

## **Innsyn Saksnr: 2017/10483 | Dok nr. : 52**

Vi refererer til din forespørsel om tilgang til dokumenter:

### **Innvilget:**

Du har blitt innvilget full tilgang til følgende dokumenter som er inkludert nedenfor:  
17/10483-52 Fagfellevurdering av rapport fra FHI . Dette dokumentet har 2 fil(er) til å sende.

**From:** Smedslund, Geir  
**Sent:** 4. januar 2018 16:33  
**To:** 'svein.friis@medisin.uio.no'; 'j.g.bramness@medisin.uio.no';  
'j.i.rossberg@medisin.uio.no'  
**Subject:** VS: Fagfelle vurdering av rapport fra FHI  
**Attachments:** Langtidsvirkninger av antipsykotika\_04\_01\_18 etter nøyelesere.pdf

Hei,

Jeg forsøkte å sende Word-dokument, men det ble vurdert som potensielt farlig vedlegg.  
Jeg forsøker igjen med PDF.

---

**Fra:** Smedslund, Geir  
**Sendt:** torsdag 4. januar 2018 16.23  
**Til:** Svein Friis (svein.friis@medisin.uio.no) <svein.friis@medisin.uio.no>;  
'j.g.bramness@medisin.uio.no' <j.g.bramness@medisin.uio.no>; 'j.i.rossberg@medisin.uio.no'  
<j.i.rossberg@medisin.uio.no>  
**Emne:** Fagfelle vurdering av rapport fra FHI

Hei,

Godt nyttår og tusen takk igjen for at dere ville være fagfeller på rapporten vår om  
langtidsbehandling med antipsykotika.

Håper dere kan gi tilbakemelding innen 15. januar – da følger vi tidsplanen helt nøyaktig, og kan klare  
å publisere 1. februar.

Med vennlig hilsen

**Geir Smedslund**

Seniorforsker

Område for helsetjenester | Folkehelseinstituttet

Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

Besøksadresse: Sandakerveien 24C, Bygg D11

Tlf: 210 77 000 | Direkte/mobil: 91 38 70 76

[www.fhi.no](http://www.fhi.no)



**Utgitt av** Folkehelseinstituttet  
Avdeling for kunnskapsoppsummering i område for helsetjenester

**Tittel** Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt

**English title** Long-term antipsychotic treatment of persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review

**Ansvarlig** Camilla Stoltenberg, direktør *Folkehelseinstituttet*

**Forfattere** Geir Smedslund, prosjektleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*  
Therese Kristine Dalsbø, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*  
Johan Siqveland, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*  
Ingvild Kirkehei, *forskningsbibliotekar, Folkehelseinstituttet*

**ISBN** [ISBN-nummer] Prosjektleder får dette fra arkivet via biblioteket@fhi.no. Oppgi tittel, forfattere og kategori for rapporten. Tips: Gjør dette i god tid! Forfatterrekkefølge skal utelukkende baseres på innsats.

**Publikasjonstype** Systematisk oversikt

**Antall sider** 29 (63 inklusiv vedlegg)

**Oppdragsgiver** Vestre Viken helseforetak

**Emneord(MeSH)** Antipsychotic Agents; Schizophrenia; Physiological Effects of Drugs; Long Term Adverse Effects

**Sitering** Smedslund G, Dalsbø TK, Siqveland J, Kirkehei I. Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt. [Long-term antipsychotic treatment of persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review]. Rapport –2018. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>2</b>
<b>HOVEDBUdSKAP</b>	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>5</b>
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>7</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>8</b>
<b>FORORD</b>	<b>10</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>11</b>
<b>METODE</b>	<b>14</b>
Inklusjonskriterier	14
Litteratursøking	16
Artikkelutvelging	16
Vurdering av kvalitet på systematiske oversikter	16
Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier	16
Dataekstraksjon og analyse	17
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	17
<b>RESULTATER</b>	<b>19</b>
Beskrivelse av ekskluderte studier	21
<b>DISKUSJON</b>	<b>22</b>
Hovedfunn	22
Styrker og svakheter	22
Overensstemmelse med andre oversikter	23
Resultatenes betydning for praksis	23
Kunnskapshull	23
<b>KONKLUSJON</b>	<b>25</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>26</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>30</b>
Vedlegg 1 Prosjektplan	30
Vedlegg 2 Ordliste	42
Vedlegg 3. Søkestrategi	45
Vedlegg 4 Ekskluderte studier	61

UTKAST

# Hovedbudskap

Antipsykotika er en gruppe legemidler som brukes blant annet ved behandling av schizofreni. Sammen med psykososiale tiltak er medikamentell behandling med antipsykotika standardbehandlingen ved schizofreni. Randomiserte kontrollerte forsøk har vist at antipsykotika i et perspektiv på opptil ett år reduserer risikoen for nye psykotiske episoder. Mange pasienter benytter imidlertid disse legemidlene over flere år, og langtidseffekten av denne bruken har vi mindre kunnskap om. Vi har lett etter dokumentasjon om effekter av å bruke antipsykotika sammenhengende i to år eller lengre sammenliknet med ingen bruk av antipsykotika. Vi søkte etter systematiske oversikter av høy kvalitet men fant ingen som inkluderte relevante primærstudier om langtidseffekt. Vi søkte deretter etter primærstudier, men fant ingen som møtte inklusjonskriteriene. Vi vet derfor ikke hva effektene er av å bruke antipsykotika sammenhengende i to år eller lengre.

**Tittel:**

Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt

**Publikasjonstype:  
Systematisk oversikt****Svarer ikke på alt:**

Ingen helseøkonomisk vurdering  
Ingen anbefaling

**Hvem står bak denne publikasjonen?**

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Vestre Viken HF

**Når ble litteratursøket utført?**

Søk etter systematiske oversikter ble utført juni 2017. Søk etter enkeltstudier ble utført september-november 2017

**Eksterne fagfeller:**

Jan Ivar Røssberg, Universitetet i Oslo

Jørgen Bramness, Nasjonalt kompetansesenter for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse (NROP)

Svein Friis, Oslo Universitetssykehus HF

---

# Sammendrag

## Innledning

Folkehelseinstituttet ble i september 2016 bedt av Vestre Viken helseforetak om å utarbeide en systematisk oversikt om effekt og bivirkninger ved langtidsbehandling med antipsykotika. Antipsykotika er standardbehandling ved schizofreni, og det er enighet om at behandlingen har en korttidseffekt på schizofreni målt som reduksjon av positive psykotiske symptomer og re-innleggelses. Det er langt mindre forskning som har undersøkt effekten av behandling over lengre tid enn to år.

## Formål

Utarbeide en systematisk oversikt for å besvare følgende spørsmål: Hva er effekten av å bruke antipsykotika sammenhengende i to år eller lengre hos pasienter med schizofrenispektrumlidelser sammenliknet med ingen bruk av antipsykotika?

## Metode

Vi har søkt i ni elektroniske databaser etter systematiske oversikter om effekt av sammenhengende bruk av antipsykotika i to år eller lenger hos personer med diagnosene F20 og F22-F29 i ICD-10, kalt schizofreni spektrumdiagnoser. Vi har også søkt etter primærstudier for å fange opp studier som ikke var inkludert i systematiske oversikter. Søkene var avgrenset til publisering f.o.m. 2012.

## Resultat

Etter gjennomgang av 16627 referanser fant vi ingen studier som hadde evaluert effekt av å bruke antipsykotika sammenhengende i to år eller lenger sammenliknet med ingen bruk av antipsykotika eller å slutte.

## Diskusjon

Det er ikke gjort randomiserte kontrollerte studier hvor den reelle behandlingstiden overstiger to år. Vi fant noen registerstudier, men studiene som er gjort i Finland, Sverige og Danmark har ikke hentet ut og rapportert data som gjør det mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt av behandling med antipsykotika ut over to år. Nasjonale databaser som gir mulighet for å koble informasjon om diagnoser med uthenting av resepter kan potensielt gi verdifull støtte til kliniske retningslinjer. Det bør også være mulig å gjøre slike studier basert på norske nasjonale databaser.

## **Konklusjon**

Kunnskapsgrunnlaget for virkninger av langtidsbehandling med antipsykotika er mangelfullt. Vi har ikke funnet relevante studier og kan derfor ikke si noe om effekter av å bruke antipsykotika i minst to år sammenliknet med ingen bruk av antipsykotika i samme periode hos pasienter med schizofrenispektrumlidelser.



## Key messages

Anti-psychotics is a group of drugs that are used to treat schizophrenia. Paired with psychosocial interventions, drug treatment with anti-psychotics is the standard treatment for schizophrenia. Randomized controlled trials have shown that anti-psychotics reduce the risk for new psychotic episodes for up to one year. Many patients are getting these drugs for several years, but the long-term effects are less known. We have investigated the effects of using antipsychotics continuously for two years or longer, compared to not using antipsychotics. We searched for high quality systematic reviews but found none that had included any relevant studies about long term effects. We then searched for primary studies, but found none that were relevant. We therefore do not have research about the effects of using antipsychotics continuously for two years or longer.

**Title:**

Long-term antipsychotic treatment of persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review

**Type of publication:**

**Systematic review**

**Doesn't answer everything:**

No health economic assessment  
No recommendations\*

**Formatert:** box-bodytekst

**Publisher:**

Norwegian Institute of Public Health

**Updated:**

Last search for systematic reviews: June 2017. Last search for primary studies: November 2017

**Peer review:**

Jan Ivar Røssberg, University of Oslo

Jørgen Bramness, Nasjonalt kompetansesenter for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse (NROP)

Svein Friis, Oslo Universitetssykehus HF

---

## Executive summary (English)

### Background

The Norwegian Institute of Public Health was asked by Vestre Viken Health Agency in September 2016 to provide a systematic review of the effects and side effects of long-term treatment with antipsychotics on schizophrenia. Antipsychotics is standard treatment for schizophrenia, and it is agreed that research shows that treatment has a short-term effect on schizophrenia assessed as a reduction of positive psychotic symptoms and re-hospitalizations. There is far less research that has investigated the effect of treatment for longer than two years.

### Objective

To summarize the effects of continuous treatment for two years or longer with antipsychotics in patients with schizophrenia spectrum disorders.

### Method

We have searched nine electronic databases for systematic reviews of the effect of continuous use of antipsychotics for two years or longer in people with diagnoses F20 and F22-F29 in ICD-10, called schizophrenia spectrum diagnoses. We have also searched for primary studies to locate studies that were not included in systematic reviews. The searches were restricted to publication year 2012 or later.

### Results

After reviewing 16,627 references, we found no studies that had evaluated the effect of using antipsychotics continuously for two years or longer, compared to not using antipsychotics or quitting.

### Discussion

No randomized controlled trials have been performed where the actual treatment time exceeded two years. We found some studies, but the studies from Finland, Sweden and Denmark have not extracted and reported data that make it possible to draw safe conclusions about the effect of continuous antipsychotic treatment over two years and longer. National databases that provide the ability to link information about diagnosis

with the collection of prescriptions may potentially provide valuable support for clinical treatment guidelines. It should also be possible to do such studies based on Norwegian national databases.

### **Conclusion**

The knowledge base for effects of long-term treatment with antipsychotics is inadequate. We have not found relevant studies and therefore cannot say anything about the effects of using antipsychotics for at least two years when compared to not using antipsychotics in the same period in patients with schizophrenia spectrum disorders.

---

## Forord

Folkehelseinstituttet ble i september 2016 bedt av Vestre Viken helseforetak om å utarbeide en systematisk oversikt om effekt og bivirkninger ved langtidsbehandling med antipsykotika og antidepressiva. Vi valgte å dele oppdraget i to. Denne oversikten handler om antipsykotika. Senere vil vi utarbeide en tilsvarende oversikt om antidepressiva.

### Bidragstere

Takk til Jan Ivar Røssberg, Universitetet i Oslo, Jørgen Bramness, Nasjonalt kompetansesenter for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse (NROP) og Svein Friis, Oslo Universitetssykehus HF for verdifulle fagfellekommentarer. Takk også til Svetlana Skurtveit og Marte Handal, begge ved Folkehelseinstituttet, for faglige bidrag i oppstartsfasen av prosjektet. Takk til forskningsbibliotekar Ingrid Harboe (IH) for fagfelleevaluering av søkene.

← **Formatert:** Normal

### Interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

← **Formatert:** Normal

Signe Agnes Flottorp  
avdelingsdirektør

Kjetil Gundro Brurberg  
seksjonsleder

Geir Smedslund  
prosjektleder

---

# Innledning

## Bakgrunn

Antipsykotika er en gruppe medikamenter som ble introdusert på markedet fra 1950-tallet og som først og fremst benyttes i behandlingen av psykoselidelser, altså psykiske lidelser der realitetsbrist i form av vrangforestillinger og hallusinasjoner er typiske symptomer (1). Psykoser kan forekomme ved flere ulike somatiske og psykiske lidelser, men schizofreni er den diagnosen hvor psykosesyntomer utgjør de mest vedvarende og sentrale delene av lidelsen. Symptomene debuterer gjerne i ungdomstiden eller tidlig voksen alder, og livstidsprevalensen av schizofreni i befolkningen er ca. 0,7 % (2). I tillegg til psykosesyntomer har personer med schizofreni mange andre psykiske plager og symptomer som manglende motivasjon, kognitive vansker og hyppig komorbiditet med andre psykiske lidelser. På tross av at mange personer med schizofreni har et vekslende forløp med perioder uten symptomer eller med mindre symptomer, regnes schizofreni blant de mest alvorlige og langvarige psykiske lidelsene.

Historisk har det vært få biologisk baserte behandlinger for psykosesyntomer, men fra 1950-tallet har symptomreducerende legemidler vært tilgjengelig. Årsakene til psykotiske symptomer er i stor grad ukjente, men man antar at psykose har sammenheng med hjernens dopaminsystem (3). Antipsykotika har som virkningsmekanisme at de blokkerer dopaminreseptorer i hjernen (spesielt D-2 reseptorene), og antipsykotiske medikamenter reduserer på kort sikt psykosesyntomer. Randomiserte studier hvor pasienter som bruker antipsykotika blir randomisert til enten å fortsette på medikamentet eller å bytte til placebo har vist en økt risiko for tilbakefall i gruppen som byttet fra antipsykotiske legemidler til placebo. Dette har blitt tolket som en støtte for at medikamentet er effektivt i vedlikeholdsbehandling og for å fortsette vedlikeholdsbehandling over lang tid. Den økte risikoen for tilbakefall i placebogruppen kan imidlertid også skyldes en «abstinenseffekt» hos personer som har brukt antipsykotiske legemidler over lang tid og at tilbakefallene kan skyldes for hurtig tilbaketrekking av medikamentet (4).

En hypotese som har blitt lansert for å forklare abstinenssymptomer ved nedtrapping av antipsykotika er at det i hjernen ved lang tids bruk utvikles en hypersensitivitet for dopamin gjennom utvikling av flere dopaminreseptorer for å kompensere for de som har blitt blokkert (5). Dette kan gjøre at det blir vanskelig å slutte med medikamentet og at risikoen for tilbakefall med psykosesyntomer øker (4). Man tenker seg at når medikamentet ikke lenger inntas vil kombinasjonen av dette sammen med hypersensitivitet for dopamin gjennom et økt antall dopaminreseptorer føre til enda høyere dopaminerg aktivitet enn det var før pasienten begynte å bruke antipsykotika.

Selv om det er enighet i fagfeltet om at antipsykotika har effekt på psykosesyntomer på kort sikt har enkelte hevdet at bruk av disse legemidlene over lang tid (lenger enn 2-3 år) gjør mer skade enn nytte (4;6). Alle medikamentene som brukes i dag har mange og til dels alvorlige bivirkninger (7). Første generasjon antipsykotika hadde nevrologiske bivirkninger som ufrivillige bevegelser (tardive dyskinesier). Andre generasjon antipsykotika har færre av disse bivirkningene, men til gjengjeld andre bivirkninger, slik som kraftig vektøkning (8). Bruk av historiske data indikerer at bruk av antipsykotika ikke nødvendigvis er knyttet til en bedre prognose.

I Norge undersøkte Odegard (9) for mange år siden prognosen til pasienter med psykose før antipsykotika ble innført (1948-1952) og fant at 63,2 prosent var i gruppen med et vellykket utfall (skrevet ut av sykehuset uten å bli innlagt igjen). Dette funnet går imot den vanlige oppfatningen om at schizofreni er en progredierende sykdom som man ikke kan bli frisk av. Da Odegard sammenliknet disse tallene med tall for en periode etter at antipsykotika var i vanlig bruk (1955-1959) fant han at andelen med vellykket utfall nesten ikke var økt (66,7 prosent). Man kan heller ikke si at denne økningen i tilfriskning skyldtes innføringen av antipsykotika. Odegard undersøkte videre hvordan prognosen var i perioden 1936 til 1940. Da var andelen med vellykket utfall målt på samme måten bare 52,7 prosent. I tiårene før innføringen av antipsykotika i Norge var det altså en sterk bedring i prognosen til psykotiske pasienter. Denne positive utviklingen stoppet nesten opp etter innføringen av antipsykotika (9). Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til tolkning av disse funnene på grunn av blant annet store endringer i diagnostisk praksis i løpet av denne perioden. En annen type forskning som også har understreket behovet for mer forskning på langtidseffekter av behandling med antipsykotika er studier av hjernevolumet hos personer med schizofreni. Studier har vist reduksjon i hjernevolumet til personer med schizofreni som har benyttet antipsykotika i lang tid. Det er imidlertid vanskelig å avgjøre hvorvidt reduksjonen i hjernevolum skyldes bruk av medikamentet eller sykdommen. Funn fra dyrestudier indikerer imidlertid at bruk av antipsykotika kan være kausalt relatert til redusert hjernevolum (10).

Selv etter 60 år med bruk av antipsykotika er det fortsatt ikke gjort en eneste placebo-kontrollert randomisert studie av personer som nylig har utviklet schizofreni (5). Dette skyldes blant annet at korttidsbruk med antipsykotisk medikasjon ved akutt psykose regnes for å gi så klare fordeler at en randomisering til placebo ved akutt psykose er etisk problematisk. Selv om den samlede langtidsnyttens av fortsatt behandling med antipsykotika er mer usikker enn korttidsnyttens, er alternativer til denne behandlingsstrategien lite undersøkt i studier med god forskningsmessig design. Et alternativ til langtids vedlikeholdsbehandling er å kontrollert trappe ned antipsykotisk medikasjon til lavest mulige effektive dose etter remisjon fra psykotisk episode, men en slik studie har kommet i løpet av de senere årene (11). Vi vet om noen få randomiserte studier som har fulgt opp pasienter på antipsykotika i mer enn 3 år (12-15), men i denne rapporten har vi systematisk søkt etter slike studier.

**Avgrensing og problemstilling:** Vi er bedt om å utarbeide en systematisk oversikt om effekt og bivirkninger ved langtidsbehandling med antipsykotika.

Vi har forsøkt å besvare følgende spørsmål: Hva er effekten av behandling med antipsykotika som brukes i Norge i dag sammenhengende i minst to år hos personer med schizofreni spektrum diagnoser sammenliknet med å ikke bruke antipsykotika eller avslutte bruken hos den samme gruppen? På den måten skiller vi mellom oppfølgingstid og behandlingstid, som kan være to svært forskjellige ting. I en oppfølgingstid på for eksempel 20 år kan det være at en pasient bruker antipsykotika gjentatte ganger i noen måneder avbrutt av perioder uten bruk. Selv om den totale tiden på antipsykotika i løpet av disse 20 årene kan være flere år, er det kanskje ingen sammenhengende perioder med bruk av antipsykotika som overstiger to år. Grunnen til at vi har valgt å begrense intervensjonen til å være minst to år sammenhengende er at selv om det er mange som avslutter behandlingen før det har gått så lang tid, er det også en stor gruppe som fortsetter vedlikeholdsbehandling i år etter år, og det er i sistnevnte gruppe at det er størst usikkerhet når det gjelder forholdet mellom positive og negative effekter.

---

## Metode

Vi har forholdt oss til Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (16). Vi planla derfor å bruke Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å vurdere hvor stor tillit vi har til effektestimertene (17).

Vedlegg 1 er prosjektplanen som ble godkjent før vi søkte etter studier.

Vedlegg 2 er en ordliste som forklarer noen viktige begreper og forkortelser i denne rapporten.

---

### Inklusjonskriterier

---

<b>Studiedesign</b>	Systematiske oversikter av høy kvalitet <sup>1</sup> publisert 2012 eller senere som har inkludert følgende design: randomiserte kontrollerte studier, ikke-randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte før-etter studier, kontrollerte kohortstudier, kasus-kontroll studier <sup>2</sup> , registerdata. Dersom vi ikke fant systematiske oversikter som oppfyller inklusjonskriteriene, skulle vi vurdere å lage vår egen systematiske oversikt og inkludere primærstudier med de typer av studiedesign som er nevnt ovenfor.
<b>Populasjon:</b>	Pasienter diagnostisert med kodene F20 og F22-F29 i ICD-10 og kodene 295.40 Schizofreniform, 295.70 Schizoaffektive, 295.90 Schizofrenia, 297.1 Delusional disorder, og 298.9 Unspecified SZ i DSM-5. Både voksne og barn inkluderes.
<b>Tiltak:</b>	Antipsykotika som er godkjent i Norge i dag i en periode på 2 år eller lengre gitt som tabletter eller injeksjoner (depot). Vi inkluderer både antipsykotika gitt som monoterapi og gitt sammen med psykososiale tiltak. Første generasjon (typisk)

---

<sup>1</sup> Høy kvalitet krever at alle eller de fleste av kriteriene på sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

<sup>2</sup> Kasus er personer med psykoselidelser som har brukt antipsykotika og kontrollene er personer med psykoselidelser som ikke har brukt antipsykotika eller har trappet ned/seponert.



#### Høydose

- Klorpromazin (Chlorpromazine, Laragcil)
- Klorprotiksen (Truxal)
- Levomepromazin (Nozinan, Levomepromazine)

#### Overgang høydose-lavdose

- Perfenazin (Peratsin, Trilafon)
- Proklorperazin (Stemetil, Proklorperazine)
- Zuklopentiksol (Cisordinol)

#### Lavdose

- Flufenazin (Lyogen, Siqualone)
- Flupentiksol (Fluanxol)
- Haloperidol (Haldol)
- Pimozid (Pimozid)

#### Andre generasjon (atypisk)

- Amisulprid (Solian)
- Aripiprazol (Abilify, Aripiprazole, Lemilvo)
- Asenapin (Sycrest)
- Klozapin (Clozapin, Leponex)
- Kvetiapin (Quetiapin, Seroquel)
- Loksapin (Adasuve)
- Lurasidon (Latuda)
- Olanzapin (Olanzapin, Zyprexa)
- Paliperidon (Invega, Trevicta, Xeplion)
- Risperidon (Risperdal, Ripserion)
- Sertindol (Serdolect)
- Ziprasidon (Zeldox, Ziprasidon)

#### Sammenlikning:

Ingen antipsykotika/ placebo/ nedtrappet dosering av antipsykotika/ psykososiale tiltak

#### Utfall:

**Primære:** Symptomer (selvrapporterte, klinikervurderte, pårørendevurderte), metabolske forstyrrelser, Parkinsonisme, akatisi, dystoni, tardiv dyskinesi, nøytropeni/agranulocytose, ev. andre bivirkninger som er rapportert i studiene, død, suicidalitet.

**Sekundære:** hjernevolum, remisjon, frafall fra behandling, bruk av helsetjenester (for eksempel antall døgn innlagt), deltakelse i arbeidslivet, kognitiv fungering, livskvalitet

#### Språk:

Vi hadde ingen restriksjoner på språk

Formatert: Innrykk: Venstre: 0 cm

**Eksklusjonskriterier:** Design: Tverrsnittstudier, kvalitative studier, studier uten kontrollgruppe. Vi ekskluderte studier hvor det bare står «long-term» i fulltekst og hvor vi ikke fant den nøyaktige lengden på behandlingen gjennom forfatterne eller på andre måter.

Populasjon: Stemningslidelser som for eksempel bipolar lidelse. Psykose som symptom ved hjerneorganisk lidelse som demens eller Parkinson, rusmisbruk og personlighetsforstyrrelser. Koden 298.8 Brief Psychotic Disorder i DSM-5.

---

## Litteratursøking

---

En forskningsbibliotekar (IK) utarbeidet søkestrategi basert på inklusjonskriteriene. Søket var sammensatt av søkeord for populasjon (f. eks. schizophrenia or psychoses) kombinert med søkeord for antipsykotika (f. eks. antipsychotic or Olanzapin) og avgrenset med filter for studiedesign og publikasjonsår.

Søk etter systematiske oversikter ble utført i juni 2017 i følgende databaser: MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), HTA Database, Epistemonikos, ISI Web of Science og Scopus. Søk etter primærstudier ble utført i november 2017 i følgende databaser: MEDLINE, Embase, PsycINFO og Cochrane CENTRAL. Fullstendige søkestrategier ligger som Vedlegg 3. En annen bibliotekar (IH) fagfellevurderte søkestrategien og søket. Vi gikk også gjennom referanselistene fra relevante systematiske oversikter.

---

## Artikkelutvelging

---

Tre personer (GS, TKD og JS) har gått gjennom titler og sammendrag fra søketreffene uavhengig av hverandre for å ekskludere irrelevante referanser. Dersom minst én av oss trodde at en referanse kunne være relevant, bestilte vi den i fulltekst for nærmere vurdering. De samme tre personene har gått gjennom fulltekstene i henhold til inklusjonskriteriene.

---

## Vurdering av kvalitet på systematiske oversikter

---

Minst to personer har vurdert relevante systematiske oversikter ved hjelp av en sjekklister for systematiske oversikter publisert i håndboken «Slik oppsummerer vi forskning» (16).

---

## Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier

---

Minst to personer skulle vurdere inkluderte primærstudier ved hjelp av en sjekklister for kohortstudier publisert i håndboken: Slik oppsummerer vi forskning (16).

---

## Dataekstraksjon og analyse

---

To personer skulle, uavhengig av hverandre, hente ut data fra inkluderte studier. For egenskaper ved deltakere skulle dette gjelde: antall deltakere, inklusjonskriterier for studien, og land deltakerne kom fra. For egenskaper ved tiltaket skulle vi hente ut: beskrivelse av tiltaket hver gruppe fikk (varighet, frekvens og dose), og type tiltak.

For kontinuerlige data ville vi ha brukt standardisert gjennomsnittlig forskjell (standardized mean difference) som effektstørrelse. For dikotome utfall ville vi brukt relativ risiko (risk ratio). For alle effektstørrelser ville vi ha presentert 95 prosent konfidensintervaller rundt effektestimaterne. Dersom det var flere studier med samme intervensjon og utfall, ville vi vurdert å gjøre metaanalyser.

---

## Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

---

For å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen skulle vi bruke Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). GRADE er et system for å vurdere hvor stor tillit vi har til effektestimaterne (18). Denne tilliten har fire kategorier: høy, middels, lav, og svært lav kvalitet. Man vurderer en og en kombinasjon av et tiltak og et utfall. Randomiserte studier starter på høy kvalitet og observasjonsstudier starter på lav kvalitet. Tabell 1 gir en forklaring på hva som menes med de ulike kategoriene.

Tabell 1. Kategorier av kvaliteten på dokumentasjonen etter GRADE

Høy kvalitet ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels kvalitet ⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav kvalitet ⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav kvalitet ⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Kvaliteten kan trekkes ned (én eller to kategorier) av følgende årsaker:

1. Risiko for systematiske skjevheter (beskrevet ovenfor)
2. Inkonsistens (at studiene ikke viser samme resultater)
3. «Indirectness», sprikende resultater på tvers av studier (manglende konsistens)  
Manglende presisjon i estimatene (ikke presise nok til å trekke en entydig konklusjon)
4. Publikasjonsskjevhet (at ikke alle studier som har blitt gjort er med i resultatene)

Dersom man graderer observasjonsstudier og ikke har gradert ned for noe, har man muligheten til å gradere opp (fra lav kvalitet) av følgende tre årsaker:

Formatert: Norsk (bokmål)

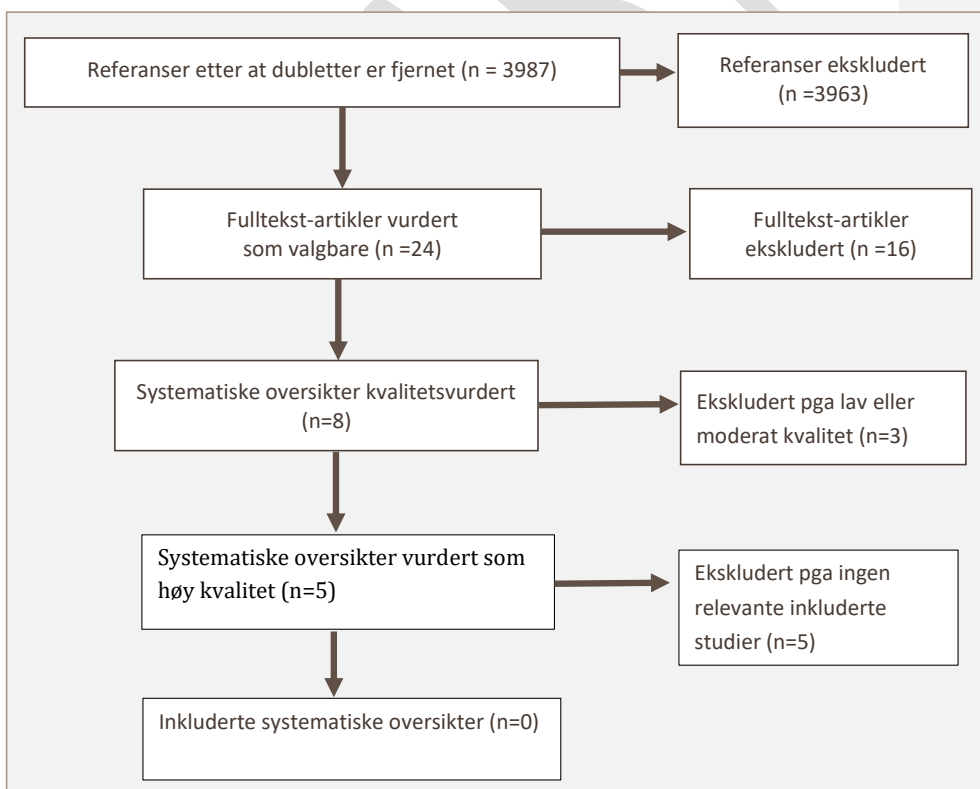
5. Stor effekt
6. Alle sannsynlige forstyrrende variabler (confoundere) vil redusere en observert effekt eller øke effekten dersom ingen effekt er observert
7. Dose-respons effekt

Appen GRADE Guideline Development Tool (17) genererer Summary of Findings (SoF) tabeller og GRADE-tabeller. En forsker skulle utarbeide tabellene, og diskutere disse med en annen forsker til vi kom fram til en enighet.

## Resultater

I utgangspunktet skulle vi lage en oversikt over oversikter og søkte derfor etter systematiske oversikter. Vi fant 3987 referanser i søket og hentet inn 24 artikler i fulltekst. Seksten artikler ble vurdert som ikke aktuelle etter gjennomgang av fulltekst. Åtte oversikter ble vurdert med sjekklister for kvalitet, og fem ble vurdert som høy kvalitet (19-23). Disse fem ble ekskludert fordi de ikke hadde noen relevante inkluderte studier. Vår vurdering av kvalitet med sjekklister ligger som Vedlegg 5.

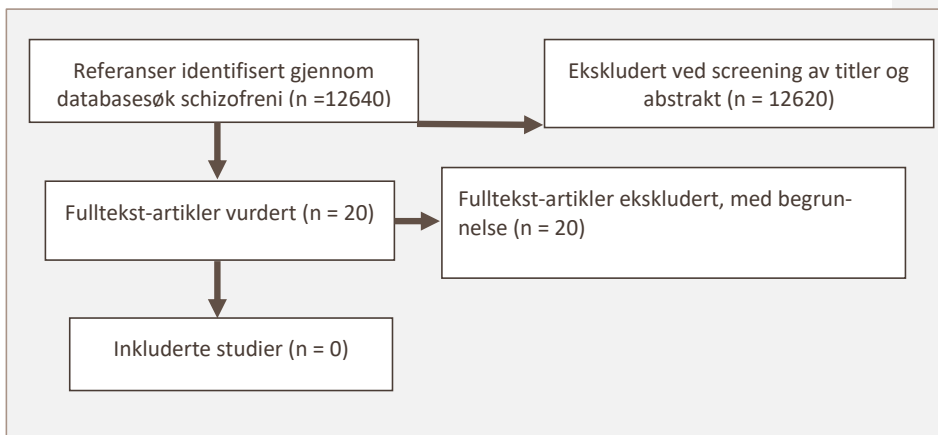
### Resultater av litteratursøket etter systematiske oversikter



Figur 1 Flytdiagram for inklusjonsprosessen for systematiske oversikter

Fire av de fem systematiske oversiktene hadde bare inkludert randomiserte kontrollerte studier (19-22), mens den femte av Vermeulen hadde inkludert observasjonsstudier (23). Oversikten til Vermeulen hadde bare søkt etter studier som var publisert etter 1990 og hadde bare inkludert studier med mortalitet som utfall. I de systematiske oversiktene fant vi to randomiserte kontrollerte studier som begge hadde en varighet på minst 2 år. Marder et al (24) randomiserte pasienter med schizofreni som brukte antipsykotika til å fortsette på antipsykotika eller bruke placebo i to år. Men det andre året ble det brukt så mye «rescue medication» at det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene i bruk av antipsykotika. Nishikawa et al (25) randomiserte pasienter med schizofreni til én av fem grupper; 4 ulike typer antipsykotika samt placebo i inntil 3 år. Men dersom tilbakefall forekom, ble alle gitt antipsykotika. Alle i placebogruppen fikk tilbakefall i løpet av 1 år slik at det ikke var noen sammenlikning mellom placebo og antipsykotika lenger enn ett år.

Siden vi ikke var sikre på om vi hadde funnet alle relevante studier fra systematiske oversikter, bestemte vi oss for, i henhold til prosjektplanen, å gjøre vårt eget søk etter primærstudier. Fordi vi var trygge på at de systematiske oversiktene hadde fanget opp de relevante studiene som har vært gjort så langt søkene deres dekket, søkte vi bare etter primærstudier publisert i 2012 eller senere. Vi laget altså vår egen systematiske oversikt og brukte andre systematiske oversikter som kilde til primærstudier.



**Figur 2** Flytdiagram for inklusjonsprosessen for primærstudier

Formatert: Overskrift 3, Mønster: Klart

### Resultater av litteratursøket etter primærstudier

Søket etter primærstudier gav 12640 treff. Vi vurderte 20 artikler i fulltekst. Disse studiene var nasjonale registerstudier fra Finland, Sverige, og Danmark, en registerstudie fra Nord-Finland og en kohortstudie fra Danmark. En kohortstudie var fra Kina, en fra England, og en fra USA. Det var også en randomisert kontrollert studie fra Nederland. Flere av artiklene var fra samme populasjon. Etter gjennomgang av fulltekster inkluderte vi til slutt ingen studier.

### Beskrivelse av ekskluderte studier

Tabell med ekskluderte studier og eksklusjonsgrunner er plassert i vedlegg 4.

---

# Diskusjon

---

## Hovedfunn

---

### Hovedfunnene fra den systematiske oppsummeringen

I litteratursøket etter systematiske oversikter fant vi fire Cochraneoversikter som vi vurderte til høy metodisk kvalitet. Cochraneoversiktene hadde bare søkt etter randomiserte kontrollerte studier. Selv om de hadde inkludert et stort antall studier, fant vi bare to mulig relevante randomiserte kontrollerte studier om effekt av langtidsbehandling som vi leste i fulltekst. Etter fulltekstvurdering ekskluderte vi begge fordi det ikke var en reell sammenlikning med varighet på to år eller lenger. Vi fant en femte systematisk oversikt av Vermeulen (2017) som vi også vurderte til å være av høy metodisk kvalitet. Denne oversikten hadde også inkludert observasjonsstudier. Etter å ha vurdert studiene i oversikten til Vermeulen, inkluderte vi ingen studier. Fordi vi var usikre på om de systematiske oversiktene hadde funnet alle relevante studier, gjorde vi, i henhold til prosjektplanen, vår egen systematiske oversikt. I vårt eget søk etter observasjonsstudier innhentet vi 20 artikler i fulltekst men inkluderte ingen av dem.

---

## Styrker og svakheter

---

### Styrker ved oversikten

Vi har gjort et systematisk og grundig søk, først etter systematiske oversikter, og deretter etter primærstudier og identifiserte mer enn seksten tusen referanser. Alle søketreffene er gjennomgått av minst to personer uavhengig av hverandre. Vi er rimelig sikre på at vi har funnet alle relevante randomiserte kontrollerte studier som var publisert før september 2017. I tillegg til vårt eget søk for årene 2012-2017, har vi gjennomgått listene over inkluderte studier i Cochraneoversiktene til Rattehalli 2016 (søkte til oktober 2015), Matar 2013, søkte til mars 2013), og Adams 2013 (søkte til mai 2012).

### Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen

Når det gjelder observasjonsstudier, har den systematiske oversikten til Vermeulen fra 2017 søkt etter studier i perioden fra 1990 til februar 2016, men de inkluderte bare studier med dødelighet som utfall. Vi har søkt fra 2012 til november 2017. Vi har derfor ikke søkt etter observasjonsstudier fra før 1990. Vi kan også ha gått glipp av relevante studier i perioden 1990-2016 som bare har andre utfall enn dødelighet.



Vi hadde en veldig spesifikk problemstilling som krevde en sammenhengende behandlingstid på minimum to år. Dette gjorde at vi ekskluderte mange studier med mange års oppfølgingstid som hadde beregnet kumulativ livstidsdose av antipsykotika: disse ekskluderte studiene kan imidlertid likevel ha relevans for problemstillingen langtidsbehandling med antipsykotika.

---

### Overensstemmelse med andre oversikter

---

Vi vet ikke om noen andre systematiske oversikter som har funnet forskning om effekter av bruk av antipsykotika sammenhengende i minst to år sammenliknet med å ikke bruke antipsykotika i den samme perioden blant personer med schizofreni. De systematiske oversiktene vi fant hadde bare funnet forskning om korttidsbehandling. Vanligvis gis behandlingen i tre til tolv uker.

---

### Resultatenes betydning for praksis

---

I den nasjonale faglige retningslinjen: «Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser (26) står det (side 19): «Pasienter med tilbakefall bør tilbys langvarig vedlikeholdsbehandling (inntil fem år)». Vi har ikke funnet dokumentasjon om effekten av så langvarig behandling eller for å sette en grense ved fem år.

Vi kan tenke oss to ulike resonnerer for hvordan praksis skal ta til seg dette. Ett resonnerer går ut på at man av forsiktighetsgrunner bør tilby pasienter hjelp til nedtrapping og seponering av medikamentene så lenge man ikke vet om fordelene ved langvarig bruk oppveier ulempene med behandling. Et annet resonnerer går ut på at man ikke har noen grunn til å endre de kliniske retningslinjene eller praksis så lenge det ikke foreligger noen ny kunnskap.

---

### Kunnskapshull

---

#### Behov for videre forskning

Det er et klart behov for mer forskning omkring langtidsvirkning av antipsykotika og betydning for funksjon, livskvalitet og mulige bivirkninger hos personer med schizofrenidiagnose. I de nordiske land har hver innbygger et personnummer som er unikt og som følger personen hele livet. Det er også etablert nasjonale registre og databaser som kan kobles sammen og brukes i forskning. Vi har et nasjonalt reseptregister som inneholder informasjon om resepter. Her ligger detaljerte data på individnivå om dato da et legemiddel er hentet ut, navn på legemiddel, mengde og dose. Dette kan kobles sammen med legejournaler og dødsårsaksregisteret. De ekskluderte studiene er eksempler på at det er mulig å gjøre slike studier, men studiene må både utføres og rapporteres på riktig måte. Studiene som vi har funnet (se Vedlegg 4 over ekskluderte studier) har beregnet kumulativ livstidsbruk. Det betyr at de i løpet av studieperioden kan ha sum-

mert perioder med bruk hvor det har vært mellomliggende perioder uten bruk av anti-psykotika. I vår oversikt inkluderte vi bare studier der det var dokumentert sammenhengende bruk i minimum to år. Siden vi har gode nasjonale registre i Norge, kan det kanskje være mulig å gjøre gode studier om sammenhengende bruk her i landet.

Selv om store og godt gjennomførte registerstudier kan gi oss verdifull informasjon, er den ideelle metoden for å undersøke kausale effekter og bivirkninger av antipsykotika over en periode på 2 år eller lengre å randomisere antipsykotika-naive pasienter til antipsykotika eller placebo. Dette er ikke blitt gjort, og kommer antagelig aldri til å bli gjort heller. Antipsykotika har en så solid dokumentert korttidseffekt og er så akseptert i fagmiljøet at det ville blitt ansett som uetisk å gi halvparten av studiedeltakerne placebo. En metode for å unngå dette problemet er å rekruttere pasienter som allerede bruker antipsykotika og randomisere dem til å fortsette eller trappe ned/slutte med legemidlet. Disse studiene må gjennomføre nedtrappingen kontrollert på en slik måte at de utelukker at en eventuell økning i tilbakefall skyldes en abstinenseffekt.

---

## Konklusjon

Vi har ikke funnet relevante studier om effekten av å bruke antipsykotika sammenhengende i minst to år sammenliknet med ingen bruk av antipsykotika i samme periode hos pasienter med schizofrenispektrumlidelser. Vi kan derfor ikke si noe ytterligere om langtidseffekter og bivirkninger utover det som har kommet fram i andre studier med kortere oppfølging. Forskningsgrunnlaget for virkninger av langtidsbehandling med antipsykotika er mangelfullt.

---

## Referanser

1. Sohler N, Adams BG, Barnes DM, Cohen GH, Prins SJ, Schwartz S. Weighing the evidence for harm from long-term treatment with antipsychotic medications: A systematic review. *Am J Orthopsychiatry* 2016;86(5):477-85.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30(1):67-76.
3. Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Brit J Psychiat* 2016;209(5):361-5.
4. Gotzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *Bmj-Brit Med J* 2015;350.
5. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, et al. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017:appiajp201716091016.
6. Whitaker R. The case against antipsychotic drugs: a 50-year record of doing more harm than good. *Med Hypotheses* 2004;62(1):5-13.
7. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2015;29(4):353-62.
8. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123(2-3):225-33.
9. Odegard O. Pattern of Discharge from Norwegian Psychiatric Hospitals before and after the Introduction of the Psychotropic Drugs. *Am J Psychiatry* 1964;120:772-8.
10. Moncrieff J. Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Med* 2015;12(8):e1001861.
11. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
12. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, Herbener ES. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 2005;31(3):723-34.
13. May PR, Tuma AH, Dixon WJ, Yale C, Thiele DA, Kraude WH. Schizophrenia. A follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(7):776-84.
14. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthoj C, Austin SF, Albert N, Secher RG, et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10years after a first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;182:42-8.
15. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013. Tilgjengelig fra:

<http://www.kunnskapsenteret.no/verkt%C3%B8y/slik-oppsummerer-viforskning>

16. GRADE Working Group. GRADEpro. [Computer program on ]. Version October 2016. McMaster University. 2016.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
18. Adams CE, Bergman H, Irving CB, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(11):CD003082.
19. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *American Journal of Psychiatry* 2017;appiajp201716121358.
20. Matar HE, Almerie MQ, Sampson S. Fluphenazine (oral) versus placebo for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;7:CD006352.
21. Rattehalli RD, Zhao S, Li BG, Jayaram MB, Xia J, Sampson S. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016.
22. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, van Tricht M, de Haan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 2017;1-12.
23. Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T, Mintz J, McKenzie J, Johnston-Cronk K, et al. Fluphenazine vs placebo supplementation for prodromal signs of relapse in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(4):280-7.
24. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;77(4):301-4.
25. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Oslo: 2013. IS-1957.
26. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
27. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964;2(5402):177.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
29. Cooper LN. Psychosis, work functioning, and global functioning in schizophrenia patients on and off antipsychotic medication. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2015;76(3-B(E)):No Pagination Specified.
30. Guo JY, Huhtaniska S, Miettunen J, Jaaskelainen E, Kiviniemi V, Nikkinen J, et al. Longitudinal regional brain volume loss in schizophrenia: Relationship to antipsychotic medication and change in social function. *Schizophrenia Research* 2015;168(1-2):297-304.
31. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychological Medicine* 2014;44(14):3007-16.
32. Harrow M, Jobe TH, Faull RN, Yang J. A 20-Year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2017;256:267-74.

33. Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M, et al. The effect of clozapine on premature mortality: An assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophrenia Bulletin* 2015;41(3):644-55.
34. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J, Haapea M, Murray GK, Barnett J, et al. Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia - An observational 9-year follow-up study. *Schizophrenia Research* 2014;158(1-3):134-41.
35. Husa AP, Moilanen J, Murray GK, Marttila R, Haapea M, Rannikko I, et al. Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry Research* 2017;247:130-8.
36. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Hakkinen U, Isohanni M, Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: Prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophrenia Research* 2013;150(1):274-80.
37. Moilanen J, Huhtaniska S, Haapea M, Jaaskelainen E, Veijola J, Isohanni M, et al. Brain morphometry of individuals with schizophrenia with and without antipsychotic medication-The Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *European Psychiatry* 2015;30(5):598-605.
38. Moilanen JM, Haapea M, Jaaskelainen E, Veijola JM, Isohanni MK, Koponen HJ, et al. Long-term antipsychotic use and its association with outcomes in schizophrenia - the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Psychiatry* 2016;36:7-14.
39. Rajkumar AP, Horsdal HT, Wimberley T, Cohen D, Mors O, Borglum AD, et al. Endogenous and antipsychotic-related risks for diabetes mellitus in young people with schizophrenia: A danish population-based cohort study. *American Journal of Psychiatry* 2017;174(7):686-94.
40. Ran MS, Weng X, Chan CLW, Chen EYH, Tang CP, Lin FR, et al. Different outcomes of never-treated and treated patients with schizophrenia: 14-year follow-up study in rural China. *British Journal of Psychiatry* 2015;207(6):495-500.
41. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *Brit Med J* 2006;333(7561):224-7.
42. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374(9690):620-7.
43. 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. *American Journal of Psychiatry* 2016;173(6):600-6.
44. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Bjorkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2015;41(3 // (KI) \*Karolinska Institutet\*):656-63.
45. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jaaskelainen E, Miettunen J, Kyllonen M, et al. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: Relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS ONE* 2014;9(7) (no pagination)(e101689).
46. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):654-61.
47. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose

reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2013;70(9):913-20.

UTKAST

---

# Vedlegg

---

## Vedlegg 1 Prosjektplan

---

### Effekt av langtidsbehandling med antipsykotika

---

Plan utarbeidet: 29.6.2017

---

Utarbeidet av: Geir Smedslund

---

### Kort beskrivelse/sammendrag

Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser anbefaler antipsykotisk legemiddelbehandling som førstevalgsbehandling både ved akutte psykosetilstander og til forebygging av tilbakefall. Enkelte har stilt spørsmål ved om de positive effektene av antipsykotiske medikamenter oppveier bivirkningene ved behandling over flere år. Vi skal utarbeide en oversikt over systematiske oversikter om dokumentasjonen på effekt og bivirkninger av langtidsbehandling ved antipsykotika.

---

### Prosjektkategori og oppdragsgiver

---

Produkt (programområde): Oversikt over systematiske oversikter

---

Tematisk område: Psykisk helse

---

Oppdragsgiver/bestiller: Vestre Viken helseforetak, ved Paul Møller

---

### Prosjektledelse og medarbeidere

---

Prosjektleder: Geir Smedslund (GES)

---

Prosjektansvarlig: Liv Merete Reinar (LMR)

---

Interne medarbeidere: Therese Kristine Dalsbø (TKD)

---



---

Ingvild Kirkehei (IK)  
Johan Siqveland (JS)  
Svetlana Skurtveit (SS)  
Marte Handal (MH)

---

**Eksterne fagfeller:**

Jan Ivar Røssberg, Universitetet i Oslo  
Jørgen Bramness, Nasjonal kompetansetjeneste  
for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse  
(NROP) Sykehuset Innlandet, Hamar

Svein Friis, Oslo universitetssykehus HF

---

**Plan for erstatning ved pro-  
sjektdeltakeres fravær:**

Prosjektansvarlig finner erstatter

---

The Norwegian national clinical guidelines for assessment, treatment and follow-up of persons with psychotic disorders recommend antipsychotic drug treatment as first choice in the treatment of acute psychosis and for prevention of relapses. Some have questioned whether the positive effects of antipsychotic drugs outweigh the adverse events for treatment over several years duration. We will conduct an overview of systematic reviews on the evidence about effect and adverse events of long-term treatment with antipsychotics.

**Formatert:** Engelsk (USA)

## Mandat

Vestre Viken helseforetak har den 27.9.2016 bedt Folkehelseinstituttet om en systematisk oversikt om effekter av og bivirkninger ved langtidsbehandling med antipsykotika og antidepressiva. Vi har delt prosjektet i to, og denne første rapporten handler om antipsykotika.

## Mål

Vi skal utarbeide en oversikt over systematiske oversikter om effekter og bivirkninger av langtidsbehandling med antipsykotika for personer med psykoselidelser.

Målsetningen for kunnskapsoppsummeringen er:

- hva er effektene og bivirkningene av å bruke antipsykotika fast over lang tid (2 år eller lengre) sammenliknet med å bruke placebo (fast eller i perioder), trappe ned og/eller seponere medikamentet eller ikke bruke antipsykotika for personer med psykoselidelser?

## Innledning

Antipsykotika er en gruppe medikamenter som ble introdusert på markedet på 1950-tallet og som først og fremst benyttes i behandlingen av psykoselidelser, altså psykiske lidelser der realitetsbrist i form av vrangforestillinger og hallusinasjoner er typiske symptomer (1). I tillegg til realitetsbrist og hallusinasjoner har personer med psykoselidelser mange andre psykiske plager og symptomer som manglende motivasjon, kognitive vansker og hyppig komorbiditet med andre psykiske lidelser. På tross av at mange har et vekslende forløp med perioder uten symptomer, regnes psykoselidelser blant de mest alvorlige og langvarige psykiske lidelsene. Den mest vanlige formen for psykoselidelse er schizofreni. Symptomene debutterer gjerne i ungdomstiden eller tidlig voksen alder, og livstidsprevalensen av schizofreni i befolkningen er ca. 0,7 %. (2) Historisk har det vært få biologisk baserte behandlinger for psykosesyntomer, men fra 1950-tallet har symptomreduserende legemidler vært tilgjengelig. Man antar at psykose har sammenheng med hjernens dopaminsystem (3). Antipsykotika blokkerer dopaminreseptorer i hjernen (spesielt D-2 reseptorene) slik at hjernen får mindre dopamin, og antipsykotiske medikamenter har vist effekt i reduksjon av psykosesyntomer. Det har blitt gjort randomiserte studier hvor pasienter som går på antipsykotika blir randomisert til å fortsette på medikamentet eller å bytte til placebo. Disse studiene har funnet at det er høyere risiko for tilbakefall ved å bytte fra antipsykotisk medikasjon til placebo. Dette har blitt tolket som en støtte til at medikamentet har effekt og for å fortsette vedlikeholdsbehandling over lang tid. Den økte risikoen for tilbakefall i placebogruppen kan imidlertid også tolkes som en «abstinenseffekt» hos personer som har brukt antipsykotisk medikasjon over lang tid og at tilbakefallene kan skyldes tilbaketrekkningen av medikamentet (4).

En mulig negativ virkning av å bruke antipsykotika over lengre tid er at hjernen tilpasser seg ved å utvikle en hypersensitivitet for dopamin og ved å utvikle flere dopaminreseptorer for å kompensere for de som har blitt blokkert (5). Dette kan gjøre at det blir vanskelig å slutte med medikamentet fordi risikoen for tilbakefall er stor (4). Man tenker seg at når medikamentet ikke lenger inntas vil kombinasjonen av en hjerne som har

blitt hypersensitiv for dopamin gjennom et økt antall dopaminreseptorer før til enda høyere dopamin-nivåer enn det var før pasienten begynte å bruke antipsykotika.

Selv om det er enighet i fagfeltet om at antipsykotika har effekt på psykosesymptomer på kort sikt har enkelte hevdet at bruk av disse legemidlene over lang tid (lenger enn 2-3 år) gjør mer skade enn nytte (4;6). Alle medikamentene som brukes i dag har mange og til dels alvorlige bivirkninger (7). Første generasjon antipsykotika hadde nevrologiske bivirkninger som ufrivillige bevegelser. Andre generasjon antipsykotika har færre av disse bivirkningene, men til gjengjeld har de andre, slik som kraftig vektøkning (8). I Norge har Odegard (9) undersøkt prognosen til pasienter med psykose før antipsykotika ble innført (1948-1952) og fant at 63,2 prosent var i gruppen med et vellykket utfall (skrevet ut av sykehuset uten å bli innlagt igjen). Dette funnet går imot den vanlige oppfatningen at schizofreni er en progredierende sykdom som man ikke kan bli frisk av. Da Odegard sammenliknet disse tallene med tall for en periode etter at antipsykotika var i vanlig bruk (1955-1959) fant han at andelen med vellykket utfall nesten ikke var økt (66,7 prosent). Man kan heller ikke si at denne økningen i tilfriskning skyldtes innføringen av antipsykotika. Odegard undersøkte videre hvordan prognosen var i perioden 1936 til 1940. Da var andelen med vellykket utfall målt på samme måten bare 52,7 prosent. I tiårene før innføringen av antipsykotika i Norge var det altså en sterk bedring i prognosen til psykotiske pasienter. Denne positive utviklingen stoppet nesten opp etter innføringen av antipsykotika (9).

Det er funnet at hjernevolumet til personer med schizofreni som har benyttet antipsykotika i lang tid har blitt mindre. Men det er vanskelig å avgjøre om dette skyldes medikamentet eller sykdommen. Funn fra dyrestudier indikerer imidlertid at bruk av antipsykotika kan være kausalt relatert til redusert hjernevolum (10).

Selv etter 60 år med bruk av antipsykotika er det fortsatt ikke gjort en eneste placebo-kontrollert randomisert studie av personer som nylig har utviklet schizofreni (5). Vi vet om noen få randomiserte studier som har fulgt opp pasienter på antipsykotika i mer enn 3 år (12-15), men i denne rapporten skal vi systematisk søke etter slike studier, vurdere den metodiske kvaliteten ved studiene og oppsummere funnene fra studiene.

## **Metoder og arbeidsform**

Kunnskapsoversikten vil bli utarbeidet etter Folkehelseinstituttet sin metodebok «Slik oppsummerer vi forskning» (27).

Spørsmålet om langtidseffekter av behandling med antipsykotika er vanskelig å besvare fordi det nå er både etisk utfordrende og praktisk nærmest umulig å randomisere en stor gruppe pasienter med nyoppstått psykose til enten å bruke antipsykotika eller placebo i mange år, og samtidig følge dem nøye opp med hensyn på bruken. Det er likevel ikke utenkelig at en slik studie kunne ha vært gjort den gangen de første antipsykotika ble introdusert. Dette skjedde også på et tidspunkt hvor de etiske standardene i forskning ikke var så strenge som de er i dag. Helsinkideklarasjonen kom først i 1964 (28). Vi velger altså å lete etter slike studier, selv om vi har liten tro på at vi finner noen. Men vi vil også inkludere studier med forskningsdesign som er mindre egnet til å un-

dersøke effekt av langtidsbruk av antipsykotika (ikke-randomiserte studier og observasjonsstudier). Det er imidlertid mer sannsynlig at vi finner slike studier, og vi anser det også som interessant å oppsummere utfallet for pasientene som bruker antipsykotika i mange år sammenliknet med pasienter som ikke bruker dette. Vi søker etter oppdaterte systematiske oversikter (publisert 2012 eller senere) som har inkludert studier med behandlingstid på 2 år eller lenger hvor deltakere som bruker antipsykotika er sammenliknet med en eller flere av følgende mulige kontrollgrupper:

- Ingen bruk av antipsykotika
- Placebo
- Perioder med antipsykotika avbrutt av perioder uten antipsykotika
- Antipsykotika til oppnådd symptomstabilitet etterfulgt av nedtrapping/ seponering

En systematisk oversikt er kjennetegnet ved at man (a) gjør et systematisk litteratursøk etter publiserte og upubliserte studier, (b) at minst to personer gjennomgår søketreffene uavhengig av hverandre, (c) og at man kvalitetsvurderer de inkluderte primærstudiene og bruker denne kvalitetsvurderingen i resultatoppsummering og konklusjon (27).

#### **Litteratursøk**

Forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei vil gjøre et systematisk litteratursøk etter oppdaterte systematiske oversikter (publisert 2012 eller senere).

Vi vil også gjøre håndzoek etter relevant litteratur hos andre organisasjoner som lager systematiske oversikter og medisinske metodevurderinger (SBU [Statens beredning för medicinsk och social utvärdering], NICE [The National Institute for Health and Care Excellence], Legemiddelverket, EMA [European Medicines Agency], FDA [Food and Drug Administration]).

#### **Inklusjonskriterier**

**Studiedesign** Systematiske oversikter av høy kvalitet<sup>3</sup> publisert 2012 eller senere som har inkludert følgende design: randomiserte kontrollerte studier, ikke-randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte før-etter studier, kontrollerte kohortstudier, kasus-kontroll studier<sup>4</sup>, registerdata. Dersom vi ikke finner systematiske oversikter som oppfyller inklusjonskriteriene, vil vi vurdere å lage vår egen systematiske oversikt og inkludere primærstudier med de typer av studiedesign som er nevnt ovenfor.

---

<sup>3</sup> Høy kvalitet krever at alle eller de fleste av kriteriene på sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

<sup>4</sup> Kasus er personer med psykoselidelser som har brukt antipsykotika og kontrollene er personer med psykoselidelser som ikke har brukt antipsykotika eller har trappet ned/seponert.

**Populasjon** Pasienter diagnostisert med kodene F20 og F22-F29 i ICD-10 og kodene 295.40 Schizophreniform, 295.70 Schizoaffektive, 295.90 Schizophrenia, 297.1 Delusional disorder, og 298.9 Unspecified SZ i DSM-5. Både voksne og barn inkluderes.

**Intervensjon** Antipsykotika som er godkjent i Norge i dag i en periode på 2 år eller lengre gitt som tablett eller injeksjoner (depot). Vi inkluderer både antipsykotika gitt som monoterapi og gitt sammen med psykososiale tiltak.

**Første generasjon (typisk)**

Høydose

- Klorpromazin (Chlorpromazine, Laragcil)
- Klorprotiksen (Truxal)
- Levomepromazin (Nozinan, Levomepromazine)

Overgang høydose-lavdose

- Perfenazin (Peratsin, Trilafon)
- Proklorperazin (Stemetil, Proklorperazine)
- Zuklopentiksol (Cisordinol)

Lavdose

- Flufenazin (Lyogen, Siqualone)
- Flupentiksol (Fluanxol)
- Haloperidol (Haldol)
- Pimozid (Pimozid)

**Andre generasjon (atypisk)**

- Amisulprid (Solian)
- Aripiprazol (Abilify, Aripiprazole, Lemilvo)
- Asenapin (Sycrest)
- Klozapin (Clozapin, Laponex)
- Kvetiapin (Quetiapin, Seroquel)
- Loksapin (Adasuve)
- Lurasidon (Latuda)
- Olanzapin (Olanzapin, Zyprexa)
- Paliperidon (Invega, Trevicta, Xeplion)
- Risperidon (Risperdal, Ripserion)
- Sertindol (Serdolect)
- Ziprasidon (Zeldox, Ziprasidon)

**Kontroll** Ingen antipsykotika/ placebo/ nedtrappet dosering av antipsykotika/ psykososiale tiltak

Utfall **Primære:** Symptomer (selvrapporterte, klinikervurderte, pårørende-vurderte), metabolske forstyrrelser, Parkinsonisme, akatysi, dystoni, tardiv dyskinesi, nøyttropeni/agranulocytose, ev. andre bivirkninger som er rapportert i studiene, død, suicidalitet.  
**Sekundære:** hjernevolum, remisjon, frafall fra behandling, bruk av helsetjenester (for eksempel antall døgn innlagt), deltakelse i arbeidslivet, kognitiv fungering, livskvalitet

Formatert: Innrykk: Første linje: 0 cm

#### Ekklusjonskriterier

Design: Tverrsnittsstudier, kvalitative studier, studier uten kontrollgruppe. Vi ekskluderer studier hvor det bare står «long-term» i fulltekst og hvor vi ikke finner den nøyaktige lengden på behandlingen gjennom forfatterne eller på andre måter.

Populasjon: Stemningslidelser som for eksempel bipolar lidelse. Psykose som symptom ved hjerneorganisk lidelse som demens eller Parkinson, rusmisbruk og personlighetsforstyrrelser. Koden 298.8 Brief Psychotic Disorder i DSM-5.

#### Utvelgelse og kvalitetsvurdering

To prosjektmedarbeidere vil, uavhengig av hverandre, vurdere identifiserte titler og sammendrag opp mot inklusjonskriteriene. Referanser som ser ut til å være av interesse leses i fulltekst av to personer uavhengig av hverandre. Ved uenighet om en studie skal inkluderes eller ikke, vil en tredje medarbeider bli trukket inn for å avgjøre spørsmålet.

Vi bruker Folkehelseinstituttet (FHI) sine sjekklister for systematiske oversikter (se Vedlegg 3). Dersom vi bestemmer oss for å lage en systematisk oversikt over primærstudier, bruker vi FHI sine sjekklister for de aktuelle forskningsdesignene.

#### Dataauthenting og sammenstilling

Vi vil hente ut informasjon fra de inkluderte systematiske oversiktene (evt. primærstudiene) og presentere dem i tabeller og tekst. Relevant informasjon er egenskaper ved studiene (design, land, årstall, antall deltakere), ved populasjonen (alder, kjønn, diagnose, sykdommens alvorlighet og varighet), intervensjonen (dose, varighet på medisinering og type antipsykotika, «adherence», psykososial behandling) og effektestimater eller andre resultater. En person vil ekstrahere data og en annen vil kontrollere disse.

Vi vil sammenstille effektestimater, i tekst og tabeller. Vi vil benytte Review Manager Software til metaanalyser og basere oss på random-effects modeller. Dikotome utfall vil presenteres med bruk av risk ratio (relativ risiko, RR) med 95 % konfidensintervall. Kontinuerlige utfall målt på samme skala vil presenteres som gjennomsnittsforskjeller (mean differences, MD) med konfidensintervall. Dersom ulike skalaer er brukt, vil vi presentere standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardized mean differences, SMD).

Vi planlegger å gjøre subgruppeanalyser på dose (høy/lav) og injeksjoner (depot) versus tabletter som administreringsmåte. Vi vil også gjøre subgruppeanalyser på tiltak med bare antipsykotika (monoterapi) versus tiltak hvor deltakerne får både antipsykotika og psykososiale tiltak.

### Gradering

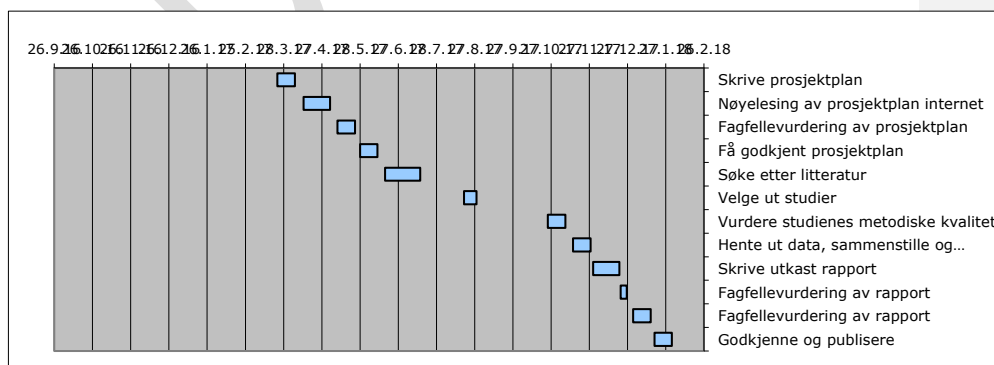
Vi vil vurdere vår tillit til resultatene for hvert av de primære utfallene ved hjelp av GRADE og presentere resultat-tabeller (Summary of findings) for hver sammenligning (29).

**Tabell 1. Kategorier av kvaliteten på dokumentasjonen etter GRADE**

Høy kvalitet ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels kvalitet ⊕⊕⊕⊖	Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav kvalitet ⊕⊕⊖⊖	Vi har begrenset tillit til effektestimater: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav kvalitet ⊕⊖⊖⊖	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

### Aktiviteter, milepæler og tidsplan

Skrive prosjektplan	Alle	23.03.2017	14	06.04.2017	
Nøyelesing av prosjektplan internet	KO-ledere	13.04.2017	21		
Fagfelleevaluering av prosjektplan	Eksterne	10.05.2017	14	24.05.2017	
Få godkjent prosjektplan	LMR	28.05.2017	14	11.06.2017	
Søke etter litteratur	IKI	17.06.2017	28	15.07.2017	
Velge ut studier	GES, TKD, JS	19.08.2017	10	29.08.2017	
Vurdere studienes metodiske kvalitet	GES, TKD, JS	25.10.2017	14	08.11.2017	
Hente ut data, sammenstille og gradere	GES, TKD, JS	14.11.2017	14	28.11.2017	
Skrive utkast rapport	GES	30.11.2017	21	21.12.2017	
Fagfelleevaluering av rapport	KO-ledere	22.12.2017	5	27.12.2017	
Fagfelleevaluering av rapport	Eksterne	01.01.2018	14	15.01.2018	
Godkjenne og publisere	KO-ledere	18.01.2018	14	01.02.2018	



### Sluttdato

Vi vil publisere den systematiske oversikten som en FHI-rapport første halvår 2018.

**Sluttdato** (dato for publisering): **01.02.2018**

### Risikoanalyse

*Hvert elements risikofaktor er produktet av sannsynlighet og konsekvens. Vurderingen angis med graderingene liten, middels og stor.*

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENS	RISIKOFAKTOR
Sykdom hos prosjektleder	Liten		
Stort artikkeltilfang	Liten		

### Referanser

1. Sohler N, Adams BG, Barnes DM, Cohen GH, Prins SJ, Schwartz S. Weighing the evidence for harm from long-term treatment with antipsychotic medications: A systematic review. *Am J Orthopsychiatry* 2016;86(5):477-85.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30(1):67-76.
3. Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Brit J Psychiat* 2016;209(5):361-5.
4. Gotzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *Bmj-Brit Med J* 2015;350.
5. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, et al. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017:appiajp201716091016.
6. Whitaker R. The case against antipsychotic drugs: a 50-year record of doing more harm than good. *Med Hypotheses* 2004;62(1):5-13.
7. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2015;29(4):353-62.
8. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123(2-3):225-33.
9. Odegard O. Pattern of Discharge from Norwegian Psychiatric Hospitals before and after the Introduction of the Psychotropic Drugs. *Am J Psychiatry* 1964;120:772-8.
10. Moncrieff J. Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Med* 2015;12(8):e1001861.
11. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytma S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term



- follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70(9):913-20.
12. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
  13. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, Herbener ES. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 2005;31(3):723-34.
  14. May PR, Tuma AH, Dixon WJ, Yale C, Thiele DA, Kraude WH. Schizophrenia. A follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(7):776-84.
  15. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthoj 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;182:42-8.
  16. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/verkt%C3%B8y/slik-oppsummerer-viforskning>
  17. GRADE Working Group. GRADEpro. [Computer program on [www.gradepro.org](http://www.gradepro.org)]. Version October 2016. McMaster University. 2016.
  18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
  19. Adams CE, Bergman H, Irving CB, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(11):CD003082.
  20. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *American Journal of Psychiatry* 2017;appiajp201716121358.
  21. Matar HE, Almerie MQ, Sampson S. Fluphenazine (oral) versus placebo for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;7:CD006352.
  22. Rattehalli RD, Zhao S, Li BG, Jayaram MB, Xia J, Sampson S. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016.
  23. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, van Tricht M, de Haan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 2017;1-12.
  24. Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T, Mintz J, McKenzie J, Johnston-Cronk K, et al. Fluphenazine vs placebo supplementation for prodromal signs of relapse in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(4):280-7.
  25. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Koga I, Uchida Y. Prophylactic effect of neuroleptics in symptom-free schizophrenics. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;77(4):301-4.
  26. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Oslo: 2013. IS-1957.
  27. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
  28. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964;2(5402):177.

29. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-6.
30. Cooper LN. Psychosis, work functioning, and global functioning in schizophrenia patients on and off antipsychotic medication. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering* 2015;76(3-B(E)):No Pagination Specified.
31. Guo JY, Huhtaniska S, Miettunen J, Jaaskelainen E, Kiviniemi V, Nikkinen J, et al. Longitudinal regional brain volume loss in schizophrenia: Relationship to antipsychotic medication and change in social function. *Schizophrenia Research* 2015;168(1-2):297-304.
32. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychological Medicine* 2014;44(14):3007-16.
33. Harrow M, Jobe TH, Faull RN, Yang J. A 20-Year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2017;256:267-74.
34. Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M, et al. The effect of clozapine on premature mortality: An assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophrenia Bulletin* 2015;41(3):644-55.
35. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J, Haapea M, Murray GK, Barnett J, et al. Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia - An observational 9-year follow-up study. *Schizophrenia Research* 2014;158(1-3):134-41.
36. Husa AP, Moilanen J, Murray GK, Marttila R, Haapea M, Rannikko I, et al. Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry Research* 2017;247:130-8.
37. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Hakkinen U, Isohanni M, Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: Prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophrenia Research* 2013;150(1):274-80.
38. Moilanen J, Huhtaniska S, Haapea M, Jaaskelainen E, Veijola J, Isohanni M, et al. Brain morphometry of individuals with schizophrenia with and without antipsychotic medication-The Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *European Psychiatry* 2015;30(5):598-605.
39. Moilanen JM, Haapea M, Jaaskelainen E, Veijola JM, Isohanni MK, Koponen HJ, et al. Long-term antipsychotic use and its association with outcomes in schizophrenia - the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Psychiatry* 2016;36:7-14.
40. Rajkumar AP, Horsdal HT, Wimberley T, Cohen D, Mors O, Borglum AD, et al. Endogenous and antipsychotic-related risks for diabetes mellitus in young people with schizophrenia: A danish population-based cohort study. *American Journal of Psychiatry* 2017;174(7):686-94.
41. Ran MS, Weng X, Chan CLW, Chen EYH, Tang CP, Lin FR, et al. Different outcomes of never-treated and treated patients with schizophrenia: 14-year follow-up study in rural China. *British Journal of Psychiatry* 2015;207(6):495-500.
42. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *Brit Med J* 2006;333(7561):224-7.
43. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374(9690):620-7.

44. 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. *American Journal of Psychiatry* 2016;173(6):600-6.
45. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Bjorkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2015;41(3 // (KI) \*Karolinska Institutet\*):656-63.
46. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jaaskelainen E, Miettunen J, Kyllonen M, et al. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: Relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS ONE* 2014;9(7) (no pagination)(e101689).
47. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):654-61.

#### **Relaterte prosjekter/publikasjoner**

Dahm KT. Effekt av fysisk aktivitet uten bruk av antipsykotika sammenlignet med fysisk aktivitet der pasienten med aktiv psykose samtidig får antipsykotika (prosjektplan). Oslo: Folkehelseinstituttet; 2017.

Dalsbø TK, Dahm KT, Reinart LM. Hva er effekten av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni? Oppsummert forskning 2015. ISBN (elektronisk): 978-82-8121-958-8. Tilgjengelig på [www.fhi.no](http://www.fhi.no).

Dalsbø T, Leiknes KA. Effekt og sikkerhet av annengenerasjons antipsykotika for barn med oppmerksomhetssvikt- og atferdslidelser er svakt dokumentert. Oppsummert forskning 2012. Tilgjengelig på [www.fhi.no](http://www.fhi.no).

Holte HH. Effekt av psykososial behandling uten bruk av antipsykotika sammenlignet med psykososial behandling der pasienten med aktiv psykose samtidig får antipsykotika (prosjektplan). Oslo: Folkehelseinstituttet; 2017.

Pike E, Leiknes KA, Wisløff T, Ringerike T, Klemp M. Effekt og sikkerhet av første- og annengenerasjons antipsykotika ved schizofreni hos voksne. *Forskningsoversikt* 2009. ISBN (elektronisk): 978-82-8121-266-4, ISSN (elektronisk): 1890-1298. Tilgjengelig på [www.fhi.no](http://www.fhi.no).

---

## Vedlegg 2 Ordliste

---

[Begrep]	[Forklaring]
Antipsykotika	Legemidler mot psykose (se dette)
Bivirkning (Adverse effect)	En negativ hendelse hvor en årsak-virkning mellom medikament/tiltak og negativt utfall i det minste er en sannsynlig mulighet.
Cochrane Library	Samling av syv databaser publisert på Internett, og som blir fortløpende oppdatert. Den inneholder Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, the Cochrane Methodology Register, the Health Technology Assessment Database, National Health Services Economic Evaluation Database og informasjon om Cochrane-samarbeidet.
Forest plot	En grafisk presentasjon av individuelle resultater fra hver studie som er inkludert i en statistisk analyse, sammen med resultatet av analysen. Plottet lar leseren bedømme heterogeniteten i resultatene fra studiene. Resultatene fra hver individuell studie blir vist som kvadrater rundt hver studies punktestimat. En horisontal linje går gjennom hvert kvadrat og viser studiens konfidensintervall. I en meta-analyse vises det overordnede estimatet med konfidensintervall nederst i grafen som en diamant. Midten av diamanten er det sammenslåtte punktestimatet, mens den horisontale linjen i diamanten viser konfidensintervallet.
Forvekslingsfaktor (Confounder)	En variabel som er relatert til både den variabel som studeres og til utfallet som er målt i studien, og således påvirker resultatene når årsakssammenhenger studeres. Det er ikke en mellomliggende variabel, men en variabel som skaper tilsynelatende sammenheng eller skjuler en sann sammenheng mellom eksposisjon og utfall. Eksempel: hvis personer i en eksperimentgruppe i en kontrollert studie er yngre enn personene i kontrollgruppen, vil det være vanskelig å avgjøre om en lavere risiko for død skyldes tiltaket eller aldersforskjell. Da blir alder en forvekslingsfaktor.
GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalinger. Følgende fire kriterier blir vurdert: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studier) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, tiltakene og utfallsmålene i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av).

ICD-10	International Classification of Diseases, version 10. Et internasjonalt diagnose-system.
Kohortstudie (Cohort study)	En form for longitudinell undersøkelse av en bestemt gruppe individer. Studien følger en gruppe mennesker (kohort) over tid for å identifisere subgrupper av personer som er, har vært, eller blir eksponert for en eller flere faktorer som hypotetisk påvirker sannsynligheten for sykdom eller andre utfall. Over tid observeres i hvilken grad sykdom eller andre utfall forekommer i ulike eksposisjonsgrupper.
Komorbiditet	Samtidige sykdommer (samsykelighet), forekomst av flere ulike sykdommer eller lidelser samtidig hos samme person.
Mortalitet	Dødelighet
Observasjonsstudie	En studie hvor forskerne ikke forsøker å intervensere, men simpelthen observerer hva som skjer. Forandringer eller forskjeller i en variabel (f.eks. behandling) blir studert i forhold til forandringer eller forskjeller i andre variabler (f.eks. død), uten noen innblanding fra forskeren. Det er en større risiko for seleksjonsskjevhet i en slik studie enn i en eksperimentell studie.
Placebo	Et inaktivt stoff eller en inaktiv prosedyre som blir gitt til en deltaker, vanligvis for å sammenlikne dens effekter med en dose av et legemiddel eller annet tiltak, men placebo blir noen ganger brukt for å oppnå psykisk velvære gjennom tro på at man får en aktiv behandling. Placebo blir brukt i kliniske studier for å blinde personer i forhold til hvilken gruppe de er i.
Primærstudie	Original forskning hvor data er samlet inn.
Psykose	Den vanligste brukte betegnelsen for alvorlige psykiske lidelser hvor det foreligger realitetsbrist. Den manglende realitetsinn-sikten (sviktende dømmekraft, feiltolkning av sosiale signaler, sviktende kontaktevne) gjør også at de fleste personer med psy-kose fungerer dårlig i samspill med andre mennesker. Med visse unntak (paranoia), vil også de fleste personer som er psyko-tiske, virke påfallende i sin væremåte i andres øyne.
Randomisering	Den prosess som tilfeldig fordeler deltakere til en av armene i en kontrollert studie. Det er to komponenter i randomisering: generering av en tilfeldig sekvens, og dens implementering, ideelt på en måte slik at de som inkluderer deltakere i en studie, ikke er klar over sekvensen (skjult allokering). En god randomiseringsmåte er typisk en metode hvor deltakere allokeres til en gruppe fra et sentralt senter (for eksempel via telefon eller e-post), og sekvensen genereres av en tilfeldighetsgenerator på en datamaskin.

**Formatert:** Engelsk (Storbritannia)

**Formatert:** Engelsk (Storbritannia)

Randomisert kontrollert studie	Et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings-/tiltaksgruppen og kontrollgruppen. En fordel ved en RCT er at den tilfeldige fordeling av deltakere til de to (eller flere) gruppene i teorien sikrer at gruppene er like med hensyn til demografiske og sykdomsspesifikke variabler samt konfunder-variabler.
Reliabilitet	I hvilken utstrekning resultater som er oppnådd med en gitt måleprosedyre kan reproduseres. Mangel på reliabilitet kan forekomme som følge av uoverensstemmelse mellom dem som vurderer/tolker resultater eller måleinstrumenter, målefeil eller ustabilitet i den egenskap som måles.
Schizofreni	Schizofreni, spaltet sinn, alvorlig psykisk lidelse (psykose) over minst én måned kjennetegnet ved forandringer i tenkning (assosiasjonsforstyrrelser), sansning (persepsjon) og regulering av affekter (affektavflatning), tilbaketrekning fra kontakt (autisme) og uttalt handlingsambivalens samtidig som den intellektuelle kapasiteten for øvrig kan være bevart, og personen er ved klar bevissthet.
Systematisk oversikt	En oversikt over et klart definert forskningsspørsmål. Oversikten bruker systematiske og eksplisitte metoder for å identifisere, utvelge og kritisk vurdere relevant forskning, samt for å innsamle og analysere data fra studiene som er inkludert i oversikten. Statistiske metoder (meta-analyser) vil i noen tilfeller bli brukt for å analysere og oppsummere resultatene fra de inkluderte studiene. I andre tilfeller skjer oppsummering uten bruk av statistiske metoder.
Tardive dyskinesier	Tardive dyskinesier er en bivirkning som kan forekomme ved langvarig bruk av antipsykotiske medikamenter. Typisk for tilstanden er ufrivillige bevegelser - særlig i ansiktet og munnen.

---

### Vedlegg 3. Søkestrategi

---

Formatert: Norsk (bokmål)

#### Søk etter systematiske oversikter juni 2017

Søketreff totalt: 6771

Søketreff totalt uten dubletter: 3964

#### MEDLINE, Embase, PsycINFO (Ovid samsøk)

- Embase 1980 to 2017 Week 25
- MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
- PsycINFO 1806 to June Week 2 2017

Søketreff: MEDLINE 1328, Embase 2339, PsycINFO 811

Søketreff totalt etter Ovid dublettsjekk: 2763

1. exp "schizophrenia spectrum and other psychotic disorders"/ use ppez or exp Schizophrenia/ use emez or exp Psychosis/ use emez or exp psychosis/ use psyh or (schizophren\* or psychose\* or psychosi\* or psychotic\* or schizoaffective or capgras syndrome or parasitos\* or dermatozoic delusion\* or paranoi\* or delusion\* disorder\* or hebephrenia or schizotyp\*).tw. or (severe mental\* adj (ill\* or disorder\*)).mp.

2. exp Antipsychotic Agents/ use ppez or exp neuroleptic agent/ use emez or exp Neuroleptic Drugs/ use psyh or exp Tranquilizing Drugs/ use psyh or (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major tranquiliz\* or neuroleptic\* or Amisulprid or Aripiprazol\* or Asenapine or clozapine or quetiapine or loxapine or Lurasidone or Olanzapine or Paliiperidone or Risperidone or Sertindole or Ziprasidone or Fluphenazine or Flupentixol or Haloperidol or Pimozide or Perphenazine or Prochlorperazine or Zuclopenthixol or Chlorpromazine or Chlorprothixene or levomepromazine or zotepine).mp,kw. or (Chlorpromazine or Laragcil or Truxal or Nozinan or Levomepromazine or Peratsin or Trilafon or Stemetil or Proklorperazine or Cisordinol or Lyogen or Siqualone or Fluanxol or Haldol or Pimozid or Solian or Abilify or Aripiprazole or Lemilvo or Sycrest or Clozapin or Leponex or Quetiapin or Seroquel or Adasuve or Latuda or Olanzapin or Zyprexa or Invega or Trevicta or Xeplion or Risperdal or Ripserion or Serdolect or Zeldox or Ziprasidon).mp.

3. (aminosultopride or amissulprida or amisulgen or amisulpirid\* or amisulprid\* or amitrex or deniban or sertol or socian or solian or sulamid or abilify or abilitat or clozaril or leponex or seroquel or cloxazepine or loxapinsuccinate or loxipine maleate or loxipine succinate or loxitane or oxilapine or latuda or anzatric or dopin tab or jolyon or lanopin or lanzac or meltolan or midax or olace or oladay or olan or olandus or olanex or olanex instab or olansek or olanzapine mylan or olapin or olazax or olazax disperzi or oleanz or olexar or oltal or olzap or onza or ozapin md or psychozap or relprevv or zalasta or zelta or zydis or zypadhera or zyprex or zyprexa or zyprexa adhera or zyprexa relprevv or zyprexa velotab or zyprexa zydis or zyprexav or hydroxyrisperidone or invega or xeplion or risperdal consta or risperidal or belivon or consta or neripros or noprenia or riperidon or risolept or rispen or risperdal or

risperdalconsta or rispido or rispidolet or rizodal or sequinan or zargus or zofredal or serdolect or serlector geodon or zeldox or zeldrox or zipsydon or flufenazin or lyogen or prolixin or anatensil or anatensol or antasol or apo-fluphenazine or cenilene or dapotum or elinol or flufenan or flufenazine or flumezin or fluorfenazine or fluphenacin or fluphenazin or fluphenazine dihydrochloride or fluphenazine hcl or fluphenazine hydrochloride or fluphenzine or fluzine-p or ftorphenazine or luogen depot or lyogen depot or lyorodin or moditen or moditin or omca or pacinol or pacinol prolong or permitil or phthorphenazine or potensone or prolixan 300 or prolixene or prolixin or prolixine or sevinol or sevinol or squaline or squalon or squalone or siquoline or tensofin or trancin or valamina or vespazin or vespazine or emergil or fluaxol or flupenthixol or flurentixol or fluxaxol or siplartil or siplartilol or haldol or alased or aloperidin or aloperidine or apo-haloperidol or avant or binison or brotopon or celenase or cereen or cerenace or cizoren or depidol or dores or dozic or duraperidol or einalon s or fortunian or govotil or haldol or haldol solutab or halidol or halo-p or halojust or halomed or haloneural or haloper or haloperidol hydrochloride or haloperidol intensol or haloperidol lactate or haloperil or haloperin or haloperitol or halopidol or halopol or halosten or haricon or haridol-d or keselan or linton or lodomer-2 or mixidol or novoperidol or peluces or perida or peridol or peridor or selezyme or seranace or serenace or serenase or serenelfi or siegoperidol or sigaperidol or trancodol-10 or trancodol-5 or orap or antalon or opiran or pimocid or pimorid or pinozid or pizid or chlorpiprazine or perfenazine or trilacon or decentan or etaperazine or ethaperazine or f-mon or fentazin or leptopsique or peratsin or perfenazine or perferazine or pernamed or perphenan or perphenazin or perphenezine or perzine-p or porazine or thilatazin or tranquisan or trifalon or trilafan or trilafon or trilifan or trilifan retard or triliphan or triomin or compazine or antinaus or capazine or chlormepazine or chlorpeazine or chlorperazine or compro or dicopal or emelent or klometil or kronocin or meterazine or methazine or nautisol or nipodal or normalmin or pasotomin or prochlor or prochlor perazine or prochlorpemazine or prochlorperazine or prochlorperzine or prochlorpromazine or prochlorperazine or temetil or temetil or cisordinol or sedaxol or z clopenthixol or zuclopenthixol or aminazine or chlorazine or chlorderazine or chlorpromazine or chlorpromazine hydrochloride or contomin or fenactil or hydrochloride, chlorpromazine or largactil or propaphenin or thorazine or aminazine or ampliactil or amplictil or anchoactil or aspersinal or bellacina or cepezet or chlormazine or chlompromazine or chlorpz or chloractil or chlorbromasin or chlorderazine or chlorderazin or chlormazine or chlompromazine or chlompromanyl or chlompromazin or chlompromazine chloride or chlompromazine hydrochloride or chlompromazine hydrochloride intensol or chlompromazine radical or chlompromed or clonazine or chlorderazin or chlompromaz or chlompromazine or clozine or contomin or duncan or elmarin or esmino or fenactil or hibanil or hibernal or hibernal or chlompromazin or chlompromazin or chlompromex or laractyl or largactil or largactil forte or largactyl or matcine or megaphen or megatil or neomazine or neurazine or novomazina or phenathyl or plegomazin or plegomazine or proma or promacid or promactil or promapar or promazil or promexin or propaphen or propaphenin or prozil or prozin or psychozine or psynor or sanopron or solidon or sonazine or taroactil or taroactyl or thor prom or thorazine or thorazine or torazina or vegetamin a or vegetamin b or winsumin or wintamine or wintermin or zuledin or chlor prothixene or chlorderazine or chlorderazin or chlorderazine hydrochloride



or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen or taractan or taractan chlorprothixene or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten or chlor prothixene or chlorprothixene or chlorprothinene or chlorprothixen or chlorprothixene hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen or taractan or taractan chlorprothixene or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten).mp.

4. 2 or 3

5. 1 and 4

6. (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major tranquiliz\* or neuroleptic\*).ti. or exp \*Antipsychotic Agents/ use ppez or exp \*neuroleptic agent/ use emez or exp \*Neuroleptic Drugs/ use psyh or exp \*Tranquilizing Drugs/ use psyh

7. 5 or 6

8. meta analysis.pt. use ppez,psyh or "systematic review"/ use emez or meta analysis/ use emez or meta analysis.md. use psyh or "systematic review".md. use psyh or (((systematic\* or pragmatic\*) adj2 review\*) or meta-anal\* or metaanal\* or ((database\* or systematic\* or literature) adj3 search\*) or ((evidence or research) adj3 synthes\*) or ((overview of or mapping or scoping or umbrella) adj3 review\*) or ((search\* or review\*) and (medline or pubmed or embase))).tw.

9. 7 and 8

10. limit 9 to yr="2012 -Current"

11. remove duplicates from 10

## Cochrane Library

Søketreff: Cochrane reviews 223, DARE 100 , HTA 23

#1 MeSH descriptor: [Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders] explode all trees

#2 schizophren\* or psychose\* or psychosi\* or psychotic\* or schizoaffective or capgras syndrome or parasitos\* or dermatozoic delusion\* or paranoi\* or delusion\* disorder\* or hebephrenia or schizotyp\* or (severe-mental\* near (ill\* or disorder\*))

#3 #1 or #2

#4 MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees

#5 antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major-tranquiliz\* or neuroleptic\* or Amisulprid or Aripiprazol\* or Asenapine or clozapine or quetiapine or loxapine or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Risperidone or Sertindole or Ziprasidone or Fluphenazine or Flupentixol or Haloperidol or Pimozide or Perphenazine or Prochlorperazine or Zuclopenthixol or Chlorpromazine or Chlorprothixene or levomepromazine or zotepine or Chlorpromazine or Laragcil or Truxal or Nozinan or Levomepromazine or Peratsin or Trilafon or Stemetil or Proklorperazine or Cisordinol or Lyogen or Squalone or Fluaxol or Haldol or Pimozid or Solian or Abilify or Aripiprazole or Lemilvo or Sycrest or Clozapin or Leponex or Quetiapin or Seroquel or Adasuve or Latuda or Olanzapin or Zyprexa or Invega or Trevicta or Xeplion or Risperdal or Risperion or

Serdolect or Zeldox or Ziprasidon in Other Reviews and Technology Assessments

- #6 (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major-tranquiliz\* or neuroleptic\* or Amisulprid or Aripiprazol\* or Asenapine or clozapine or quetiapine or loxapine or Lurasidone or Olanzapine or Paliperidone or Risperidone or Sertindole or Ziprasidone or Fluphenazine or Flupentixol or Haloperidol or Pimozide or Perphenazine or Prochlorperazine or Zuclopenthixol or Chlorpromazine or Chlorprothixene or levomepromazine or zotepine or Chlorpromazine or Laragcil or Truxal or Nozinan or Levomepromazine or Peratsin or Trilafon or Stemetil or Proklorperazine or Cisordinol or Lyogen or Siqualone or Fluanxol or Haldol or Pimozid or Solian or Abilify or Aripiprazole or Lemilvo or Sycrest or Clozapin or Leponex or Quetiapin or Seroquel or Adasuve or Latuda or Olanzapin or Zyprexa or Invega or Trevicta or Xeplion or Risperdal or Ripserion or Serdolect or Zeldox or Ziprasidon):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
- #7 aminosultopride or amissulprida or amisulgen or amisulpirid\* or amisulprid\* or amitrex or deniban or sertol or socian or solian or sulamid or abilify or abilitat or clozaril or leponex or seroquel or cloxazepine or loxapinsuccinate or loxipine maleate or loxipine succinate or loxitane or oxilapine or latuda or anzatric or dopin tab or jolyon or lanopin or lanzac or meltolan or midax or olace or oladay or olan or olandus or olanex or olanex instab or olansek or olanzapine mylan or olapin or olazax or olazax disperzi or oleanz or olexar or oltal or olzap or onza or ozapin md or psychozap or relprevv or zalasta or zelta or zydis or zypadhera or zyprex or zyprexa or zyprexa adhera or zyprexa relprevv or zyprexa velotab or zyprexa zydis or zyprexav or hydroxyrisperidone or invega or xeplion or risperdal consta or risperidal or belivon or consta or neripros or noprenia or riperidon or risolept or rispen or risperdal or risperdalconsta or rispid or rispolet or rizodal or sequinan or zargus or zofredal or serdolect or serlector geodon or zeldox or zeldrox or zipsydon or flufenazin or lyogen or prolixin or anatensil or anatensol or antasol or apo-fluphenazine or cenilene or dapotum or elinol or flufenan or flufenazine or flumezin or fluorfenazine or fluphenacin or fluphenazin or fluphenazine dihydrochloride or fluphenazine hcl or fluphenazine hydrochloride or fluphenzine or fluzine-p or forphenazine or luogen depot or lyogen depot or lyorodin or moditen or moditin or omca or pacinol or pacinol prolong or permitil or phthorphenazine or potensone or prolixan 300 or prolixene or prolixin or prolixine or sevinol or sevinol or squaline or squalon or squalone or siquoline or tensofin or trancin or valamina or vespazin or vespazine or emergil or fluanxol or flupentixol or flurentixol or fluxanxol or siplartil or siplartil or haldol or alased or aloperidin or aloperidine or apo-haloperidol or avant or binison or brotopon or celenase or cereen or cerenace or cizoren or depidol or dores or dozic or duraperidol or einalon s or fortunat or govotil or haldol or haldol solutab or halidol or halo-p or halojust or halomed or haloneural or haloper or haloperidol hydrochoride or haloperidol intensol or haloperidol lactate or haloperil or haloperin or haloperitol or halopidol or halopol or halosten or haricon or haridol-d or keselan or linton or lodomer-2 or mixidol or novoperidol or peluces or perida or peridol or peridor or selezyme

or seranace or serenace or serenase or serenelfi or siegoperidol or sigaperidol or trancodol-10 or trancodol-5 or orap or antalon or opiran or pimocide or pimoride or pinozide or pizide or chlorpiprazine or perfenazine or trilafon or decentan or etaperazine or ethaperazine or f-mon or fentazin or leptopsique or peratsin or perfenazine or perferazine or pernamed or perphenan or perphenazin or perphenezine or perzine-p or porazine or thilatazin or tranquisan or trifalon or trilafan or trilafon or trilifan or trilifan retard or triliphan or triomin or compazine or antinaus or capazine or chlormeprazine or chlorpeazine or chlorperazine or compro or dicopal or emelent or klometil or kronocin or meterazine or metherazine or nautisol or nipodal or normalmin or pasotomin or prochlor or prochlor perazine or prochlorpemazine or prochlorperacine or prochlorperzine or prochlorpromazine or prochlorperazine or tementil or temetil or cisordinol or sedanaxol or z clopenthixol or zuclopenthixol or aminazine or chlorazine or chlorderazine or chlorpromazine or chlorpromazine hydrochloride or contomin or fenactil or hydrochloride, chlorpromazine or largactil or propaphenin or thorazine or aminazine or ampliactil or amplitil or ancholactil or aspersinal or bellacina or cepezet or chlomazine or chlopromazine or chlor pz or chloractil or chlorbromasin or chlorderazine or chlorderazin or chlormazine or chloropromazine or chlorpromanyl or chlorpromazin or chlorpromazine chloride or chlorpromazine hydrochloride or chlorpromazine hydrochloride intensol or chlorpromazine radical or chlorpromed or clonazine or chlorderazin or clorpromaz or clorpromazine or clozine or contomin or duncan or elmarin or esmino or fenactil or hibanal or hibernal or hibernol or klorproman or klorpromazin or klorpromex or laractyl or largactil or largactil forte or largactyl or matcine or megaphen or megatil or neomazine or neurazine or novomazina or phenathyl or plegomazin or plegomazine or proma or promacid or promactil or promapar or promazil or promexin or propaphen or propaphenin or prozil or prozin or psychozine or psynor or sanopron or solidon or sonazine or taroctil or taroctyl or thor prom or thorazene or thorazine or torazina or vegetamin a or vegetamin b or winsumin or wintamine or wintermin or zuledin or chlorprothixene or chlorprothixene or chlorprothinene or chlorprothixen or chlorprothixene hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen or taractan or taractan chlorprothixene or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten or chlor prothixene or chlorprothixene or chlorprothinene or chlorprothixen or chlorprothixene hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen or taractan or taractan chlorprothixene or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten in Other Reviews and Technology Assessments

- #8 (aminosultopride or amissulprida or amisulgen or amisulpirid\* or amisulprid\* or amitrex or deniban or sertol or socian or solian or sulamid or abilify or abilitat or clozaril or leponex or seroquel or cloxazepine or loxapinsuccinate or loxipine maleate or loxipine succinate or loxitane or oxilapine or latuda or anzatric or dopin tab or jolyon or lanopin or lanzac or meltolan or midax or olace or oladay or olan or olandus or olanex or olanex instab or olansek or olanzapine mylan or olapin or olazax or olazax disperzi or oleanz or olexar or oltal or olzap or onza

or ozapin md or psychozap or relprevv or zalasta or zelta or zydis or zypadhera or zyprex or zyprexa or zyprexa adhera or zyprexa relprevv or zyprexa velotab or zyprexa zydis or zyprexav or hydroxyrisperidone or invega or xeplion or risperdal consta or risperidal or belivon or consta or neripros or noprenia or riperidon or risolept or rispen or risperdal or risperdalconsta or rispid or rispolet or rizodal or sequinan or zargus or zofredal or serdolect or serlector geodon or zeldox or zeldrox or zipsydon or flufenazin or lyogen or prolixin or anatensil or anatensol or antasol or apo-fluphenazine or cenilene or dapotum or elinol or flufenan or flufenazine or flumezin or fluorfenazine or fluphenacin or fluphenazin or fluphenazine dihydrochloride or fluphenazine hcl or fluphenazine hydrochloride or fluphenzine or fluzine-p or ftorphenazine or luogen depot or lyogen depot or lyorodin or moditen or moditin or omca or pacinol or pacinol prolong or permitil or phthorphenazine or potensone or prolixan 300 or prolixene or prolixin or prolixine or sevinal or sevinol or squaline or squalon or squalone or siquoline or tensofin or trancin or valamina or vespazin or vespazine or emergil or fluanaxol or flupenthixol or flurentixol or fluxanaxol or siplaryl or siplaryl or haldol or alased or aloperidin or aloperidine or apo-haloperidol or avant or binison or brotopon or celenase or cereen or cerenace or cizoren or depidol or dores or dozic or duraperidol or einalon s or fortunan or govotil or haldol or haldol solutab or halidol or halo-p or halojust or halomed or haloneural or haloper or haloperidol hydrochloride or haloperidol intensol or haloperidol lactate or haloperil or haloperin or haloperitol or halopidol or halopol or halosten or haricon or haridol-d or keselan or linton or lodomer-2 or mixidol or novoperidol or peluces or perida or peridol or peridor or selezyme or seranace or serenace or serenase or serenelfi or siegoperidol or sigaperidol or transcodol-10 or transcodol-5 or orap or antalon or opiran or pimocide or pimoride or pinozide or pizide or chlorpiprazine or perfenazine or trilafon or decentan or etaperazine or ethaperazine or f-mon or fentazin or leptopsique or peratsin or perfenazine or perferazine or pernamed or perphenan or perphenazine or perphenazine or perzine-p or porazine or thilatazin or tranquisan or trifalon or trilafan or trilafon or trilifan or trilifan retard or triliphan or triomin or compazine or antinaus or capazine or chlormeprazine or chlorpeazine or chlorperazine or compro or dicopal or emelent or klometil or kronocin or meterazine or metherazine or nautisol or nipodal or normalmin or pasotomin or prochlor or prochlor perazine or prochlorpemazine or prochlorperacine or prochlorperzine or prochlorpromazine or prochlorperazine or tementil or temetil or cisordinol or sedanxol or z clopenthixol or zuclopenthixol or aminazine or chlorazine or chlorderazine or chlorpromazine or chlorpromazine hydrochloride or contomin or fenactil or hydrochloride, chlorpromazine or largactil or propaphenin or thorazine or aminazine or ampliactil or amptictil or ancholactil or aspersinal or bellacina or cepezet or chlomazine or chlompromazine or chlor pz or chloractil or chlorbromasin or chlorderazine or chlorderazin or chlormazine or chlompromazine or chlompromanyl or chlompromazin or chlompromazine chloride or chlompromazine hydrochloride or chlompromazine hydrochloride intensol or chlompromazine radical or chlompromed or clonazine or clorderazin or chlompromaz or chlompromazine or clozine or contomin or duncan or elmarin or

esmino or fenactil or hibanil or hibernal or hibernal or klorproman or klorpromazin or klorpromex or laractyl or largactil or largactil forte or largactyl or matcine or megaphen or megatil or neomazine or neurazine or novomazina or phenathyl or plegomazin or plegomazine or proma or promacid or promactil or promapar or promazil or promexin or propaphen or propaphenin or prozil or prozin or psychozine or psynor or sanopron or solidon or sonazine or taroctil or taroctyl or thor prom or thorazene or thorazine or torazina or vegetamin a or vegetamin b or winsumin or wintamine or wintermin or zuledin or chlorprothixene or chlorprothixene or chlorprothinene or chlorprothixen or chlorprothixene hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen or taractan or taractan chlorprothixene or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten or chlor prothixene or chlorprothixene or chlorprothinene or chlorprothixen or chlorprothixene hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen or taractan or taractan chlorprothixene or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)

#9 #4 or #5 or #6 or #7 or #8

#10 #3 and #9

#11 (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major-tranquiliz\* or neuroleptic\*):ti

#12 #10 or #11 Publication Year from 2012 to 2017

### **Epistemonikos**

Søketreff: 1571

title or abstract:((schizophren\* OR psychose\* OR psychosi\* OR psychotic\* OR schizoafective OR «capgras syndrome» OR parasitos\* OR «dermatozoic delusion» OR paranoi\* OR «delusional disorder» OR hebephrenia OR schizotyp\*) AND (antipsychotic\* OR «anti-psychotic» OR «anti-psychotics» OR «major tranquilizer» OR «major tranquilizers» OR neuroleptic\* OR Amisulprid OR Aripiprazol\* OR Asenapine OR clozapine OR quetiapine OR loxapine OR Lurasidone OR Olanzapine OR Paliperidone OR Risperidone OR Sertindole OR Ziprasidone OR Fluphenazine OR Flupentixol OR Haloperidol OR Pimozide OR Perphenazine OR Prochlorperazine OR Zuclopenthixol OR Chlorpromazine OR Chlorprothixene OR levomepromazine OR zotepine OR Chlorpromazine OR Laragcil OR Truxal OR Nozinan OR Levomepromazine OR Peratsin OR Trilafon OR Stemetil OR Proklorperazine OR Cisordinol OR Lyogen OR Siqualone OR Fluanxol OR Haldol OR Pimozid OR Solian OR Abilify OR Aripiprazole OR Lemilvo OR Sycrest OR Clozapin OR Leponex OR Quetiapin OR Seroquel OR Adasuve OR Latuda OR Olanzapin OR Zyprexa OR Invega OR Trevicta OR Xeplion OR Risperdal OR Ripserion OR Serdolect OR Zeldox OR Ziprasidon))

Publication year: 2012-2017 (Broad Syntheses, Systematic Reviews, Structured Abstracts)

### **ISI Web of Knowledge**

Søketreff: 874

- # 6 #5 OR #4 Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI Timespan=2012-2017
- # 5 #3 AND #2
- # 4 #2 AND #1
- # 3 TITLE: (antipsychotic\* or "anti-psychotic\*" or major tranquiliz\* or neuroleptic\*)
- # 2 TS=((systematic\* or pragmatic\*) NEAR2 review\*) or "meta-anal\*" or ((database\* or systematic\* or literature) NEAR3 search\*) or ((evidence or research) NEAR3 synthes\*) or ((overview of or mapping or scoping or umbrella) NEAR3 review\*) or ((search\* or review\*) and (medline or pubmed or embase))
- # 1 TS=((schizophren\* OR psychose\* OR psychosi\* OR psychotic\* OR schizoaffective OR «capgras syndrome» OR parasitos\* OR «dermatozoic delusion» OR paranoi\* OR «delusional disorder» OR hebephrenia OR schizotyp\*) AND (antipsychotic\* OR «anti-psychotic» or «anti-psychotics» OR «major tranquilizer» OR «major tranquilizers» OR neuroleptic\* OR Amisulprid OR Aripiprazol\* OR Asenapine OR clozapine OR quetiapine OR loxapine OR Lurasidone OR Olanzapine OR Paliperidone OR Risperidone OR Sertindole OR Ziprasidone OR Fluphenazine OR Flupentixol OR Haloperidol OR Pimozide OR Perphenazine OR Prochlorperazine OR Zuclopenthixol OR Chlorpromazine OR Chlorprothixene OR levomepromazine OR zotepine OR Chlorpromazine OR Laragcil OR Truxal OR Nozinan OR Levomepromazine OR Peratsin OR Trilafon OR Stemetil OR Proklorperazine OR Cisordinol OR Lyogen OR Siqualone OR Fluanxol OR Haldol OR Pimozid OR Solian OR Abilify OR Aripiprazole OR Lemilvo OR Sycrest OR Clozapin OR Leponex OR Quetiapin OR Seroquel OR Adasuve OR Latuda OR Olanzapin OR Zyprexa OR Invega OR Trevicta OR Xeplion OR Risperdal OR Ripserion OR Serdolect OR Zeldox OR Ziprasidon))

### Scopus

Søketreff: 1217

TITLE-ABS-KEY ( antipsychotic\* AND ( schizophren\* OR psychotic OR psychos\* ) AND ( systematic\* AND review\* OR meta-analys\* ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2017 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2016 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2015 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2014 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2013 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2012 ) )

### Søkestrategi primærstudier september 2017

Søketreff totalt: 21 523 (18832 sep + 2691 nov)

Søketreff totalt uten dubletter: 12 640 (10784 sep + 1856 nov)

Søk i MEDLINE og PsycINFO er fagfelleurdert av forskningsbibliotekar Ingrid Harboe.

### Embase (Ovid)

Dato: 08.09.2017

Søketreff: 11 159 (9549 sep + 1610 nov)

1. exp Schizophrenia/ and exp neuroleptic agent/ and (controlled study/ or exp controlled clinical trial/ or exp "controlled clinical trial (topic)"/ or pretest posttest control group design/ or exp case control study/ or control group/ or (control\* or groups or grouped or allocated or comparison or compare\* or comparative or arm or arms or random\* or double-blind\* or intervention group or treatment group or (the adj3 group) or cohorts or cross-over or placebo).tw. or (versus or vs).ti.)

2. limit 1 to yr="2012 -Current"

3. (schizophren\* and (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major tranquiliz\* or neuroleptic\* or Amisulprid\* or Aripiprazol\* or Asenapin\* or clozapin\* or quetiapin\* or loxapin\* or Lurasidon\* or Olanzapin\* or Paliperidon\* or Risperidon\* or Sertindol\* or Ziprasidon\* or Fluphenazin\* or Flupentixol or Haloperidol or Pimozid\* or Perphenazin\* or Prochlorperazin\* or Zuclopenthixol or Chlorpromazin\* or Chlorprothixen\* or levomepromazin\* or zotepin\* or Chlorpromazin\* or Laragcil or Truxal or Nozinan or Levomepromazin\* or Peratsin or Trilafon or Stemetil or Proklorperazin\* or Cisordinol or Lyogen or Siqualon\* or Fluaxol or Haldol or Pimozid or Solian or Abilify or Aripiprazole or Lemilvo or Sycrest or Clozapin\* or Leponex or Quetiapin\* or Seroquel or Adasuve or Latuda or Olanzapin\* or Zyprexa or Invega or Trevicta or Xeplion\* or Risperdal or Ripserion\* or Serdolect or Zeldox or Ziprasidon\* or aminosultoprid\* or amisulprida or amisulgen\* or amisulpirid\* or amisulprid\* or amitrex or deniban or sertol or socian or solian or sulamid or abilify or abilitat or clozaril or leponex or seroquel or cloxazepin\* or loxapinsuccinate or loxipin\* maleate or loxipin\* succinate or loxitane or oxilapine or latuda or anzatric or dopin tab or jolyon or lanopin\* or lanzac or meltolan\* or midax or olace or oladay or olan or olandus or olanex or olanex instab or olansek or olanzapin\* mylan or olapin or olazax or olazax disperzi or oleanz or olexar or oltal or olzap or onza or ozapin\* md or psychozap or relprevv or zalasta or zelta or zydis or zypadhera or zyprex or zyprexa or zyprexa adhera or zyprexa relprevv or zyprexa velotab or zyprexa zydis or zyprexav or hydroxyrisperidone or invega or xeplion or risperdal consta or risperidal or belivon or consta or neripros or noprenia or riperidon\* or risolept or rispen or risperdal or risperdalconsta or rispida or rispolet or rizodal or sequinan or zargus or zofredal or serdolect or serlector geodon or zeldox or zeldrox or zipsydon or flufenazin\* or lyogen or prolixin or anatensil or anatensol or antasol or apo-fluphenazin\* or cenilen\* or dapotum or elinol or flufenan or flufenazin\* or flumezin\* or fluorfenazin\* or fluphenacin\* or fluphenazin\* or fluphenazin\* dihydrochloride or fluphenazin\* hcl or fluphenazin\* hydrochloride or fluphenzin\* or fluzine-p or ftorphenazin\* or luogen depot or lyogen depot or lyorodin\* or moditen or moditin or omca or pacinol or pacinol prolong or permitil or phthorphenazine or potenson\* or prolixan 300 or prolixene or prolixin or prolixine or sevinol or sevinol or siqualin\* or siqualon\* or siqualon\* or siquolin\* or tensofin or trancin or valamina or vespazin\* or vespazin\* or emergil or fluaxol or flupentixol

or flurentixol or fluxanxol or siplartil or siplartilol or haldol or alased or aloperidin or aloperidine or apo-haloperidol or avant or binison or brotopon or celenase or cereen or cerenace or cizoren or depidol or dores or doxic or duraperidol or einalon s or fortunanan or govotil or haldol or haldol solutab or halidol or halo-p or halojust or halomed or haloneural or haloper or haloperidol hydrochloride or haloperidol intensol or haloperidol lactate or haloperil or haloperin or haloperitol or halopidol or halopol or halosten or haricon or haridol-d or keselan or linton or lodomer-2 or mixidol or novoperidol or peluces or perida or peridol or peridor or selezyme or seranace or serenace or serenase or serenelfi or siegooperidol or sigaperidol or trancodol-10 or trancodol-5 or orap or antalon or opiran or pimocide or pimoride or pinozide or pizide or chlorpiprazin\* or perfenazin\* or trilafon or decentan or etaperazine or ethaperazine or f-mon or fentazin or leptopsique or peratsin or perfenazin\* or perferazin\* or pernamed or perphenan or perphenazin or perphenezine or perzine-p or porazine or thilatazin or tranquisan or trifalon or trilafan or trilafon or trilifan or trilifan retard or triliphant or triomin or compazine or antinaus or capazine or chlormepazine or chlorpeazine or chlorperazine or compro or dicopal or emelent or klometil or kronocin or meterazine or metherazine or nautisol or nipodal or normalmin or pasotomin or prochlor or prochlor perazin\* or prochlorpemazin\* or prochlorperacin\* or prochlorperzin\* or prochlorpromazin\* or prochlorperazin\* or tementil or temetil or cisordinol or sedanaxol or z clopenthixol or zuclopenthixol or aminazin\* or chlorazin\* or chlorderazin\* or chlorpromazin\* or chlorpromazin\* hydrochloride or contomin or fenactil or hydrochloride, chlorpromazin\* or largactil or propaphenin or thorazine or aminazine or ampliactil or amptictil or ancholactil or aspersinal or bellacina or cepezet or chlomazine or chlopromazine or chlor pz or chloractil or chlorbromasin or chlorderazin\* or chlorderazin\* or chlormazin\* or chloropromazin\* or chlorpromanyl or chlorpromazin\* or chlorpromazin\* chloride or chlorpromazin\* hydrochloride or chlorpromazin\* hydrochloride intensol or chlorpromazin\* radical or chlorpromed or clonazin\* or chlorderazin\* or clorpromaz or clorpromazin\* or clozin\* or contomin or duncan or elmarin or esmino or fenactil or hibanyl or hibernal or hibernol or klorproman or klorpromazin\* or klorpromex or laractyl or largactil or largactil forte or largactyl or matcine or megaphen or megatil or neomazin\* or neurazine\* or novomazina or phenathyl or plegomazin or plegomazine or proma or promacid or promactil or promapar or promazil or promexin\* or propaphen or propaphenin\* or prozil or prozin or psychozine or psynor or sanopron or solidon or sonazin\* or taroctil or taroctyl or thor prom or thorazine or thorazin\* or torazin\* or vegetamin\* a or vegetamin\* b or winsumin\* or wintamin\* or wintermin\* or zuledin\* or chlor prothixen\* or chloroprothixen\* or chlorprothinen\* or chlorprothixen or chlorprothixene hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen\* or taractan or taractan chlorprothixen\* or tarasan or traquilan or troxen or truxal or



truxaleta or truxaletten or chlor prothixen\* or chlorprothixen\* or chlorprothinen\* or chlorprothixen\* or chlorprothixen\* hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen\* or chlorprotixen\* or chlothixen\* or taractan or taractan chlorprothixen\* or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten).tw. and ((control\* or groups or grouped or allocated or comparison or compare\* or comparative or arm or arms or random\* or double-blind\* or intervention group or treatment group or (the adj3 group) or cohorts or cross-over or placebo).tw. or (versus or vs).ti.)

4. limit 3 to yr="2012 -Current"

5. 2 or 4

6. (animal experiment/ or animal/) not human/

7. (rat or rats or mice or animal\*).ti.

8. 6 or 7

9. 5 not 8

10. from 9 keep 1-6000

11. remove duplicates from 10

12. from 9 keep 6001-10175

13. remove duplicates from 12

14. 11 or 13

#### **MEDLINE, PsycINFO (samsøk i Ovid)**

Dato: 11.09.2017

Søketreff: MEDLINE 5168 (4657 sep +511 nov), PsycINFO 3152 (2879 sep + 273 nov) (5244 totalt etter Ovid dublett kontroll)

1. exp Schizophrenia/ or schizophren\*.tw.

2. exp Antipsychotic Agents/ use ppez or exp Neuroleptic Drugs/ use psyh or exp Tranquilizing Drugs/ use psyh or (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major tranquiliz\* or neuroleptic\* or Amisulprid\* or Aripiprazol\* or Asenapin\* or clozapin\* or quetiapin\* or loxapin\* or Lurasidon\* or Olanzapin\* or Paliperidon\* or Risperidon\* or Sertindol\* or Ziprasidon\* or Fluphenazin\* or Flupentixol or Haloperidol or Pimozid\* or Perphenazin\* or Prochlorperazin\* or Zuclopenthixol or Chlorpromazin\* or Chlorprothixen\* or levomepromazin\* or zotepin\* or Chlorpromazin\* or Laragcil or Truxal or Nozinan or Levomepromazin\* or Peratsin or Trilafon or Stemetil or Proklorperazin\* or Cisordinol or Lyogen or Siqualon\* or Fluanxol or Haldol or Pimozid or Solian or Abilify or Aripiprazole or Lemilvo or Sycrest or Clozapin\* or Leponex or Quetiapin\* or Seroquel or Adasuve or Latuda or Olanzapin\* or Zyprexa or Invega or Trevicta or Xeplion\* or Risperdal or Ripserion\* or Serdolect or Zeldox or Ziprasidon\*).mp.

3. (aminosultoprid\* or amisulprida or amisulgen\* or amisulpirid\* or amisulprid\* or amitrex or deniban or sertol or socian or solian or sulamid or abilify or abilitat or

clozaril or leponex or seroquel or clozapin\* or loxapinsuccinate or loxipin\* maleate or loxipin\* succinate or loxitane or oxilapine or latuda or anzatric or dopin tab or jolyon or lanopin\* or lanzac or meltolan\* or midax or olace or oladay or olan or olandus or olanex or olanex instab or olansek or olanzapin\* mylan or olapin or olazax or olazax disperzi or oleanz or olexar or oltal or olzap or onza or ozapin\* md or psychozap or relprevv or zalasta or zelta or zydis or zypadhera or zyprex or zyprexa or zyprexa ad-hera or zyprexa relprevv or zyprexa velotab or zyprexa zydis or zyprexav or hydroxyrisperidone or invega or xeplion or risperdal consta or risperidal or belivon or consta or neripros or noprenia or riperidon\* or risolept or rispen or risperdal or risperdalconsta or rispido or rispolet or rizodal or sequinan or zargus or zofredal or serdolect or serlector geodon or zeldox or zeldrox or zipsydon or flufenazin\* or lyogen or prolixin or anatensil or anatensol or antasol or apo-fluphenazin\* or cenilen\* or dapotum or elinol or flufenan or flufenazin\* or flumezin\* or fluorfenazin\* or fluphenacin\* or fluphenazin\* or fluphenazin\* dihydrochloride or fluphenazin\* hcl or fluphenazin\* hydrochloride or fluphenzin\* or fluzine-p or ftorphenazin\* or luogen depot or lyogen depot or lyorodin\* or moditen or moditin or omca or pacinol or pacinol prolong or permitil or phthorphenazine or potenson\* or prolixan 300 or prolixene or prolixin or prolixine or sevinol or sevinol or squalin\* or squalon\* or squalon\* or siquolin\* or tensofin or trancin or valamina or vespazin\* or vespazin\* or emergil or fluanaxol or flupenthixol or flurentixol or fluxanaxol or siplartil or siplartil or haldol or alased or aloperidin or alopemidol or apo-haloperidol or avant or binison or brotopon or celenase or cereen or cerenace or cizoren or depidol or dores or dozic or duraperidol or einalon s or fortunat or govotil or haldol or haldol solutab or halidol or halo-p or halojust or halomed or haloneural or haloper or haloperidol hydrochloride or haloperidol intensol or haloperidol lactate or haloperil or haloperin or haloperitol or halopidol or halopol or halosten or haricon or haridol-d or keselan or linton or lodomer-2 or mixidol or novoperidol or peluces or perida or peridol or peridor or selezyme or seranace or serenace or serenase or serenelfi or siegoperidol or sigaperidol or trancodol-10 or trancodol-5 or orap or antalon or opiran or pimocid or pimoride or pinozide or pizide or chlorpiprazin\* or perfenazin\* or trilafon or decentan or etaperazine or ethaperazine or fmon or fentazin or leptopsique or peratsin or perfenazin\* or perferazin\* or pernamed or perphenan or perphenazin or perphenezine or perzine-p or porazine or thilatazin or tranquisan or trifalon or trilafan or trilafon or trilifan or trilifan retard or triliphan or triomin or compazine or antinaus or capazine or chlormepazine or chlorpeazine or chlorperazine or compro or dicopal or emelent or klometil or kronocin or meterazine or methazine or nautisol or nipodal or normalmin or pasotomin or prochlor or prochlor perazin\* or prochlorpemazin\* or prochlorperacin\* or prochlorperzin\* or prochlorpromazin\* or prochlorperazin\* or temetil or temetil or cisordinol or sedanaxol or zclopenthixol or zuclopenthixol or aminazin\* or chlorazin\* or chlorderazin\* or chlorpromazin\* or chlorpromazin\* hydrochloride or contomin or fenactil or hydrochloride, chlorpromazin\* or largactil or propaphenin or thorazine or aminazine or ampliactil or ampliactil or ancholactil or aspersinal or bellacina or cepezet or chlomazine or chlompromazine or chlor pz or chloractil or chlorbromasin or chlorderazin\* or chlorderazin\* or chlormazin\* or chlorpromazin\* or chlorpromanyl or chlorpromazin\* or chlorpromazin\* chloride or chlorpromazin\* hydrochloride or chlorpromazin\* hydrochloride in-

tensol or chlorpromazin\* radical or chlorpromed or clonazin\* or clordelazin\* or clorpromaz or clorpromazin\* or clozin\* or contomin or duncan or elmarin or esmino or fenactil or hibanil or hibernal or hibernal or klorproman or klorpromazin\* or klorpromex or laractyl or largactil or largactil forte or largactyl or matcine or megaphen or megatil or neomazin\* or neurazine\* or novomazina or phenathyl or plegomazin or plegomazine or proma or promacid or promactil or promapar or promazil or promexin\* or propaphen or propaphenin\* or prozil or prozin or psychozine or psynor or sanopron or solidon or sonazin\* or taroctil or taroctyl or thor prom or thorazene or thorazin\* or torazin\* or vegetamin\* a or vegetamin\* b or winsumin\* or wintamin\* or wintermin\* or zuledin\* or chlor prothixen\* or chlorprothixen\* or chlorprothinen\* or chlorprothixen or chlorprothixene hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen\* or taractan or taractan chlorprothixen\* or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten or chlor prothixen\* or chlorprothixen\* or chlorprothinen\* or chlorprothixen\* or chlorprothixen\* hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen\* or chlorprotixen\* or chlothixen\* or taractan or taractan chlorprothixen\* or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten).mp.

4. 2 or 3

5. 1 and 4

6. limit 5 to yr="2012 -Current"

7. animal/ use ppez not human/ use ppez

8. animal.po. use psyh not human.po. use psyh

9. (rat or rats or mice or mouse or animal\*).ti.

10. 7 or 8 or 9

11. 6 not 10

12. (control\* or groups or grouped or allocated or comparison or compare\* or comparative or arm or arms or random\* or double-blind\* or intervention group or treatment group or (the adj3 group) or cohorts or cross-over or placebo or clinical trial\*).mp. or (versus or vs).ti.

13. exp Clinical Trials as Topic/ use ppez or control groups/ use ppez or random allocation/ use ppez or case-control studies/ use ppez or historically controlled study/ use ppez or experimental design/ use psyh or between groups design/ use psyh or clinical trials/ use psyh or experiment controls/ use psyh or exp experimental methods/ use psyh or quasi experimental methods/ use psyh or (control\* or random\* or trial or compar\*).pt. or clinical trial.md.

14. or/12-13

15. 11 and 14

### **Cochrane CENTRAL (Cochrane Library)**

Dato: 10.09.2017

Søketreff: 2044 (1747 sep + 297 nov)

#1 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees

#2 schizophren\*

#3 #1 or #2

57

- #4 MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees
- #5 antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major tranquiliz\* or neuroleptic\* or Amisul-  
 prid\* or Aripiprazol\* or Asenapin\* or clozapin\* or quetiapin\* or loxapin\* or  
 Lurasidon\* or Olanzapin\* or Paliperidon\* or Risperidon\* or Sertindol\* or  
 Ziprasidon\* or Fluphenazin\* or Flupentixol or Haloperidol or Pimozid\* or Per-  
 phenazin\* or Prochlorperazin\* or Zuclopenthixol or Chlorpromazin\* or  
 Chlorprothixen\* or levomepromazin\* or zotepin\* or Chlorpromazin\* or Laragcil  
 or Truxal or Nozinan or Levomepromazin\* or Peratsin or Trilafon or Stemetil or  
 Proklorperazin\* or Cisordinol or Lyogen or Siqualon\* or Fluaxol or Haldol or  
 Pimozid or Solian or Abilify or Aripiprazole or Lemilvo or Sycrest or Clozapin\*  
 or Leponex or Quetiapin\* or Seroquel or Adasuve or Latuda or Olanzapin\* or  
 Zyprexa or Invega or Trevicta or Xeplion\* or Risperdal or Ripserion\* or Serdo-  
 lect or Zeldox or Ziprasidon\* or aminosultoprid\* or amissulprida or amisulgen\*  
 or amisulpirid\* or amisulprid\* or amitrex or deniban or sertol or socian or so-  
 lian or sulamid or abilify or abilitat or clozaril or leponex or seroquel or cloxaze-  
 pin\* or loxapinsuccinate or loxipin\* maleate or loxipin\* succinate or loxitane or  
 oxilapine or latuda or anzatric or dopin tab or jolyon or lanopin\* or lanzac or  
 meltolan\* or midax or olace or oladay or olan or olandus or olanex or olanex in-  
 stab or olansek or olanzapin\* mylan or olapin or olazax or olazax disperzi or  
 oleanz or olexar or oltal or olzap or onza or ozapin\* md or psychozap or  
 relprevv or zalasta or zelta or zydis or zypadhera or zyprex or zyprexa or  
 zyprexa adhera or zyprexa relprevv or zyprexa velotab or zyprexa zydis or  
 zyprexav or hydroxyrisperidone or invega or xeplion or risperdal consta or  
 risperidal or belivon or consta or neripros or noprenia or riperidon\* or risolept  
 or rispen or risperdal or risperdalconsta or rispid or rispolet or rizodal or se-  
 quinan or zargus or zofredal or serdolect or serlector geodon or zeldox or zel-  
 drox or zipsydon or flufenazin\* or lyogen or prolixin or anatensil or anatensol  
 or antasol or apo-fluphenazin\* or cenilen\* or dapotum or elinol or flufenan or  
 flufenazin\* or flumezin\* or fluorfenazin\* or fluphenacin\* or fluphenazin\* or  
 fluphenazin\* dihydrochloride or fluphenazin\* hcl or fluphenazin\* hydrochlo-  
 ride or fluphenzin\* or fluzine-p or ftorphenazin\* or luogen depot or lyogen de-  
 pot or lyorodin\* or moditen or moditin or omca or pacinol or pacinol prolong or  
 permitil or phthorphenazine or potenson\* or prolixan 300 or prolixene or pro-  
 lixin or prolixine or sevinol or sevinol or siqualin\* or siqualon\* or siqualon\* or  
 siquolin\* or tensofin or trancin or valamina or vespazin\* or vespazin\* or  
 emergil or fluaxol or flupentixol or flurentixol or fluxanxol or siplaryl or  
 siplaryl or haldol or alased or aloperidin or aloperidine or apo-haloperidol or  
 avant or binison or brotopon or celenase or cereen or cerenace or cizoren or de-  
 pidol or dores or dozic or duraperidol or einalon s or fortunat or govotil or hal-  
 dol or haldol solutab or halidol or halo-p or halojust or halomed or haloneural  
 or haloper or haloperidol hydrochloride or haloperidol intensol or haloperidol  
 lactate or haloperil or haloperin or haloperitol or halopidol or halopol or  
 halosten or haricon or haridol-d or keselan or linton or lodomer-2 or mixidol or  
 novoperidol or peluces or perida or peridol or peridor or selezyme or seranace  
 or serenace or serenase or serenelfi or siegoperidol or sigaperidol or trancodol-

10 or trancodol-5 or orap or antalon or opiran or pimocide or pimoride or pinozide or pizide or chlorpiprazin\* or perfenazin\* or trilafon or decentan or etaperazine or ethaperazine or f-mon or fentazin or leptopsique or peratsin or perfenazin\* or perforazin\* or pernamed or perphenan or perphenazin or perphenezine or perzine-p or porazine or thilatazin or tranquisan or trifalon or trilafan or trilafon or trilifan or trilifan retard or triliphan or triomin or compazine or antinaus or capazine or chlormeprazine or chlorpeazine or chlorperazine or compro or dicopal or emelent or klometil or kronocin or meterazine or metherazine or nautisol or nipodal or normalmin or pasotomin or prochlor or prochlor perazin\* or prochlorpemazin\* or prochlorperacin\* or prochlorperzin\* or prochlorpromazin\* or prochlorperazin\* or tementil or temetil or cisordinol or sedaxol or z clopenthixol or zuclopenthixol or aminazin\* or chlorazin\* or chlor-delazin\* or chlorpromazin\* or chlorpromazin\* hydrochloride or contomin or fenactil or hydrochloride, chlorpromazin\* or largactil or propaphenin or thorazine or aminazine or ampliactil or amplictil or ancholactil or aspersinal or bellacina or cepezet or chlomazine or chlopromazine or chlor pz or chloractil or chlorbromasin or chlorderazin\* or chlorderazin\* or chlormazin\* or chloropromazin\* or chlorpromanyl or chlorpromazin\* or chlorpromazin\* chloride or chlorpromazin\* hydrochloride or chlorpromazin\* hydrochloride intensol or chlorpromazin\* radical or chlorpromed or clonazin\* or clordelazin\* or clorpromaz or clorpromazin\* or clozin\* or contomin or duncan or elmarin or esmino or fenactil or hibanol or hibernal or hibernal or klorproman or klorpromazin\* or klorpromex or laractyl or largactil or largactil forte or largactyl or matcine or megaphen or megatil or neomazin\* or neurazine\* or novomazina or phenathyl or plegomazin or plegomazine or proma or promacid or promactil or promapar or promazil or promexin\* or propaphen or propaphenin\* or prozil or prozin or psychozine or psynor or sanopron or solidon or sonazin\* or taroctil or taroctyl or thor prom or thorazene or thorazin\* or torazin\* or vegetamin\* a or vegetamin\* b or winsumin\* or wintamin\* or wintermin\* or zuledin\* or chlorprothixen\* or chlorprothixen\* or chlorprothinen\* or chlorprothixen or chlorprothixene hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen or chlorprotixene or chlothixen\* or taractan or taractan chlorprothixen\* or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten or chlorprothixen\* or chlorprothixen\* or chlorprothinen\* or chlorprothixen\* or chlorprothixen\* hydrochloride or chlorprothixenechloride or chlorprotixen\* or chlorprotixen\* or chlothixen\* or taractan or taractan chlorprothixen\* or tarasan or traquilan or troxen or truxal or truxaleta or truxaletten

#6 #4 or #5

#7 control\* or groups or grouped or allocated or comparison or compare\* or comparative or arm or arms or random\* or double-blind\* or intervention-group or treatment-group or (the near/3 group) or cohorts or cross-over or placebo

#8 (versus or vs):ti

#9 MeSH descriptor: [Controlled Before-After Studies] explode all trees

#10 MeSH descriptor: [Case-Control Studies] explode all trees

#11 MeSH descriptor: [Controlled Clinical Trial] explode all trees

#12 MeSH descriptor: [Clinical Trial] explode all trees

- #13 MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Control Groups] explode all trees
- #15 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- #16 #3 and #6 and #15 Publication Year from 2012 to 2017

UTKAST

---

#### Vedlegg 4 Ekskluderte studier

---

Nedenfor er en liste over referanser som vi hentet inn i fulltekst, men som vi oppdaget at ikke oppfylte kriteriene for inklusjon. Det er 20 ekskluderte artikler, men de kommer fra 9 studier/databaser: *Chicago Follow-Up Study*, *Northern Finland Birth Cohort 1966*, En finsk nasjonal database, en svensk nasjonal database, en dansk nasjonal database, en kinesisk kohortstudie, den danske *OPUS-studien*, *South London and Maudsley NHS Foundation Trust (SLAM) Case Register*, og en nederlandsk randomisert kontrollert studie.

<b>Publikasjon (førsteforfatter, årstall)</b>	<b>Studie/Data-base/Land</b>	<b>Eksklusjonsgrunn</b>
Cooper 2004 (30)	Chicago Follow-Up Study, USA	Ikke kontrollgruppe
Guo 2015 (31)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Bare én gruppe. Dose-respons fra register
Harrow 2014 (32)	Chicago Follow-Up Study, USA	Ikke kontrollgruppe
Harrow 2017 (33)	Chicago Follow-Up Study, USA	Ikke kontrollgruppe
Hayes 2015 (34)	South London and Maudsley NHS Foundation Trust (SLAM) Case Register	Ufullstendig beskrivelse av behandlingstid. Clozapine ble gitt i 1,4 år eller lenger. Ikke separate resultater for schizofrenispektrum lidelser.
Husa 2014 (35)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Data om bruk av antipsykotika bare for siste tre måneder
Husa 2017 (36)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Manglende data om bruk av antipsykotika (bare bruk ved oppfølgingstidspunktet og livstidsbruk)
Kiviniemi 2013 (37)	Finland whole population	Selv om det var 5 års oppfølging, opplyses det ikke om hvor lenge den enkelte pasient hadde brukt antipsykotika
Moilanen 2015 (38)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Sammenliknet de som hadde brukt med de som ikke hadde brukt antipsykotika siste år. Estimerte «cumulative lifetime dose».
Moilanen 2016 (39)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Bare én person var uten antipsykotika i hele oppfølgingsperioden
Rajkumar 2017 (40)	Denmark whole population	Vi vet ikke hvor lenge deltakerne brukte antipsykotika sammenhengende.
Ran 2015 (41)	Kina	Det foreligger ingen informasjon om type antipsykotika eller hvor lenge/ mye de brukte
Tiihonen 2006 (42)	Finland whole population	Resultatene omfatter både schizofreni og schizoaffektiv lidelse. Ikke separate resultater for schizofreni
Tiihonen 2009 (43)	Finland whole population	Vi vet ikke hvor lenge deltakerne brukte antipsykotika sammenhengende.
Tiihonen 2016 (44)	Sweden whole population	Vi vet ikke hvor lenge deltakerne brukte antipsykotika sammenhengende.
Torniainen 2015 (45)	Sweden whole population	Vi vet ikke hvor lenge deltakerne brukte antipsykotika sammenhengende.



Vejola 2014 (46)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Ikke kontrollgruppe. Bare kumulativ dose. Bare 3 pasienter var helt uten antipsykotika.
Wils 2017 (15)	OPUS Trial (Danmark)	Ikke informasjon om hvor lenge de brukte antipsykotika eller hvilke legemidler, bare om de brukte eller ikke brukte ved 10-årsoppfølgingen
Wunderink 2007 (47)	Nederland	Behandlingstid var 18 måneder. Begrenset informasjon om behandling etter at behandlingen var avsluttet og 7-års oppfølgingen
Wunderink 2013 (11)	Nederland	Behandlingstid var 18 måneder. Begrenset informasjon om behandling etter at behandlingen var avsluttet og 7-års oppfølgingen

## Vedlegg 5 vurdering av kvalitet på systematiske oversikter

Spørsmål	Adams 2013	Karson 2016	Land 2017	Leucht 2017	Matar 2013	Rattehalli 2016	Zhao 2016	Vermeulen 2017
1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart
2. Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja
3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
5. Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
6. Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja
9. Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?	Ja	Uklart	Uklart	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja
10. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	<b>HØY</b>	<b>MANGELFULL</b>	<b>MIDDELS</b>	<b>HØY</b>	<b>HØY</b>	<b>HØY</b>	<b>MIDDELS</b>	<b>HØY</b>