

# Effekten av antipsykotika ved førstegangpsykose

Prosjektplan for en systematisk oversikt

# Sammendrag

Antipsykotika brukes i behandlingen av psykose inkludert førstegangpsykose. Studier som omhandler bruk av antipsykotika, er i hovedsak utført på personer med flere tidligere psykoseepisoder og ikke unge personer med førstegangpsykose. Derfor er det ikke tilstrekkelig undersøkt om behandlingseffekten kan være annerledes for sistnevnte gruppe. Hensikten med denne systematiske oversikten er å undersøke effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak hos personer med førstegangpsykose. Videre vil denne systematiske oversikten være med på å bedre beslutningsstøtte til pasienter, behandlere og ledere om hvilket tilbud personer med førstegangpsykose bør få.

For å identifisere relevante studier vil en bibliotekar gjennomføre litteratursøk i internasjonale databaser – slik som MEDLINE, EMBASE og PsycINFO. Vi vil i prioritert rekkefølge inkludere systematiske oversikter publisert fra 2016 eller RCTer (ingen begrensinger på årstall) som undersøker effekten av antipsykotika ved førstegangpsykose sammenlignet med ikke-medikamentelle tiltak eller placebo. To forskere vil uavhengig av hverandre vurdere titler og sammendrag av de identifiserte referansene opp mot seleksjonskriteriene. Deretter vil to forskere uavhengig av hverandre vurdere alle studier i fulltekst som ansees som relevante for problemstillingen etter gjennomgang av titler og sammendrag. Vi vil deretter hente ut og analysere data fra de endelig inkluderte artiklene, vurdere deres metodiske kvalitet samt vår tillit til resultatene med egne sjekklister og verktøy. De samlede resultatene vil bli presentert og publisert i en rapport.

**Tittel:**

Effekten av antipsykotika ved førstegangpsykose

-----  
Prosjektplan for en systematisk oversikt  
-----

**Oppdragsgiver:**

Helsedirektoratet  
-----

**Bestillingsdato:**

Mai 2021

**Leveringsfrist:**

November 2021  
-----

**Lag:**

Patricia S J Jardim (lagleder)  
Tiril Borge  
Trine Bjerke Johansen  
Gyri Hval  
-----

**Fagfeller:**

Rigmor Berg avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet (FHI)  
Erik Johnsen, Klinikkoverlege, Haukeland universitetssykehus  
Professor, Universitetet i Bergen  
Solveig Klæbo Reitan, Professor, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Privat avtalespesialist i psykiatri Helse Midt-Norge, Trondheim

**Godkjent av:**

Hege Kornør, avdelingsdirektør, FHI og Kåre Birger Hagen, fagdirektør, FHI

---

# Summary

Antipsychotics is a key component in the treatment of psychosis, including first-episode psychosis. Studies investigating the effect of antipsychotics have mainly been conducted on people with multiple previous psychosis episodes and not young people with first-time psychosis. Therefore, it is possible that the treatment effect may be somewhat different for the latter group. The purpose of this systematic review is to investigate the effect of antipsychotic treatment compared to placebo or non-drug treatments on people with first-episode psychosis. This overview can provide knowledge-based information to guide patients, clinicians and leaders on best practice treatment for people with first-episode psychosis.

To identify relevant studies, a librarian will conduct a systematic literature search in international databases - such as MEDLINE, EMBASE and PsycINFO. In prioritized order, we will include systematic reviews published from 2016 or RCTs (no restrictions on publication year) that investigate the effects of antipsychotic treatment compared to non-drug treatments or placebo on people with first-episode psychosis. Two researchers will independently evaluate titles and abstracts of the identified publications against the selection criteria. Then, two researchers will independently evaluate all publications in full text considered relevant after reviewing titles and abstracts. We will extract and analyse data from the included publications, assess their methodological quality as well as our confidence in the results with suitable checklists and tools. The results will be presented and published in a report.

**Title:**

The effect of antipsychotics on first-episode psychosis

-----  
Protocol for systematic review

**Commissioner:**

Norwegian Directorate of Health

**Commissioned date:**

May 2021

**Due date:**

November 2021

**Team:**

Patricia S J Jardim (team leader)

Tiril Borge

Trine Bjerke Johansen

Gyri Hval

**Peer reviewers:**

Rigmor Berg, Department director, NIPH

Erik Johnsen, Head psychiatrist, Haukeland University Hospital Professor, University of Bergen  
Solveig Klæbo Reitan, Professor, Norwegian University of Science and Technology, psychiatric specialist, The Central Norway Regional Health Authority, Trondheim

**Approved by:**

Hege Kornør, Department Director, NIPH and Kåre Birger Hagen, Specialist Director, NIPH

---

# Oppdrag

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk i mai 2021 i oppdrag av Helsedirektoratet å utføre en systematisk kunnskapsoppsummering over forskning om effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førsteangstpsykose. Formålet med denne kunnskapsoppsummeringen er at den skal inngå i kunnskapsgrunnlaget for revideringen av legemiddelkapitlet i den nasjonale faglige retningslinjen for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser.

---

# Innledning

---

## Beskrivelse av problemet

---

Betegnelsen psykose eller psykotisk episode blir brukt som beskrivelse av en psykisk tilstand hvor det er vanskelig å skille mellom hva som er og ikke er virkelig (1). Antipsykotika brukes i behandlingen av psykose, inkludert førstegangpsykose (2). Førstegangpsykose er ikke et entydig definert begrep, og overlapper til dels med begreper som bl.a. førsteepisode schizofreni og early-onset psychosis. I denne rapporten vil vi bruke oppdragsgivers definisjon på førstegangpsykose, som er personer som har sin første psykose og som ikke tidligere har blitt behandlet med antipsykotika. Førstegangpsykose inntreffer oftest i slutten av tenårene eller tidlig voksenalder (1).

Schizofreni er den vanligste psykoselidelsen. Schizofreni er en alvorlig og ofte kronisk psykisk lidelse som rammer rundt 1 % av befolkningen globalt, med ca. 600-800 nye tilfeller årlig diagnostisert i Norge (3;4). Karakteristiske symptomer er hallusinasjoner, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser (5). Rundt 75 % av alle som får en schizofreni-diagnose vil oppleve tilbakefall, og ca. 20 % vil oppleve langvarig funksjonsnedsettelse, redusert livskvalitet og kroniske psykosesymptomer (4), samt høy grad av arbeidsledighet og lavere forventet levealder enn den generelle befolkningen (4;6).

## Hvorfor er det viktig å forske på dette

Forskning tyder på at desto tidligere behandling for personer med psykose blir iverksatt, jo bedre behandlingsutfall. Hvordan førstegangpsykose blir håndtert har tradisjonelt blitt sett på som avgjørende for den langsiktige prognosen av schizofreni (5;7). Ubehandlet psykose øker risikoen for dårligere langtidsutfall og et alvorlig sykdomsforløp. Det er derfor viktig at disse personene får nødvendig behandling (8). Videre så er studier som omhandler bruk av antipsykotika i hovedsak utført på personer med flere tidligere psykoser og ikke personer med førstegangpsykose. Derfor er det ikke tilstrekkelig undersøkt om behandlingseffekten kan være noe annerledes for sistnevnte gruppe (9).

---

## Beskrivelse av tiltaket

---

Den nasjonale faglige retningslinjen for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser anbefaler at «pasienter diagnostisert med en psykoselidelse bør tilbys å prøve ut et adekvat gjennomført behandlingsforsøk med et antipsykotisk

legemiddel» (10, s 17). Slike legemidler kan redusere positive symptomer (hallusinasjoner, vrangforestillinger, tankeforstyrrelser) samt være stemningsstabiliserende (11). Typiske bivirkninger av antipsykotika er vektøkning, forstyrrelser i bevegelsesmønsteret, munntørrehet, akatisi (legemiddelutløst uro), seksuell dysfunksjon og parkinsonisme (12;13). Det finnes mange ulike typer antipsykotika, og en skiller mellom førstegenerasjons- (typiske) og andregenerasjonsantipsykotika (atypiske). Andregenerasjonsantipsykotika benyttes ofte som førstevalg i psykosebehandling i dag da disse på gruppenivå har lavere forekomst av bivirkninger fra bevegelsessystemet/ parkinsonisme sammenlignet med førstegenerasjonsantipsykotika (14).

Langtidsbehandling med antipsykotika for personer med førstegangpsykoser er vanlig, men både langtids- og korttidseffektene for denne gruppen er uavklarte (15). Personer med førstegangpsykose er ofte yngre, har ikke mottatt behandling tidligere og kan være mer utsatt for bivirkninger av medikamentell behandling (16). Det stilles derfor spørsmål om det finnes andre og bedre behandlingsmuligheter enn med antipsykotika.

### **Eksisterende kunnskapsgrunnlag**

I 2011 publiserte Bola og kollegaer en systematisk oversikt som undersøkte virkningen av antipsykotika sammenlignet med psykososiale tiltak, miljøterapi eller placebo for personer med tidlig psykose (i hovedsak første- eller andregangspsykose) (15). Oversikten identifiserte fem små, eldre (år 1964-1995) randomiserte kontrollerte studier (RCTer). Funnene tydet på at personer med første- eller andregangspsykose behandlet med førstegenerasjonsantipsykotika i mindre grad avbrøt deltagelse i studien tidlig, men hadde større sannsynlighet for å oppleve bivirkninger. Grunnet et svakt datagrunnlag kunne ikke oversikten trekke noen konklusjoner om effekten av antipsykotika (15).

I nyere tid har det blitt gjort svært lite forskning på effekten av antipsykotika på personer med førstegangpsykose, da det har blitt ansett som uetisk å ikke gi pasientene virksom behandling (antipsykotika). En randomisert studie av Francy og kollegaer (16) har derimot vist at det er mulig å forske på denne problemstillingen innenfor etisk akseptable rammer.

---

### **Hvorfor det er viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen**

---

Oversikten til Bola og medarbeidere (15) grenser i stor grad til oppdragsgivers problemstilling og besvarer problemstillingen delvis. Vi kjenner derimot ikke til eksisterende oppsummert forskning publisert det siste tiåret som besvarer oppdragsgivers problemstilling. Helsedirektoratet skal i 2021 revidere legemiddelkapitlet i den nasjonale faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Det er derfor et behov for å utarbeide et kunnskapsgrunnlag som denne revideringen kan basere seg på.

---

## **Mål og problemstilling**

---

Hensikten med denne systematiske kunnskapsoppsummeringen er å undersøke effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose.

# Metode

Vi vil utføre en systematisk oversikt over studier som har undersøkt effekten av anti-psykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose. Den systematiske oversikten vil bli utarbeidet i overensstemmelse med FHI's metodehåndbok for kunnskapsoppsummeringer ([lenke](#)). En systematisk oversikt identifiserer, vurderer og oppsummerer den beste, tilgjengelige forskningsbaserte kunnskapen på et spesifikt tema (17). Arbeidet vil bli utført på en systematisk, eksplisitt og transparent måte, slik det blir beskrevet i dette metodekapittelet.

## Inklusjonskriterier

Avhengig av mengden relevant litteratur vil vi vurdere å inkludere forskjellige typer studiedesign i den systematiske oversikten. Vi ønsker i hovedsak å inkludere nyere systematiske oversikter med høy metodisk kvalitet. For at en oversikt skal regnes som en systematisk oversikt må den ha klare inklusjon- og eksklusjonskriterier, være basert på et systematisk søk etter litteratur i minst tre databaser, samt ha vurdert den metodiske kvaliteten i de inkluderte studiene. Finner vi ikke et tilstrekkelig antall systematiske oversikter (minst tre) vil vi inkludere randomiserte kontrollerte studier (RCT).

Vi har følgende inklusjonskriterier:

<b>Studiedesign (i prioritert rekkefølge)</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Systematiske oversikter</li><li>2. RCT</li></ol>
<b>Populasjon</b>	Personer med førstegangpsykose over 16 år med følgende diagnosekoder F20 og F22-F29 i ICD-10. Samt kodene 295.40 Schizophreniform, 295.70 Schizoaffektive, 295.90 Schizophrenia, 297.1 Delusional disorder, og 298.9 Unspecified SZ i DSM-5.  Det er ingen begrensninger med hensyn til andre psykiatriske, rusrelaterte eller somatiske tilleggsdiagnoser
<b>Intervensjon</b>	Antipsykotika: alle legemidler med virkestoffene i ACT-gruppen N05A som har markedsføringstillatelse i Norge, ekskludert Litium
<b>Sammenligning</b>	Placebo eller ikke-medikamentelle tiltak.  Eksempler på ikke-medikamentelle tiltak er: kognitiv atferdsterapi, psykoterapi, miljøterapi, fysisk aktivitet, arbeidsterapi,



	kunstterapi, musikkterapi og «Individual Placement and Support» (IPS)
<b>Utfall</b>	Hovedutfall: psykosesymptomer målt i overordnede kartleggingsverktøy slik som Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)  Sekundærutfall: tilbakefall målt slik studieforfatterne har definert det eller forverring av psykisk tilstand som krever behandling.  Sekundærutfall: funksjonsendring i sosiale relasjoner eller arbeid/utdanning
<b>Publikasjonsår</b>	1. Systematiske oversikter: publisert fra 2016 2. RCTer: ingen begrensinger i årstall
<b>Land/Kontekst</b>	Vest-Europa, Nord-Amerika, Australia og New Zealand (land med lignende legemiddelutvalg som Norge)
<b>Språk</b>	Alle språk er inkludert så lenge det fins sammendrag på engelsk eller et annet språk som beherskes av prosjektgruppen eller deres kollegaer. Dette inkluderer: norsk, svensk, dansk, tysk, fransk, spansk, portugisisk, italiensk
<b>Annet</b>	Hvis det er en blandet populasjon (f.eks. Studien inkluderer også diagnoser som ikke omfattes av diagnosekodene som definerer populasjonen) inkluderer vi studien når minst halvparten av studiedeltakerne møter inklusjonskriteriene eller resultatene rapporteres separat  Studier som har en blandet intervensjon dvs. ikke kun antipsykotika som gis, vil også bli inkludert

### Ekklusjonskriterier

Vi ekskluderer følgende typer studier og publikasjoner:

- Personer med rusinduserte eller affektive psykoser
- Studier som ikke undersøker effekt
- Studier som primært bruker andre medikamenter enn antipsykotika, slik f.eks. benzodiazepiner, i behandlingen av psykoselidelser
- Studier med kun enkeltsymptomer som ikke måles med et overordnet kartleggingsverktøy

---

### Litteratursøk

---

#### Søk i databaser

Bibliotekar Gyri Hval vil utarbeide en søkestrategi i samarbeid med laget og med innspill fra fagekspertene, og utføre søkene. Søket vil inneholde emneord, tekstord og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. En annen bibliotekar (Elisabet Hafstad) vil fagfellevurdere dette arbeidet. Søket avsluttes etter planen i juni 2021 og inkluderer søk i følgende databaser:

- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)
- PsycINFO (Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Epistemonikos

Vi vil også gå gjennom referanselistene til inkluderte studier og listen over inkluderte studier i relevante systematiske oversikter. Vi vil ikke systematisk gjennomgå databaser utenom de overnevnte.

---

## Utvelging av studier

---

To prosjektmedarbeidere (trolig Johansen, Borge og/ eller Jardim) gjør uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Studiene som vi er enige om at er relevante bestiller vi i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (trolig Johansen, Borge og/eller Jardim) gjør deretter uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skal inkluderes. Uenighet om vurderingene av tittel/sammendrag og fulltekster løser vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider. Vi vil benytte det elektroniske verktøyet EPPI-Reviewer (18) i utvelgelsesprosessen. Videre vil vi bruke hjelpemiddelet og funksjonene «priority screening» og «classifiers» i EPPI-Reviewer for å raskere identifisere relevante studier og automatisere screeningprosessen slik vi har gjort i tidligere systematiske oversikter (19) og metode vurderinger (20). «Priority screening» bruker maskinlæring til raskt å finne frem studier med høy sannsynlighet til å møte inklusjonskriteriene. «Priority screening» innebærer ingen automatiserte avgjørelser, men lager en liste av studier basert på sannsynlig relevans, slik at forskere kan starte med å vurdere de mest sannsynlige relevante publikasjonene. Vi vil bruke eksisterende «classifiers» i EPPI-Reviewer for å først identifisere systematiske oversikter og deretter randomiserte studier, hvis de systematiske oversiktene ikke møter våre inklusjonskriterier. Dette vil bli gjort for å raskt identifisere prioriterte studiedesign. Studier som maskinen ikke klassifiserer som et av de to ønskede studiedesignene og studier som maskinen anser har mindre enn 30 % sannsynlighet for å møte inklusjonskriteriene vil kun bli lest av én forsker, studier med mindre en 10 % sannsynlighet for å møte inklusjonskriteriene våre vil bli ekskludert.

---

## Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

---

Vi vurderer risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte systematiske oversiktene ved hjelp av FHIs sjekklister for systematiske oversikter (21) og for RCT ved hjelp av Cochrane risk of bias tool 2.0 på studienivå (22). To medarbeidere (trolig Johansen, Jardim og/eller Borge) gjør disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løser vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

---

## Uthenting av data

---

Én medarbeider henter ut data fra de inkluderte studiene og en annen (trolig Johansen, Jardim og/eller Borge) kontrollerer dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi henter ut følgende data fra de inkluderte studiene: publikasjonsår, studiedesign, hvilket land studiene er utført i, beskrivelser av utfall, beskrivelser av tiltaket og sammenlikning, samt resultater. For egenskaper ved deltakerne vil vi hente ut informasjon om: antall deltakere, kjønn og alder. For egenskaper ved tiltaket vil vi hente ut: type anti-psykotika, dose og hvilken setting tiltaket blir gitt (institusjon/poliklinikk/ eget hjem). Ved uenighet om datauthenting vil vi konferere med en tredje prosjektmedarbeider for å bidra til enighet.

Vi vil sammen pilotere datauthentingsskjemaet på tre studier.

---

## Analyser

---

Vi sorterer studiene og resultatene iht. utfall. Vi sammenstiller resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der det er mulig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenlikning og utfall. Er studiene ikke tilstrekkelig homogene til å utføre en metaanalyse vil vi narrativt oppsummere resultatene, samt visuelt fremstille studiene i balansediagram.

### Effektestimater

For dikotome utfall, som klinisk relevant endring i PANNS, beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall målt med like målemetoder, som antall reinnleggelser beregner vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder, som ulike versjoner av instrumenter som måler psykosesyntomer, beregner vi standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) med 95 % KI. SMD tilsvare Hedges  $g$ , som ofte tolkes på følgende måte: liten effektstørrelse=0,2, medium effektstørrelse=0,5 og stor effektstørrelse=0,8. Ettersom vi ikke forventer at populasjoner, intervensjoner og utfall er identiske i de inkluderte studiene bruker vi random effekt-modellen i analysene. Random effekt-modellen tar utgangspunkt i at studiene har utvalg fra populasjoner som er ulike. Vi antar med andre ord at det ikke finnes én sann effekt, men at studiene hver for seg kan vise litt ulik effekt, og at vi finner en gjennomsnittlig effekt. Som regel gir dette noe bredere konfidensintervaller sammenlignet med fixed effekt-modellen. Hvis studiene oppgir både justerte og ujusterte effektestimater, bruker vi de justerte estimatene.

Der det er mulig beregner vi også RR, MD og SMD med 95 % KI for studier der forskerne ikke har oppgitt disse selv. For å vurdere statistisk heterogenitet vil vi beregne  $I^2$  og vurdere  $\text{Chi}^2$  p-verdi, samt vurdere likheter i populasjon, intervensjon og sammenlikning mellom studiene. I de tilfeller heterogenitet blir identifisert vil vi prøve å identifisere årsaken til dette. Alle analyser og beregninger blir utført i programvaren Review Manager (23).

Vi beregner effektestimater for relevante utfall rapportert i de inkluderte studiene, selv om det ikke er mulig å gjøre metaanalyser.

---

## Vurdering av tillit til resultatene

---

Med vurdering av tillit til resultatene, mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen bruker vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (24) og det digitale verktøyet GRADEpro (25). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi bruker studiedesign som utgangspunkt og vurderer så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter (risk of bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direkthet (directness) og formidlingsskjevhet (publication bias). Når man inkluderer observasjonsstudier, er det også mulig å vurdere oppgradering av dokumentasjonen. Det gjøres ved å vurdere følgende tre kriterier: sterke eller veldig sterke assosiasjoner/sammenhenger mellom tiltak og utfall (det vil si at den beregnede effekten er så stor at det er usannsynlig at den skyldes tilfeldigheter), store eller veldig store dose-responseeffekter, der alle sannsynlige forvekslingsfaktorer (confounders) ville ha bidratt til å redusere effektestimater.

Vi vil vurdere tilliten til resultatene for både primær- og sekundærutfallene.

To medarbeidere (trolig Johansen, Jardim og/eller Borge) vurderer tilliten til resultatene sammen. Uenighet om vurderingene løses de ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (26) og [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org).

---

## Andre vurderinger

---

Problemstillingen angår effekt av antipsykotika ved førstegangpsykose sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak. Siden det ikke er en del av oppdraget og følgelig heller ikke problemstillingen, vurderer vi ikke etiske eller økonomiske konsekvenser ved tiltaket. Vi vurderer heller ikke aspekter som aksept, likeverd, organisatoriske følger eller andre konsekvenser ved tiltaket. I en fremtidig beslutningsprosess vil det være viktig å vurdere slike aspekter og konsekvenser ved tiltaket samlet.

---

## Leveranser og publisering

---

### Hovedleveranse

Hovedleveransen fra dette arbeidet vil være en systematisk oversikt i rapportform. Rapporten er først og fremst beregnet for å inngå i kunnskapsgrunnlaget for revideringen av legemiddelkapitlet i den nasjonale faglige retningslinjen for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser, men skal også kunne leses av et bredt publikum. Rapporten skal skrives i et klart språk på norsk, samt være lettlest, oversiktlig og poengtert. Vi vil publisere rapporten på [www.fhi.no](http://www.fhi.no) to uker etter oversendelse til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportenes innhold som en eller flere artikler i vitenskapelige tidsskrifter.

### Delleveranser

Som delleveranser vil vi sende oppdragsgiver resultatet av hvert trinn i oppsummeringsprosessen som skissert i tidsplanen nedenfor.

Godkjent prosjektplan blir lagt ut på [www.fhi.no](http://www.fhi.no) sammen med en kort nettomtale av prosjektet.

---

## Fagfellevurdering av prosjektplan og rapport

---

To eksterne fagfeller, Erik Johnsen og Solveig Merete Klæbo Reitan, og én intern fagfelle ved Folkehelseinstituttet, Rigmor Berg, har fagfellevurdert prosjektplanen.

Prosjektplan og rapport skal klareres av kontaktpunkt i ledelsen før de fagfellevurderes av de to eksterne og den interne fagfellen og før godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak.

---

## Tidsplan

---

**Startdato:** 09.06.2021 (dato for endelig avklaring av problemstilling og inklusjonskriterier)  
**Leveringsfrist:** 09.11.2021 (avtalt dato for oversendelse til oppdragsgiver)

<i>Trinn/delleveranse</i>	<i>Fra dato</i>	<i>Til dato</i>
<i>Utvikling av prosjektplan</i>	01.06.2021	11.06.2021
<i>Litteratursøk</i>	14.06.2021	23.06.2021
<i>Utvelging av studier</i>	25.06.2021	16.08.2021 (ferie- avvikling i juli)
<i>Vurdering av risiko for skjevheter</i>	16.08.2021	20.08.2021
<i>Uthenting av data</i>	23.08.2021	06.09.2021
<i>Analyser</i>	07.09.2021	17.09.2021
<i>Vurdering av tillit til resultatene</i>	20.09.2021	24.09.2021
<i>Rapportutkast</i>	27.09.2021	14.10.2021
<i>Fagfellevurdering</i>	15.10.2021	29.10.2021
<i>Godkjenning</i>	05.11.2021	09.11.2021
<i>Oversendelse oppdragsgiver</i>	09.11.2021	09.11.2021
<i>Publisering</i>	23.11.2021	23.11.2021

### Tiltak ved ev. forsinkelse

Hvis det oppstår forhold som utgjør en risiko for at leveringsfristen ikke kan overholdes, som f.eks. uforutsett langtidsfravær blant prosjektmedarbeiderne, et større antall søketreff (8000 referanser) eller inkluderte studier (>10) enn rammene for prosjektet tillater å håndtere, eller andre forhold, vil ett eller flere av følgende tiltak være aktuelle:

- Økt bemanning innenfor den avtalte rammen av månedsverk
- Erstatte prosjektmedarbeidere ved fravær/sykdom
- Ytterligere avgrensninger i inklusjonskriterier (etter avtale med oppdragsgiver)
- Forlengelse av leveringsfristen (etter avtale med oppdragsgiver)

---

### Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

---

Smedslund G, Siqveland J, Kirkehei I, Steiro AK. 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.

Dahm KT, Holte, HH, Dalsbø TK, Straumann GH, Reinart LM. Effekt av fysisk aktivitet uten bruk av antipsykotika sammenlignet med fysisk aktivitet og antipsykotika for pasienter med aktiv psykose: en systematisk oversikt [Effect of physical activity without use of antipsychotics compared to physical activity and antipsychotics for patient with active psychosis: a systematic review] Rapport –2017. Oslo: Folkehelseinstituttet,

2017.

Jardim PSJ, Borge TC, Dahm KT, Müller AE, Hval G. Effekt av antipsykotika ved behandling uten pasientens samtykke sammenlignet med frivillig behandling: en systematisk oversikt. [The effect of involuntary treatment with antipsychotic medication: a systematic review] – 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Pike E, Leiknes KA, Wisløff T, Ringerike T, Gjertsen MK. Effekt og sikkerhet av første- og annengenerasjons antipsykotika ved schizofreni hos voksne. En oversikt over systematiske oversikter. Rapport nr 08-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

Holte HH, Austvoll-Dahlgren A, Straumann GH: Psykososial behandling med eller uten bruk av antipsykotika for pasienter med aktiv psykose, en systematisk oversikt. Psychosocial treatment with or without antipsychotics for patients with active psychosis, a systematic review. Rapport –2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.

Dalsbø TK, Dahm KT, Reinar LM. Hva er effekten av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni? Notat fra Kunnskapssenteret mai-2015. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2015.

Berg RC, Smedslund G. Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på mental helse hos mennesker med schizofreni. Rapport fra Kunnskapssenteret, notat - 2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

---

## Referanser

1. Bromley S, Choi M, Faruqui S, Czuchta D, Centre for Addiction Mental Health. First episode psychosis : An information guide Toronto Ontario: CAMH; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.camh.ca/-/media/files/guides-and-publications/first-episode-psychosis-guide-en.pdf>
2. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological Treatments for First-Episode Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2005;31(3):705-22.
3. Folkehelseinstituttet. Informasjon om bipolar lidelse, schizofreni og personlighetsforstyrrelser [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/fp/psykiskhelse/psykiskelidelser/om-bipolar-lidelseschizofreni-og-personlighetsforstyrrelser/>
4. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. The Lancet 2016;388(10039):86-97.
5. Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. BMJ Open 2017;7(1):e013881.
6. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess Early Mortality in Schizophrenia. Annual Review of Clinical Psychology 2014;10(1):425-48.
7. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. World Psychiatry 2017;16(3):251-65.
8. Morrison AP, Pyle M, Maughan D, Johns L, Freeman D, Broome MR, et al. Antipsychotic medication versus psychological intervention versus a combination of both in adolescents with first-episode psychosis (MAPS): a multicentre, three-arm, randomised controlled pilot and feasibility study. The Lancet Psychiatry 2020;7(9):788-800.
9. Byrne RE, Reeve S, Bird JC, Jones W, Shiers D, Morrison AP, et al. Clinicians' views of treatment types for first episode psychosis delivered in a randomised controlled trial (MAPS). EclinicalMedicine 2020;24:100421.
10. Jardim PSJ, Borge TC, Dahm KT, Müller AE, Hval G. Effekt av antipsykotika ved behandling uten pasientens samtykke sammenlignet med frivillig behandling: en systematisk oversikt. [The effect of involuntary treatment with antipsychotic medication: a systematic review]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/effekt-av-antipsykotika-ved-behandling-uten-pasientens-samtykke-sammenlignet-med-frivillig-behandling-v2-rapport-2021.pdf>
11. Norsk legemiddelhåndbok. L5.2 Antipsykotika. 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L5.2/Antipsykotika>
12. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA) 2018;17(3):341-56.
13. 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.



14. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Oslo: Helsedirektoratet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/psykoselidelser>
15. Bola J, Kao D, Soydan H. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2011;2011(6):Cd006374.
16. Francey SM, O'Donoghue B, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Yuen HP, et al. Psychosocial Intervention With or Without Antipsychotic Medication for First-Episode Psychosis: A Randomized Noninferiority Clinical Trial. Schizophrenia Bulletin Open 2020;1(1).
17. Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. Annals of the New York Academy of Sciences 1993;703(1):125-34.
18. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4.0: software for research synthesis. 2010.
19. Hestevik CH, Müller AE, Forsetlund SL. Behandlingstiltak for personer som utøver seksuell vold i nære relasjoner: en systematisk oversikt [Treatment for perpetrators of sexual violence in close relationships: a systematic review]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/behandlingsstiltak-for-personer-som-utover-seksuell-vold-i-naere-relasjoner-rapport-2021.pdf>
20. EUnetHTA. COVID-19 treatments: Rolling collaborative reviews: European Network for Health Technology Assessment [lest 08.06.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.eunetha.eu/covid-19-treatment/>
21. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. 4. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj 2019;366:l4898.
23. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.3 utg. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
24. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology 2011;64(4):401-6.
25. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University: Evidence Prime Inc.; 2020.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. Journal of Clinical Epidemiology 2011;64(4):380-2.