booster-sessioner kunne potentielt øge effekten af interventionen.

4.1.8 Rationale for anbefaling

Der var ikke nogen forskel mellem behandlingsgrupperne for de to kritiske outcome, misbrug af henholdsvis cannabis og centralstimulantia. Der er derfor ikke dokumentation for at anbefale CBT/MI frem for vanlig behandling. Grundet de beskrevne begrænsninger i evidensgrundlaget kan det ikke udelukkes, at der hos nogle patienter, i visse sammenhænge eller ved en videreudvikling af metoden kan være en gavnlig effekt, hvorfor arbejdsgruppen har givet en svag anbefaling for såvel CBT/MI som vanlig behandling.

4.2 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?

4.2.1 Anbefaling

↑↑ Anvend ACT-modellen til patienter med skizofreni, der ikke er i stand til at deltage i vanlige ambulante psykiatriske behandlingstilbud (⊕⊕⊕○).

4.2.2 Praktiske råd og særlige patientovervejelser

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 såvel patienter, pårørende og øvrige samarbejdspartnere.

De praktiske aspekter af den anbefalede intervention er beskrevet nedenfor (afsnit 4.2.4). 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.

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.

4.2.3 Baggrund for valg af spørgsmål

En ikke ubetydelig gruppe af patienter med skizofreni har vanskeligt ved at benytte sig af de eksisterende ambulante behandlingstilbud (fx distriktpsychiatrien), 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 bero dels i 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) og/eller kognitiv dysfunktion (manglende overblik og planlægningssevne) samt i nogle tilfælde komorbide misbrug.

For denne gruppe patienter har man udviklet ACT 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 dels med henblik på andre variable, der afspejler patienternes funktionsniveau.

4.2.4 Litteratur

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 guideline¹²⁶ samt et Cochrane Review²⁰⁵ og suppleret med opdateret søgning efter primærlitteratur med fund af 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 indicier på en svært behandelbar lidelse for at kunne blive inkluderet i studierne. Studierne opererer ikke med noget entydigt 'end of treatment', idet opgørelsen af outcome 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, og 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, manglende behandlingsadhærens, social færdighedstræning og familieintervention) samt begrænset case load (patienter pr. teammedarbejder). Langt 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 10,5.

4.2.5 Gennemgang af evidensen

Der var en betydelig effekt af interventionen på det kritisk 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 specialiseret 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.

4.2.6 Summary of Findings-tabel

ACT

Population: Patienter med skizofreni og betydelig funktionsnedsættelse

Intervention: Assertive Community Treatment (ACT)

Sammenligning: Vanlig behandling

Outcomes	Absolut effekt* (95 % CI)		Relativ effekt (95 % CI)	Antal deltagere (studier) <small>henviser til referencer</small>	Kvaliteten af evidensen (GRADE) <small>henviser til fodnoter</small>	Kommentarer
	Kontrol-gruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Vanlig behandling	ACT				
Tab af kontakt (loss of contact) ved længste opfølgning (maks. 24 måneder)	263 per 1000	105 per 1000 (71 til 160)	RR 0.4 (0,27 til 0,61)	1538 (8 studier) ²⁰⁶⁻²¹²	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2,3,4}	Kritisk outcome
Indlæggelsesdage per måned (inpatient days per month) ved længste opfølgning (maks. 24 måneder)		Gennemsnitligt antal indlæggelsesdage i interventionsgruppen var 0,86 lavere (1,38 til 0,35 lavere)		3717 (26 studier) ²⁰⁶⁻²²⁴	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,2,3,4,5}	
Brug af andre sundhedsudgifter (other health care costs) ved længste opfølgning ²²⁵ (maks. 24 måneder)	311 per 1000	352 per 1000 (224 til 548)	RR 1.13 (0,72 til 1,76)	178 (1 studie)	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2,3,4}	
Symptomer (Symptoms; CSI, BPRS, SCL-90, PSE, CPRS, split-GAF) ved længste opfølgning (maks. 24 måneder)		Gennemsnitlig symptomscore i interventionsgruppen var 0,27 standardafvigelser lavere (0,38 til 0,15 lavere)		1289 (10 studier) ^{208,209,214,219-222,224,226}	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2,3,4}	Lavere værdi udtryk for mildere sværhedsgrad af symptomer. Resultatet er statistisk signifikant
Livskvalitet (Quality of life: QOLI, LQoLP, MANSA) ved længste opfølgning (12-24 måneder)		Gennemsnitlig livskvalitet i interventionsgruppen var 0,10 enheder lavere (0,36 lavere til 0,16 højere)		453 (6 studier) ^{209,210,227}	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,2,3,4,5}	Lavere værdi udtryk for bedre livskvalitet. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Patient tilfredshed (patient satisfaction) ved længste opfølgning (maks. 12 måneder)		Gennemsnitlig patienttilfredshed i interventionsgruppen var 0,75 standardafvigelser højere (0,38 til 1,11 højere)		127 (2 studier) ^{224,228}	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{2,4}	Højere værdi udtryk for højere grad af patienttilfredshed. Resultatet er ikke statistisk signifikant
Mortalitet af alle årsager (all cause-mortality) ved længste opfølgning (maks. 24 måneder)	38 per 1000	32 per 1000 (18 til 56)	RR 0,84 (0,48 til 1,47)	1456 (9 studier) ^{206-211,214,216,217,220,222,229}	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{1,2,3,4}	
Social funktion (social functioning; DAS, RFS,		Det gennemsnitlige sociale funktionsniveau i inter-		260 (3 studier) ^{208,209,230}	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,2,3,4,5}	Højere værdi udtryk for bedre social funktion.

Strauss-Carpenter Scale) ved længste opfølgning (maks. 24 måneder)		ventionsgruppen var 0,07 standardafvigelser højere (0,55 højere til 0,4 lavere)			Resultatet er ikke statistisk signifikant
Kriminalitet (crime) ved længste opfølgning (maks. 24 måneder)	158 per 1000	133 per 1000 (82 til 210)	RR 0,84 (0,52 til 1,33)	1404 (10 studier) ^{206,207,212-214,222,229,231}	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2,3,4,5}

*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

CI: Konfidensinterval; RR: Risk ratio;

¹ Risiko for attrition bias (incomplete outcome data)

² Risiko for reporting bias

³ Risiko for selection bias (insufficient randomiseringsprocedure)

⁴ Risiko for performance bias

⁵ Stor variation mellem studierne

4.2.7 Arbejdsgruppens overvejelser

Kvaliteten af evidensen	Kvaliteten af evidensen var samlet set moderat (se note 1-4 i SoF-tabellen).
Balancen mellem gavnlige og skadelige effekter	Med ACT reduceres andelen af patienter med afbrudt kontakt med behandlingsteamet med 60 % i forhold til vanlig behandling. Dette vurderes at være 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 % ⁶ 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.
Værdier og præferencer	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

⁶ 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.

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 gode effekt på brugertilfredshed tyder dog på, at dette ikke er et fremherskende problem. Patienters præferencer vurderes således at være nogenlunde entydige for interventioner efter ACT-modellen.

Andre overvejelser

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 eneside og respekten for privatlivets fred og patientens autonomi på den anden side.

4.2.8 Rationale for anbefaling

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 behandlersystemet, tilkendegav præference for modellen sammenlignet med traditionelle tilbud.

5 Referenceliste

1. RADS fagudvalg for medicinsk behandling af psykoser.
Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos voksne. . ;Dokument nr.:182451(Version 1.4):1-6. Accessed 2015.02.16.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-962.
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. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of re-hospitalization among california medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2004;55(8):886-891.
5. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, 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 meta-analysis 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-, 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, 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, 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.
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 (Edgmont)*. 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, 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, et al. Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA: The PROACTIVE study. *Schizophr Bull*. 2014.
17. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, 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, 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: Pimozide 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. Detke HC, Weiden PJ, Llorca P-, 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.
27. Bai YM, Ting Chen T, Chen JY, 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.
28. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med*. 2011;364(9):842-851.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Schooler NR, Levine J, Severe JB, et al. Prevention of relapse in schizophrenia. an evaluation of fluphenazine decanoate. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(1):16-24.
34. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):476-483.
35. Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T, et al. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: A double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94(3):175-180.
36. 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.

37. Usall J, Lopez-Carrilero R, Iniesta 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizo-

phrenic patients: A placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15(5):257-261.

44. Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, 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.

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

46. 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.

47. 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.

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

49. Mico' U, Bruno A, Pandolfo G, 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.

50. Mico' U, Bruno A, Pandolfo G, 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.

51. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD000059. doi(1):CD000059.
52. 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.
53. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063-2071.
54. Andrews P, Hall JN, Snaith RP. A controlled trial of phenothiazine withdrawal in chronic schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1976;128:451-455.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Troshinsky C, Aaronson H, Stone R. Maintenance phenothiazines in aftercare of schizophrenic patients. *Pennsylvania Psychiatric Quarterly*. 1962;2(1).

59. 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.
60. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry*. 1986;148:120-127.
61. 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.
62. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdekens 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.
63. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, 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.
64. Leff JP, Wing JK. Trial of maintenance therapy in schizophrenia. *Br Med J*. 1971;3(5775):599-604.
65. 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.

66. Pietzcker A, Gaebeal W, Kopcke W, 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.
67. Hirsch SR, Gaiend R, Rohde PD, Stevens BC, Wing JK. Outpatient maintenance of chronic schizophrenic patients with long-acting fluphenazine: Double-blind placebo trial. report to the medical research council committee on clinical trials in psychiatry. *Br Med J.* 1973;1(5854):633-637.
68. McCreadie RG, Wiles D, Grant S, 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.
69. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, 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. Pfizer. Multicentre double-blind study of ziprasidone versus placebo in relapse prevention for hospitalised patients with chronic or subchronic schizophrenia. study report. . 2000.
72. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdekens 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.

73. 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.

74. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, 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.

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

76. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(12):000088.

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, et al. Family-based 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 psycho-educational 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*. Bern: Huber. 1986:72-86.

87. Tarrier N, Barrowclough C, Vaughn C, 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, 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, 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, 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, Lambert JS, Mintz J, 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, 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, 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, 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. Psychoeducation-
al 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 Psychia-*
try. 1982;141:121-134.
112. Drug treatment and family intervention during the aftercare treatment of
schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1981;17(3):87-90.
113. Chien WT, Chan SW. One-year follow-up of a multiple-family-group inter-
vention for chinese families of patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*.
2004;55(11):1276-1284.
114. Chien WT, Lee IY. The schizophrenia care management program for family
caregivers of chinese patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*.
2010;61(3):317-320.
115. Chien WT, Leung SF, Yeung FK, Wong WK. Current approaches to treat-
ments for schizophrenia spectrum disorders, part II: Psychosocial interventions and
patient-focused perspectives in psychiatric care. *Neuropsychiatric Disease &*
Treatment. 2013;9:1463-1481.
116. Chien WT, Chan SWC. The effectiveness of mutual support group interven-
tion 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.
117. Garety PA, Fowler DG, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. Cog-
nitive--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. 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.

119. 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.

120. 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.

121. 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.

122. Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;68(1):49-63.

123. 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.

124. 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.

125. 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.
126. NICE National Institute for Health, + Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults (CG178). . Updated 2014.
127. 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.
128. Lindenmayer J, McGurk SR, Mueser KT, et al. A randomized controlled trial of cognitive remediation among inpatients with persistent mental illness. *Psychiatric Services*. Mar 2008;59(3):241-247.
129. Farreny A, Aguado J, Ochoa S, et al. REPYFLEC cognitive remediation group training in schizophrenia: Looking for an integrative approach. *Schizophr Res*. 2012;142(1-3):137-144.
130. Wykes T, Reeder C, Landau S, et al. Cognitive remediation therapy in schizophrenia: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2007;190:421-427.
131. Lu H, Li Y, Li F, et al. Randomized controlled trial on adjunctive cognitive remediation therapy for chronically hospitalized patients with schizophrenia. *Shanghai Jingshen Yixue*. 2012;24(3):149-154.
132. Sanchez P, Pena J, Bengoetxea E, 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.

133. Velligan DI, Diamond PM, Maples NJ, 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.
134. Velligan DI, Diamond PM, Mintz 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.
135. d'Amato T, Bation R, Cochet A, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;125(2-3):284-290.
136. 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.
137. Royer A, Grosselin A, Bellot C, et al. Is there any impact of cognitive remediation on an ecological test in schizophrenia?. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2012;17(1):19-35.
138. Poletti S, Anselmetti S, Bechi M, et al. Computer-aided neurocognitive remediation in schizophrenia: Durability of rehabilitation outcomes in a follow-up study. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2010;20(5):659-674.
139. 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.

140. Garrido G, Barrios M, Penades R, et al. Computer-assisted cognitive remediation therapy: Cognition, self-esteem and quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):563-569.
141. Rass O, Forsyth JK, Bolbecker AR, et al. Computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia: A randomized single-blind pilot study. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):92-98.
142. Lindenmayer JP, McGurk SR, Mueser KT, et al. A randomized controlled trial of cognitive remediation among inpatients with persistent mental illness. *Psychiatric Services.* 2008;59(3):241-247.
143. 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.
144. Medalia A, Aluma M, Tryon W, Merriam AE. Effectiveness of attention training in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1998;24(1):147-152.
145. Silverstein SM, Hatashita-Wong M, Solak BA, et al. Effectiveness of a two-phase cognitive rehabilitation intervention for severely impaired schizophrenia patients. *Psychol Med.* 2005;35(6):829-837.
146. Dickinson D, Tenhula W, Morris S, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010;167(2):170-180.
147. Green MF, Leitman DI. Social cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(4):670-672.

148. Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: A meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull.* 2012;38(5):1092-1104.
149. Bechi M, Riccaboni R, Ali S, et al. Theory of mind and emotion processing training for patients with schizophrenia: Preliminary findings. *Psychiatry Res.* 2012;198(3):371-377.
150. Roberts DL, Combs DR, Willoughby M, 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.
151. 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.
152. 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.
153. Sachs G, Winklbaur B, Jagsch R, et al. Training of affect recognition (TAR) in schizophrenia--impact on functional outcome. *Schizophr Res.* 2012;138(2-3):262-267.
154. Choi KH, Kwon JH. Social cognition enhancement training for schizophrenia: A preliminary randomized controlled trial. *Community Ment Health J.* 2006;42(2):177-187.

155. Habel U, Koch K, Kellermann T, et al. Training of affect recognition in schizophrenia: Neurobiological correlates. *Soc Neurosci*. 2010;5(1):92-104.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Gil Sanz D, Diego Lorenzo M, Bengochea Seco 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.
160. 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.
161. Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, 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.

162. 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.
163. Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, 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.
164. 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.
165. Patterson TL, McKibbin C, Taylor M, 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.
166. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *British Journal of Psychiatry*. 2014;204(1):20-29.
167. 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.
168. Lewis S, Tarrier N, Haddock G, et al. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: Acute-phase outcomes. *Br J Psychiatry Suppl*. 2002;43:s91-7.

169. 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.
170. Rector NA, Seeman MV, Segal ZV. Cognitive therapy for schizophrenia: A preliminary randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2003;63(1-2):1-11.
171. Barrowclough C, Haddock G, Lobban F, et al. Group cognitive-behavioural therapy for schizophrenia. randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006;189:527-532.
172. 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.
173. Shawyer F, Farhall J, Mackinnon A, 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.
174. Tarrier N, Kelly J, Maqsood S, et al. The cognitive behavioural prevention of suicide in psychosis: A clinical trial. *Schizophr Res*. 2014;156(2-3):204-210.
175. 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.
176. 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.

177. Tarrier 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.
178. 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.
179. Edwards J, Cocks J, Burnett P, 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.
180. 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.
181. 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.
182. Shawyer F, Farhall J, Mackinnon A, 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.
183. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, 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.

184. 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.
185. Rathod S, Phiri P, Harris S, 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.
186. 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.
187. Lincoln TM, Ziegler M, Mehl 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.
188. Durham RC, Guthrie M, Morton RV, et al. Tayside-five clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms. results to 3-month follow-up. *Br J Psychiatry*. 2003;182:303-311.
189. 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.
190. 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.

191. 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.
192. Kuipers E, Garety P, Fowler 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.
193. 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.
194. NICE National Institute for Health,+ Care Excellence. Psychosis with coexisting substance misuse (CG120). . Updated 2011.
195. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to pot - A review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry.* 2014;5:54.
196. Hunt Glenn E, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. . 2013(10).
197. 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.
198. Madigan K, Brennan D, Lawlor E, 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.

199. 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.

200. 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.

201. 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.

202. Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, 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.

203. 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.

204. Barrowclough C, Haddock G, Wykes 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.

205. Dieterich M, Irving CB, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD007906. doi(10):CD007906.
206. 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.
207. Test MA, Knoedler WH, Allness DJ, Burke SS, Brown RL, Wallisch LS. Long-term community care through an assertive continuous treatment team. In: *Schizophrenia research.* New York, NY, England: Raven Press, Publishers, New York, NY; 1991:239-246.
<http://search.proquest.com.ez.statsbiblioteket.dk:2048/docview/618037744?accountid=14468>.
208. 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.
209. Holloway F, Carson J. Intensive case management for the severely mentally ill. controlled trial. *Br J Psychiatry.* 1998;172:19-22.
210. 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.
211. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, 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.

212. Chandler D, Meisel J, McGowen M, Mintz J, Madison K. Client outcomes in two model capitated integrated service agencies. *Psychiatr Serv.* 1996;47(2):175-180.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. Müller-Clemm, Werner Johannes,, University of Victoria (B.C.),, Department of Psychology., University of Victoria (B.C.),, School of Public Administration., University of Victoria (B.C.),University of Victoria (B.C.),. *Halting the "revolving door" of serious mental illness : Evaluating an assertive case management program.* ; 1996.
217. 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.
218. Schmidt-Posner J, Jerrell JM. Qualitative analysis of three case management programs. *Community Ment Health J.* 1998;34(4):381-392.

219. 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.
220. Knapp M, Marks I, Wolstenholme J, et al. Home-based versus hospital-based care for serious mental illness. controlled cost-effectiveness study over four years. *Br J Psychiatry*. 1998;172:506-512.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. Herinckx HA, Kinney RF, Clarke GN, Paulson RI. Assertive community treatment versus usual care in engaging and retaining clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv*. 1997;48(10):1297-1306.

226. Shern DL, Tsemberis S, Anthony W, 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.
227. Holloway F, Carson J. Intensive case management for the severely mentally ill. controlled trial. *Br J Psychiatry*. 1998;172:19-22.
228. Audini B, Marks IM, Lawrence RE, Connolly J, Watts V. Home-based versus out-patient/in-patient care for people with serious mental illness. phase II of a controlled study. *Br J Psychiatry*. 1994;165(2):204-210.
229. Marshall M, Lockwood A, Gath D. Social services case-management for long-term mental disorders: A randomised controlled trial. *Lancet*. 1995;345(8947):409-412.
230. 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.
231. Solomon P, Draine J, Meyerson A. Jail recidivism and receipt of community mental health services. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45(8):793-797.



Bilag

Bilag 1:	Baggrund
Bilag 2:	Implementering
Bilag 3:	Monitorering
Bilag 4:	Opdatering og videre forskning
Bilag 5:	Beskrivelse af anvendt metode
Bilag 6:	Fokuserede spørgsmål på PICO-form
Bilag 7:	Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer
Bilag 8:	Søgestrategi, inkl. flow chart
Bilag 9:	Evidensvurderinger
Bilag 10:	Arbejdsgruppen og referencegruppen
Bilag 11:	Forkortelser og begreber

høringsversion

Bilag 1: 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 såkaldte metaboliske syndrom og type 2- diabetes, og den forventede gennemsnitlige levealder er lavere sammenlignet med den øvrige befolkning. Nogle mennesker med skizofreni har manglende eller utilstrækkelig effekt af den farmakologiske behandling og 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.

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. Der er dermed en bred gruppe af patienter med skizofreni, som ikke er omfattet af denne retningslinje.

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 sygdomsforløb. Et lignende reference-dokument foreligger ikke for de psykologiske behandlingsmetoder af mennesker 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 mennesker med skizofreni med komplekse sygdomsforløb som skitseret indledningen.

Bilag 2: 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. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for de respektive afdelinger og ambulante enheder, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

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.

Sundhedsstyrelsen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri.

Implementering af national klinisk retningslinje for skizofreni med komplekse behandlingsforløb er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den vil være tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

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

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.

For implementering af anbefalingerne i den kliniske praksis vil det være afgørende, at anbefalingerne indarbejdes i regionernes kliniske behandlingsvejledninger, så de er at finde i de systemer, hvor klinikerne ellers søger behandlingsvejledninger.

Herudover vil det være oplagt, at retningslinjen præsenteres i praksiskonsulentordningen.

Arbejdsgruppen anser det for ønskeligt, at der nationalt tages initiativer for at sikre, at ACT-modellen efterleves med høj programtrofasthed. Dette kan blandt andet sikres ved årligt tilbagevendende møder, 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.

høringsversion

Bilag 3: Monitorering

Formålet med denne nationale kliniske retningslinje er at understøtte, at patienter med skizofreni, hvis forløb er kompliceret af vedvarende symptomer trods anbefalet farmakologisk behandling, misbrug eller mangelfuld behandlingstilknytning, 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 mennesker 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. Her eksisterer familieintervention allerede som procesindikator. Databasen rummer således mulighed for monitorering af procesindikatorer 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 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.

Bilag 4: Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato, 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 positive symptomer.

PICO 9: Der mangler i høj grad forskning i interventioner, der kan nedbringe misbruget hos patienter med skizofreni og komorbidt misbrug. Patientgruppen fylder meget både i primær- og sekundærsektoren og 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.

Bilag 5: 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 Sundhedsstyrelsens NKR metode-guide [NKR metodehåndbog](#)

For den primære litteraturs vedkommende er der søgt efter randomiserede kliniske undersøgelser. Dog er der for fokuseret spørgsmål 2 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.

Bilag 6: 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 orienterende terapeutiske interval?

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

Intervention: Reduktion af clozapin-dosis grundet plasma-niveau over reference-intervallet 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), kramper (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 depotinjektions-antipsykotika hos patienter med skizofreni med uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofreni-spektret (ICD-10: F2) med uregelmæssig medicinindtagelse og vedvarende psykotiske symptomer. Ved 3. AG-møde besluttet at inkludere bredere population (skizofreni generelt) og se på specifik population ved subgruppe-analyse hvis muligt. Ligeledes besluttet at observationelle studier skal inddrages.

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 indstiksstedet (vigtigt), bivirkningsbyrde (vigtigt), kriminalitet (vigtigt). Alle ved længste opfølgning dog min. 4-6 måneder.

Fokuseret spørgsmål 3

Hvad er effekten af add-on terapi med SSRI/SNRI til behandling af vedvarende negative symptomer hos patienter med skizofreni?

Population: Voksne patienter med skizofreni eller anden lidelse i skizofreni-spektret (ICD-10: F2) med vedvarende negative symptomer (og uden diagnostiseret 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 skizofreni-spektret (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 skizofreni-spektret (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). Familiessionerne 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 skizofreni-spektret (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) trænedes 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 skizofreni-spektret (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 terapeutterne 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 (forpinthet 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 motivationel interviewing (MI) (som tillæg til vanlig behandling) hos patienter med skizofreni, der har et misbrug af cannabis og/eller centralstimulantia?

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

Intervention: Kognitiv adfærdsterapi (CBT) + motivationel 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 centralstimulantia (selvrapporteret/målt) ved afslutning af intervention (kritisk), misbrug af cannabis (selvrapporteret/målt) ved længste opfølgning min. 4-6 måneder (vigtigt), misbrug af centralstimulantia (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 skizofreni-spektret (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)

Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Først præsenteres de fire typer af anbefalinger, der kan anvendes, hvis der er evidens og afslutningsvis de anbefalinger, man kan give på spørgsmål, hvor den systematiske søgning viste, at der ikke var evidens.

De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Der er således følgende fire typer af anbefalinger:

Stærk anbefaling for ↑↑

Giv/brug/anvend...

Sundhedsstyrelsen anvender en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede skadevirkninger ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Overvej at...

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, 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 det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet
- Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede skadevirkninger
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer

Svag/betinget anbefaling imod ↓

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

Sundhedsstyrelsen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor det ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Evidens af lav kvalitet
- Usikker effekt ved interventionen
- Usikre skadevirkninger ved interventionen
- De utilsigtede skadevirkninger ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt
- Patienternes præferencer og værdier varierer væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod ↓↓

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

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

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Evidens af høj kvalitet
- Den tilsigtede effekt af interventionen er lav
- Visse eller betydelige utilsigtede skadevirkninger ved interventionen

- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vil ikke ønske interventionen.
- Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

God praksis ✓

For:

Det er god praksis at...

Imod:

Det er ikke god praksis at...

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

Det er god praksis at undlade at...

Det er god praksis at undlade rutinemæssigt at...

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

Bilag 8: Søgebeskrivelse, inkl. flow chart

Søgebeskrivelse

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. 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 vil være tilgængelige via www.sst.dk/nkr

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

Søgningerne er foretaget i perioden 03. juli 2014 - 5. december 2014, fordelt på tre omgange. Den første del af søgningerne er en international søgning på guidelines. Den anden søgning er en søgning efter sekundærlitteratur med udgangspunkt i enkelte fokuserede spørgsmål (PICO); her er søgt på systematiske reviews og meta-analyser. Den tredje søgning er en søgning efter randomiserede kontrollerede studier også med udgangspunkt i de enkelte fokuserede spørgsmål (PICO). 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)

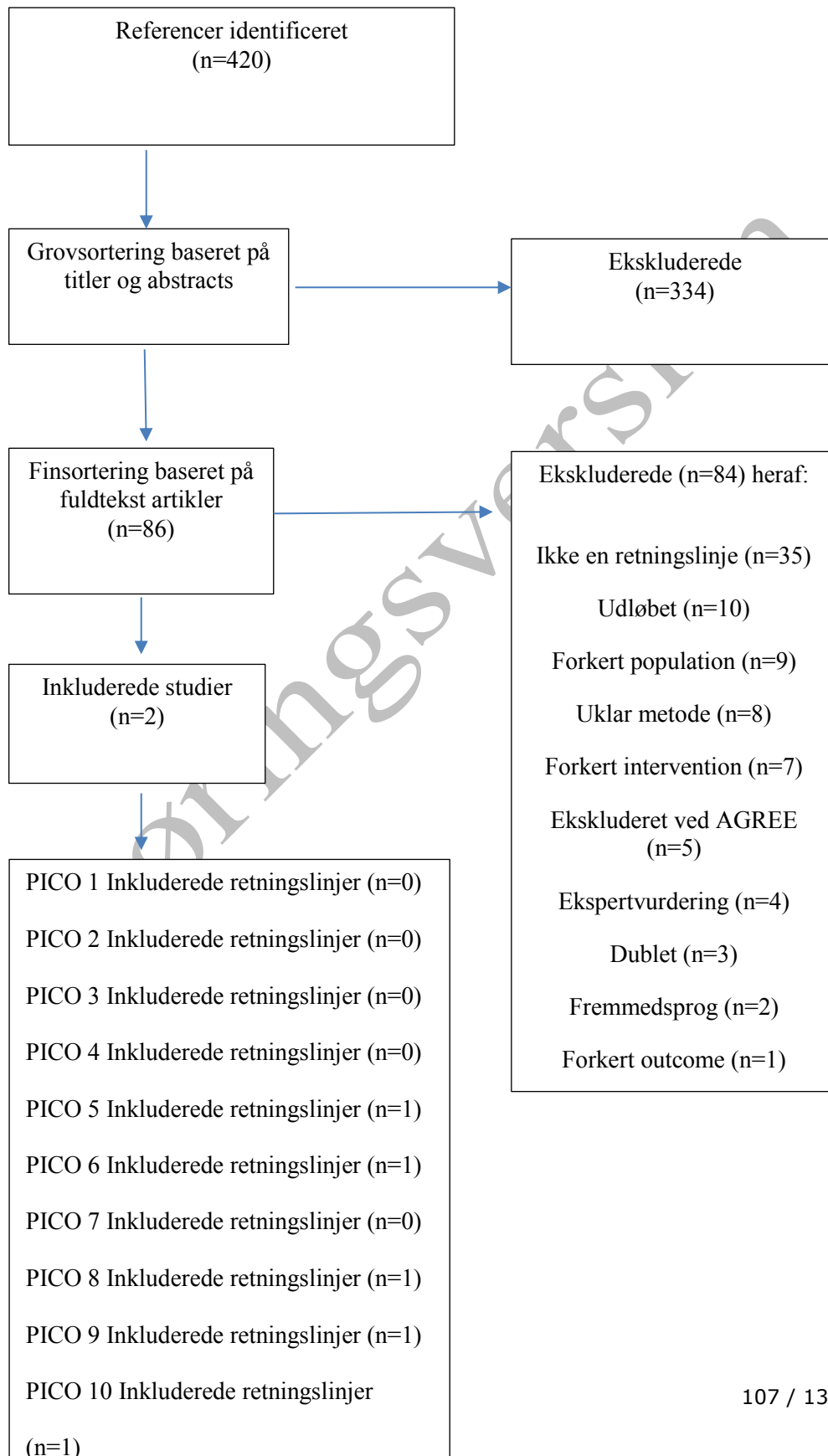
Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: guidelines, clinical guidelines, HTA, meta-analyser, systematiske reviews, randomiserede kontrollerede studier og observationelle studier

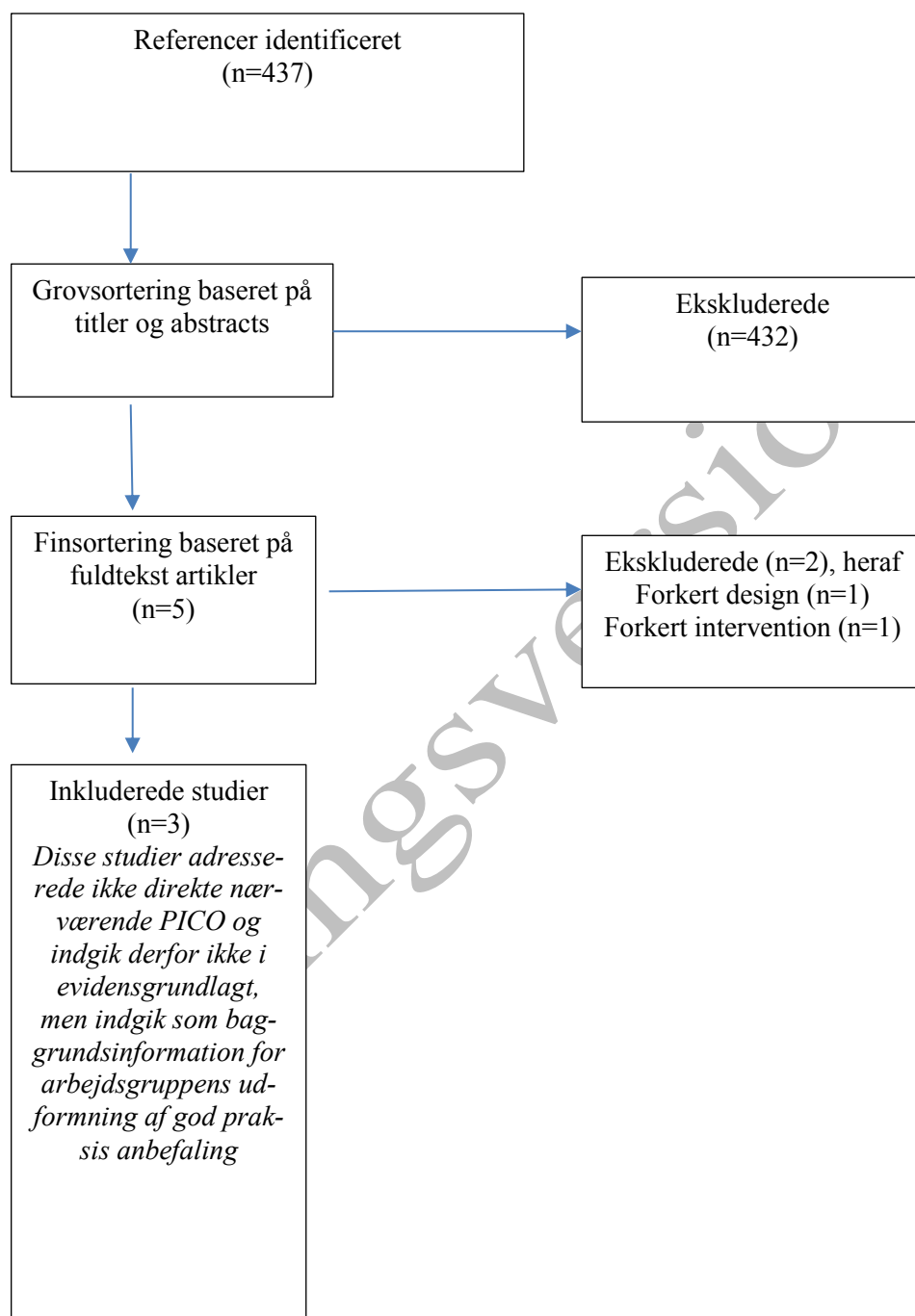
For søgningerne på de enkelte PICOs er listen af søgeord omfattende, hvorfor der henvises til søgeprotokollen

Flow charts

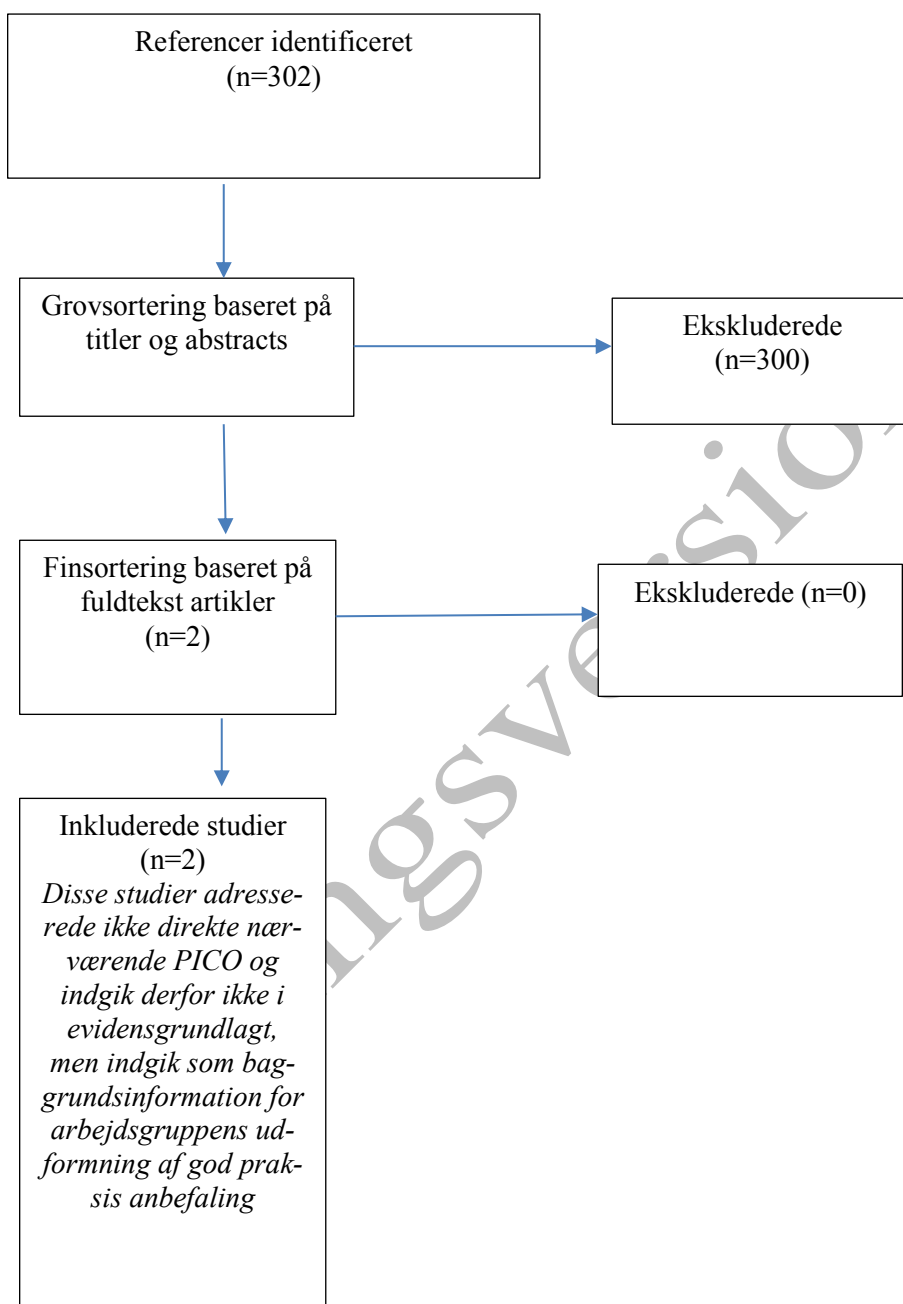
Figur 1. Flow chart – søgninger efter kliniske retningslinjer og guidelines



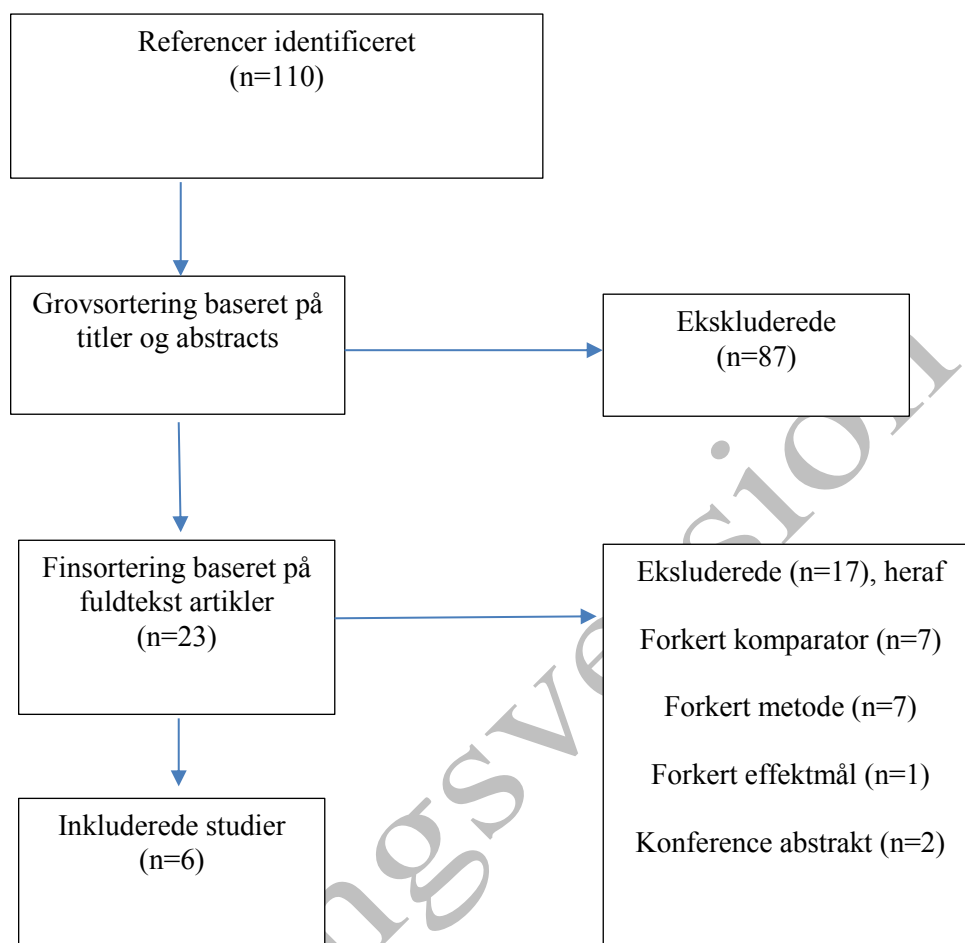
Figur 2. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 1



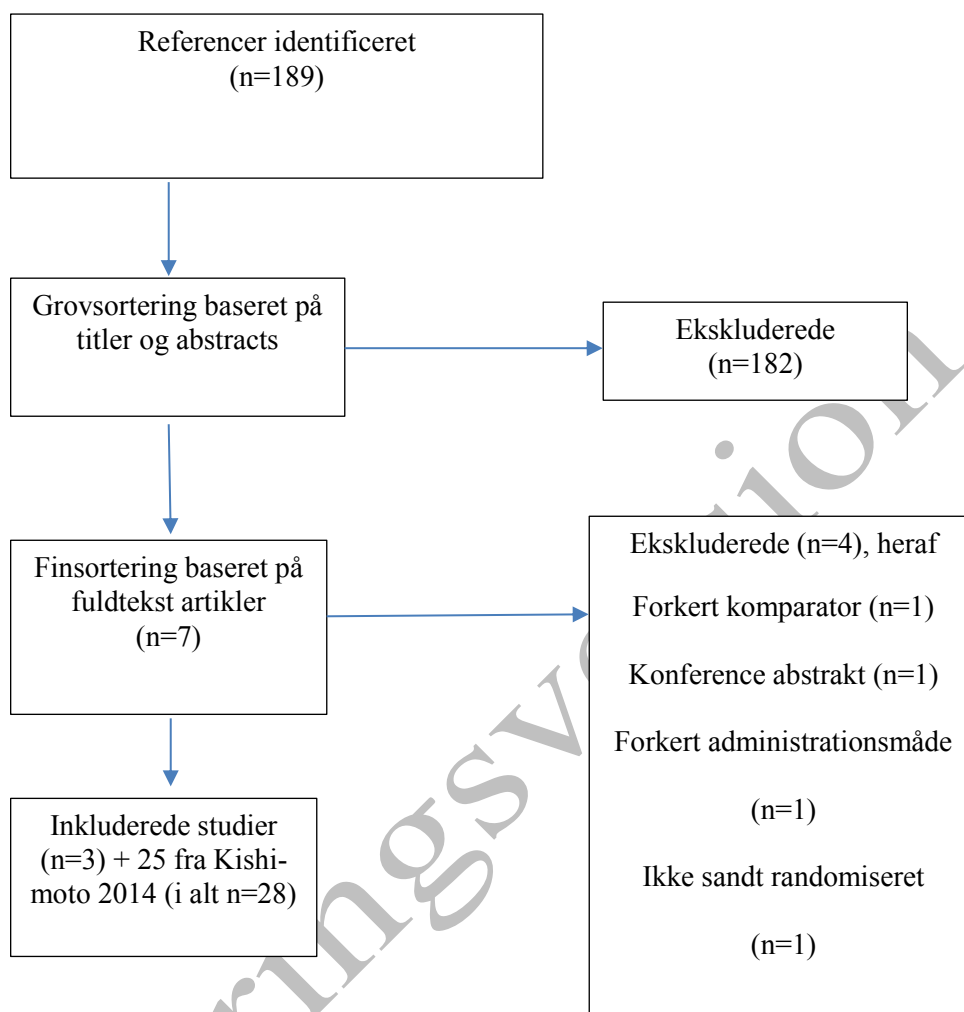
Figur 3. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 1



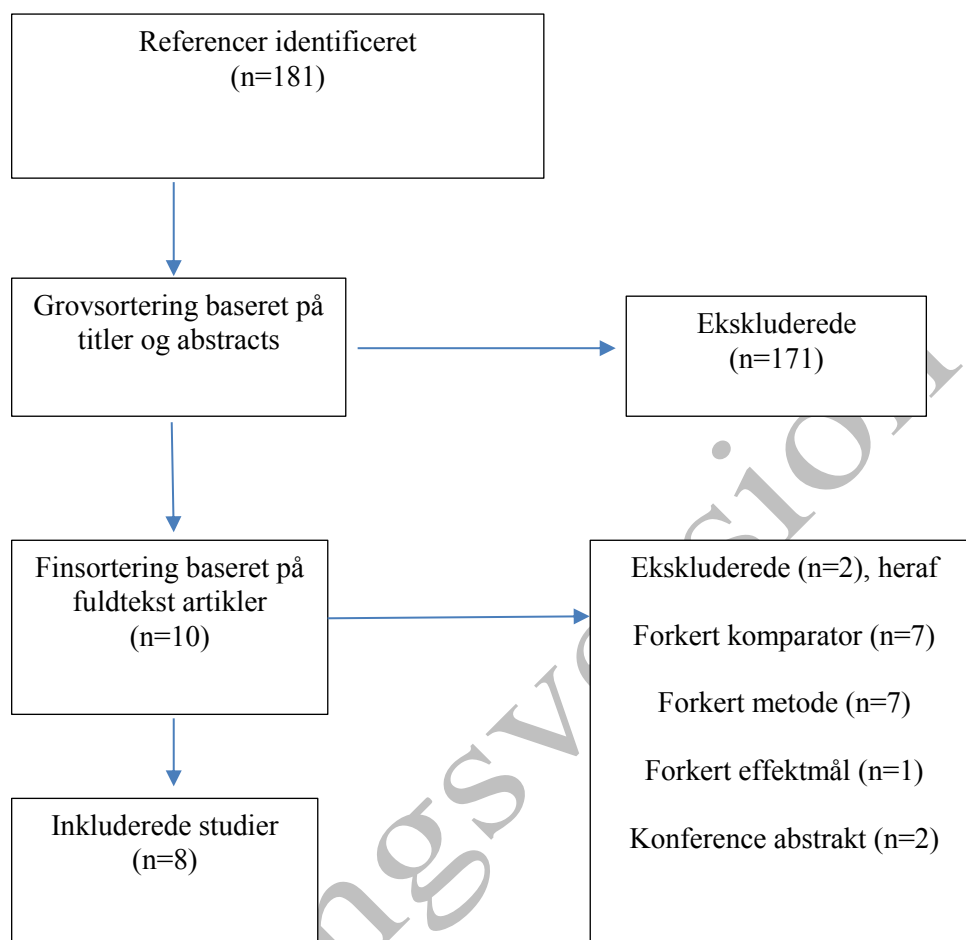
Figur 4. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 2



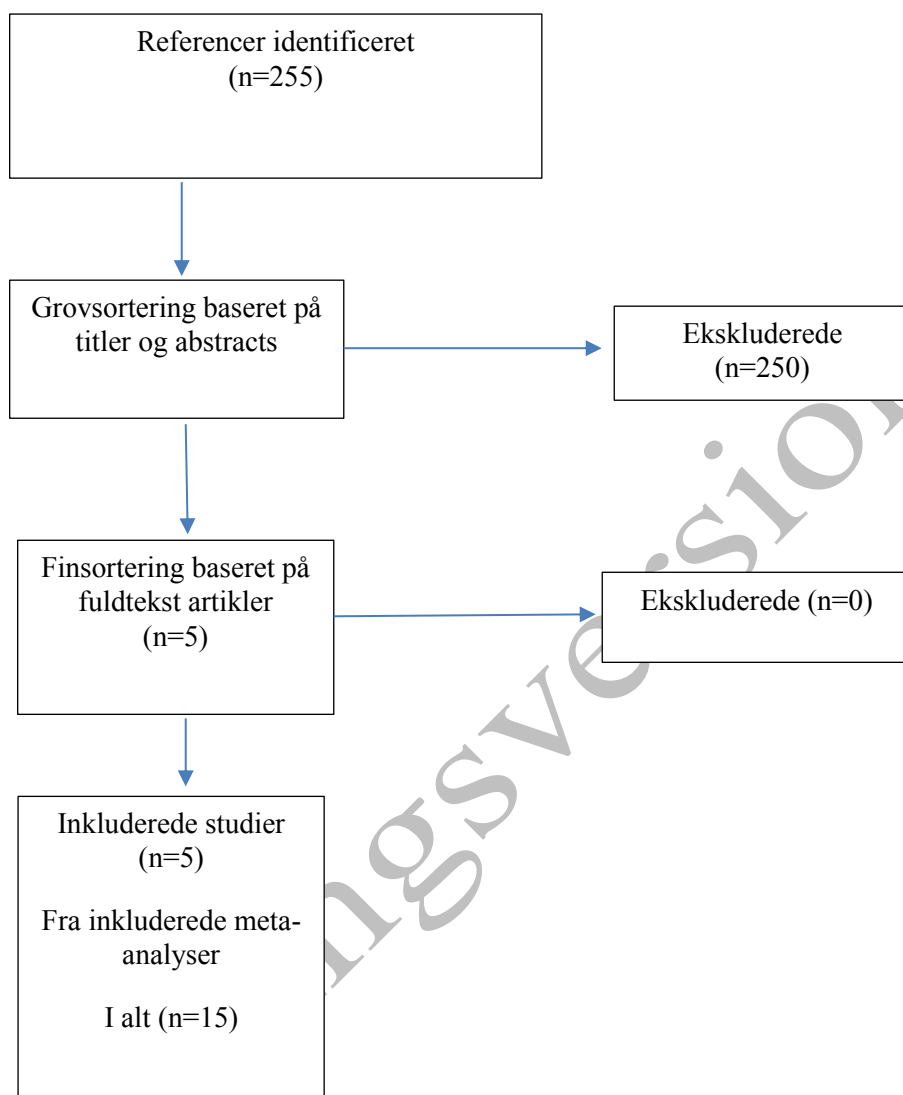
Figur 5. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 2



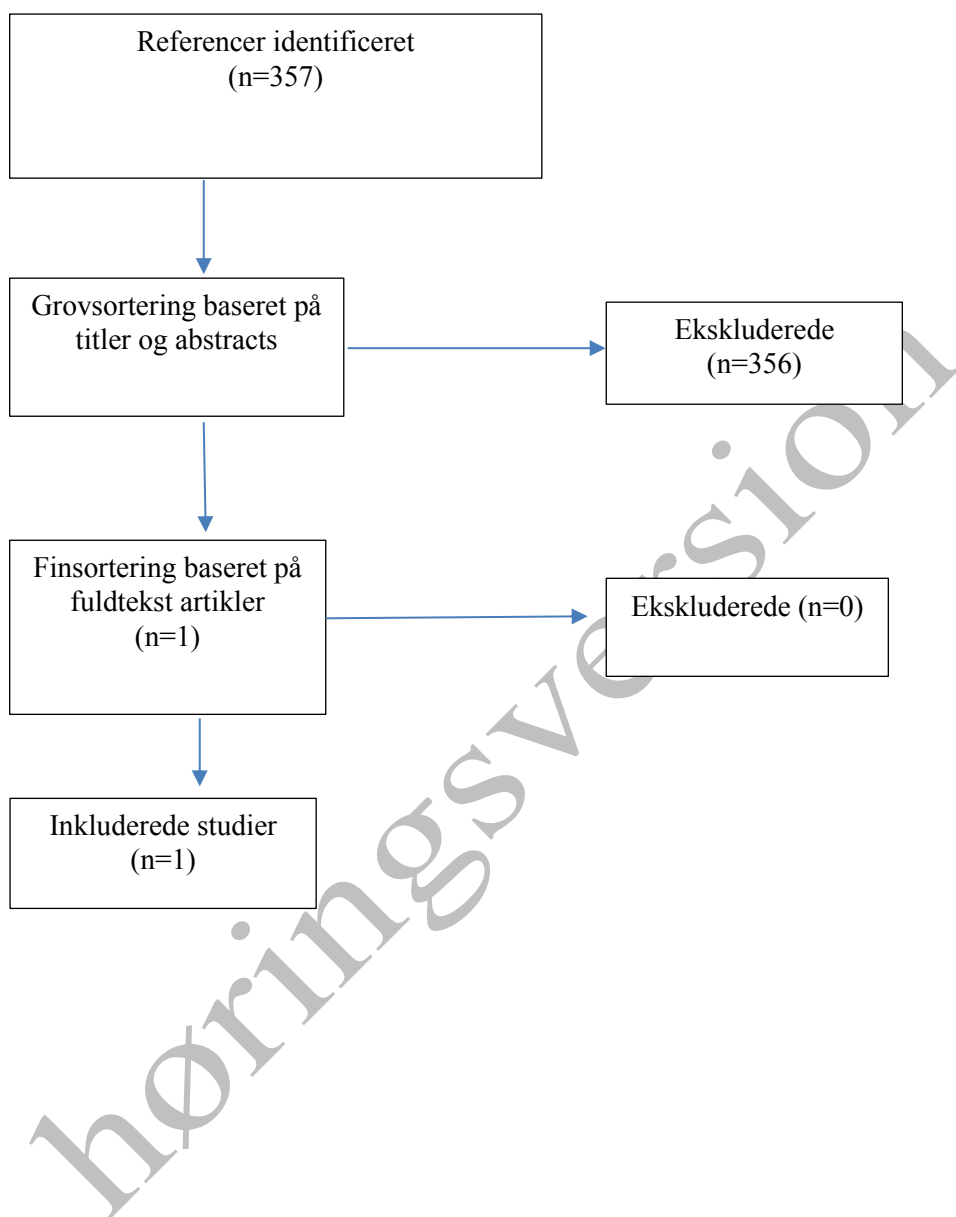
Figur 6. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 3



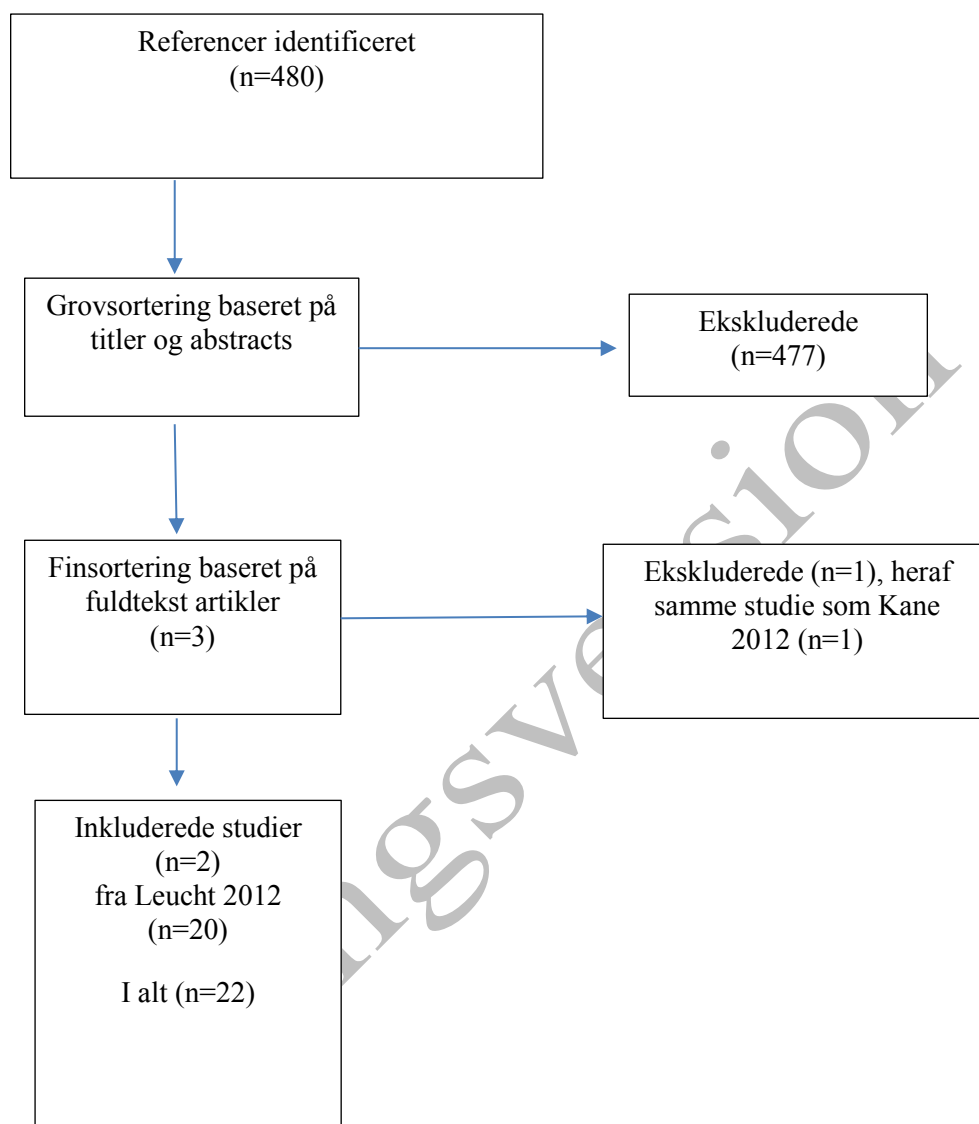
Figur 7. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 3



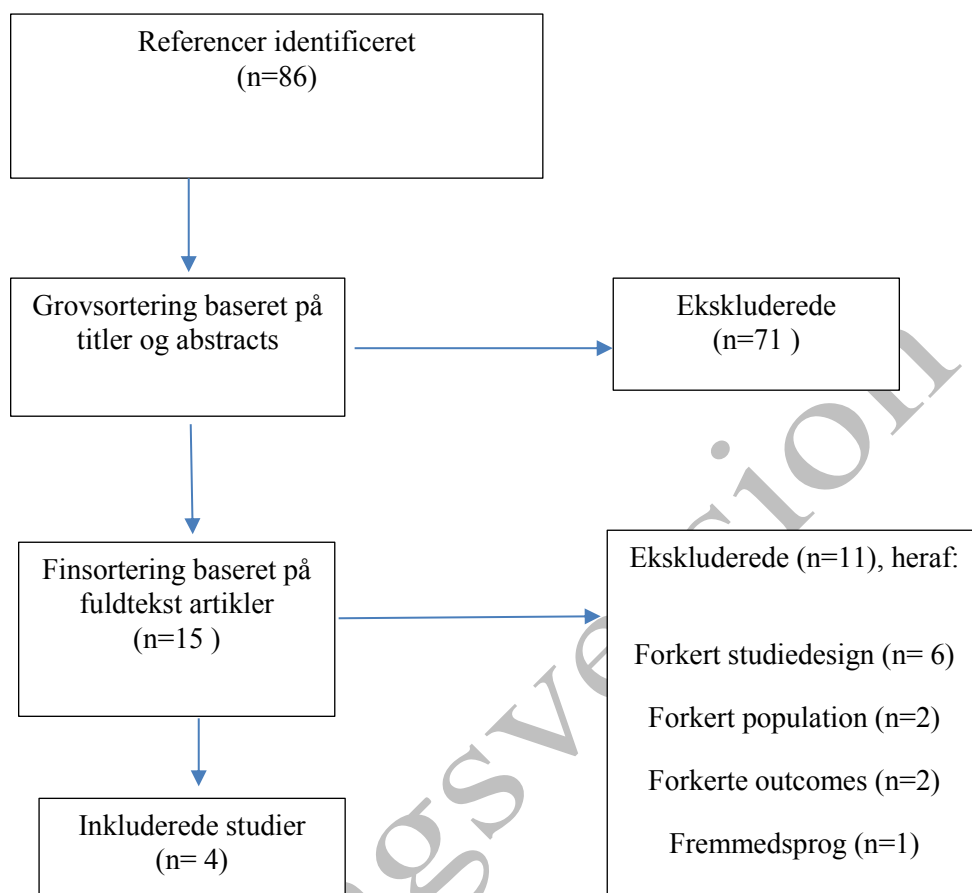
Figur 8. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 4



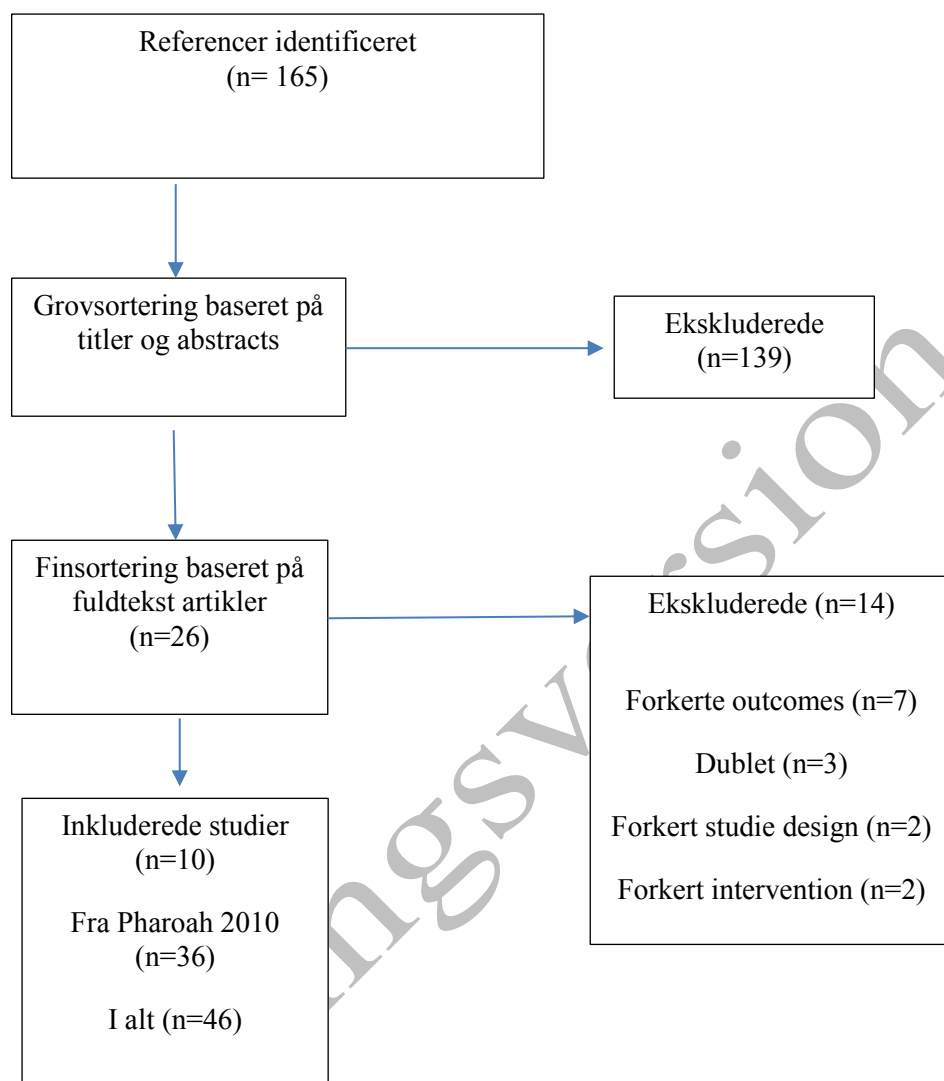
Figur 9. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 4



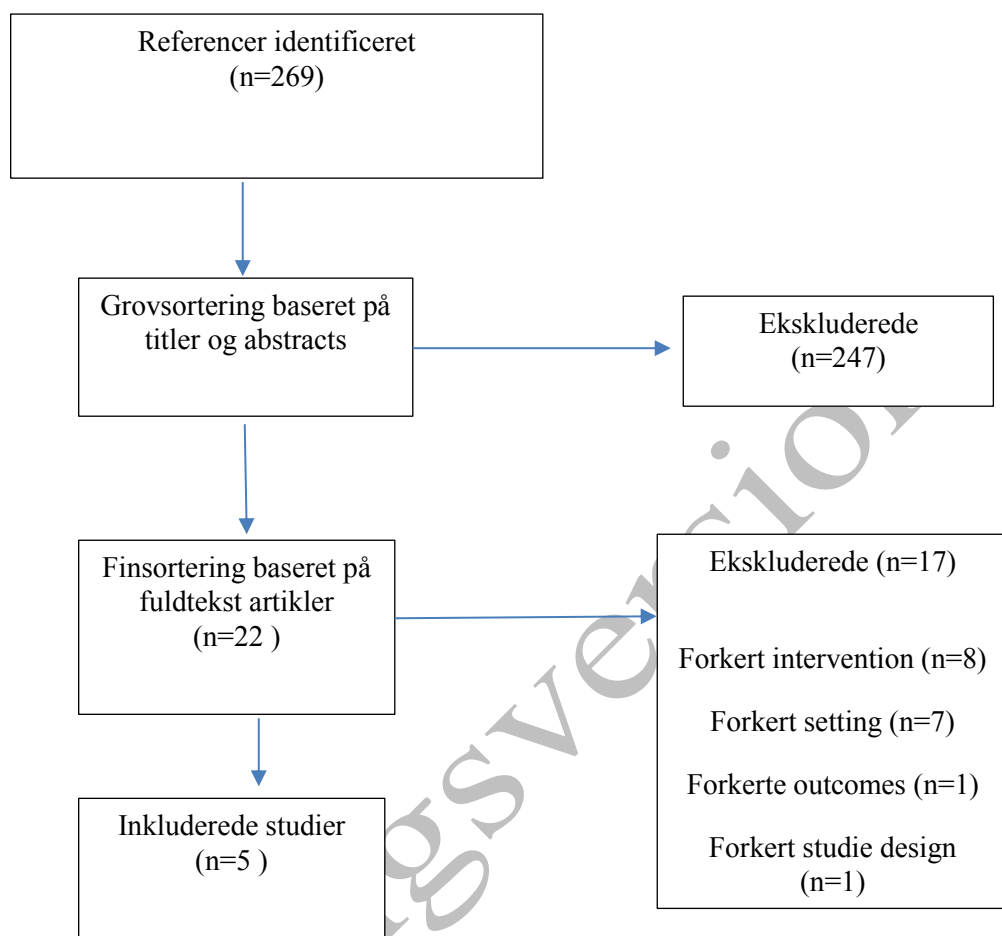
Figur 10. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 5



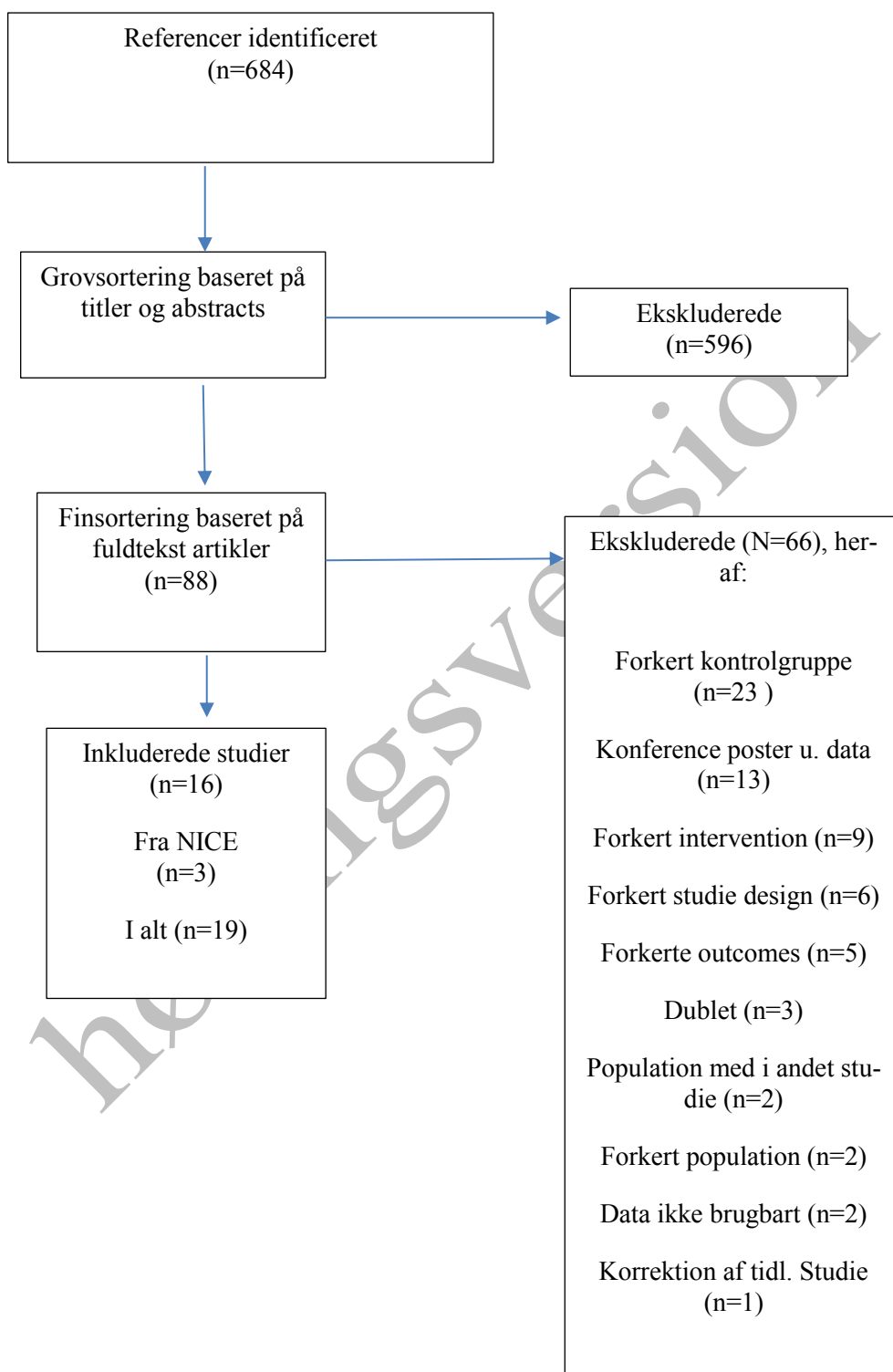
Figur 11. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 5



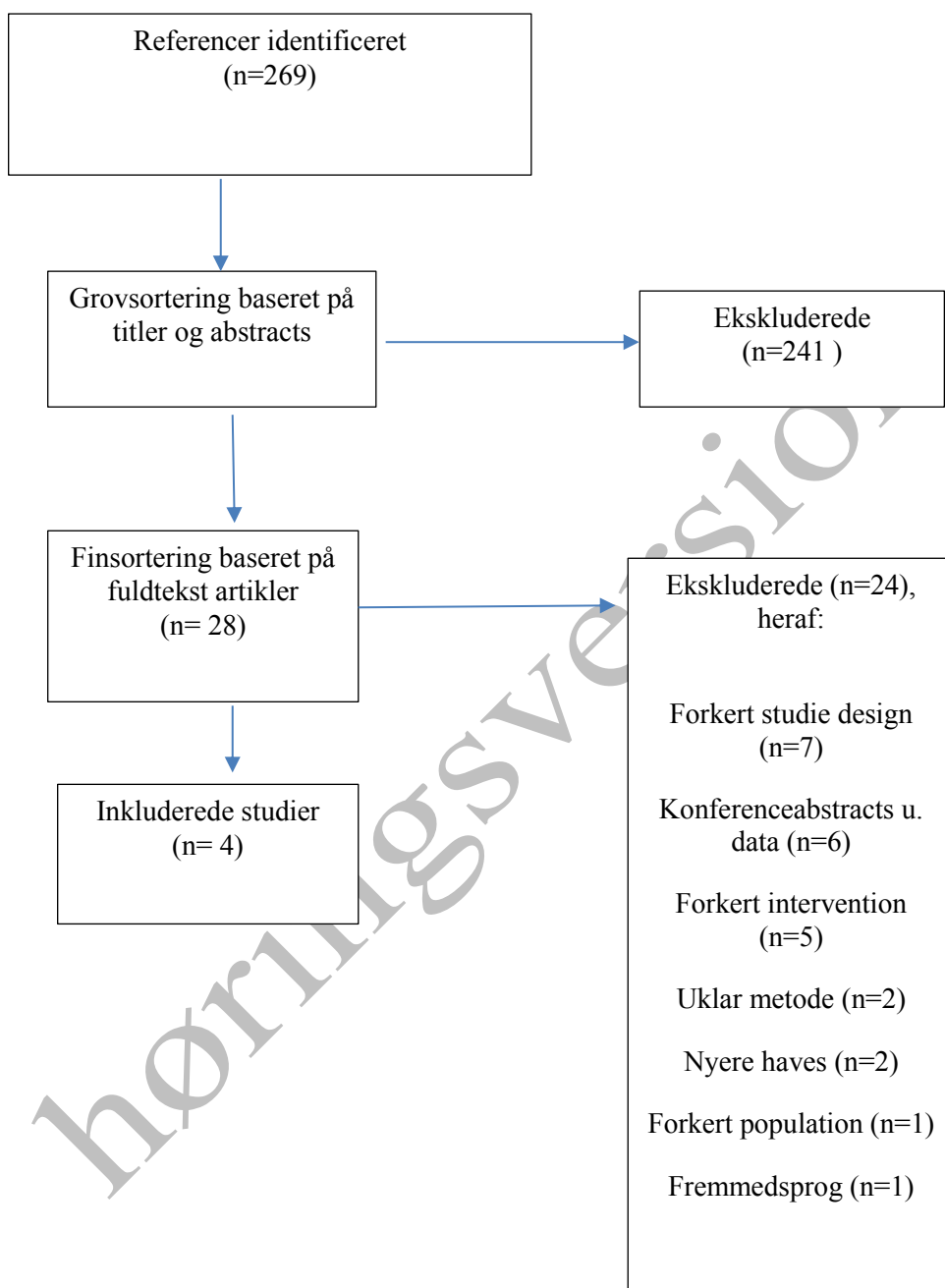
Figur 12. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 6



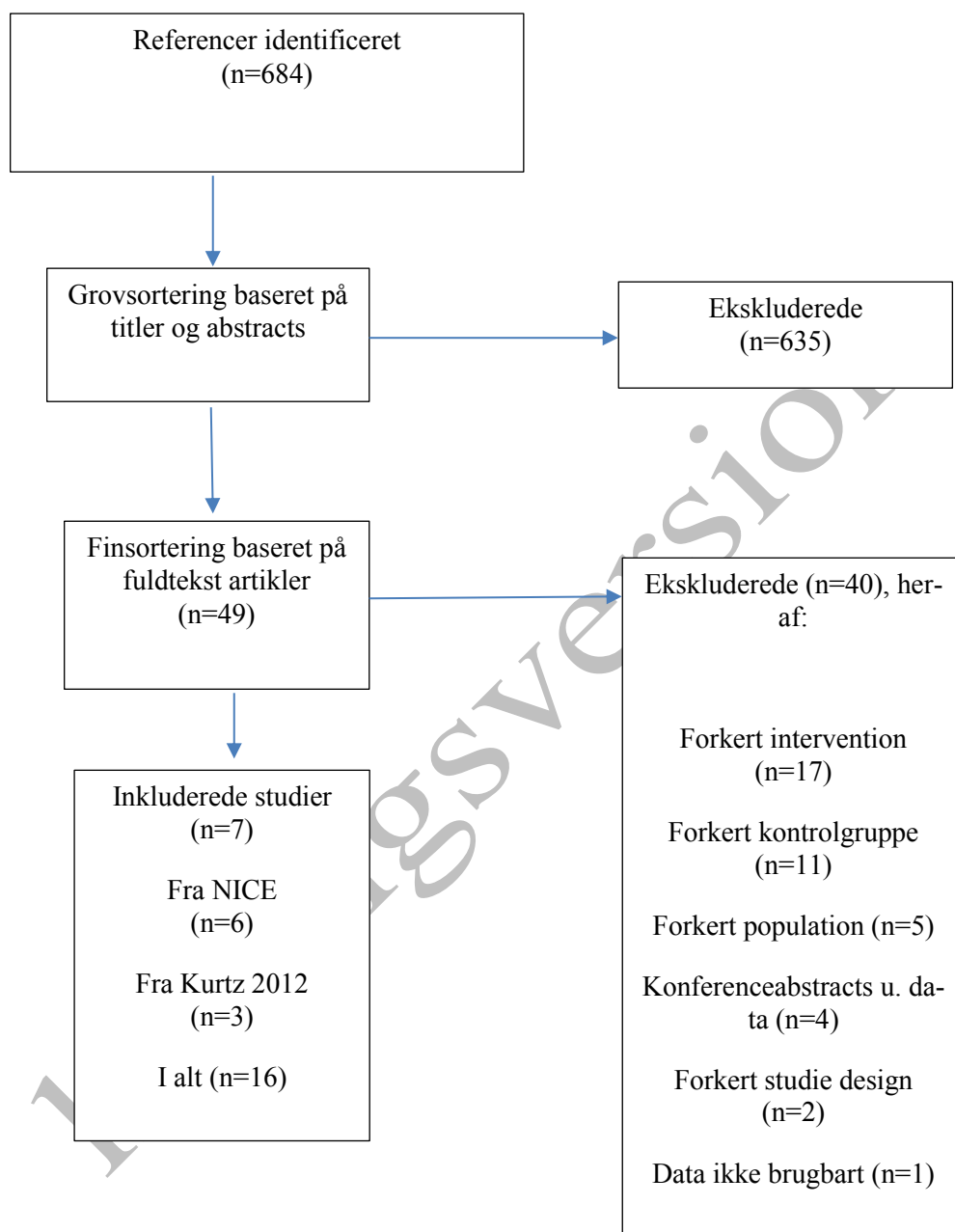
Figur 13. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 6



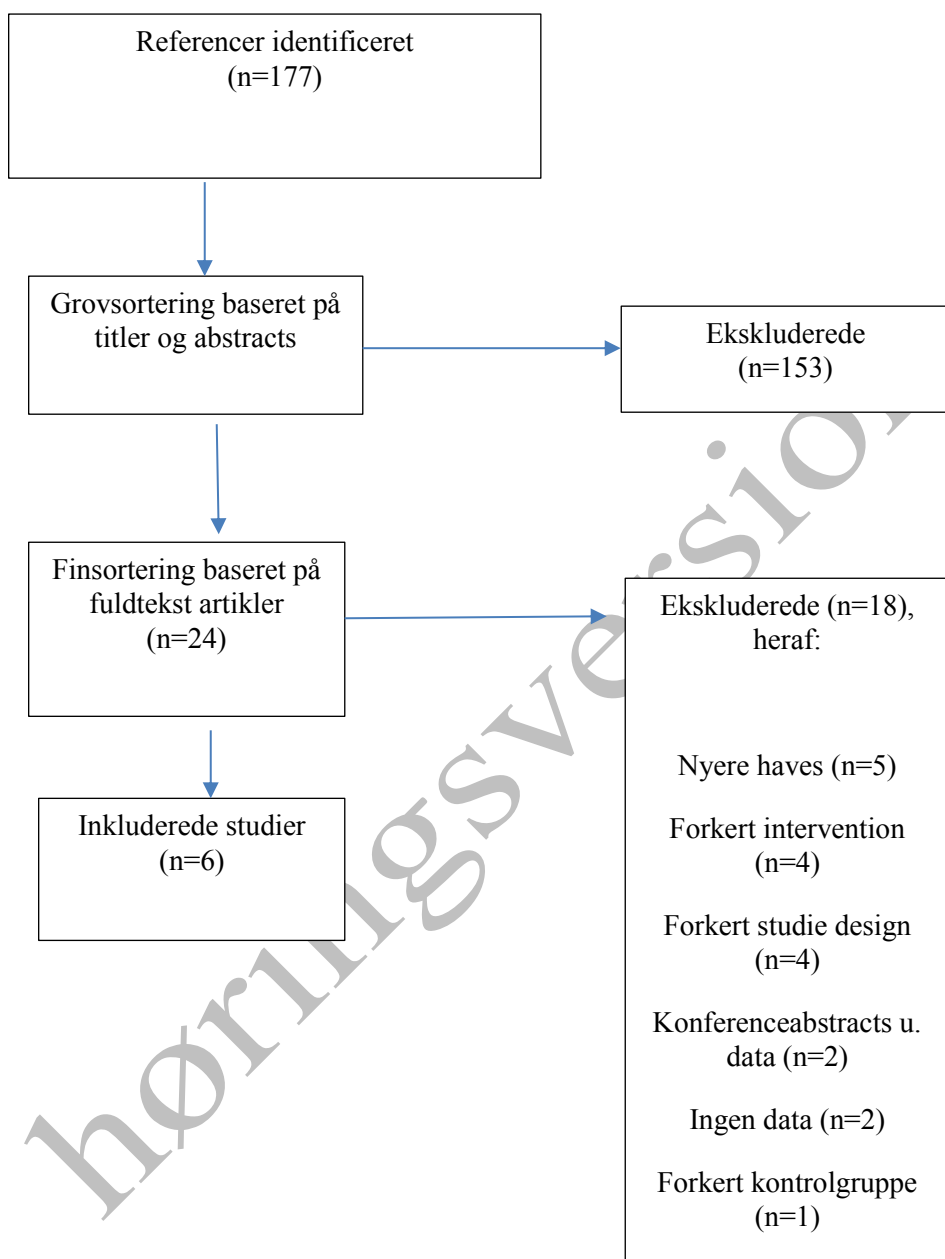
Figur 14. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 7



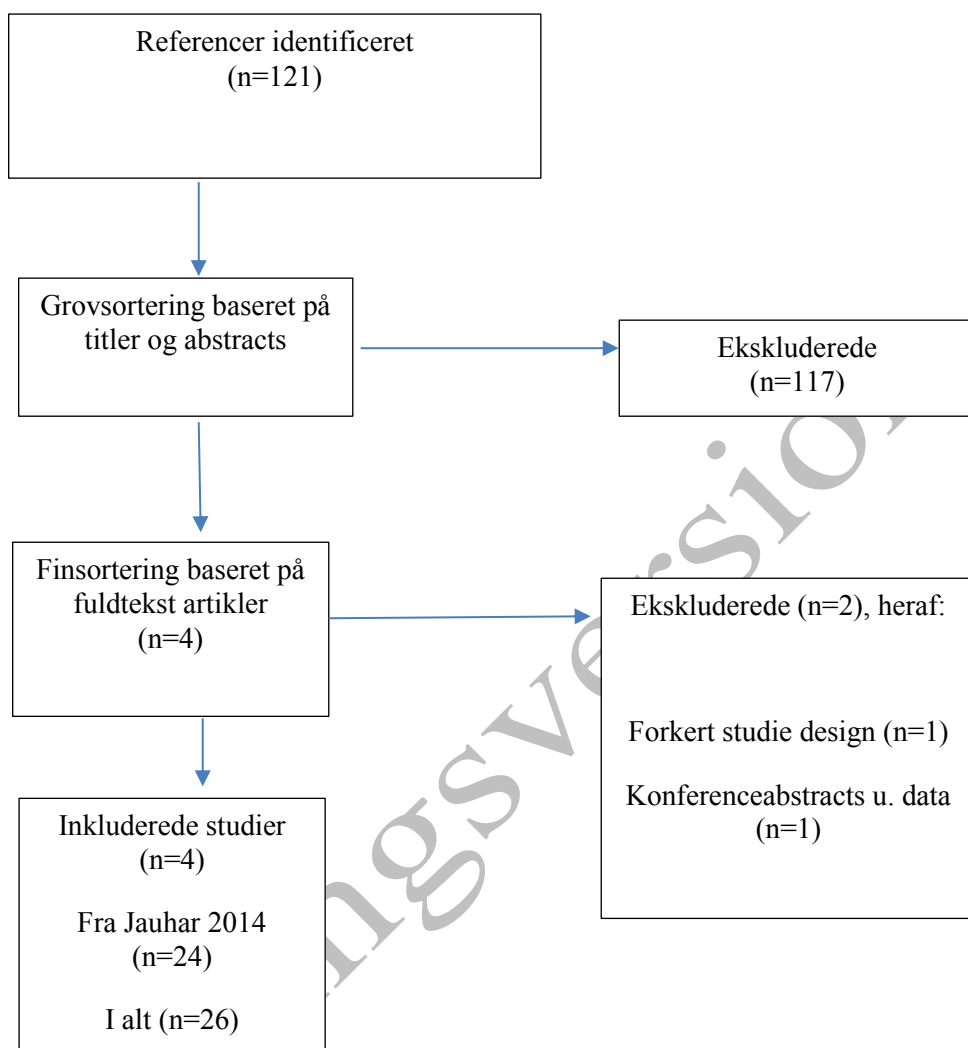
Figur 15. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 7



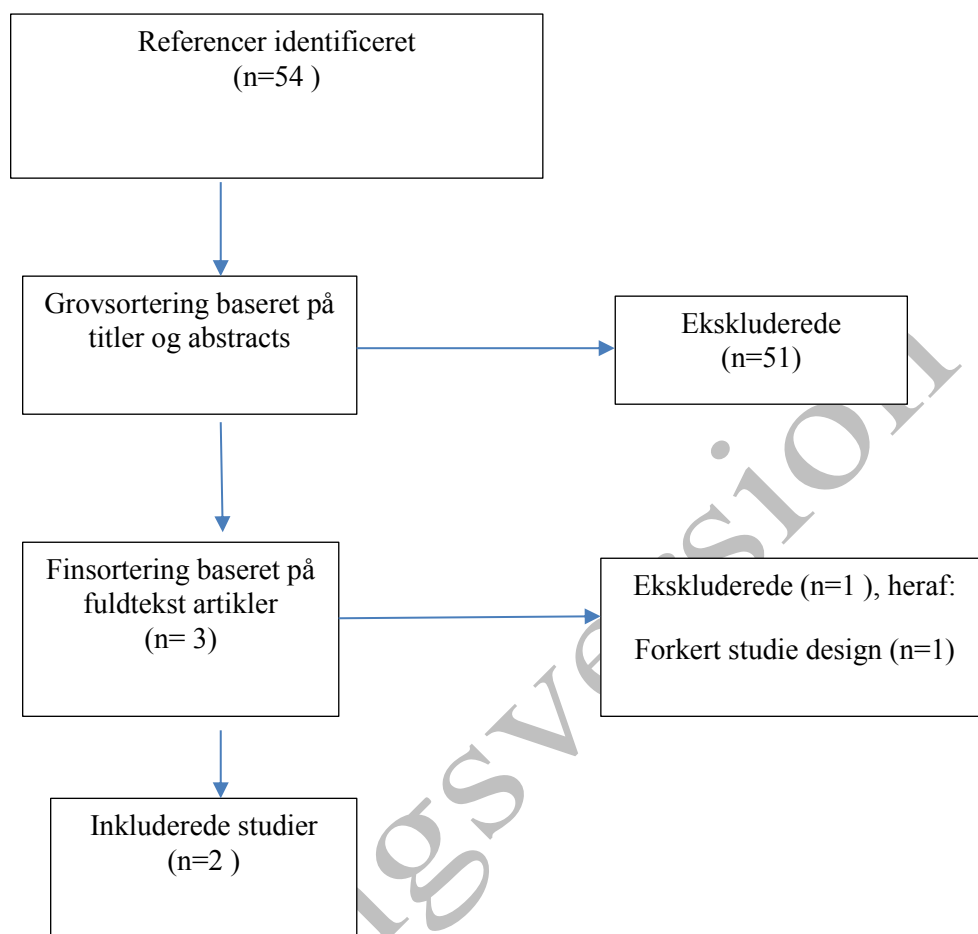
Figur 16. Flow chart – søgning efter sekundærlitteratur for PICO 8



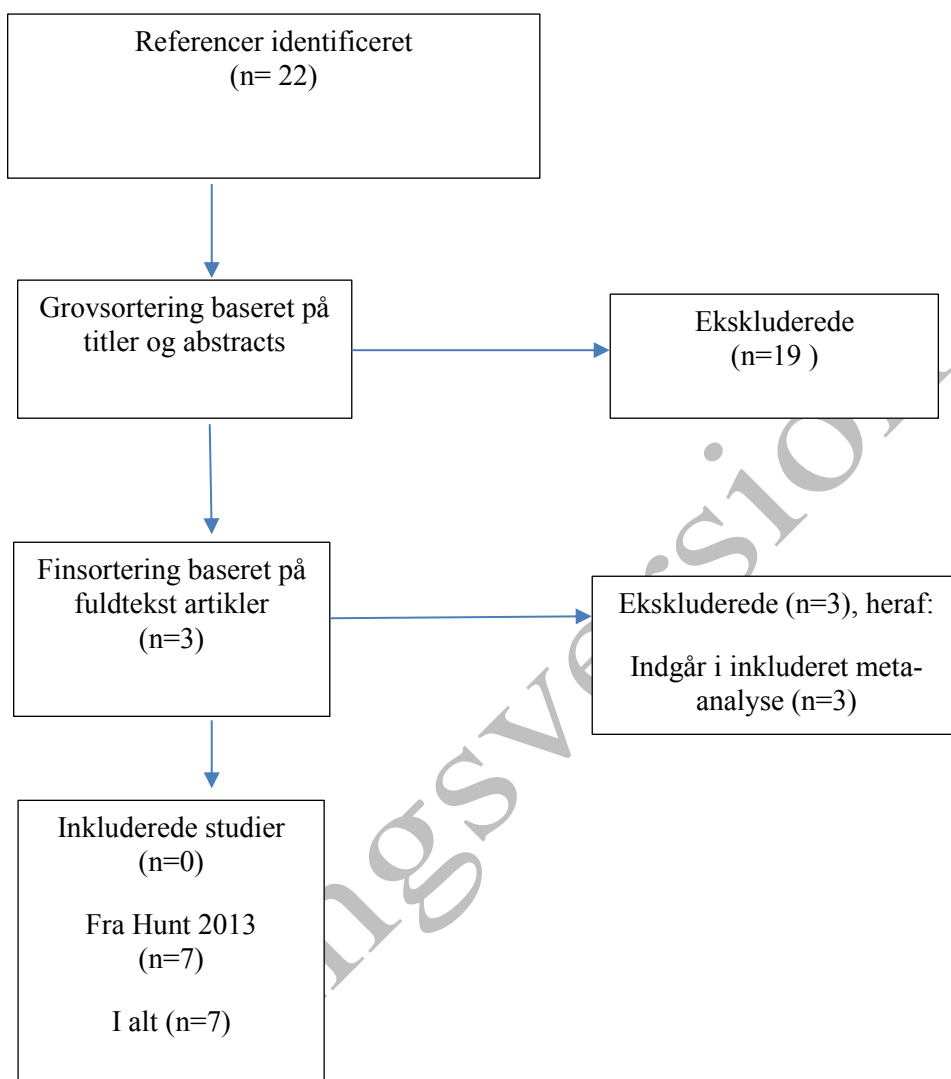
Figur 17. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 8



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

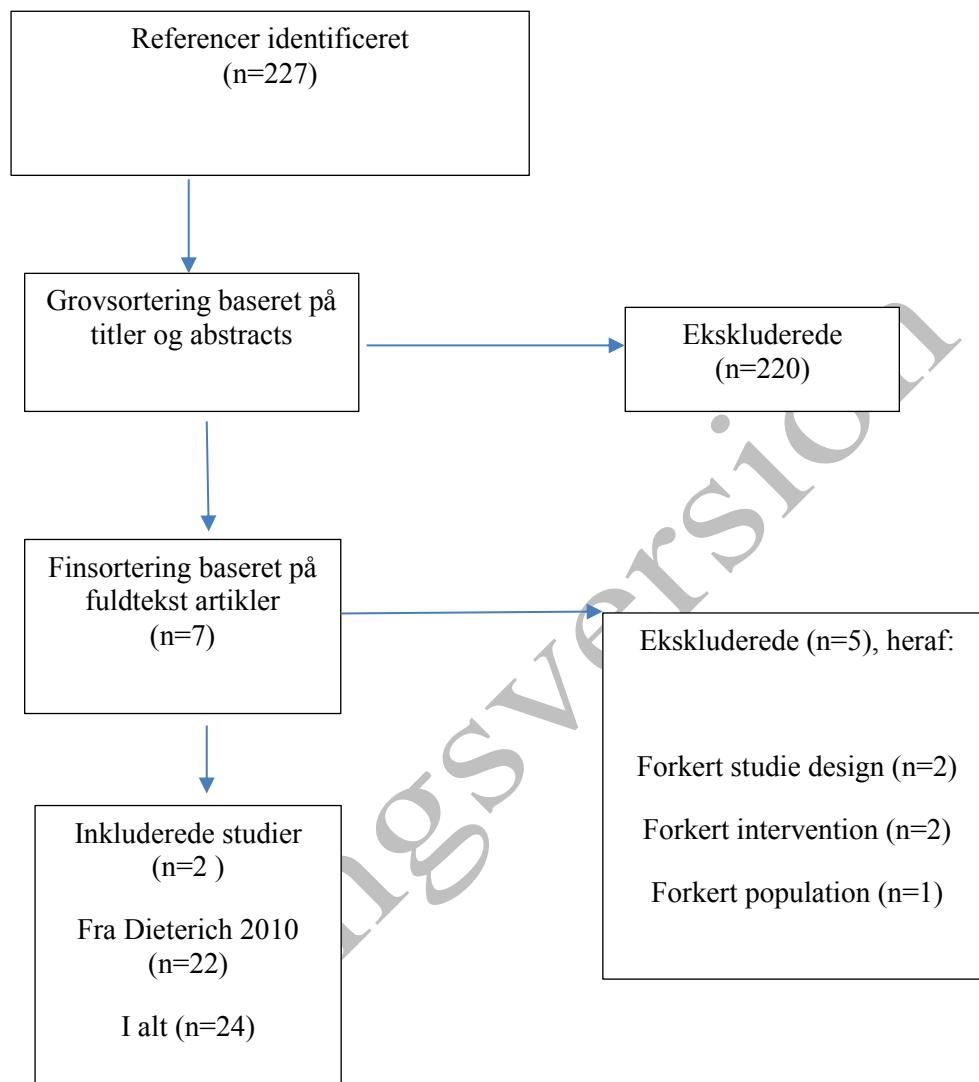


Figur 19. Flow chart – supplerende søgning efter primærlitteratur for PICO 9



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.



Bilag 9: Evidensvurderinger

Evidensprofiler kan tilgås [her](#). Evidensprofiler for PICO 7 er tilgængelig i løbet af høringsperioden.

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 behandlers 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), hvilket vil give et bias til fordel for den behandling, der skiftes til.

For kohorte-studiet er confoundere især forbundet med den manglende randomisering, men Tiisonens resultater 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 antipsykotikas relapse-forebyggende 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 compliance med behandlingen over tid. Længerevarende studier (> 2 år), som enten anvender depotinjektion af antipsykotika eller meget omhyggelig monitorering af compliance, er nødvendig for at afklare dette.

Bilag 10: Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. *NKR for mennesker 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
- Vibeke Fuglsang Bliksted, udpeget af Dansk Psykologforening, specialpsykolog i 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.

Referencegruppen vedr. *NKR for mennesker 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, 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:

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

Peer review og offentlig høring

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

- Oplisting af høringsparter

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Navn, funktion, ansættelsessted
- Navn, funktion, ansættelsessted

Bilag 11: Forkortelser og begreber

ACT: Assertive community treatment

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

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CBT: Kognitiv adfærdsterapi

CI: Konfidensinterval

CNS: Centralnervesystemet

Cochrane review: Systematisk oversigtsartikel udformet efter standardiseret metode

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

MD: Mean difference

MI: Motivational interviewing

NICE: Nationale Institute of Clinical Excellence

OR: Odds ratio

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

RADS: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

RCT: Randomiseret klinisk undersøgelse

Relapse: Psykotisk tilbagefald

RR: Relativ risiko

SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms

SMD: Standardized mean difference

SSRI: Selektiv serotonin genoptagshæmmer

SNRI: Serotonin og noradrenalin genoptagshæmmer