

Baggrund for  
Medicinrådets  
behandlingsvejledning  
vedrørende antipsykotika  
til behandling af  
psykotiske tilstande hos  
voksne

### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. juli 2020
Offentliggørelsesdato	3. juli 2020
Dokumentnummer	81806
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	23. oktober 2019

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 3. juli 2020

## Indhold

1	Forkortelser.....	5
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af psykotiske tilstande hos voksne.....	7
2.1	Fra evidens til anbefaling .....	11
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne.....	15
4	Baggrund .....	15
4.1	Skizofreni og andre psykotiske tilstande .....	15
4.2	Behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande .....	16
4.3	Lægemidlerne .....	17
5	Metoder .....	17
5.1	Kliniske spørgsmål .....	18
5.2	Litteratursøgning .....	20
5.3	Dataekstraktion.....	21
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	21
5.5	Datasyntese.....	21
5.5.1	Øvrige forhold .....	21
6	Resultater .....	21
6.1	Klinisk spørgsmål 1 - Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande?.....	22
6.1.1	Identificeret litteratur.....	22
6.1.2	Studie- og populationskarakteristika .....	22
6.1.3	Resultater pr. effektmål .....	24
6.1.4	Evidensens kvalitet.....	35
6.1.5	Andre overvejelser.....	36
6.1.6	Fra evidens til anbefaling .....	37
6.2	Klinisk spørgsmål 2 - Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotisk depotinjektionsbehandling versus tilsvarende peroral behandling for patientgruppen som helhed og/eller hos en subgruppe af patienter? .....	40
6.2.1	Identificeret litteratur.....	40
6.2.2	Studie- og populationskarakteristika .....	40
6.2.3	Resultater pr. effektmål .....	42
6.2.4	Evidensens kvalitet.....	45
6.2.5	Andre overvejelser.....	45
6.2.6	Fra evidens til anbefaling .....	46
6.3	Klinisk spørgsmål 3 - Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med behandlingsresistent skizofreni?.....	47

6.3.1	Identificeret litteratur.....	47
6.3.2	Studie- og populationskarakteristika .....	48
6.3.3	Resultater pr. effektmål .....	48
6.3.4	Evidensens kvalitet .....	54
6.3.5	Andre overvejelser.....	56
6.3.6	Fra evidens til anbefaling .....	56
6.4	Klinisk spørgsmål 4 - Er der klinisk betydnende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med psykotiske lidelser samt stofmisbrug? .....	57
6.4.1	Identificeret litteratur.....	57
6.4.2	Studie- og populationskarakteristika .....	58
6.4.3	Resultater pr. effektmål .....	59
6.4.4	Evidensens kvalitet .....	60
6.4.5	Andre overvejelser.....	60
6.4.6	Fra evidens til anbefaling .....	60
6.5	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	61
6.5.1	Præparatskift og seponering .....	61
6.5.2	Polyfarmaci.....	64
6.5.3	Lægemiddelinteraktioner.....	66
6.5.4	Terapeutisk monitorering af lægemiddelkoncentrationer.....	69
6.5.5	Forhold vedr. monitorering og behandling af hyperprolaktinæmi .....	71
6.5.6	Generelle overvejelser om patientens præferencer og perspektiv .....	72
7	Klinisk sammenligningsgrundlag .....	73
8	Referencer.....	75
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	83
10	Versionslog.....	85
11	Bilag .....	86
1	Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål.....	86
2	Bilag 2: Søgestrengene.....	87
2.1	Søgestrengene, meta-analyser & systematiske oversigter (spørgsmål 1, 2, 3, og 4).....	87
2.2	Søgestrengene, spørgsmål 1 - RCTs.....	92
2.3	Søgestrengene, spørgsmål 2 (depot) - RCTs + Observationelle studier.....	95
2.4	Søgestrengene, spørgsmål 3 (behandlingsresistens) - RCTs .....	99
2.5	Søgestrengene, spørgsmål 4 (misbrug-relaps) - RCTs + Observationelle studier.....	102
3	Bilag: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews .....	108
3.1	PRISMA-diagram – klinisk spørgsmål 1.....	108
3.2	PRISMA-diagram – klinisk spørgsmål 2.....	109

3.3	PRISMA-diagram – klinisk spørgsmål 3.....	110
3.4	PRISMA-diagram – klinisk spørgsmål 4.....	111
4	Bilag 4: Kilder ekskluderet på fuldtekstniveau .....	112
4.1	klinisk spørgsmål 1 – ekskluderede fuldtekstartikler .....	112
4.2	klinisk spørgsmål 2 – ekskluderede fuldtekstartikler .....	113
4.3	klinisk spørgsmål 3 – ekskluderede fuldtekstartikler .....	114
4.4	klinisk spørgsmål 4 – ekskluderede fuldtekstartikler .....	115
4.5	klinisk spørgsmål 1-4 – ekskluderede fuldtekstartikler (referenceliste).....	115
5	Bilag 5: Uddybende opgørelser fra Huhn et al. 2019 .....	120
5.1	Antal patienter, der ligger til grund for effektestimaterne i Huhn et al. 2019 .....	120
5.2	Gns. doser anvendt i studierne inkluderet i Huhn et al. 2019.....	120
6	Bilag 6: AMSTAR-vurderinger af anvendte meta-analyser.....	121
6.1	AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af randomiserede studier.....	121
6.2	AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af observationelle studier.....	123
7	Bilag 7: Uddybende resultater for klinisk spørgsmål 1 .....	124
7.1	Symptomer ved psykose (kritisk).....	124
7.2	Funktionsniveau (vigtigt) .....	126
7.3	Livskvalitet (vigtigt).....	127
7.4	Ekstrapyramidale symptomer (vigtigt).....	128
7.5	Vægtøgning (vigtigt) .....	129
7.6	Antikolinerge bivirkninger (vigtigt).....	130
7.7	QTc-forlængelse (vigtigt).....	131
7.8	Sedation (vigtigt).....	132
8	Bilag 8: Baselinekarakteristika.....	133
8.1	Baseline karakteristika for studier i Huhn et al. 2019 [1].....	133
9	Bilag 9: Uddybende resultater for klinisk spørgsmål 4 .....	134

## 1 Forkortelser

AIMS:	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>
BAS:	<i>Barnes Akathisia Scale</i>
BPRS:	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (skala til vurdering af symptombillede ved skizofreni)
CI:	<i>Confidence interval</i> (95 % konfidensinterval anføres i tekst med '[ ]', med mindre andet er angivet)
CYP:	Cytokrom P450
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPS:	Ekstrapyramidale symptomer
FGA:	<i>First generation antipsychotic</i> (førstegenerations antipsykotika)
GAF:	<i>Global Assessment of Functioning</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system til vurdering af evidenskvalitet)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICD:	<i>International Classification of Diseases</i>
IRR:	Incidensrate ratio
LAI:	<i>Long-acting injectable</i> (depotinjektionspræparat)
NNH:	<i>Number needed to harm</i>
NNT:	<i>Number needed to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PANSS:	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (skala til vurdering af symptombillede ved skizofreni)
PRISMA:	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PICO:	<i>Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome(s)</i>
PSP:	<i>Personal and Social Performance</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	<i>Randomized controlled trial</i> (randomiseret kontrolleret klinisk forsøg)
RR:	Relativ risiko
SAS:	<i>Simpson-Angus Scale</i>
SGA:	Second generation antipsychotic (andengenerations antipsykotika)
SMD:	<i>Standardized mean difference (effect size)</i>
SNRI:	<i>Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor</i>
SSRI:	<i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i>

SQLS: *Schizophrenia Quality of Life Scale*  
S-QoL: *Quality of Life Questionnaire in Schizophrenia*  
TCA: Tricyclisk antidepressivum  
UKU: Udvalget for Kliniske Undersøgelser

## 2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af psykotiske tilstande hos voksne

### Opstartskriterier

Nedenstående anbefalinger gælder patienter, som opfylder de diagnostiske kriterier for ICD-10 indikationsområdet [F20-29](#). Anbefalingerne har fokus på valg af antipsykotikum, når lægen og patienten i samråd med evt. pårørende har besluttet at anvende medicinsk behandling. Behandling med antipsykotika bør ikke stå alene, men ledsages af psykosociale interventioner.

Vejledningen omfatter:

- Patienter, som er eller tidligere har været i behandling med antipsykotika, men har behov for at skifte til behandling med et andet præparat samt patienter, som ikke tidligere har været i behandling med antipsykotika (Tabel 2-1).
- Patienter, som lider af behandlingsresistent skizofreni karakteriseret ved manglende respons på mindst to tidligere behandlingsforsøg (Tabel 2-1).
- Anbefalinger vedr. brug af depotinjektionspræparater (Tabel 2-1).
- Patienter med psykotiske lidelser og samtidigt misbrug af euforiserende stoffer (Tabel 2-1).
- Anbefalinger vedr. præparatskift udløst af en af de fem undersøgte bivirkninger (Tabel 2-2).

### Udformning af anbefalinger

Fagudvalget vurderer, at der imellem lægemidler angivet i tabellen under ”anvend til første behandlingsforsøg” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af psykotiske tilstande.

Lægemidlerne angivet under ”overvej ved andet og evt. tredje behandlingsforsøg” betragtes som mulige andetvalgspræparater og kan anvendes ved behov for præparatskift efter behandlingsforsøg med et af lægemidlerne angivet under ”anvend til første behandlingsforsøg”. I tillæg til gruppen af førstevalgspræparater er kun cariprazin tilføjet til andetvalgspræparaterne. Cariprazin er grundet dets risiko for EPS ikke anbefalet som et førstevalgspræparat.

Fagudvalget vurderer at lægemidlerne angivet under ”overvej tidligst ved tredje behandlingsforsøg” først bør anvendes ved behov for præparatskift efter behandlingsforsøg med to af præparaterne under ”anvend til første behandlingsforsøg” eller ”anvend ved andet og evt. tredje behandlingsforsøg”. Dette skyldes, at præparaterne er forbundet med øget risiko for bivirkninger, og/eller at der er andre særlige forhold, som taler imod brug af præparaterne (se Tabel 2-1).

### Patienter med psykotiske tilstande, som skal starte behandling eller skifte præparat

Tabel 2-1 nedenfor vedrører valg af antipsykotika til voksne patienter med psykotiske lidelser, herunder behandlingsresistent skizofreni. Tabellen inkluderer anbefalinger for valg af præparat ved første behandlingsforsøg, ved andet behandlingsforsøg, ved tredje behandlingsforsøg samt ved behandlingsresistent skizofreni. Tabel 2-1 inkluderer også depotinjektionspræparater.

Depotinjektionspræparater kan anvendes, hvis der har været problemer med at følge den orale behandling, eller hvis patienten selv har et ønske om depotinjektionsbehandling.



Ved genoptagelse af behandling med antipsykotika, f.eks. hos patienter som efter langvarig remission og seponering efterfølgende oplever relaps, bør valget af præparat først og fremmest baseres på patientens behandlingshistorik.

### Patienter med behandlingsresistent skizofreni

Anbefalingen vedr. valg af præparat hos patienter med behandlingsresistent skizofreni fremgår af Tabel 2-1. Behandlingsresistent skizofreni omfatter patienter, som har haft manglende effekt ved tidligere behandlingsforsøg med mindst to forskellige antipsykotika. De forudgående behandlingsforsøg skal være foretaget med adækvat dosering, tilstrækkelig varighed samt med sikring af sufficient adhærens (se afsnit 6.3.6 samt 6.5.1).

### Patienter med psykotiske lidelser og samtidigt stofmisbrug

Anbefalingen vedrører patienter med psykotiske lidelser og samtidigt stofmisbrug af f.eks. kokain, amfetamin og cannabis.

- Valg af oralt antipsykotikum til patienter med stofmisbrug foretages ud fra de samme kriterier som for patienter uden stofmisbrug (se Tabel 2-1).
- Depotinjektionspræparater kan anvendes, hvis der har været problemer med at følge den orale behandling, eller hvis patienten selv har et ønske om depotinjektionsbehandling. Fagudvalget bemærker, at stofmisbrug i sig selv udgør en risikofaktor for dårlig adhærens.

### Anbefaling vedr. lægemidler til behandling af psykotiske tilstande hos voksne

**Tabel 2-1: Valg af antipsykotika til voksne patienter med psykotiske tilstande (lægemidlerne er listet i alfabetisk orden inden for hver gruppe)**

Anbefaling	Lægemiddel
Anvend ved <u>første</u> behandlingsforsøg	Amisulprid * Aripiprazol * #1 Brexpiprazol Lurasidon Paliperidon * # Risperidon * #
Overvej ved <u>andet</u> og <u>evt. tredje</u> behandlingsforsøg	Amisulprid * Aripiprazol * # Brexpiprazol Cariprazin Lurasidon Paliperidon * # Risperidon * #
Overvej <u>tidligst ved tredje</u> behandlingsforsøg	Haloperidol * # Olanzapin * # Perfenazin * #2 Quetiapin * Sertindol Ziprasidon * Zuclopenthixol * #
Anvend ved behandlingsresistent skizofreni <sup>3</sup>	Clozapin *

#Findes som depotinjektionspræparat.

\*Orale præparater, hvor der er generisk konkurrence og hvor lægemiddelomkostningerne derfor som hovedregel vil være lavere.

<sup>1</sup> Da aripiprazol rangerer lavt for alle undersøgte bivirkningsmål og findes formuleret som depotinjektionspræparat, betragter fagudvalget det som et oplagt muligt førstevalg til gruppen af nydebuterede, behandlingsnaive patienter.

<sup>2</sup> Perfenazin som tablet er afregistreret i Danmark og kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Det bør derfor ikke anvendes rutinemæssigt. Præparatet er fortsat registreret som depotinjektion.

<sup>3</sup> Ved *trede* behandlingsforsøg grundet *manglende effekt* af tidligere forsøgte præparater, bør patienten tilbydes behandling med clozapin, medmindre der er tungtvejende argumenter, som taler herimod.

### **Præparatskift udløst af bivirkninger**

Fagudvalget har på baggrund af evidensgennemgangen udarbejdet nedenstående tabel til vejledning i præparatskift udløst af bivirkninger. For yderligere information se resultatgennemgangen i afsnit 6.1.3 samt afsnit 6.5.1 vedr. præparatskift. Fagudvalget gør opmærksom på, at antipsykotika kan give en række andre bivirkninger, som ikke er undersøgt i denne behandlingsvejledning.

Valg af præparat	Bivirkning				
	EPS (%)	Vægtøgning (%)	Sedation (%)	Antikolinerge bivirkninger (%)	QTc-forlængelse (ms)
Amisulprid	12,2	10,9	5,9	7,4	+ (14,1)
Aripiprazol	11	6,1	5,5	6,3	-0,4
Brexpiprazol	13,3	9,2	6,2	3,5	-1,5
Cariprazin	18,4	3,8	4,2	7,1	-1,5
Clozapin	3,8	*	11,4	10,7	**
Haloperidol	26	6,6	7,3	7,3	1,7
Lurasidon	16,2	4	6,6	5,5	-2,2
Olanzapin	8,5	18,4	8,2	9,4	4,3
Paliperidon	13,4	10	5	6,9	1,2
Perfenazin	22	*	4,2	6,4	**
Quetiapin	8,8	14,8	12,3	18,9	3,4
Risperidon	15	11,9	7,7	6,4	4,8
Sertindol	7,7	*	5,2	6,6	++ (23,9)
Ziprasidon	14,2	3,4	11	6,5	+ (9,7)
Zucloperithixol	25,5	*	38,5	13,3	**
Højere forekomst		Lavere forekomst			
≥ MKRF x 2		≥ MKRF		≥ MKRF	

**Tabel 2-2.** Ved præparatskift betinget af en af de fem bivirkninger vælges der inden for hver kolonne blandt de præparater, der er markeret med grønt, mens præparater markeret med rødt og lyserødt undgås. Markeringer: lyserød/rød; klinisk betydende højere forekomst af den pågældende bivirkninger hhv.  $\geq$  MKRF og  $\geq$  MKRF x 2. Grøn; klinisk betydende lavere forekomst af den pågældende bivirkning. Bemærk, at markeringerne er baseret på mindst 5 %-point højere forekomst af bivirkninger sammenlignet med placebo eller det præparat med den laveste forekomst, hvis denne er højere end ved placebo. Derfor kan der mellem enkelte præparater markeret med grønt være en forskel på  $> 5$  %-point (f.eks. amisulprid versus clozapin for EPS eller olanzapin versus brexpiprazol for antikolinerge bivirkninger). På tilsvarende vis er der ikke for alle sammenligninger en forskel  $> 5$  %-points for præparater markeret med grønt overfor præparater markeret med lyserødt (se nærmere i afsnit 6.1.6). Kun punktestimatet er vist og afrundet til én decimal. Bemærk, at angivne estimer for QTc-forlængelse ikke er risiko, men den gennemsnitlige ændring i ms. Forkortelser: EPS: ekstrapyramidale symptomer; MKRF: mindste klinisk relevante forskel; ms: millisekunder. Symboler: + Præparaterne giver klinisk betydende QTc-forlængelse ift. placebo. ++ Hele estimatets konfidensinterval ligger over MKRF. \* Der foreligger ikke data for den dikotome opgørelse af vægtøgning  $> 7$  %, hvorfor præparaterne er markeret jf. den kontinuerte opgørelse i Huhn et al. 2019 [1] samt data fra [2] (se yderligere i Tabel 6-7). \*\* Der er ikke fundet data for QTc-forlængelse for disse præparater.

## 2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne.

**Tabel 2-3 – klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande?**

<p><b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b></p>	<p>Der er, fraset clozapin, ikke klinisk betydende forskelle på lægemidernes effekt på psykosesymptomer.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at data for livskvalitet og funktionsniveau ikke giver sikker grund til at skelne mellem præparaterne. For livskvalitet findes der kun data for ganske få præparater, og der er ingen klinisk betydende forskelle imellem disse. Vedr. funktionsniveau ses der enkelte klinisk relevante forskelle, men disse er baseret på få studier, og det forhåndenværende data vedrører kun et fåtal af præparaterne.</p> <p>Der er betydelige forskelle i bivirkninger imellem lægemidlerne. Fagudvalget vurderer, at antipsykotika forbundet med mindst 5 % øget absolut risiko for mere end to bivirkningsmål samt antipsykotika, der øger den absolutte risiko for ét bivirkningsmål med mindst 10 %, er uegnede som førstevalgspræparater (se Tabel 2-1).</p> <p>På den baggrund vurderer fagudvalget, at præparaterne amisulprid, aripiprazol, brexpiprazol, lurasidon, paliperidon og risperidon kan betragtes som klinisk ligestillede og bør som udgangspunkt anvendes ved første behandlingsforsøg. Cariprazin giver klinisk relevant øget risiko for EPS og bør derfor tidligst anvendes ved andet behandlingsforsøg. Præparaterne haloperidol, olanzapin, perfenazin, quetiapin, sertindol, ziprasidon og zuclopenthixol giver klinisk relevant øget risiko for bivirkninger overfor et eller flere af førnævnte præparater og bør i udgangspunktet tidligst anvendes ved tredje behandlingsforsøg (Tabel 2-1)</p> <p>Clozapin bør anvendes til patienter med behandlingsresistent skizofreni.</p>
<p><b>Andre overvejelser</b></p>	<p>Fagudvalget bemærker, at aripiprazol rangerer i den lave ende for alle undersøgte bivirkningsmål og findes også som depotinjektionspræparat. Fagudvalget vurderer derfor, at det er hensigtsmæssigt, at behandlingsnaive patienter starter med aripiprazol. Langt størstedelen af patienterne har tidligere modtaget behandling med et eller flere antipsykotika. Der bør ift. valg af præparat hos denne gruppe lægges vægt på tolerabilitet og effekt ved behandling med de(t) tidligere anvendte præparat(er).</p> <p>Fagudvalget vurderer, at perfenazin ikke bør anvendes rutinemæssigt, da det i tabletform er afregistreret i Danmark og kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Præparatet er fortsat registreret som depotinjektion (se Tabel 2-5).</p>
<p><b>Patientværdier og præferencer</b></p>	<p>Der er ikke søgt systematisk efter litteratur vedr. patientværdier og præferencer. Fagudvalget vurderer, at der kan være væsentlige individuelle forskelle i patienters tolerabilitet overfor forskellige bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at patienten i videst muligt omfang bør inddrages i valget af antipsykotikum. Det følger heraf, at patienten informeres grundigt om fordele og ulemper ved de forskellige præparater.</p>
<p><b>Evidensens kvalitet</b></p>	<p>Evidensens kvalitet er samlet set 'lav'. Vurderingen af evidensens kvalitet er foretaget på baggrund af den meta-analyse, som er den primære kilde til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. Hyppige årsager til nedgradering af evidenskvaliteten var <i>imprecision</i>, <i>indirectness</i> og <i>heterogeneity</i>. Der er væsentlig heterogenitet, hvad angår evidensens kvalitet på tværs af visse præparater. F.eks. er evidensen vedr. risperidon overvejende af 'moderat' til 'høj' kvalitet, mens evidenskvaliteten vedr. cariprazin overvejende er 'lav' til 'meget lav' (se Figur 2).</p>

<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Fagudvalget har vurderet, at de behandlingsrelaterede omkostninger, udover prisen på lægemidlet, er sammenlignelige for de præparater, som er ligestillet under 'anvendt ved første behandlingsforsøg' (Tabel 2-1). Da forbruget overvejende ligger i primærsektoren, vil der ikke blive udarbejdet et udvidet klinisk sammenligningsgrundlag.
--	--

**Tabel 2-4 – klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotisk depotinjektionsbehandling versus tilsvarende peroral behandling for patientgruppen som helhed og/eller hos en subgruppe af patienter?**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Der er ikke fundet klinisk relevante forskelle på psykosesyntomer, funktionsniveau eller livskvalitet mellem depotinjektions (LAI) og tilsvarende orale SGA. Der er signifikant bedre effekt af LAI vs. tilsvarende oral behandling for effektmålet relaps. Herunder færre psykiatriske og skizofrenirelaterede genindlæggelser. Størrelsen af den absolutte effektforskel og dermed den klinisk relevante forskel er dog meget usikker, og der er stor variation mellem de forskellige antipsykotika.</p> <p>Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i bivirkninger (ekstrapyramidale symptomer, vægtøgning, antikolinerge bivirkninger, QTc-forlængelse og sedation).</p>
<b>Andre overvejelser</b>	Registerstudier fandt, at patienter havde mindsket risiko for non-adhærens ved behandling med depotinjektionspræparater overfor oral behandling, mens et RCT-studie ikke viste en forskel. Det er fagudvalgets kliniske erfaring, at patienter med dårlig adhærens til oral behandling generelt opnår bedre adhærens ved behandling med et depotinjektionspræparat.
<b>Patientværdier og præferencer</b>	Der er ikke søgt systematisk efter litteratur vedr. patientværdier og præferencer. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle vedr. de to patientære effektmål (livskvalitet og funktionsniveau). Fagudvalget oplever i den kliniske hverdag, at patienternes præferencer er forskellige. Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter foretrækker at administrere deres medicin dagligt, men at der også er patienter, som ville foretrække behandling med et depotinjektionspræparat, hvis de kunne vælge frit mellem begge muligheder.
<b>Evidensens kvalitet</b>	Evidensens kvalitet som værende 'lav' til 'meget lav'. Konklusionen for det kritiske effektmål relaps er overvejende baseret på registerdata.
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Lægemiddelomkostninger til behandling med LAI er markant højere end for oral behandling. Hertil kommer omkostninger (f.eks. sygeplejersketid) til injektion af præparatet. Omvendt kan en mulig reduktion i risiko for relaps medføre færre omkostninger til f.eks. genindlæggelse.</p> <p>Administration med olanzapin som depotinjektionspræparat indebærer, at patienten skal observeres for postinjektionssyndrom, hvilket er ressourceforbrugende og til ulempe for patienten.</p>

**Tabel 2-5 – klinisk spørgsmål 3: Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med behandlingsresistent skizofreni?**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>En række antipsykotika er ikke undersøgt hos patienter med behandlingsresistens.</p> <p>Blandt de undersøgte præparater var der ikke klinisk relevante forskelle for effektmålene symptomer ved psykose, funktionsniveau og livskvalitet. Heller ikke for clozapin, som specifikt er godkendt til patienter med behandlingsresistens.</p> <p>Til gengæld viste clozapin klinisk relevant færre tilfælde af behandlingsophør uanset årsag end den samlede gruppe af øvrige SGA-præparater og end flere af de øvrige individuelle SGA-præparater.</p> <p>Behandling med clozapin medfører også færre relaps end den samlede gruppe af øvrige SGA, men fagudvalget bemærker, at den absolutte effektforskel er usikker og ligger umiddelbart omkring de 10 %, som der er defineret som den mindste klinisk relevante forskel.</p> <p>Der er væsentlige forskelle på evidensen afledt af hhv. randomiserede dobbeltblindede forsøg og observationelle studier. Dette kan skyldes, at clozapinbehandling hyppigt kræver en lang velmonitored dosistitrering, som er vanskelig at implementere i et RCT, samt at RCTs ofte ikke inkluderer de mest behandlingsrefraktære patienter, som potentielt har mest gavn af behandlingen.</p> <p>Der er ikke foretaget en gennemgang af præparaternes bivirkninger specifikt for patienter med behandlingsresistent skizofreni. Fagudvalget vurderer, at den gennemgang af bivirkningsmål, der er foretaget for patienter uden behandlingsresistens (klinisk spørgsmål 1), også er dækkende, hvad angår patienter med behandlingsresistent skizofreni.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Fagudvalget har ydermere lagt vægt på, at clozapin i studier af patienter uden behandlingsresistens er det eneste præparat, som har klinisk relevant mere effekt på symptomer ved psykose end flere af de øvrige antipsykotika.</p> <p>Polyfarmaci med tillæg af et andet antipsykotikum til patienter med insufficient respons på clozapin er ikke systematisk undersøgt i den nærværende vejledning, og evidensgrundlaget herom er svagt. Der henvises til afsnit 6.5.2 vedr. antipsykotisk polyfarmaci.</p>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	<p>Der er ikke søgt systematisk efter litteratur vedr. patientværdier og præferencer. Fagudvalget bemærker, at patienten i videst muligt omfang bør involveres i valget af antipsykotika inklusiv clozapin, der udgør en mere effektiv, men muligvis også mere bivirkningstung behandling end første- og andetvalgspræparaterne (se Tabel 2-1). Den øgede monitorering i forbindelse med clozapin-behandling kan både have fordele og ulemper for patienten - mere kontakt med behandlere men også hyppig blodprøvetagning.</p>
<b>Evidensens kvalitet</b>	<p>Vurderingen af evidensens kvalitet er foretaget på baggrund af de meta-analyser, som er anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 samt de supplerende primærkilder, herunder observationelle studier. Datagrundlaget fra RCTs er karakteriseret af relativt små studier og anvendelse af forskellige definitioner af 'behandlingsresistens', hvilket medfører heterogenitet. Overordnet vurderes evidensens kvalitet som værende 'lav' til 'meget lav'.</p>
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Clozapin medfører øgede omkostninger til monitorering, men da clozapin ikke er ligestillet med andre antipsykotika til behandlingsresistente patienter, er det ikke relevant at beregne disse omkostninger.</p>

**Tabel 2-6 – klinisk spørgsmål 4:**

<b><i>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</i></b>	<p>Resultaterne for patienter med stofmisbrug er overordnet i overensstemmelse med resultaterne for patienterne uden stofmisbrug (klinisk spørgsmål 1). Datagrundlaget er dog væsentligt mindre og der ses muligvis derfor færre signifikante og klinisk relevante forskelle mellem præparaterne.</p> <p>Fagudvalget vurderer derfor, at valg af oralt antipsykotikum kan ske ud fra de samme anbefalinger som for patienter uden stofmisbrug (klinisk spørgsmål 1, Tabel 2-1).</p>
<b><i>Andre overvejelser</i></b>	<p>Stofmisbrug er en kendt risikofaktor for dårlig adhærens til antipsykotisk behandling. Observationelle studier og klinisk erfaring tilsiger, at behandling med depotinjektionspræparater resulterer i færre tilfælde af relaps og indlæggelser uanset årsag, hvilket formentlig skyldes en bedre adhærens til behandlingen.</p> <p>Fagudvalget vurderer derfor, at behandling med et depotinjektionspræparat kan overvejes hos patienter med stofmisbrug.</p>
<b><i>Patientværdier og præferencer</i></b>	<p>Der er ikke søgt systematisk efter litteratur vedr. patientværdier og præferencer. Fagudvalget finder det hensigtsmæssigt, at især patienter med stofmisbrug ikke behandles med antipsykotika, der reducerer evnen til at føle lyst og glæde, da en sådan bivirkning muligvis vil øge risikoen for, at misbruget fortsætter som en slags kompensation for de emotionelle bivirkninger. Præferencerne for præparatvalg adskiller sig herudover ikke fra patienter uden stofmisbrug (klinisk spørgsmål 1).</p>
<b><i>Evidensens kvalitet</i></b>	<p>Evidensens kvalitet er 'meget lav', da den anvendte metaanalyse er baseret på relativt små RCTs, og der er væsentlig heterogenitet.</p>
<b><i>Ressourceforbrug ved anvendelse</i></b>	<p>Der henvises til klinisk spørgsmål 1 (Tabel 2-3).</p>

### 3 Formål med den systematiske litteraturgennemgang for antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne. Evidensen for de væsentligste kliniske effekter og bivirkninger gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget vedrørende psykotiske tilstande. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse lægemidler kan ligestilles.

Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området, som følger:

- Der er siden RADS' behandlingsvejledning blevet godkendt to nye antipsykotika (cariprazin og brexpiprazol), som bør indplaceres i vejledningen. Dette er i overensstemmelse med de revurderingskriterier, der er anført i RADS' baggrundsnotat.

Ved godkendelse af indstillingen på rådsmødet den 10. april 2019 udtrykte Medicinrådet ønske om, at fagudvalget vedr. psykotiske tilstande i behandlingsvejledningen tog stilling til følgende:

- Anvendelse af depotinjektionspræparater.

Endeligt ønsker fagudvalget i behandlingsvejledningen at forholde sig til følgende emner inden for terapiområdet:

- Valg af antipsykotika til patienter med behandlingsresistent skizofreni.
- Valg af antipsykotika til patienter med psykotiske tilstande og stofmisbrug.

## 4 Baggrund

### 4.1 Skizofreni og andre psykotiske tilstande

Psykotiske tilstande dækker *International Classification of Diseases ICD-10* [F20-29](#)-diagnoserne. Selvom indikationsområdet indeholder en række forskellige psykiatriske lidelser, stammer langt størstedelen af evidens fra studier af patienter med skizofreni og i mindre grad skizoaffektive lidelser. I mangel på evidens for flere af de specifikke lidelser vil konklusionerne på baggrund af studier i patienter med skizofreni og skizoaffektive lidelser blive ekstrapoleret til det øvrige indikationsområde i det omfang, at det vurderes forsvarligt. Dette er i overensstemmelse med den fremgangsmåde, der blev fulgt ved udarbejdelse af RADS' baggrundsnotat på området [3].

I Danmark lever ca. 43.000 danske patienter med skizofreni (svarende til ca. 0,8 % af befolkningen), mens der årligt er ca. 3.500 nye tilfælde [4]. Fagudvalget har ikke kendskab til retvisende danske epidemiologiske data for forekomst af de øvrige lidelser inden for F20-29-spektret. Et forsigtigt skøn er, at denne gruppe omfatter flere tusinde patienter. Skizofreni er ikke blot potentielt invaliderende for den enkelte patient samt belastende for de pårørende men er også forbundet med et væsentligt offentligt ressourceforbrug. Det vurderes, at skizofreni alene er årsag til 30 % af samtlige ambulante psykiatriske hospitalsbesøg i Danmark [4].

Skizofreni er en alvorlig og kompleks psykisk lidelse, som i almindelighed er karakteriseret ved fundamentale og karakteristiske forstyrrelser af tænkning og perception samt affektforstyrrelser [5,6]. Der skelnes ofte imellem positive (psykotiske) symptomer (f.eks. hallucinationer og vrangforestillinger) og negative symptomer (f.eks. passivitet, social tilbagetrækning og emotionel afladning). Positive og negative



symptomer optræder hyppigt samtidigt, men symptombilledet kan også være domineret af enten positive eller negative symptomer.

Sygdomsmekanismerne ved skizofreni er yderst komplekse, hvilket kan være med til at forklare, at den farmakologiske behandling langt fra virker tilfredsstillende hos alle patienter. De psykotiske lidelser opstår i et samspil mellem nedarvet disposition og miljømæssige risikofaktorer [5,7]. Arveligheden er høj (79 %), men såvel de genetiske som de patofysiologiske mekanismer er komplekse [7,8]. Komplexiteten gælder også for de neurokemiske forstyrrelser, som den farmakologiske behandling er rettet imod [7]. En række studier har vist en sammenhæng mellem psykotiske symptomer og øget dopaminsyntesekapacitet samt frigivelse af dopamin i det associative striatum, ligesom man har fundet en sammenhæng mellem den øgede dopaminaktivitet og effekt af behandlingen. Disse fund er i overensstemmelse med, at alle antipsykotika binder sig til dopaminreceptorer (se afsnit 3.4) [9]. Det er imidlertid ikke alle patienter, der har ændringer i den dopaminerge aktivitet, og disse patienter synes at have ringe effekt af behandling med dopaminblokkere. Andre data peger på forstyrrelser i andre transmittersystemer, herunder de glutamaterge og GABAerge systemer, og en sammenhæng mellem disse forstyrrelser og manglende respons på antipsykotisk behandling [10,11]. Fundene kompliceres dog af interaktioner mellem de neurokemiske systemer, og den prædiktive værdi af de biologiske fund er endnu ikke følsom nok til at kunne indføres i klinikken.

## 4.2 Behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande

Medicinsk behandling af psykotiske lidelser er underlagt Sundhedsstyrelsens *Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser* [12]. Behandlingen af skizofreni er ofte årelang eller livslang [3]. For flere af diagnoserne i ICD F20-29, herunder særligt akutte og forbigående psykoser er behandlingsvarigheden væsentligt kortere. Behandlingsmålet er at opnå vedvarende remission med færrest mulige bivirkninger. Hos patienter med psykotiske lidelser bør behandling med antipsykotika ikke stå alene, men ledsages af f.eks. psykosociale interventioner. Den psykiatriske behandling bør altid foregå i et tæt samarbejde mellem patient og behandlingsteam<sup>1</sup>; et samarbejde, hvor patientens perspektiv og præferencer kan have stor indflydelse på behandlingseffekt og adhærens.

Behandling med et givent antipsykotikum giver ofte, som anført i ovenstående afsnit, utilstrækkelig effekt, hvilket medfører øgning af dosis, skift af præparat eller antipsykotisk polyfarmaci. Der kan tilmed være væsentlige bivirkninger forbundet med behandlingen, hvorfor dosisreduktion eller præparatskifte i mange tilfælde er nødvendig. Det vil sjældent være muligt at opnå komplet symptomfrihed uden bivirkninger. Derfor tilstræbes det ved antipsykotisk behandling at opnå en acceptabel balance imellem evt. psykiatriske restsymptomer og bivirkninger. Op imod 1/3 af patienter med skizofreni oplever utilstrækkelig effekt ved  $\geq 2$  behandlingsforsøg med typiske førstevalgsantipsykotika, hvorved deres lidelse betragtes som værende behandlingsresistent [13,14].

Hyppigt forekommende bivirkninger ved behandling med antipsykotika inkluderer ekstrapyramidale symptomer (f.eks. dystoni og parkinsonisme), antikolinerge bivirkninger (f.eks. synsforstyrrelser, urinretention og forstoppelse), kardiovaskulære bivirkninger (f.eks. hypotension og forlængelse af QT-intervallet), metaboliske bivirkninger (f.eks. vægtøgning og stigning i blodsukkerniveau) samt sedation, prolaktin-stigning og seksuelle bivirkninger. Sjældnere alvorlige bivirkninger inkluderer epileptiske anfald, agranulocytose (særligt for clozapin) samt malignt neuroleptikasyndrom [6].

---

<sup>1</sup> Undtaget de få særlige situationer, hvor patienten er psykotisk eller i en tilstand der ganske kan sidestilles hermed og er til fare for sig selv eller andre, eller hvor der er retslige foranstaltninger, som tilsidesætter dette.

### 4.3 Lægemidlerne

I Tabel 4-1 præsenteres de lægemidler, som er inkluderet i behandlingsvejledningen.

Indgift af antipsykotika kan ske peroralt, intravenøst (sjældent) eller intramuskulært (ofte depotpræparater). 7 af de 15 antipsykotika, der er inkluderet i behandlingsvejledningen, findes som depotinjektionspræparat (se Tabel 4-1).

ATC-kode	Indholdsstof (alfabetisk)	Uddrag fra SmPC-indikation (forkortet) vedr. psykotiske tilstande	Findes som depotinjektionspræparat?
<b>Førstegenerations antipsykotika (FGAs)</b>			
N05AD01	Haloperidol	'Skizofreni og skizoaffektive lidelser'	Ja
N05AB03	Perfenazin*	'Psykotiske tilstande'	Ja
N05AF05	Zuclophentixol	'Psykotiske tilstande'	Ja
<b>Andengenerations antipsykotika (SGAs)</b>			
N05AL05	Amisulprid	'Akutte og kroniske skizofrene forstyrrelser'	Nej
N05AX12	Aripiprazol	'Skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og opefter'	Ja
N05AX16	Brexipiprazol	'Skizofreni hos voksne'	Nej
N05AX15	Cariprazin	'Skizofreni hos voksne'	Nej
N05AH02	Clozapin	'Patienter med skizofreni, der ikke responderer på eller er intolerante over for behandling med andre antipsykotika eller patienter med psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom, når anden behandling ikke har haft effekt'	Nej
N05AE05	Lurasidon	'Skizofreni hos voksne'	Nej
N05AH03	Olanzapin	'Skizofreni'	Ja
N05AX13	Paliperidon	'Skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og derover'	Ja
N05AH04	Quetiapin	'Skizofreni'	Nej
N05AX08	Risperidon	'Skizofreni'	Ja
N05AE03	Sertindol	'Skizofreni'	Nej
N05AE04	Ziprasidon	'Skizofreni hos voksne'	Nej

**Tabel 4-1: Oversigt over lægemidler, der indgår i de kliniske spørgsmål.** \* Perfenazin som tablet er afregistreret i Danmark og kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen men er forsat registreret som depotinjektionspræparat. § Nye præparater (ikke indplaceret i RADS' vejledning).

## 5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.2 og er baseret på Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne, som blev godkendt af Medicinrådet den 23. oktober 2019.

## 5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring kliniske spørgsmål og udvælgelse af effektmål henvises til [protokollen](#).

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål vist i Tabel 5-1 nedenfor:

Klinisk spørgsmål	Population	Intervention og komparator
1. Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande?	Voksne patienter med psykotiske lidelser uden anført behandlingsresistens eller stofmisbrug.	Se Tabel 4-1. Interventionerne sammenlignes indbyrdes.
2. Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotisk depotinjektionsbehandling versus tilsvarende peroral behandling for patientgruppen som helhed og/eller hos en subgruppe af patienter?	Voksne patienter med psykotiske lidelser uden anført behandlingsresistens eller stofmisbrug.	SGA depotinjektionspræparater i Tabel 4-1 sammenlignes med det tilsvarende perorale præparat.
3. Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med behandlingsresistent skizofreni?	Voksne patienter med skizofreni, som har haft utilstrækkelig effekt ved tidligere behandling med $\geq 2$ antipsykotika.	Se Tabel 4-1. Interventionerne sammenlignes indbyrdes.
4. Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med psykotiske lidelser samt stofmisbrug?	Voksne patienter ( $\geq 18$ år) med psykotiske tilstande samt misbrug af narkotiske stoffer som f.eks. kokain og cannabis.	Se Tabel 4-1. Interventionerne sammenlignes indbyrdes.

**Tabel 5-1.** Kliniske spørgsmål med tilhørende patientpopulationer, interventioner samt komparatorer.

De valgte effektmål samt mindste klinisk relevante forskelle er vist i Tabel 5-2. Rationale for valg af effektmål og fastsættelse af mindste klinisk relevante forskel samt effektmålsbeskrivelser fremgår af [protokollen](#).

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Symptomer (ved psykose) (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Kritisk	Gns. ændring af PANSS <sup>1</sup> total	0,5 SMD	Klinisk faglig vurdering samt baseret på [15]
	Vigtig	Gns. ændring i PANSS <sup>1</sup> negative symptomer		
Relaps (Spg. 2 og 4)	Kritisk	Andel patienter med mindst én indlæggelse	10 %-point (NNT = 10)	Klinisk faglig vurdering

Behandlings- ophør uanset årsag (Spg. 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter, der ophører med behandling	10 %-point (NNT = 10)	Klinisk faglig vurdering
Funktionsniveau (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Gns. ændring på skala for funktionsniveau (GAF, PSP mv.)	0,5 SMD	Klinisk faglig vurdering samt baseret på [15]
Ekstrapyramidale symptomer (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter, der anvender antiparkinsonmidler	5 %-point (NNH = 20)	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Gns. ændring i livskvalitet målt med valideret instrument	0,5 SMD	Klinisk faglig vurdering samt baseret på [15]
Vægtøgning (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter med vægtøgning $\geq 7$ %	5 %-point (NNH = 20)	Klinisk faglig vurdering
		Gns. vægtøgning i kg	> 3 kg	
Antikolinerge bivirkninger (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter med mindst én antikolinerg bivirkning	5 %-point (NNH = 20)	Klinisk faglig vurdering
QTc-forlængelse (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Gns. QTc-ændring i ms	> 10 ms (øvre KI)	Baseret på ICH- retningslinjer [16,17]
Sedation (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter, som rapporterer sedation	10 %-point (NNH = 10)	Klinisk faglig vurdering

**Tabel 5-2: Liste over effektmål.** For hver effektmål er angivet dets vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel, den måleenhed hvormed effektmålet opgøres samt grundlaget for den fastsatte mindste klinisk relevante forskel. \* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid, <sup>1</sup> Eller lign. skala for måling af symptombelastning hos patienter med psykotiske tilstande. GAF: Global Assessment of Functioning, Gns.: Gennemsnitlig, KI: Konfidensinterval (95 %), NNH: Number Needed to Harm, NNT: Number Needed to Treat, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, PSP: Personal and Social Performance, SMD: Standardized mean difference.

Se uddybende beskrivelse af de valgte effektmål (Tabel 5-2) og argumentation for de fastsatte mindste klinisk relevante forskelle i [protokollen](#).

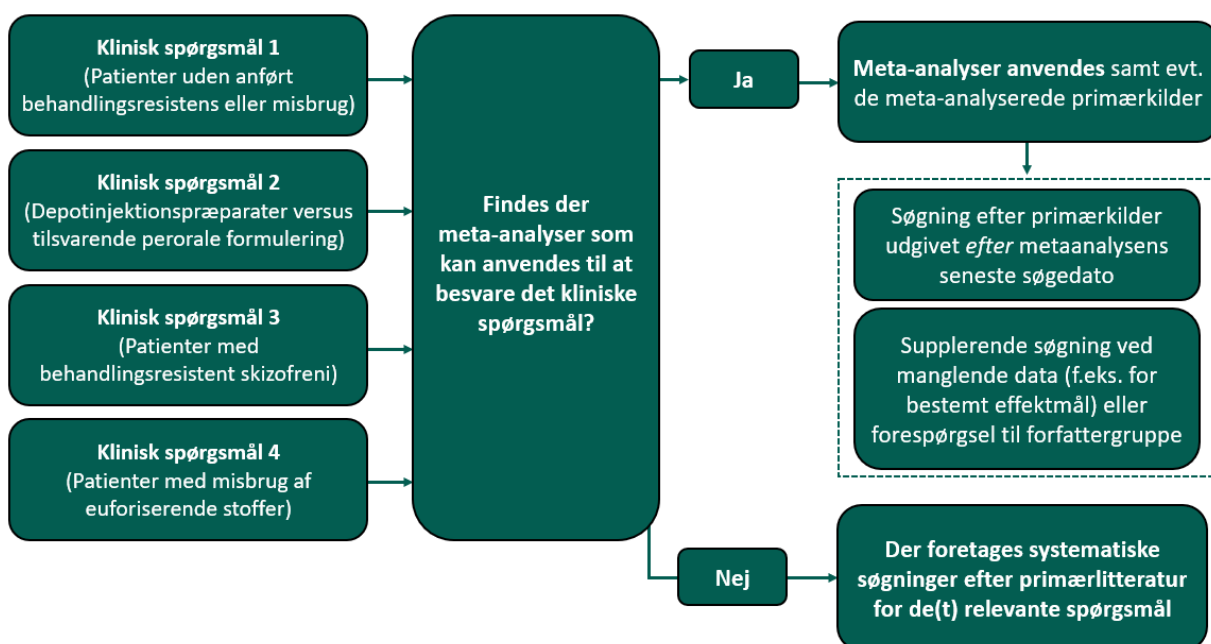
Fagudvalget gør opmærksom på, at der i behandlingsvejledningen for voksne er foretaget en anden prioritering af bivirkningsmål end i vejledningen for børn og unge. Hyperprolaktinæmi indgår f.eks. ikke som et bivirkningsmål i vejledningen for voksne, da særligt bekymring vedr. indvirkning på pubertetsudviklingen ikke er relevant for den voksne patientpopulation. Seksuelle forstyrrelser og akatysi indgår ligeledes ikke i vejledningen for voksne, hvor QTc-forlængelse og antikolinerge bivirkninger i stedet er vægtet højere, da den voksne patientpopulation i højere grad omfatter patienter med kardiovaskulær komobiditet, samt ældre patienter, der er mere følsomme overfor antikolinerge bivirkninger og hyppigere er i behandling med øvrige antikolinergt belastende lægemidler.

## 5.2 Litteratursøgning

Der er foretaget en trinvis søgning som skitseret i Figur 1.

1. Der blev først foretaget en fælles søgning efter meta-analyser for de fire kliniske spørgsmål. Søgningen blev foretaget den 29. oktober 2019 (se nedenstående afsnit samt detaljer om søgningen i Bilag 1-3). Herefter vurderede fagudvalget, om de identificerede metaanalyser kunne besvare et eller flere af de kliniske spørgsmål.
2. For de kliniske spørgsmål, hvor der ikke blev fundet brugbare metaanalyser, blev der efterfølgende foretaget en søgning efter primærlitteratur.
3. For kliniske spørgsmål, som kunne belyses via metaanalyser, blev der foretaget en supplerende søgning efter primærlitteratur udgivet efter metaanalysens sidste søgedato.

Kvalitet af de udvalgte metaanalyser blev vurderet med AMSTAR-2 [18].



**Figur 1.** Søgestrategi (se i øvrigt afsnit 7 i [protokol](#)).

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel/abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hvis der var data fra samme studie i flere publikationer, blev kun den nyeste publikation medtaget. Ved identificering af relevante meta-analyser til besvarelse af ét klinisk spørgsmål blev søgning efter primærlitteratur dateret til den i meta-analysen sidst udførte søgning.

In- og eksklusion for både meta-analyser og primærlitteratur blev foretaget i overensstemmelse med de præspecificerede PICO. Se afsnit 7.3 i [protokol](#).

Lægemedelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark<sup>2</sup> blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

<sup>2</sup> Omfatter alle brandholders i Danmark.

En detaljeret beskrivelse af søgestrategi, anvendte søgestrengte samt søgeresultater kan ses i afsnit 11 (bilag 1)

### 5.3 Dataekstraktion

Al dataekstraktion fra meta-analyser og primærartikler er foretaget af én person fra Medicinrådets sekretariat og valideret uafhængigt af en anden medarbejder i sekretariatet.

Fagudvalget har i to tilfælde kontaktet forfattergruppen bag en meta-analyse mhp. på at få yderligere data fra den data-ekstraktion, hvorpå meta-analysen er baseret.

### 5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for hvert af de fire kliniske spørgsmål, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Kvaliteten af systematiske reviews anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål er vurderet vha. AMSTAR-2 [18]. Kvaliteten af studier inkluderet i meta-analyser er vurderet med afsæt i meta-analysens evidensvurdering. Kvaliteten af evidensen i primærlitteratur er vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

### 5.5 Datasyntese

Der tages afsæt i de anvendte analysemetoder ved anvendelse af meta-analyser, herunder parvise meta-analyser og netværksmeta-analyser. I tilfælde, hvor netværksmetaanalyser inkluderer interventioner, som ikke var specificeret i protokollen men indgår i indirekte effektestimater for to eller flere af de protokollerede interventioner, er disse effektestimater anvendt.

#### 5.5.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har desuden taget stilling til øvrige forhold, som er relevante i forbindelse med anvendelse af antipsykotika i afsnit 6.5, herunder:

- Præparatskift og seponering (afsnit 6.5.1)
- Polyfarmaci (afsnit 6.5.2)
- Lægemedelinteraktioner (afsnit 6.5.3)
- Monitorering af plasmakoncentrationer (afsnit 6.5.4)
- Forhold vedr. monitorering og behandling af hyperprolaktinæmi (afsnit 6.5.5)
- Patientværdier og præferencer (afsnit 6.5.6).

Jf. protokollen blev der ikke foretaget systematiske søgninger separat for disse øvrige forhold. Afsnittene er baseret på fagudvalget kliniske erfaring med inddragelse af *ad hoc* fremsøgt primær- og sekundærlitteratur.

## 6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser (se afsnit ”Fra evidens til anbefaling”).

## 6.1 Klinisk spørgsmål 1 - Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande?

### 6.1.1 Identificeret litteratur

Der blev identificeret fire systematisk udførte meta-analyser, som, fagudvalget fandt, var relevante for klinisk spørgsmål 1 (Tabel 6-1).

I den opfølgende søgning efter primærartikler udgivet efter sidste søgedato i Huhn et al. 2019, blev der identificeret 130 abstracts. Af disse blev fem screenet på fuldtekstniveau og fire af disse fundet relevante (Tabel 6-1).

Se bilag 1-3 for yderligere detaljer om litteratursøgning- og udvælgelse.

Meta-analyser				
Reference / søgedato	Væsentlige inklusionskriterier	AMSTAR-vurdering	Kommentar	Inddraget vedr. effektmål
Huhn et al. 2019 [1] / 08-01-2019	RCTs i patienter med skizofreni (> 1 episode) uden anført behandlingsresistens eller dominerende negative symptomer	<i>Moderat</i>	Primær kilde	Alle
Zhu et al. 2017 [19] / 17-11-2016	RCTs i patienter med debuterende skizofreni	<i>Moderat</i>	Supplerende kilde	Symptomer ved psykose, funktionsniveau
Krause et al. 2018 [20] / 12-12-17	RCTs i patienter med skizofreni med dominerende/fremherskende negative symptomer	<i>High</i>	Supplerende kilde	Symptomer ved psykose, negative symptomer
Kishimoto et al. 2019 [21] / 29-10-2019	RCTs og observationelle studier med SGAs i patienter med skizofreni med $\geq 6$ måneders opfølgning.	<i>Low</i>	Supplerende kilde	Symptomer ved psykose, vægtøgning
RCTs (primærartikler)				
Reference	Væsentlige karakteristika			
Higuchi et al. 2019 (a) [22]	Dobbeltblindet RCT med 6 ugers opfølgning, hvor 457 patienter med skizofreni blev randomiseret 1:1:1 til behandling med lurasidon 40 mg, lurasidon 80 mg eller placebo.			
Higuchi et al. 2019 (b) [23]	Dobbeltblindet RCT med 6 ugers opfølgning, hvor 460 patienter med skizofreni blev randomiseret 2:2:1:2 til behandling med lurasidon 40 mg, lurasidon 80 mg, risperidon eller placebo.			
Jena et al. 2019 [24]	Dobbeltblindet RCT med 6 ugers opfølgning, og 101 patienter med skizofreni blev randomiseret 1:1 til behandling med olanzapin eller lurasidon.			
Schennach et al. 2019 [25]	Dobbeltblindet RCT med 4 ugers opfølgning, og 112 patienter med skizofreni blev randomiseret 1:1 til behandling med haloperidol og lurasidon.			

**Tabel 6-1.** Litteratur anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 1. Se oversigt over ekskluderede referencer i bilag 4, Tabel 4.1. Detaljer vedr. de viste AMSTAR-vurderinger fremgår af bilag 6.

### 6.1.2 Studie- og populationskarakteristika

#### Studiekarakteristika for Huhn et al. 2019

Meta-analysen af Huhn et al. 2019 inkluderede i alt data fra 402 RCTs med en opfølgningstid på 3-13 uger. Samtlige 15 antipsykotika, som fagudvalget har inkluderet i behandlingsvejledningen, indgik i meta-analysen. Herudover indgik en række øvrige FGAs. Data for subjektive effektmål, f.eks. symptombyrde eller funktionsniveau, blev kun medtaget fra dobbeltblindede RCTs. For objektive effektmål (f.eks. vægtøgning eller QTc-forlængelse) blev der også medtaget data fra ublindede studier. Den ældste inkluderede publikation var fra 1967, mens den nyeste var fra 2018. Der er væsentlig forskel på, hvor mange patienter der

indgår i effektestimaterne på tværs af de forskellige antipsykotika. For olanzapin og haloperidol indgik henholdsvis 6.913 og 6.134 patienter, mens der for zuclophentixol og perfenazin indgik henholdsvis 283 og 572 patienter (se i øvrigt Tabel 5.1, bilag 5). Evidensgennemgangen inkluderede i alt 32 interventioner, og der er således 17 interventioner med i meta-analysen, som ikke er med i protokollen for nærværende behandlingsvejledning.

#### *Studiekarakteristika for supplerende meta-analyser*

Zhu et al. 2017 [19] inkluderer RCTs udført i patienter med første skizofreniepisode. Der er inkluderet data fra 19 studier af 12 antipsykotika. Både dobbelt-, enkelt- og ublindede studier er inkluderet i analysen. De inkluderede studier ligner med ovenstående undtagelser de studier, der indgår i Huhn et al. 2019. Der er fra alle inkluderede studier ekstraheret data ved 4-13 ugers opfølgning.

Krause et al. 2018 [20] inkluderer dobbeltblindede RCTs udført i patienter med fremherskende negative symptomer. Der er inkluderet data fra 21 studier af 13 antipsykotika. Resultater fra studier i patienter med 'fremtrædende' eller 'fremherskende' negative symptomer<sup>3</sup> er medtaget og analyseres separat (henholdsvis 9 og 12 studier). De inkluderede studier havde en median opfølgningstid på 12 uger med et spænd fra 6 til 52 uger.

Kishimoto et al. 2019 [21] inkluderer RCTs såvel som observationelle studier med  $\geq 6$  måneders opfølgning og medtager kun studier, hvori mindst et SGA-præparat anvendes. Både dobbelt-, enkelt- og ublindede studier er inkluderet i analysen. Der er inkluderet data fra 63 studier, hvoraf 59 er RCTs, og 4 er observationelle. De inkluderede studiers gennemsnitlige opfølgningstid var 47,4 måneder.

#### *Patientkarakteristika for Huhn et al. 2019*

Der indgår i analysen af Huhn et al. 2019 data fra i alt 53.463 patienter. Den gennemsnitlige alder for patienter ved studiestart var 37,4 år, og den gennemsnitlige varighed af deres sygdom var 11,9 år. Studier udført i patienter med behandlingsresistens, dominerende negative symptomer, første skizofreniepisode eller med specifikke komorbiditeter (f.eks. stofmisbrug) blev ekskluderet. Den mediane symptombyrde opgjort vha. PANSS (totalt symptombillede) ved studiestart var 95 point (skalaen går fra 30-210). Med få undtagelser lå den gennemsnitlige symptombyrde opgjort vha. PANSS total på tværs af studier på mellem 90 og 110 point. Patienterne led langt overvejende af skizofreni, om end der i 58 ud af 402 studier også blev inkluderet patienter med skizoaffektiv lidelse.

#### *Patientkarakteristika for supplerende meta-analyser*

I meta-analysen af Zhu et al. 2017 indgår der data fra i alt 2.669 patienter med debuterende skizofreni. Den gennemsnitlige alder for patienter ved studiestart var 23,9 år, og den gennemsnitlige varighed af deres sygdom var 1,5 år. Patienterne i de inkluderede studier ligner på øvrige parametre patientpopulationen analyseret i Huhn et al. 2019, om end patienterne i flere af studierne ved baseline har en lidt lavere symptombelastning målt med PANSS total end for studierne i Huhn et al. 2019.

I meta-analysen af Krause et al. 2018 indgår der data fra i alt 3.451 patienter med skizofreni og dominerende eller fremherskende negative symptomer. Patienterne i de inkluderede studier ligner på øvrige parametre patientpopulationen analyseret i Huhn et al. 2019.

---

<sup>3</sup> Der skelnes i litteraturen af og til mellem 'predominant' (fremherskende) og 'prominent' (fremtrædende) negative symptomer. Førstnævnte forudsætter, at patienten har væsentlige negative symptomer med relativt milde eller velkontrollerede positive symptomer. For sidstnævnte er det tilstrækkeligt, at patienten blot har væsentlige negative symptomer.



I meta-analysen af Kishimoto et al. 2019 indgår der data fra i alt 45.787 patienter med enten debuterende eller kronisk sygdom. Den gennemsnitlige alder for patienter ved studiestart var 37,6 år. Modsat Huhn et al. 2019 inkluderes der også studier, hvor patienterne randomiseres til vedligeholdelsesbehandling.

#### *Patientkarakteristika for supplerende RCTs*

Karakteristika for patienterne, der indgår i de fire RCTs identificeret i den opfølgende søgning [22–25], adskiller sig ikke væsentligt fra den samlede patientgruppe i Huhn et al. 2019. Dog er patienterne i de to studier af Higuchi et al. 2019 helt eller overvejende af asiatisk etnicitet [22,23].

#### 6.1.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor. Gennemgangen er overvejende baseret på meta-analysen af Huhn et al. 2019, men er suppleret med resultater fra de supplerende meta-analyser, hvor fagudvalget har fundet det relevant (se Tabel 6-1).

**Protokolafvigelse:** den mindste klinisk relevante forskel for effektmålet sedation er jf. protokollen en absolut forskel på 10 %. Fagudvalget har dog efter yderligere overvejelser valgt at anvende 5 %, sådan som protokollen foreskriver for de øvrige bivirkningsmål. Dette skyldes dels, at sedation afrapporteret som en bivirkning, som hovedregel ikke udgør en ønsket terapeutisk effekt, samt at rangering af lægemidlerne på baggrund af en 10 % forskel ikke harmonerer med fagudvalgets kliniske erfaring ift. sederende præparater.

#### *Symptomer ved psykose (kritisk)*

Data for effektmålet er opgjort som standardized mean difference (SMD), hvor negative værdier er et udtryk for en reduktion i forekomst og sværhedsgrad af psykotiske symptomer målt med standardiserede værktøjer (hyppigst PANSS, BRPS eller CGI). Resultaterne opgøres ofte som en total score for alle symptomer samt evt. separat for hhv. positive og negative symptomer. Fagudvalget har defineret, at den mindste klinisk relevante forskel er 0,5 SMD.

Resultaterne fra netværksmetaanalysen af Huhn et al. 2019 [1] viser kun klinisk relevante forskelle ( $> 0,5$  SMD) mellem clozapin sammenlignet med hhv. sertindol (-0,5 SMD); lurasidon (-0,53 SMD); cariprazin (-0,55 SMD) og brexpiprazol (-0,64 SMD). Se Tabel 7-1 i bilag 7 for effektestimater og tilhørende konfidensintervaller.

I meta-analysen af Kishimoto et al. 2019, hvor der både indgik RCTs og observationelle studier med en opfølgningstid på mindst 6 måneder, fandt man, fraset sammenligninger med clozapin, endvidere en klinisk relevant forskel til fordel for paliperidon overfor aripiprazol (-1,11 SMD) og paliperidon overfor ziprasidon (-1,33 SMD). Begge estimater stammer dog fra et enkelt mindre, ublindt, kinesisk studie [26]. Ved 52 ugers opfølgning var der 63 patienter i paliperidon-armen, 71 i aripiprazol-armen og 69 i ziprasidon-armen. Fagudvalget bemærker, at der er en usædvanlig lav forekomst af behandlingsophør i studiet, og at studiets resultater næppe er repræsentative.

I meta-analysen af Zhu et al. 2017 af studier med patienter med første psykotiske episode var der ingen klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne. I meta-analysen af Krause et al. 2018 opgøres symptomer på tre domæner: positive symptomer, negative symptomer og depressive symptomer. Der er kun klinisk relevante forskelle mellem to af præparaterne for negative symptomer (se nedenstående afsnit).

### *Negative symptomer (vigtigt)*

For negative symptomer var der ingen klinisk relevante forskelle imellem nogen af lægemidlerne i meta-analysen af Huhn et al. 2019 (se Tabel 7-2, Bilag 7.1). Den største statistisk signifikante forskel ses mellem clozapin og brexpiprazol, SMD: -0,37, til fordel for clozapin. Alle antipsykotika med undtagelse af zuclopenthixol er statistisk signifikant bedre end placebo ift. at reducere negative symptomer, men kun for amisulprid og clozapin overstiger forskellen for punkttestimatet den mindste klinisk relevante forskel.

I metaanalysen af Krause et al. 2018 ses der kun signifikante samt klinisk relevante forskelle for quetiapin vs. risperidon (-1,34 SMD) og haloperidol vs. olanzapin (0,75 SMD), men begge estimer er baseret på enkelte studier med meget små studiepopulationer (for quetiapin vs. risperidon: n = 44 [27] og for haloperidol vs. olanzapin: n = 35 [28]). Her var ingen klinisk relevante forskelle for parvise sammenligninger af amisulprid vs. olanzapin (-0,06 SMD), cariprazin vs. risperidon (-0,29 SMD), amisulprid vs. haloperidol (-0,33 SMD), amisulprid vs. ziprasidon (-0,13 SMD), clozapin vs. haloperidol (0,14 SM), olanzapin vs. quetiapin (-0,07 SMD) og olanzapin vs. risperidon (-0,30 SMD).

Fagudvalget vurderer, at data fra de fire RCTs [22–25] udgivet efter den sidst anvendte søgedato i Huhn et al. 2019 ikke har substantielle implikationer, hvad angår resultaterne for symptomer ved psykose og negative symptomer.

Der foreligger ikke data for de øvrige lægemidler for den pågældende patientpopulation.

Fagudvalget vurderer, at:

- Clozapin som det eneste antipsykotikum er klinisk betydende mere effektivt end flere af de øvrige antipsykotika, men er pga. bivirkningsprofilen forbeholdt patienter med behandlingsresistent skizofreni (se resultater vedr. klinisk spørgsmål 3).
- Der ikke er belæg for at skelne mellem de øvrige antipsykotika for effektmålet psykosesymptomer (PANSS total el. lign) eller negative symptomer.
- Der ikke er belæg for at skelne mellem de forskellige antipsykotika hos patienter med fremherskende<sup>4</sup> negative symptomer.

### *Funktionsniveau (vigtigt)*

Funktionsniveau beskriver patientens evne til at varetage dagligdagsaktiviteter, arbejde og/eller uddannelse, indgå i normale sociale relationer og opretholde personlig hygiejne mv. Det har stor betydning for patienten at kunne fungere i hverdagen på lige fod med individer uden psykisk sygdom. Data for effektmålet er opgjort som standardized mean difference (SMD), hvor negative værdier er et udtryk for et forbedret funktionsniveau. Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 0,5 SMD.

I meta-analysen er der ikke identificeret anvendelige data for funktionsniveau for cariprazin, clozapin, haloperidol, perfenazin og zuclopenthixol.

Olanzapin, paliperidon og quetiapin er alle signifikant og klinisk relevant mere effektive end ziprasidon og risperidon (-0,51 til -0,63 SMD). Tilsvarende er lurasidon forbundet med en klinisk relevant bedre effekt end risperidon (-0,54 SMD). Der ses ingen klinisk relevante forskelle imellem olanzapin, paliperidon, quetiapin, lurasidon, brexpiprazol, aripiprazol og sertindol. Alle resultater fremgår af bilag 7.2. Fagudvalget bemærker, at der kun er meget sparsomme data vedr. effektmålet funktionsniveau. Resultater i Huhn et al. 2019 er således baseret på blot 16 studier.

---

<sup>4</sup> Eller *fremtrædende* negative symptomer (se i øvrigt fodnote nr. 3, side 22).

I den opfølgende søgning efter RCTs blev der identificeret to mindre RCTs med relevant data for effektmålet funktionsniveau [24,25]. I studiet af Jena et al. 2019 blev 101 patienter med skizofreni randomiseret 1:1 til behandling med olanzapin eller lurasidon. Efter 6 ugers behandling var der ingen forskel i forbedring af funktionsniveau målt med Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) mellem de to interventioner [24]. Resultaterne er i overensstemmelse med estimatet for den tilsvarende sammenligning fra netværksmetaanalysen af Huhn et al. 2019. I studiet af Schennach et al. 2019 blev 112 patienter med skizofreni randomiseret 1:1 til behandling med ziprasidon eller haloperidol [25]. Ved sidste opfølgningstidspunkt efter 4 ugers behandling var der ingen statistisk signifikant forskel i forbedring af social funktion målt med SOFAS mellem de to interventioner, hvilket indikerer, at der ikke er en klinisk relevant forskel på haloperidol og ziprasidon, hvad angår effektmålet funktionsniveau. Der er ikke identificeret yderligere data for haloperidol.

I meta-analysen af Krause et al. 2018 (patienter med dominerende negative symptomer) er der ikke data for effektmålet funktionsniveau, mens meta-analysen af Zhu et al. 2017 (første-episode patienter) ikke finder nogen signifikante forskelle mellem lægemidlerne. I meta-analysen af Kishimoto et al. 2019 (studier med lang opfølgningstid) fremgår det, at der på tværs af 12 parvise sammenligninger for funktionsniveau var signifikante forskelle til fordel for førstnævnte mellem aripiprazol og quetiapin, mellem cariprazin og risperidon og mellem clozapin og olanzapin. Kun for sammenligning af clozapin og olanzapin var effektforskellen (0,85 SMD [1,5; 0,2] til fordel for clozapin) større end den mindste klinisk relevante forskel, men estimatet er baseret på et enkelt studie med kun 40 patienter.

Fagudvalget vurderer, at:

- Der ikke er klinisk relevante forskelle mellem olanzapin, paliperidon, quetiapin, lurasidon, brexipiprazol, aripiprazol, sertindol, cariprazin, clozapin, zuclopenthixol, perfenazin og amisulprid.
- Lægemidlerne ziprasidon, haloperidol og risperidon giver en mindre forbedring af funktionsniveau end ét eller flere antipsykotika fra ovenstående gruppe.

#### *Livskvalitet (vigtigt)*

Helbredsrelateret livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give information om, i hvilket omfang bivirkningerne ved et givent lægemiddel er til gene for patienten. Data for effektmålet er opgjort som SMD i parvise meta-analyser, hvor positive værdier er et udtryk for en forbedring af livskvalitet for den angivne intervention. Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 0,5 SMD.

Der foreligger ikke en netværksmetaanalyse med indirekte sammenligninger. Dette skyldes, at kun et fåtal af studier har afreporteret data for livskvalitet <sup>5</sup>.

For lægemidlerne aripiprazol, cariprazin, haloperidol, lurasidon, olanzapin, paliperidon, quetiapin og ziprasidon ses der ingen effektforskelle, som overstiger den fastsatte mindste klinisk relevante forskel. Se Figur 7.3 i bilag 7. For de øvrige præparater er der ikke identificeret data.

Heller ikke meta-analysen af Kishimoto et al. 2019 (studier med lang opfølgningstid) identificerede signifikante forskelle mellem de inkluderede interventioner (amisulprid, aripiprazol, cariprazin, clozapin, lurasidon, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol og ziprasidon<sup>6</sup>) for effektmålet livskvalitet.

<sup>5</sup> I Huhn et al. 2019 foretages netværksmetaanalyser ikke, hvis mere end halvdelen af interventionerne ikke er forbundet til  $\geq 2$  øvrige interventioner i netværket (dvs.  $< 50\%$  lukkede loops).

<sup>6</sup> Interventioner, som er præspecificerede jf. protokollen og indgår i Zhu et al. 2019.

I meta-analysen af Krause et al. 2018 (patienter med dominerende negative symptomer) er der ikke data for effektmålet livskvalitet, mens meta-analysen af Zhu et al. 2017 (første-episode patienter) ikke finder nogen signifikante forskelle mellem lægemidlerne.

Ingen af de fire RCTs [22–25] udgivet efter den sidst anvendte søgedato i Huhn et al. 2019 afrapporterer data for effektmålet livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at:

- Der med udgangspunkt i det forhåndenværende datagrundlag ikke er belæg for at skelne mellem interventionerne, hvad angår effektmålet livskvalitet.

#### *Ekstrapyramidale symptomer (vigtigt)*

Ekstrapyramidale symptomer omfatter akatisi (rastløshed, indre uro, manglende evne til at sidde eller stå stille), dystoni, parkinsonisme og dyskinesi. Disse bivirkninger kan blive kroniske, og særligt tardiv dyskinesi og tardiv dystoni kan være invaliderende. Denne type bivirkninger kan være til stor gene for patienten og føre til behandlingsophør og/eller præparatskift. Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevante forskel pr. den absolutte hændelsesrate som 5 % (NNH = 20). Effektmålet vurderes på baggrund af data for anvendelse af antiparkinsonmedicin.

Data for effektmålet er opgjort som RR mellem interventionerne, hvor værdier < 1 er et udtryk for en reduceret risiko for brug af antiparkinsonmedicin. Resultaterne fra netværksmetaanalysen [1] er vedlagt i bilag 7.4 (Tabel 7-4).

På baggrund af en antaget hændelsesrate på 8,33 % ved placebobehandling er estimerne for relativ risiko omregnet til forskelle i absolut risiko. Den estimerede hændelsesrate for anvendelse af antiparkinsonmedicin ved behandling med placebo er afledt fra placeboarmene på tværs af 61 randomiserede forsøg.

	Absolut hændelsesrate (%)	Nedre CI (%)	Øvre CI (%)	NNT/NNH
Clozapin	3,83	1,58	7,33	NNT 22
Sertindol	7,67	5,33	11,75	NNT 150
Placebo*	8,33			reference
Olanzapin	8,5	6,58	10,83	NNH 600
Quetiapin	8,75	6,5	12,33	NNH 240
Aripiprazol	11	7,5	15,17	NNH 37
Amisulprid	12,17	8	17	NNH 26
Brexpiprazol	13,33	6,67	21,92	NNH 20
Paliperidon	13,42	9,75	17,5	NNH 20
Ziprasidon	14,17	10,25	20,5	NNH 17
Risperidon	15	11,67	19,83	NNH 15
Lurasidon	16,17	11,83	20,67	NNH 13
Cariprazin	18,42	9,83	28,08	NNH 10
Perfenazin	22	11	32,67	NNH 7
Zuclopenthixol	25,5	13,33	57,5	NNH 6

Haloperidol	26	22,83	29,17	NNH 6
-------------	----	-------	-------	-------

**Tabel 6-2. Estimer for den absolutte risiko for forekomst af ekstrapyramidale bivirkninger opgjort som mindst én administration af antiparkinsonmedicin.** Data i ovenstående tabel stammer fra [1], men fremgår ikke i artiklen. Data er pr. fagudvalgets forespørgsel fremsendt af meta-analysens forfattere. \*Estimer for NNH og NNT er beregnet med placebo som reference. Estimatet for hændelsesraten ved behandling med placebo er medianen på tværs af placeboarmene i 61 randomiserede studier. Markeringer: lyserød  $\geq$  MKRF, rød:  $\geq 2 \times$  MKRF. Forkortelser: NNH: *numbers needed to harm*; NNT: *numbers needed to treat*. CI: konfidensinterval (øvre og nedre grænse).

For lægemidlerne brexpiprazol, paliperidon, ziprasidon, risperidon, lurasidon, cariprazin, perfenazin, zuclophentixol og haloperidol er hændelsesraten  $\geq 5\%$  højere end placebo (5,0; 5,1; 5,8; 6,7; 7,8; 10,1; 13,7; 17,2 og 17,7 %-point, respektivt). Fagudvalget bemærker, at estimerne for cariprazin, perfenazin og zuclophentixol har meget brede konfidensintervaller og er således forbundet med væsentlig usikkerhed. Ydermere er estimerne for perfenazin og zuclophentixol kun baseret på henholdsvis 101 og 106 patienter.

Der er ikke klinisk relevante forskelle ved sammenligning af placebo versus lægemidlerne: clozapin, sertindol, olanzapin, quetiapin, aripiprazol og amisulprid (Tabel 6-2). Fagudvalget bemærker, at punkttestimerne for clozapin og sertindol er lavere end for placebo, men vurderer, at der ud fra et forsigtighedshensyn bør tages afsæt i placeboestimatet, som er baseret på et væsentligt større datagrundlag.

Ekstrapyramidale symptomer er i meta-analysen af studier med lang opfølgningstid opgjort som tilstedeværelse af parkinsonisme via parvise meta-analyser [21]. Analysen inkluderer kun SGA-præparater (amisulprid, aripiprazol, cariprazin, clozapin, lurasidon, olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon). Der ses ingen forskelle, som er statistisk signifikante samt klinisk relevante.

Fagudvalget vurderer, at data fra de fire RCTs [22–25] udgivet efter den sidst anvendte søgedato i Huhn et al. 2019 ikke har substantielle implikationer, hvad angår resultaterne for effektmålet ekstrapyramidale symptomer.

Fagudvalget vægter det ekstensive datamateriale fra RCTs med kort opfølgningstid, hvor effektmålet er opgjort i overensstemmelse med protokollen og vurderer, at der kan skelnes mellem tre grupper af lægemidler, hvad angår risiko for ekstrapyramidale symptomer.

Fagudvalget vurderer, at:

- Clozapin, sertindol, olanzapin, quetiapin, aripiprazol samt amisulprid er forbundet med den laveste risiko for ekstrapyramidale symptomer, og at der er ikke klinisk relevante forskelle mellem disse.
- Brexpiprazol, paliperidon, ziprasidon, risperidon samt lurasidon er forbundet med større risiko for ekstrapyramidale symptomer end ét eller flere antipsykotika fra ovenstående gruppe.
- Cariprazin, perfenazin, zuclophentixol og haloperidol er forbundet med større risiko for ekstrapyramidale symptomer end ét eller flere antipsykotika fra ovenstående gruppe.

Fagudvalget bemærker, at bivirkningen akathisi ikke fremgår ved den ovenstående opgørelsesmetode for effektmålet ekstrapyramidale symptomer. Der ses dog i Huhn et al. 2019 en rangering af lægemidlerne ift. risiko for akathisi, som tilnærmelsesvist følger ovenstående vurdering. Dog er det nævneværdigt, at lægemidlerne brexpiprazol (NNH = 103), paliperidon (NNH = 77) og risperidon (NNH = 21) giver en overrisiko for akathisi på under 5 % i sammenligning med placebo.

### Vægtøgning (vigtigt)

Metaboliske bivirkninger ved behandling med antipsykotika omfatter primært vægtøgning, lipidforandringer og øget blodsukker. Særligt vægtøgning kan være til stor gene for patienten. For lipid- og blodsukkerniveau er der stor forskel på, hvor hyppigt og konsistent disse effektmål afrapporteres, og ofte er den anvendte opfølgningstid for kort til at registrere væsentlige ændringer. Afrapportering af vægtøgning er hyppigere og mere homogen, men er oftest mest udtalt ved antipsykotisk behandling af behandlingsnaive patienter. Fagudvalget anser en forskel i hændelsesraten (af patienter med en vægtøgning  $\geq 7\%$ ) på 5 % som værende klinisk relevant. Hvis der ikke foreligger data for andel af patienter med en vægtøgning  $\geq 7\%$ , anses en gennemsnitlig vægtøgning på 3 kg som værende klinisk relevant.

Data for effektmålet er jf. protokollen opgjort dels som den gennemsnitlige vægtøgning i kg (Tabel 7-5, i bilag 7.5) samt som andelen af patienter, der oplever en vægtøgning på  $\geq 7\%$  (Tabel 6-3).

Baseret på de kontinuerte data for vægtøgning i Huhn et al. 2019 er der ingen af effektforskellene mellem interventionerne, der overstiger den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 3 kg. Risperidon, paliperidon, clozapin, quetiapin, sertindol og olanzapin giver dog alle signifikant vægtøgning overfor både ziprasidon og placebo. Se resultater fra netværksanalysen i Tabel 7-5, i bilag 7.5.

Der er data for andelen af patienter med en vægtøgning på  $\geq 7\%$  for 11 af de 15 inkluderede antipsykotika (se Tabel 6-3). Hændelsesraten ved behandling med placebo er estimeret til 3,28 %. Estimaterne stammer fra Huhn et al. og repræsenterer den mediane hændelsesrate på tværs af 46 placebokontrollerede studier. Baseret på denne hændelsesrate er der beregnet absolutte risikoestimer for effektmålet.

	Absolut hændelsesrate (%)	Nedre CI (%)	Øvre CI (%)	NNH/NNT
Placebo*	3,28			Reference
Ziprasidon	3,44	2,2	5,84	NNH 610
Cariprazin	3,8	2,16	6,16	NNH 191
Lurasidon	4,03	2,56	5,9	NNH 133
Aripiprazol	6,1	4,1	8,59	NNH 35
Haloperidol	6,62	4,16	9,74	NNH 30
Brexpiprazol	9,21	5,7	13,97	NNH 17
Paliperidon	10	6,69	14	NNH 15
Amisulprid	10,85	4,95	19,05	NNH 13
Risperidon	11,93	9,05	16,23	NNH 12
Quetiapin	14,75	10,46	22	NNH 9
Olanzapin	18,39	14,59	22,49	NNH 7
Clozapin	Effektmålet er ikke afrapporteret som andel patienter med vægtøgning $\geq 7\%$			
Sertindol				
Perfenazin				
Zuclopenthixol				

**Tabel 6-3. Estimer for den absolutte risiko for vægtøgning  $\geq 7\%$ .** Data i ovenstående tabel stammer fra [1], men fremgår ikke i artiklen. Data er pr. fagudvalgets forespørgsel fremsendt af meta-analysens forfattere. Estimer for NNH og NNT er beregnet med placebo som reference. \*Estimatet for hændelsesraten ved behandling med placebo er medianen på tværs af placeboarmene i 46 randomiserede studier. Markeringer: lysrød  $\geq$  MKRF, rød:  $\geq 2 \times$  MKRF. Forkortelser: NNH: *numbers needed to harm*; NNT: *numbers needed to treat*. CI: konfidensinterval (øvre og nedre grænse).

Lægemedlerne brexpiprazol, paliperidon, amisulprid, risperidon, quetiapin og olanzapin er forbundet med en klinisk relevant øget risiko for vægtøgning. I sammenligning med placebo medfører disse lægemidler en overrisiko for vægtøgning på 5,9 %, 6,7 %, 7,6 %, 8,7 %, 11,5 % og 15,1 % respektivt. Der er ikke klinisk relevante forskelle ved sammenligning mellem ziprasidon, cariprazin, lurasidon, aripiprazol og haloperidol (Tabel 6-3).

Der ses tilnærmelsesvis overensstemmelse mellem rangeringen af lægemidler for effektmålet opgjort som kontinuert vægtstigning (Tabel 7-5 i bilag) versus andel af patienter med en vægtstigning  $\geq 7$  %. Dog foreligger der ikke data for fire af lægemidlerne (sertindol, perfenazin, clozapin og zuclopthixol) opgjort som andel af patienter med en vægtstigning  $\geq 7$  %. Perfenazin indgår hverken i den kontinuerte eller dikotomiserede analyse af vægtøgning og er heller ikke inkluderet i analysen af Kishimoto et al. 2019. Fagudvalget har dog kendskab til CATIE-studiet, hvor perfenazin blev testet overfor risperidon, ziprasidon, quetiapin og olanzapin<sup>7</sup>. I perfenazin-armen havde 12 % af patienterne en vægtøgning på  $\geq 7$  % mod 30 % for olanzapin, 16 % for quetiapin, 14 % for risperidon og 7 % for ziprasidon. Fagudvalget bemærker, at rangeringen af de fire sidstnævnte lægemidler følger data fra analysen i Huhn et al. 2019, omend forskellen mellem olanzapin og quetiapin lader til at være mere udtalt ved længere opfølgningstid.

For zuclopthixol foreligger der kun data for den kontinuerte opgørelse, hvor den pr. SUCRA er rangeret imellem amisulprid og brexpiprazol. Tilsvarende er sertindol i den kontinuerte opgørelse rangeret mellem quetiapin og olanzapin. Clozapin er i den kontinuerte opgørelse placeret mellem paliperidon og quetiapin, med en estimeret vægtøgning på 1,89 kg versus placebo mod hhv. 1,49 kg for paliperidon og 1,94 kg for quetiapin sammenlignet med placebo.

I meta-analysen fra Kishimoto et al. 2019 er der ekstraheret kontinuerte data for vægtøgning udelukkende fra studier med en opfølgningstid på  $\geq 6$  måneder. Analysen vedrører kun SGA-præparater, hvoriblandt de præparater, som giver mest vægtøgning, findes. I data fra parvise analyser er der beregnet effektforskelle som SMDs, hvilket ikke tilsvare vejledningens protokol. Alle statistisk signifikante forskelle i analysen af Kishimoto et al. 2019 er dog i overensstemmelse med rangeringen af lægemidler på baggrund af de dikotome data fra analysen af Huhn et al. 2019 (Tabel 6-3).

Fagudvalget vurderer, at data fra de fire RCTs [22–25] udgivet efter den sidst anvendte søgedato i Huhn et al. 2019 ikke har substantielle implikationer, hvad angår resultaterne for effektmålet vægtøgning.

Fagudvalget vægter jf. protokollen effektmålet opgjort dikotomt, dvs. som andel af patienter med en vægtøgning på  $\geq 7$  %. Fagudvalget vurderer, at de lægemidler, hvor der ikke findes dikotomt data, kan rangeres efter deres indplacering pr. den kontinuerte opgørelse (Tabel 6-3).

Fagudvalget vurderer, at:

- Ziprasidon, cariprazin, lurasidon, aripiprazol og haloperidol er forbundet med mindst vægtøgning, og der er ikke klinisk relevante forskelle mellem disse lægemidler.
- Brexpiprazol, paliperidon, amisulprid, risperidon, zuclopthixol og perfenazin er forbundet med klinisk relevant mere vægtøgning end ét eller flere fra ovenstående gruppe af antipsykotika. Den estimerede absolutte hændelsesrate er 5-10 %-point højere end ved placebo.
- Quetiapin, sertindol, clozapin og olanzapin er forbundet med en klinisk relevant mere vægtøgning end ét eller flere af lægemidlerne i begge ovenstående grupper. Den estimerede absolutte hændelsesrate er  $> 10$  %-point højere end ved placebo.

---

<sup>7</sup> Dette data indgår hverken i analysen af Kishimoto et al. 2019 (da perfenazin er et FGA) eller Huhn et al. 2019 (da CATIE-studiets opfølgningstid er længere end de i meta-analysen specificerede inklusionskriterier).

### Antikolinerge bivirkninger (vigtigt)

Mange antipsykotika er forbundet med væsentlig antikolinerg effekt, hvorfor patienterne ofte er generet af én eller flere antikolinerge bivirkninger. Fagudvalget har fastsat, at den mindste klinisk relevante forskel for effektmålet er en absolut forskel i hændelsesraten på 5 %-point svarende til NNH på 20.

Data er opgjort dels som den relative risiko, hvor værdier < 1 er et udtryk for en reduceret risiko for forekomst af antikolinerge bivirkninger (se Tabel 7-6, bilag 7.6) samt som absolutte hændelsesrater ved behandling med hvert af de 15 lægemidler (se Tabel 6-4).

Der ses statistisk signifikante forskelle til fordel for brexipiprazol i den relative opgørelse overfor hhv. haloperidol (RR = 0,48 [0,2; 0,95]), olanzapin (RR = 0,36 [0,15; 0,73]), clozapin (RR = 0,34 [0,11; 0,77]), zuclophenthixol (RR = 0,26 [0,02; 0,95]) samt quetiapin (RR = 0,18 [0,07; 0,37]). Derudover er lurasidon forbundet med signifikant færre antikolinerge bivirkninger end olanzapin (RR = 0,58 [0,33; 0,93]) samt quetiapin (RR = 0,29 [0,16; 0,48]). Quetiapin giver ophav til en signifikant højere forekomst af antikolinerge bivirkninger end alle øvrige lægemidler med undtagelse af clozapin og zuclophenthixol.

Andelen af patienter, som rapporterer mindst én antikolinerg bivirkning ved placebobehandling, er estimeret til 4,86 %. Estimater stammer fra dataekstraktionen i Huhn et al. 2019 og repræsenterer den mediane hændelsesrate for placeboarmene på tværs af 68 studier.

	Absolut hændelsesrate (%)	Nedre CI (%)	Øvre CI (%)	NNT/NNH
Brexipiprazol	3,5	1,51	6,71	NNT 74
Placebo*	4,86			Reference
Lurasidon	5,54	3,3	8,55	NNH 147
Aripiprazol	6,32	4,03	9,23	NNH 69
Risperidon	6,37	5	8,36	NNH 66
Perfenazin	6,41	2,82	12,05	NNH 64
Ziprasidon	6,46	4,66	9,57	NNH 62
Sertindol	6,56	4,08	11,56	NNH 59
Paliperidon	6,9	4,08	10,69	NNH 49
Cariprazin	7,05	4,08	11,13	NNH 46
Haloperidol	7,29	5,54	9,38	NNH 41
Amisulprid	7,43	3,64	12,92	NNH 39
Olanzapin	9,43	7,09	12,05	NNH 22
Clozapin	10,74	6,12	16,86	NNH 17
Zuclophenthixol	13,26	3,94	>100	NNH 12
Quetiapin	18,9	13,75	27,02	NNH 7

**Tabel 6-4. Estimater for den absolutte risiko for forekomst af antikolinerge bivirkninger.** Data i ovenstående tabel stammer fra Huhn et al. 2019 [1], men fremgår ikke i artiklen. Data er pr. fagudvalgets forespørgsel fremsendt af meta-analysens forfattere. Estimater for NNH og NNT er beregnet med placebo som reference. \*Estimatet for hændelsesraten ved behandling med placebo er medianen på tværs af placeboarmene i 61 randomiserede studier. Markeringer: lyserød  $\geq$  MKRF, rød:  $\geq 2 \times$  MKRF. Forkortelser: NNH: *numbers needed to harm*; NNT: *numbers needed to treat*. CI: konfidensinterval (øvre og nedre grænse).

Fagudvalget bemærker, at punkttestimatet for brexipiprazol er lavere end for placebo, men vurderer, at der ud fra et forsigtighedshensyn bør tages afsæt i placeboestimatet, som er baseret på et væsentligt større



datagrundlag. Den absolutte risiko for antikolinerge bivirkninger ved behandling med clozapin, zuclopenthixol og quetiapin overskrider den mindste klinisk relevante forskel overfor placebo (hhv. 5,9, 8,4 og 14,0 %-point). Der er ingen klinisk relevante forskelle ved sammenligning af hændelsesrater for placebo versus lægemidlerne: brexpiprazol, lurasidon, aripiprazol, risperidon, perfenazin, ziprasidon, sertindol, paliperidon, cariprazin, haloperidol, amisulprid samt olanzapin (Tabel 6-4).

Der er ikke ekstraheret data vedr. antikolinerge bivirkninger i de supplerende meta-analyser [19–21]. Fagudvalget vurderer, at det er uplausibelt, at der er væsentlige afgivelser ift. lægemidlernes rangering, hvad angår antikolinerge bivirkninger hos første-episode patienter og patienter med dominerende negative symptomer. Da antikolinerge bivirkninger oftest er hurtigt indsættende, vurderes det, at meta-analysen af RCTs med 6-12 ugers varighed er tilstrækkelig ift. at belyse effektmålet.

Fagudvalget vurderer, at data fra de fire RCTs [22–25] udgivet efter den sidst anvendte søgedato i Huhn et al. 2019 ikke har substantielle implikationer, hvad angår resultaterne for effektmålet antikolinerge bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at:

1. Brexpiprazol, lurasidon, aripiprazol, risperidon, perfenazin, ziprasidon, sertindol, paliperidon, cariprazin, haloperidol, amisulprid samt olanzapin er forbundet med den laveste risiko for antikolinerge bivirkninger, og der er ikke klinisk relevante forskelle mellem disse lægemidler.
2. Clozapin og zuclopenthixol er forbundet med en klinisk relevant større risiko for antikolinerge bivirkninger end ét eller flere fra ovenstående gruppe af antipsykotika.
3. Quetiapin er forbundet med en klinisk relevant større risiko for antikolinerge bivirkninger end samtlige ovenstående lægemidler.

#### *QTc-forlængelse (vigtigt)*

Flere antipsykotika kan give kardiovaskulære bivirkninger såsom ortostatisk hypotension, takykardi og QT/QTc-forlængelse. Forlængelse af QT-intervallet er et udtryk for forlænget ventrikulær repolarisering og er, hvis forlængelsen er udtalt, en risikofaktor for udvikling af alvorlig hjerterytmi såsom 'torsades de pointes', der i værste fald kan medføre pludselig hjertedød. Øget monitorering er nødvendig ved administration af lægemidler forbundet med QTc-forlængelse. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes til en forlængelse af QTc-intervallet på > 10 ms for den øvre grænse for konfidensintervallet.

Data for QTc-forlængelse er ekstraheret fra meta-analysen af Huhn et al. 2019. Her er den absolutte ændring i QTc i millisekunder (ms) estimeret vha. en netværksmetaanalyse. I Tabel 6-5 nedenfor ses den estimerede difference i QTc-forlængelse ved sammenligning med placebo. I Tabel 7-7, bilag 7.7 ses de indbyrdes sammenligninger mellem alle præparaterne.

	QTc-forlængelse (ms)	Nedre CI	Øvre CI
<b>Lurasidon</b>	-2,21	-4,54	0,15
<b>Brexpiprazol</b>	-1,46	-4,71	1,81
<b>Cariprazin</b>	-1,45	-6,20	3,20
<b>Aripiprazol</b>	-0,43	-3,62	2,77
<b>Paliperidon</b>	1,21	-2,89	5,31
<b>Haloperidol</b>	1,69	-0,23	3,64
<b>Quetiapin</b>	3,43	0,94	6,00
<b>Olanzapin</b>	4,29	1,91	6,68

<b>Risperidon</b>	4,77	2,68	6,87
<b>Ziprasidon</b>	<b>9,70</b>	<b>7,43</b>	<b>12,04</b>
<b>Amisulprid</b>	<b>14,10</b>	<b>7,71</b>	<b>20,45</b>
<b>Sertindol</b>	<b>23,90</b>	<b>20,56</b>	<b>27,33</b>

**Tabel 6-5. Estimerer for QTc-forlængelse sammenlignet med placebo.** Data i ovenstående tabel stammer fra Huhn et al. 2019 [1]. CI: konfidensinterval (øvre og nedre grænse). Markeret med fed skrift: præparater, som forårsager klinisk relevant QTc-forlængelse. Den mindste klinisk relevante forskel er 10 ms for den øvre konfidensgrænse. Der foreligger ikke data for perfenazin, zuclopenthixol og clozapin.

Fagudvalget konstaterer, at ziprasidon, amisulprid og sertindol, jf. Huhn et al. 2019, forårsager estimerede QTc-forlængelser på hhv. 9,7 ms, 14,1 ms og 23,9 ms sammenlignet med placebo, samt at den øvre 95 % konfidensgrænse for effektforskellene ved disse tre sammenligninger ligger over 10 ms. Disse forskelle vurderes dermed som værende klinisk relevante. For sertindol ligger hele konfidensintervallet over den fastsatte mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget vurderer, at data fra de fire RCTs [22–25], udgivet efter den sidst anvendte søgedato i Huhn et al. 2019, ikke har substantielle implikationer, hvad angår resultaterne for effektmålet QTc-forlængelse.

Der foreligger ikke data for perfenazin, zuclopenthixol og clozapin.

Fagudvalget vurderer, at:

- Lurasidon, brexiprazol, cariprazin, aripiprazol, paliperidon, haloperidol, quetiapin, olanzapin og risperidon ikke som enkeltstofbehandling forårsager klinisk relevant QTc-forlængelse.
- Ziprasidon, amisulprid og sertindol forårsager QTc-forlængelse, der overskrider grænsen for den mindste klinisk relevante forskel.

### *Sedation (vigtigt)*

De forskellige antipsykotika-receptorbindingsprofiler medfører forskellig grad af sedation. Sedation kan i visse tilfælde være en ønsket effekt, f.eks. hos den akut agiterede patient eller ved søvnbesvær. I vedligeholdelsesbehandlingen er sedation dog generelt en uønsket bivirkning. Fagudvalget har i sin vurdering af data for sedation betragtet en absolut forskel på 5 % (svarende til NNH på 20) som den mindste klinisk relevante forskel (se beskrivelse af protokolafvigelse øverst i afsnit 6.1.3).

Data er opgjort dels som relativ risiko, hvor værdier  $<1$  er et udtryk for en reduceret risiko for forekomst af sedation (se Tabel 7-7, bilag 7.8) samt som absolutte hændelsesrater ved behandling med hvert af de 15 lægemidler (Tabel 6-6, nedenfor).

De absolutte hændelsesrater er beregnet på baggrund af en estimeret hændelsesrate ved behandling med placebo. Andelen af patienter, som rapporterer 'sedation', 'somnolens' eller lign. ved placebobehandling, er estimeret til 3,77 %. Estimatet stammer fra dataekstraktionen i Huhn et al. 2019 og repræsenterer den mediane hændelsesrate for placeboarmene på tværs af 81 studier.

	Absolut hændelsesrate (%)	Nedre CI (%)	Øvre CI (%)	NNT/NNH
Placebo*	3,77			reference
Perfenazin	4,19	2,23	6,38	NNH 241
Cariprazin	4,23	2,64	6	NNH 221
Paliperidon	5,02	3,77	6,34	NNH 80
Sertindol	5,21	3,7	7,81	NNH 70
Aripiprazol	5,51	4,19	6,91	NNH 58
Amisulprid	5,89	3,43	8,42	NNH 47
Brexpiprazol	6,19	3,43	8,98	NNH 41
Lurasidon	6,6	5,21	7,96	NNH 35
Haloperidol	7,25	6,34	8,11	NNH 29
Risperidon	7,66	6,3	9,47	NNH 26
Olanzapin	8,19	7,28	9,06	NNH 23
Ziprasidon	10,98	8,57	14,68	NNH 14
Clozapin	11,4	9,51	12,72	NNH 13
Quetiapin	12,34	9,85	15,92	NNH 12
Zuclopendixol	38,49	17,8	> 100	NNH 3

**Tabel 6-6. Estimer for den absolutte risiko for sedation.** Data i ovenstående tabel stammer fra [1], men fremgår ikke i artiklen. Data er pr. fagudvalgets forespørgsel fremsendt af meta-analysens forfattere. Estimer for NNH er beregnet med placebo som reference. Estimatet for hændelsesraten ved behandling med placebo er medianen på tværs af placeboarmene i 81 randomiserede studier. Markeringer: lyserød  $\geq$  MKRF, rød  $\geq 2 \times$  MKRF. Forkortelser: NNH: *numbers needed to harm*; NNT: *numbers needed to treat*; CI: konfidensinterval (øvre og nedre grænse).

Lægemedlerne ziprasidon, clozapin, quetiapin og zuclopendixol er forbundet med en klinisk relevant øget forekomst af sedation overfor placebo (Tabel 6-6) samt overfor de mindst sederende antipsykotika (Tabel 7-7, bilag 7.8).

Fagudvalget vurderer, at data fra de fire RCTs [22–25] udgivet efter den sidst anvendte søgedato i Huhn et al. 2019 ikke har substantielle implikationer, hvad angår resultaterne for effektmålet sedation.

#### Vurdering af effektmålet sedation

Fagudvalget finder, at der kan skelnes mellem tre grupper af lægemidler, hvad angår bivirkningsmålet sedation.

1. Perfenazin, cariprazin, paliperidon, sertindol, aripiprazol, amisulprid, brexpiprazol, lurasidon, risperidon, haloperidol og olanzapin er forbundet med den laveste forekomst af sedation, og der er ikke klinisk relevante forskelle mellem disse lægemidler.
2. Ziprasidon, quetiapin og clozapin er forbundet med en klinisk relevant øget risiko for sedation overfor ét eller flere af lægemidlerne i begge ovenstående grupper.
3. Zuclopendixol er forbundet med en klinisk relevant øget risiko for sedation i forhold til samtlige ovenstående lægemidler.

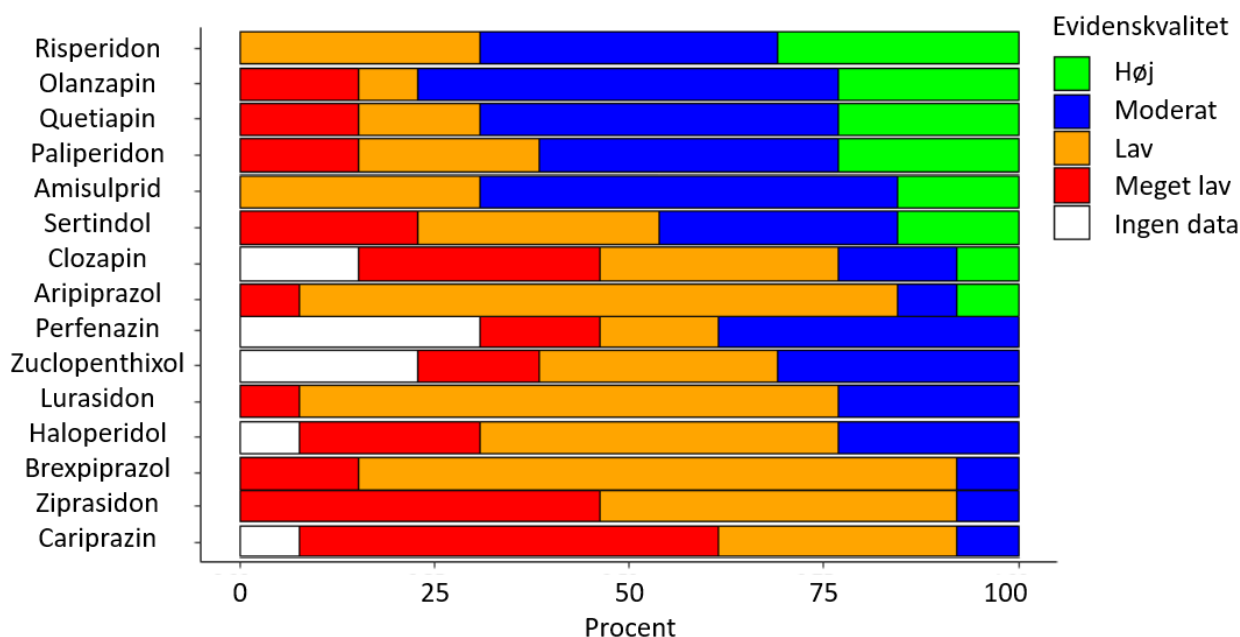
#### 6.1.4 Evidensens kvalitet

Den primære kilde til ovenstående resultatgennemgang er meta-analysen af Huhn et al. 2019. Denne er AMSTAR-vurderet som værende af 'moderat' kvalitet. Den er nedgraderet fra 'høj' kvalitet, da der udelukkende er redegjort for ekskluderede fuldtekstartikler på aggregeret niveau, men meta-analysen lever op til AMSTAR-kravene på øvrige domæner (se bilag 6).

Der er i Huhn et al. 2019 foretaget sensitivitetsanalyser, herunder ved eksklusion af: 1) studier med høj risiko for bias, 2) placebo-kontrollerede studier (modsat studier med en aktiv komparator), 3) studier publiceret før 1990, 4) studier af over 6 ugers varighed, 5) studier, som blev anset for negative (ved sammenligning af et antipsykotikum overfor placebo) og 6) studier, hvori to eller flere antipsykotika blev sammenlignet, men hvor doseringer ikke var tilstrækkeligt ækvivalente (mere end 50 % forskel i dosis mellem arme ved opgørelse af olanzapin-ækvivalente doser). For alle sensitivitetsanalyser konkluderes det, at effektestimater og rangeringen af antipsykotika ikke afviger substantielt fra artiklens hovedanalyse, og at resultaterne dermed er relativt robuste.

Der er foretaget metaregression, hvori estimerne for det primære effektmål (symptomer ved psykose) justeres for en række variabler, herunder: 1) effekt i placebo-gruppe, 2) antal patienter, 3) udgivelsesår, 4) patienternes alder, 5) symptombyrde ved studiestart, 6) andel af mandlige patienter og 7) industri-sponsorerede studier<sup>8</sup>. Det konkluderes, at der ved justering for hver af de undersøgte variabler ikke ses en væsentlig anderledes rangering af lægemidlerne sammenlignet med hovedanalysen.

Der lavet risk of bias vurdering vha. Cochranes risk-of-bias-tool version 1, og der er lavet GRADE-vurderinger for de 13 i artiklen afrapporterede effektmål for alle antipsykotika, sammenlignet med placebo (Figur 2).



**Figur 2. Evidenskvalitet.** Figuren er modificeret fra [1] (bilag), så kun de antipsykotika, der er relevante for den nærværende behandlingsvejledning, vises. Figuren viser den procentvise fordeling af niveauer af evidenskvalitet på tværs af de 13 effektmål afrapporteret i meta-analysen for hvert enkelt præparat ved sammenligning med placebo.

<sup>8</sup> Knap halvdelen af de inkluderede studier i Huhn et al. 2019 var sponsorerede af lægemiddelindustrien.

GRADE-vurderingerne er lavet vha. CINeMA-værktøjet for alle sammenligninger mellem samtlige antipsykotika for det primære effektmål, dvs. den totale score for symptomer ved psykose (meta-analysens bilag<sup>9</sup>). For evidensvurderingerne mellem placebo overfor hvert af de inkluderede antipsykotika fandt Huhn et al. 2019, at evidensens kvalitet bag 75 % af sammenligningerne var lav eller meget lav. Ved de indbyrdes sammenligninger mellem antipsykotika var den bagvedliggende evidens i 92 % af tilfældene af lav eller meget lav kvalitet. Hyppige årsager til nedgradering af evidenskvaliteten var *imprecision*, *indirectness* og *heterogeneity*.

Fagudvalget bemærker, at de 15 i behandlingsvejledningen inkluderede antipsykotika generelt rangerer blandt de bedre undersøgte præparater (ud af de 32 antipsykotika, som blev inkluderet i analysen af Huhn et al. 2019). De resterende 17 interventioner er således overordnet mindre undersøgt og udgør en mindre andel i netværket. De ti mest undersøgte interventioner pr. antal patienter er i prioritet rækkefølge: olanzapin, haloperidol, risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, chlorpromazin, iloperidon, paliperidon og lurasidon. Der er således kun to af de ti mest undersøgte præparater, som ikke indgår i nærværende behandlingsvejledning (chlorpromazin og iloperidon). Fagudvalget gør opmærksom på, at dette kan resultere i, at der i resultat gennemgangen anvendes indirekte effektestimater, som er baseret på en fælles komparator, der ikke indgår i behandlingsvejledningen. Inferensen fra disse interventioner vurderes dog som begrænset qua deres andel i netværket. Denne problemstilling gør sig også gældende, om end i mindre omfang, for spørgsmål 2, 3 og 4.

Den samlede evidenskvalitet for resultaterne for klinisk spørgsmål 1 vurderes som lav.

### 6.1.5 Andre overvejelser

#### *Præparatskift*

Fagudvalget bemærker, at præparatskift grundet dosisafhængige bivirkninger eller manglende effekt som udgangspunkt ikke bør foretages, før der er forsøgt dosisjustering af det initialt administrerede præparat. Herunder sikring af sufficient adhærens med evt. måling af plasmakoncentration, hvis manglende effekt konstateres. Se i øvrigt afsnit 6.5 vedr. præparatskift.

#### *Tilgængelighed af præparater*

Fagudvalget har i anbefalingerne taget hensyn til, at perfenazin er afregistreret i Danmark i tabletform og kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Præparatet er forsat registreret som depotinjektion.

#### *Debuterende patienter*

Der var ikke klinisk relevante forskelle mellem præparaterne specifikt for undergruppen af debuterende patienter. Aripiprazol rangerer lavt for alle undersøgte bivirkningsmål, og fagudvalget vurderer derfor, at det er et hensigtsmæssigt 1.valg til patienter med debuterende skizofreni. Herudover vurderer fagudvalget, at det for debuterende patienter kan være en mulig fordel at opstarte oral behandling med et præparat, der også findes som depotinjektionsformulering. Blandt 1.valgspræparaterne (se afsnit 6.1.6) findes aripiprazol, paliperidon og risperidon som depotinjektionspræparater.

---

<sup>9</sup> Bilaget til Huhn et al. 2019 kan tilgås [her](#). Evidensens kvalitet og årsager til nedgradering af evidenskvaliteten for samtlige sammenligninger mellem præparaterne er præsenteret på side 243-268.

### *Patientpræferencer vedr. valg af præparat*

Der er ikke søgt systematisk efter litteratur vedr. patientværdier og præferencer. Fagudvalget bemærker, at der kan være væsentlige individuelle forskelle i patienters tolerabilitet overfor forskellige bivirkninger samt patientens præferencer ift. afvejning af symptomer og forskellige bivirkninger. Nogle patienter vil hellere leve med en vis grad af psykosesyntomer fremfor at opleve bivirkninger og vice versa. For nogle patienter vil f.eks. risikoen for vægtøgning eller seksuelle forstyrrelser have afgørende betydning for valg af præparat, mens det for andre vil have mindre betydning. Fagudvalget bemærker, at patienten i videst muligt omfang bør inddrages i valget af antipsykotisk præparat. Det følger heraf, at patienten informeres grundigst muligt om fordele og ulemper ved de forskellige præparater.

En række velkendte bivirkninger ved behandling med antipsykotika er ikke medtaget i vejledningen, bl.a. i forventning om et svagt datagrundlag, og fordi de nærværende effekt- og bivirkningsmål er udtryk for en prioritering. Derfor er det ikke desto mindre væsentligt, at patienter informeres grundigt om præparaternes mulige bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er medtaget i vejledningen. Særligt forskelle mellem præparaternes bivirkningsprofiler bør tydeliggøres i forbindelse med valget af antipsykotikum, og patientens præferencer bør i videst muligt omfang inddrages. Se desuden Tabel 2-3 samt afsnit 6.1.6 og 6.5.1.

### 6.1.6 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget har i overensstemmelse med Medicinrådets metoder prædefineret dikotome beslutningsgrænser relateret til de absolutte effektforskelle (de fastsatte mindste klinisk relevante forskelle). Når man sammenligner 15 antipsykotika, er der dog ofte kun små forskelle mellem de ringest rangerede lægemidler, som lige nøjagtigt *ikke overskrider* MKRF, overfor de bedst rangerede lægemidler, som *akkurat overskrider* MKRF. F.eks. ses der vægtøgning  $\geq 7\%$  hos 6,62% [4,16; 9,74] af patienterne for haloperidol mod 9,21% for brexpiprazol [5,7; 13,97]. Hverken konfidensintervallerne eller punkttestimaterne tilsiger altså, at der er signifikant eller klinisk relevant forskel ( $\geq 5\%$ ) på de to præparater, hvad angår vægtøgning. I disse tilfælde har fagudvalget lagt vægt på, at punkttestimatet for haloperidol tilsiger, at dette præparat *ikke* er klinisk relevant ringere end placebo eller det bedst rangerede præparat (ziprasidon), mens punkttestimatet for brexpiprazol omvendt tilsiger, at det *er* klinisk relevant ringere end både placebo og ziprasidon.

Fagudvalget er bevidst om, at denne tilgang ikke inddrager usikkerheden omkring punkttestimaterne, men vurderer, at det er den mest hensigtsmæssige og operationaliserbare fremgangsmåde. Desuden ville en tilsvarende tilgang, hvor der tages afsæt i konfidensintervallerne, resultere i ganske få klinisk relevante forskelle for f.eks. samtlige bivirkningsmål, hvilket er i uoverensstemmelse med klinisk erfaring, som tilsiger, at der er væsentlige forskelle på, hvilke bivirkninger der er forbundet med de forskellige præparater.

Fagudvalget vurderer, at der fraset clozapin, som har større klinisk effekt, ikke er klinisk betydende forskelle mellem de øvrige antipsykotika på effektmålet symptomer ved psykose, som er det eneste kritiske effektmål. Det samme gælder for resultaterne vedr. negative symptomer.

Der er kun afrapporteret data for effektmålet livskvalitet i ganske få studier, og der er ingen klinisk betydende forskelle på de præparater, hvor der findes data. For effektmålet funktionsniveau er der klinisk relevante forskelle mellem visse præparater. Risperidon og ziprasidon havde en ringere effekt på funktionsniveau end flere af de øvrige præparater. Der er dog generelt dårlig overensstemmelse mellem præparaternes SUCRA-rangering for funktionsniveau og effekten på psykosesyntomer. Ligesom for effektmålet livskvalitet er det kun en meget lille andel af studierne, som afrapporterer data for

funktionsniveau<sup>10</sup>, og der findes ikke data for flere af lægemidlerne. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at resultaterne for funktionsniveau ikke bør være udslagsgivende i den samlede anbefaling.

Modsat resultaterne for præparaternes terapeutiske effekt er der en række klinisk betydende forskelle på bivirkningsprofilerne for de forskellige antipsykotika. Bivirkninger til behandling med antipsykotika kan sjældent helt undgås. Fagudvalget vurderer, at patienter generelt vil foretrække et præparat med bivirkninger, som oftest er forbigående og/eller kan håndteres ved skift af præparat, fremfor et præparat med større risiko for langtidsbivirkninger. Fagudvalget har vægtet ekstrapyramidale symptomer højt, da disse er stærkt generende for patienten. Det gælder især tardiv dyskinesi (sent indsættende ufrivillige bevægelser), som kan være irreversibelt. Herudover har fagudvalget vægtet vægtøgning højt, da det både er til gene for patienten og medfører øget risiko for diabetes og hjerte-kar-sygdom og deraf for tidlig død.

I Tabel 6-7 er der opstillet et overblik over, hvordan fagudvalget har rangeret lægemidlerne på de fem bivirkningsmål (ekstrapyramidale symptomer, vægtøgning, antikolinerge bivirkninger, QTc-forlængelse samt sedation).

	Absolutte hændelsesrater (%)				Gns. ændring (ms)
	Ekstrapyramidale symptomer	Vægtøgning ≥ 7%	Sedation	Antikolinerge bivirkninger	QTc
Amisulprid	12,2	10,9	5,9	7,4	+ (14,1)
Aripiprazol	11	6,1	5,5	6,3	-0,4
Brexpiprazol	13,3	9,2	6,2	3,5	-1,5
Cariprazin	18,4	3,8	4,2	7,1	-1,5
Clozapin	3,8	1*	11,4	10,7	**
Haloperidol	26	6,6	7,3	7,3	1,7
Lurasidon	16,2	4	6,6	5,5	-2,2
Olanzapin	8,5	18,4	8,2	9,4	4,3
Paliperidon	13,4	10	5	6,9	1,2
Perfenazin	22	2*	4,2	6,4	**
Placebo <sup>§</sup>	8,3	3,3	3,8	4,9	Reference
Quetiapin	8,8	14,8	12,3	18,9	3,4
Risperidon	15	11,9	7,7	6,4	4,8
Sertindol	7,7	3*	5,2	6,6	++ (23,9)
Ziprasidon	14,2	3,4	11	6,5	+ (9,7)
Zuclophenthixol	25,5	4*	38,5	13,3	**

<sup>10</sup> Kun 16 studier (svarende til 4 %) af de 402 inkluderede RCTs har afrapporteret data for effektmålet funktionsniveau.

**Tabel 6-7. Resultater for de fem bivirkningsmål.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1]. Kun punkttestimatet er vist og afrundet til én decimal, se tabeller i resultatgennemgangen for tilhørende konfidensintervaller. + præparaterne giver klinisk betydende QTc-forlængelse ift. placebo. ++ hele estimatets konfidensinterval ligger over MKRF. Markeringer: lyserød  $\geq$  MKRF, rød  $\geq 2 \times$  MKRF. § Estimerterne for placebo repræsenterer den mediane hændelsesrate på tværs af placebokontrollerede studier.

\* Der foreligger ikke data for den dikotome opgørelse af vægtøgning  $\geq 7\%$ , men præparaternes rangering pr. den kontinuerte opgørelse er, som følger: 1\*) clozapin giver en estimeret gennemsnitlig vægtøgning på 1,89 kg og er rangeret mellem paliperidon (1,49 kg) og quetiapin (1,94 kg), 2\*) der er ikke kontinuerte data for perfenazin i Huhn et al. 2019, men i CATIE-studiet lå den absolutte hændelsesrate for vægtøgning  $> 7\%$  for perfenazin på 12%. I samme studie var det tilsvarende resultat for risperidon og ziprasidon på henholdsvis 14% og 7% [2]. 3\*) sertindol giver en estimeret gennemsnitlig vægtøgning på 2,47 kg og er rangeret mellem quetiapin (1,94 kg) og olanzapin (2,78 kg). 4\*) zuclopenthixol giver en estimeret gennemsnitlig vægtøgning på 0,53 kg og er rangeret mellem amisulprid (0,84 kg) og risperidon (1,44 kg).

\*\* Der er ikke fundet data for QTc-forlængelse for disse præparater.

Fagudvalget bemærker, at der i resultaterne særligt for antikolinerge bivirkninger og sedation er lægemidler, som mod forventning *ikke* klarer sig klinisk betydende ringere end de øvrige præparater. F.eks. er det fagudvalgets kliniske erfaring, at olanzapin ofte giver væsentlig sedation. Tilsvarende er det fagudvalgets erfaring, at clozapin og olanzapin er blandt de præparater, der hyppigst udløser antikolinerge bivirkninger, hvilket er i overensstemmelse med kategorisering af lægemidler med antikolinerg belastning fra Institut for Rationel Farmakoterapi. Disse uoverensstemmelser kan skyldes metodologiske forskelle, den fastsatte tærskelværdi (5%), mindre forskelle i populationerne i den underliggende evidens, samt at bivirkningsmålene i de underliggende kliniske studier afrapporteres dikotomt – altså uden hensyntagen til sværhedsgraden af den pågældende bivirkning. Fagudvalget finder dog, at de pågældende lægemidler (olanzapin, clozapin og perfenazin) også af andre årsager bør fravælges som 1. og 2. valgspræparater.

### Samlet vurdering

Med undtagelse af aripiprazol er alle lægemidlerne klinisk betydende ringere (forskel  $> 5\%$ ) end mindst ét af øvrige antipsykotika for mindst et bivirkningsmål. Fagudvalget bemærker, at aripiprazol jf. SUCRA-estimerterne er rangeret middelmådigt, både hvad angår vægtøgning samt ekstrapyramidale symptomer, og at aripiprazol er det præparat, som gennemsnitligt er givet i den næstlaveste dosis, når der ses på olanzapin-ækvivalente doser for samtlige lægemidler [1] (se Tabel 5-2, i bilag).

Da forskellen imellem flere af de enkelte lægemidler ofte er under den mindste klinisk relevante forskel (f.eks. aripiprazol vs. paliperidon for EPS eller aripiprazol vs. brexpiprazol for vægtøgning), har fagudvalget diskuteret, hvordan man mest hensigtsmæssigt kan foretage opdelingen, så de antipsykotika, som reelt er mest bivirkningstunge, bortsorteres fra gruppen af mulige 1. valgspræparater.

Fagudvalget vurderer, at et antipsykotikum ikke bør anbefales som muligt førstevalg, hvis det enten: 1) for flere end to bivirkningsmål er klinisk betydende ringere end de øvrige præparater, eller 2) for et eller flere bivirkningsmål er væsentligt ringere ( $2 \times$  MKRF) end de øvrige præparater. Denne tilgang er konservativ og sikrer, at de lægemidler, der anbefales som 1. valgspræparater, reelt giver bivirkninger mindre hyppigt end de præparater, der anbefales som 3. valgspræparater. Fagudvalget finder, at cariprazin i tillæg til førstevalgspræparaterne (amisulprid, aripiprazol, brexpiprazol, lurasidon, paliperidon og risperidon) kan anvendes ved andet behandlingsforsøg, f.eks. til patienter med dominerende negative symptomer, som ikke responderer tilstrækkeligt på førstevalgspræparatet. Dels fordi det absolutte risiko-estimat for EPS ved cariprazin-behandling kun er 10,1% højere end for placebo (dvs. marginalt over  $2 \times$  MKRF), og fordi præparatet i øvrigt rangerer lavt på de øvrige bivirkningsmål.



Endeligt vurderer fagudvalget, at præparaterne: clozapin, olanzapin, quetiapin og ziprasidon, haloperidol, perfenazin, sertindol og zuclophentixol tidligst bør anvendes ved tredje behandlingsforsøg, da disse generelt er forbundet med større risiko for bivirkninger.

## 6.2 Klinisk spørgsmål 2 - Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotisk depotinjektionsbehandling versus tilsvarende peroral behandling for patientgruppen som helhed og/eller hos en subgruppe af patienter?

Omkostninger til behandling med depotinjektionspræparater (herefter benævnt 'LAIs' [long-acting injectables]) er generelt større end for oral behandling, da lægemiddelomkostningerne er højere (ca. 2.500-3.000 kr. mere pr. måned end oral behandling). Hertil kommer både sundhedspersonale og patienttid til administration af lægemidlet. Derfor har RADS tidligere anbefalet behandling med LAIs til patienter med udtalte problemer med adhærens til den orale behandling. Der er siden kommer flere studier, som tyder på, at andre patienter også kan have gavn af LAIs. Derfor er det relevant at undersøge, om der er klinisk betydende forskelle mellem LAIs og oral behandling. Herunder om der subgrupper af patienter, som synes at have mere gavn af behandlingen med LAIs end andre.

### 6.2.1 Identificeret litteratur

Der blev identificeret seks nyere systematiske oversigtsartikler/metaanalyser af RCTs og/eller kohorte studier. Alle meta-analyserne er som udgangspunkt relevante, da de hver især bidrager til belysning af forskellige populationer og effektmål. Kohortestudier er særligt relevante for resultatgennemgangen vedr. det kritiske effektmål relaps, idet RCTs typisk er af for kort varighed til at belyse dette effektmål.

Dato for den seneste litteratursøgning i de systematiske oversigtsartikler spænder fra april 2015 [29] til marts 2018 [30]. Der blev derfor udført en systematisk søgning efter RCTs og kohortestudier publiceret fra 2015 og frem, hvilket resulterede i fund af fire nyere studier (Tabel 6-8). Krydstjek af søgeresultaterne med referencer indsendt af firmaerne bidrog ikke med yderligere studier.

Se bilag 1-3 for yderligere detaljer om litteratursøgning- og udvælgelse.

### 6.2.2 Studie- og populationskarakteristika

Tabel 6-8 viser en oversigt over de inkluderede metaanalyser og primære studier. Metaanalyserne inkluderer som udgangspunkt en bred population af debuterende og tidligere behandlede patienter og forskellige årsager til, at behandling med et LAI blev iværksat (manglende effekt eller ringe adhærens til oral behandling mv). Enkelte undersøgelser omfatter selvstændige resultater for debuterende patienter og/eller incidente brugere. De fleste undersøgelser sammenligner et eller flere relevante LAIs med forskellige SGAs. Enkelte medtager også FGAs. Opfølgningstiden spænder fra 12 uger (RCTs) til 14 år (registerstudier). De nævnte karakteristikas indflydelse på resultaterne vil blive kommenteret under gennemgangen af de enkelte effektmål, hvor det er relevant.

Meta-analyser					
Reference / søgedato	Studiedesign for inkluderede	Interventioner	Komparatorer	Effekt/bivirkningsmål	AMSTAR-vurdering
Park et al. 2018 [29] 16-04-2015	17 RCTs og 13 kohortestudier Opfølgningstid: RCT optil 2 år, kohorte optil 5 år	<b>LAI:</b> Aripiprazol Olanzapin Risperidon	<b>Oral:</b> Aripiprazol Olanzapin Quetiapin Risperidon Andre SGA	PANNS Relaps Behandlingsophør Livskvalitet EPS	<i>Very low</i>
Olagunju et al. 2019 [30] / 03-2018	26 RCTs, heraf 10 af LAI vs. oral SGA. Opfølgningstid 12-104 uger	<b>LAI:</b> Aripiprazol Olanzapin Paliperidon Risperidon	<b>Oral:</b> Forskellige SGA	Psykosocial funktion (funktionsniveau)	<i>Very low</i>
Kishimoto et al. 2018 [31] 03-12-2016	42 Kohortestudier min. 24 ugers varighed LAI vs. oral	<b>LAI:</b> FGA og SGA	<b>Oral:</b> Forskellige FGA og SGA	Hospitaliseringsrate (Relaps)	<i>Low</i>
Misawa et al. 2016 [32] 06-2015	16 RCTs, heraf 11 med SGA	<b>LAI:</b> Aripiprazol Olanzapin Paliperidon Risperidon	<b>Oral:</b> Samme antipsykotikum	EPS Vægtøgning Sedation QTc	<i>Low</i>
Kishi et al. 2016 [33] 07-05-2016	5 RCTs af patienter med debuterende skizofreni	<b>LAI:</b> Risperidon	<b>Oral:</b> Forskellige SGA	PANSS Relaps EPS Vægtøgning	<i>Low</i>
Primære studier					
Reference / søgedato	Studiedesign	Interventioner	Komparatorer	Effekt/bivirkningsmål	
Bozzatello et al. 2018 [34]	RCT (ublandet) med 72 patienter tidligere behandlet med antipsykotikum uden succes. Opfølgningstid 6 mdr.	LAI paliperidon 50-150 mg	Oral paliperidon 6-12 mg	PSP (funktionsniveau) <i>Tilfredshed</i>	
Malla et al. 2016 [35]	RCT med 85 nyligt diagnosticerede patienter (gennemsnitlig sygdomsvarighed 9 mdr), herunder også behandlingsnaive. 2 års opfølgning.	LAI risperidon	Orale SGAs Olanzapin (n=10) Quetiapin (n=2) Risperidon (n=20) Andre (n=3)	PANSS Relaps	
Pietrini et al. 2016 [36]	Prospektiv kohorte 40 patienter i remission ved baseline. Opfølgningstid 6 mdr.	LAI Olanzapin el. paliperidon	Oral olanzapin el. paliperidon	PANSS Livskvalitet	
Pilon et al. 2019 [37]	Retrospektiv kohorte (register), herunder unge voksne.	LAI paliperidon	Oral antipsykotika	Genindlæggelser	
Taipale et al. 2018 [38]	Kohortestudie (register) Incidente brugere median 10,1 år prævalente brugere median 14,1 år	LAI SGA	Oral SGA	Genindlæggelser	
Tiihonen et al. 2017 [39]	Kohortestudie (register) med udgangspunkt i en svensk database. Den gennemsnitlige opfølgningstid er 6,9 år.	LAI SGA (m.fl.)	Oral SGA (m.fl.)	Genindlæggelse	

**Tabel 6-8. Referencer anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.** Se oversigt over ekskluderede referencer i bilag 4.2. Detaljer vedr. de viste AMSTAR-vurderinger fremgår af bilag 6.

### 6.2.3 Resultater pr. effektmål

#### *Symptomer ved psykose (kritisk)*

To meta-analyser, et RCT og et kohortestudie belyser effektmålet og finder generelt ingen forskel mellem LAI og oral behandling med forskellige SGAs.

Meta-analysen af Park et al. 2018 fandt på baggrund af 9 RCTs ikke signifikante forskelle i PANSS total mellem LAIs og oral behandling med SGAs. Heller ikke når studierne blev opdelt i over og under 1 års varighed (opfølgningstid op til 2 år) [29].

En meta-analyse, der alene inkluderede RCTs med debuterede patienter, fandt heller ingen forskel i PANSS mellem LAIs og oral behandling med forskellige SGAs [33].

I et RCT med 85 nyligt diagnosticerede patienter (både behandlingsnaive og ikke-behandlingsnaive) var der ikke signifikant forskel i PANSS total eller negative symptomer efter 2 års behandling med hhv. LAI risperidon og oral behandling (primært risperidon og olanzapin). I stabiliseringsfasen (fra baseline og 18 uger frem) medførte LAI signifikant bedring af negative symptomer, hvorimod oral behandling signifikant reducerede de negative symptomer i vedligeholdelsesfasen (fra uge 18 til uge 104) [35].

I et nyere kohortestudie, hvor 20 patienter som havde opnået remission på oral olanzapin eller paliperidon blev skiftet til LAI, fandt man en signifikant reduktion i psykosesyntomerne ift. baseline på ca. 23 %. Til sammenligning var der en ikke-statistisk signifikant reduktion i den matchede kontrolgruppe på kun 6 % [36]. Der er dog tale om et meget lille datagrundlag.

Fagudvalget vurderer, at:

- Der ikke er evidens for, at LAI har bedre effekt på psykosesyntomerne end tilsvarende oral behandling med SGA. Heller ikke hos debuterende patienter.

#### *Relaps (vigtigt)*

Tre metaanalyser, et RCT og to kohortestudier belyser effektmålet relaps. Herunder psykiatriske genindlæggelser. Studierne finder generelt en statistisk signifikant bedre effekt af LAI end af oral behandling, men forskellen er ikke klinisk relevant. Resultater for debuterende patienter er heterogene.

Metaanalysen af Park et al. 2018 fandt på baggrund af seks RCTs, at LAI resulterede i en signifikant lavere risiko for relaps end oral behandling (RR 0,85 [0,74; 0,99]). Den absolutte forskel (3,2 %) var dog ikke klinisk relevant (fagudvalget har defineret 10 % som mindste klinisk relevante forskel). Der er stor risiko for bias pga. manglende blinding [29]. Forskellen var kun signifikant i studier af mere end 1 års varighed. Hospitaliseringsrate var rapporteret i tre RCTs, men var ikke signifikant forskellige mellem LAI og oral behandling (moderat evidenskvalitet pga. bredt konfidensinterval) [29].

I en metaanalyse, hvor man alene inkluderede RCT med nylig debuterede patienter, var der ikke signifikant forskel i relaps i den samlede analyse, men resultaterne fra de enkelte studier var heterogene [33].

Meta-analysen af Kishimoto et al. 2018 inkluderede 15 kohortestudier (både prospektive og retrospektive) i metaanalysen af effektmålet hospitaliseringsrate. Den relative effekt var samlet set til fordel for LAI (RR 0,85 [0,78; 0,93]), men den absolutte forskel er ikke opgjort, hvorfor det er uvist, om forskellen også er klinisk relevant. Der indgår både FGA og SGA i analysen, og ingen af studierne sammenligner LAI og oral behandling med samme antipsykotikum. Analysen er i høj grad baseret på retrospektive studier, og der er ikke forsøgt at justere for confounding [31].

I et lille ublindt RCT, hvor man sammenlignede effekten af LAI risperidon med oral behandling med SGA (primært risperidon og olanzapin), blev der observeret relaps (defineret iht. Csernansky) hos hhv. 11 patienter (26 %) i LAI-gruppen og 5 patienter (14 %) i den orale gruppe. Sandsynligheden for relaps var således mod forventning større i LAI-gruppen, men forskellen var ikke signifikant [35].

I et stort svensk registerstudie fra 2017, hvor der indgik både SGAs og FGAs, fandt man en relativ risikoreduktion på 22 % i antallet af psykiatriske genindlæggelser af LAI sammenlignet med oral behandling (HR 0,78 [0,72; 0,84]). I den nydiagnosticerede gruppe var den relative risikoreduktion 32 % (HR 0,68 [0,53; 0,86]). Forfatterne konkluderer, at den relative forskel korresponderer til en betydelig absolut forskel, fordi en stor del (44 %) af patienterne blev genindlagt.

Ved sammenligning af hhv. oral og LAI med ingen behandling var risikoen for psykiatrisk genindlæggelse lavest for paliperidon LAI, zucloperthixol LAI, clozapin, perfenazin LAI og olanzapin LAI.

Den angivne incidens af genindlæggelser er dog højere ved behandling med LAI end den tilsvarende orale behandling, hvilket formentlig må tilskrives, at disse ikke tager højde for individuelle forskelle mellem patienterne, som regressionsanalyserne gør (within-individual analyser).

Direkte sammenligning mellem LAI og det mest anvendte antipsykotikum, olanzapin, blev rapporteret for det bredere effektmål behandlingsvigt defineret som psykiatrisk genindlæggelse, selvmordsforsøg, ophør eller skift af antipsykotisk medicin eller død. Her fandt forfatterne, at clozapin (HR 0,58) og alle LAI (HRs 0,65-0,80) var forbundet med lavere risiko for genindlæggelse end oral olanzapin.

I et retrospektivt registerstudie, hvor fokus var yngre voksne i alderen 18-35 år, fandt man også en relativ risikoreduktion i genindlæggelser for LAI (paliperidon) vs. oral behandling (ikke nærmere specificeret). Den absolutte forskel i antal genindlæggelser uanset årsag inden for 90 dage var 3,2 % (21 vs. 24,2 %). Ser man kun på de skizofrenirelaterede genindlæggelser var forskellen noget mindre, nemlig 0,8 % (19,6 vs. 20,4 %). I den fulde population (dvs. også dem over 35 år) var de tilsvarende tal for genindlægger uanset årsag 3,3 % (23,7 vs. 27,6 %) og skizofrenirelaterede genindlæggelser 0,3 % (21,3 og 21,6 %) [37].

I et nyere finsk registerstudie, som inkluderer data med op til 20 års opfølgning, har man opgjort risikoen for psykiatriske genindlæggelser for både incidente (n = 6.971) og prævalente brugere (n = 36.631).

Risikoen ved brug af SGA LAI hos incidente brugere var HR 0,45 [0,39; 0,52] og ved oral SGA HR 0,57 [0,53; 0,61]. I den prævalente gruppe var forskellen mindre udtalt (HRs fra 0,57 til 0,65). Det er uvist, om de relative forskelle er klinisk relevante.

Analysen for de enkelte antipsykotika fandt signifikant færre psykiatriske genindlæggelser ved behandling med LAI olanzapin og risperidon ift. oral behandling med samme lægemiddel. Fagudvalget vurderer, at den absolutte forskel var klinisk relevant for prævalente brugere (7 tilfælde for risperidon og 19 tilfælde for olanzapin).

Der var ikke signifikant forskel mellem LAI og oral behandling med aripiprazol (ikke forskel i dosis). Data for paliperidon oral behandling er ikke opgjort, da der var for få brugere (se Tabel 6-9) [38].

Antipsykotikum	HR [CI]	Forskel i incidensrate pr. 100 personår	
		Incidente brugere	Prævalente brugere
Aripiprazol	0,94 [0,75; 1,18]	42 vs. 24	47 vs. 30
Olanzapin	<b>0,83 [0,7; 0,98]</b>	23 vs. 23	45 vs. 26
Paliperidon	Ikke angivet	20 vs. ikke angivet	32 vs. ikke angivet
Risperidon	<b>0,79 [0,74; 0,83]</b>	22 vs. 19	31 vs. 24

**Tabel 6-9: Risiko for psykiatriske genindlæggelser ved LAI vs. oral behandling (prævalente brugere) [38].** CI: konfidensinterval.

Evidensen er som udgangspunkt af lav kvalitet, da der er tale om observationelle data. Analyserne blev justeret for relevante confoundere (bl.a. køn, alder, sygdomslængde, tidligere indlæggelser, relevant komorbiditet, komedicinering med andre psykofarmaka, nonadhærens mv). Det er et omfattende patientmateriale, hvilket resulterer i stor præcision i effektestimaterne, og der er derfor ikke fundet anledning til at nedgradere yderligere [38].

Fagudvalget vurderer, at:

- Der er nogen evidens (lav evidenskvalitet) for, at LAIs nedsætter den relative risiko for relaps og psykiatriske genindlæggelser i sammenligning med tilsvarende peroral behandling, men størrelsen af den absolutte effektforskel er meget usikker, og forskellen er ikke klinisk relevant.

#### *Funktionsniveau (vigtigt)*

Én meta-analyse og ét RCT belyser effektmålet.

Meta-analysen af Olagunju et al. 2019 inkluderer 10 RCTs, hvor LAIs er sammenlignet med oral behandling med enten samme eller et andet SGA. Metaanalysen finder en signifikant men ikke klinisk relevant bedre effekt af LAI (SMD 0,16 [0,01; 0,31]), hvilket er baseret på tre studier, som finder bedre effekt, og syv studier, hvor der ikke ses en forskel. Tiltroen til effektestimateret er lavt grundet høj inkonsistens  $I^2=79\%$ . Ser man alene på de tre studier, hvor LAI og oral behandling er givet som samme antipsykotikum, er der ingen forskel [30].

I et ublindt RCT med 72 patienter, hvor funktionsniveau er målt med redskabet Personal and Social Performance (PSP) var der ikke signifikant forskel efter 6 mdr. mellem LAI og oral behandling med paliperidon. Patienterne havde tidligere været behandlet med et oralt antipsykotikum uden succes. Funktionsniveauet steg i begge grupper ift. baseline med 12,4 point for LAI og 15,0 point for oral behandling [34].

Fagudvalget vurderer, at:

- Der ikke er evidens for, at behandling med LAIs medfører bedre funktionsniveau end oral behandling.

#### *Livskvalitet (vigtigt)*

Én meta-analyse og ét kohortestudie belyser effektmålet.

Meta-analysen af Park et al. 2016 fandt to RCTs med 2 års behandlingstid, som afrapporterer resultater vedr. livskvalitet. Data blev ikke syntetiseret, da studierne havde anvendt forskellige redskaber til at måle livskvalitet. For begge studier sås en signifikant forbedring fra baseline for både patienterne i LAI og oral behandling [29].

I kohortestudiet af Pietrini et al. 2016, hvor patienter, som var i remission på oral behandling, blev skiftet til LAI med samme lægemiddel, blev der observeret en signifikant forbedring i livskvalitet målt med SF-36, men effektstørrelsen var generelt ikke klinisk relevant (3-4 point forbedring i såvel generelt helbred og forskellige subdomæner). I en matchende kontrolgruppe sås til gengæld en lille men signifikant forværring i subdomænerne social funktion og emotionel rolle på ca. 3 point [36].

Fagudvalget vurderer, at:

- Der ikke er evidens for, at behandling med LAI medfører bedre livskvalitet end oral behandling.

### *Bivirkninger (vigtigt)*

Forekomsten af bivirkninger er fortrinsvis afhængig af det valgte antipsykotiske stof, og i mindre grad af om lægemidlet bliver administreret som depotinjektion eller oral behandling. En metaanalyse belyser bivirkningerne ved LAI overfor samme antipsykotikum givet som oral behandling.

*Ekstrapyramidale symptomer:* Metaanalysen af Misawa et al. 2016 inkluderede 11 studier, hvor det samme antipsykotikum (risperidon = 6, aripiprazol = 2, olanzapin = 2, paliperidon = 1) indgik i sammenligningen af LAI og den orale behandling. Der blev ikke fundet signifikante forskelle i forekomsten af EPS mellem LAI og oral behandling [32].

*Vægtøgning:* Misawa et al. 2016 fandt ikke forskel i vægtøgning mellem LAI og det samme antipsykotikum givet som oral behandling. Der var til gengæld en lille men signifikant større stigning i LDL-kolesterol ved LAI-behandling (SMD 0,1) [32].

*Antikolinerge bivirkninger:* Antikolinerge bivirkninger er ikke afrapporteret samlet i de fundne metaanalyser. I Misawa et al. 2016 er flere af de enkelte bivirkninger, som for spørgsmål 1 er grupperet som 'antikolinerge bivirkninger', dog afrapporteret. Det drejer sig om forstoppelse, hyposalivation og synsforstyrrelse. Der ses ingen signifikante forskelle mellem LAIs og oral behandling for nogen af disse bivirkninger.

*QTc:* Misawa et al. 2016 fandt ikke forskel i QTc mellem LAI og det samme antipsykotikum givet som oral behandling [32].

*Sedation:* Misawa et al. 2016 fandt ikke forskel i sedation mellem LAI og det samme antipsykotikum givet som oral behandling [32].

Fagudvalget vurderer, at:

- Der ikke er evidens for forskelle mellem LAIs og oral behandling for de bivirkningsmål, som fagudvalget har defineret som vigtige (vægtøgning, EPS, sedation, antikolinerge bivirkninger og QTc-forlængelse), men det udelukker ikke, at der kan være forskel på andre typer af bivirkninger (ikke undersøgt her).

### 6.2.4 Evidensens kvalitet

Konklusionen af AMSTAR-vurderingerne er, at de inkluderede metaanalyser generelt er af lav til meget lav kvalitet. Den hyppigste årsag til at meta-analyserne nedgraderes er, at der ikke er foretaget en a priori specifikation af søgning og metodik. Se AMSTAR-vurderingerne i bilag 6.

Evidensen fra RCTs er generelt vurderet som værende af moderat kvalitet. Fortrinsvis da studier generelt er ublindede, hvorfor det er relevant at nedgradere et niveau pga. risiko for bias. Evidensen fra kohortestudier er af lav til meget lav kvalitet, hvorfor resultaterne skal tolkes med forbehold.

### 6.2.5 Andre overvejelser

#### *Adhærens*

LAIs bliver almindeligvis anbefalet til patienter med ringe adhærens til den orale behandling [3]. I meta-analysen af Park et al. 2018 [29] fandt man dog ingen forskel i non-adhærens (defineret som mere end 14 dages behandlingsophør) ved sammenligning af LAI og oral behandling. Resultatet var imidlertid kun baseret på et enkelt RCT. I to større registerstudier fandt man derimod større adhærens til LAI sammenlignet

med oral behandling [40,41].

### *Patientpræferencer*

Fagudvalget oplever i den kliniske hverdag, at patienternes præferencer er forskellige. Fagudvalget vurderer, at nogle patienter vil foretrække selv at administrere deres medicin dagligt, men at der også er patienter, som ville foretrække injektion med LAI hver 2. eller 4. uge, hvis de kunne vælge frit mellem begge muligheder. Især hvis fordele og ulemper fremlægges og forklares i en gensidig proces om valg af behandling. Patienter er typisk mere positivt indstillede over for LAI, hvis de får eller tidligere har fået LAI og dermed har erfaring med de potentielle fordele, bl.a. den større fleksibilitet og frihed, der opnås ved ikke at skulle tage medicin dagligt. Nogle patienter ønsker dog ikke LAI grundet ubehaget forbundet med selve injektionen.

I et ublindt RCT med 72 patienter var der signifikant større generel tilfredshed med behandlingen hos patienter, som blev behandlet med LAI paliperidon sammenlignet med oral behandling (TSQM overall + 25,1 point vs. -3,4 point), på trods af at patienterne var signifikant mere tilfredse med 'convenience' af den orale behandling (+ 12,3 point) end LAI (+ 4,2) og numerisk scorede både 'tilfredshed med effekt' (+ 20 vs. 9,9 point) og 'tilfredshed med bivirkninger' (+ 10,5 vs. + 6,8 point) højere for den orale behandling end for LAI [34].

I et ublindt RCT, hvor patienterne blev randomiseret til risperidon LAI eller oral behandling med SGA (primært risperidon og olanzapin), blev der ikke fundet forskelle i patienternes holdning til behandlingen målt med redskabet Drug Attitude Inventory (DAI).

### *Andre fordele og ulemper ved LAI*

Kun nogle antipsykotika findes som LAI, hvilket indsnævrer valgmulighederne – ikke mindst hvis patienten har behov for at skifte til et antipsykotikum med en anden bivirkningsprofil.

Der medgår både sundhedspersonale og patienttid til administration af lægemidlet. Specifikt for LAI med olanzapin gælder, at patienten skal observeres for tegn på overdosering i mindst 3 timer efter hver injektion (postinjektionssyndrom), hvilket er til ulempe for patienten.

## 6.2.6 Fra evidens til anbefaling

Det kritiske effektmål relaps er centralt, idet det umiddelbart er her, fagudvalget vil forvente, at der kan være en fordel ved behandling med LAIs. Der var generelt ikke nogen forskel på de øvrige effekt- og bivirkningsmål.

Relaps er opgjort i hhv. RCTs og registerstudier. Resultaterne fra RCTs viser en signifikant, men ikke klinisk relevant forskel mellem LAIs og oral behandling med forskellige SGAs. Registerstudierne finder signifikant færre psykiatriske eller skizofrenirelaterede genindlæggelser, men størrelsen af den absolutte forskel er meget usikker og overstiger i ingen tilfælde fagudvalgets prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Der er desuden stor variation i resultaterne, når de opgøres for de enkelte antipsykotika.

Data fra ét RCT viste ikke forskel i non-adhærens mellem LAI og oral behandling, hvilket var i modstrid med resultater fra registerstudier. Det må dog forventes, at patienter, der indgår i et klinisk forsøg, generelt er mere adhærente end patienter i den kliniske hverdag. Det er en klinisk erfaring, at nogle patienter med dårlig adhærens til oral behandling opnår bedre adhærens ved behandling med LAIs.

Fagudvalget vurderer, at:

- Der er ikke entydig evidens for, at der er klinisk betydende forskelle mellem LAIs og tilsvarende peroral behandling. Heller ikke hos debuterende patienter.
- Det dog er klinisk erfaring, at behandlingsophør er tæt associeret med relaps.
- Valg af et LAI-præparat frem for oral behandling bør overvejes hos patienter, der ønsker behandling med et LAI, og hos patienter, som har haft problemer med at følge den orale behandling.

### 6.3 Klinisk spørgsmål 3 - Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med behandlingsresistent skizofreni?

#### 6.3.1 Identificeret litteratur

Ud af 742 referencer blev der på abstractniveau identificeret 8 meta-analyser, som var potentielt relevante for besvarelse af klinisk spørgsmål 3. Ved screening af fuldtekstartikler blev 2 ud af 8 vurderet som værende anvendelige. Tabel 6-10 viser en oversigt over de anvendte og ekskluderede meta-analyser. I den opfølgende søgning blev der identificeret to relevante RCTs og et registerstudie, som er udgivet efter Samara et al. 2016, hvoraf sidstnævnte ikke fremgår af Masuda et al. 2018.

Resultaterne af søgningerne blev krydstjekket med litteratur indsendt af virksomhederne, hvilket ikke resulterede i inklusion af yderligere kilder.

Meta-analyser			
Reference / søgedato	Væsentlige inklusionskriterier	AMSTAR-2	Kommentar
Samara et al. 2016 [42] / 30-06-2016	Enkelt- eller dobbeltblindede RCTs med patienter med skizofreni og anført behandlingsresistens.	<i>Moderat</i>	Primær kilde
Masuda et al. 2019 [43] / 17-12-2018	Kohorte-studier i patienter med skizofreni, som sammenligner clozapin med mindst én anden SGA og inkluderer mindst 15 patienter.	<i>Moderat</i>	Supplerende kilde
Primære studier			
Reference	Væsentlige karakteristika		
Kumar et al. 2017 [44]	Randomiseret, ublindt studie, hvori 53 patienter med behandlingsresistent skizofreni blev randomiseret 1:1 til behandling med clozapin og quetiapin. Studiet havde 14 ugers opfølgning.		
Tiihonen et al. 2017 [39]	Stort registerstudie med udgangspunkt i en national svensk database. Der indgår data fra 29.823 patienter med skizofreni. Den gennemsnitlige opfølgningstid for populationen er 6,9 år.		

**Tabel 6-10. Referencer anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 3.** Se oversigt over ekskluderede referencer i bilag 4.3. AMSTAR-vurderingerne findes i bilag 6.

**Protokolafgivelse:** fagudvalget har på baggrund af de forholdsvis sparsomme data identificeret fra RCTs vurderet, at det, som protokolleret for klinisk spørgsmål 2 og 4, også for klinisk spørgsmål 3, er relevant at inddrage resultater fra observationelle studier. I inddragelsen af observationelle studier, som typisk er af væsentlig længere varighed, finder fagudvalget det relevant at medtage effektmålet 'relaps' og har anvendt samme mindste klinisk relevante forskel for vurderingen af effektmålet som for klinisk spørgsmål 2 og 4 (se Tabel 5-2).



### 6.3.2 Studie- og populationskarakteristika

#### *Studiekarakteristika for Samara et al. 2016*

Meta-analysen af Samara et al. 2016 inkluderer data fra 40 RCTs, hvorfra 36 er dobbeltblindede, og 4 er enkeltblindede. Ublindede og ikke-randomiserede studier blev ikke inkluderet i analysen. Den mediane opfølgningstid på tværs af studierne var 11 uger. Clozapin var det hyppigst undersøgte præparat og indgik som en intervention i 20 af studierne, mens haloperidol var det næstbedst undersøgte præparat og indgik i 15 af studierne.

#### *Populationskarakteristika for Samara et al. 2016*

I Samara et al. 2016 indgår der i alt data fra 5.172 patienter. Patienternes gennemsnitlige alder var 38,8 år, og deres sygdomsvarighed var 16,2 år. Der anvendes forskellige definitioner af 'behandlingsresistens', men den hyppigst anvendte var manglende effekt ved mindst to tidligere behandlingsforsøg. Af denne årsag er der forskel på studierne ift. graden af behandlingsresistens hos de inkluderede patienter. Dette er afspejlet i patienternes gennemsnitlige antal tidligere indlæggelser, som på tværs af studier var 6,9 men spændte mellem studierne fra 1,1 til 11,1.

#### *Studiekarakteristika for Masuda et al. 2019*

Ud af 8.446 screenede artikler blev 68 inkluderet i meta-analysen. Disse afrapporterer data fra 63 individuelle kohortestudier. Inklusionskriterierne var: 1) ikke-randomiserede longitudinelle studier, 2) mindst 4 ugers opfølgning, effektmål vedr. effekt eller sikkerhed for clozapin sammenlignet med mindst ét øvrigt SGA-præparat, 4) mindst 15 inkluderede patienter, 5) gennemsnitlige alder for patienterne; mindst 18 år, og mindst 70 % af patienterne skulle være diagnosticeret med skizofreni, skizoaffektiv- eller skizofreniform lidelse. Af de 63 inkluderede studier havde i alt 33 studier et prospektivt design, og 30 anvendte et retrospektivt design. Det mediane antal patienter pr. studie var 167 (spænd fra 22 til 30.387) og den gennemsnitlige opfølgningstid var 19,1 måneder (spænd fra 1-132 måneder).

#### *Populationskarakteristika for Masuda et al. 2019*

I Masuda et al. 2019 indgår der i alt data fra 109.341 patienter. Patienternes gennemsnitlige alder var 38,8 år, og deres sygdomsvarighed var 11,0 år. I fire af studierne havde patienterne *ikke* behandlingsresistent skizofreni, i 14 af studierne var det angivet, at patienterne *havde* behandlingsresistent sygdom, og i 44 studier var der ikke afrapporteret information om dette karakteristikum. I et enkelt studie havde en andel af patienterne (63 %) behandlingsresistent skizofreni.

### 6.3.3 Resultater pr. effektmål

#### *Symptomer ved psykose (kritisk)*

##### *Data fra randomiserede studier*

Data for effektmålet er opgjort som standardized mean difference (SMD), hvor negative værdier er et udtryk for en reduktion i forekomst og sværhedsgrad af psykotiske symptomer målt med standardiserede værktøjer (f.eks. PANSS, BPRS eller CGI).

<b>OLA</b>		-0,09 -0,28; 0,12	-0,19 -0,61; 0,22		<b>-0,29</b> <b>-0,53; -0,06</b>	
-0,04 -0,34; 0,24	<b>ZIP</b>	-0,02 -0,44; 0,40				
-0,07 -0,21; 0,08	-0,02 -0,29; 0,26	<b>CLO</b>	-0,04 -0,25; 0,18		-0,15 -0,37; 0,10	
-0,14 -0,33; 0,08	-0,10 -0,41; 0,23	-0,08 -0,25; 0,10	<b>RIS</b>	-0,12 -0,92; 0,68	-0,23 -0,58; 0,12	-0,32 -0,68; 0,04
<b>-0,29</b> <b>-0,56; -0,02</b>	-0,24 -0,54; 0,05	-0,22 -0,47; 0,02	-0,14 -0,43; 0,13	<b>QUE</b>	-0,14 -0,50; 0,22	
<b>-0,29</b> <b>-0,44; -0,13</b>	-0,25 -0,53; 0,05	<b>-0,22</b> <b>-0,38; -0,07</b>	-0,15 -0,36; 0,02	0,00 -0,22; 0,24	<b>HAL</b>	
<b>-0,46</b> <b>-0,80; -0,06</b>	-0,42 -0,85; 0,04	<b>-0,40</b> <b>-0,74; -0,04</b>	<b>-0,32</b> <b>-0,63; -0,01</b>	-0,18 -0,59; 0,25	-0,17 -0,51; 0,21	<b>SER</b>

**Tabel 6-11. Effektforskelle i SMD for effektmålet symptomer ved psykose.** Resultater i ovenstående tabel udgør hovedanalysen i Samara et al. 2016 [42]. Det øverste tal i hver celle er effektestimateret, og de to nederste tal angiver konfidensintervallet. Negative værdier er til fordel for præparatet angivet i kolonnen.

Netværksmetaanalysen har identificeret data for syv af de 15 inkluderede antipsykotika (olanzapin, ziprasidon, clozapin, risperidon, quetiapin, haloperidol og sertindol) [42]. Der ses ingen klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne (Tabel 6-11). Den største forskel er på -0,46 SMD og ses mellem olanzapin og sertindol til fordel for førstnævnte. I den primære analyse er fem studier udført før 1990 ekskluderet grundet inkonsistens i det afledte netværk.

I en subgruppeanalyse (vedlagt i artiklens bilag) foretages beregninger, hvori studierne fra før 1990 inkluderes, og hvori der anvendes mere stringente krav til den anvendte definition på behandlingsresistens (manglende respons på to tidligere behandlingsforsøg). Disse kriterier vurderes til at være i bedre overensstemmelse med den i protokollen anvendte definition og dansk klinisk praksis. I subgruppeanalysen ses en lidt anderledes rangering af lægemidlerne, men der er statistisk signifikante eller klinisk relevante forskelle mellem nogen af lægemidlerne (Tabel 6-12).

<b>OLA</b>	-0,03 -0,45; 0,46	-	-	-0,93 -1,89; 0,02
-0,13 -0,49; 0,26	<b>CLO</b>	0,02 -0,64; 0,69	-0,10 -0,47; 0,34	-0,23 -0,75; 0,27
-0,11 -0,80; 0,60	0,02 -0,57; 0,60	<b>ZIP</b>	-	-
-0,26 -0,70; 0,26	-0,12 -0,43; 0,21	-0,14 -0,79; 0,54	<b>RIS</b>	-0,15 -0,92; 0,60
-0,43 -0,92; 0,03	-0,30 -0,71; 0,05	-0,32 -1,04; 0,34	-0,18 -0,65; 0,23	<b>HAL</b>

**Tabel 6-12. Effektforskelle i SMD for effektmålet symptomer ved psykose.** Det øverste tal i hver celle er effektestimateret, og de to nederste tal angiver konfidensintervallet. Resultater i ovenstående tabel er fra en subgruppeanalyse i Samara et al. 2016 [42], hvori studierne fra før 1990 inkluderes, og hvori definition på behandlingsresistens er manglende respons på to tidligere behandlingsforsøg. Negative værdier er til fordel for præparatet angivet i kolonnen.

Endeligt er der foretaget en subgruppeanalyse, hvori endnu mere stringente krav til definitionen på behandlingsresistens beror på en kombination af både respektive og prospektive kriterier for behandlingsresistens (Tabel 6-13).

<b>CLO</b>	0,05 -1,09; 1,25		-0,54 -2,25; 1,20		-0,14 -1,69; 1,40	
-0,04 -0,67; 0,63	<b>RIS</b>	-0,33 -1,82; 1,14			-0,69 -2,37; 0,94	-0,13 -1,75; 1,52
-0,36 -1,46; 0,80	-0,32 -1,24; 0,60	<b>SER</b>	-	-	-	-
-0,42 -1,13; 0,31	-0,38 -1,27; 0,48	-0,06 -1,36; 1,19	<b>OLA</b>	-	-0,01 -1,57; 1,54	-
-0,46 -1,53; 0,63	-0,43 -1,64; 0,76	-0,11 -1,64; 1,40	-0,05 -1,12; 1,20	<b>ZIP</b>	-	-
-0,47 -1,09; 0,18	-0,44 -1,16; 0,27	-0,12 -1,30; 1,04	-0,05 -0,77; 0,69	-0,01 -1,17; 1,16	<b>HAL</b>	0,14 -1,37; 1,65
-0,50 -1,19; 0,26	-0,46 -1,20; 0,29	-0,14 -1,32; 1,06	-0,08 -0,90; 0,80	-0,03 -1,16; 1,14	-0,02 -0,68; 0,67	<b>QUE</b>

**Tabel 6-13. Effektforskel i SMD for effektmålet symptomer ved psykose.** Det øverste tal i hver celle er effektestimatet, og de to nederste tal angiver konfidensintervallet. Resultater i ovenstående tabel er fra en subgruppeanalyse i Samara et al. 2016 [42], hvori studierne fra før 1990 inkluderes, og hvori definitionen på behandlingsresistens beror på en kombination af både respektive og prospektive kriterier. Negative værdier er til fordel for præparatet angivet i kolonnen.

Heller ikke i denne subgruppeanalyse ses der statistisk signifikante forskelle mellem nogen af lægemidlerne, men punktestimatet for forskellen på clozapin og quetiapin er på -0,5 SMD [-1,19; 0,26] til fordel for clozapin.

I parvise meta-analyser sammenlignes clozapin med haloperidol, olanzapin, risperidon, ziprasidon og førstegenerationspræparatet chlorpromazin (ikke inkluderet i nærværende vejledning). Kun ved sammenligning af clozapin og chlorpromazin overskrider effektstørrelsen 0,5 SMD (-0,75 [-0,97; -0,53]) til fordel for clozapin. Den største og eneste statistisk signifikante effektforskel for de parvise sammenligninger ses mellem haloperidol og clozapin (-0,17 SMD [-0,33 to -0,01]) til fordel for clozapin [42].

Fagudvalget bemærker, at der findes randomiserede studier, som ikke er inkluderet i analysen af Samara et al. 2016, da disse var helt eller delvist ublindede. Fagudvalget vurderer, at resultaterne i disse ang. effektmålet symptomer ved psykose er i overensstemmelse med resultaterne fra de observationelle studier (se nedenstående afsnit). I meta-analysens bilagte materiale er der præsenteret data for det negative symptomdomæne. Her ses ingen klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne.

Der er i meta-analysen af Samara et al. 2016 søgt efter men ikke fundet brugbare data vedrørende lægemidlerne amisulprid, aripiprazol, lurasidon, paliperidon, perfenazin og zuclopenthixol. Præparaterne brexipiprazol og cariprazin er så nye, at de ikke er inkluderet i meta-analysens søgestreng.

Der blev identificeret et enkelt mindre RCT i behandlingsresistente patienter i den opfølgende søgning (Kumar et al. 2017). Studiet viste en positiv klinisk relevant effekt af clozapin overfor risperidon, men der blev kun udført analyse baseret på n = 40 (n = 20 i hver arm), til trods for at 53 patienter blev randomiseret og inkluderet ved studiestart.

### Data fra observationelle studier

I meta-analysen af Masuda et al. 2019 er der identificeret data for generelle symptomer for psykose i 10 af de inkluderede studier og beregnet et poolt estimat for clozapin versus øvrige SGAs. Effektforskelle ved sammenligning af clozapin med øvrige SGAs er på -0,30 SMD [-0,6; -0,03] til fordel for clozapin. Ses der på sammenligninger med de enkelte SGAs er der kun tre sammenligninger, hvor effektforskellen overskrider den mindste klinisk relevante forskel. Flynn et al. 1998 sammenlignede clozapin (n = 57) med risperidon (n = 29) og fandt en effektforskel ang. symptombyrde på -0,55 SMD [-1,0; 0,09] til fordel for clozapin [45]. Karki et al. 2001 sammenlignede clozapin (n = 50) med enten risperidon eller olanzapin (n = 100) og fandt en effektforskel på -0,54 SMD [-0,8; 0,09] til fordel for clozapin [46]. Agid et al. 2007 sammenlignede clozapin med olanzapin, men inkluderede kun 22 patienter i alt, hvorfor der ses bort fra den observerede effektforskel [47].

Meta-analysen af observationelle studier afrapporterer også resultater for reduktion af den generelle symptombelastning opgjort specifikt med værktøjet Clinical Global Impression (CGI) [43]. Her ses en effektforskel mellem clozapin versus øvrige SGAs på -1,18 SMD [-2,24; -0,12] til fordel for clozapin, men estimatet er baseret på et meget begrænset antal patienter (clozapin: n = 104, øvrige SGAs: n = 66). Dette skal ses i lyset af, at effektforskellen for PANSS total, som er under den mindste klinisk relevante forskel, samlet er baseret på 7.767 patienter.

Fagudvalget vurderer, at:

- Der ikke på det forhåndenværende datagrundlag er basis for at skelne mellem lægemidlerne, hvad angår effektmålet symptomer ved psykose.

### Relaps (kritisk)

Effektmålet relaps er inddraget jf. protokolafvigelsen beskrevet i afsnit 6.3.1. For relaps er der kun identificeret data fra de observationelle studier syntetiseret i meta-analysen af Masuda et al. 2019 [40]. Her er relaps opgjort som relativ risiko for indlæggelse og clozapin sammenlignet parvist med øvrige SGAs (risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol og amisulprid) samt med den samlede gruppe af disse ved 6, 12 og 24 måneder og samlet pr. personår (Tabel 6-14).

Indlæggelse – clozapin vs. individuelle øvrige SGAs					
	Antal studier	Antal patienter	RR [CI]	P	NNT [CI]
Clozapin vs. risperidon	16	17.697	0,871 [0,745-1,018]	0,08	NA
Clozapin vs. olanzapin	11	20.338	0,936 [0,765-1,146]	0,52	NA
Clozapin vs. quetiapin	7	8.180	0,727 [0,570-0,927]	0,01	14 [9-53]
Clozapin vs. aripiprazol	3	4.529	0,698 [0,559-0,872]	0,002	20 [14-47]
Clozapin vs. amisulprid	3	2.443	0,777 [0,532-1,137]	0,19	NA
Indlæggelse – clozapin vs. alle øvrige SGAs, ved forskellige opfølgningstider samt pr. personår					
6 måneder	9	1.203	0,791 [0,462-1,354]	0,39	NA
12 måneder	16	36.532	0,803 [0,699-0,922]	0,002	21 [14-52]
24 måneder	10	13.107	0,804 [0,653-0,989]	0,04	13 [7-221]
Pr. personår	11	4.526	<b>0,615 [0,482-0,786]</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>8 [6-14]</b>

**Tabel 6-14. Data for indlæggelse som proxy for relaps ved sammenligning af clozapin med øvrige SGA-præparater.** Effektforskelle som er større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel er markeret med fed skrift. I alle tilfælde er effektforskellene til fordel for clozapin. Resultaterne stammer fra [43]. CI: konfidensinterval.

Behandling med clozapin giver ophav til statistisk signifikant færre relaps end quetiapin samt aripiprazol, men forskellene er ikke klinisk relevante (hhv. 14 og 20 NNT, mod en fastsat MKRF på 10). Ved opfølgningstider på 12 og 24 måneder giver clozapin også signifikant færre relaps end den samlede gruppe af øvrige SGAs, men heller ikke her overstiger effektforskellen den mindste klinisk relevante forskel. Der er foretaget en subgruppeanalyse, hvori udelukkende studier med behandlingsresistente patienter indgår. Også her ses en reduceret risiko for relaps ved behandling med clozapin overfor den samlede gruppe af øvrige SGAs på tværs af opfølgningstider (RR = 0,78 [0,64; 0,97]), som ikke overstiger grænsen for klinisk relevans (NNH = 11 [7; 67]). I en samlet analyse, hvor der justeres for personår (Tabel 6-14), overskrides den mindste klinisk relevante forskel (NNT = 8 [6; 14]). Her er patientgrundlaget imidlertid betragteligt mindre end for de øvrige sammenligninger.

Et stort svensk registerstudie af Tiihonen et al. 2017 undersøgte effekten af monoterapi med en række antipsykotika hos 29.823 patienter uden eller med behandlingsresistens [39]. Generelt var behandling med clozapin forbundet med signifikant lavere relativ risiko for psykiatrisk genindlæggelse (relaps) end øvrige undersøgte SGAs (aripiprazol, olanzapin, quetiapin og risperidon). Ved sammenligning med olanzapin (det hyppigst anvendte præparat i kohorten) var HR for genindlæggelse 0,84 [0,76; 0,93] for clozapin, mens HR for genindlæggelse med quetiapin var 1,43 [1,29; 1,59]. I 'within-individual'-analyser sås en tilsvarende rangering af risikoen for genindlæggelse sammenlignet med ingen behandling. Risiko opgjort som HR var for clozapin: 0,53 (0,48; 0,57), for olanzapin: 0,63 (0,59; 0,68), for aripiprazol: 0,73 (0,66; 0,81), for haloperidol: 0,81 (0,71; 0,93) og for quetiapin: 0,91 (0,83; 1,0). Den korresponderende effektforskel på den absolutte skala er uklar, men det fremgår, at der i opfølgningsperioden sås genindlæggelse af 43,7 % af patienterne [39].

Fagudvalget vurderer, at:

- Clozapin giver en reduktion af risikoen for relaps overfor en række øvrige SGA- og FGA-præparater. Den absolutte risikoreduktion er, baseret på de forskellige estimer, umiddelbart over eller umiddelbart under den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %.
- Der er ikke belæg for at skelne mellem de øvrige SGA-præparater.

#### *Funktionsniveau (vigtigt)*

Der er ikke opgjort data for effektmålet i hverken de inkluderede eller ekskluderede meta-analyser. Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget for det pågældende effektmål i patienter med behandlingsresistens er så begrænset, at der ikke kan foretages en meningsfuld resultatsyntese ved gennemgang af primærlitteratur. Dette er i tråd med, at effektmålet kun er afrapporteret i 16 ud af 402 studier vedr. populationen ved klinisk spørgsmål 1 [1].

Fagudvalget vurderer, at:

- Der er utilstrækkelig evidens til at kunne skelne mellem lægemidlerne, hvad angår effektmålet funktionsniveau.

#### *Behandlingsophør uanset årsag*

Det er opgjort data for behandlingsophør uanset årsag fra randomiserede studier (Samara et al. 2016 [42]) samt observationelle studier (Masuda et al. 2019 [43]). I netværksmetaanalysen af randomiserede, dobbeltblindede studier er der data for lægemidlerne olanzapin, clozapin, ziprasidon, risperidon, quetiapin, sertindol og haloperidol. Effektmålet er opgjort ved brug af odds ratioer (Tabel 6-15). Den eneste statistisk signifikante forskel mellem lægemidlerne ses mellem olanzapin og haloperidol (OR = 0,56 [0,33; 0,87] i

netværksanalyse og 0,52 [0,24; 0,97] i parvis sammenligning) til fordel for olanzapin. Den absolutte effektforskel for den samme sammenligning er rapporteret som NNT på 9, hvormed forskellen er klinisk relevant.

<b>OLA</b>	0,78 0,45; 1,32	-	0,66 0,22; 2,03	1,61 0,17; 17,87	-	<b>0,52</b> <b>0,24; 0,97</b>
0,89 0,54; 1,31	<b>CLO</b>	1,03 0,31; 3,34	0,97 0,54; 1,72	-	-	0,53 0,29; 1,12
0,92 0,32; 2,07	1,06 0,40; 2,40	<b>ZIP</b>	-	-	-	-
0,79 0,41; 1,31	0,90 0,55; 1,41	0,81 0,33; 2,41	<b>RIS</b>	0,60 0,09; 4,00	0,76 0,25; 2,27	1,15 0,41; 3,27
0,70 0,31; 1,38	0,70 0,37; 1,66	0,70 0,30; 2,10	0,79 0,40; 1,98	<b>QUE</b>	-	1,22 0,40; 3,81
0,67 0,17; 1,72	0,77 0,21; 1,96	0,89 0,15; 2,77	0,85 0,26; 2,08	1,07 0,22; 2,98	<b>SER</b>	-
<b>0,56</b> <b>0,33; 0,87</b>	0,61 0,41; 1,04	0,58 0,25; 1,71	0,68 0,41; 1,34	0,78 0,39; 1,70	0,80 0,32; 3,30	<b>HAL</b>

**Tabel 6-15. Effektforskelle i OR for behandlingsophør uanset årsag.** Resultater i ovenstående tabel er fra Samara et al. 2016 [39]. Værdier under 1 er til fordel for præparatet længst mod venstre.

I opgørelsen af data fra observationelle studier af Masuda et al. 2019 [43] sammenlignes clozapin parvist med øvrige SGAs (risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol og amisulprid) og med den samlede gruppe af disse ved 6, 12, 24 og 36 måneder (se Tabel 6-16).

Behandlingsophør uanset årsag (vs. individuelle øvrige SGAs)					
	Antal studier	Antal patienter	RR [CI]	P	NNT [CI]
Clozapin vs. risperidon	14	20.836	<b>0.702 [0.615-0.800]</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>7 [5-10]</b>
Clozapin vs. olanzapin	13	27.212	<b>0.792 [0.669-0.939]</b>	<b>.007</b>	<b>10 [7-33]</b>
Clozapin vs. quetiapin	10	8.642	<b>0.654 [0.490-0.874]</b>	<b>.004</b>	<b>6 [4-15]</b>
Clozapin vs. aripiprazol	3	4.070	0.712 [0.338-1.501]	.37	NA
Clozapin vs. amisulprid	3	2.375	<b>0.694 [0.495-0.971]</b>	<b>.03</b>	<b>6 [4-57]</b>
Behandlingsophør uanset årsag (vs. alle øvrige SGAs, ved forskellige opfølgningstider)					
6 måneder	6	32.230	0.779 [0.564-1.076]	.13	NA
12 måneder	9	39.913	<b>0.649 [0.530-0.795]</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>6 [5-11]</b>
24 måneder	5	33.862	<b>0.707 [0.540-0.926]</b>	<b>.01</b>	<b>7 [5-28]</b>
36 måneder	4	12.120	0.836 [0.688-1.016]	.07	NA

**Tabel 6-16. Data for behandlingsophør uanset årsag ved sammenligning af clozapin med øvrige SGA-præparater.** Effektforskelle, som er større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel, er markeret med fed skrift. I alle tilfælde er effektforskellene til fordel for clozapin. Resultaterne stammer fra [43]. CI: konfidensinterval.

Med undtagelse af sammenligningen mellem clozapin og aripiprazol giver clozapin ophav til færre behandlingsophør end samtlige øvrige SGA-præparater. De tilhørende NNT for sammenligningerne mellem clozapin versus risperidon, olanzapin, quetiapin og amisulprid er  $\leq 10$  og dermed lavere end eller lig med den mindste klinisk relevante forskel. Ved opfølgningstider på 12 og 24 måneder giver clozapin ophav til statistisk signifikant færre behandlingsophør end den samlede gruppe af øvrige SGAs, men dette er ikke tilfældet ved 6 og 36 måneder ( $P = 0,13$  og  $0,07$ , respektivt). For sammenligningen mellem clozapin versus øvrige SGAs ved 12 måneders opfølgning er  $NNT = 6$  [5; 11], mens det tilsvarende estimat ved 24 måneders opfølgning er 7 (5; 28). Begge estimater ligger under den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på NNT

= 10. Der er foretaget en subgruppeanalyse, hvori udelukkende studier med behandlingsresistente patienter indgår. Også her ses en reduceret risiko for behandlingsophør ved behandling med clozapin overfor den samlede gruppe af øvrige SGAs på tværs af opfølgningstid (RR = 0,72 [0,68; 0,76] og NNH = 9 [8; 11]). Det tilsvarende estimat fra studier med patienter uden behandlingsresistens er ligeledes RR = 0,72 til fordel for clozapin.

Fagudvalget vurderer, at:

- Behandling med clozapin er forbundet med klinisk betydende lavere risiko for behandlingsophør uanset årsag sammenlignet med risperidon, olanzapin, quetiapin og amisulprid.
- Der ikke er basis for at skelne mellem de øvrige lægemidler.

#### *Livskvalitet (vigtigt)*

Ud af de 40 studier, inkluderede i meta-analysen af Samara et al. 2016, har kun fem målt livskvalitet. I parvise meta-analyser ses ingen statistiske eller klinisk relevante forskelle mellem nogen af lægemidlerne. Der er kun identificeret data vedr. de i protokollen specificerede lægemidler for sammenligningerne olanzapin versus haloperidol samt clozapin versus haloperidol.

Fagudvalget vurderer, at:

- Der på det forhåndenværende datagrundlag ikke er basis for at skelne mellem lægemidlerne, hvad angår effektmålet livskvalitet.

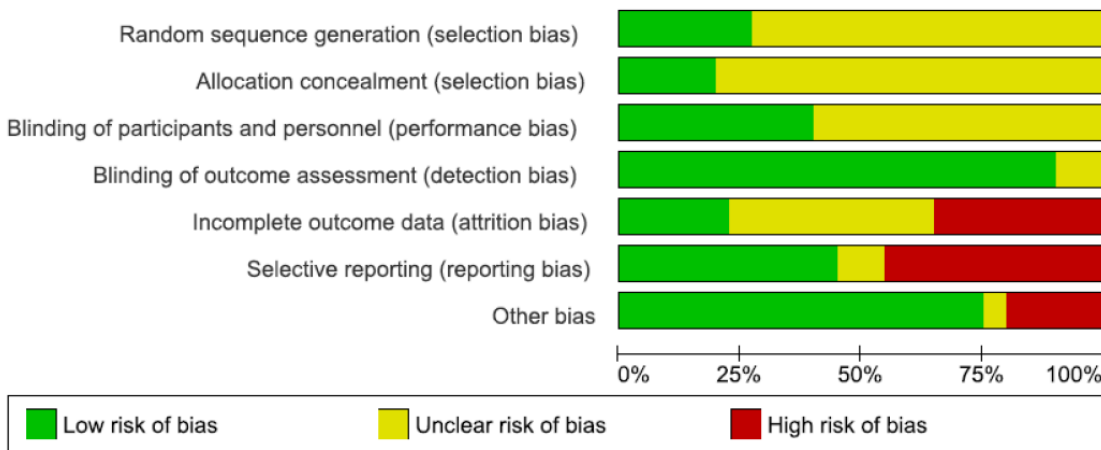
#### *Resultater vedr. bivirkninger (ekstrapyramidale symptomer, vægtøgning, antikolinerge bivirkninger, QTc-forlængelse og sedation)*

Som det påpeges i begge meta-analyser, er det uplausibelt, at patienter med behandlingsresistent skizofreni vil have en væsentlig anden fordeling af bivirkninger end patientgruppen som helhed [42,43]. Begge meta-analyser påpeger desuden, at deres resultater, hvad angår de opgjorte bivirkningsmål, er i tråd med, hvad der observeres hos patienter med skizofreni generelt.

Samtidig er datagrundlaget for vurderingen af bivirkninger hos patienter *uden* behandlingsresistent skizofreni væsentligt større, og mange flere lægemidler er behørigt undersøgt. På den baggrund vurderer fagudvalget, at resultatgennemgangen for bivirkningsmålene ekstrapyramidale symptomer, vægtøgning, antikolinerge bivirkninger, QTc-forlængelse og sedation kan ekstrapoleres fra klinisk spørgsmål 1. Der henvises derfor til afsnit 6.1.3.

#### 6.3.4 Evidensens kvalitet

I meta-analysen af Samara et al. 2016 [42] er der foretaget *risk of bias*-vurderinger med Cochranes værktøj version 1. For domænerne *random sequence generation*, *allocation concealment* og *blinding* havde 60-80 % af studierne uklar risiko for bias, mens de resterende havde lav risiko for bias. Vedr. domænet *blinding of outcome assessment* havde over 80 % af studierne lav risiko for bias. For domænerne *incomplete outcome data*, *selective reporting* og øvrige bias havde mellem 20 og 45 % af studierne høj risiko for bias.



**Figur 3. Risk of bias-vurdering fra meta-analysen af Samara et al. 2016 [42].**

Der blev foretaget sensitivitetsanalyser for det primære effektmål symptomer ved psykose, herunder ved eksklusion af studier som; 1) ikke afrapporterede data for ITT-population, 2) inkluderede patienter med kendt intolerance overfor et anvendt stof, 3) ikke anvendte operationaliserede diagnostiske kriterier, 4) var enkeltblindede, 5) havde høj risiko for *attrition bias* og 6) studier med høj risiko for selektiv afrapportering. Hertil blev der foretaget en sensitivitetsanalyse, hvori studier fra før 1990 blev inkluderet. Overordnet giver resultaterne fra sensitivitetsanalyserne ikke belæg for en anden konklusion end hovedanalysen. Der ses for samtlige sensitivitetsanalyser ingen forskelle, som overskrider MKRF, og rangeringen af lægemidler ændres ikke væsentligt fra den præsenteret i Tabel 6-11.

I meta-analysen af Masuda et al. 2019 af observationelle studier er evidensens kvalitet vurderet med Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Skalaen går fra 0-9, '0' som værende den laveste evidenskvalitet og '9' den højeste, hvad angår observationelle data. Den mediane score for de inkluderede studier er 6. Alle studier med undtagelse af to scorer særligt lavt på domænet omhandlende sammenlignelighed mellem kohorter. Dette skal ses i lyset af, at clozapin er det eneste antipsykotika med indikation specifikt til behandlingsresistent skizofreni.

Der er i de to meta-analyser ikke foretaget GRADE-vurderinger af evidensens kvalitet.

Fagudvalget bemærker, at flere af effektestimaterne både fra meta-analysen af RCTs og meta-analysen af observationelle data er behæftet med betragtelig usikkerhed (*imprecision*). I hovedanalysen af Samara et al. 2016 for effektmålet symptomer ved psykose er estimeret for effektforskellen mellem olanzapin og sertindol -0,46 SMD [-0,80; -0,06] til fordel for førstnævnte. Konfidensintervallet indeholder både værdier væsentligt over og væsentligt under den fastsatte MKRF på 0,5 SMD. Det samme gør sig gældende for f.eks. data fra observationelle studier vedr. behandlingsophør uanset årsag og relaps. Ved sammenligning af clozapin overfor øvrige SGAs ses en absolut effektforskel for behandlingsopgør uanset årsag på NNT = 7 [5; 28] til fordel for clozapin. MKRF for effektmålet er fastsat til NNT = 10 (eller 10 % absolut forskel). Konfidensintervallet indeholder således både værdier, som taler for og imod en klinisk relevant effektforskel.

Evidensgrundlaget er overordnet karakteriseret ved relativt små randomiserede studier, som ikke anvender samme definition for behandlingsresistent skizofreni (*heterogeneity, indirectness*). En væsentlig svaghed i det større observationelle datagrundlag er, at patienter, som behandles med clozapin, generelt har sværere symptomer ved baseline og dermed forventes hyppigere at opleve relaps. Fagudvalget vurderer, at det kan medvirke til, at studierne underestimerer clozapins reelle effektforskel overfor de øvrige præparater. Dertil er en række af lægemidlerne slet ikke undersøgt i behandlingsresistente patienter.



Samlet set må evidensens kvalitet betragtes som *lav* til *meget lav*.

### 6.3.5 Andre overvejelser

Der er ikke søgt systematisk efter litteratur vedr. patientværdier og præferencer. Fagudvalget vurderer, at clozapin er en mere effektiv, men også en mulig mere bivirkningstung behandling end 1.- og 2. valgspræparaterne. Clozapin er forbundet med en øget risiko for sjældne men meget alvorlige bivirkninger såsom agranulocytose og kardiomyopati. Den øgede monitorering, som er nødvendig ved behandling med clozapin, kan være til gene for patienten. Fagudvalget vurderer, at patienten i videst muligt omfang bør involveres i valget eller fravalget af clozapin.

### 6.3.6 Fra evidens til anbefaling

Data fra randomiserede dobbeltblindede forsøg tillader ikke en rangering af lægemidlerne, hvad angår effektmålet symptomer ved psykose, da de relevante effektforskelle kun i ét enkelt tilfælde overstiger den mindste klinisk relevante forskel, men uden at forskellen er statistisk signifikant. Dog ses der på tværs af sensitivitets- og subgruppeanalyser en tendens til, at lægemidler såsom clozapin, olanzapin og risperidon fremstår som værende mere effektive end f.eks. sertindol, quetiapin og haloperidol. Denne tendens understøttes af SUCRA-rangeringerne. Effektforskellene er i alle tilfælde under den fastsatte MKRF.

Det meta-analytiske data for resultater fra observationelle studier skal ses i kontekst af, at clozapin i gældende praksis betragtes som den mest effektive behandlingsmulighed hos patienter med behandlingsresistent skizofreni. Derfor er effektestimaterne for alle ikke-clozapin SGAs poollet i analysen af Masuda et al. 2019 [43]. Fagudvalget bemærker, at det kun er et fåtal af de observationelle studier, der har anvendt PANSS, CGI eller lign., hvilket medfører, at effektestimaterne for disse parametre er forbundet med væsentlig usikkerhed. Det observationelle data indikerer, at clozapin er mere effektivt end den samlede gruppe af øvrige SGAs, hvad angår effektmålet symptomer ved psykose men dokumenterer ikke, at effektforskellen overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 SMD. Denne betragtning understøttes af resultaterne fra klinisk spørgsmål 1 vedr. patienter uden behandlingsresistens, hvor clozapin er det eneste antipsykotika, som er klinisk relevant mere effektivt overfor flere af de øvrige præparater. Fagudvalget bemærker desuden, at 0,5 SMD som den mindste klinisk relevante forskel for symptomer ved psykose muligvis er fastsat vel højt, specifikt for gruppen af behandlingsresistente patienter [48].

Hverken for effektmålet livskvalitet eller for funktionsniveau findes der et tilstrækkeligt datagrundlag til at skelne mellem lægemidlerne.

Fagudvalget bemærker, at der for effektmålet behandlingsophør uanset årsag er væsentlige forskelle på evidensen afledt af randomiserede dobbeltblindede forsøg og observationelle studier. Dette kan skyldes, at clozapinbehandling hyppigt kræver en lang velmonitoreret dosistitrering, som er vanskelig at implementere i et RCT, samt at de allermest behandlingsrefraktære patienter, som potentielt har mest gavn af behandlingen, ofte ikke inkluderes i randomiserede forsøg. Omvendt kan den lavere frekvens af behandlingsophør ved clozapinbehandling overfor øvrige SGAs i observationelle data være et udtryk for mangel på oplagte behandlingsmuligheder efter clozapin.

Resultater fra de observationelle studier viser, at risikoen for relaps er lavere ved behandling med clozapin over den samlede gruppe af øvrige SGAs. Dette er genfundet i et omfattende svensk registerstudie. Effektforskellen på den absolutte skala, hvad angår relaps, er i en størrelsesorden, som ligger lige omkring den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %.

Fagudvalget bemærker, at meta-analysen af Masuda et al. 2019 viser, at de patienter, som modtager clozapin i observationelle studier, generelt har en øget symptombyrde overfor patienter, som modtager ikke-clozapin SGAs [43]. Dette formodes at resultere i en underestimering af effekten af clozapin.

Fagudvalget vurderer, at den gennemgang af bivirkningsmål, der er foretaget for klinisk spørgsmål 1, også er dækkende, hvad angår patienter med behandlingsresistent skizofreni.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er identificeret data for perfenazin, brexpiprazol, cariprazin, lurasidon og paliperidon.

Fagudvalget vurderer, at:

- Patienter med behandlingsresistent skizofreni (manglende effekt af to tidligere behandlingsforsøg<sup>11</sup>) bør tilbydes behandling med clozapin, medmindre der er tungtvejende argumenter, som taler herimod. Manglende adhærens bør ikke være et argument for at fravælge clozapin.
- Der ikke er belæg for at skelne mellem de øvrige præparater.

#### 6.4 Klinisk spørgsmål 4 - Er der klinisk betydnende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med psykotiske lidelser samt stofmisbrug?

Stofmisbrug er en stor risikofaktor for non-adhærens til den antipsykotiske behandling [49]. Det er en klinisk erfaring, at nogle patienter stopper med den antipsykotiske behandling, fordi de oplever, medicinen reducerer den euforiserende virkning af stofmisbruget. Fagudvalget har derfor fundet det relevant at undersøge, om nogle antipsykotika er forbundet med hyppigere behandlingsophør eller relaps end andre hos patienter med misbrug af f.eks. kokain, amfetamin og cannabis. Endvidere vil effekten af LAIs vs. oral behandling specifikt hos patienter med stofmisbrug også blive behandlet i dette afsnit.

##### 6.4.1 Identificeret litteratur

I den systematiske litteratursøgning blev der fundet en meta-analyse fra 2019 [50], som adresserer alle de udvalgte effektmål på nær relaps. Meta-analysen blev vurderet med AMSTAR 2 til at være af moderat kvalitet. Da litteratursøgningen er relativt ny (inkluderer litteratur frem til maj 2018), blev der ikke foretaget en opfølgende systematisk søgning.

Da der ikke var data baseret på RCTs for det kritiske effektmål relaps, blev der foretaget en litteratursøgning specifikt for dette effektmål, hvori der også blev inkluderet ikke-randomiserede studier. Denne søgning resulterede i inklusion af tre artikler, som beskriver observationelle studier i patienter med skizofreni og stofmisbrug.

Resultaterne af søgningerne blev krydstjekket med litteratur indsendt af virksomhederne, hvilket ikke resulterede i inklusion af yderligere kilder.

---

<sup>11</sup> Tidligere behandlingsforsøg skal være foretaget med tilstrækkelig dosis, behandlingsvarighed samt med sikring af adhærens.

Meta-analyser				
Reference / sidste søgedato	Design (inkluderede studier)	Interventioner	Effektmål	AMSTAR-2
Krause et al. 2019 [50] / 01.05.2018	19 RCTs, både blindede og ublindede i patienter med skizofreni og misbrug af euforiserende stoffer (primært cannabis og kokain)	Clozapin Haloperidol Olanzapin Quetiapin Risperidon Ziprasidon	PANSS Behandlingsophør Bivirkninger	<i>Moderate</i>
Primære studier				
Reference	Design	Interventioner	Effektmål	
Abdel-Baki et al. 2020 [51]	237 patienter med 1. psykoseepisode og stofmisbrug	LAI vs. oral	Relaps Hospitaliseringsrate	
Lefebvre et al. 2017 [52]	6.872 patienter med skizofreni og stofmisbrug	LAI paliperidon vs. oralt antipsykotikum	Indlæggelser	
Joshi et al. 2017 [53]	5.220 patienter med skizofreni og stofmisbrug	LAI vs. oral	Indlæggelser	

**Tabel 6-17. Referencer anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 4.** AMSTAR-vurderingen findes i bilag 6.

## 6.4.2 Studie- og populationskarakteristika

### *Studie- og patientkarakteristika for Krause et al. 2019*

Meta-analysen inkluderede 19 RCTs (både blindede og ublindede) med i alt 1.742 patienter [50]. Studierne var af 4 til 72 ugers varighed, men det var fortrinsvis data fra korttidsstudier (4-12 uger), som indgik i effektestimaterne. De fleste studier inkluderede patienter med enten cannabismisbrug (8 studier) eller kokainmisbrug (6 studier). De fleste af de inkluderede studier var meget små. I 10 ud af de 19 studier indgik der således mindre end 20 patienter i én eller begge studiets arme.

En række studier var subgruppeanalyser af patienter med stofmisbrug, som havde indgået i større studier, hvoraf en del var præsenteret som conferenceabstracts med manglende detaljer omkring randomisering og allokering. Der var desuden en høj eller uklar risiko for manglende blinding i mange af studierne.

### *Studie- og patientkarakteristika for primære kilder*

Studiet af Abdel-Baki et al. 2020 er et 3-årigt prospektivt og retrospektivt studie, hvor man har fulgt 237 patienter med første psykotiske episode og samtidigt stofmisbrug. I alt blev 31 patienter behandlet med LAI, og 206 blev behandlet med et oralt antipsykotikum. Patienter i LAI-gruppen havde en signifikant højere symptombelastning målt med total PANSS-score, og signifikant flere var tidligere hjemløse [51].

Studiet af Lefebvre et al. 2017 var et retrospektivt studie med 1 års opfølgning efter start af LAI eller oral behandling hos 6.872 patienter. 25 % af patienterne fik LAI paliperidon og 75 % fik oral behandling. Antallet af tidligere anvendte antipsykotika var højere i paliperidon LAI-gruppen end for den orale gruppe, og der var også flere med polyfarmaci og flere, der tidligere havde været i behandling med et SGA-LAI. Studiet er sponsoreret af producenten af LAI paliperidon [52].

Studiet af Joshi et al. 2017 [53] var ligeledes sponsoreret af producenten af LAI paliperidon og havde et design tilsvarende studiet af Lefebvre et al. 2017 [52]. Studiet inkluderede 351 patienter behandlet med LAI paliperidon og 4.869 patienter behandlet med oralt antipsykotikum.

### 6.4.3 Resultater pr. effektmål

#### *Symptomer ved psykose (kritisk)*

I meta-analysen af Krause et al. 2019 blev der fundet enkelte signifikante, men ingen klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne for effektmålet symptomer ved psykose. For negative symptomer blev clozapin fundet signifikant og klinisk relevant bedre end risperidon (-0,77 SMD [-1,46; -0,09]) baseret på studier af patienter med cannabismisbrug, men clozapin var ikke klinisk relevant bedre end ziprasidon. Sidstnævnte var baseret på et enkelt ublindt RCT med 30 patienter, hvor man heller ikke fandt forskel mellem clozapin og ziprasidon i PANSS-total (meget høj risiko for bias, samt *imprecision* pga. meget bredt konfidensinterval (-0,01 SMD [0,81; 0,79]). Clozapin er ikke sammenlignet med de øvrige antipsykotika.

Der blev ikke fundet data for lægemidlerne amisulprid, brexpiprazol, cariprazin, lurasidon, paliperidon og zuclopenthixol [50].

#### *Relaps (kritisk)*

I studiet af Abdel-Baki havde 67,7 % af patienterne i LAI-gruppen mindst ét relaps i løbet af 3 år, mod 76,7 % i gruppen, som modtog oral behandling. Forskellen var statistisk signifikant (absolut risikoreduktion = 9 %). Hospitaliseringsraten var hhv. 48.4 % og 57.3 % i de to grupper, men her var forskellen ikke statistisk signifikant [51].

I studiet af Lefebvre et al. var behandling med LAI paliperidon associeret med signifikant lavere hospitaliseringsrater end oral behandling for både antal indlagte patienter uanset årsag (82 vs. 88,6 %), antal indlæggelser per patient (2,4 vs. 2,8; incidensrate ratio (IRR) = 0,88 [0,85; 0,90]), antal mentalt helbredsrelaterede indlæggelser (1,9 vs. 2,1; IRR = 0,88 [0,85; 0,91]), men højere rater af 'mental health intensive case management visits' (13,3 vs. 8,8; IRR = 1,51 [1,49; 1,53]) [52].

I studiet af Joshi et al. var der ligeledes signifikant færre indlæggelser uanset årsag i LAI-gruppen, men flere mentalt helbredsrelaterede indlæggelser sammenlignet med oral behandling (absolutte forskelle ikke angivet) [53].

#### *Behandlingsophør uanset årsag (vigtig)*

Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle imellem lægemidlerne, men der er i flere tilfælde tale om meget små studier (Figur 6, bilag 9) Der var en trend mod færre behandlingsophør for olanzapin overfor quetiapin (OR 0,60 [0,34; 1,07]), hvilket formentlig kan forklares med, at effekten på psykosesyntomerne var lidt større ved behandling med olanzapin (SMD -0,25 [-0,48; -0,01]).

I en subgruppeanalyse blev der heller ikke fundet signifikante forskelle mellem haloperidol og olanzapin for patienter med rent kokainmisbrug eller mellem olanzapin og risperidon for patienter med blandet misbrug.

#### *Funktionsniveau (vigtigt)*

Data for effektmålet funktionsniveau er afrapporteret i to studier, som sammenligner hhv. clozapin vs. ziprasidon og haloperidol vs. olanzapin. I begge tilfælde var der ikke signifikante forskelle mellem præparaterne.

### *Livskvalitet (vigtigt)*

Der er afrapporteret for effektmålet i to studier, hvor der ikke var signifikante forskelle mellem clozapin og risperidon eller mellem risperidon og olanzapin.

### *Bivirkninger (vigtigt)*

Der er generelt kun enkelte studier, der har rapporteret anvendelige data for ekstrapyramidale bivirkninger, vægtøgning og sedation, og resultaterne herfra er overordnet i overensstemmelse med resultaterne for patienter uden stofmisbrug (se resultatgennemgang for klinisk spørgsmål 1).

Clozapin resulterede, ligesom hos patienter uden stofmisbrug, i mere sedation sammenlignet med en blandet gruppe af forskellige antipsykotika. Resultater for QTc-forlængelse og antikolinerge bivirkninger er ikke afrapporteret, men det er ikke forventeligt, at disse bivirkninger adskiller sig fra patienter med skizofreni uden stofmisbrug.

Der henvises til resultatgennemgangen af bivirkninger for klinisk spørgsmål 1.

#### 6.4.4 Evidensens kvalitet

AMSTAR-vurderingen konkluderede, at den ene meta-analyse, som resultaterne er baseret på, er af *moderat* kvalitet (bilag 6).

Datagrundlaget i meta-analysen baserer sig på en række mindre RCTs, hvorfra otte er enkelt- eller ublindede. Patienterne har på tværs af studierne forskellige stofmisbrug, som i flere af studierne ikke er nærmere specificeret (*heterogenitet*). For næsten alle sammenligninger mellem to antipsykotika er effektestimaterne baseret på data fra et enkelt studie. Samlet må evidensens kvalitet betragtes som *meget lav*. I meta-analysens gennemgang af risiko for bias vurderes det på tværs af alle domæner, at ca. to tredjedele af studierne har *høj* eller *uklar* risiko for bias.

De primære studier, som belyser effektmålet relaps, er kohortestudier, hvor der er væsentlige forskelle i patientkarakteristika mellem interventions- og kontrolgruppen, som kan påvirke udfaldet. Evidensen fra disse studier vurderes derfor som værende af *meget lav* kvalitet.

#### 6.4.5 Andre overvejelser

Der er ikke søgt systematisk efter litteratur vedr. patientværdier og præferencer. Fagudvalget finder det hensigtsmæssigt, at især patienter med stofmisbrug ikke behandles med antipsykotika, der reducerer evnen til at føle lyst og glæde, da en sådan bivirkning muligvis vil øge risikoen, for at misbruget fortsætter som en slags kompensation for de emotionelle bivirkninger. Patienter med både psykose og misbrug har generelt en dårligere prognose, og det vil derfor være af væsentlig betydning, hvis særlige forhold omkring valg af antipsykotisk lægemiddel gør sig gældende. Præferencerne for præparatvalg herudover adskiller sig ikke fra patienter uden stofmisbrug (klinisk spørgsmål 1).

#### 6.4.6 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der ikke er basis for at anbefale nogle orale antipsykotika fremfor andre specifikt for patienter med stofmisbrug. Resultaterne er som udgangspunkt i tråd med resultaterne for patienterne uden stofmisbrug (klinisk spørgsmål 1). Fagudvalget konkluderer derfor, at valg af oralt antipsykotikum kan ske ud fra de samme anbefalinger som for patienter uden stofmisbrug. Stofmisbrug er en risikofaktor for dårlig

adhærens til behandlingen. Det ser ud til, at behandling med LAIs resulterer i færre tilfælde af relaps og indlæggelser uanset årsag og i mindre grad mentalt helbredsrelaterede indlæggelser, hvilket formentlig skyldes en bedre adhærens til behandlingen.

Samlet vurderer fagudvalget, at:

- Valg af oralt antipsykotikum til patienter med stofmisbrug kan foretages ud fra de samme kriterier som for patienter uden stofmisbrug.
- LAIs kan overvejes, hvis patienten selv har et ønske om depotinjektionsbehandling, eller hvis der har været problemer med at følge den orale behandling. Stofmisbrug i sig selv udgør en risikofaktor for ringe adhærens.

## 6.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

### 6.5.1 Præparatskift og seponering

#### *Kriterier for præparatskift*

Præparatskift er mere reglen end undtagelsen ved medicinsk behandling af skizofreni og relaterede psykosetilstande og bør overvejes, hvis patienten har persisterende væsentlige symptomer eller væsentlige bivirkninger som følge af medicinen [54–57].

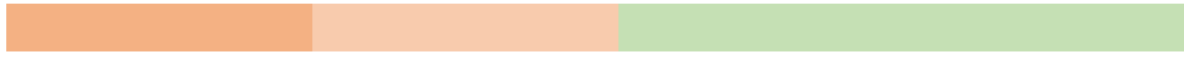
Eftersom de færreste patienter i antipsykotisk behandling vil opleve fuldstændig symptomfrihed uden bivirkninger, bør man i hvert enkelt tilfælde vurdere situationen nøje og i første omgang sammen med patienten se, om problemet kan mindskes ved dosisændring (dosisøgning ved persisterende symptomer og dosisreduktion ved bivirkninger). Man bør desuden sikre sig, at adhærens er tilfredsstillende, og patienten ikke har et pågående misbrug af alkohol eller euforiserende stoffer, eller er blevet sat i behandling med et andet præparat, som interfererer med de farmakokinetiske eller farmakodynamiske forhold. Er de psykiatriske restsymptomer yderst beskedne og bivirkningerne få, vil det ofte være hensigtsmæssigt at fortsætte den pågældende behandling. Det er vigtigt, at behandlingens fordele og ulemper samt mulige alternativer, løbende drøftes med patienten, i den grad det er muligt og ønskeligt for patienten. På den måde kan patienten træffe beslutning om sin behandling på det mest oplyste grundlag.

I tilfælde af vægtøgning og/eller metaboliske forstyrrelser bør livsstilsændringer i form af ændret kost og mere motion forsøges. Ved persisterende symptomer efter 3-6 måneder vil man ofte være nødsaget til præparatskift. En undtagelse herfor er patienter, som har opnået effekt med det antipsykotiske præparat clozapin, hvor man som hovedregel vil afstå fra præparatskift, idet dette ofte vil medføre tilbagefald. Hvis disse patienter f.eks. udvikler metaboliske forstyrrelser, bør man i stedet overveje medikamentel behandling af disse. Afhængigt af symptomerne kan kolesterolsænkende, blodtryksænkende og/eller vægtreducerende medicin være aktuel. Medicinsk behandling af de somatiske problemstillinger vil som oftest foregå mest hensigtsmæssigt i tæt samarbejde med patientens praktiserende læge.

Fagudvalget har på baggrund af evidensgennemgang udarbejdet nedenstående tabel til vejledning i præparatskift udløst af bivirkninger.

Valg af præparat	Bivirkning				
	EPS (%)	Vægtøgning (%)	Sedation (%)	Antikolinerge bivirkninger (%)	QTc-forlængelse (ms)
Amisulprid	12,2	10,9	5,9	7,4	+ (14,1)
Aripiprazol	11	6,1	5,5	6,3	-0,4
Brexpiprazol	13,3	9,2	6,2	3,5	-1,5
Cariprazin	18,4	3,8	4,2	7,1	-1,5
Clozapin	3,8	*	11,4	10,7	**
Haloperidol	26	6,6	7,3	7,3	1,7
Lurasidon	16,2	4	6,6	5,5	-2,2
Olanzapin	8,5	18,4	8,2	9,4	4,3
Paliperidon	13,4	10	5	6,9	1,2
Perfenazin	22	*	4,2	6,4	**
Quetiapin	8,8	14,8	12,3	18,9	3,4
Risperidon	15	11,9	7,7	6,4	4,8
Sertindol	7,7	*	5,2	6,6	++ (23,9)
Ziprasidon	14,2	3,4	11	6,5	+ (9,7)
Zucloperthixol	25,5	*	38,5	13,3	**

Højere forekomst Lavere forekomst



≥ MKRF x 2                      ≥ MKRF

**Tabel 6-18.** Ved præparatskift betinget af en af de fem bivirkninger vælges der inden for hver kolonne blandt de præparater, der er markeret med grønt, mens præparater markeret med rødt og lyserødt undgås. Markeringer: lyserød/rød; klinisk betydende højere forekomst af den pågældende bivirkninger hhv.  $\geq$  MKRF og  $\geq$  MKRF x 2. Grøn; klinisk betydende lavere forekomst af den pågældende bivirkning. Bemærk, at markeringerne er baseret på mindst 5 %-point højere forekomst af bivirkninger sammenlignet placebo eller det præparat med den laveste forekomst, hvis denne er højere end ved placebo. Derfor kan der mellem enkelte præparater markeret med grønt være en forskel på  $> 5$  %-point (f.eks. amisulprid versus clozapin for EPS eller olanzapin versus brexpiprazol for antikolinerge bivirkninger). På tilsvarende vis er der ikke for alle sammenligninger en forskel  $> 5$  %-point for præparater markeret med grønt overfor præparater markeret med lyserødt (se nærmere i afsnit 6.1.6). Kun punktestimatet er vist og afrundet til én decimal. Bemærk, at angivne estimater for QTc-forlængelse ikke er risiko, men den gennemsnitlige ændring i ms. Forkortelser: EPS: ekstrapyramidale symptomer; MKRF: mindste klinisk relevante forskel; ms: millisekunder. Symboler: + Præparaterne giver klinisk betydende QTc-forlængelse ift. placebo. ++ Hele estimatets konfidensinterval ligger over MKRF. \* Der foreligger ikke data for den dikotome opgørelse af vægtøgning  $> 7$  %, hvorfor præparaterne er markeret jf. den kontinuerte opgørelse i Huhn et al. 2019 [1] samt data fra [2] (se yderligere i Tabel 6-7). \*\* Der er ikke fundet data for QTc-forlængelse for disse præparater.

Ved væsentlige og persisterende psykosesyntomer på trods af antipsykotisk behandling i sufficente doser i tilstrækkelig lang tid (4-8 uger) bør præparatskift forsøges. Hvis der efter 2-3 ugers antipsykotisk behandling i sufficente doser ikke har været antipsykotisk effekt overhovedet, bør der som udgangspunkt skiftes til andet antipsykotikum [58–60].

Dersom der observeres delvis effekt efter et par ugers behandling, bør behandling med dette præparat fortsætte i yderligere 2-4 uger før muligt præparatskift overvejes. Dette er naturligvis under forudsætning af acceptable bivirkninger. Hvis der heller ikke kan opnås tilfredsstillende effekt med præparat B, bør behandling med clozapin drøftes med patienten og om muligt forsøges.

Det er velkendt i dagligt klinisk arbejde, at præparatskift kan være vanskeligt. En række antipsykotika har affinitet til kolinerge og/eller histaminerge receptorer, og de fleste problemer opstår, hvis det første præparat (præparat A) har antikolinerge og/eller antihistaminerge egenskaber, og der skiftes til et antipsykotikum uden disse virkninger. Brat seponering af præparat med antikolinerg effekt kan medføre antikolinerge diskontinueringssymptomer i form af gastrointestinale gener (kvalme, opkastning, diarré), søvnløshed, øget svedtendens, agitation og angst. Clozapin har udtalt antikolinerg virkning, mens olanzapin og quetiapin har relativt mindre udtalt antikolinerg virkning. Brat seponering af præparater med antihistaminerg effekt kan medføre søvnforstyrrelser og øget agitation. Clozapin, olanzapin og quetiapin har alle udtalt antihistaminerg virkning. Ved præparatskift fra et af ovennævnte præparater til et antipsykotikum uden disse virkninger bør skiftet foretages over flere uger til måneder – og for clozapins vedkommende over endnu længere tid.

Præparatskift fra præparat A til præparat B kan foretages på følgende 3 måder:

1. Krydstitrering, hvor præparat A reduceres gradvist, samtidig med at dosis af præparat B øges gradvist. Denne fremgangsmåde for præparatskift vil oftest være den bedste.
2. Plateau-krydstitrering, hvor dosis af præparat A fastholdes, samtidig med at dosis af præparat B øges. Først når fuldt dosisniveau af præparat B er nået, påbegyndes dosisreduktion og efterfølgende seponering af præparat A. Denne form anvendes typisk i tilfælde, hvor selv kortvarig undermedicinering skønnes risikabel, f.eks. ved tidligere svært psykotiske, forpinte, suicidale- eller homicidale tilstande.
3. Øjeblikkeligt præparatskift, hvor præparat A seponeres, samtidig med at præparat B ordineres i fuld dosis. Denne form kan kun yderst sjældent anbefales, da antipsykotika som oftest har forskellige effekt- og bivirkningsprofiler.

#### *Seponeringskriterier og behandlingsvarighed*

Varigheden af den antipsykotiske behandling vil afhænge af det aktuelle symptombillede og evt. tidligere sygdomsforløb. Ved skizofreni har behandling med antipsykotika dokumenteret effekt i den akutte fase og i den vedvarende behandling, hvor antipsykotika i sidstnævnte tilfælde forebygger tilbagefald.

Hos førsteepisode-patienter anbefales 1-2 års behandling. Nogle patienter vil dog opleve remission uden antipsykotisk virkende medicinsk behandling [61]. Ved patienter med ét tidligere tilbagefald anbefales 2-5 års behandling, og for patienter med gentagne tilbagefald anbefales mere end 5 års behandling (og muligvis livslang behandling).

Der eksisterer ikke solid dokumentation for, hvorledes en evt. forsøgsmæssig udtrapning af antipsykotisk medicinsk behandling skal foretages. Dog er nye studier undervejs [62,63]. Hovedreglen må være, at udtrapning kun er relevant ved remission af psykosesymptomerne, og at det i så fald foregår langsomt (måneder til år) med øget opmærksomhed fra patientens, pårørendes og behandlerens side på kliniske tegn på psykosetilbagefald. Dette kan f.eks. være dårligere nattesøvn, tiltagende isolation og øget angstniveau. Patient og pårørende bør før en evt. nedtrapning inddrages, med særlig fokus på tidlige tegn på forværring af tilstanden.



## 6.5.2 Polyfarmaci

Polyfarmaci omfatter både kombination af flere forskellige antipsykotika (antipsykotisk polyfarmaci) og kombinationsbehandling med antipsykotika og andre lægemidler, hvoraf der hyppigst kombineres med benzodiazepiner, antidepressiva og antiepileptika. Risikoen for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktioner skal altid vurderes ved ordination af kombinationsbehandling og evt. behov for dosisjustering og/eller plasmamonitorering. Ved polyfarmaci forstås her daglig behandling med flere forskellige psykofarmaka.

### *Antipsykotisk polyfarmaci*

Antipsykotisk polyfarmaci er generelt forbundet med en højere samlet dosis og flere bivirkninger end antipsykotisk monoterapi [64–69], mens der overordnet set ikke er dokumentation for en bedre behandlingsmæssig effekt [70–72]. Derfor kan antipsykotisk polyfarmaci som hovedregel ikke anbefales, men det kan være indiceret at anvende kombinationsbehandling hos patienter med behandlingsresistent skizofreni, hvor også monoterapi med clozapin har vist sig insufficient [73,74]. I disse udvalgte tilfælde kan man forsøge at kombinere clozapin med et andet antipsykotisk lægemiddel, men anbefalingen hviler på et svagt grundlag, og der kan ikke gives sikre anbefalinger for, hvilket præparat der bør kombineres med [75–80]. Valget vil afhænge af symptom- og bivirkningsprofil hos den enkelte patient, men ud fra et rationelt synspunkt bør man kombinere med et præparat med en anden receptorprofil for at opnå potentiel additiv behandlingseffekt og især for at undgå at forstærke allerede tilstedeværende bivirkninger. I den henseende er kombinationen clozapin-aripiprazol et eksempel på en rationel kombination, som også er underbygget af en vis evidens. Således tyder registerbaserede data på, at clozapin-aripiprazol kombinationsbehandling er forbundet med en lavere risiko for genindlæggelse end behandlingerne hver for sig [81]. Kombinationen er i begrænset omfang afprøvet i kliniske forsøg, hvor den er fundet at lindre de metaboliske bivirkninger af clozapin men uden effekt på symptombyrden [82–84]. Behandlingsforsøget med clozapin og tillægsantipsykotikum bør vare minimum 10 uger, før effekten vurderes [76]. Kombinationsbehandling bestående af to eller flere non-clozapin-præparater anvendes ofte, trods manglende dokumentation for en bedre effekt [85,86]. Non-clozapin kombinationsbehandling bør kun anvendes efter alle andre behandlingsmodaliteter har været forsøgt inkl. clozapin monoterapi og clozapin kombinationsterapi, eventuelt også clozapin i kombination med ECT [73].

I særlige tilfælde kan antipsykotisk polyfarmaci anvendes for at mindske bivirkninger. Det bedst dokumenterede er tillæg af aripiprazol til behandling med førstegenerations-antipsykotikum med henblik på reversering af hyperprolaktinæmi i særlige tilfælde, hvor dosisreduktion eller skift til et andengenerations-antipsykotikum uden disse bivirkninger ikke er tilrådeligt [84,87]. Alle former for antipsykotisk polyfarmaci bør monitoreres tæt og seponeres ved udeblivelse af forventet effekt eller uacceptabelt omfang af bivirkninger. Ovenstående retningslinjer gælder længerevarende behandling med antipsykotisk polyfarmaci, idet det i den akutte fase samt i forbindelse med skift fra et præparat til et andet kan være nødvendigt at behandle samtidigt med flere antipsykotika i en kortere periode [65].

En nyere metaanalyse peger på en vis dokumentation for lindring af de negative symptomer ved skizofreni, når der tillægges aripiprazol til den eksisterende antipsykotiske behandling sammenlignet med antipsykotisk monoterapi [71].

### *Kombination af antipsykotikum og benzodiazepin*

I den akutte fase, hvor der kan være behov for sedation eller angstlindring, kombineres den antipsykotiske behandling ofte med benzodiazepiner, men behandlingen fortsætter undertiden i en længere (nogle gange årelang) periode efterfølgende. Jf. Sundhedsstyrelsens *Vejledning om behandling med antipsykotiske*

*lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser* [12] skal kombinationsbehandling med benzodiazepiner udover den akutte fase undgås. Der findes ikke dokumentation for en terapeutisk effekt af længerevarende behandling med benzodiazepiner hos patienter med skizofreni [88], tværtimod er behandlingen forbundet med en række bivirkninger, herunder udvikling af tolerans, psykisk og fysisk afhængighed, øget faldtendens, apati og øget risiko for udvikling af depression og demens [89]. Herudover har flere studier fundet en signifikant association (ikke ensbetydende med kausalitet) mellem kombinationsbehandling med antipsykotika/benzodiazepiner og en øget risiko for død [90–92]. Længerevarende kombinationsbehandling med antipsykotika og benzodiazepiner kan på baggrund af ovenstående ikke anbefales. Et dansk klinisk studie har vist, at der generelt ikke ses tegn på forværring af symptomer eller søvn ved udtrapning af kronisk benzodiazepinbehandling hos patienter med en skizofrenilidelse [93,94]. Tværtimod sås udtrapningen at være associeret med en forbedring i det kognitive funktionsniveau [95].

#### *Kombination af antipsykotikum og antidepressivum*

Evidensen for kombination af antipsykotisk og antidepressivt lægemiddel til behandling af negative symptomer hos patienter med skizofreni er svag-moderat [71,96]. Hvis symptombilledet er karakteriseret af overvejende negative symptomer, der ikke responderer tilstrækkeligt på antipsykotisk behandling, kan der derfor indledes behandlingsforsøg med et antidepressivt lægemiddel (fortrinsvis af SSRI-typen) [71], men på samme måde som for antipsykotisk polyfarmaci bør kombinationsbehandlingen monitoreres tæt, og behandlingsindikationen fortsat vurderes kritisk. SNRI viser også effekt på den negative symptomscore, men evidensgrundlaget er svagere grundet færre data [71]. TCA kan potentielt forværre sedative og antikolinerge bivirkninger ved antipsykotika [97], og plasmakoncentrationen kan muligvis øges af antipsykotika eller omvendt, hvorfor man bør være tilbageholdende med denne kombination.

#### *Kombination af antipsykotikum og stemningsstabiliserende lægemiddel*

Evidensen for kombination af antipsykotisk og antiepileptisk/stemningsstabiliserende lægemiddel er ligeledes sparsom [78,98–101]. Kombinationsbehandling er primært undersøgt i relation til clozapin hos partielt behandlingsrefraktære patienter, hvor der i én meta-analyse er fundet evidens for kombination med lamotrigin på total symptomscore med en moderat effektstørrelse [101]. Evidensen betragtes dog i en anden meta-analyse som svag, idet det positive fund var afhængigt af et enkelt-studie med afvigende resultater [78]. En Cochraneoversigt vedrørende kombination af antipsykotika og litium fandt en overordnet positiv effekt, men kun når patienter med skizoaffektiv psykose var inkluderet i analyserne [102]. En Cochraneoversigt for valproat i kombination med antipsykotika fandt ikke sikker evidens for et bedre behandlingsrespons men muligvis en dæmpning af aggressivitet [103]. Behandlingen var samtidig forbundet med øget forekomst af bivirkninger, især sedation og svimmelhed [103]. Der er ikke dokumentation for at anbefale carbamazepin eller topiramet som augmentation til antipsykotisk behandling [78,104].

#### *Opsummering af anbefalinger vedr. polyfarmaci*

- Antipsykotisk polyfarmaci kan som hovedregel ikke anbefales.
- Antipsykotisk polyfarmaci kan dog overvejes hos patienter med partielt clozapin-respons, hvor især kombinationen clozapin-aripiprazol ser ud til at være forbundet med behandlingsmæssige fordele.
- Tillæg af aripiprazol med henblik på at revertere antipsykotika-induceret hyperprolaktinæmi kan forsøges, hvor dosisreduktion eller præparatskift ikke er muligt.

- Kombination af antipsykotikum og benzodiazepin kan være indiceret i den akutte fase af psykotiske lidelser, mens længerevarende kombinationsbehandling på fast daglig basis bør undgås.<sup>12</sup>
- Tillæg af antidepressivum (fortrinsvis af SSRI) til antipsykotisk basisbehandling kan have en vis lindrende effekt på vedvarende negative symptomer.
- Tillæg af stemningsstabiliserende lægemiddel til antipsykotisk behandling bør ikke anvendes rutinemæssigt, men kan overvejes ved særlige patientprofiler.

### 6.5.3 Lægemiddelinteraktioner

Antipsykotiske lægemidler indgår i talrige dynamiske og kinetiske lægemiddelinteraktioner, hvoraf nogle er klinisk uden betydning, mens andre er potentielt livstruende. De her beskrevne interaktioner har ikke haft indflydelse på valget af de rekommanderede antipsykotika. Dog er det ved ordination af antipsykotika vigtigt, at lægen tager stilling til mulige interaktioner med patientens øvrige lægemidler, herunder somatiske lægemidler og kosttilskud [105]. En rationel forudsigelse og forebyggelse af interaktioner forudsætter et kendskab til antipsykotikas farmakokinetiske og -dynamiske egenskaber.

#### *Kinetiske interaktioner*

Antipsykotiske lægemidler udviser en betydelig inter- og intraindividuel variation i deres eliminationskinetik, hvilket bidrager til den udtalte variation i antipsykotikas kliniske effekt.

De fleste antipsykotika metaboliseres ved hjælp af cytokrom P450 (CYP)-enzymers, som er lokaliseret i membranen af cellernes glatte endoplasmatiske reticulum i lever og tarm, men også i talrige andre væv. CYP-enzymernes aktivitet har stor betydning for antipsykotikas elimination. De fleste antipsykotika metaboliseres igennem flere CYP-enzymers (se Tabel 6-19). Forskelle i affinitet mellem enzym og lægemiddelmolekyle medfører dog ofte, at de forskellige antipsykotika har et eller to 'foretrukne' enzymer.

CYP-enzymernes aktivitet kan påvirkes af miljømæssige faktorer så som tobaksrygning, fødevarer og indtag af andre lægemidler. Påvirkningen kan resultere i en hæmning (inhibition) af CYP-enzymets aktivitet og medføre en stigning af lægemidlets plasmakoncentration og dermed øge risikoen for dosisafhængige bivirkninger. Eksempelvis hæmmer det antidepressive lægemiddel, fluoxetin, enzymet CYP2D6. Kombinationen af fluoxetin med det antipsykotiske lægemiddel, aripiprazol, som er substrat for CYP2D6, medfører en stigning i koncentrations-dosis-ratioen af aripiprazol på gennemsnitlig 45 % og kan potentielt resultere i en klinisk betydningsfuld interaktion [106]. I andre tilfælde kan påvirkningen medføre en øget CYP-enzym-aktivitet (induktion). Induktionen kan medføre et fald i plasmakoncentrationen af lægemidlet, der metaboliseres af det pågældende CYP-enzym og dermed øge risikoen for terapivigt. Eksempelvis inducerer tobaksrygning CYP1A2 i en sådan grad, at der i forbindelse med rygeophør (bortfald af induktion) kan være behov for dosisreduktion af de antipsykotiske lægemidler clozapin og olanzapin, som begge er substrat for CYP1A2 [107]. Ikke alle CYP-enzymers er inducerbare. Inducerbarhed er beskrevet for bl.a. CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4.

Enkelte antipsykotika (f.eks. risperidon og ziprasidon) er substrat for p-glykoprotein (pgp), et transportprotein, som findes i plasmamembranen af bl.a. tarm, lever og blod-hjerne-barrieren. Dets opgave er at beskytte organismen mod indtrængende fremmede stoffer ved at transportere dem tilbage i f.eks. tarmlumen (effluks). I lighed med CYP-enzymers kan pgp hæmmes og induceres. Der er betydeligt sammenfald mellem substrater, hæmmere eller induktorer for pgp og CYP3A4. En samtidig hæmning af pgp

---

<sup>12</sup> Der henvises til Sundhedsstyrelsens *Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser* [12] (<https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9276>)

og CYP3A4 vil nedsætte både lægemiddeleffluks og -metabolisme og dermed øge risikoen for en klinisk betydningsfuld kinetisk interaktion [108].

For enkelte CYP-enzymmer, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9 er der beskrevet genetisk polymorfi. Derved forstås en variation i DNA-sekvensen af genet, der koder for CYP-enzymet, som medfører en ændring i enzymets aktivitet (funktionel mutation), således at der i befolkningen findes individer, der enten er langsomme (*poor metabolizers*), normale (*extensive metabolizers*) eller hurtige omsættere (*ultra-rapid metabolizers*). Ca. 7 % af befolkningen i Danmark er poor metabolizers for CYP2D6 (2 % på Grønland, 15 % på Færøerne) [109] og har i gennemsnit et behov for en dosishalvering af antipsykotika, som er substrat for CYP2D6, sammenlignet med den standarddosis, der gives til extensive metabolizers [110]. Der er udviklet test af disse genotyper til klinisk brug. Den kliniske *utility* af disse tests i forbindelse med behandling af psykoser er imidlertid udokumenteret [111].

Poor- og ultrarapid metabolizer status kontraindicerer ikke brugen af antipsykotika, der metaboliseres af det pågældende enzymesystem, ligesom det ikke er kontraindiceret at kombinere antipsykotika med lægemidler, der hæmmer eller inducerer antipsykotikas CYP medierede elimination. Begge dele kræver dog en omhyggelig klinisk dosistitrering og monitorering af behandlingen evt. understøttet af plasmakoncentrationsmålinger.

	Substrat af	Hæmmer	Bemærkninger
<b>FGA</b>			
<b>Haloperidol</b>	CYP2D6 og CYP3A4	CYP2D6	Samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet,*** er kontraindiceret.
<b>Perfenazin</b>	CYP2D6	CYP2D6	
<b>Zuclopenthixol</b>	CYP2D6		
<b>SGA</b>			
<b>Amisulprid</b>	Hovedsageligt renal ekskretion		Kontraindiceret ved prolaktinafhængige tumorer som f.eks. brystcancer og samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet.
<b>Aripiprazol</b>	CYP2D6, CYP3A4 og P-glykoprotein		Dosisjustering kan være nødvendig hos CYP2D6 poor metabolizers ved kombination med potente CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmere* eller potente CYP3A4-induktorer.**
<b>Brexipiprazol</b>	CYP2D6 og CYP3A4		Dosisreduktion anbefales hos CYP2D6 poor metabolizers og ved kombination med potente CYP3A4-hæmmere.*
<b>Cariprazin</b>	CYP3A4 og i mindre omfang CYP2D6		Kombinationen med moderate/potente CYP3A4-hæmmere eller -induktorer er kontraindiceret.
<b>Clozapin</b>	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 og i mindre omfang CYP3A4 og P-glykoprotein		Rygning inducerer CYP1A2. Rygestop kan øge clozapinkoncentrationen.
<b>Lurasidon</b>	CYP3A4, metaboliseres til aktive metabolitter, der ligeledes er substrat for CYP3A4.		Kombinationen med potente CYP3A4-hæmmere* eller -induktorer** er kontraindiceret.
<b>Olanzapin</b>	CYP1A2 og i mindre omfang CYP2D6 og P-glykoprotein		Rygning inducerer CYP1A2. Rygestop kan øge olanzapinkoncentrationen.

<b>Paliperidon</b>	Ca. 60 % udskilles uomdannet. CYP3A4 er i mindre omfang involveret i metabolismen.		Den kliniske relevans af ændringer i CYP3A4-metabolismen er tvivlsom.
<b>Quetiapin</b>	CYP3A4 og i mindre omfang CYP2D6 og P-glykoprotein		Kombinationen med potente CYP3A4-hæmmere* er kontraindiceret.
<b>Risperidon</b>	CYP2D6, CYP3A4 og P-glykoprotein		
<b>Sertindol</b>	CYP2D6 og CYP3A4		Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere* eller lægemidler, der forlænger QT-intervallet er kontraindiceret.
<b>Ziprasidon</b>	CYP3A4 og P-glykoprotein		Samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet er kontraindiceret.

**Tabel 6-19. Metabolisme af antipsykotika ved cytokrom P450 (CYP) enzymer mv.**

Ingen af de inkluderede antipsykotika er kendte induktorer for CYP-enzymet.

\*f.eks. HIV-proteasehæmmere, azoler og makrolider

\*\*f.eks. carbamazepin

\*\*\*f.eks. TCA, lithium, metadon

### *Dynamiske interaktioner*

Kombinationen af antipsykotika med lægemidler, der påvirker de samme receptorsystemer som antipsykotika, kan give anledning til både synergistiske og antagonistiske effekter (se Tabel 6-19 og Tabel 6-20).

De dynamiske interaktioner, antipsykotika indgår i, knytter sig typisk til antipsykotikas blokerende effekt på dopamin D<sub>2</sub> (f.eks. ekstrapyramidale bivirkninger og hyperprolaktinæmi), histamin H<sub>1</sub> (f.eks. sedation og vægtøgning), adrenerge  $\alpha_1$  (f.eks. blodtryksfald) og kolinerge receptorer (f.eks. obstipation og mundtørhed), deres stimulerende effekt på serotonerge receptorer (f.eks. tremor og hyperrefleksi) samt påvirkning af myokardiets repolarisering (QT-forlængelse).

Hyppighed og klinisk betydning af dynamiske interaktioner er kun sparsomt belyst i den videnskabelige litteratur. Samtidig fremgår de dynamiske interaktioner kun i begrænset omfang i gængse opslagsværker, så som interaktionsdatabasen.dk. Dette skyldes formentligt, at det kan være svært at skelne mellem dynamiske interaktioner og bivirkninger til det sidst tilkomne lægemiddel, men også de metodologiske og etiske problemstillinger, der knytter sig til gennemførelsen af relevante kliniske studier.

En gennemgang af klinisk relevante kinetiske og dynamiske interaktioner kan findes på Sundhedsstyrelsens [hjemmeside](#) [112] og i de enkelte antipsykotikas produktresuméer.

Lægemiddel	Interaktioner	Klinisk konsekvens
Antipsykotika	<b>Kinetiske interaktioner</b>	
	Talrige antipsykotika metaboliseres via CYP-enzymene. Deres elimination kan derfor påvirkes ved samtidig behandling med lægemidler, der inducerer eller hæmmer disse enzymer. På grund af udtalt variation i antipsykotikas tolerabilitet og effekt og deres snævre terapeutiske indeks kan dette medføre klinisk relevante interaktioner, som bør følges op med en øget klinisk monitorering for terapisvigt eller bivirkninger, evt. understøttet af plasmakoncentrationsmålinger. Hvilke CYP-enzymers de enkelte antipsykotika metaboliseres af er anført nedenunder.	Klinisk monitorering evt. understøttet af monitorering af plasmakoncentration
	<b>Dynamiske interaktioner</b>	
	Øget risiko for <b>ekstrapyramidale bivirkninger</b> og <b>prolaktinstigning</b> ved samtidig behandling med lægemidler blokerer dopamin D <sub>2</sub> receptorer (f.eks. andre antipsykotika og antiemetika).	Klinisk monitorering, dosisreduktion, reduktion af antallet af dopaminblokerende lægemidler
	Øget risiko for <b>antikolinerge bivirkninger</b> (f.eks. obstipation, urinretention, akkomodationsforstyrrelser) ved kombination med lægemidler, der hæmmer kolinerge (muskarinerge) receptorer (f.eks. andre antipsykotika, TCA, antihistaminer, antikolinerge parkinsonmidler).	Klinisk monitorering, dosisreduktion, reduktion af antallet af antikolinerge lægemidler
	Øget risiko for <b>kardielle overledningsforstyrrelser</b> ved samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, (f.eks. SSRI, TCA, andre antipsykotika, litium, antiarytmika, betablokkere, calcium antagonist, visse makrolider og antihistaminer).	EKG-monitorering, dosisreduktion, reduktion af antallet af QT-forlængende lægemidler
	Øget risiko for udvikling af <b>serotonerg syndrom</b> ved samtidig behandling med lægemidler (f.eks. reuptakehæmmere (SSRI, SNRI)) eller ved brug af stimulerende rusmidler (f.eks. amfetamin), der øger den serotonerge transmission.	Klinisk monitorering, dosisreduktion, reduktion af antallet af serotonerge lægemidler
Øget risiko for <b>sedation</b> ved kombination med sederende lægemidler (f.eks. hypnotika, opioider og antihistaminer).	Klinisk monitorering, dosisreduktion, reduktion af antallet af sederende lægemidler	

**Tabel 6-20. Oversigt over interaktioner og mulige risiko herved.**

#### 6.5.4 Terapeutisk monitorering af lægemiddelkoncentrationer

Terapeutisk monitorering af lægemiddelkoncentrationer, på engelsk Therapeutic Drug Monitoring ('TDM'), er betegnelsen for, at lægemiddelbehandlingen styres ved hjælp af lægemiddelkoncentrationsmålinger. Måling af lægemiddelkoncentrationer er en veletableret teknologi inden for psykiatrien med adgang til analyse af de fleste antipsykotika.

TDM er særlig meningsfuld ved behandling med lægemidler med et smalt terapeutisk indeks og god korrelation mellem plasmakoncentration og klinisk effekt. Ideelt bør der foreligge et veldefineret terapeutisk interval, dvs. et interval, der afgrænser den mindst effektive plasmakoncentration fra den maksimalt tolerable plasmakoncentration. For antipsykotikas vedkommende er dette imidlertid kun sjældent tilfældet (Tabel 6-21). Ofte er det terapeutiske interval dårligt defineret og svarer nærmere til et vejledende interval, dvs. et interval som flertallet af patienter, der behandles med standarddoser, ligger i, med kun begrænset korrelation til effekt eller bivirkninger. Et vejledende interval kan ikke anvendes isoleret som pejlemærke til at optimere

lægemiddeldoseringen. Dosisoptimeringen baseres her fortrinsvis på patientens kliniske respons på behandlingen. Et vejledende interval kan dog være nyttigt i udvalgte situationer, som f.eks. mistanke om manglende adhærens, mistanke om overdosering eller vurdering af kinetiske interaktioners betydning.

Et korrekt prøvetagningstidspunkt i forhold til indtaget af lægemidlet har betydning for den korrekte fortolkning af en koncentrationsmåling. Som regel tages blodprøven til koncentrationsmålingen som dalværdi, dvs. umiddelbart før indtag af den næste dosis. Prøven skal tages i steady-state, hvor der er etableret en ligevægt mellem optag og elimination. Steady-state opnås 5 halveringstider efter opstart af behandling eller sidste dosisjustering. For enkelte antipsykotika, som f.eks. clozapin, kan doseringen variere mellem én og to doser dagligt, og koncentrationsmålingen tilsvarende ændres fra 24 timers til 12 timers koncentrationer. Dette bør have i erindring, når koncentrationsmålingen holdes op imod stoffets terapeutiske/vejledende interval, selvom den praktiske betydning i lyset af antipsykotikas ofte lange halveringstid oftest er begrænset.

I Tabel 6-21 er der lavet en oversigt over referenceintervaller, der anvendes på danske laboratorier og i ProMedicin.dk. Derudover er der foretaget en vurdering af koncentrationsmålingernes anvendelighed baseret på AGNP guidelines [9] og konsensus i fagudvalget.

	Vejledende plasmakoncentration	Enhed	Klinisk anvendelighed
<b>FGA</b>			
Haloperidol	13 – 40	nmol/L	B
Perfenazin	2 – 6	nmol/l	A/B
Zuclophenthixol	7 – 30	nmol/L	B
<b>SGA</b>			
Amisulprid	270 – 870	nmol/L	B
Aripiprazol <sup>i</sup>	300 – 1700	nmol/L	B
Brexipiprazol	40 – 140*	ng/ml	B
Cariprazin	10 – 20*	ng/ml	B
Clozapin	300 – 2000	nmol/L	B
Lurasidon	15 – 40*	ng/ml	B
Olanzapin	25 – 150	nmol/L	B
Paliperidon	15 – 125	nmol/L	B
Quetiapin	50 – 650	nmol/L	B
Risperidon <sup>ii</sup>	15 – 200	nmol/L	B
Sertindol	110 – 230	nmol/L	B
Ziprasidon	50 – 300	nmol/L	B

**Tabel 6-21. Vejledende plasmakoncentrationer for de inkluderede antipsykotika**

**A: Anbefales.** Der foreligger et veldokumenteret terapeutisk interval, som kan anvendes til optimering af doseringen af lægemidlet.

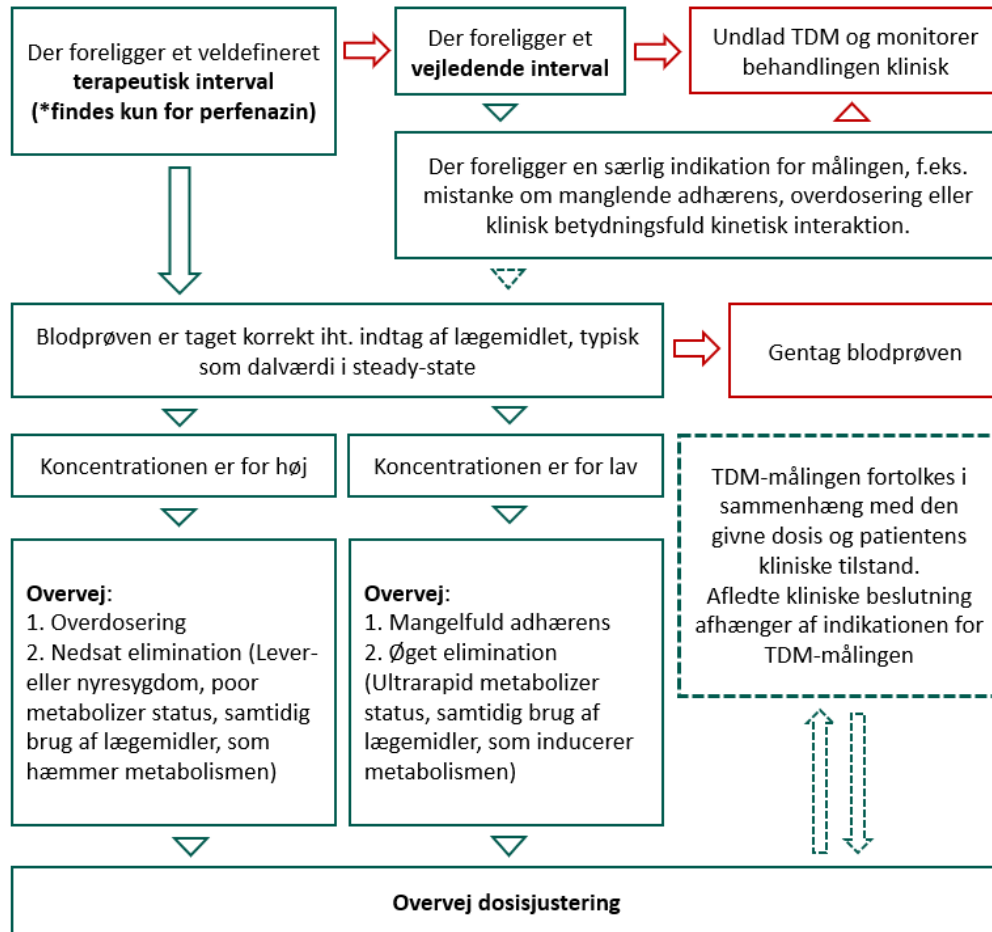
**B: Anbefales med forbehold.** Der foreligger et vejledende interval, som kan anvendes til at vurdere, om plasmakoncentrationen er sandsynlig for en given dosis. TDM anbefales ikke til at styre behandlingen, men kan potentielt bruges til specielle indikationer og særlige udfordringer i behandlingen, herunder vurdering af adhærens.

<sup>i</sup> Aripiprazol + dehydroaripiprazol

<sup>ii</sup> Risperidon + 9-hydroxy-risperidon

\*Der er ikke fundet referenceintervaller i danske analysefortegnelser

Nedenstående flowchart (Figur 4) giver et overblik over væsentlige forudsætninger for en rationel anvendelse af TDM. I tvivlstilfælde bør indikation og fortolkning af TDM-målinger konfereres med kliniske farmakologer på landets regionale lægemiddelinformationer.



**Figur 4.** Overblik over væsentlige forudsætninger for en rationel anvendelse af TDM i forbindelse med behandling med antipsykotika. Bemærk, at der for alle undersøgte antipsykotika kun foreligger vejledende intervaller. En undtagelse er perfenazin, hvis terapeutiske interval dog er baseret på få data. Generelt bør koncentrationsmålinger kun tages på særlige indikationer.

### 6.5.5 Forhold vedr. monitorering og behandling af hyperprolaktinæmi

Hyperprolaktinæmi defineres som en serum prolaktin-koncentration, der vedvarende er højere end den øvre referencegrænse. Forhøjet serum-prolaktin bør verificeres ved minimum to målinger. Da prolaktin-koncentrationen forøges under stress og søvn, bør prøven tilstræbes taget mindst 1,5 time efter opvågning, uden forudgående stress og efter stabil nattesøvn. Dette er i sagens natur ikke altid muligt for psykiatriske patienter i behandling med antipsykotisk virkende medicin.

Hyperprolaktinæmi er en kendt bivirkning ved behandling med en række antipsykotika. Præparater med høj affinitet til D<sub>2</sub>-receptoren og antagonist virkning – såsom risperidon – øger produktionen af prolaktin [113–118]. Meta-analysen af Huhn et al. 2019 fandt en gennemsnitlig stigning i plasma prolaktin-koncentration på 1042,5 og 808,5 mU/L (49 og 38 ng/ml) for henholdsvis paliperidon og risperidon versus -24,9 og 95,7 mU/L (-1,17 og 4,5 ng/ml) for henholdsvis quetiapin og olanzapin. Aripiprazol forårsager, jf. meta-analysen,



en statistisk signifikant reduktion af plasma prolaktin-koncentration (-151,1 mU/L svarende til -7,10 ng/ml)), og der findes RCT-evidens, som viser, at tillæg af aripiprazol signifikant nedbringer prolaktin-koncentrationen hos f.eks. patienter i behandling med risperidon [119].

Hyperprolaktinæmi er generelt mindre hyppig ved behandling med antipsykotika hos voksne end hos børn og unge. For f.eks. behandling med risperidon er forekomsten af hyperprolaktinæmi 70-100 % for børn og unge mod 10-40 % for voksne [113–118].

De væsentligste mulige kliniske konsekvenser af hyperprolaktinæmi inkluderer:

- Sekundær amenoré, hisutisme og akne for kvinder
- Oligospermi, ejakulatorisk dysfunktion samt gynækomasti for mænd
- Seksuelle bivirkninger, træthed, nedtrykthed, vægtøgning, galaktoré, nedsat muskelmasse og infertilitet for begge køn.

Derudover har der været rejst bekymringer om mulige langtidsbivirkninger ved hyperprolaktinæmi såsom øget risiko for osteoporose og øget risiko for udvikling af hormonafhængige kræftformer. Resultaterne vedrørende begge disse mulige konsekvenser af vedvarende hyperprolaktinæmi er ikke entydige.

Retningslinjer fra andre lande hviler i højere grad på ekspertkonsensus end på evidens. Fagudvalget finder, at klare anbefalinger vedr. behørig monitorering af hyperprolaktinæmi hos voksne i behandling med antipsykotika, som minimum kræver en selvstændig, systematisk litteraturgennemgang med inddragelse af øvrige relevante specialer, hvilket ligger udenfor rammen for det nærværende arbejde. Fagudvalget vil tage initiativ til, at dette arbejde bliver igangsat i regi af de relevante lægevidenskabelige selskaber.

Indtil da anbefaler fagudvalget:

- At der ved symptomatisk hyperprolaktinæmi interveres i form af dosisreduktion, præparatskift eller evt. tillæg af lavdosis aripiprazol, ligesom plasmakoncentrationer af prolaktin følges.

### 6.5.6 Generelle overvejelser om patientens præferencer og perspektiv

I det følgende afsnit peges på to steder, hvor den lægefaglige evidens og det psykiatriske behandlingsperspektiv kan afvige fra patienternes ønsker og perspektiv. Dette vedrører to overordnede temaer: evidens og patientinddragelse.

Fra et patient-perspektiv er det i udgangspunktet relevant at basere valget mellem antipsykotika på den bedste og nyeste evidens. Det kan dog være uhensigtsmæssigt, når væsentlige spørgsmål fra patientens perspektiv, i forhold til valg af intervention, står ubesvaret hen. Enten fordi der ikke er sufficente data for patientnære effektmål, eller fordi datagrundlaget er af utilstrækkelig kvalitet (f.eks. vedr. livskvalitet og funktionsniveau). I visse tilfælde er effekt- og bivirkningsmål såsom hhv. patienttilfredshed og seksuelle bivirkninger, som kan være væsentlige ift. patientens præferencer, hvad angår valg af præparat, ikke medtaget i den systematiske litteraturgennemgang. Dette skyldes dels, at fagudvalget ved udarbejdelse af protokollen vurderede, at datagrundlaget ikke var af tilstrækkeligt omfang og kvalitet, og dels at andre og hyppigere afrapporterede effektmål blev prioritet i stedet. At mange relevante spørgsmål ikke er undersøgt tilstrækkeligt, til at der kan findes god evidens, betyder ikke, at spørgsmålene ikke er vigtige. Set fra patient-perspektivet er det således vigtigt, at klinikerne, som skal anvende anbefalingerne i praksis, ikke ignorerer disse forhold, blot fordi de ikke er undersøgt i denne behandlingsvejledning.

Patienten, samt eventuelt pårørende og netværk, bør i videst muligt omfang informeres og inddrages i behandlingen, så det bliver et fuldstændig informeret samtykke, der ligger til grund for valg af intervention,

herunder i forbindelse med valg mellem antipsykotiske præparater. Det er i tråd med såvel etiske normer samt de nationale retningslinjer for behandling af psykotiske tilstande.

I inddragelse af patienten bør der være fokus på:

- Patientens ret til selvbestemmelse
  - Særligt i forhold til valg mellem behandlingstilbud.
  - Respekt for fravalg, f.eks. begrundet i bivirkninger eller manglende effekt.
- Helhedsorientering i behandlingen
  - Se og hjælpe med alt det, der er relevant for bedring af den psykotiske tilstand.
  - Tilvejebringe den bedste kombination af behandlingstilbud for den enkelte patient.<sup>13</sup>
- Samarbejde om behandlingen
  - Patientens ønsker til kombination af de mest effektive, mindst indgribende lægemidler med de mindste bivirkninger bør vægtes højt.
  - Afvejning af virkning versus bivirkninger af antipsykotika bør ske med vægt på patientens oplevelser og ønsker.
- Løbende struktureret opfølgning og evaluering af patientens tilstand og behandlingens virkning.<sup>14</sup>

## 7 Klinisk sammenligningsgrundlag

Ved ønske om at sammenligne omkostninger (priser) mellem præparaterne anvendes følgende sammenligningsdosis.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis (ækvieffektive doser pr. døgn, oral behandling)	Vejledende dosis-interval
Amisulprid	450 mg	100-800 mg/døgn
Aripiprazol	20 mg	15-30 mg/døgn
Brexpiprazol	4 mg	2-4 mg/døgn
Cariprazin	4,5 mg	3-6 mg/døgn
Clozapin	300 mg	100-900 mg/døgn
Haloperidol	6 mg	1-15 mg/døgn
Lurasidon	74 mg	37-148 mg/døgn
Olanzapin	15 mg	5-20 mg/døgn
Paliperidon	6 mg	3-12 mg/døgn
Perfenazin	20 mg	6-42 mg/døgn
Quetiapin	500 mg	300-750 mg/døgn
Risperidon	4 mg	1-10 mg/døgn

<sup>13</sup>Selve det at komme i ly i et trygt, sikkert miljø på en psykiatrisk afdeling, med mulighed for at tale med et uddannet personale hele døgnet, vil kunne være en lindring for mange patienter. Medicinsk behandling af psykotiske tilstande bør aldrig være eneste tilbudte intervention. Der henvises til evidens for andre behandlingsmuligheder, bl.a. beskrevet i de nationale retningslinjer, herunder terapeutiske samtaleforløb.

<sup>14</sup>Monitorering af behandlingsforløbets effekt bør ske ved implementering af systematisk evaluering vha. redskaber som Patient Reported Outcome Measures (PROM) f.eks. i form af det netop færdiggjorte danske redskab PRO-psykiatri (Patient Rapporterede Oplysninger), (Feedback Informed Treatment (FIT) eller andre veldokumenterede, relevante redskaber til forløbsevaluering og indsamling af outcome-data fra patienter, pårørende og behandlere.

Sertindol	16 mg	12-24 mg/døgn
Ziprasidon	100 mg	40-160 mg/døgn
Zuclopenthixol	33 mg	2-50 mg/døgn

**Tabel 7-1: Sammenligningsdoser for inkluderede antipsykotika**

De lægemiddelrelaterede omkostninger, der ligger udover lægemiddelprisen, er ikke væsentlige forskellige. Størstedelen af lægemiddelforbruget ligger uden for sygehusene. Der udarbejdes derfor ikke et udvidet sammenligningsgrundlag.

## 8 Referencer

1. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;6736(19):1–13.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209–23.
3. [RADS]. RADS Baggrundsnotat - Medicinsk behandling af psykotiske lidelser hos voksne. RADS. 2013;1–67.
4. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark vers. 2. Vol. 2, Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Folkesundhed. 2015.
5. Albus M. Clinical courses of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45 Suppl 1:31–5.
6. Glenthøj B, Gerlach J, Licht R, Gulmann N, Jørgensen OS. Behandling med antipsykotika. Klaringsrapport - Dansk Psykiatisk Selsk. 1998;(5).
7. Cramer J, Rosenheck R, Xu W, Henderson W, Thomas J, Charney D, et al. Detecting improvement in quality of life and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2001;27(2):227–34.
8. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018;83(6):492–8.
9. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1081–90.
10. Egerton A, Broberg B V., Van Haren N, Merritt K, Barker GJ, Lythgoe DJ, et al. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre 1 H-MRS study (OPTiMiSE). *Mol Psychiatry*. 2018;23(11):2145–55.
11. Bojesen KB, Ebdrup BH, Jessen K, Sigvard A, Tangmose K, Edden RAE, et al. Treatment response after 6 and 26 weeks is related to baseline glutamate and GABA levels in antipsychotic-naïve patients with psychosis. *Psychol Med*. 2019;1–12.
12. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år. 2014;(9276). (Kan tilgås på: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9276>)
13. Lally J, Gaughran F, Timms P, Curran S. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016;Volume 9:117–29.
14. Lally J, Gaughran F. Treatment resistant schizophrenia – review and a call to action. *Ir J Psychol Med*. 2018;1–13.
15. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences. 2nd editio. Vol. 111, The British Journal of Psychiatry. Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1–579 pages.
16. ICH Expert Working Group. E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. *Fed Regist*. 2005;70(May):61134–5.
17. QT interval and drug therapy. *BMJ Ther Bull*. 2016;2732(June):i2732.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358.

19. Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(9):694–705.
20. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625–39.
21. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry*. 2019;18(2):208–24.
22. Higuchi T, Ishigooka J, Iyo M, Yeh C Bin, Ebenezer EG, Liang KY, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: Results of a double-blind, placebo-controlled trial in Asian patients. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2019;11(2).
23. Higuchi T, Iyo M, Kwon JS, Chou YH, Chen HK, Chen JY, et al. Randomized, double-blind, placebo, and risperidone-controlled study of lurasidone in the treatment of schizophrenia: Results of an inconclusive 6-week trial. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2019;(March).
24. Jena M, Ranjan R, Mishra BR, Mishra A, Nath S, Sahu P, et al. Effect of lurasidone vs olanzapine on neurotrophic biomarkers in unmedicated schizophrenia: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2019;112(December 2018):1–6.
25. Schennach R, Riedel M, Spellmann I, Musil R, Obermeier M, Jäger M, et al. Comparing Schizophrenia Patients with a Predicted High/Low Risk of Nonresponse Receiving Treatment with Ziprasidone and Haloperidol: A Randomized-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(4):180–5.
26. Zhang Y, Dai G. Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2012;27(6):605–14.
27. Riedel M, Müller N, Strassnig M, Spellmann I, Engel RR, Musil R, et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;
28. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;
29. Park SC, Choi MY, Choi J, Park E, Tchoe HJ, Suh JK, et al. Comparative efficacy and safety of long-Acting injectable and oral second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(4):361–75.
30. Olagunju AT, Clark SR, Baune BT. Long-acting atypical antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analyses of effects on functional outcome. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(6):509–27.
31. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, Olfson M, Kane JM, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophr Bull*. 2018;44(3):603–19.
32. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res*. 2016;176(2–3):220–30.
33. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in

patients with recent-onset psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.* 2016;246(May 2016):750–5.

34. Bozzatello P, Bellino S, Mancini I, Sandei L, Zanalda E, Rocca P. Effects on Satisfaction and Service Engagement of Paliperidone Palmitate Compared with Oral Paliperidone in Patients with Schizophrenia: An Open Label Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig.* 2019;
35. Malla A, Chue P, Jordan G, Stip E, Kocerginski D, Milliken H, et al. An exploratory, open-label, randomized trial comparing Risperidone long-Acting Injectabl with oral antipsychotic medication in the treatment of early psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2016;
36. Pietrini F, Spadafora M, Tatini L, Talamba GA, Andrisano C, Boncompagni G, et al. LAI versus oral: A case-control study on subjective experience of antipsychotic maintenance treatment. *Eur Psychiatry.* 2016;
37. Pilon D, Amos TB, Kamstra R, Manceur AM, El Khoury AC, Lefebvre P. Short-term rehospitalizations in young adults with schizophrenia treated with once-monthly paliperidone palmitate or oral atypical antipsychotics: a retrospective analysis. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(1):41–9.
38. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia - A nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull.* 2018;
39. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):686–93.
40. Song X, El Khoury AC, Brouillette M, Smith D, Joshi K. Treatment discontinuation of long-acting injectables or oral atypical antipsychotics among Medicaid recipients with schizophrenia. *J Med Econ.* 2019;
41. Takacs P, Czobor P, Feher L, Gimesi-Orszagh J, Fadgyas-Freyler P, Bacskai M, et al. Comparative effectiveness of second generation long-acting injectable antipsychotics based on nationwide database research in Hungary. *PLoS One.* 2019;
42. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):199–210.
43. Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(10):1052.
44. Kumar M, Chavan BS, Sidana A, Das S. Efficacy and Tolerability of Clozapine versus Quetiapine in Treatment-resistant Schizophrenia. *Indian J Psychol Med.* 39(6):770–6.
45. Flynn SW, MacEwan GW, Altman S, Kopala LC, Fredrikson DH, Smith GN, et al. An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31(1):25–9.
46. Karki SD, Bellnier TJ, Patil K, Oretaga T. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics in severely and persistently mentally ill patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Drug Benefit Trends.* 2001;
47. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;

48. Citrome L. Quantifying clinical relevance. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(5–6):26–30.
49. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste D V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002.
50. Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Gutsmiel K, Leucht S. Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(1):32–45.
51. Abdel-Baki A, Thibault D, Medrano S, Stip E, Ladouceur M, Tahir R, et al. Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(1):69–79.
52. Lefebvre P, Muser E, Joshi K, DerSarkissian M, Bhak RH, Duh MS, et al. Impact of Paliperidone Palmitate Versus Oral Atypical Antipsychotics on Health Care Resource Use and Costs in Veterans With Schizophrenia and Comorbid Substance Abuse. *Clin Ther*. 2017;39(7):1380-1395.e4.
53. Joshi K, Lafeuille M-H, Kamstra R, Tiggelaar S, Lefebvre P, Kim E, et al. Real-world adherence and economic outcomes associated with paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in schizophrenia patients with substance-related disorders using Medicaid benefits. *J Comp Eff Res*. 2018;7(2):121–33.
54. Leucht S, Winter-Van Rossum I, Heres S, Arango C, Fleischhacker WW, Glenthøj B, et al. The optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe (OPTiMiSE) trial: Rationale for its methodology and a review of the effectiveness of switching antipsychotics. *Schizophr Bull*. 2015;
55. Takeuchi H, Kantor N, Uchida H, Suzuki T, Remington G. Immediate vs Gradual Discontinuation in Antipsychotic Switching: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2017.
56. Ceroveckí A, Musil R, Klimke A, Seemüller F, Haen E, Schennach R, et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: Theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs*. 2013.
57. Newcomer JW, Weiden PJ, Buchanan RW. Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia: Establishing evidence-based practice. *J Clin Psychiatry*. 2013;
58. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;
59. Stentebjerg-Olesen M, Ganocy SJ, Findling RL, Chang K, DelBello MP, Kane JM, et al. Early response or nonresponse at week 2 and week 3 predict ultimate response or nonresponse in adolescents with schizophrenia treated with olanzapine: results from a 6-week randomized, placebo-controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;
60. Correll CU, Kane JM. Ranking Antipsychotics for Efficacy and Safety in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019.
61. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C, Austin SF, Albert N, Secher RG, et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2017;
62. Stürup AE, Jensen HD, Dolmer S, Birk M, Albert N, Nielsen M, et al. TAILOR - tapered discontinuation versus maintenance therapy of antipsychotic medication in patients with newly diagnosed schizophrenia or persistent delusional disorder in remission of psychotic symptoms: Study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2017;

63. Huhn M, Leucht C, Rothe P, Dold M, Heres S, Bornschein S, et al. Reducing antipsychotic drugs in stable patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder : a randomized controlled pilot trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;(0123456789).
64. Barbui C, Biancosino B, Esposito E, Marmai L, Dona S, Grassi L. Factors associated with antipsychotic dosing in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(0268-1315 (Print)):221–5.
65. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *IntJNeuropsychopharmacol*. 2014;17(1461-1457 (Linking)):1083–93.
66. Kadra G, Stewart R, Shetty H, MacCabe JH, Chang CK, Taylor D, et al. Long-term antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental health care and the risk of mortality. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(0001-690X (Linking)):123–32.
67. Procyszyn RM, Honer WG, Wu TK, Ko RW, McIsaac SA, Young AH, et al. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. *JClin Psychiatry*. 2010;71(0160-6689 (Linking)):566–73.
68. Roh D, Chang JG, Kim CH, Cho HS, An SK, Jung YC. Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia: a 5-year comparison. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(0004-8674 (Linking)):52–60.
69. Hashimoto Y, Uno J, Miwa T, Kurihara M, Tanifuji H, Tensho M. Effects of antipsychotic polypharmacy on side-effects and concurrent use of medications in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(1323-1316 (Linking)):405–10.
70. Ballon J, Stroup TS. Polypharmacy for schizophrenia. *CurrOpinPsychiatry*. 2013;26(1473-6578 (Electronic)):208–13.
71. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(2168-622X (Linking)):675–84.
72. Galling B, Roldan A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(1723-8617 (Linking)):77–89.
73. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*. 2007;68\_(11):1751–62.
74. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Ed. Vol. 13th. West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2018.
75. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull*. 2009;35(0586-7614 (Print)):458–68.
76. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2009;35(0586-7614 (Print)):443–57.
77. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(0271-0749 (Print)):198–204.



78. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull.* 2012;38(0586-7614 (Linking)):1003–11.
79. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic--a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(1600-0447 (Electronic)):419–25.
80. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1469-493X (Electronic)):CD006324.
81. Tiihonen J, Taipale H, Mehtala J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2019;(2168-622X (Linking)).
82. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(0160-6689 (Linking)):720–31.
83. Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, Louie PM, et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113(0001-690X (Linking)):142–7.
84. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164(0002-953X (Linking)):1404–10.
85. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs.* 2011;25(1172-7047 (Print)):383–99.
86. Chan J, Sweeting M. Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol.* 2007;21(0269-8811 (Print)):657–64.
87. Chen CK, Huang YS, Ree SC, Hsiao CC. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2010;34(1878-4216 (Electronic)):1495–9.
88. Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *CochraneDatabaseSystRev.* 2012;11(1469-493X (Electronic)):CD006391.
89. Billioti de GS, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012;345(1756-1833 (Electronic)):e6231.
90. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthøj BY, Nordentoft M, Lublin H, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(0160-6689 (Linking)):103–8.
91. 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(1538-3636 (Electronic)):476–83.
92. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry.* 2016;173(0002-953X (Linking)):600–6.
93. Baandrup L, Lindschou J, Winkel P, Gluud C, Glenthøj BY. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A

randomised, placebo-controlled, blinded trial. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(1562-2975 (Linking)):514–24.

94. Baandrup L, Glenthoj BY, Jennum PJ. Objective and subjective sleep quality: Melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Res*. 2016;240(0165-1781 (Linking)):163–9.
95. Baandrup L, Fagerlund B, Glenthoj B. Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267(0940-1334 (Linking)):163–71.
96. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(0002-953X (Linking)):876–86.
97. Mao YM, Zhang MD. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: Benefit or risk. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015.
98. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*. 2010.
99. Citrome L. Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: What is the evidence? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009.
100. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(0924-977X (Linking)):165–82.
101. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009;
102. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. [Review] [105 refs][Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD003834; PMID: 26509923], [Update of *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003834; PMID: 12917990]. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. 2007;
103. Wang Y, Xia J, Helfer B, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(1361-6137 (Linking)):CD004028.
104. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1361-6137 (Linking)):CD001258.
105. Vejledning om ordination og håndtering af lægemidler [internet]. 2015 [cited 3 February 2020]. Available at: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=168156>
106. Waade RB, Christensen H, Rudberg I, Refsum H, Hermann M. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit*. 2009;
107. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother*. 2010;
108. Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP. Clinical Implications of P-Glycoprotein Modulation in Drug–Drug Interactions. *Drugs*. 2017.
109. Brosen K. Pharmacogenetics of drug oxidation via cytochrome P450 (CYP) in the populations of Denmark, Faroe Islands and Greenland. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2015.
110. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: The contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry*. 2004.

111. Jürgens G, Herbild L, Jacobsen C, Andersen S, Rasmussen H, Werge T, et al. Rutine Use of CYP-test in Antipsychotic Drug Treatment – a health technology assessment; summary (Sundhedsstyrelsen). Vol. 12. 2012.
112. Fink-Jensen A, Hedegaard U, Brøsen K, Krag MØ. Antipsykotika - bivirkninger og interaktioner [internet]. Rationel farmakoterapi nr. 3. 2016. Available at: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/rationel-farmakoterapi-3-2016/komponenter/antipsykotika---bivirkninger-og-interaktioner>
113. Labad J. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia: Is there convergence with other clinical guidelines for the management of hyperprolactinaemia? *Rev Psiquiatr y Salud Ment (English Ed)*. 2016;9(3):174–5.
114. Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: Mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):141–7.
115. Correll C, Kishimoto T, Carlson H. Review: Most antipsychotic drugs more than double the prolactin levels in children and adolescents. *Evid Based Ment Health*. 2010;13(2):54.
116. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421–53.
117. Olanzapin Produktresumé.
118. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 SUPPL.):46–55.
119. Kane JM, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(10):1348–57.
120. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951–62.
121. Loebel A, Silva R, Goldman R, Watabe K, Cucchiaro J, Citrome L, et al. Lurasidone dose escalation in early nonresponding patients with schizophrenia: A randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2016;

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende psykotiske tilstande

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Anders Fink-Jensen Professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Peter Uggerby Overlæge i psykiatri	Region Nordjylland
Ulla Schierup Nielsen Afdelingslæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Nordjylland
David Dines Jørgensen Overlæge i psykiatri	Region Midtjylland
Camilla Blegvad-Nissen Speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Midtjylland
Anne Dorte Stenstrøm Overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, ph.d., klinisk lektor	Region Syddanmark
Annette Gosvig Christensen Overlæge i psykiatri	Region Syddanmark
Per Balling Ledende overlæge i psykiatri	Region Sjælland
Charlotte Greisen Overlæge i børne- og ungdomspsykiatri	Region Sjælland
Lone Baandrup Overlæge i psykiatri, ph.d., dr.med.	Region Hovedstaden
Anne Katrine Pagsberg Professor, overlæge i børne- og ungdomspsykiatri, ph.d.	Region Hovedstaden
Karsten Gjessing Jensen Speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, ekstern lektor, ph.d.	Børne og Ungdomspsykiatrisk Selskab
Gesche Jürgens Overlæge i klinisk farmakologi, forskningslektor, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marianne Lund Gudik-Sørensen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Syghusapoteksledelse
Jimmi Nielsen Professor, overlæge i psykiatri, dr.med.	Inviteret af formanden
Phuong Le Reisia Lægefaglig direktør psykiatri	Inviteret af formanden
Birte Yding Glenthøj Professor. Overlæge i psykiatri, dr.med.	Inviteret af formanden
Erik Mønsted Pedersen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<b>Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet</b>	<b>Udpeget af</b>
Susan Anette Feldskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.  
2100 København Ø  
+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

Sekretariatets arbejdsgruppe:  
Hjalte Holm Andersen (projekt- og metodeansvarlig)  
Dorte Glintborg (projektdeltager)  
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)  
Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)  
Jan Odgaard Jensen (biostatistiker)  
Jesper Neergaard (informationsspecialist)  
Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag

### 1 Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål

I nedenstående afsnit beskrives kort søgestrategien for identificering af litteratur til besvarelse af hvert af de fire kliniske spørgsmål.

#### *Klinisk spørgsmål 1*

**Meta-analyser:** Der blev d. 29.10.2019 søgt efter meta-analyser til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 (se søgestreng i bilag 2). Søgningen medtog publikationer udgivet efter d. 01.11.2012 baseret på den sidste søgedato anvendt ved udarbejdelsen af RADS' behandlingsvejledning vedr. psykotiske tilstande [120].

**Primærlitteratur:** Der blev d. 03.11.2019 foretaget en opfølgende søgning efter primærlitteratur til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 (se søgestreng i bilag 2). Søgningen medtog publikationer udgivet efter d. 01.01.2019 (publikationer udgivet efter sidste søgedata anvendt i Huhn et al. 2019 [1]). PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 3.1.

#### *Klinisk spørgsmål 2*

**Meta-analyser:** Der blev d. 29.10.2019 søgt efter meta-analyser til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 (se søgestreng i bilag 2). Søgningen medtog publikation udgivet efter 01.01.2008.

**Primærlitteratur:** Der blev d. 15.01.2020 foretaget en opfølgende søgning efter primærlitteratur til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 (se søgestreng i bilag 2). Søgningen medtog publikationer udgivet efter d. 01.04.2015 (publikationer udgivet efter sidste søgedato anvendt i Park et al. 2018 [29]). PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 3.2.

#### *Klinisk spørgsmål 3*

**Meta-analyser:** Der blev d. 29.10.2019 søgt efter meta-analyser til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 (se søgestreng i bilag 2). Søgningen medtog publikationer udgivet efter d. 01.01.2008.

**Primærlitteratur:** Der blev d. 17.01.2020 foretaget en opfølgende søgning efter primærlitteratur til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 (se søgestreng i bilag 2). Søgningen medtog publikationer udgivet efter d. 01.06.2014 (publikationer udgivet efter sidste søgedato anvendt i Samara et al. 2016 [42]). PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 3.3.

#### *Klinisk spørgsmål 4*

**Meta-analyser:** Der blev d. 29.10.2019 søgt efter meta-analyser til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 (se søgestreng i bilag 2). Søgningen medtog publikation udgivet efter d. 01.01.2008.

**Primærlitteratur:** Der blev d. 15.01.2020 foretaget en opfølgende søgning efter primærlitteratur specifikt til belysning af effektmålet relaps, som ikke fremgik af Krause et al. 2019 [50] (se søgestreng i bilag 2). Søgningen var ikke tidsafgrænset og medtog publikationer udgivet efter år 1946 (Medline) og år 1974 (Embase). PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 3.4.

## 2 Bilag 2: Søgestreng

### 2.1 Søgestreng, meta-analyser & systematiske oversigter (spørgsmål 1, 2, 3, og 4)

Søgningen er foretaget: 26. oktober 2019.

Resultater før dublettsortering: 830. Dubletter: 88

**Databaser: Embase <1974 to 2019 October 25>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to October 25, 2019> (multifile search)**

#	Søgetermer	Resultater
1	exp *"Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"/ use medall	118126
2	*Schizotypal Personality Disorder/ use medall	1925
3	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use medall	115848
4	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use medall	22094
5	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use medall	145717
6	4 and 5	3187
7	1 or 2 or 3 or 6	148702
8	*Antipsychotic Agents/ use medall	37704
9	(antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti. use medall	21554
10	(*Haloperidol/ or (haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).ti,ab.) use medall	18887
11	(*Perphenazine/ or (perphenazin? or Trilafon*).ti,ab.) use medall	1528
12	(*Clopenthixol/ or (clopenthixol acetate ester or clopenthixol decanoate).nm.) use medall	274
13	(zuclopenthixol or zuclopentixol or cis clopenthixol or z clopenthixol or Cisordinol* or Clopixon*).ti,ab. use medall	336
14	(*Amisulpride/ or (amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).ti,ab.) use medall	1205
15	(*Aripiprazole/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti,ab.) use medall	3849
16	(brexiprazole.nm. or (brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti,ab.) use medall	155
17	(cariprazine.nm. or (cariprazin? or Reagila* or Vraylar*).ti,ab.) use medall	175
18	(*Clozapine/ or (clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclo* or Leponex*).ti,ab.) use medall	11642
19	(*Lurasidone Hydrochloride/ or (lurasidon? or Latuda*).ti,ab.) use medall	405
20	(*Olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti,ab.) use medall	8167
21	(*Paliperidone Palmitate/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab.) use medall	1368
22	(*Quetiapine Fumarate/ or (quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*).ti,ab.) use medall (	4556
23	(*Risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti,ab.) use medall	3970
24	(sertindole.nm. or (sertindol* or Serdolect* or Serlect*).ti,ab.) use medall	479
25	(ziprasidone.nm. or (zipra#idon? or Geodon* or Zeld?ox*).ti,ab.) use medall	1969
26	or/8-25	67557
27	15 or 20 or 21 or 23	14831
28	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1499555
29	29 (exp Animals/ not Humans/) use medall (4637358)	
30	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall	3833797
31	case report.ti. use medall	226484
32	or/28-31 (8728919)	
33	33 (systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use medall	170253
34	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use medall	69125
35	systematic review.pt. use medall	115797
36	Meta-Analysis.pt. use medall	107131
37	Network Meta-Analysis/ use medall	1100
38	(data adj2 extract*).ab. use medall	54570



39	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*).ab. use medall	42753
40	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psycinfo or psycinfo)).ti,ab. use medall	31090
41	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use medall	16274
42	or/33-41	271042
43	(7 and 26) not 32	17123
44	42 and 43	1016
45	("201211*" or "201212*" or 2013* or 2014* or 2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dt. use medall	8088769
46	44 and 45	519
47	Delayed-Action Preparations/ use medall	35915
48	((continous or controlled or delayed or extended or modified or prolonged or retard* or slow or sustained or time?) adj4 release).ti,ab. use medall	61809
49	delayed action.ti,ab. use medall	698
50	(depo or depot or retard* or long* duration or de canoate or decanoate or pamoate).ti,ab. use medall	155076
51	(long-acting or LA or LAI?).ti,ab. use medall	117607
52	(abilify maintena* or (ariprazole adj3 (lauroxil or monohydrate))).ti,ab. use medall	66
53	((olanzapin* adj4 pamoate) or Zypadhera*).ti,ab. use medall	63
54	((paliperidone adj4 palmitate) or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab. use medall	385
55	Risperdal Consta or Rispolept Consta).ti,ab. use medall	24
56	(monthly adj3 (formulation or aripiprazol* or olanzapin* or paliperidon* or risperidon*).ti,ab. use medall	238
57	or/47-56	339570
58	(7 and 27 and 57) not 32	922
59	42 and 58	61
60	limit 59 to yr="2008-current"	54
61	Treatment Failure/ use medall	33961
62	(resistan* adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use medall	62188
63	(refractory adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use medall	29524
64	((nonrespond* or non-respond* or non-response or "not responding") adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use medall	5335
65	or/61-64	127098
66	(7 and 26 and 65) not 32	1341
67	42 and 66	121
68	limit 67 to yr="2008-current"	91
69	Substance-Related Disorders/ use medall	93019
70	Substance Abuse, Oral/ use medall	3
71	Substance Abuse, Intravenous/ use medall	14752
72	Controlled Substances/ use medall	222
73	(substance? adj3 (use? or using or addict* or abus* or misuse or dependen* or disorder?)).ti,ab. use medall	69324
74	(drug? adj2 (abus* or dependen* or addict*).ti,ab. use medall	47160
75	((illicit or illegal) adj drug?).ti,ab. use medall	12470
76	Amphetamine-Related Disorders/ use medall	3005
77	Amphetamine/ use medall	12494
78	Dextroamphetamine/ use medall	6897
79	Methamphetamine/ use medall	9034
80	N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine/ use medall	3844
81	(amphetamine or methamphetamine or dex*amphetamine or MDMA or ecstasy).ti,ab. use medall	35313
82	Cocaine-Related Disorders/ use medall	8020
83	exp Cocaine/ use medall	24999

84	Cocaine Smoking/ use medall	12
85	cocaine.ti,ab. use medall	36711
86	Cannabis/ use medall	8699
87	Marijuana Abuse/ use medall	6057
88	"Marijuana Use"/ use medall	561
89	Marijuana Smoking/ use medall	4542
90	(cannabis or marihuana or marijuana).ti,ab. use medall	27225
91	or/69-90	248601
92	(7 and 26 and 91) not 32	611
93	42 and 92	31
94	limit 93 to yr="2008-current"	26
95	exp *schizophrenia spectrum disorder/ use oomezd	115919
96	exp *psychosis/ use oomezd	164328
97	*schizotypal personality disorder/ use oomezd	1097
98	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use oomezd	139458
99	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use oomezd	23277
100	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use oomezd	211241
101	99 and 100	4509
102	95 or 96 or 97 or 98 or 101	184141
103	*neuroleptic agent/ use oomezd	30337
104	(antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti. use oomezd	29326
105	(*haloperidol/ or *haloperidol decanoate/ or (haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).ti,ab.) use oomezd	31933
106	(*perphenazine/ or *perphenazine enanthate/ or *perphenazine decanoate/ or (perphenazin? or Trilafon*).ti,ab.) use oomezd	2873
107	(*zuclopenthixol/ or *zuclopenthixol acetate/ or *zuclopenthixol decanoate/ or (zuclopenthixol or zuclopenthixol or cis clopenthixol or z clopenthixol or Cisordinol* or Clopixon*).ti,ab.) use oomezd	683
108	(*amisulpride/ or (amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).ti,ab.) use oomezd	2115
109	(*aripiprazole lauroxil/ or *aripiprazole/ or *aripiprazole cavoxil/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti,ab.) use oomezd	6838
110	(*brexpiprazole/ or (brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti,ab.) use oomezd	290
111	(*cariprazine/ or (cariprazin? or Reagila* or Vraylar*).ti,ab.) use oomezd	370
112	(*clozapine/ or (clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclor* or Leponex*).ti,ab.) use oomezd	17812
113	(*lurasidone/ or (lurasidon? or Latuda*).ti,ab.) use oomezd	987
114	(*olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti,ab.) use oomezd	13910
115	(*paliperidone/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab.) use oomezd	2617
116	(*quetiapine/ or (quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*).ti,ab.) use oomezd	8639
117	(*risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti,ab.) use oomezd	7796
118	(*sertindole/ or (sertindol* or Serdolect* or Serlect*).ti,ab.) use oomezd	714
119	(*ziprasidone/ or (zipra#idon* or Geodon* or Zeld?ox*).ti,ab.) use oomezd	2993
120	or/103-119	99610
121	109 or 114 or 115 or 117	25303
122	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd	1660919
123	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6344608
124	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	6939306
125	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd	2827050
126	or/122-125	15038311
127	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oomezd	212491
128	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use oomezd	60152

129	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd	315731
130	(data adj2 extract*).ab. use oomezd	74999
131	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use oomezd	53119
132	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use oomezd	40537
133	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oomezd	15296
134	or/127-133	423998
135	(102 and 120) not 126	19146
136	34 and 135	1107
137	("201211*" or "201212*" or 2013* or 2014* or 2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dc. use oomezd	11194314
138	136 and 137	495
139	exp controlled drug release/ use oomezd	27847
140	exp controlled release formulation/ use oomezd	18388
141	((continous or controlled or delayed or extended or modified or prolonged or retard* or slow or sustained or time?) adj4 release).ti,ab. use oomezd	86435
142	delayed action.ti,ab. use oomezd	387
143	(depo or depot or retard* or long* duration or de canoate or decanoate or pamoate).ti,ab. use oomezd	189791
144	long acting drug/ use oomezd	6084
145	(long-acting or LA or LAI?).ti,ab. use oomezd	147407
146	(abilify maintena* or (aripiprazole adj3 (lauroxil or monohydrate))).ti,ab. use oomezd	106
147	((olanzapin* adj4 pamoate) or Zypadhera*).ti,ab. use oomezd	112
148	((paliperidone adj4 palmitate) or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab. use oomezd	856
149	(Risperdal Consta or Rispolept Consta).ti,ab. use oomezd	50
150	(monthly adj3 (formulation or aripiprazol* or olanzapin* or paliperidon* or risperidon*).ti,ab. use oomezd	489
151	or/139-150	432470
152	(102 and 121 and 151) not 126	1043
153	134 and 152	61
154	limit 153 to yr="2008-current"	46
155	(treatment failure/ or lack of drug effect/) use oomezd	118063
156	treatment-resistant schizophrenia/ use oomezd	443
157	(resistan* adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use oomezd	95123
158	(refractory adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use oomezd	48442
159	((nonrespond* or non-respond* or non-response or "not responding") adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use oomezd	9715
160	or/155-159	262425
161	(102 and 120 and 160) not 126	1388
162	134 and 161	133
163	limit 162 to yr="2008-current"	84
164	substance abuse/ use oomezd	52844
165	multiple drug abuse/ use oomezd	1579
166	drug abuse/ use oomezd	52381
167	intravenous drug abuse/ use oomezd	10207
168	drug dependence/ use oomezd	52672
169	(controlled substance/ or illicit drug/) use oomezd	16025
170	(substance? adj3 (use? or using or addict* or abus* or misuse or dependen* or disorder?)).ti,ab. use oomezd	91418
171	(drug? adj2 (abus* or dependen* or addict*)).ti,ab. use oomezd	62351
172	((illicit or illegal) adj drug?).ti,ab. use oomezd	17042
173	(amphetamine abuse/ or amphetamine dependence/) use oomezd	452

174	amphetamine/ use omezd	30786
175	dexamphetamine/ use omezd	12360
176	amphetamine plus dexamphetamine/ use omezd	325
177	methamphetamine dependence/ use omezd	1371
178	methamphetamine/ use omezd	18195
179	midomafetamine/ use omezd	1137
180	(amphetamine or methamphetamine or dex*amphetamine or MDMA or ecstasy).ti,ab. use omezd	41856
181	cocaine dependence/ use omezd	12427
182	cocaine/ use omezd	53573
183	cocaine smoking/ use omezd	50
184	cocaine.ti,ab. use omezd	45572
185	"cannabis use"/ use omezd	7379
186	cannabis addiction/ use omezd	9468
187	cannabis smoking/ use omezd	3275
188	cannabis/ use omezd	32881
189	(cannabis or marihuana or marijuana).ti,ab. use omezd	36381
190	or/164-189	335665
191	(102 and 120 and 190) not 126	1031
192	134 and 191	57
193	limit 192 to yr="2008-current"	35
194	46 or 60 or 68 or 94 or 138 or 154 or 163 or 193	1098
195	remove duplicates from 194	720
196	limit 195 to (english or danish or norwegian or swedish)	696

**Cochrane Database of Systematic Reviews, via Cochrane library, Wiley**

#	Søgetermer	Resultater
1	MeSH descriptor: [Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders] explode all trees	8380
2	[mh "Schizotypal Personality Disorder"]	78
3	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*).ti	8154
4	(mental near/2 (disorder? or disease? or illness*)):ti	1491
5	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ab	16898
6	#4 and #5	371
7	#1 or #2 or #3 or #6	16775
8	[mh "Antipsychotic Agents"]	4446
9	(antipsychotic? or "anti psychotic?" or neuroleptic?):ti	2908
10	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase):ti,ab,kw	3156
11	(perphenazin? or Trilafon*):ti,ab,kw	464
12	(clopenthixol or zuclopenthixol or zuclopentixol or "cis clopenthixol" or "z clopenthixol" or Cisordinol* or Clopixon*):ti,ab,kw	156
13	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*):ti,ab,kw	486
14	(aripiprazol? or Abilify* or Aristada*):ti,ab,kw	1525
15	(brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*):ti,ab,kw	143
16	(cariprazin? or Reagila* or Vraylar*):ti,ab,kw	133
17	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclo* or Leponex*):ti,ab,kw	1468
18	("Lurasidone Hydrochloride" or lurasidon? or Latuda*):ti,ab,kw	403
19	(olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*):ti,ab,kw	3364
20	("Paliperidone Palmitate" or paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*):ti,ab,kw	607
21	("Quetiapine Fumarate" or quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*):ti,ab,kw	1895
22	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*):ti,ab,kw	167
23	(sertindol* or Serdolect* or Serlect*):ti,ab,kw	141
24	(ziprasidon? or ziprazidon? or Geodon* or Zeldox*):ti,ab,kw	765
25	{or #8-#24}	13368

26	#7 and #25 with Cochrane Library publication date Between Oct 2012 and Nov 2019, in Cochrane Reviews	103
27	#7 and #25 with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Nov 2019, in Cochrane Reviews	134

## 2.2 Søgestreng, spørsmål 1 - RCTs

Søgningerne er foretaget: 3. november 2019

Resultater før dublettsortering: 180 Dubletter: 50

Databaser: Embase <1974 to 2019 October 31>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to October 31, 2019> (multifile search)

#	Søgetermer	Resultater
1	exp *"Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"/ use medall	118253
2	*Schizotypal Personality Disorder/ use medall	1926
3	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use medall	115928
4	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use medall	22124
5	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use medall	145798
6	4 and 5	3187
7	1 or 2 or 3 or 6	148799
8	*Antipsychotic Agents/ use medall	37735
9	(antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti. use medall	21561
10	(*Haloperidol/ or (haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).ti,ab.) use medall	18894
11	(*Perphenazine/ or (perphenazin? or Trilafon*).ti,ab.) use medall	1528
12	(*Clopenthixol/ or (clopenthixol acetate ester or clopenthixol decanoate).nm.) use medall	274
13	(zuclopenthixol or zuclopentixol or cis clopenthixol or z clopenthixol or Cisordinol* or Clopixol*).ti,ab. use medall	336
14	(*Amisulpride/ or (amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).ti,ab.) use medall	1204
15	(*Aripiprazole/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti,ab.) use medall	3848
16	(brexiprazole.nm. or (brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti,ab.) use medall	156
17	(cariprazine.nm. or (cariprazin? or Reagila* or Vraylar*).ti,ab.) use medall	176
18	(*Clozapine/ or (clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclor* or Leponex*).ti,ab.) use medall	11647
19	(*Lurasidone Hydrochloride/ or (lurasidon? or Latuda*).ti,ab.) use medall	405
20	(*Olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti,ab.) use medall	8169
21	(*Paliperidone Palmitate/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab.) use medall	1369
22	(*Quetiapine Fumarate/ or (quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*).ti,ab.) use medall	4559
23	(*Risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti,ab.) use medall	3974
24	(sertindole.nm. or (sertindol* or Serdolect* or Serlect*).ti,ab.) use medall	479
25	(ziprasidone.nm. or (zipra#idon? or Geodon* or Zeld?ox*).ti,ab.) use medall	1969
26	or/8-25	67586
27	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1499991
28	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4639341
29	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall	3836271
30	case report.ti. use medall	226717
31	or/27-30	8733375
32	(7 and 26) not 31	17132
33	limit 32 to yr="2019-current"	464

34	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.) use medall	1282905
35	33 and 34	103
36	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use medall	170526
37	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use medall	69192
38	systematic review.pt. use medall	116154
39	Meta-Analysis.pt. use medall	107377
40	Network Meta-Analysis/ use medall	1106
41	(data adj2 extract*).ab. use medall	54642
42	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use medall	42825
43	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti.ab. use medall	31142
44	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use medall	16274
45	or/36-44	271456
46	35 not 45	72
47	exp *schizophrenia spectrum disorder/ use oomezd	116007
48	exp *psychosis/ use oomezd	164468
49	*schizotypal personality disorder/ use oomezd	1098
50	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use oomezd	139574
51	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*).ti. use oomezd	23307
52	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use oomezd	211429
53	51 and 52	4514
54	47 or 48 or 49 or 50 or 53	184296
55	*neuroleptic agent/ use oomezd	30347
56	(antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti. use oomezd	29352
57	(*haloperidol/ or *haloperidol decanoate/ or (haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).ti.ab.) use oomezd	31940
58	(*perphenazine/ or *perphenazine enanthate/ or *perphenazine decanoate/ or (perphenazin? or Trilafon*).ti.ab.) use oomezd	2873
59	(*zuclopenthixol/ or *zuclopenthixol acetate/ or *zuclopenthixol decanoate/ or (zuclopenthixol or zuclopentixol or cis clopenthixol or z clopenthixol or Cisordinol* or Clopixon*).ti.ab.) use oomezd	683
60	(*amisulpride/ or (amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).ti.ab.) use oomezd	2118
61	(*aripiprazole lauroxil/ or *aripiprazole/ or *aripiprazole cavoxil/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti.ab.) use oomezd	6850
62	(*brexpiprazole/ or (brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti.ab.) use oomezd	293
63	(*cariprazine/ or (cariprazin? or Reagila* or Vraylar*).ti.ab.) use oomezd	371
64	(*clozapine/ or (clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclor* or Leponex*).ti.ab.) use oomezd	17826
65	(*lurasidone/ or (lurasidon? or Latuda*).ti.ab.) use oomezd	990
66	(*olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti.ab.) use oomezd	13923
67	(*paliperidone/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti.ab.) use oomezd	2621
68	(*quetiapine/ or (quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*).ti.ab.) use oomezd	8651
69	(*risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti.ab.) use oomezd	7801
70	(*sertindole/ or (sertindol* or Serdolect* or Serlect*).ti.ab.) use oomezd	714
71	(*ziprasidone/ or (zipra#idon* or Geodon* or Zeld?ox*).ti.ab.) use oomezd	2996
72	or/55-71	99677
73	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd	1662018
74	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6349138

75	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	6943816
76	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd	282956
77	or/73-76	15048945
78	(54 and 72) not 77	19171
79	limit 78 to yr="2019-current"	541
80	(crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oomezd	2251984
81	79 and 80	148
82	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oomezd	213120
83	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use oomezd	60375
84	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd	316848
85	(data adj2 extract*).ab. use oomezd	75151
86	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*).ab. use oomezd	53261
87	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use oomezd	40675
88	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oomezd	15306
89	or/82-88	425202
90	81 not 89	102
91	46 or 90	174
92	remove duplicates from 91	118

**CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platfom**

#	Søgetermer	Resultater
1	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ti,kw	18789
2	(mental near/2 (disorder? or disease? or illness*)):ti	1497
3	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ab	16965
4	#2 and #3	372
5	#1 or #4	18954
6	[mh "Antipsychotic Agents"]	4462
7	(antipsychotic? or "anti psychotic?" or neuroleptic?):ti	2915
8	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase):ti,ab,kw	3158
9	(perphenazin? or Trilafon*):ti,ab,kw	464
10	(clopenthixol or zuclopenthixol or zuclopentixol or "cis clopenthixol" or "z clopenthixol" or Cisordinol* or Clopixon*):ti,ab,kw	156
11	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*):ti,ab,kw	487
12	(aripiprazol? or Abilify* or Aristada*):ti,ab,kw	1529
13	(brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*):ti,ab,kw	146
14	(cariprazin? or Reagila* or Vraylar*):ti,ab,kw	133
15	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclor* or Leponex*):ti,ab,kw	1468
16	("Lurasidone Hydrochloride" or lurasidon? or Latuda*):ti,ab,kw	404
17	(olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*):ti,ab,kw	3376
18	("Paliperidone Palmitate" or paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*):ti,ab,kw	608
19	("Quetiapine Fumarate" or quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*):ti,ab,kw	1901
20	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*):ti,ab,kw	167
21	(sertindol* or Serdolect* or Serlect*):ti,ab,kw	141
22	(ziprasidon? or ziprazidon? or Geodon* or Zeldox*):ti,ab,kw	765
23	{or #6-#22}	13409

24	#5 and #23 with Publication Year from 2019 to 2019, in Trials	118
25	("conference abstract" or review):pt	180208
26	NCT*:au	145578
27	("clinicaltrial gov" or trialsearch):so	126808
28	("systematic review" or meta-analysis or metaanalysis):ti	9652
29	#25 or #26 or #27 or #28	456915
30	#24 not #29	62

## 2.3 Søggestreng, spørgsmål 2 (depot) - RCTs + Observationelle studier

Søgningen er foretaget: 15. januar 2020

Resultater før dublettsortering: 457 Dubletter: 129

**Databaser: Embase <1974 to 2020 January 14>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 14, 2020> (multifile search)**

#	Søgetermer	Resultater
1	exp *"Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"/ use medall	118940
2	*Schizotypal Personality Disorder/ use medall	1948
3	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use medall	116909
4	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use medall	22409
5	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use medall	147311
6	4 and 5	3250
7	1 or 2 or 3 or 6	149942
8	(*Aripiprazole/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti.ab.) use medall	3898
9	(*Olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti.ab.) use medall	8236
10	(*Paliperidone Palmitate/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti.ab.) use medall	1392
11	(*Risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti.ab.) use medall	3988
12	or/8-11	14960
13	Delayed-Action Preparations/ use medall	36240
14	((continous or controlled or delayed or extended or modified or prolonged or retard* or slow or sustained or time?) adj4 release).ti.ab. use medall	62743
15	delayed action.ti.ab. use medall	701
16	(depo or depot or retard* or long* duration or de canoate or decanoate or pamoate).ti.ab. use medall	156338
17	(long-acting or LA or LAI?).ti.ab. use medall	120382
18	(abilify maintena* or (aripiprazole adj3 (lauroxil or monohydrate))).ti.ab. use medall	69
19	((olanzapin* adj4 pamoate) or Zypadhera*).ti.ab. use medall	64
20	((paliperidone adj4 palmitate) or Trevicta* or Xeplion*).ti.ab. use medall	395
21	(Risperdal Consta or Rispolept Consta).ti.ab. use medall	25
22	(monthly adj3 (formulation or aripiprazol* or olanzapin* or paliperidon* or risperidon*).ti.ab. use medall	244
23	or/13-22	344551
24	(Randomized Controlled Trial.pt. or trial.ti. or random*.ti.ab.) use medall	1280272
25	(Controlled Clinical Trial.pt. or control group.ti.ab. or (controlled adj5 (trial or study)).ti.ab.) use medall	663279
26	(Placebos/ or placebo?.ti.ab.) use medall	224294
27	(Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Adaptive Clinical Trial).pt. use medall	522117
28	(clinical adj5 trial).ti.ab. use medall	145471
29	(Clinical Trial, Phase i or Clinical Trial, Phase ii or Clinical Trial, Phase iii or Clinical Trial, Phase iv).pt. use medall	63238
30	(phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti.ab. use medall	105631



31	(Product Surveillance, Postmarketing/ or ((postmarketing or post-marketing) adj3 (trial? or stud\$3 or surveillance)).ti,ab.) use medall	9381
32	(Cross-Over Studies/ or (cross over or crossover).ti,ab.) use medall	93996
33	(Single-Blind Method/ or Double-Blind Method/ or ((single or doubl* or triple) adj (mask* or blind*)).ti,ab.) use medall	232352
34	(Clinical Study.pt. or (clinical adj5 study).ti,ab.) use medall	198514
35	((interventional or single-arm or open label) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab. use medall	41542
36	(Comparative Study/ or (comparative adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use medall	1924715
37	(Multicenter Study.pt. or ((multi-cent* or multicent*) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use medall	308892
38	(Observational Study.pt. or observational.ti,ab.) use medall	200490
39	(Epidemiologic Studies/ or epidemiologic*.ti,ab.) use medall	241168
40	(Case Control Studies/ or case control*.ti,ab.) use medall	321359
41	(Cohort Studies/ or cohort?.ti,ab.) use medall	653187
42	(Follow-Up Studies/ or (follow up adj2 (study or studies)).ti,ab.) use medall	658511
43	(Longitudinal Studies/ or longitudinal.ti,ab.) use medall	288866
44	(Prospective Studies/ or prospective.ti,ab.) use medall	770932
45	(Retrospective Studies/ or retrospective.ti,ab.) use medall	950061
46	(Cross-Sectional Studies/ or cross sectional.ti,ab.) use medall	451146
47	or/24-46	6237005
48	7 and 12 and 23 and 47	785
49	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1509680
50	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4664333
51	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall	3875055
52	case report.ti. use medall	230159
53	(Review or Systematic Review or Meta-Analysis).pt.	5191484
54	Network Meta-Analysis/ use medall	1234
55	(review or meta-analysis).ti. use medall	509502
56	systematic review.ab. use medall	92073
57	or/49-56	13789187
58	48 not 57	631
59	(201504* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dt. use medall	5098752
60	58 and 59	213
61	limit 60 to (english or danish or norwegian or swedish)	208
62	remove duplicates from 61	206
63	exp *schizophrenia spectrum disorder/ use oomezd	115969
64	exp *psychosis/ use oomezd	164337
65	*schizotypal personality disorder/ use oomezd	1095
66	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use oomezd	139508
67	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use oomezd	23468
68	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use oomezd	212216
69	67 and 68	4569
70	63 or 64 or 65 or 66 or 69	184156
71	(*aripiprazole lauroxil/ or *aripiprazole/ or *aripiprazole cavoxil/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti,ab.) use oomezd	6911
72	(*olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti,ab.) use oomezd	14017
73	(*paliperidone/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab.) use oomezd	2667
74	(*risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti,ab.) use oomezd	7839
75	or/71-74	25506
76	exp controlled drug release/ use oomezd	28206
77	exp controlled release formulation/ use oomezd	18544
78	((continous or controlled or delayed or extended or modified or prolonged or retard* or slow or sustained or time?) adj4 release).ti,ab. use oomezd	87263

79	delayed action.ti,ab. use oomezd	385
80	(depo or depot or retard* or long* duration or de canoate or decanoate or pamoate).ti,ab. use oomezd	190821
81	long acting drug/ use oomezd	6156
82	(long-acting or LA or LAI?).ti,ab. use oomezd	152200
83	(abilify maintena* or aripiprazole adj3 (lauroxil or monohydrate)).ti,ab. use oomezd	103
84	((olanzapin* adj4 pamoate) or Zypadhera*).ti,ab. use oomezd	114
85	((paliperidone adj4 palmitate) or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab. use oomezd	872
86	(Risperdal Consta or Rispolept Consta).ti,ab. use oomezd	52
87	(monthly adj3 (formulation or aripiprazol* or olanzapin* or paliperidon* or risperidon*).ti,ab. use oomezd	499
88	or/76-87	439201
89	(randomized controlled trial/ or randomization/ or random*.ti,ab. or trial.ti.) use oomezd	1700727)
90	(controlled clinical trial/ or controlled study/ or control group.ti,ab. or (controlled adj5 (trial or study)).ti,ab.) use oomezd	7484684
91	(placebo/ or placebo?.ti,ab.) use oomezd	444904
92	(clinical trial/ or adaptive clinical trial/) use oomezd	962359
93	(clinical adj5 trial).ti,ab. use oomezd	211413
94	(phase 1 clinical trial/ or phase 2 clinical trial/ or phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/) use oomezd	154095
95	(phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. use oomezd	205520
96	(postmarketing surveillance/ or ((postmarketing or post-marketing) adj3 (trial? or stud\$3 or surveillance)).ti,ab.) use oomezd	14622
97	(crossover procedure/ or (cross over or crossover).ti,ab.) use oomezd	113616
98	(single blind procedure/ or double blind procedure/ or triple blind procedure/ or ((single or doubl* or triple) adj (mask* or blind*)).ti,ab.) use oomezd	299663
99	(clinical study/ or major clinical study/ or clinical article/ or (clinical adj5 study).ti,ab.) use oomezd	6150629
100	(intervention study/ or open study/ or ((interventional or single-arm or open label) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use oomezd	129416
101	(comparative study/ or (comparative adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use oomezd	933755
102	(multicenter study/ or ((multi-cent* or multicent*) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use oomezd	330037
103	(observational study/ or observational.ti,ab.) use oomezd	312157
104	(epidemiology/ or epidemiologic*.ti,ab.) use oomezd	477594
105	(case control study/ or case control*.ti,ab.) use oomezd	217474
106	(cohort analysis/ or cohort?.ti,ab.) use oomezd	1046846
107	(follow up/ or (follow up adj2 (study or studies)).ti,ab.) use oomezd	1515634
108	(longitudinal study/ or longitudinal.ti,ab.) use oomezd	347945
109	(prospective study/ or prospective.ti,ab.) use oomezd	1002191
110	(retrospective study/ or retrospective.ti,ab.) use oomezd	1183214
111	(cross-sectional study/ or cross sectional.ti,ab.) use oomezd	519723
112	or/89-111	14195914
113	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd	1661919
114	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6370493
115	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	7005925
116	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd	2846779
117	review.pt. use oomezd	2525040
118	(systematic review/ or meta-analysis/ or networkmeta-analysis/) use oomezd	324019
119	(review or meta-analys* or meta-analysis).ti. use oomezd	590644
120	systematic review.ab. use oomezd	116520
121	or/113-120	17487779
122	70 and 75 and 88 and 112	1635
123	122 not 121	790

124	(201504* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dc. use oemezd	7068194
125	123 and 124	262
126	limit 125 to (english or danish or norwegian or swedish)	252
127	remove duplicates from 126	249
128	62 or 127	455
129	remove duplicates from 128	300

**CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform**

#	Søgetermer	Resultater
#1	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ti,kw	19068
#2	(mental near/2 (disorder? or disease? or illness*)):ti	1533
#3	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ab	17242
#4	#2 and #3	382
#5	#1 or #4	19232
#6	(aripiprazol? or Abilify* or Aristada*):ti,ab,kw	1544
#7	(olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*):ti,ab,kw	3403
#8	("Paliperidone Palmitate" or paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*):ti,ab,kw	610
#9	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*):ti,ab,kw	171
#10	#6 or #7 or #8 or #9	5001
#11	#5 and #10	2921
#12	("Delayed-Action Preparations" or "controlled drug release" or "delayed drug release" or "slow drug release" or "sustained drug release" or "controlled release formulation" or "delayed release formulation" or "slow release formulation" or "sustained release formulation" or "long acting drug"):kw	1631
#13	((continous or controlled or delayed or extended or modified or prolonged or retard* or slow or sustained or time?) NEAR/3 release):ti,ab	13662
#14	(depo or depot or retard* or long* duration or "de canoate" or decanoate or pamoate):ti,ab	34897
#15	(long-acting or LA or LAI?):ti,ab	22437
#16	(abilify next maintena*):ti,ab or (aripiprazole NEAR/2 (lauroxil or monohydrate)):ti,ab	48
#17	(olanzapin* NEAR/3 pamoate):ti,ab or Zypadhera*):ti,ab	6
#18	((paliperidone NEAR/3 palmitate) or Trevicta* or Xeplion*):ti,ab	257
#19	("Risperdal Consta" or "Rispolept Consta"):ti,ab	26
#20	(monthly NEAR/2 (formulation or aripiprazol* or olanzapin* or paliperidon* or risperidon*)):ti,ab	168
#21	{or #12-#20}	67415
#22	#5 and #10 and #21	690
#23	("conference abstract" or review):pt or meeting:so	196577
#24	NCT*:au	147666
#25	("clinicaltrial gov" or trialsearch):so	126812
#26	("systematic review" or meta-analysis or metaanalysis or abstract):ti	17480
#27	#23 or #24 or #25 or #26	482214
#28	#22 not #27 with Publication Year from 2015 to 2020, in Trials	157

## 2.4 Søgestreng, spørgsmål 3 (behandlingsresistens) - RCTs

Søgningen er foretaget: 17. januar 2020

Resultater før dublettsortering: 160 Dubletter: 58

**Databaser: Embase <1974 to 2020 January 16>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 16, 2020> (multifile search)**

#	Søgetermer	Resultater
1	exp *"Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"/ use medall	118966
2	*Schizotypal Personality Disorder/ use medall	1948
3	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use medall	116915
4	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use medall	22412
5	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use medall	147308
6	4 and 5	3251
7	1 or 2 or 3 or 6	149953
8	*Antipsychotic Agents/ use medall	37964
9	(antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti. use medall	21702
10	(*Haloperidol/ or (haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).ti,ab.) use medall	18948
11	(*Perphenazine/ or (perphenazin? or Trilafon*).ti,ab.) use medall	1530
12	(*Clopenthixol/ or (clopenthixol acetate ester or clopenthixol decanoate).nm.) use medall	274
13	(zuclopenthixol or zuclopentixol or cis clopenthixol or z clopenthixol or Cisordinol* or Clopixon*).ti,ab. use medall	336
14	(*Amisulpride/ or (amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).ti,ab.) use medall	1220
15	(*Aripiprazole/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti,ab.) use medall	3897
16	(brexpiprazole.nm. or (brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti,ab.) use medall	172
17	(cariprazine.nm. or (cariprazin? or Reagila* or Vraylar*).ti,ab.) use medall	183
18	(*Clozapine/ or (clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclo* or Leponex*).ti,ab.) use medall	11730
19	(*Lurasidone Hydrochloride/ or (lurasidon? or Latuda*).ti,ab.) use medall	422
20	(*Olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti,ab.) use medall	8236
21	(*Paliperidone Palmitate/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab.) use medall	1391
22	(*Quetiapine Fumarate/ or (quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*).ti,ab.) use medall	4599
23	(*Risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti,ab.) use medall	3988
24	(sertindole.nm. or (sertindol* or Serdolect* or Serlect*).ti,ab.) use medall	480
25	(ziprasidone.nm. or (zipra#idon? or Geodon* or Zeld?ox*).ti,ab.) use medall	1980
26	or/8-25	68016
27	Treatment Failure/ use medall	34268
28	Drug Resistance/ use medall	46294
29	treatment failure?.ti,ab. use medall	24817
30	(resistan* adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use medall	63400
31	(refractory adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use medall	30015
32	((nonrespond* or non-respond* or non-response or "not responding") adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use medall	5422
33	or/27-32	187415
34	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	587540
35	random*.ti,ab.	2595684
36	placebo.ab.	496540
37	clinical trials as topic/	267716
38	trial.ti.	500839
39	or/34-38	3271648
40	7 and 26 and 33 and 39	513
41	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1509510

42	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4665150
43	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall	3874881
44	case report.ti. use medall	230151
45	or/41-44	8801613
46	(Review or Systematic Review or Meta-Analysis).pt. use medall	2666875
47	(review or meta-analysis).ti. use medall	509362
48	network meta-analysis/ use medall	1236
49	or/46-48	2837338
50	40 not (45 or 49)	308
51	(201406* or 2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dt.	6199642
52	50 and 51	52
53	exp *schizophrenia spectrum disorder/ use oomezd	115998
54	exp *psychosis/ use oomezd	164394
55	*schizotypal personality disorder/ use oomezd	1095
56	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use oomezd	139557
57	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use oomezd	23488
58	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use oomezd	212290
59	57 and 58	4573
60	53 or 54 or 55 or 56 or 59	184218
61	*neuroleptic agent/ use oomezd	30345
62	(antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti. use oomezd	29446
63	(*haloperidol/ or *haloperidol decanoate/ or (haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).ti,ab.) use oomezd	31961
64	(*perphenazine/ or *perphenazine enanthate/ or *perphenazine decanoate/ or (perphenazin? or Trilafon*).ti,ab.) use oomezd	2861
65	(*zuclopenthixol/ or *zuclopenthixol acetate/ or *zuclopenthixol decanoate/ or (zuclopenthixol or zuclopenthixol or cis clopenthixol or z clopenthixol or Cisordinol* or Clopixon*).ti,ab.) use oomezd	682
66	(*aripiprazole lauroxil/ or *aripiprazole/ or *aripiprazole cavoxil/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti,ab.) use oomezd	6912
67	(*brexpiprazole/ or (brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti,ab.) use oomezd	308
68	(*cariprazine/ or (cariprazin? or Reagila* or Vraylar*).ti,ab.) use oomezd	382
69	(*clozapine/ or (clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazacllo* or Leponex*).ti,ab.) use oomezd	17888
70	(*lurasidone/ or (lurasidon? or Latuda*).ti,ab.) use oomezd	1008
71	(*olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti,ab.) use oomezd	14019
72	(*paliperidone/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab.) use oomezd	2668
73	(*quetiapine/ or (quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*).ti,ab.) use oomezd	8699
74	(*risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti,ab.) use oomezd	7841
75	(*sertindole/ or (sertindol* or Serdolect* or Serlect*).ti,ab.) use oomezd	720
76	(*ziprasidone/ or (zipra#idon* or Geodon* or Zeld?ox*).ti,ab.) use oomezd	3005
77	or/61-76	99254
78	(treatment failure/ or lack of drug effect/) use oomezd	119694
79	treatment failure?.ti,ab. use oomezd	38858
80	treatment-resistant schizophrenia/ use oomezd	474
81	(resistan* adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use oomezd	96397
82	(refractory adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use oomezd	49256
83	((nonrespond* or non-respond* or non-response or "not responding") adj4 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)).ti,ab. use oomezd	9794
84	or/78-83	281348
85	crossover procedure/ use oomezd	61938
86	double blind procedure/ use oomezd	168846

87	randomized controlled trial/ use oomezd	587127
88	single blind procedure/ use oomezd	37686
89	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw. use oomezd	2179826
90	or/85-89	2277320
91	60 and 77 and 84 and 90	632
92	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd	1662437
93	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6373146
94	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd	2847715
95	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd	7006758
96	or/92-95	15141030
97	(review.pt. or systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd	2730605
98	(review or meta-analysis).ti. use oomezd	588328
99	97 or 98	2945974
100	91 not (96 or 99)	288
101	(201406* or 2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019* or 2020*).dc. use oomezd	8691018
102	100 and 101	53
103	remove duplicates from 52	51
104	remove duplicates from 102	53
105	103 or 104	104
106	remove duplicates from 105	71

**CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform**

#	Søgetermer	Resultater
1	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ti,kw	19068
2	(mental near/2 (disorder? or disease? or illness*)):ti	1533
3	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ab	17242
4	#2 and #3	382
5	#1 or #4	19232
6	[mh "Antipsychotic Agents"]	4481
7	(antipsychotic? or "anti psychotic?" or neuroleptic?):ti	2940
8	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase):ti,ab,kw	3166
9	(perphenazin? or Trilafon*):ti,ab,kw	466
10	(clopenthixol or zuclopenthixol or zuclopentixol or "cis clopenthixol" or "z clopenthixol" or Cisordinol* or Clopixon*):ti,ab,kw	156
11	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*):ti,ab,kw	500
12	(aripiprazol? or Abilify* or Aristada*):ti,ab,kw	1544
13	(brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*):ti,ab,kw	154
14	(cariprazin? or Reagila* or Vraylar*):ti,ab,kw	139
15	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclo* or Leponex*):ti,ab,kw	1479
16	("Lurasidone Hydrochloride" or lurasidon? or Latuda*):ti,ab,kw	412
17	(olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*):ti,ab,kw	3403
18	("Paliperidone Palmitate" or paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*):ti,ab,kw	610
19	("Quetiapine Fumarate" or quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*):ti,ab,kw	1916
20	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*):ti,ab,kw	171
21	(sertindol* or Serdolect* or Serlect*):ti,ab,kw	141
22	(ziprasidon? or ziprazidon? or Geodon* or Zeldox*):ti,ab,kw	771
23	{or #6-#22}	13511
24	("treatment failure" or "drug resistance" or "lack of drug effect"):kw	19624
25	treatment next failure?:ti,ab	7032

26	(resistan* NEAR/3 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)):ti,ab	6431
27	(refractory NEAR/3 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)):ti,ab	3775
28	((nonrespond* or non-respond* or non-response or "not responding") NEAR/3 (medication or antipsychotic? or anti-psychotic? or therapy or treatment)):ti,ab	1196
29	#24 or #25 or #26 or #27 or #28	33078
30	#5 and #23 and #29	636
31	("conference abstract" or review):pt	184426
32	NCT*:au	147666
33	("clinicaltrial gov" or trialsearch):so	126812
34	("systematic review" or meta-analysis or metaanalysis or protocol):ti	28208
35	#31 or #32 or #33 or #34	479594
36	#30 not #35 with Publication Year from 2014 to 2020, in Trials	89

## 2.5 Søggestreng, spørgsmål 4 (misbrug-relaps) - RCTs + Observationelle studier

Søgningen er foretaget: 15. januar 2020

Resultater før dublettsortering: 268 Dubletter: 33

**Databaser: Embase <1974 to 2020 January 13>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 14, 2020> (multifile search)**

#	Søgetermer	Resultater
1	exp *"Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"/ use medall	118940
2	*Schizotypal Personality Disorder/ use medall	1948
3	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use medall	116909
4	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use medall	22409
5	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use medall	147311
6	4 and 5	3250
7	1 or 2 or 3 or 6	149942
8	*Antipsychotic Agents/ use medall	37958
9	(antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti. use medall	21701
10	(*Haloperidol/ or (haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).ti,ab.) use medall	18949
11	(*Perphenazine/ or (perphenazin? or Trilafon*).ti,ab.) use medall	1530
12	(*Clopenthixol/ or (clopenthixol acetate ester or clopenthixol decanoate).nm.) use medall	274
13	(zuclopenthixol or zuclopentixol or cis clopenthixol or z clopenthixol or Cisordinol* or Clopixol*).ti,ab. use medall	336
14	(*Amisulpride/ or (amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*).ti,ab.) use medall	1220
15	(*Aripiprazole/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti,ab.) use medall	3898
16	(brexpiprazole.nm. or (brexpiprazol? or bexipiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti,ab.) use medall	172
17	(cariprazine.nm. or (cariprazin? or Reagila* or Vraylar*).ti,ab.) use medall	183
18	(*Clozapine/ or (clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclor* or Leponex*).ti,ab.) use medall	11731
19	(*Lurasidone Hydrochloride/ or (lurasidon? or Latuda*).ti,ab.) use medall	422
20	(*Olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti,ab.) use medall	236
21	(*Paliperidone Palmitate/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab.) use medall	1392
22	(*Quetiapine Fumarate/ or (quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*).ti,ab.) use medall	4603
23	(*Risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti,ab.) use medall	3988
24	(sertindole.nm. or (sertindol* or Serdolect* or Serlect*).ti,ab.) use medall	480
25	(ziprasidone.nm. or (zipra#idon? or Geodon* or Zeld?ox*).ti,ab.) use medall	1980
26	or/8-25	68017
27	Substance-Related Disorders/ use medall	93728
28	Substance Abuse, Oral/ use medall	3
29	Substance Abuse, Intravenous/ use medall	14863
30	Controlled Substances/ use medall	225

31	"substance use".ti,ab. use medall	33080
32	(substance? adj3 (use? or using or addict* or abus* or misuse or dependen* or disorder?)).ti,ab. use medall	70564
33	(drug? adj2 (abus* or dependen* or addict*)).ti,ab. use medall	47522
34	((illicit or illegal) adj drug?).ti,ab. use medall	12647
35	Amphetamine-Related Disorders/ use medall	3048
36	Amphetamine/ use medall	12521
37	Dextroamphetamine/ use medall	6903
38	Methamphetamine/ use medall	9128
39	N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine/ use medall	3862
40	(amphetamine or methamphetamine or dex*amphetamine or MDMA or ecstasy).ti,ab. use medall	35598
41	Cocaine-Related Disorders/ use medall	8070
42	exp Cocaine/ use medall	25090
43	Cocaine Smoking/ use medall	13
44	cocaine.ti,ab. use medall	36975
45	Cannabis/ use medall	8828
46	Marijuana Abuse/ use medall	6138
47	"Marijuana Use"/ use medall	678
48	Marijuana Smoking/ use medall	4616
49	(cannabis or marihuana or marijuana).ti,ab. use medall	27855
50	or/27-49	251264
51	Recurrence/ use medall	179951
52	(relaps* or recrudescence or recurrent or recurrence or recurred).ti,ab. use medall	672324
53	exp Hospitalization/ use medall	231280
54	(hospitali* or rehospitali* or re-hospitali*).ti,ab. use medall	240477
55	(admission? or readmission? or re-admission?).ti,ab. use medall	227590
56	(admitted or readmitted or re-admitted).ti,ab.	553292
57	exacerbation.ti,ab. use medall	34122
58	or/51-57	1737374
59	7 and 26 and 50 and 58	241
60	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall	1509680
61	(exp Animals/ not Humans/) use medall	4664333
62	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall	3875055
63	case report.ti. use medall	230159
64	or/60-63	8801463
65	59 not 64	207
66	(Randomized Controlled Trial.pt. or random*.ti,ab.) use medall	1223720
67	(Controlled Clinical Trial.pt. or control group.ti,ab. or (controlled adj5 (trial or study)).ti,ab.) use medall	663279
68	(Placebos/ or placebo?.ti,ab.) use medall	224294
69	(Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Adaptive Clinical Trial).pt. use medall	522117
70	(clinical adj5 trial).ti,ab. use medall	145471
71	(Clinical Trial, Phase i or Clinical Trial, Phase ii or Clinical Trial, Phase iii or Clinical Trial, Phase iv).pt. use medall	63238
72	(phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. use medall	105631
73	(Product Surveillance, Postmarketing/ or ((postmarketing or post-marketing) adj3 (trial? or stud\$3 or surveillance)).ti,ab.) use medall	9381
74	(Cross-Over Studies/ or (cross over or crossover).ti,ab.) use medall	3996
75	(Single-Blind Method/ or Double-Blind Method/ or ((single or doubl* or triple) adj (mask* or blind*)).ti,ab.) use medall	232352
76	(Clinical Study.pt. or (clinical adj5 study).ti,ab.) use medall	198514
77	((interventional or single-arm or open label) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab. use medall	41542



78	(Comparative Study/ or (comparative adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use medall	1924715
79	(Multicenter Study.pt. or ((multi-cent* or multicent*) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use medall	308892
80	(Observational Study.pt. or observational.ti,ab.) use medall	200490
81	(Epidemiologic Studies/ or epidemiologic*.ti,ab.) use medall	241168
82	(Case Control Studies/ or case control*.ti,ab.) use medall	321359
83	(exp Cohort Studies/ or cohort?.ti,ab.) use medall	2196748
84	(Follow-Up Studies/ or follow up.ti,ab.) use medall	1285750
85	(Longitudinal Studies/ or longitudinal.ti,ab.) use medall	288866
86	(Prospective Studies/ or prospective.ti,ab.) use medall	770932
87	(Retrospective Studies/ or retrospective.ti,ab.) use medall	950061
88	(Cross-Sectional Studies/ or cross sectional.ti,ab.) use medall	451146
89	or/66-88	6472270
90	65 and 89	156
91	((review or systematic review or meta-analysis).pt. or (review or meta-analysis).ti. or network meta-analysis/) use medall	2837192
92	90 not 91	136
93	limit 92 to (english or danish or norwegian or swedish)	131
94	exp *schizophrenia spectrum disorder/ use oomezd	115945
95	exp *psychosis/ use oomezd	164290
96	*schizotypal personality disorder/ use oomezd	1095
97	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ti. use oomezd	139465
98	(mental adj3 (disorder? or disease? or illness*)).ti. use oomezd	23450
99	(schizo* or psychos#s or psychotic or delusion* or paranoi*).ab. use oomezd	212145
100	98 and 99	4565
101	94 or 95 or 96 or 97 or 100	184101
102	*neuroleptic agent/ use oomezd	30340
103	(antipsychotic? or anti-psychotic? or neuroleptic?).ti. use oomezd	29438
104	(*haloperidol/ or *haloperidol decanoate/ or (haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase*).ti,ab.) use oomezd	31956
105	(*perphenazine/ or *perphenazine enanthate/ or *perphenazine decanoate/ or (perphenazin? or Trilafon*).ti,ab.) use oomezd	2861
106	(*zuclopenthixol/ or *zuclopenthixol acetate/ or *zuclopenthixol decanoate/ or (zuclopenthixol or zuclopenthixol or cis clopenthixol or z clopenthixol or Cisordinol* or Clopixon*).ti,ab.) use oomezd	682
107	(*aripiprazole lauroxil/ or *aripiprazole/ or *aripiprazole cavoxil/ or (aripiprazol? or Abilify* or Aristada*).ti,ab.) use oomezd	6908
108	(*brexpiprazole/ or (brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti,ab.) use oomezd	305
109	(*brexpiprazole/ or (brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*).ti,ab.) use oomezd	305
110	(*cariprazine/ or (cariprazin? or Reagila* or Vraylar*).ti,ab.) use oomezd	38
111	(*clozapine/ or (clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclol* or Leponex*).ti,ab.) use oomezd	17880
112	(*lurasidone/ or (lurasidon? or Latuda*).ti,ab.) use oomezd	1006
113	(*olanzapine/ or (olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*).ti,ab.) use oomezd	14005
114	(*paliperidone/ or (paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*).ti,ab.) use oomezd	2666
115	(*quetiapine/ or (quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*).ti,ab.) use oomezd	8695
116	(*risperidone/ or (risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*).ti,ab.) use oomezd	7839
117	(*sertindole/ or (sertindol* or Serdolect* or Serlect*).ti,ab.) use oomezd	719
118	(*ziprasidone/ or (zipra#idon* or Geodon* or Zeld?ox*).ti,ab.) use oomezd	3003
119	or/102-118	99216
120	substance abuse/ use oomezd	52866
121	multiple drug abuse/ use oomezd	1581
122	drug abuse/ use oomezd	52543
123	intravenous drug abuse/ use oomezd	10168
124	drug dependence/ use oomezd	53281
125	(controlled substance/ or illicit drug/) use oomezd	16236

126	(substance? adj3 (use? or using or addict* or abus* or misuse or dependen* or disorder?)).ti,ab. use oomezd	92463
127	(drug? adj2 (abus* or dependen* or addict*)).ti,ab. use oomezd	62583
128	((illicit or illegal) adj drug?).ti,ab. use oomezd	17225
129	(amphetamine abuse/ or amphetamine dependence/) use oomezd	476
130	amphetamine/ use oomezd	30743
131	dexamphetamine/ use oomezd	12360
132	methamphetamine dependence/ use oomezd	1408
133	methamphetamine/ use oomezd	18361
134	midomafetamine/ use oomezd	1204
135	(amphetamine or methamphetamine or dex*amphetamine or MDMA or ecstasy).ti,ab. use oomezd	41996
136	cocaine dependence/ use oomezd	12457
137	cocaine/ use oomezd	53731
138	cocaine smoking/ use oomezd	56
139	cocaine.ti,ab. use oomezd	45705
140	"cannabis use"/ use oomezd	7676
141	cannabis addiction/ use oomezd	9523
142	cannabis addiction/ use oomezd	9523
143	cannabis/ use oomezd	33316
144	(cannabis or marihuana or marijuana).ti,ab. use oomezd	37061
145	or/120-144	337611
146	relapse/ use oomezd	148517
147	recurrent disease/ use oomezd	173637
148	(relaps* or recrudescence or recurrent or recurrence or recurred).ti,ab. use oomezd	1020081
149	(hospital admission/ or hospital readmission/ or hospitalization/) use oomezd	557833
150	(hospitali* or rehospitali* or re-hospitali*).ti,ab. use oomezd	390281
151	(admission? or readmission? or re-admission?).ti,ab. use oomezd	391538
152	(admitted or readmitted or re-admitted).ti,ab. use oomezd	351730
153	exacerbation.ti,ab. use oomezd	57198
154	or/146-153	2177451
155	101 and 119 and 145 and 154	502
156	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd	1661606
157	((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd	6368673
158	(practice guideline/ or case report/ or case report.ti. or (books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st.) use oomezd	9242218
159	or/156-158	15130089
160	155 not 159	248
161	(randomized controlled trial/ or randomization/ or random*.ti,ab.) use oomezd	1615768
162	(controlled clinical trial/ or controlled study/ or control group.ti,ab. or (controlled adj5 (trial or study)).ti,ab.) use oomezd	7477423
163	(placebo/ or placebo?.ti,ab.) use oomezd	444724
164	(clinical trial/ or adaptive clinical trial/) use oomezd	962356
165	(clinical adj5 trial).ti,ab. use oomezd	211191
166	(phase 1 clinical trial/ or phase 2 clinical trial/ or phase 3 clinical trial/ or phase 4 clinical trial/) use oomezd	153843
167	(phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. use oomezd	205249
168	(postmarketing surveillance/ or ((postmarketing or post-marketing) adj3 (trial? or stud\$3 or surveillance)).ti,ab.) use oomezd	14612
169	(crossover procedure/ or (cross over or crossover).ti,ab.) use oomezd	113565
170	(single blind procedure/ or double blind procedure/ or triple blind procedure/ or ((single or doubl* or triple) adj (mask* or blind*)).ti,ab.) use oomezd	299520
171	(clinical study/ or major clinical study/ or clinical article/ or (clinical adj5 study).ti,ab.) use oomezd	6145580

172	(intervention study/ or open study/ or ((interventional or single-arm or open label) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use oomezd	129302
173	(comparative study/ or (comparative adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use oomezd	933689
174	(multicenter study/ or ((multi-cent* or multicent*) adj3 (trial? or stud\$3)).ti,ab.) use oomezd	329632
175	(observational study/ or observational.ti,ab.) use oomezd	311845
176	(epidemiology/ or epidemiologic*.ti,ab.) use oomezd	477402
177	(case control study/ or case control*.ti,ab.) use oomezd	217377
178	(cohort analysis/ or cohort?.ti,ab.) use oomezd	1045954
179	(follow up/ or follow up.ti,ab.) use oomezd	1895643
180	(longitudinal study/ or longitudinal.ti,ab.) use oomezd	347729
181	(prospective study/ or prospective.ti,ab.) use oomezd	1001543
182	(retrospective study/ or retrospective.ti,ab.) use oomezd	1182138
183	(cross-sectional study/ or cross sectional.ti,ab.) use oomezd	519203
184	or/161-183	14278292
185	160 and 184	202
186	(review.pt. or systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or (review or meta-analysis).ti.) use oomezd	2943525
187	185 not 186	163
188	limit 187 to (english or danish or norwegian or swedish)	150
189	remove duplicates from 93	130
190	remove duplicates from 188	149
191	189 or 190	279
192	remove duplicates from 191	212

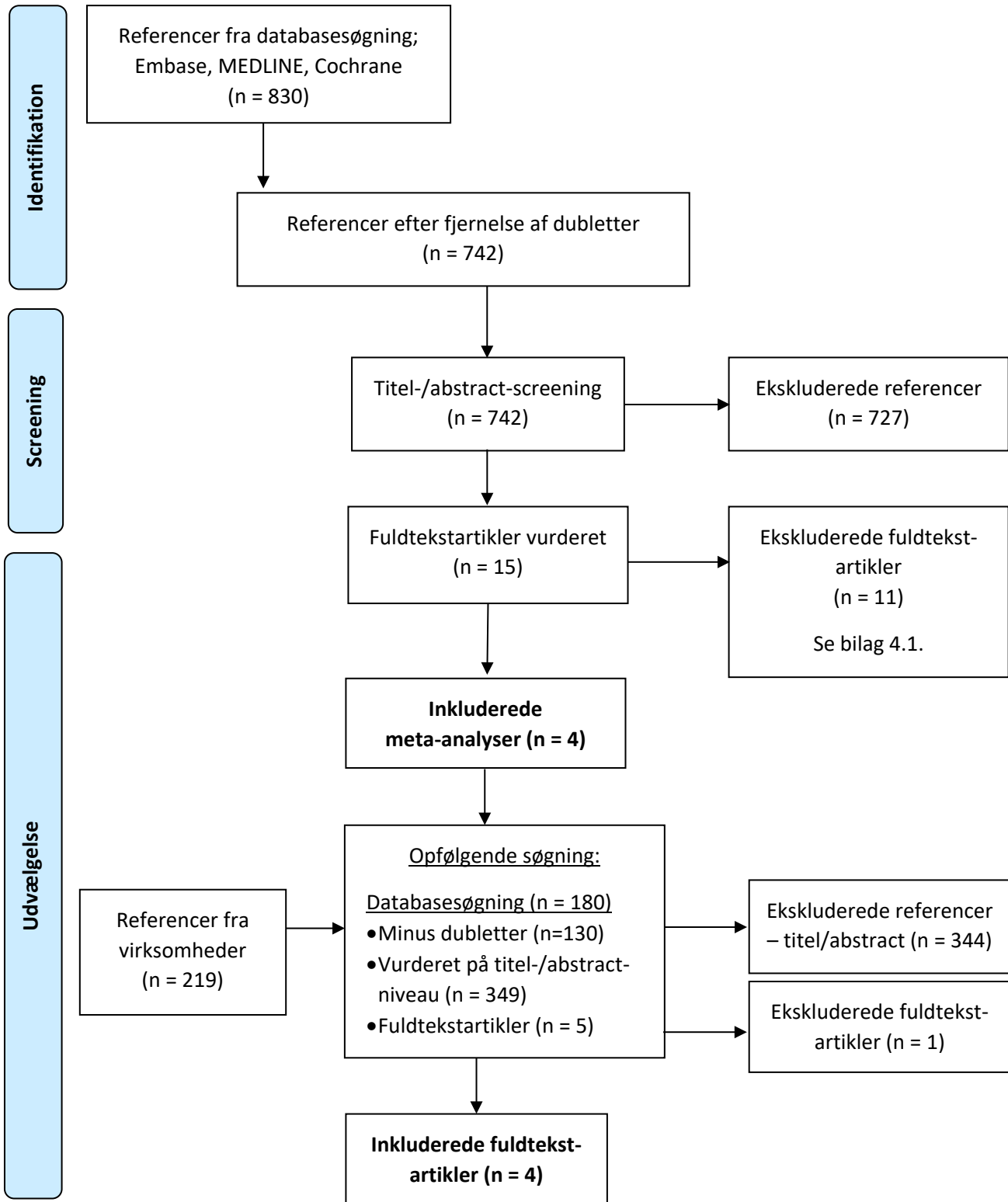
**CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform**

#	Søgetermer	Resultater
1	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ti,kw	19068
2	(mental near/2 (disorder? or disease? or illness*)):ti	1534
3	(schizo* or psychosis or psychoses or psychotic or delusion* or paranoi*):ab	17242
4	#2 and #3	382
5	#1 or #4	19232
6	[mh "Antipsychotic Agents"]	4481
7	(antipsychotic? or "anti psychotic?" or neuroleptic?):ti	2940
8	(haloperidol or Haldol* or Aloperidin* or Serenase):ti,ab,kw	3166
9	(perphenazin? or Trilafon*):ti,ab,kw	466
10	(clopenthixol or zuclopenthixol or zuclopentixol or "cis clopenthixol" or "z clopenthixol" or Cisordinol* or Clopixon*):ti,ab,kw	156
11	(amisulprid? or Solian* or Sultoprid* or Aktiprol*):ti,ab,kw	500
12	(aripiprazol? or Abilify* or Aristada*):ti,ab,kw	1544
13	(brexpiprazol? or brexpiprazol? or Rexulti* or Rxulti*):ti,ab,kw	154
14	(cariprazin? or Reagila* or Vraylar*):ti,ab,kw	139
15	(clozapin? or Clozaril* or Versacloz* or Fazaclo* or Leponex*):ti,ab,kw	1479
16	("Lurasidone Hydrochloride" or lurasidon? or Latuda*):ti,ab,kw	412
17	(olanzapin? or Zyprexa* or Zypadhera* or Zalasta*):ti,ab,kw	3403
18	("Paliperidone Palmitate" or paliperidon? or "9 hydroxy risperidone" or "9 hydroxyrisperidone" or Sustenna* or Invega* or Trevicta* or Xeplion*):ti,ab,kw	610
19	("Quetiapine Fumarate" or quetiapin* or Seroquel* or Xeroquel*):ti,ab,kw	1916
20	(risperido? or Risperidal* or Risperdal* or Perseris*):ti,ab,kw	171
21	(sertindol* or Serdolect* or Serlect*):ti,ab,kw	141
22	(ziprasidon? or ziprazidon? or Geodon* or Zeldox*):ti,ab,kw	771
23	{or #6-#22}	13511
24	#5 and #23 in Trials	7323
25	("conference abstract" or review):pt or meeting:so	196577

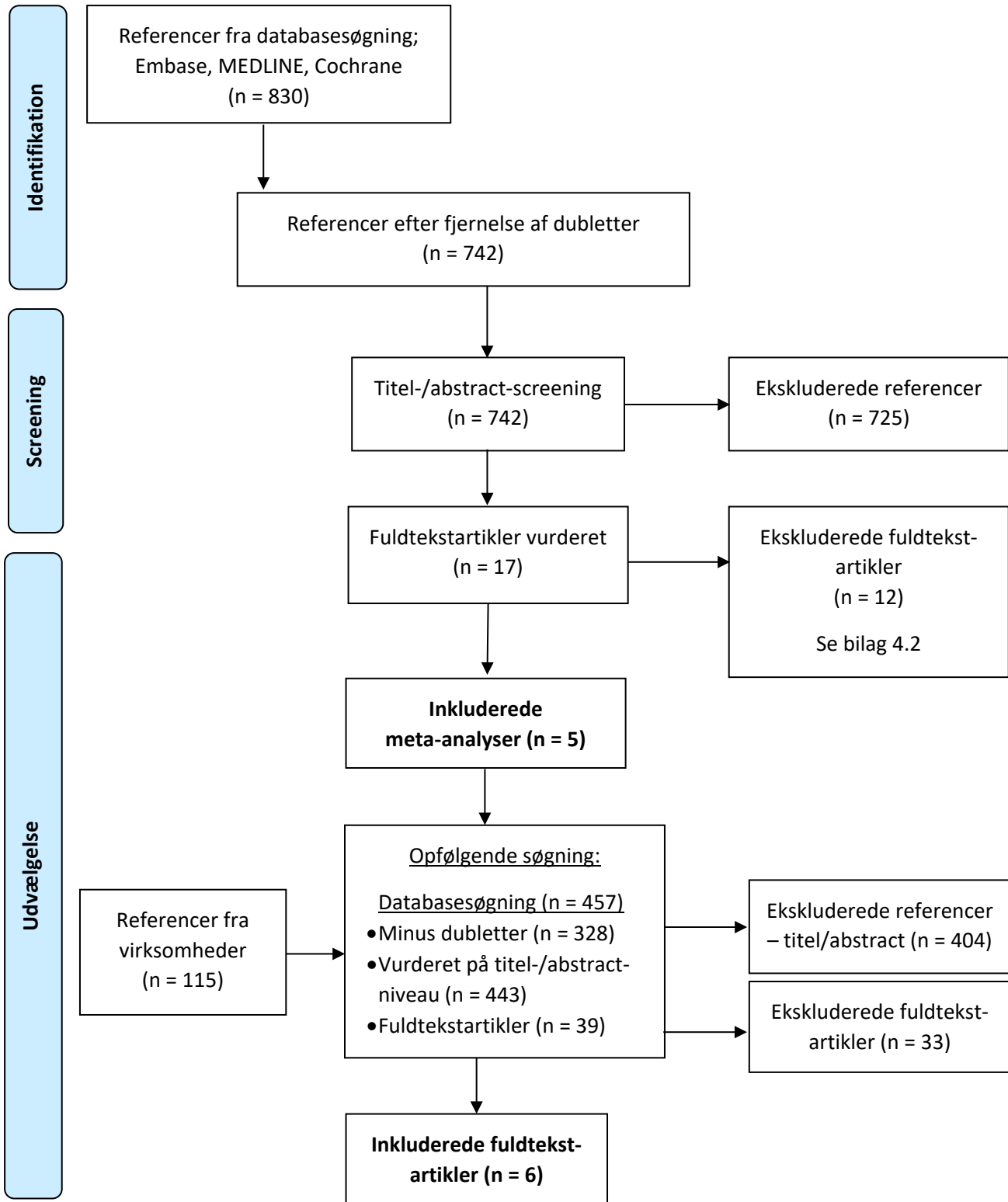
26	NCT*:au	147666
27	("clinicaltrial gov" or trialsearch):so	126812
28	("systematic review" or meta-analysis or metaanalysis or abstract):ti	17480
29	#25 or #26 or #27 or #28	482214
30	#24 not #29	5328
31	("substance-related disorders" or "substance abuse"):kw	2201
32	controlled next substance*:kw or "illicit drug":kw	733
33	((illicit or illegal) next drug?):ti,ab	878
34	drug next abuse:kw	807
35	(substance? near/2 (use? or using or addict* or abus* or misuse or dependen* or disorder?):ti,ab	7640
36	drug dependence:kw	1301
37	Amphetamine:kw	772
38	Dextroamphetamine:kw	612
39	dexamphetamine:kw	146
40	Methamphetamine:kw	679
41	N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine:kw	177
42	midomafetamine:kw	24
43	(amphetamine or methamphetamine or dex*amphetamine or MDMA or ecstasy):ti,ab	2551
44	cocaine:ti,ab,kw	3311
45	cannabis:ti,ab,kw	2289
46	marijuana:ti,ab,kw	1842
47	marihuana:ti,ab,kw	1842
48	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47	16935
49	(relaps* or recrudescence or recurrent or recurrence or recurred):ti,ab,kw	92209
50	hospitalization:ti,ab,kw	36363
51	(hospital next (admission or readmission)):kw	8005
52	(patient next (admission or readmission)):kw	1556
53	(admission? or readmission? or "re admission" or "re admissions"):ti,ab	29692
54	(admitted or readmitted or re-admitted):ti,ab	19361
55	(hospitali* or rehospitali* or re-hospitali*):ti,ab	40550
56	exacerbation:ti,ab,kw	11598
57	#49 or # 50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56	345704
58	#5 and #23 and #48 and #57	111
59	#58 not #29 in Trials	56

### 3 Bilag: Flowdiagram for litteraturudvælgelse, systematiske reviews

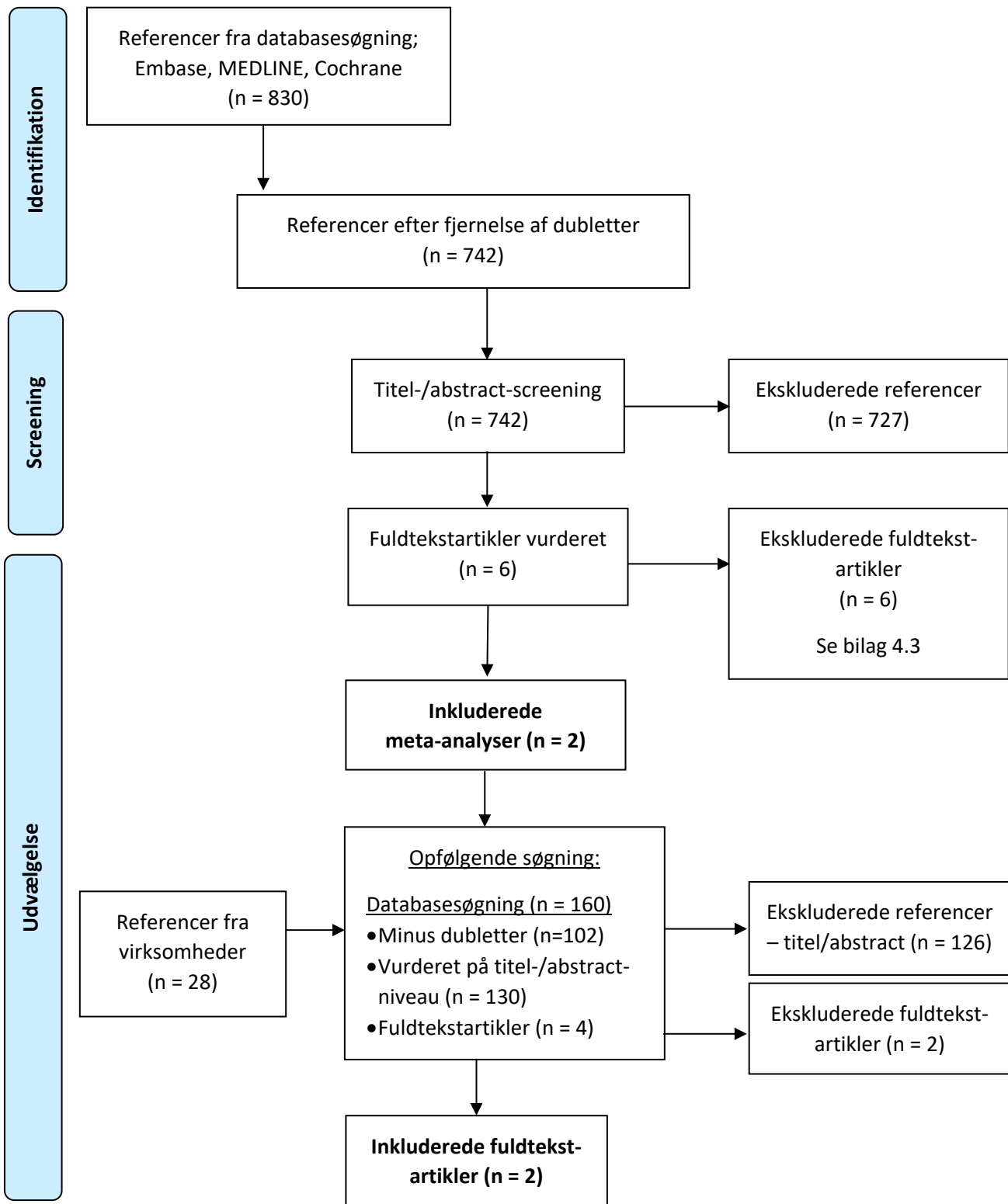
#### 3.1 PRISMA-diagram – klinisk spørgsmål 1



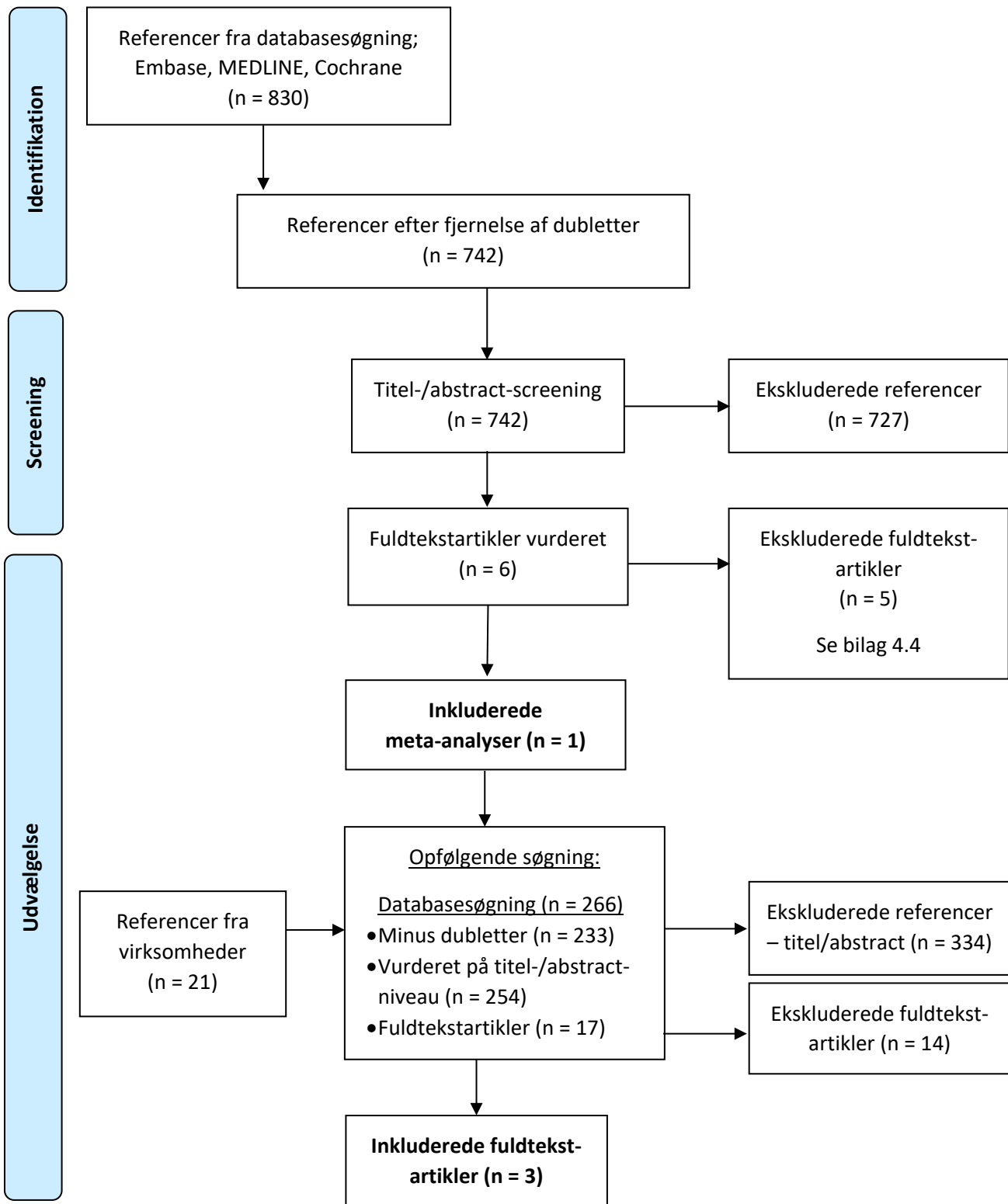
### 3.2 PRISMA-diagram – klinisk spørgsmål 2



### 3.3 PRISMA-diagram – klinisk spørgsmål 3



### 3.4 PRISMA-diagram – klinisk spørgsmål 4





## 4 Bilag 4: Kilder ekskluderet på fuldtekstniveau

### 4.1 klinisk spørgsmål 1 – ekskluderede fuldtekstartikler

<b>Ekskluderede metaanalyser</b>	<b>Årsag til eksklusion fra den primære datasyntese</b>
Citrome 2017 [1]	Ikke systematisk udført; manglende beskrivelse af metodik
Fusar-Poli et al. 2015 [2]	Sammenligner lægemiddelgrupper; sammenligner ikke-specificerede interventioner
Haddad et al. 2017 [3]	Meta-analyse af meta-analyser; poolede estimater på tværs af lægemidler
Hui et al. 2019 [4]	Systematisk review af eksisterende guidelines; ingen meta-analytiske resultater
Leucht et al. 2012 [5]	Poolede resultater for antipsykotika som lægemiddelgruppe versus placebo til vedligeholdelsesbehandling
Leucht et al. 2013 [6]	Afdækker resultater svarende til Huhn et al. 2019, men af mindre omfang og er ældre
Martino et al. 2018 [7]	Dækker kun EPS; Huhn et al. 2019 er mere relevant for nærværende PICO
Masuda et al. 2019 [8]	Fortrinsvist poolede analyser med clozapin overfor øvrige SGAs
Spertus et al. 2018 [9]	Modellering af vægtøgningsrisiko på baggrund af et mindre antal studier (N = 14)
Cenk et al. 2016 [10]	Inkluderer resultater omhandlende vægtøgning for ni interventioner (bedre belyst i Huhn et al. 2013)
Zhao et al. 2016 [11]	Uklar afgrænsning af lægemidler og selektion af studier med lang opfølgningstid
<b>Ekskluderede Primærtartikler</b>	<b>Årsag til eksklusion fra den primære datasyntese</b>
Weiss et al. 2019 [12]	Post hoc analyse af et single-arm open-label extension-studie af brexipiprazol

## 4.2 klinisk spørgsmål 2 – ekskluderede fuldtekstartikler

<b>Ekskluderede metaanalyser</b>	<b>Årsag til eksklusion fra datasyntesen</b>
Gentile et al. 2017 [13]	Sammenligner ikke for de relevante effektmål, LAIs med tilsvarende oral behandling.
Gentile et al. 2019 [14]	Kun behandlingsophør (ikke effektmål for det pågældende kliniske spørgsmål).
Pacchiarotti et al. 2019 [15]	Både bipolar og skizoaffektiv psykose (F25 – kun 2 studier) ingen effektestimater.
Garcia et al. 2016 [16]	Faktorer vedr. non-adhærence. Ikke kun F20-29. Ingen tal/analyser.
Khan et al. 2016 [17]	Data er ikke syntetiseret. Ikke systematisk udført.
Kishimoto et al. 2014 [18]	21 RCTs (alle relevante indgår også i Park et al. 2018, som er nyere).
Lafeuille et al. 2014 [19]	58 studier med forskellige design indgår i indirekte sammenligninger.
Paolo et al. 2013[20]	13 RCTs med LAIs vs. oral eller placebo – bidrager ikke ift. nyere.
Gentile et al. 2013 [21]	Der er en nyere udgave af samme forfatter.
Kirson et al. 2013 [22]	Der indgår en række FGA, som ikke indgår i det nærværende spørgsmål – bidrager ikke ift. nyere.
Kishimoto et al. 2013 [23]	Mirror-image studier (før-efter), stor risiko for bias. Ikke acceptabelt design.
Zhornitsky et al. 2012 [24]	Oversigtsartikel – ser på dropouts. Ikke systematisk udført.
<b>Ekskluderede Primærartikler</b>	<b>Årsag til eksklusion fra datasyntesen</b>
Alphs et al. 2015 [25]	Inkluderet i flere af de anvendte meta-analyser.
Alphs et al. 2016 [26]	Inkluderet i flere af de anvendte meta-analyser.
Anderson et al. 2017 [27]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Bressington et al. 2015 [28]	Ekskluderes på design.
Brown et al. 2019 [29]	Ekskluderes på design.
Devrimici-O. et al. 2019 [30]	Ekskluderes på design.
Fefeu et al. 2018 [31]	Ekskluderes på design.
Fortea et al. 2018 [32]	Unge patienter. Ekskluderes på design.
Hori et al. 2018 [33]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Hsu et al. 2019 [34]	Intervention ikke relevant.
Ishigooka et al. 2015 [35]	Inkluderet i flere af de anvendte meta-analyser.
Joshi et al. 2018 [36]	Kun ca. 40 % af patienter har skizofreni mv. Ikke relevant population.
Kim et al. 2016 [37]	Ekskluderes grundet ikke relevant population.
Lafeuille et al. 2015 [38]	Ser kun på hospitalisering og inkluderer flere ikke-SGA-præparater.
Levitani et al. 2016 [39]	Post hoc analyse af to placebokontrollerede RCTs. Ekskluderes på design.
Maestri et al. 2018 [40]	Inkluderer patienter med bipolar lidelse samt flere FGAs.
Marcus et al. 2015 [41]	Indgår i den anvendte meta-analyse af Kishimoto et al. 2018.
Møllerhøj et al. 2019 [43]	Ikke relevant intervention.
Nasser et al. 2016 [44]	Data er ikke opgjort for de relevante effektmål.
Oh et al. 2019 [45]	Ekskluderes på design.
Patel et al. 2020 [46]	Ekskluderes på design.
Petric et al. 2019 [47]	Indgår i anvendt meta-analyse. Fortrinstvist unge patienter.
Pope et al. 2016 [48]	Indgår i anvendt meta-analyse. Fortrinstvist unge patienter.

Potempa et al. 2018 [49]	Ekskluderes på design.
Sağlam et al. 2019 [50]	Sammenligner på tværs af SGAs.
Saito et al. 2020 [51]	Sekundær analyse. Manglende effektestimater.
Schreiner et al. 2017 [52]	Afreporterer ikke data for relevante effektmål. Dog inddraget vedr. adhærens i afsnit om andre overvejelser.
Schreiner et al. 2015 [53]	Indgår i flere af de anvendte meta-analyser.
Song et al. 2019 [54]	Ekskluderet på effekt.
Taipale et al. 2018 [55]	Afreporterer mortalitetsdata (ikke et protokolleret effektmål).
Takacs et al. 2019 [56]	Afreporterer ikke data for relevante effektmål. Dog inddraget vedr. adhærens i afsnit om andre overvejelser.
Weiden et al. 2017 [57]	Sammenligner ikke relevante interventioner.
Yan et al. 2018 [58]	Ekskluderes på design.

#### 4.3 klinisk spørgsmål 3 – ekskluderede fuldtekstartikler

<b>Ekskluderede metaanalyser</b>	<b>Årsag til eksklusion fra datasyntesen</b>
Barber et al. 2017 [59]	Meta-analyse af forsøg med antipsykotisk polyfarmaci (clozapin kombineret med øvrige præparater).
Gillespie et al. 2017 [60]	Systematisk review af evidens for 'behandlingsresistent skizofreni' som konceptuelt begreb.
Jimenez-Cornejo et al. 2016 [61]	Meta-analyse af forsøg med antipsykotisk kombinationsbehandling.
Molins et al. 2016 [62]	Mindre review af RCTs i patienter med behandlingsresistent skizofreni, med strammere begrebskriterier end Samara et al. 2016. Ikke protokolleret og indeholder ingen meta-analyser eller risiko-for-bias-vurderinger.
Siskind et al. 2016 [63]	Poolede resultater for øvrige SGA-præparater overfor clozapin.
Srisurapanont et al. 2015 [64]	Undersøger effekt af augmentation med aripiprazol ved behandling med clozapin.
<b>Ekskluderede Primærtikler</b>	<b>Årsag til eksklusion fra datasyntesen</b>
Schooler et al. 2016 [65]	Operationaliseringen af 'behandlingsresistente patienter' afviger væsentligt fra protokollen.
Shafti et al. 2016 [66]	Det er uklart, om der er tale om behandlingsresistente patienter.

#### 4.4 klinisk spørgsmål 4 – ekskluderede fuldtekstartikler

<b>Ekskluderede metaanalyser</b>	<b>Årsag til eksklusion fra den primære datasyntese</b>
Foglia et al. 2017 [67]	Fokuserer på adhærens hos patienter specifikt med cannabismisbrug.
Koola et al. 2012 [68]	Uklar systematik. Manglende brugbare meta-analytiske resultater.
McLoughlin et al. 2014 [69]	Fokuserer på cannabis og særligt behandling mhp. at reducere misbrug af cannabis.
Temmingh et al. 2018 [70]	Fokus på risperidon overfor øvrige præparater. Inkluderer bipolar lidelse.
Wilson et al. 2016 [71]	Fokus er overvejende deskriptivt og fokuserer kun på cannabismisbrug.
<b>Ekskluderede Primærartikler</b>	<b>Årsag til eksklusion fra den primære datasyntese</b>
Huerta et al. 2019 [72]	Ekskluderet på studiedesign, samt meget få patienter.
Rozin et al. 2019 [73]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Cuomo et al. 2018 [74]	Ikke korrekt population.
Beresford et al. 2017 [75]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Sulaiman et al. 2013 [76]	Ikke relevant komparator.
Brunette et al. 2011 [77]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Kreyenbuhl et al. 2011 [78]	Ikke korrekt population.
Olfson et al. 2011 [79]	Ikke korrekt population.
Sevy et al. 2011 [80]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Swartz et al. 2008 [81]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Brunette et al. 2006 [82]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Rubioz et al. 2006 [83]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Stuyt et al. 2006 [84]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.
Smelson et al. 2002 [85]	Afrapporterer ikke data for relevante effektmål.

#### 4.5 klinisk spørgsmål 1-4 – ekskluderede fuldtekstartikler (referenceliste)

1. Citrome L. Activating and sedating adverse effects of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: Absolute risk increase and number needed to harm. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(2):138–47.
2. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull.* 2015;41(4):892–9.
3. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(11):303–18.
4. Hui CLM, Lam BST, Lee EHM, Chan SKW, Chang WC, Suen YN, et al. A systematic review of clinical guidelines on choice, dose, and duration of antipsychotics treatment in first- and multi-episode schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* 2019;0261:1–19.
5. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Leucht S, red. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;(5):CD008016.
6. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951–62.
7. Martino D, Karnik V, Osland S, Barnes TRE, Pringsheim TM. Movement Disorders Associated With Antipsychotic Medication in People With Schizophrenia: An Overview of Cochrane Reviews and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry.* 2018;63(11):730–9.
8. Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics. *JAMA Psychiatry.*

2019;76(10):1052.

9. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: A meta-analysis. *npj Schizophr*. 2018;4(1):1–7.
10. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: A meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry*. 2016;10(3):193–202.
11. Zhao YJ, Lin L, Teng M, Khoo AL, Soh LB, Furukawa TA, et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open*. 2016;2(1):59–66.
12. Weiss C, Zhang P, Baker RA, Hobart M, Hefting N, Meehan SR. 14 Long-term Efficacy of Brexpiprazole in Patients with Schizophrenia with Clinically Relevant Levels of Negative Symptoms. *CNS Spectr*. 2019;
13. Gentile S. Safety concerns associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment. A systematic update. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;36(2):1–17.
14. Gentile S. Discontinuation rates during long-term, second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: A systematic review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019.
15. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. 2019.
16. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016.
17. Khan AY, Salaria S, Ovais M, Ide GD. Depot antipsychotics: Where do we stand? *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2016.
18. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: A meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. 2014;
19. Lafeuille MH, Dean J, Carter V, Duh MS, Fastenau J, Dirani R, et al. Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia. *Current Medical Research and Opinion*. 2014.
20. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*. 2013.
21. Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: A comprehensive systematic review. *Pharmacotherapy*. 2013.
22. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: Synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013;
23. 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. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2013.
24. Zhornitsky S, Stip E. Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;
25. Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer JP, Mao L, Rodriguez SC, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: A randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry*. 2015;
26. Alphs L, Mao L, Lynn Starr H, Benson C. A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;
27. Anderson JP, Icten Z, Alas V, Benson C, Joshi K. Comparison and predictors of treatment adherence and remission among patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate or atypical oral antipsychotics in community behavioral health organizations. *BMC Psychiatry*. 2017;
28. Bressington D, Stock J, Hulbert S, MacInnes D. A retrospective observational study of the effectiveness of paliperidone palmitate on acute inpatient hospitalization rates. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;
29. Brown B, Turkoz I, Mancevski B, Mathews M. Evaluation of paliperidone palmitate long-acting injectable antipsychotic therapy as an early treatment option in patients with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2019;
30. Devrimci-Ozguven H, Atmaca M, Baran Z, Cengisiz C, Çinar C, Erol A, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate Treatment in Patients With Schizophrenia: A Real-World Multicenter, Retrospective, Mirror-Image Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;
31. Fefeu M, De Maricourt P, Cachia A, Hoertel N, Vacheron MN, Wehbe E, et al. One-year mirror-image study of the impact of olanzapine long-acting injection on healthcare resource utilization and costs in severe schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;
32. Fortea A, Ilzarbe D, Espinosa L, Solerdelcoll M, De Castro C, Oriolo G, et al. Long-Acting Injectable Atypical Antipsychotic Use in Adolescents: An Observational Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;
33. Hori H, Katsuki A, Atake K, Yoshimura R. Effects of continuing oral risperidone vs. Switching from risperidone to risperidone long-acting injection on cognitive function in stable schizophrenia patients: A pilot study. *Front Psychiatry*.

- 2018;
34. Hsu H-F, Kao C-C, Lu T, Ying JC, Lee S-Y. Differences in the Effectiveness of Long-Acting Injection and Orally Administered Antipsychotics in Reducing Rehospitalization among Patients with Schizophrenia Receiving Home Care Services. *J Clin Med*. 2019;
  35. Ishigooka J, Nakamura J, Fujii Y, Iwata N, Kishimoto T, Iyo M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophr Res*. 2015;
  36. Joshi K, Muser E, Xu Y, Schwab P, Datar M, Suehs B. Adherence and economic impact of paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in a Medicare population. *J Comp Eff Res*. 2018;
  37. Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY, et al. Comparing the effectiveness and safety of the addition of and switching to aripiprazole for resolving antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A multicenter, open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2016;39(6):288–94.
  38. Lafeuille MH, Grittner AM, Fortier J, Muser E, Fasteneau J, Duh MS, et al. Comparison of rehospitalization rates and associated costs among patients with schizophrenia receiving paliperidone palmitate or oral antipsychotics. *Am J Heal Pharm*. 2015;
  39. Levitan B, Markowitz M, Turkoz I, Fu DJ, Gopal S, Alphs L. Benefit-risk assessment of paliperidone oral extended-release tablet versus monthly injectable for maintenance treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;
  40. Maestri TJ, Mican LM, Rozea H, Barner JC. Do Long-Acting Injectable Antipsychotics Prevent or Delay Hospital Readmission? *Psychopharmacol Bull*. 2018;
  41. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, Stoddard J, Doshi JA. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. *J Manag Care Pharm*. 2015;
  42. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, Olfson M, Kane JM, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophr Bull*. 2018;44(3):603–19.
  43. Møllerhøj J, Os Stølan L, Erdner A, Hedberg B, Stahl K, Riise J, et al. “I live, I don’t work, but I live a very normal life”— A qualitative interview study of Scandinavian user experiences of schizophrenia, antipsychotic medication, and personal recovery processes. *Perspect Psychiatr Care*. 2020;
  44. Nasser AF, Henderson DC, Fava M, Fudala PJ, Twumasi-Ankrah P, Kouassi A, et al. Efficacy, safety, and tolerability of RBP-7000 once-monthly risperidone for the treatment of acute schizophrenia: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 study. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;
  45. Oh SY, Jon DI, Ju Hong H, Hong N, Yi JS, Roh D, et al. The impact of paliperidone palmitate on hospitalization in patients with schizophrenia: A retrospective mirror-image study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;
  46. Patel C, Emond B, Lafeuille M-H, Côté-Sergent A, Lefebvre P, Tandon N, et al. Real-World Analysis of Switching Patients with Schizophrenia from Oral Risperidone or Oral Paliperidone to Once-Monthly Paliperidone Palmitate. *Drugs - Real World Outcomes*. 2020;7(1):19–29.
  47. Petrić D, Rački V, Gačo N, Kaštelan A, Graovac M. Retrospective Analysis of the Effectiveness and Tolerability of Long-Acting Paliperidone Palmitate Antipsychotic in Adolescent First-Episode Schizophrenia Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;
  48. Pope S, Zarea SG. Efficacy of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;
  49. Potempa C, Rychlik R. Hospitalization rates and resource utilization of schizophrenic patients switched from oral antipsychotics to aripiprazole-depot in Germany. *Health Econ Rev*. 2018;
  50. Aykut DS. Comparison of Paliperidone Palmitate and Second-Generation Oral Antipsychotics in Terms of Medication Adherence, Side Effects, and Quality of Life. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;
  51. Saito Y, Sakurai H, Kane JM, Schooler NR, Suzuki T, Mimura M, et al. Predicting relapse with residual symptoms in schizophrenia: A secondary analysis of the PROACTIVE trial. *Schizophr Res*. 2020;
  52. Schreiner A, Caspi A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Lara E, et al. Switching from oral atypical antipsychotic monotherapy to paliperidone palmitate once-monthly in non-acute patients with schizophrenia: A prospective, open-label, interventional study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;
  53. Schreiner A, Adamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Nezanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;
  54. Song X, El Khoury AC, Brouillette M, Smith D, Joshi K. Treatment discontinuation of long-acting injectables or oral atypical antipsychotics among Medicaid recipients with schizophrenia. *J Med Econ*. 2019;
  55. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;
  56. Takacs P, Czobor P, Feher L, Gimesi-Orszagh J, Fadgyas-Freyler P, Bacskai M, et al. Comparative effectiveness of second generation long-acting injectable antipsychotics based on nationwide database research in Hungary. *PLoS One*. 2019;

57. Weiden PJ, Kim E, Bermak J, Turkoz I, Gopal S, Berwaerts J. Does half-life matter after antipsychotic discontinuation? A relapse comparison in schizophrenia with 3 different formulations of paliperidone. *J Clin Psychiatry*. 2017;
58. Yan T, Greene M, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication Adherence and Discontinuation of Aripiprazole Once-Monthly 400 mg (AOM 400) Versus Oral Antipsychotics in Patients with Schizophrenia or Bipolar I Disorder: A Real-World Study Using US Claims Data. *Adv Ther*. 2018;
59. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;3(3):CD006324.
60. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):12.
61. Jiménez-Cornejo M, Munizaga G, Aceituno D. Does adding a second antipsychotic to clozapine improve clinical response in resistant schizophrenia? *Medwave*. 2016;16(Suppl5):e6614.
62. Molins C, Roldán A, Corripio I, Isohanni M, Miettunen J, Seppälä J, et al. Response to antipsychotic drugs in treatment-resistant schizophrenia: Conclusions based on systematic review. *Schizophr Res*. 2016;178(1–3):64–7.
63. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v . first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):385–92.
64. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2015;62(2015):38–47.
65. Schooler NR, Marder SR, Chengappa KNR, Petrides G, Ames D, Wirshing WC, et al. Clozapine and risperidone in moderately refractory schizophrenia: A 6-Month randomized double-blind comparison. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5):628–34.
66. S. Shafti S, Gilanipoor M. Olanzapine v Risperidone: A Contrast Between Atypical Antipsychotics Concerning Control of Schizophrenia. *Curr Psychopharmacol*. 2016;
67. Foglia E, Schoeler T, Klamerus E, Morgan K, Bhattacharyya S. Cannabis use and adherence to antipsychotic medication: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;
68. Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The potential role of long-acting injectable antipsychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use. *Journal of Dual Diagnosis*. 2012.
69. Mcloughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, et al. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
70. Temmingh HS, Williams T, Siegfried N, Stein DJ. Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
71. Wilson RP, Bhattacharyya S. Antipsychotic efficacy in psychosis with co-morbid cannabis misuse: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*. 2016.
72. Huerta DH, Sanchez EBA, Garcia CAC, Viorreta RT. 17 D2 Receptor Partial Agonists in Dual Disorders: Use of Aripiprazole in Psychotic Disorder and Comorbid Substance Use Disorder. *CNS Spectr*. 2019;
73. Rozin E, Vanaharam V, D’Mello D, Palazzolo S, Adams C. A retrospective study of the role of long-acting injectable antipsychotics in preventing rehospitalization in early psychosis with cannabis use. *Addict Behav Reports*. 2019;
74. Cuomo I, Kotzalidis GD, de Persis S, Piacentino D, Perrini F, Amici E, et al. Head-to-head comparison of 1-year aripiprazole long-acting injectable (LAI) versus paliperidone LAI in comorbid psychosis and substance use disorder: Impact on clinical status, substance craving, and quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;
75. Beresford T, Buchanan J, Thumm EB, Emrick C, Weitzenkamp D, Ronan PJ. Late Reduction of Cocaine Cravings in a Randomized, Double-Blind Trial of Aripiprazole vs Perphenazine in Schizophrenia and Comorbid Cocaine Dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;
76. Sulaiman AH, Gill JS, Said MA, Zainal NZ, Hussein HM, Guan NC. A randomized, placebo-controlled trial of aripiprazole for the treatment of methamphetamine dependence and associated psychosis. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013;
77. Brunette MF, Dawson R, O’Keefe CD, Narasimhan M, Noordsy DL, Wojcik J, et al. A randomized trial of clozapine versus other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *J Dual Diagn*. 2011;
78. Kreyenbuhl J, Slade EP, Medoff DR, Brown CH, Ehrenreich B, Afful J, et al. Time to discontinuation of first- and second-generation antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;
79. Olfson M, Ascher-Svanum H, Faries DE, Marcus SC. Predicting psychiatric hospital admission among adults with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2011;
80. Sevy S, Robinson DG, Sunday S, Napolitano B, Miller R, McCormack J, et al. Olanzapine vs. risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. *Psychiatry Res*. 2011;
81. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reimherr F, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: Results from the CATIE study. *Schizophr Res*. 2008;
82. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among

- patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull.* 2006;
83. Rubioz G, Martíne I, Recio A, Ponce G, López-Muñoz F, Alamo C, et al. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity: A long-term randomized, controlled, crossover study. *Eur J Psychiatry.* 2006;
  84. Stuyt EB, Sajbel TA, Allen MH. Differing effects of antipsychotic medications on substance abuse treatment patients with co-occurring psychotic and substance abuse disorders. *Am J Addict.* 2006;
  85. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry.* 2002;



## 5 Bilag 5: Uddybende opgørelser fra Huhn et al. 2019

### 5.1 Antal patienter, der ligger til grund for effektestimaterne i Huhn et al. 2019

Intervention	Antal patienter	Antal studier
Placebo	9522	151
Olanzapin	6913	80
Haloperidol	6134	128
Risperidon	4973	84
Quetiapin	3496	33
Ziprasidon	2443	26
Aripiprazol	2361	27
Paliperidon	1675	12
Lurasidon	1385	7
Brexpiprazol	1264	6
Cariprazin	1029	4
Sertindol	917	7
Amisulprid	817	16
Clozapin	732	31
Perfenazin	572	17
Zuclophenthixol	283	9

**Tabel 5-1.** Oversigt af antal studier samt antal patienter der ligger til grund for estimerne i Huhn et al. 2019 [1].

### 5.2 Gns. doser anvendt i studierne inkluderet i Huhn et al. 2019

Præparat	Gns. dosis (mg)	Gns. dosis i olanzapin-ækvivalente doser (mg)
Amisulprid	602,21	17,47
Aripiprazol	18,65	12,52
Brexpiprazol	3,01	15,06
Cariprazin	4,14	13,79
Clozapin	325,32	16,27
Haloperidol	13,14	26,28
Lurasidon	85,19	10,65
Olanzapin	14,41	14,41
Paliperidon	7,99	17,73
Perfenazin	38,77	26,02
Quetiapin	519,52	14,03
Risperidon	5,82	19,39
Sertindol	17,16	17,16
Ziprasidon	127,30	15,91
Zuclophenthixol	44,06	17,62

**Tabel 5-2.** Oversigt over de gennemsnitlige doser samt olanzapin-ækvivalente doser anvendt i studier inkluderet i Huhn et al. 2019 [1].

## 6 Bilag 6: AMSTAR-vurderinger af anvendte meta-analyser

### 6.1 AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af randomiserede studier

Domain / reference	Klinisk spg. 1				Klinisk spg. 2				Klinisk spg. 3	Klinisk spg. 4
	Huhn et al. 2019	Zhu et al. 2017	Krause et al. 2018	Kishimoto et al. 2019	Park et al. 2018	Olagunju et al. 2018	Misawa et al. 2016	Kishi et al. 2016	Samara et al. 2016	Krause et al. 2019
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes	Yes	Yes	Partial yes	Partial yes	Yes	Yes	Yes	Partial yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	No	Yes	No	Partial yes	Partial yes	Partial yes	Partial yes	Partial yes	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes	Yes	No	Partial yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes

<b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b>	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b>	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Comments (see below)</b>	1	2		3	4		5	6		7
<b>Level of confidence in results of meta-analysis</b>	<b>High</b>	<b>Moderate</b>	<b>High</b>	<b>Low</b>	<b>Very low</b>	<b>Very low</b>	<b>Low</b>	<b>Low</b>	<b>Moderate</b>	<b>Moderate</b>
<p><b>Tabel 6-1. AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af randomiserede studier.</b> 1. Opgraderet et niveau, da krav vedr. domæne nr. 3 er uplausibelt i denne situation. Herudover der foretaget GRADE; 2. Opgraderet et niveau pr. domæne nr. 3 (på anden vis redegjort for full-text eksklusion); 3. Her kan krav for domæne nr. 3 ikke tilsidesættes, da søgestreng mv. ikke er offentlig.; 4. Domæne nr. 11: anses for acceptabelt med det forholdsvist lille datamateriale. Der er lavet RoB og GRADE, men vurderingerne er ikke dokumenterede; 5. Domæne nr. 10: sponser-information er ikke præsenteret, men undersøges i sensitivitetsanalyse. Domæne nr. 13: visse bias undersøges i sensitivitetsanalyse. Opgraderes da reviewet på flere områder er veludført; 6. Domæne nr. 12, 13, 14: narrativ gennemgang acceptabel med kun 5 studier. Domæne nr. 15: narrativ gennemgang acceptabel grundet det lave antal studier; 7. Domæne nr. 15: ikke muligt grundet det lave antal studier.</p> <p>Kritiske domæner nr.: 2, 4, 7, 9, 11, 13 og 15 Ikke-kritiske domæner nr.: 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 og 16</p>										

## 6.2 AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af observationelle studier

Domain / reference	Klinisk spg. 2	Klinisk spg. 3
	Kishimoto et al. 2018	Masuda et al. 2019
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	Partial Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes
Comments (see below)	1	
Level of confidence in results of meta-analysis	<b>Low</b>	<b>Moderate</b>
<p>Tabel 6-2. AMSTAR-vurderinger af meta-analyser af observationelle studier. 1. Domæne 13: Kort opsummering af relevante begrænsninger vedr. fortolkning af data.</p> <p>Kritiske domæner nr.: 2, 4, 7, 9, 11, 13 og 15 Ikke-kritiske domæner nr.: 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 og 16</p>		

## 7 Bilag 7: Uddybende resultater for klinisk spørgsmål 1

### 7.1 Symptomer ved psykose (kritisk)

**Tablet 7-1 – Data fra netværksmetaanalyse for effektmålet symptomer ved psykose opgjort som SMD.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1].

<b>CLO</b>	NA	-0,23 -0,98; 0,53	-0,17 -0,63; 0,28	NA	NA	NA	<b>-0,49</b> <b>-0,74; -0,24</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<b>-1,65</b> <b>-2,69; -0,60</b>
-0,16 -0,39; 0,07	<b>AMI</b>	-0,15 -0,43; 0,14	-0,08 -0,38; 0,23	NA	NA	NA	<b>-0,28</b> <b>-0,50; -0,07</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>-0,33</b> <b>-0,52; -0,15</b>	<b>-0,18</b> <b>-0,33; -0,02</b>	<b>OLA</b>	-0,15 -0,35; 0,04	-0,11 -0,40; 0,17	NA	-0,06 -0,19; 0,08	-0,09 -0,23; 0,04	-0,16 -0,38; 0,07	-0,15 -0,32; 0,02	<b>-0,2</b> <b>-0,39; -0,01</b>	-0,23 -0,54; 0,08	-0,18 -0,50; 0,13	NA	NA	NA	<b>-0,53</b> <b>-0,61; -0,44</b>
<b>-0,34</b> <b>-0,53; -0,16</b>	<b>-0,18</b> <b>-0,34; -0,03</b>	-0,01 -0,09; 0,08	<b>RIS</b>	0,05 -0,19; 0,29	-0,15 -0,60; 0,31	NA	<b>-0,15</b> <b>-0,28; -0,01</b>	-0,1 -0,27; 0,08	-0,07 -0,35; 0,20	-0,06 -0,25; 0,13	0,15 -0,23; 0,53	NA	<b>-0,34</b> <b>-0,64; -0,04</b>	NA	NA	<b>-0,56</b> <b>-0,65; -0,46</b>
<b>-0,33</b> <b>-0,58; -0,07</b>	-0,17 -0,40; 0,06	0 -0,19; 0,20	0,01 -0,17; 0,20	<b>PERPH</b>	0,08 -0,58; 0,75	NA	NA	-0,08 -0,36; 0,20	NA	-0,16 -0,45; 0,14	NA	NA	NA	NA	NA	<b>-0,85</b> <b>-1,49; -0,21</b>
<b>-0,38</b> <b>-0,68; -0,09</b>	-0,22 -0,50; 0,05	-0,05 -0,29; 0,19	-0,04 -0,28; 0,20	-0,05 -0,34; 0,23	<b>ZUC</b>	NA	-0,11 -0,50; 0,27	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>-0,41</b> <b>-0,62; -0,20</b>	<b>-0,25</b> <b>-0,43; -0,07</b>	-0,07 -0,18; 0,04	-0,06 -0,19; 0,06	-0,08 -0,29; 0,14	-0,02 -0,28; 0,23	<b>PAL</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<b>-0,5</b> <b>-0,63; -0,37</b>
<b>-0,42</b> <b>-0,60; -0,24</b>	<b>-0,26</b> <b>-0,41; -0,12</b>	<b>-0,09</b> <b>-0,16; -0,01</b>	-0,08 -0,15; 0,00	-0,09 -0,28; 0,10	-0,04 -0,28; 0,20	-0,02 -0,14; 0,11	<b>HAL</b>	-0,08 -0,28; 0,12	0 -0,24; 0,23	-0,02 -0,27; 0,24	-0,12 -0,31; 0,07	-0,28 -0,65; 0,09	NA	NA	NA	<b>-0,51</b> <b>-0,61; -0,42</b>
<b>-0,48</b> <b>-0,67; -0,28</b>	<b>-0,32</b> <b>-0,48; -0,15</b>	<b>-0,14</b> <b>-0,24; -0,04</b>	<b>-0,13</b> <b>-0,23; -0,04</b>	-0,15 -0,34; 0,05	-0,09 -0,34; 0,15	-0,07 -0,20; 0,07	-0,05 -0,15; 0,04	<b>QUE</b>	NA	-0,08 -0,37; 0,22	NA	-0,18 -0,49; 0,14	NA	-0,21 -0,54; 0,11	NA	<b>-0,43</b> <b>-0,55; -0,31</b>
<b>-0,48</b> <b>-0,68; -0,28</b>	<b>-0,32</b> <b>-0,50; -0,15</b>	<b>-0,15</b> <b>-0,25; -0,05</b>	<b>-0,14</b> <b>-0,25; -0,03</b>	-0,15 -0,36; 0,05	-0,1 -0,35; 0,15	-0,08 -0,21; 0,06	-0,06 -0,17; 0,04	-0,01 -0,13; 0,12	<b>ARI</b>	-0,16 -0,50; 0,18	NA	NA	0,02 -0,28; 0,32	-0,09 -0,51; 0,33	NA	<b>-0,38</b> <b>-0,51; -0,25</b>
<b>-0,48</b> <b>-0,69; -0,28</b>	<b>-0,32</b> <b>-0,50; -0,15</b>	<b>-0,15</b> <b>-0,26; -0,03</b>	<b>-0,14</b> <b>-0,25; -0,03</b>	-0,15 -0,36; 0,05	-0,1 -0,35; 0,16	-0,08 -0,22; 0,07	-0,06 -0,17; 0,05	-0,01 -0,13; 0,13	0 -0,13; 0,13	<b>ZIP</b>	NA	NA	NA	NA	NA	<b>-0,38</b> <b>-0,57; -0,20</b>
<b>-0,5</b> <b>-0,72; -0,28</b>	<b>-0,34</b> <b>-0,53; -0,14</b>	<b>-0,16</b> <b>-0,31; -0,02</b>	<b>-0,15</b> <b>-0,30; -0,01</b>	-0,17 -0,40; 0,06	-0,11 -0,39; 0,16	-0,09 -0,26; 0,08	-0,08 -0,21; 0,06	-0,02 -0,18; 0,14	-0,01 -0,18; 0,15	-0,01 -0,18; 0,15	<b>SER</b>	NA	NA	NA	NA	<b>-0,36</b> <b>-0,58; -0,15</b>
<b>-0,53</b> <b>-0,75; -0,31</b>	<b>-0,37</b> <b>-0,56; -0,18</b>	<b>-0,2</b> <b>-0,33; -0,06</b>	<b>-0,19</b> <b>-0,32; -0,05</b>	-0,2 -0,43; 0,02	-0,15 -0,42; 0,12	-0,12 -0,28; 0,04	-0,11 -0,24; 0,02	-0,05 -0,20; 0,09	-0,05 -0,20; 0,11	-0,05 -0,21; 0,11	-0,03 -0,22; 0,15	<b>LUR</b>	NA	NA	NA	<b>-0,39</b> <b>-0,52; -0,26</b>
<b>-0,55</b> <b>-0,78; -0,32</b>	<b>-0,39</b> <b>-0,59; -0,18</b>	<b>-0,21</b> <b>-0,37; -0,06</b>	<b>-0,21</b> <b>-0,36; -0,05</b>	-0,22 -0,45; 0,02	-0,16 -0,44; 0,11	-0,14 -0,32; 0,04	-0,13 -0,28; 0,03	-0,07 -0,24; 0,10	-0,07 -0,23; 0,10	-0,07 -0,24; 0,11	-0,05 -0,25; 0,15	-0,02 -0,21; 0,17	<b>CAR</b>	NA	NA	<b>-0,37</b> <b>-0,53; -0,21</b>
<b>-0,64</b> <b>-0,86; -0,41</b>	<b>-0,48</b> <b>-0,68; -0,27</b>	<b>-0,3</b> <b>-0,45; -0,15</b>	<b>-0,29</b> <b>-0,45; -0,14</b>	<b>-0,31</b> <b>-0,54; -0,08</b>	-0,25 -0,53; 0,02	<b>-0,23</b> <b>-0,40; -0,06</b>	<b>-0,21</b> <b>-0,37; -0,07</b>	-0,16 -0,32; 0,00	-0,15 -0,32; 0,01	-0,15 -0,33; 0,02	-0,14 -0,34; 0,05	-0,11 -0,29; 0,07	-0,09 -0,29; 0,11	<b>BRE</b>	NA	<b>-0,25</b> <b>-0,39; -0,11</b>
<b>-0,89</b> <b>-1,08; -0,71</b>	<b>-0,73</b> <b>-0,89; -0,58</b>	<b>-0,56</b> <b>-0,62; -0,50</b>	<b>-0,55</b> <b>-0,62; -0,48</b>	<b>-0,56</b> <b>-0,75; -0,38</b>	<b>-0,51</b> <b>-0,75; -0,27</b>	<b>-0,49</b> <b>-0,59; -0,38</b>	<b>-0,47</b> <b>-0,53; -0,41</b>	<b>-0,42</b> <b>-0,50; -0,33</b>	<b>-0,41</b> <b>-0,50; -0,32</b>	<b>-0,41</b> <b>-0,52; -0,30</b>	<b>-0,4</b> <b>-0,54; -0,26</b>	<b>-0,36</b> <b>-0,48; -0,24</b>	<b>-0,34</b> <b>-0,49; -0,20</b>	<b>-0,26</b> <b>-0,39; -0,12</b>	<b>PBO</b>	

SMD-data for effektmålet symptomer ved psykose mål ved PANSS total eller lign. Det øverste tal i hver celle er punkttestimatet for den beregnede SMD. De to nederste tal angiver 95 %-konfidensintervallet. Interventionerne er rangerede efter deres SUCRA-værdier. Fed skrift: statistisk signifikante forskelle, grøn markering: forskelle, som overskrider den specificerede mindste klinisk relevante forskel. Kun sammenligninger fra netværksanalysen imellem specificerede interventioner i den nedre venstre del af tabellen er markerede. Cellerne til højre for oven viser SMD data fra direkte sammenligninger. Tabellen læses fra oven mod højre, så den kolonne-repræsenterende intervention sammenlignes med hver af de række-repræsenterende interventioner. AMI=amisulprid, ARI=aripiprazol, BRE=brexipiprazole, CAR=cariprazin, CLO=clozapin, HAL=haloperidol, LUR=lurasidon, OLA=olanzapin, PAL=paliperidon, PBO=placebo, PERPH=perfenazin, QUE=quetiapin, RIS=risperidon, SER=sertindol, ZIP=ziprasidon, ZUC= zuclopenthixol.

**Tabel 7-2 – Data fra netværksmetaanalyse for effektmålet negative symptomer.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1].

<b>CLO</b>	NA	-0,22 -0,96; 0,51	NA	0,01 -0,71; 0,72	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0,52 -0,84; -0,20	NA	NA	-0,46 -1,36; 0,44
-0,11 -0,37; 0,14	<b>AMI</b>	-0,00 -0,25; 0,24	NA	0,14 -0,42; 0,13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,24 -0,43; -0,04	NA	NA	NA
-0,17 -0,39; 0,06	-0,05 -0,18; 0,08	<b>OLA</b>	0,01 -0,22; 0,24	-0,14 -0,30; 0,03	-0,07 -0,21; 0,06	-0,03 -0,29; 0,23	-0,03 -0,25; 0,19	-0,10 -0,31; 0,12	NA	-0,09 -0,29; 0,11	-0,10 -0,38; 0,17	-0,18 -0,32; -0,05	NA	NA	-0,46 -0,55; -0,37
-0,2 -0,47; 0,08	-0,08 -0,29; 0,12	-0,03 -0,2; 0,14	<b>PERPH</b>	-0,10 -0,31; 0,10	NA	NA	-0,03 0,28; 0,22	NA	NA	-0,12 -0,35; 0,11	NA	NA	NA	NA	NA
<b>-0,25</b> <b>-0,47; -0,02</b>	-0,14 -0,27; 0	-0,08 -0,15; -0,01	-0,05 -0,22; 0,12	<b>RIS</b>	NA	0,21 -0,13; 0,55	0,03 -0,13; 0,19	0,08 -0,17; 0,33	-0,15 -0,41; 0,10	0,04 -0,10; 0,19	NA	-0,15 -0,28; -0,02	-0,19 -0,62; 0,24	NA	-0,41 -0,50; -0,32
-0,25 -0,49; 0	-0,13 -0,29; 0,03	-0,08 -0,18; 0,02	-0,05 -0,24; 0,14	0 -0,11; 0,12	<b>PAL</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0,39 -0,51; -0,27
-0,25 -0,5; 0	-0,13 -0,3; 0,03	-0,08 -0,2; 0,04	-0,05 -0,25; 0,15	0 -0,12; 0,12	0 -0,15; 0,14	<b>SER</b>	NA	NA	NA	NA	NA	0,07 -0,24; 0,09	NA	NA	-0,24 -0,44; -0,05
<b>-0,28</b> <b>-0,52; -0,04</b>	<b>-0,17</b> <b>-0,33; -0,01</b>	<b>-0,11</b> <b>-0,22; -0,01</b>	-0,09 -0,27; 0,09	-0,03 -0,13; 0,07	-0,04 -0,17; 0,1	-0,03 -0,18; 0,11	<b>ZIP</b>	NA	NA	-0,09 -0,34; 0,15	NA	0,05 -0,20; 0,30	NA	NA	-0,32 -0,49; -0,16
<b>-0,29</b> <b>-0,53; -0,05</b>	<b>-0,18</b> <b>-0,33; -0,02</b>	<b>-0,12</b> <b>-0,22; -0,02</b>	-0,09 -0,28; 0,09	-0,04 -0,14; 0,06	-0,05 -0,17; 0,08	-0,04 -0,18; 0,1	-0,01 -0,13; 0,12	<b>ARI</b>	0,08 -0,18; 0,33	NA	NA	-0,05 -0,27; 0,16	NA	0,16 -0,22; 0,55	-0,31 -0,42; -0,19
<b>-0,29</b> <b>-0,54; -0,04</b>	<b>-0,18</b> <b>-0,36; -0,01</b>	-0,13 -0,26; 0	-0,1 -0,3; 0,1	-0,04 -0,17; 0,08	-0,05 -0,2; 0,1	-0,05 -0,21; 0,12	-0,01 -0,16; 0,14	0 -0,14; 0,13	<b>CAR</b>	NA	NA	NA	NA	NA	-0,34 -0,48; -0,21
<b>-0,31</b> <b>-0,53; -0,08</b>	<b>-0,19</b> <b>-0,34; 0,05</b>	<b>-0,14</b> <b>-0,23; -0,05</b>	-0,11 -0,28; 0,06	-0,06 -0,14; 0,03	-0,06 -0,18; 0,06	-0,06 -0,19; 0,08	-0,02 -0,14; 0,09	-0,02 -0,13; 0,1	-0,01 -0,15; 0,12	<b>QUE</b>	-0,02 -0,30; 0,25	0,10 -0,07; 0,28	NA	-0,16 -0,44; 0,12	0,32 -0,43; -0,21
<b>-0,33</b> <b>-0,58; -0,08</b>	<b>-0,22</b> <b>-0,38; -0,05</b>	<b>-0,16</b> <b>-0,28; -0,04</b>	-0,13 -0,33; 0,07	-0,08 -0,2; 0,04	-0,08 -0,23; 0,06	-0,08 -0,24; 0,07	-0,05 -0,19; 0,09	-0,04 -0,17; 0,09	-0,03 -0,19; 0,12	-0,02 -0,15; 0,1	<b>LUR</b>	0,11 -0,22; 0,44	NA	NA	-0,31 -0,43; -0,18
<b>-0,33</b> <b>-0,55; -0,11</b>	<b>-0,21</b> <b>-0,34; -0,09</b>	<b>-0,16</b> <b>-0,23; -0,09</b>	-0,13 -0,3; 0,04	<b>-0,08</b> <b>-0,15; -0,01</b>	-0,08 -0,19; 0,03	-0,08 -0,19; 0,04	-0,05 -0,15; 0,06	-0,04 -0,14; 0,06	-0,03 -0,16; 0,09	-0,02 -0,11; 0,06	0 -0,12; 0,12	<b>HAL</b>	NA	NA	-0,29 -0,39; -0,20
-0,44 -0,91; 0,03	-0,33 -0,76; 0,1	-0,28 -0,69; 0,14	-0,25 -0,68; 0,19	-0,19 -0,6; 0,22	-0,2 -0,62; 0,23	-0,19 -0,62; 0,23	-0,16 -0,58; 0,26	-0,15 -0,57; 0,27	-0,15 -0,57; 0,27	-0,14 -0,55; 0,28	-0,11 -0,53; 0,31	-0,11 -0,52; 0,3	<b>ZUC</b>	NA	NA
<b>-0,37</b> <b>-0,62; -0,12</b>	<b>-0,25</b> <b>-0,42; -0,08</b>	<b>-0,2</b> <b>-0,32; -0,08</b>	-0,17 0,37; 0,03	-0,12 -0,24; 0	-0,12 -0,27; 0,02	-0,12 -0,28; 0,04	-0,09 -0,23; 0,06	-0,08 -0,21; 0,06	-0,07 -0,23; 0,09	-0,06 -0,19; 0,07	-0,04 -0,19; 0,11	-0,04 -0,17; 0,08	0,07 -0,35; 0,5	<b>BRE</b>	-0,24 -0,36; -0,12
<b>-0,62</b> <b>-0,84; -0,39</b>	<b>-0,5</b> <b>-0,64; -0,37</b>	<b>-0,45</b> <b>-0,51; -0,39</b>	<b>-0,42</b> <b>-0,59; -0,25</b>	<b>-0,37</b> <b>-0,43; -0,31</b>	<b>-0,37</b> <b>-0,47; -0,28</b>	<b>-0,37</b> <b>-0,48; -0,25</b>	<b>-0,33</b> <b>-0,43; -0,23</b>	<b>-0,33</b> <b>-0,41; -0,24</b>	<b>-0,32</b> <b>-0,44; -0,2</b>	<b>-0,31</b> <b>-0,38; -0,24</b>	<b>-0,29</b> <b>-0,39; -0,18</b>	<b>-0,29</b> <b>-0,35; -0,23</b>	-0,17 -0,59; 0,23	<b>-0,25</b> <b>-0,36; -0,14</b>	<b>PBO</b>

**SMD-data for effektmålet negative symptomer.** Det øverste tal i hver celle er punktestimatet for den beregnede SMD. De to nederste tal angiver 95 %-konfidensintervallet. Interventionerne er rangerede efter deres SUCRA-værdier. Fed skrift: statistisk signifikante forskelle, grøn markering: forskelle, som overskrider den specificerede mindste klinisk relevante forskel. Kun sammenligninger fra netværksanalysen imellem specificerede interventioner i den nedre venstre del af tabellen er markerede. Cellerne til højre for oven viser RR data fra parvise direkte sammenligninger. Tabellen læses fra oven mod højre, så den kolonne-repræsenterende intervention sammenlignes med hver af de række-repræsenterende interventioner. AMI=amisulprid, ARI=aripiprazol, BRE=brexpiprazole, CAR=cariprazin, CLO=clozapin, HAL=haloperidol, LUR=lurasidon, OLA=olanzapin, PAL=paliperidon, PBO=placebo, PERPH=perfenazin, QUE=quetiapin, RIS=risperidon, SER=sertindol, ZIP=ziprasidon, ZUC=zuclopethixol

## 7.2 Funktionsniveau (vigtigt)

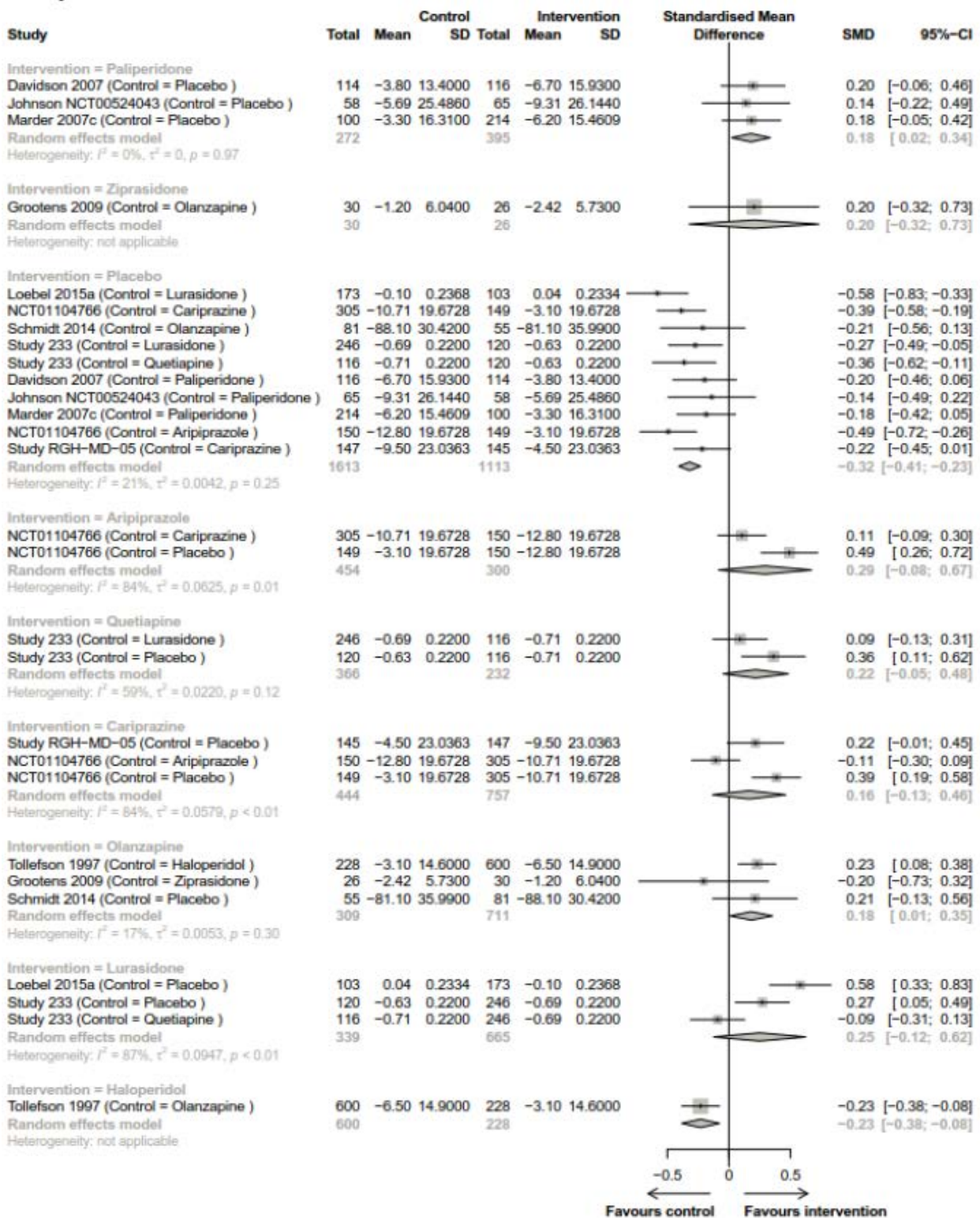
**Tabel 7-3. Data fra netværksmetaanalyse for effektmålet funktionsniveau.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1].

<b>OLA</b>	-0,02 -0,18; 0,13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0,51 -0,71; -0,32	NA
-0,01 -0,19; 0,17	<b>PAL</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0,52 -0,64; -0,39	NA
-0,05 -0,37; 0,26	-0,04 -0,33; 0,25	<b>QUE</b>	NA	-0,20 -0,43; 0,04	NA	NA	NA	NA	-0,50 -0,74; -0,26	-0,58 -0,88; -0,27
-0,08 -0,42; 0,27	-0,07 -0,39; 0,25	-0,03 -0,4; 0,34	<b>LUR</b>	NA	NA	NA	NA	NA	-0,45 -0,68; -0,21	NA
<b>-0,28</b> <b>-0,52; -0,04</b>	<b>-0,26</b> <b>-0,46; -0,07</b>	-0,22 -0,47; 0,02	-0,2 -0,51; 0,13	<b>BRE</b>	-0,00 -0,35; 0,35	NA	NA	NA	-0,25 -0,35; -0,14	NA
-0,3 -0,68; 0,1	-0,28 -0,64; 0,07	-0,24 -0,65; 0,15	-0,21 -0,64; 0,22	-0,02 -0,34; 0,31	<b>ARI</b>	NA	NA	NA	-0,21 -0,56; 0,14	NA
-0,43 -1,05; 0,18	-0,42 -1,01; 0,18	-0,38 -0,91; 0,14	-0,35 -1; 0,28	-0,16 -0,74; 0,43	-0,14 -0,77; 0,53	<b>SER</b>	NA	NA	NA	-0,19 -0,56; 0,18
-0,51 -1,05; 0,03	-0,5 -1,03; 0,03	<b>-0,46</b> <b>-0,9; -0,02</b>	-0,43 -1,01; 0,12	-0,24 -0,74; 0,27	-0,22 -0,82; 0,37	-0,08 -0,56; 0,41	<b>AMI</b>	NA	NA	-0,12 -0,35; 0,12
<b>-0,57</b> <b>-1,12; -0,03</b>	<b>-0,55</b> <b>-1,09; -0,03</b>	<b>-0,51</b> <b>-0,97; -0,06</b>	-0,48 -1,06; 0,07	-0,29 -0,8; 0,21	-0,27 -0,87; 0,33	-0,13 -0,62; 0,35	-0,05 -0,45; 0,34	<b>ZIP</b>	NA	-0,06 -0,31; 0,18
<b>-0,53</b> <b>-0,73; -0,33</b>	<b>-0,51</b> <b>-0,66; -0,37</b>	<b>-0,47</b> <b>-0,72; -0,22</b>	<b>-0,44</b> <b>-0,72; -0,16</b>	<b>-0,25</b> <b>-0,38; -0,12</b>	-0,23 -0,55; 0,09	-0,09 -0,68; 0,49	-0,01 -0,52; 0,49	0,04 -0,47; 0,55	<b>PBO</b>	NA
<b>-0,63</b> <b>-1,09; -0,16</b>	<b>-0,61</b> <b>-1,06; -0,16</b>	<b>-0,57</b> <b>-0,92; -0,22</b>	<b>-0,54</b> <b>-1,04; -0,06</b>	-0,35 -0,77; 0,08	-0,33 -0,86; 0,2	-0,19 -0,58; 0,2	-0,11 -0,37; 0,16	-0,06 -0,34; 0,23	-0,1 -0,52; 0,33	<b>RIS</b>

**SMD-data for effektmålet funktionsniveau.** Det øverste tal i hver celle er punkttestimatet for den beregnede SMD. De to nederste tal angiver 95 %-konfidensintervallet. Interventionerne er rangerede efter deres SUCRA-værdier. Fed skrift: statistisk signifikante forskelle, grøn markering: forskelle, som overskrider den specificerede mindste klinisk relevante forskel. Kun sammenligninger fra netværksanalysen imellem specificerede interventioner i den nedre venstre del af tabellen er markerede. Cellerne til højre for oven viser SMD data fra parvise direkte sammenligninger. Tabellen læses fra oven mod højre, så den kolonne-repræsenterende intervention sammenlignes med hver af de række-repræsenterende interventioner. Cellerne til højre for oven viser SMD data fra parvise direkte sammenligninger. ARI=aripiprazol, BRE=brexpiprazole, LUR=lurasidon, OLA=olanzapin, PAL=paliperidon, PBO=placebo, QUE=quetiapin, RIS=risperidon, SER=sertindol, ZIP=ziprasidon.

### 7.3 Livskvalitet (vigtigt)

**Figur 5. Data fra parvise metaanalyser for effektmålet livskvalitet.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1].



**SMD-resultater for effektmålet livskvalitet.** Bemærk, at den eneste SMD, som overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 0,5, ses i sammenligning mellem lurasidon mod placebo (Loebel et al. 2015 [121])



## 7.4 Ekstrapyramidale symptomer (vigtigt)

**Tabel 7-4. Data fra netværksmetaanalyse for effektmålet ekstrapyramidale symptomer.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1].

<b>CLO</b>	NA	NA	0,20 0,01; 3,97	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,40 0,02; 8,13	NA	NA	NA	NA	<b>0,35</b> <b>0,18; 0,68</b>
0,5 0,18; 1,02	<b>SER</b>	0,71 0,43; 1,18	1,60 0,81; 3,16	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<b>0,29</b> <b>0,20; 0,42</b>
<b>0,46</b> <b>0,19; 0,88</b>	0,92 0,64; 1,41	<b>PBO</b>	0,85 0,59; 1,22	1,14 0,73; 1,76	0,87 0,59; 1,27	NA	0,68 0,37; 1,25	<b>0,66</b> <b>0,49; 0,90</b>	<b>0,66</b> <b>0,45; 0,97</b>	<b>0,64</b> <b>0,45; 0,90</b>	0,50 0,35; 0,70	0,51 0,28; 0,92	NA	NA	<b>0,39</b> <b>0,32; 0,47</b>
<b>0,46</b> <b>0; 18; 0,89</b>	0; 9 0,62; 1,43	0,98 0,78; 1,27	<b>OLA</b>	NA	0; 50 0,05; 5,46	NA	NA	0,63 0,38; 1,04	<b>0,54</b> <b>0,32; 0,93</b>	0,86 0,50; 1,50	0,59 0,32; 1,11	NA	NA	NA	<b>0,39</b> <b>0,29; 0,51</b>
<b>0,44</b> <b>0,17; 0,87</b>	0,85 0,56; 1,45	0,95 0,68; 1,28	0,97 0,65; 1,37	<b>QUE</b>	NA	NA	NA	NA	NA	0,82 0,39; 1,72	0,55 0,25; 1,19	NA	NA	NA	<b>0,34</b> <b>0,24; 0,49</b>
<b>0,36</b> <b>0,24; 0,74</b>	0,7 0,46; 1,23	0,75 0,55; 1,11	0,76 0,53; 1,19	0,79 0,54; 1,32	<b>ARI</b>	NA	NA	NA	NA	0,59 0,27; 1,30	NA	NA	NA	NA	<b>0,49</b> <b>0,33; 0,74</b>
<b>0,34</b> <b>0; 23; 0,67</b>	0,64 0,42; 1,11	0,68 0,49; 1,04	0,69 0,48; 1,1	0,72 0,49; 1,19	0,87 0,55; 1,56	<b>AMI</b>	NA	NA	NA	1,06 0,64; 1,78	NA	NA	NA	NA	<b>0,53</b> <b>0,37; 0,74</b>
<b>0,32</b> <b>0,21; 0,76</b>	0,58 0,34; 1,33	0,63 0,39; 1,25	0,63 0,38; 1,35	0,66 0,38; 1,45	0,94 0,38; 1,75	1,04 0,41; 1,97	<b>BRE</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>0,27</b> <b>0,1; 0,57</b>	<b>0,57</b> <b>0,39; 0,95</b>	<b>0,62</b> <b>0,47; 0,85</b>	<b>0,63</b> <b>0,41; 0,9</b>	0,65 0,45; 1,03	0,83 0,47; 1,3	0,93 0,51; 1,47	1,02 0,43; 1,87	<b>PAL</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>0,26</b> <b>0,1; 0,54</b>	<b>0,56</b> <b>0,32; 0,9</b>	<b>0,59</b> <b>0,41; 0,81</b>	<b>0,6</b> <b>0,4; 0,85</b>	<b>0,64</b> <b>0,39; 0,96</b>	0,8 0,46; 1,24	0,89 0,51; 1,38	0,98 0,41; 1,8	0,99 0,6; 1,48	<b>ZIP</b>	0,90 0,61; 1,33	NA	NA	NA	NA	<b>0,54</b> <b>0,33; 0,89</b>
0; 25 0,1; 0,49	<b>0,54</b> <b>0,39; 0,82</b>	<b>0,56</b> <b>0,42; 0,71</b>	<b>0,57</b> <b>0,41; 0,77</b>	<b>0,6</b> <b>0,4; 0,85</b>	0,75 0,47; 1,11	0,84 0,53; 1,21	0,93 0,41; 1,68	0,94 0,61; 1,36	0,94 0,69; 1,35	<b>RIS</b>	NA	NA	0,83 0,40; 1,34	0,52 0,26; 1,05	<b>0,62</b> <b>0,50; 0,77</b>
<b>0,22</b> <b>0,08; 0,45</b>	<b>0,48</b> <b>0,34; 0,78</b>	<b>0,52</b> <b>0,4; 0,7</b>	<b>0,52</b> <b>0,39; 0,75</b>	<b>0,54</b> <b>0,39; 0,81</b>	0,67 0,38; 1,06	0,75 0,41; 1,2	0,82 0,34; 1,36	0,79 0,53; 1,3	0,82 0,56; 1,33	0,86 0,61; 1,32	<b>LUR</b>	NA	NA	NA	<b>0,46</b> <b>0,25; 0,85</b>
<b>0,25</b> <b>0,19; 0,53</b>	<b>0,42</b> <b>0,27; 0,89</b>	<b>0,45</b> <b>0,29; 0,85</b>	<b>0,45</b> <b>0,29; 0,89</b>	<b>0,47</b> <b>0,29; 0,96</b>	0,62 0,24; 1,21	0,69 0,26; 1,36	0,76 0,23; 1,64	0,67 0,39; 1,52	0,69 0,4; 1,56	0,73 0,42; 1,56	0,82 0,45; 1,89	<b>CAR</b>	NA	NA	NA
<b>0,16</b> <b>0,04; 0,41</b>	<b>0,36</b> <b>0,24; 0,76</b>	<b>0,38</b> <b>0,26; 0,75</b>	<b>0,38</b> <b>0,14; 0,77</b>	<b>0,4</b> <b>0,26; 0,83</b>	0,51 0,18; 1,05	0,56 0,2; 1,15	0,63 0,18; 1,46	0,64 0,24; 1,3	0,57 0,34; 1,33	0,61 0,36; 1,32	0,79 0,3; 1,58	0,95 0,28; 2,05	<b>PERPH</b>	NA	NA
<b>0,14</b> <b>0,04; 0,34</b>	<b>0,31</b> <b>0,12; 0,64</b>	<b>0,32</b> <b>0,14; 0,62</b>	<b>0,33</b> <b>0,14; 0,64</b>	<b>0,35</b> <b>0,15; 0,7</b>	<b>0,44</b> <b>0,18; 0,88</b>	<b>0,5</b> <b>0,2; 0,98</b>	0,55 0,17; 1,26	0,56 0,23; 1,1	0,58 0,25; 1,12	0,6 0,28; 1,1	0,7 0,39; 1,34	0,84 0,27; 1,83	1,04 0,33; 2,19	<b>ZUC</b>	0,68 0,36; 1,27
0,1 0,04; 0,19	<b>0,3</b> <b>0,29; 0,4</b>	<b>0,32</b> <b>0,29; 0,36</b>	<b>0,32</b> <b>0,28; 0,38</b>	<b>0,33</b> <b>0,28; 0,41</b>	<b>0,32</b> <b>0,2; 0,47</b>	<b>0,36</b> <b>0,23; 0,53</b>	<b>0,4</b> <b>0,37; 0,78</b>	<b>0,45</b> <b>0,35; 0,62</b>	<b>0,46</b> <b>0,36; 0,62</b>	<b>0,48</b> <b>0,41; 0,58</b>	<b>0,53</b> <b>0,4; 0,75</b>	0,62 0,27; 1,16	0,67 0,39; 1,49	0,75 0,45; 1,49	<b>HAL</b>

RR for anvendelse af antiparkinson medicin, som mål for ekstrapyramidale symptomer. Det øverste tal i hver celle er punkttestimatet for den beregnede RR. De to nederste tal angiver 95 %-konfidensintervallet. Interventionerne er rangerede efter deres SUCRA-værdier. Fed skrift: statistisk signifikante forskelle. Kun sammenligninger fra netværksanalysen imellem specificerede interventioner i den nedre venstre del af tabellen er markerede. Cellerne til højre for oven viser SMD data fra parvise direkte sammenligninger. Tabellen læses fra oven mod højre, så den kolonne-repræsenterende intervention sammenlignes med hver af de række-repræsenterende interventioner. AMI=amisulprid, ARI=aripirazol, BRE=brexpiprazole, CAR=cariprazin, CLO=clozapin, HAL=haloperidol, LUR=lurasidon, OLA=olanzapin, PAL=paliperidon, PBO=placebo, PERPH=perfenazin, QUE=quetiapin, RIS=risperidon, SER=sertindol, ZIP=ziprasidon, ZUC=zuclupenthixol

## 7.5 Vægtøgning (vigtigt)

**Tablet 7-5. Data fra netværksmetaanalyse for bivirkningsmålet vægtøgning.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1].

<b>ZIP</b>	0,24 -0,70; 1,18	NA	0,00 -1,51; 1,51	0,40 -1,13; 1,93	NA	NA	NA	NA	-1,69 -2,97; -0,41	NA	NA	NA	NA	-4,08 -5,06; -3,10
-0,15 -0,71; 0,4	<b>PBO</b>	-0,36 -0,90; 0,19	-0,64 -1,31; 0,03	-0,57 -1,12; -0,02	-0,78 -1,59; 0,04	NA	NA	-1,16 -1,99; -0,34	-1,70 -2,21; -1,18	-1,17 -1,72; -0,63	NA	-1,89 -2,53; -1,26	-3,17 -4,50; -1,85	-2,52 -2,96; -2,07
-0,47 -1,23; 0,28	-0,32 -0,85; 0,21	<b>LUR</b>	NA	-0,10 -1,66; 1,46	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-1,50 -2,91; -0,09	NA	-3,10 -4,57; -1,63
-0,67 -1,36; 0	-0,52 -1,03; -0,02	-0,2 -0,93; 0,52	<b>ARI</b>	-0,22 -1,40; 0,96	0,00 -1,40; 1,41	NA	NA	-0,91 -2,30; 0,48	-0,33 -1,37; 0,70	NA	NA	-1,70 -3,91; 0,51	NA	-2,48 -4,13; -0,83
<b>-0,69</b> <b>-1,31; -0,09</b>	<b>-0,54</b> <b>-0,93; -0,17</b>	-0,22 -0,85; 0,4	-0,02 -0,59; 0,57	<b>HAL</b>	NA	-0,52 -1,56; 0,53	NA	NA	-0,63 -1,62; 0,36	NA	0,82 -1,96; 3,60	-1,84 -2,97; -0,71	-2,20 -3,25; -1,15	-2,08 -2,79; -1,37
-0,88 -1,8; 0,04	-0,73 -1,48; 0,02	-0,41 -1,33; 0,52	-0,21 -1,05; 0,64	-0,19 -1,01; 0,65	<b>CAR</b>	NA	NA	NA	-0,73 -2,09; 0,62	NA	NA	NA	NA	NA
<b>-1</b> <b>-1,81; -0,19</b>	<b>-0,85</b> <b>-1,52; -0,18</b>	-0,53 -1,36; 0,31	-0,32 -1,12; 0,47	-0,31 -0,97; 0,36	-0,12 -1,1; 0,87	<b>AMI</b>	NA	NA	-1,16 -2,39; 0,06	NA	NA	NA	NA	-1,48 -2,46; -0,51
-0,56 -6,86; 5,56	-0,41 -6,64; 5,74	-0,09 -6,35; 6,06	0,12 -6,16; 6,26	0,14 -6,1; 6,25	0,32 -5,93; 6,49	0,44 -5,83; 6,62	<b>ZUC</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>-1,36</b> <b>-2,3; -0,4</b>	<b>-1,21</b> <b>-2; -0,4</b>	-0,89 -1,84; 0,06	-0,68 -1,56; 0,2	-0,66 -1,53; 0,21	-0,47 -1,55; 0,6	-0,36 -1,38; 0,67	-0,8 -6,96; 5,48	<b>BRE</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>-1,59</b> <b>-2,2; -1</b>	<b>-1,44</b> <b>-1,82; -1,07</b>	<b>-1,12</b> <b>-1,77; -0,49</b>	<b>-0,92</b> <b>-1,48; -0; 35</b>	<b>-0,9</b> <b>-1,35; -0,44</b>	-0,71 -1,51; 0,09	-0,59 -1,28; 0,09	-1,04 -7,17; 5,22	-0,24 -1,1; 0,62	<b>RIS</b>	NA	-0,92 -3,98; 2,14	-0,43 -1,73; 0,88	-0,60 -2,24; 1,04	-2,21 -3,10; -1,32
<b>-1,63</b> <b>-2,36; -0,93</b>	<b>-1,48</b> <b>-1,98; -1</b>	<b>-1,16</b> <b>-1,88; -0,45</b>	<b>-0,96</b> <b>-1,65; -0,26</b>	<b>-0,94</b> <b>-1,53; -0,35</b>	-0,75 -1,66; 0,15	-0,64 -1,43; 0,16	-1,08 -7,23; 5,17	-0,28 -1,2; 0,64	-0,04 -0,63; 0,56	<b>PAL</b>	NA	NA	NA	-0,77 -1,39; -0,14
<b>-2,05</b> <b>-3,63; -0,48</b>	<b>-1,9</b> <b>-3,38; -0,41</b>	<b>-1,58</b> <b>-3,15; -0,01</b>	-1,37 -2,92; 0,17	-1,35 -2,85; 0,14	-1,16 -2,82; 0,51	-1,05 -2,63; 0,53	-1,49 -7,75; 4,89	-0,69 -2,36; 0,99	-0,45 -1,94; 1,05	-0,41 -1,97; 1,13	<b>CLO</b>	NA	NA	3,00 -10,69; 16,69
<b>-2,08</b> <b>-2,81; -1,36</b>	<b>-1,93</b> <b>-2,44; -1,43</b>	<b>-1,61</b> <b>-2,31; -0,91</b>	<b>-1,4</b> <b>-2,08; -0; 73</b>	<b>-1,39</b> <b>-1,95; -0,82</b>	<b>-1,2</b> <b>-2,11; -0,31</b>	<b>-1,08</b> <b>-1,9; -0,28</b>	-1,52 -7,69; 4,71	-0,72 -1,67; 0,2	-0,49 -1,07; 0,09	-0,44 -1,12; 0,23	-0,03 -1,57; 1,49	<b>QUE</b>	NA	-1,24 -2,72; 0,23
<b>-2,62</b> <b>-3,53; -1,73</b>	<b>-2,47</b> <b>-3,23; -1,7</b>	<b>-2,15</b> <b>-3,06; -1,22</b>	<b>-1,94</b> <b>-2,82; -1,05</b>	<b>-1,92</b> <b>-2,69; -1,15</b>	<b>-1,73</b> <b>-2; 78; -0,68</b>	<b>-1,62</b> <b>-2,58; -0,66</b>	-2,06 -8,27; 4,24	<b>-1,26</b> <b>-2,35; -0,16</b>	<b>-1,02</b> <b>-1,8; -0,24</b>	<b>-0,98</b> <b>-1,86; -0,09</b>	-0,57 -2,23; 1,07	-0,54 -1,41; 0,35	<b>SER</b>	-0,80 -2,32; 0,72
<b>-2,93</b> <b>-3,51; -2,36</b>	<b>-2,78</b> <b>-3,12; -2,46</b>	<b>-2,46</b> <b>-3,06; -1,86</b>	<b>-2,25</b> <b>-2,82; -1,7</b>	<b>-2,24</b> <b>-2,64; -1,83</b>	<b>-2,05</b> <b>-2,87; -1,24</b>	<b>-1,93</b> <b>-2,58; -1,29</b>	-2,37 -8,5; 3,87	<b>-1,57</b> <b>-2,43; -0,73</b>	<b>-1,34</b> <b>-1,77; -0,91</b>	<b>-1,29</b> <b>-1,81; -0,78</b>	-0,88 -2,38; 0,62	<b>-0,85</b> <b>-1,4; -0,29</b>	-0,31 -1,09; 0,44	<b>OLA</b>

**Data for bivirkningsmålet vægtøgning som gennemsnitlig ændring i kg.** Det øverste tal i hver celle angiver det beregnede punktestimat for den gennemsnitlige vægtøgning. De to nederste tal angiver 95%-konfidensintervallet. Interventionerne er rangerede efter deres SUCRA-værdier. Fed skrift: statistisk signifikante forskelle. Kun sammenligninger fra netværksanalysen imellem specificerede interventioner i den nedre venstre del af tabellen er markerede. Cellerne til højre for oven viser data fra parvise direkte sammenligninger. Tabellen læses fra oven mod højre, så den kolonne-repræsenterende intervention sammenlignes med hver af de række-repræsenterende interventioner (f.eks. er den gennemsnitlige vægtøgning ved behandling med ziprasidon, 2,93 kg lavere end ved behandling med olanzapin).

AMI=amisulprid, ARI=aripirazol, BRE=brexpiprazole, CAR=cariprazin, CLO=clozapin, HAL=haloperidol, LUR=lurasidon, OLA=olanzapin, PAL=paliperidon, PBO=placebo, PERPH=perfenazin, QUE=quetiapin, RIS=risperidon, SER=sertindol, ZIP=ziprasidon, ZUC=zuclophentixol

## 7.6 Antikolinerge bivirkninger (vigtigt)

**Tabel 7-6. Data fra netværksmetaanalyse for effektmålet antikolinerge bivirkninger.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1]

<b>BRE</b>	0,69 0,35; 1,38	NA	NA	1,11 0,10; 12,15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,16 0,04; 0,71
0,72 0,32; 1,34	<b>PBO</b>	1,07 0,66; 1,74	1,25 0,37; 4,23	0,60 0,34; 1,08	0,77 0,56; 1,06	0,77 0,45; 1,30	0,64 0,38; 1,08	0,98 0,60; 1,62	0,62 0,33; 1,16	NA	0,71 0,47; 1,09	0,62 0,42; 0,92	NA	NA	0,42 0,28; 0,63
0,68 0,26; 1,4	0,88 0,58; 1,45	<b>LUR</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1,22 0,31; 4,70	0,64 0,30; 1,40	NA	NA	0,22 0,07; 0,71
0,63 0,18; 1,51	0,76 0,4; 1,72	0,99 0,36; 2,05	<b>PERPH</b>	NA	0,82 0,32; 2,13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0,5 0,27; 1,19	0,78 0,53; 1,22	0,83 0,48; 1,67	0,88 0,43; 2,33	<b>ARI</b>	0,82 0,43; 1,57	1,38 0,61; 3,14	NA	NA	NA	NA	0,19 0,05; 0,73	0,50 0,05; 5,31	NA	NA	NA
0,55 0,23; 1,07	<b>0,76</b> <b>0,58; 0,96</b>	0,86 0,49; 1,37	1,01 0,44; 1,92	0,99 0,61; 1,49	<b>RIS</b>	1,26 0,73; 2,17	1,36 0,69; 2,68	NA	0,94 0,32; 2,80	0,42 0,13; 1,37	0,89 0,65; 1,23	0,50 0,29; 0,88	1,00 0,20; 5,12	NA	0,42 0,23; 0,77
0,54 0,21; 1,09	0,75 0,51; 1,04	0,85 0,45; 1,41	0,99 0,39; 1,97	0,96 0,56; 1,5	0,99 0,68; 3,38	<b>ZIP</b>	NA	NA	NA	NA	0,94 0,53; 1,67	0,97 0,46; 2,05	NA	NA	NA
0,53 0,19; 1,15	0,69 0,44; 1,19	0,74 0,41; 1,36	0,79 0,38; 2,22	0,97 0,46; 1,71	0,91 0,56; 1,64	0,93 0,54; 1,82	<b>CAR</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0,53 0,2; 1,13	0,69 0,45; 1,18	0,84 0,39; 1,52	0,79 0,38; 2,22	0,96 0,47; 1,69	0,91 0,56; 1,64	0,93 0,55; 1,79	1,07 0,48; 1,98	<b>PAL</b>	NA	NA	NA	0,88 0,48; 1,62	NA	NA	NA
0,53 0,19; 1,15	0,74 0,41; 1,18	0,84 0,39; 1,53	0,98 0,35; 2,11	0,96 0,46; 1,69	0,98 0,54; 1,6	0,93 0,55; 1,75	1,07 0,48; 2,01	1,07 0,49; 1,95	<b>SER</b>	NA	0,98 0,52; 1,84	0,57 0,27; 1,29	NA	NA	NA
0,43 0,22; 1,2	0,66 0,38; 1,32	0,7 0,37; 1,64	0,75 0,35; 2,27	0,81 0,43; 1,82	0,86 0,5; 1,72	0,88 0,48; 1,92	0,38 0,44; 2,12	0,88 0,44; 2,22	0,89 0,45; 2,17	<b>AMI</b>	0,66 0,34; 1,27	NA	NA	NA	NA
<b>0,48</b> <b>0,2; 0,95</b>	<b>0,67</b> <b>0,52; 0,88</b>	0,71 0,46; 1,22	0,76 0,4; 1,79	0,87 0,52; 1,35	0,88 0,67; 1,18	0,89 0,63; 1,32	0,98 0,52; 1,64	0,9 0,55; 1,61	0,9 0,56; 1,61	1,02 0,52; 1,78	<b>HAL</b>	0,57 0,37; 0,88	1,05 0,49; 2,24	0,48 0,14; 1,71	0,32 0,15; 0,68
<b>0,36</b> <b>0,15; 0,73</b>	<b>0,52</b> <b>0,41; 0,68</b>	<b>0,58</b> <b>0,33; 0,93</b>	0,58 0,32; 1,39	0,66 0,39; 1,05	0,67 0,51; 0,93	0,68 0,49; 1,03	0,74 0,4; 1,26	0,69 0,45; 1,18	0,69 0,44; 1,22	0,78 0,37; 1,44	0,77 0,55; 1,04	<b>OLA</b>	0,33 0,04; 2,90	NA	0,29 0,13; 0,66
<b>0,34</b> <b>0,11; 0,77</b>	<b>0,46</b> <b>0,29; 0,82</b>	0,49 0,28; 1,04	0,52 0,27; 1,41	0,63 0,28; 1,16	0,6 0,36; 1,09	0,6 0,36; 1,18	0,7 0,3; 1,35	0,61 0,33; 1,35	0,61 0,34; 1,33	0,74 0,28; 1,49	0,67 0,41; 1,2	0,87 0,51; 1,67	<b>CLO</b>	NA	NA
<b>0,26</b> <b>0,02; 0,95</b>	0,36 0,04; 1,22	0,41 0,04; 1,44	0,48 0,05; 1,75	0,47 0,05; 1,59	0,48 0,06; 1,59	0,5 0,06; 1,68	0,53 0,06; 1,81	0,53 0,05; 1,8	0,53 0,06; 1,77	0,56 0,06; 1,94	0,54 0,06; 1,76	0,73 0,09; 2,32	0,83 0,09; 2,75	<b>ZUC</b>	NA
<b>0,18</b> <b>0,07; 0,37</b>	<b>0,26</b> <b>0,18; 0,35</b>	<b>0,29</b> <b>0,16; 0,48</b>	<b>0,34</b> <b>0,14; 0,7</b>	<b>0,34</b> <b>0,19; 0,55</b>	<b>0,36</b> <b>0,27; 0,51</b>	<b>0,37</b> <b>0,26; 0,57</b>	<b>0,38</b> <b>0,19; 0,66</b>	<b>0,38</b> <b>0,2; 0,66</b>	<b>0,37</b> <b>0,24; 0,67</b>	<b>0,4</b> <b>0,18; 0,78</b>	<b>0,39</b> <b>0,26; 0,56</b>	<b>0,52</b> <b>0,34; 0,75</b>	0,59 0,31; 1,03	0,71 0,25; 5,88	<b>QUE</b>

**RR for bivirkningsmålet antikolinerge bivirkninger.** Det øverste tal i hver celle er punktestimatet for den beregnede RR. De to nederste tal angiver 95 %-konfidensintervallet. Interventionerne er rangerede efter deres SUCRA-værdier. Fed skrift: statistisk signifikante forskelle. Kun sammenligninger fra netværksanalysen imellem specificerede interventioner i den nedre venstre del af tabellen er markerede. Cellerne til højre for oven viser data fra parvise direkte sammenligninger. Tabellen læses fra oven mod højre, så den kolonne-repræsenterende intervention sammenlignes med hver af de række-repræsenterende interventioner. AMI=amisulprid, ARI=aripiprazol, BRE=brexiprazole, CAR=cariprazin, CLO=clozapin, HAL=haloperidol, LUR=lurasidon, OLA=olanzapin, PAL=paliperidon, PBO=placebo, PERPH=perfenazin, QUE=quetiapin, SER=sertindol, ZIP=ziprasidon, ZUC=zuclophenthixol

## 7.7 QTc-forlængelse (vigtigt)

**Tablet 7-7. Data fra netværksmetaanalyse for effektmålet QTc-forlængelse.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1]

LUR		NA	NA	-2,32 -4,70; 0,06	NA	-2,50 -9,10; 4,10	-7,50 -12,43; -2,57	-5,60 -10,88; -0,32	NA	NA	NA	NA
-0,75 -4,7; 3,32	<b>BRE</b>	NA	NA	-1,48 -4,35; 1,40	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-0,76 -5,9; 4,44	-0,01 -5,72; 5,75	<b>CAR</b>	NA	-0,57 -5,75; 4,61	NA	NA	NA	NA	-7,07 -12,37; -1,77	NA	NA	NA
-1,78 -5,65; 2,13	-1,03 -5,61; 3,49	-1,01 -6,69; 4,55	<b>ARI</b>	0,55 -3,34; 4,43	NA	-4,87 -10,07; 0,34	NA	NA	-7,25 -12,99; -1,51	-6,50 -13,74; 0,74	NA	NA
-2,21 -4,54; 0,15	-1,46 -4,71; 1,81	-1,45 -6,2; 3,2	-0,43 -3,62; 2,77	<b>PBO</b>	0,15 -4,05; 4,35	-3,15 -5,48; -0,82	-4,16 -6,99; -1,32	-1,92 -5,24; 1,39	-4,49 -7,12; -1,86	-10,10 -13,69; -6,50	NA	-23,84 -28,01; -19,67
-3,41 -8,01; 1,26	-2,67 -7,92; 2,61	-2,65 -8,89; 3,52	-1,64 -6,78; 3,48	-1,21 -5,31; 2,89	<b>PAL</b>	NA	NA	-1,55 -5,93; 2,83	NA	NA	NA	
<b>-3,89</b> <b>-6,71; -1,03</b>	-3,15 -6,89; 0,62	-3,13 -8,21; 1,88	-2,12 -5,48; 1,25	-1,69 -3,64; 0,23	-0,48 -4,91; 3,98	<b>HAL</b>	1,14 -7,44; 9,72	-6,34 -11,48; -1,19	-3,30 -14,66; 8,06	-9,27 -12,34; -6,19	NA	-23,82 -28,26; -19,37
-5,64 <b>-8,78; -2,49</b>	<b>-4,89</b> <b>-9,04; -0,82</b>	-4,88 -10,17; 0,29	-3,86 -7,84; 0,09	<b>-3,43</b> <b>-6; -0,94</b>	-2,23 -6,97; 2,54	-1,74 -4,81; 1,23	<b>QUE</b>	-3,79 - 26,02; 18,44	-3,60 8,24; 1,04	NA	NA	NA
-6,5 <b>-9,61; -3,37</b>	-5,75 <b>-9,78; -1,73</b>	-5,74 <b>-10,98; -0,72</b>	<b>-4,72</b> <b>-8,51; -0,93</b>	<b>-4,29</b> <b>-6,68; -1,91</b>	-3,09 -7,2; 1,03	-2,6 -5,24; 0,06	-0,86 -4,1; 2,46	<b>OLA</b>	2,50 -2,76; 7,76	-6,88 -11,52; -2,23	-9,80 -15,28; -4,32	-19,00 -28,57; -9,43
-6,98 <b>-10; -3,94</b>	-6,23 <b>-10,1; -2,44</b>	-6,22 <b>-11,01; -1,58</b>	-5,21 <b>-8,7; -1,7</b>	<b>-4,77</b> <b>-6,87; -2,68</b>	-3,57 -8,11; 0,95	<b>-3,09</b> <b>-5,69; -0,56</b>	-1,34 -4,22; 1,54	-0,48 -3,28; 2,3	<b>RIS</b>	-4,30 -9,52; 0,92	NA	-17,80 -28,65; -6,95
-11,91 <b>-15,11; -8,8</b>	-11,16 <b>-15,26; -7,26</b>	-11,15 <b>-16,33; -6,12</b>	-10,13 <b>-13,73; -6,6</b>	-9,7 <b>-12,04; -7,43</b>	-8,5 <b>-13,05; -3,98</b>	<b>-8,02</b> <b>-10,36; -5,7</b>	-6,27 <b>-9,55; -3,08</b>	-5,41 <b>-8,24; -2,66</b>	<b>-4,93</b> <b>-7,58; -2,24</b>	<b>ZIP</b>	NA	NA
-16,3 <b>-22,89; -9,61</b>	-15,56 <b>-22,64; -8,5</b>	-15,54 <b>-23,46; -7,7</b>	-14,53 <b>-21,51; -7,58</b>	-14,1 <b>-20,45; -7,71</b>	-12,89 <b>-19,95; -5,77</b>	-12,41 <b>-18,8; -6</b>	-10,66 <b>-17,4; -3,96</b>	-9,8 <b>-15,7; -3,84</b>	-9,32 <b>-15,85; -2,84</b>	-4,39 -10,83; 2,12	<b>AMI</b>	NA
-26,1 <b>-30,12; -22,12</b>	-25,35 <b>-30,01; -20,76</b>	-25,34 <b>-31,06; -19,64</b>	-24,33 <b>-28,87; -19,79</b>	-23,9 <b>-27,33; -20,56</b>	-22,69 <b>-28; -17,54</b>	-22,21 <b>-25,72; -18,69</b>	-20,46 <b>-24,62; -16,36</b>	-19,6 <b>-23,41; -15,74</b>	-19,12 <b>-22,82; -15,26</b>	-14,19 <b>-18; -10,4</b>	-9,8 <b>-16,91; -2,91</b>	<b>SER</b>

Data for bivirkningsmålet vægtøgning som gennemsnitlig ændring i ændring. Det øverste tal i hver celle angiver det beregnede punktestimat for den gennemsnitlige ændring i QT-intervallet. De to nederste tal angiver 95 %-konfidensintervallet. Interventionerne er rangerede efter deres SUCRA-værdier. Fed skrift: statistisk signifikante forskelle. Kun sammenligninger fra netværksanalysen imellem specificerede interventioner i den nedre venstre del af tabellen er markerede. Cellerne til højre for oven viser data fra parvise direkte sammenligninger. Tabellen læses fra oven mod højre, så den kolonne-repræsenterende intervention sammenlignes med hver af de række-repræsenterende interventioner (f.eks. forlænges QTc ved behandling med sertindol 23,9 ms sammenlignet med placebo). AMI=amisulprid, ARI=aripiprazol, BRE=brexpiprazole, CAR=cariprazin, CLO=clozapin, HAL=haloperidol, LUR=lurasidon, OLA=olanzapin, PAL=paliperidon, PBO=placebo, PERPH=perfenazin, QUE=quetiapin, RIS=risperidon, SER=sertindol, ZIP=ziprasidon, ZUC=zuclophenthol

## 7.8 Sedation (vigtigt)

**Tabel 7-8. Data fra netværksmetaanalyse for effektmålet sedation.** Data stammer fra Huhn et al. 2019 [1]

<b>PBO</b>	6,00 0,78; 46,34	0,91 0,49; 1,67	0,76 0,51; 1,14	1,09 0,61; 1,95	0,64 0,40; 1,01	NA	0,64 0,29; 1,42	0,45 0,30; 0,68	0,51 0,37; 0,70	0,55 0,40 0,75	0,40 0,30; 0,52	0,32 0,21; 0,49	0,45 0,33; 0,60	NA	NA
0,9 0,58; 1,67	<b>PERPH</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,58 0,31; 1,06	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0,89 0,62; 1,47	0,9 0,54; 2,04	<b>CAR</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,52 0,28; 0,95	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>0,75</b> <b>0,59; 0,99</b>	0,75 0,49; 1,47	0,84 0,45; 1,33	<b>PAL</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,52 0,38; 0,69	NA	NA	NA	NA
0,73 0,48; 1,02	0,81 0,37; 1,41	0,82 0,41; 1,34	1 0,61; 1,47	<b>SER</b>	NA	NA	NA	NA	1,04 0,39; 2,77	0,67 0,42; 1,05	0,40 0,13; 1,25	NA	NA	NA	NA
<b>0,68</b> <b>0,54; 0,9</b>	0,68 0,45; 1,32	0,71 0,49; 1,23	0,88 0,63; 1,37	0,9 0,62; 1,49	<b>ARI</b>	NA	1,20 0,21; 6,98	NA	0,81 0,43; 1,52	0,59 0,29; 1,20	0,29 0,06; 1,27	0,51 0,29; 0,88	NA	NA	NA
0,64 0,45; 1,12	0,65 0,41; 1,49	0,66 0,43; 1,41	0,81 0,52; 1,64	0,84 0,53; 1,72	0,9 0,56; 1,85	<b>AMI</b>	NA	NA	NA	0,82 0,52; 1,28	NA	NA	NA	NA	NA
0,62 0,43; 1,1	0,62 0,39; 1,45	0,65 0,41; 1,39	0,79 0,49; 1,61	0,81 0,5; 1,75	0,99 0,46; 1,64	1,08 0,42; 1,92	<b>BRE</b>	NA	NA	NA	NA	NA	0,51 0,16; 1,68	NA	NA
<b>0,57</b> <b>0,47; 0,72</b>	0,57 0,4; 1,03	<b>0,59</b> <b>0,3; 0,97</b>	0,72 0,53; 1,08	0,74 0,53; 1,15	0,82 0,51; 1,2	0,89 0,42; 1,48	0,92 0,43; 1,57	<b>LUR</b>	NA	0,90 0,50; 1,62	0,77 0,44; 1,37	NA	0,40 0,19; 0,81	NA	NA
<b>0,49</b> <b>0,4; 0,59</b>	<b>0,55</b> <b>0,28; 0,93</b>	<b>0,56</b> <b>0,31; 0,88</b>	<b>0,69</b> <b>0,47; 0,95</b>	0,71 0,54; 1,02	0,77 0,54; 1,06	0,84 0,43; 1,36	0,87 0,43; 1,46	0,97 0,69; 1,29	<b>RIS</b>	0,89 0,74; 1,07	0,92 0,69; 1,23	0,72 0,46; 1,13	0,75 0,55; 1,02	0,83 0,22; 3,16	0,80 0,63; 1,03
<b>0,52</b> <b>0,46; 0,59</b>	<b>0,52</b> <b>0,39; 0,87</b>	<b>0,5</b> <b>0,28; 0,81</b>	<b>0,65</b> <b>0,52; 0,87</b>	<b>0,66</b> <b>0,52; 0,93</b>	<b>0,7</b> <b>0,49; 0,97</b>	0,76 0,4; 1,23	0,8 0,38; 1,36	0,87 0,67; 1,19	0,91 0,78; 1,09	<b>HAL</b>	0,89 0,72; 1,10	1,02 0,67; 1,54	0,54 0,37; 0,79	0,60 0,33; 1,09	0,32 0,16; 0,67
<b>0,46</b> <b>0,41; 0,52</b>	<b>0,46</b> <b>0,35; 0,74</b>	<b>0,41</b> <b>0,22; 0,66</b>	<b>0,56</b> <b>0,47; 0,71</b>	<b>0,57</b> <b>0,45; 0,79</b>	<b>0,58</b> <b>0,39; 0,81</b>	0,63 0,31; 1,06	0,66 0,32; 1,15	0,74 0,52; 1	<b>0,78</b> <b>0,65; 0,93</b>	0,84 0,68; 1	<b>OLA</b>	0,95 0,71; 1,28	1,09 0,69; 1,71	1,50 0,29; 7,77	NA
<b>0,34</b> <b>0,26; 0,44</b>	<b>0,39</b> <b>0,18; 0,69</b>	<b>0,39</b> <b>0,21; 0,65</b>	<b>0,49</b> <b>0,32; 0,71</b>	<b>0,51</b> <b>0,31; 0,77</b>	<b>0,55</b> <b>0,37; 0,78</b>	0,61 0,29; 1,04	0,63 0,29; 1,13	<b>0,71</b> <b>0,47; 0,99</b>	<b>0,73</b> <b>0,56; 0,93</b>	0,81 0,62; 1,02	0,97 0,76; 1,2	<b>ZIP</b>	NA	NA	NA
<b>0,31</b> <b>0,24; 0,38</b>	<b>0,35</b> <b>0,17; 0,62</b>	<b>0,35</b> <b>0,18; 0,57</b>	<b>0,44</b> <b>0,29; 0,63</b>	<b>0,52</b> <b>0,41; 0,71</b>	<b>0,5</b> <b>0,32; 0,72</b>	<b>0,54</b> <b>0,26; 0,93</b>	<b>0,56</b> <b>0,27; 0,99</b>	<b>0,63</b> <b>0,43; 0,87</b>	<b>0,68</b> <b>0,57; 0,83</b>	<b>0,73</b> <b>0,57; 0,9</b>	0,88 0,68; 1,09	0,9 0,7; 1,19	<b>QUE</b>	NA	NA
<b>0,33</b> <b>0,3; 0,4</b>	<b>0,33</b> <b>0,28; 0,49</b>	<b>0,2</b> <b>0,09; 0,38</b>	<b>0,38</b> <b>0,32; 0,51</b>	<b>0,38</b> <b>0,32; 0,53</b>	<b>0,29</b> <b>0,16; 0,49</b>	<b>0,32</b> <b>0,13; 0,61</b>	<b>0,33</b> <b>0,13; 0,66</b>	<b>0,45</b> <b>0,36; 0,65</b>	<b>0,47</b> <b>0,38; 0,63</b>	<b>0,5</b> <b>0,4; 0,67</b>	<b>0,57</b> <b>0,44; 0,8</b>	<b>0,58</b> <b>0,45; 0,85</b>	<b>0,63</b> <b>0,48; 0,92</b>	<b>CLO</b>	NA
<b>0,1</b> <b>0,03; 0,21</b>	<b>0,11</b> <b>0,03; 0,28</b>	<b>0,11</b> <b>0,03; 0,27</b>	<b>0,14</b> <b>0,05; 0,32</b>	<b>0,15</b> <b>0,05; 0,34</b>	<b>0,16</b> <b>0,05; 0,36</b>	<b>0,18</b> <b>0,05; 0,43</b>	<b>0,19</b> <b>0,05; 0,47</b>	<b>0,22</b> <b>0,07; 0,47</b>	<b>0,22</b> <b>0,08; 0,46</b>	<b>0,25</b> <b>0,09; 0,51</b>	<b>0,31</b> <b>0,11; 0,63</b>	<b>0,33</b> <b>0,12; 0,68</b>	<b>0,37</b> <b>0,13; 0,75</b>	0,65 0,22; 1,27	<b>ZUC</b>

**RR for bivirkningsmålet sedation.** Det øverste tal i hver celle er punkttestimatet for den beregnede RR. De to nederste tal angiver 95 %-konfidensintervallet. Interventionerne er rangerede efter deres SUCRA-værdier. Fed skrift: statistisk signifikante forskelle. Kun sammenligninger fra netværksanalysen imellem specificerede interventioner i den nedre venstre del af tabellen er markerede. Cellerne til højre for oven viser data fra parvise direkte sammenligninger. Tabellen læses fra oven mod højre, så den kolonne-repræsenterende intervention sammenlignes med hver af de række-repræsenterende interventioner (f.eks. er den gennemsnitlige vægtøgning ved behandling med ziprasidon 2,93 kg lavere end ved behandling med olanzapin). AMI=amisulprid, ARI=aripirazol, BRE=brexpiprazole, CAR=cariprazin, CLO=clozapin, HAL=haloperidol, LUR=lurasidon, OLA=olanzapin, PAL=paliperidon, PBO=placebo, PERPH=perfenazin, QUE=quetiapin, RIS=risperidon, SER=sertindol, ZIP=ziprasidon, ZUC=zuclopenthixol

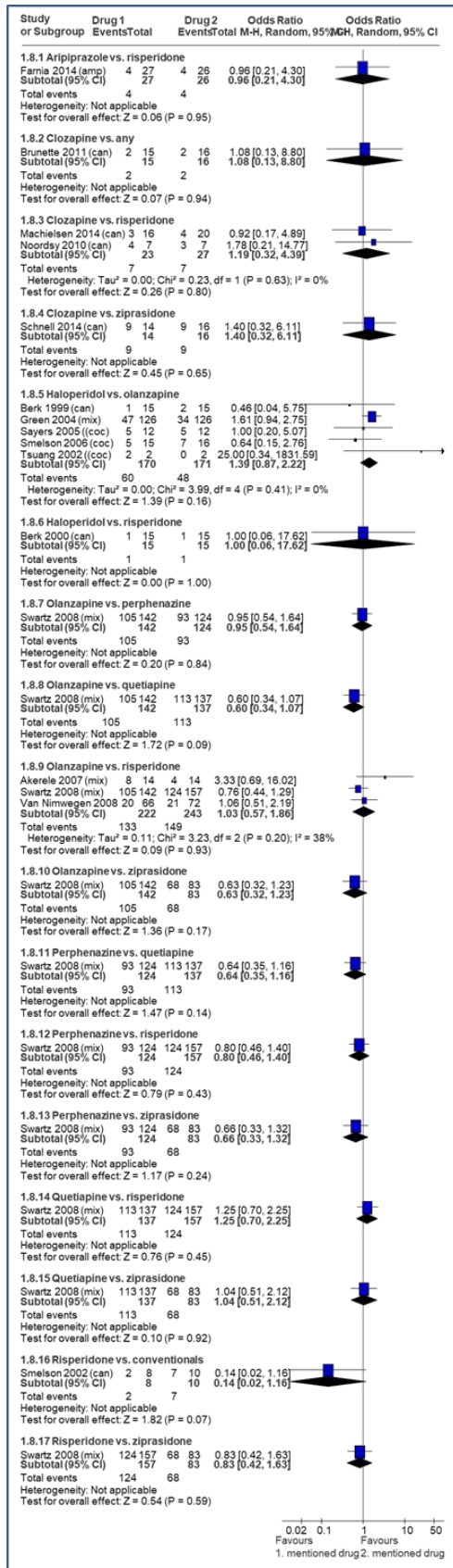
## 8 Bilag 8: Baselinekarakteristika

### 8.1 Baseline karakteristika for studier i Huhn et al. 2019 [1]

Præparat	<i>N</i>	<i>n</i>	Mænd (%)	Alder (år, gns.)	Sygdoms-varighed (år, gns.)	Opfølgings-tid (uger, gns.)	Udgivelsesår (m)	Dosis (mg, gns.)	Olanzapin-ækvivalent dosis (mg, gns.)	Dobbelt-blindet (%)	Høj risiko for bias (%)	Operationelle diagnose-kriterier (%)	Placebo-kontrolleret (%)	Farma-sponsorerede (%)
Amisulprid	16	817	56,67	36,03	8,92	6,42	1998	602,21	17,47	75,00	31,25	68,75	0	83,33
Aripiprazol	27	2361	65,14	37,05	14,26	5,85	2009	18,65	12,52	62,96	40,74	74,07	37,04	65,38
Brexiprazol	6	1264	60,36	40,15	15,06	6,00	2016	3,01	15,06	83,33	16,67	100	83,33	100
Cariprazin	4	1029	70,46	37,93	14,25	6,00	2013	4,14	13,79	100	0	75,00	100	100
Clozapin	31	732	34,29	36,26	10,35	7,20	1987	325,32	16,27	80,65	45,16	51,61	6,45	41,67
Haloperidol	128	6134	49,71	37,77	12,67	6,93	1994	13,14	26,28	81,25	24,22	68,75	22,66	3,96
Lurasidon	7	1385	70,11	39,50	13,48	6,00	2011	85,19	10,65	100	0	85,71	100	100
Olanzapin	80	6913	60,10	37,44	11,63	7,28	2007	14,41	14,41	71,25	31,25	76,25	26,25	30,43
Paliperidon	12	1675	53,73	37,98	12,88	7,50	2009	7,99	17,73	75,00	25,00	66,67	58,33	81,82
Perfenazin	17	572	59,09	39,36	7,25	7,24	1979	38,77	26,02	94,12	17,65	64,71	11,76	0
Placebo	151	9522	62,09	38,39	13,21	6,48	1992	NA	NA	97,35	11,26	70,86	100	0
Quetiapin	33	3496	64,70	38,41	13,78	6,91	2005	519,52	14,03	63,64	33,33	72,73	30,30	64,29
Risperidon	84	4973	64,39	36,55	11,37	7,26	2005	5,82	19,39	66,67	32,14	71,43	21,43	30,30
Sertindol	7	917	67,18	37,30	13,20	8,53	2002	17,16	17,16	100	0	57,14	42,86	100
Ziprasidon	26	2443	46,34	36,06	12,56	8,28	2006	127,30	15,91	61,54	23,08	80,77	15,38	75,00
Zuclophentixol	9	283	53,71	37,41	15,45	8,65	1992	44,06	17,62	66,67	22,22	55,56	0	25,0

Data vedr. studie- og baseline patientpopulationskarakteristika fra meta-analysen af Huhn et al. 2019 [1]. Data er fra artiklens bilag 21.2. *N*: Antal arme med specificerede intervention, *n*: antal patienter, gns.: gennemsnit, m: median, mg: milligram. NA: ikke applicerbar.

## 9 Bilag 9: Uddybende resultater for klinisk spørgsmål 4



**Figur 6.** Odds ratioer for behandlingsophør uanset årsag. Data stammer fra bilaget til meta-analysen af Krause et al. 2019 [50].