

RAPPORT

2018

SYSTEMATISK OVERSIKT

Langtidsbehandling med  
antipsykotika hos  
personer med  
schizofrenispektrumlidelser

<b>Utgitt av</b>	Folkehelseinstituttet Område for helsetjenester
<b>Tittel</b>	Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt
<b>English title</b>	Long-term antipsychotic treatment of persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review
<b>Ansvarlig</b>	Camilla Stoltenberg, direktør <i>Folkehelseinstituttet</i>
<b>Forfattere</b>	Geir Smedslund, prosjektleder, <i>seniorforsker, Folkehelseinstituttet</i> Johan Siqveland, <i>seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet</i> Ingvild Kirkehei, <i>forskningsbibliotekar, Folkehelseinstituttet</i> Asbjørn Kulseng Steiro, <i>forsker, Folkehelseinstituttet</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8082-948-1
<b>Publikasjonstype</b>	Systematisk oversikt
<b>Antall sider</b>	45 (83 inklusiv vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Vestre Viken helseforetak
<b>Emneord(MeSH)</b>	Antipsychotic Agents; Schizophrenia; Physiological Effects of Drugs; Long Term Adverse Effects
<b>Sitering</b>	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.

---

# 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>13</b>
Inklusjonskriterier	13
Litteratursøking	15
Artikkelutvelging	15
Vurdering av kvalitet på systematiske oversikter	16
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier	16
Dataekstraksjon og analyse	16
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	16
Endringer fra prosjektplanen	17
<b>RESULTATER</b>	<b>19</b>
Beskrivelse av inkluderte studier	21
Beskrivelse av ekskluderte artikler	25
Risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier	25
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	26
Virkninger av antipsykotika	27
Utfall som vi ikke fant resultater om	34
<b>DISKUSJON</b>	<b>35</b>
Styrker og svakheter	35
Overensstemmelse med andre oversikter	36
Resultatenes betydning for praksis	36
Behov for videre forskning	37
<b>KONKLUSJON</b>	<b>38</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>39</b>

<b>VEDLEGG</b>	<b>45</b>
Vedlegg 1. Prosjektplan	45
Vedlegg 2. Ordlister og forkortelser	55
Vedlegg 3. Søkestrategi	59
Vedlegg 4. Ekskluderte artikler om systematiske oversikter (n=18)	75
Vedlegg 5. Ekskluderte artikler om primærstudier (n=45)	76
Vedlegg 6. vurdering av kvalitet på 9 systematiske oversikter	79
Vedlegg 7. Modifisert sjekkliste for risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier	80
Vedlegg 8. Utrekninger av absolutt risiko	81

# 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 to år reduserer risikoen for nye psykotiske episoder.

Vi har lett etter dokumentasjon om effekter og bivirkninger av å bruke antipsykotika i to år eller lengre. Vi søkte etter systematiske oversikter av høy kvalitet men fant ingen som inkluderte relevante primærstudier om langtidseffekt. Vi søkte deretter etter primærstudier, og inkluderte åtte studier av tre pasientutvalg fra Finland, Sverige og USA. Spørsmålet om virkninger og bivirkninger av langtidsbehandling (lenger enn to år) med antipsykotika er vanskelig å besvare, selv med de beste forskningsmetoder.

Vi har svært lav tillit til dokumentasjonen. Mortaliteten hos pasienter som har brukt antipsykotika var lavere enn hos pasienter som ikke hadde brukt antipsykotika. Pasienter uten antipsykotika ble funnet å ha bedre arbeidsmessig fungering enn pasienter som hadde brukt antipsykotika. Pasienter uten antipsykotika hadde også sjeldnere positive og negative symptomer. Risiko for rehospitalisering varierte ut fra legemiddel, og tallene var usikre. Vi kan ikke fastslå om det er en årsakssammenheng for noen av funnene. Resultater på viktige utfall som parkinsonisme og metabolske forstyrrelser mangler i de inkluderte studiene.

## Tittel:

Langtidsbehandling med antipsykotika hos personer med schizofrenispektrumlidelser: en systematisk oversikt

## Publikasjonstype:

### Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

## 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 og søk etter enkeltstudier november 2017

## Eksterne fagfeller:

Jan Ivar Røssberg, overlege ved Oslo Universitetssykehus og professor II ved Universitetet i Oslo,  
Jørgen G. Bramness, seniorforsker ved Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse, Sykehuset Innlandet, Hamar og professor II ved UiT, Norges arktiske universitet, Tromsø  
Svein Friis, Professor emeritus, Universitetet i Oslo

---

# 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 randomiserte kontrollerte studier med oppfølgingstid opp til to år viser at behandlingen demper positive psykotiske symptomer, reduserer risikoen for tilbakefall, øker livskvalitet og gir færre re-innleggelses i opptil to år. Den nåværende nasjonale retningslinjen åpner opp for vedlikeholdsbehandling utover to år, men langt mindre forskning har undersøkt effekten av behandling med antipsykotika over lengre tid enn to år.

## Formål

Utarbeide en systematisk oversikt for å besvare følgende spørsmål: Hva er effekter og bivirkninger av å bruke antipsykotika i to år eller lengre hos pasienter med schizofreni-spektrumlidelser?

## Metode

Vi har søkt i ni elektroniske databaser etter systematiske oversikter om effekter av bruk av antipsykotika i to år eller lenger hos personer med diagnosene F20 og F22-F29 i ICD-10 og kodene 295.40 Schizophreniform, 295.70 Schizoaffektive, 295.90 Schizofrenia, 297.1 Delusional disorder, og 298.9 Unspecified SZ i DSM-5, kalt schizofreni spektrumdiagnoser. Vi har også søkt etter primærstudier for å fange opp studier som ikke var inkludert i systematiske oversikter. Til slutt har vi gjennomgått litteratur som vi har fått av fagfellene. De inkluderte studiene er kvalitetsvurdert med sjekkliste og vi vurderer vår tillit til resultatene ved hjelp av GRADE.

## Resultat

Søket etter systematiske oversikter gav 3987 treff, men vi inkluderte ingen. Et nytt søk etter primærstudier gav 12640 treff, og vi inkluderte åtte studier på tre pasientutvalg. Studiene var beskrevet i én doktoravhandling og syv artikler. Studiene var fra Finland, Sverige og USA.

I studiene fra finske og svenske registre var mortaliteten hos pasienter som hadde brukt antipsykotika i mer enn to år lavere enn hos pasienter som ikke hadde brukt antipsykotika, men de absolutte forskjellene var små og vi kan ikke fastslå om det er en årsakssammenheng. I en studie fra USA ble pasienter uten antipsykotika funnet å ha bedre arbeidsmessig fungering enn pasienter som hadde brukt antipsykotika i mer enn

to år. Pasienter uten antipsykotika hadde i denne studien sjeldnere positive og negative symptomer. Risiko for rehospitalisering varierte ut fra legemiddel, og tallene var usikre. Heller ikke her kan vi fastslå om det er en årsakssammenheng. Resultater på viktige utfall som parkinsonisme og metabolske forstyrrelser mangler i de inkluderte studiene.

## **Diskusjon**

Det er ikke gjort randomiserte kontrollerte studier hvor den reelle behandlingstiden overstiger to år. Registerstudier fra Finland og Sverige gir imidlertid mulighet for å koble informasjon om diagnoser med uthenting av resepter og kan potensielt gi verdifull støtte til kliniske retningslinjer. Men studiene som er gjort gir svak støtte til en årsakssammenheng mellom langtidsbruk av antipsykotika og mortalitet. Den lille studien fra USA kan heller ikke fastslå årsaksforhold mellom arbeidsfungering og langtidsbruk av antipsykotika.

## **Konklusjon**

Spørsmålet om virkninger og bivirkninger av langtidsbehandling (lenger enn to år) med antipsykotika er vanskelig å besvare, selv med de beste forskningsmetoder. Derfor har vi svært lav tillit til dokumentasjonen. Studier av legemiddelbruk og mortalitet fra nasjonale registre i Finland og Sverige fant at pasienter som hadde brukt antipsykotika over lang tid hadde lavere mortalitet enn pasienter som ikke hadde brukt antipsykotika, men det er vanskelig å fastslå en årsakssammenheng. En studie fra Chicago fant at pasienter som ikke hadde brukt antipsykotika over en periode på 20 år hadde større sannsynlighet for å være i jobb og hadde bedre arbeidsmessig fungering enn pasienter som hadde brukt antipsykotika sammenhengende i denne perioden. Studien er imidlertid liten og hadde stort frafall. Også her er det vanskelig å fastslå en årsakssammenheng.

# 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 two years. We have investigated the effects and adverse effects of using antipsychotics for two years or longer. 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, and included eight studies on three patient samples from Finland, Sweden and the USA. The question about effects and adverse effects of long-term treatment (longer than two years) with antipsychotics is difficult to answer, even with the best research methods. We, therefore, have very low confidence in the documentation. The mortality among patients who had used antipsychotics was lower than among patients who had not used antipsychotics. Patients without antipsychotics had better work functioning than patients who had used antipsychotics. Patients without antipsychotics also had less positive and negative symptoms. Risk of rehospitalisation varied according to type of drug, and the numbers were uncertain. We cannot determine whether there is a causal relation for any of the findings. Results about important outcomes such as parkinsonism and metabolic disorders are missing in the included studies.

**Title:**

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

**Type of publication:**

Systematic review

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

**Doesn't answer everything:**

No health economic assessment  
No recommendations

**Publisher:**

Norwegian Institute of Public Health

**Updated:**

Search for systematic reviews:  
June 2017. Search for primary studies:  
November 2017

**Peer review:**

Jan Ivar Røssberg, senior consultant at Oslo University Hospital and professor II at the University of Oslo

Jørgen G. Bramness, senior researcher at Norwegian National Advisory Unit on Concurrent Substance Abuse and Mental Health Disorders and professor II at UiT, The Arctic University of Norway, Tromsø

Svein Friis, Professor emeritus at the University of Oslo



---

# 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 randomized controlled trials following patients up to two years have shown that the treatment dampens positive psychotic symptoms, reduces risk for relapse, increases quality of life and gives fewer readmissions. The current national Norwegian guideline opens up for maintenance treatment beyond two years. There is far less research that has investigated the effect of treatment for longer than two years.

## Objective

To summarize the effects and adverse effects of 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 effects of use of antipsychotics for two years or longer in people with diagnoses F20 and F22-F29 in ICD-10, and codes 295.40 Schizophreniform, 295.70 Schizoaffective, 295.90 Schizophrenia, 297.1 Delusional disorder, and 298.9 Unspecified SZ in DSM-5, called schizophrenia spectrum diagnoses. We have also searched for primary studies to obtain studies that were not included in systematic reviews. Finally, we have appraised articles that we received from peer reviewers. The included studies are quality rated using a checklist, and we assess our confidence in the results with GRADE.

## Results

The search for systematic reviews gave 3987 hits, but we did not include any. A new search for primary studies gave 12640 hits and we included eight studies from three patient samples. The studies were described in one doctoral dissertation and seven journal articles. The studies were from Finland, Sweden and the United States. In the studies from Finnish and Swedish registries, mortality in patients who had used antipsychotics was lower than in patients who had not used antipsychotics, but the absolute differences were small and we cannot determine if there is a causal link. In a US study, patients without antipsychotics were found to have better working performance

than patients who had used antipsychotics for more than two years. Patients without antipsychotics had less positive and negative symptoms in this study. The risk of re-hospitalization varied among drugs, and the numbers were uncertain. Again we cannot determine if there is a causal link. Results of important outcomes such as parkinsonism and metabolic disturbances are missing in the included studies.

## **Discussion**

No randomized controlled trials have been performed where the actual treatment time exceeded two years. However, register studies from Finland and Sweden that provide the ability to link information about diagnosis with the collection of prescriptions may potentially provide valuable support for clinical treatment guidelines. But the studies that have been performed provide weak support for a causal relation between use of antipsychotics and mortality. Neither can the small study from the USA determine a causal relation between work functioning and long-term use of antipsychotics.

## **Conclusion**

The question about effects and adverse effects of long-term treatment (longer than two years) with antipsychotics is difficult to answer, even with the best research methods. We, therefore, have very low confidence in the documentation. Drug and mortality studies from national registries in Finland and Sweden found that patients who have used anti-psychotic drugs for a long time have lower mortality than patients who have not used anti-psychotics, but it is difficult to establish a causal relationship. A study from Chicago found that patients who had not used antipsychotics over a period of 20 years were more likely to working and had better work performance than patients who had used antipsychotics continuously during this period. However, the study is small and had a large dropout rate. Here too, it is difficult to establish a causal link.

---

# 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 G. Bramness*, Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse, Sykehuset Innlandet, Hamar og UiT, Norges arktiske universitet, Tromsø 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 fagfellevurdering av søkene.

## **Interessekonflikter**

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

Kåre Birger Hagen  
*Fagdirektør*

Kjetil Gundro Brurberg  
*avdelingsdirektør*

Geir Smedslund  
*prosjektleder*

---

# Innledning

## Bakgrunn

Antipsykotika er en gruppe medikamenter som ble introdusert på markedet fra 1950-tallet og som benyttes i behandlingen av schizofreni og andre psykoselidelser der realitetsbrist i form av vrangforestillinger og hallusinasjoner er typiske symptomer (1;2). Symptomene debuterer gjerne i ungdomstiden eller tidlig voksen alder (2), og i en oversiktsartikkel av McGrath ble livstidsprevalensen av schizofreni i befolkningen beregnet til ca. 5,5 per tusen (standardavvik: 4,5) (3). Årsakene til psykotiske symptomer er i stor grad ukjente, men man antar at psykose har sammenheng med hjernens transmittorsystem (4). Antipsykotika har som virkningsmekanisme at de blant annet blokkerer dopaminreseptorer i hjernen (spesielt D-2 reseptorene), og antipsykotiske medikamenter demper på kort sikt psykosesyntomer.

Selv om det (med noen unntak) 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 (5;6). Alle medikamentene som brukes i dag har mange og til dels alvorlige bivirkninger (7). Kritikere av antipsykotika legger blant annet vekt på at første generasjon antipsykotika hadde (riktignok sjeldne) nevrologiske bivirkninger som ufrivillige bevegelser (tardive dyskinesier). Andre generasjon antipsykotika har færre av disse bivirkningene, men til gjengjeld andre bivirkninger, slik som vektøkning (8).

Selv etter 60 år med bruk av antipsykotika er det fortsatt, så vidt vi vet, ikke gjort en eneste placebokontrollert randomisert studie av effekten av antipsykotika blant personer som nylig har utviklet schizofreni (9). Dette skyldes blant annet at korttidsbruk med antipsykotika 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.

**Avgrensning og problemstilling:** Vi er bedt om å utarbeide en systematisk oversikt om effekt og bivirkninger ved langtidsbehandling med antipsykotika. I den nasjonale faglige retningslinjen: «Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser (10) står det (side 19): «*Pasienter som er til førstegangsbehandling for en psykose, og som oppfyller diagnosekriteriene for schizofreni, bør tilbys vedlikeholdsbehandling i to år... Pasienter med tilbakefall bør tilbys langvarig vedlikeholdsbehandling (inntil fem år)*». Retningslinjen setter altså et skille ved to år, og vi valgte derfor å gjøre samme avgrensning i vår rapport. Men vi har ingen øvre grense og søkte også etter studier som har undersøkt behandlingstider på over fem år.

Vi har forsøkt å besvare følgende spørsmål: Hva er effekter og bivirkninger av behandling med antipsykotika som brukes i Norge i dag samlet i minst to år hos personer med schizofreni spektrum diagnoser sammenliknet med å ikke bruke antipsykotika i samme periode? 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.

---

# Metode

Vi har brukt Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (11). Vi planla derfor å bruke Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å vurdere hvor stor tillit vi har til effektestimaterne (12). 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

---

Fordi vi bare skulle inkludere studier hvor behandlingstiden måtte være to år eller lengre, forventet vi ikke å finne mange randomiserte kontrollerte studier (RCT'er). Antipsykotika er også så allment akseptert at det er vanskelig å ikke gi en gruppe antipsykotika. Vi bestemte oss derfor for å inkludere ikke bare RCT'er, men også observasjonelle design, og først og fremst prospektive kohortstudier. Kohortstudiene måtte ha en gruppe med schizofreni som hadde fått antipsykotika og en sammenligningsgruppe som også hadde schizofreni og som ikke fikk antipsykotika. Hvis vi fant en gruppe med friske kontroller, skulle vi bare inkludere gruppen med schizofreni og subgrupper innenfor denne gruppen som enten fikk eller ikke fikk antipsykotika. Vi ville i utgangspunktet søke etter oppdaterte systematiske oversikter av høy kvalitet og lage en oversikt over systematiske oversikter, men dersom vi ikke fant slike, ville vi søke etter primærstudier og lage vår egen systematiske oversikt. For å bli karakterisert som oppdatert måtte en systematisk oversikt være publisert i løpet av de siste fem årene før prosjektplanen vår ble publisert.

**Studiedesign** Systematiske oversikter av høy kvalitet<sup>1</sup> publisert 2012 eller senere som inkluderte studier med 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

---

<sup>1</sup> Sjekklisten er i Vedlegg 6. 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.

oversikter som oppfylte inklusjonskriteriene, skulle vi vurdere å lage vår egen systematiske oversikt og inkludere primærstudier med de studiedesignene som er nevnt ovenfor.

**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.

**Tiltak:** Antipsykotika som brukes i Norge i 2017 i en periode på 2 år eller lengre gitt som tabletter eller injeksjoner (depot). Vi inkluderte 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)
- Zuklopentiksøl (Cisordinol)

Lavdose

- Flufenazin (Lyogen, Siqualone)
- Flupentiksøl (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)

<b>Sammenlikning:</b>	Ingen antipsykotika/ psykososiale tiltak
<b>Utfall:</b>	<b>Primære:</b> Symptomer (selvrapporterte, klinikervurderte, påørendevurderte), metabolske forstyrrelser, Parkinsonisme, akatisi, dystoni, tardiv dyskinesi, nøyttropeni/agranulocytose, eventuelt andre bivirkninger rapportert i studiene, død, suicidalitet. <b>Sekundære:</b> hjernevolum, remisjon, frafall fra behandling, bruk av helsetjenester (for eksempel antall døgn innlagt), deltakelse i arbeidslivet, kognitiv fungering, livskvalitet
<b>Språk:</b>	Vi hadde ingen restriksjoner på språk
<b>Eksklusjon:</b>	<b>Design:</b> Tverrsnittsstudier, kvalitative studier. Vi ekskluderte studier hvor det bare sto «long-term» i fulltekst og hvor vi ikke fant den nøyaktige lengden på behandlingen gjennom forfatterne eller på andre måter. Vi ekskluderte konferanseabstract. <b>Populasjon:</b> 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 fra og med 2012.

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. En annen bibliotekar (IH) fagfellevurderte søkestrategien. Fullstendige søkestrategier finnes i Vedlegg 3. Vi gikk også gjennom referanselistene fra relevante systematiske oversikter.

---

## Artikkelutvelging

---

Vi brukte programmet Rayyan (13) til tittel og abstractscreening. 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 sjekkliste for systematiske oversikter publisert i håndboken «Slik oppsummerer vi forskning» (11). Se Vedlegg 6.

---

## Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i enkeltstudier

---

To personer (GS og AS) har, uavhengig av hverandre, vurdert inkluderte primærstudier ved hjelp av en modifisert sjekkliste for kohortstudier publisert i håndboken: Slik oppsummerer vi forskning (11). Sjekklisten inneholder 10 spørsmål. Vi har i tillegg lagt til et punkt om hvorvidt forfatterne hadde oppgitt økonomisk støtte fra legemiddelindustrien (Vedlegg 7). Svaralternativene i den opprinnelige sjekklisten var «ja/uklart/nei». Vi har valgt å ikke bare legge vekt på hva som har vært gjort i en studie, men om det kan ha medført risiko for systematiske skjevheter. Derfor har vi svaralternativene «høy risiko/uklar risiko/lav risiko». Vi har valgt å vurdere en studie som uklar risiko dersom minst en av forfatterne oppgir å ha «conflicts of interest» med ett eller flere legemiddelfirmaer. Dersom en studie hadde vært gjennomført av et legemiddelfirma ville vi ha vurdert å skåre høy risiko. På spørsmålet om konfundere er tatt hensyn til, har vi lagt spesiell vekt på om det er kontrollert for sykdommens alvorlighet. Dersom dette ikke er gjort, har vi vurdert at studien har høy risiko for systematisk skjevhet på dette punktet.

---

## Dataekstraksjon og analyse

---

To personer (GS og JS) har hentet ut data fra inkluderte studier. For egenskaper ved deltakere hentet vi ut data om: antall deltakere, alder, kjønn, diagnose, sykdommens alvorlighet og varighet, og land deltakerne kom fra. For egenskaper ved tiltaket registrerte vi: beskrivelse av tiltaket hver gruppe fikk (varighet og dose) og type tiltak. For kontinuerlige data rapporterte vi standardisert gjennomsnittlig forskjell (standardized mean difference) som effektstørrelse. For dikotome utfall rapporterte vi relativ risiko (risk ratio), men der hvor forfatterne har presentert andre mål (odds ratio, hazard ratio) har vi presentert disse. For alle effektstørrelser har vi presentert 95 prosent konfidensintervaller rundt effektestimaten. Dersom det var flere studier med samme eksponering og utfallsvariabler, vurderte vi å gjøre metaanalyser.

---

## Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

---

For å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen har vi brukt *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). GRADE er et system for å vurdere hvor stor tillit vi har til effektestimaten (14). Denne tilliten har fire kategorier: høy, middels, lav, og svært lav kvalitet. Man vurderer én og én 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 effektestimaten ligger nær den sanne effekten.
Middels kvalitet ⊕⊕⊕⊖	Vi har middels tillit til effektestimaten: 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 effektestimaten: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimaten.
Svært lav kvalitet ⊕⊖⊖⊖	Vi har svært liten tillit til at effektestimaten 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». At resultatene av studiene ikke kan relateres til vår problemstilling på grunn av at pasientene, legemidlene (type, dose, etc.) eller utfallsvariablene er ulike eller at studiene ikke direkte har sammenliknet våre sammenlikningsgrupper med hverandre
4. Manglende presisjon i estimatene (ikke presise nok til å trekke en entydig konklusjon)
5. 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:

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

---

## Endringer fra prosjektplanen

---

Et tidligere utkast til denne rapporten inkluderte ingen studier. De tre eksterne fagfellene var enige om at en tom rapport ville være lite nyttig for fagfeltet. Derfor gjorde vi noen endringer i inklusjonskriteriene slik at noen av studiene som ble funnet i det systematiske litteratursøket ble inkludert.

I søket etter primærstudier søkte vi bare etter kontrollerte studier, men for å kunne inkludere studier måtte vi justere noen av inklusjonskriteriene sammenlignet med dem som er oppgitt i prosjektplanen:

- Vi hadde opprinnelig et krav om at det måtte være rapportert *sammenhengende* bruk av antipsykotika i to år eller lengre i løpet av oppfølgingsperioden. I de reviderte kriteriene står det at *samlet* bruk av antipsykotika i oppfølgingsperioden måtte være minst to år. Vi åpnet derfor for å inkludere studier som hadde beregnet livstids kumulativ eksponering

- Vi har fjernet placebo under punktet «sammenlikning», da det er lite realistisk at en gruppe pasienter skulle ha fått placebo i lengre enn to år
- Vi fjernet «nedtrappet» i sammenlikning fordi nedtrapping alltid skjer etter den første akutte fasen
- Vi bestemte oss også for å ekskludere konferanseabstract, fordi disse vanligvis mangler mye viktig informasjon. Men dersom en primærstudie eller systematisk oversikt ellers oppfyller inklusjonskriteriene har vi lagt dem til på listen over ekskluderte (Vedlegg 4 og 5)
- I sjekklisten for risiko for systematiske skjevheter har vi lagt til et punkt om støtte fra legemiddelindustrien. En Cochraneoversikt (15) konkluderte med at studier sponset av legemiddelfirmaer har resultater som favoriserer deres egne produkter. Dersom én eller flere av forfatterne av en studie hadde mottatt penger fra industrien, skåret vi dette punktet som uklar risiko. Dersom hele studien var gjennomført av industrien skulle vi skåre «høy risiko».

---

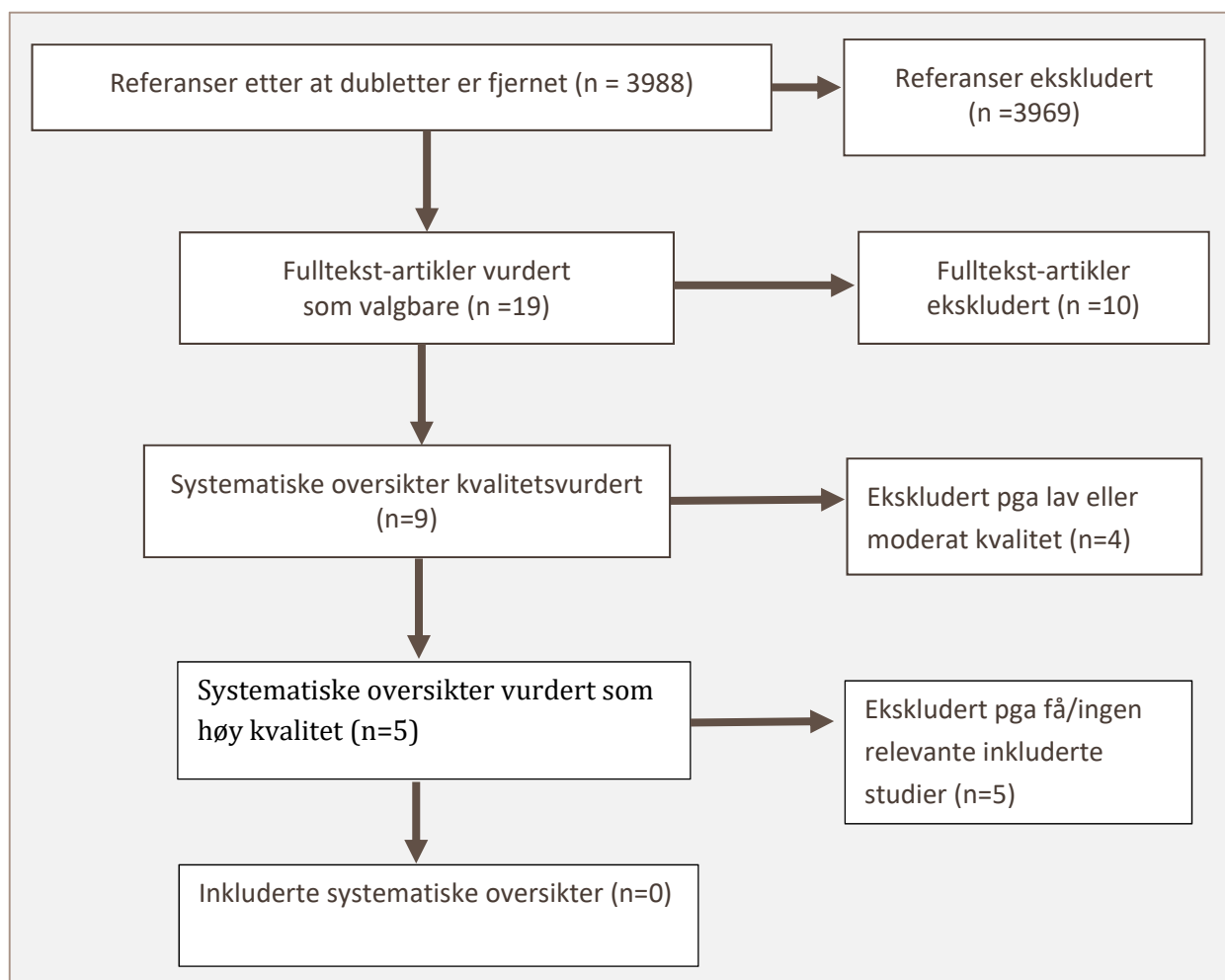
# Resultater

I utgangspunktet skulle vi lage en oversikt over oversikter og søkte derfor etter systematiske oversikter. Vi fant 3987 referanser i søket og hentet inn 18 oversikter i fulltekst (16-33). Ni oversikter ble vurdert som ikke aktuelle etter gjennomgang av fulltekst (17;19;20;22;26;28-30;32). Ni oversikter ble vurdert med sjekklister for kvalitet (16;18;21;23-25;27;31;33), og fem ble vurdert som høy kvalitet (16;24;25;27;31). Alle fem ble ekskludert fordi de hadde få eller ingen relevante inkluderte studier som besvarte vår problemstilling. Vi har likevel brukt dem som kilde til primærstudier. Vår vurdering av kvalitet med sjekklister ligger som Vedlegg 6. På slutten av arbeidet med denne rapporten ble det publisert en systematisk oversikt av Vermeulen og medarbeidere<sup>3</sup> (34). På dette tidspunktet var vi allerede i gang med å lage vår egen oversikt over primærstudier, men vi leste oversikten til Vermeulen og medarbeidere i fulltekst for å sjekke om den inneholdt relevante primærstudier som vi ikke hadde identifisert. I alt vurderte vi 3988 artikler hvorav 19 ble lest i fulltekst.

---

<sup>3</sup> Vi fant altså en systematisk oversikt av Vermeulen i det systematiske søket vårt som var publisert i 2017. På slutten av arbeidet med rapporten kom det en ny oversikt av Vermeulen (2018). De to oversiktene er referert til som [31] og [34] i referanselisten.

## Resultater av litteratursøket etter systematiske oversikter



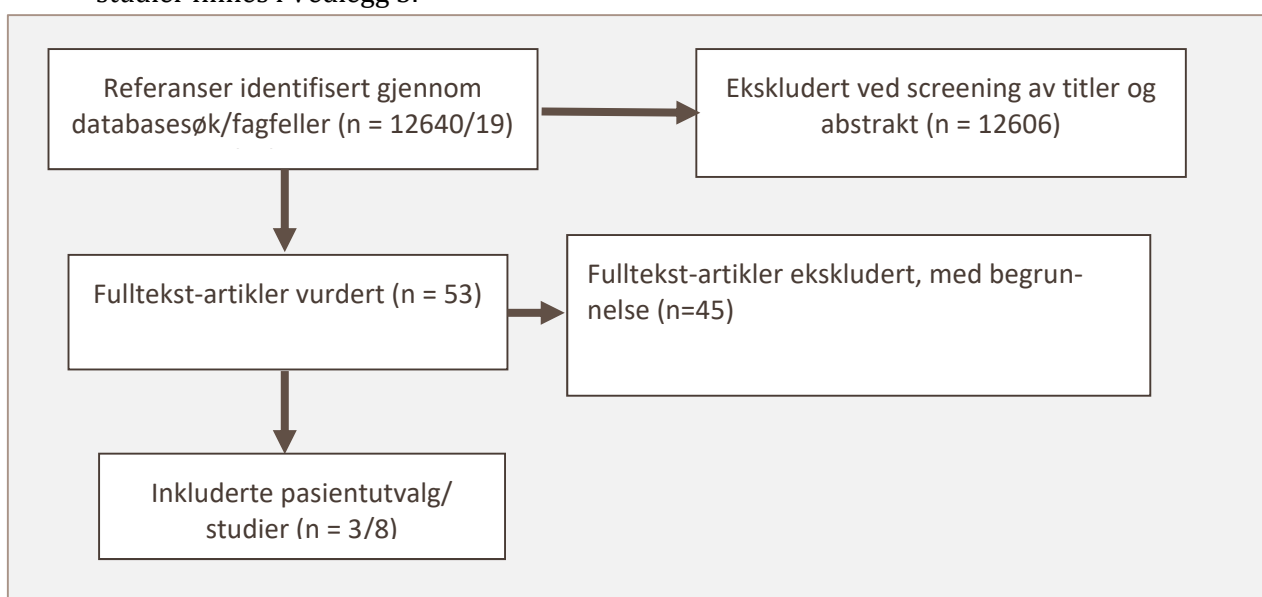
**Figur 1** Flyttdiagram for inklusjonsprosessen for systematiske oversikter

Fire av de fem systematiske oversiktene vurdert som høy kvalitet hadde bare inkludert randomiserte kontrollerte studier (16;24;25;27), mens den femte av Vermeulen m fl. hadde inkludert observasjonsstudier (31). 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 behandlingsvarighet på minst 2 år. Marder et al (35) 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 (36) 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.

Søket etter primærstudier gav 12640 treff. Vi mottok i tillegg referanser til 17 artikler fra fagfellene som vi også vurderte i fulltekst. I tillegg vurderte vi de inkluderte studiene i den nye oversiktsartikkelen til Vermeulen fra 2018, og den inneholdt to studier som vi også vurderte i fulltekst (37;38). Vi vurderte til sammen 53 artikler i fulltekst. Disse var fra Finland (39-52), Sverige (37;53-56), Danmark (38;57-60), Norge (61), Kina (62), England (63;64), Sveits (65), Irland (66), USA (67-77), Nederland (78-81), Australia (82), Japan (83), Spania (84-86), Canada (87), Østerrike (88) og Taiwan (89).

Etter gjennomgang av fulltekster inkluderte vi til slutt åtte studier fra tre pasientutvalg. (7 artikler og 1 doktorgradsavhandling). De ekskluderte artiklene om primærstudier finnes i Vedlegg 5.



**Figur 2** Flyttdiagram for inklusjonsprosessen for primærstudier

---

## Beskrivelse av inkluderte studier

---

De tre inkluderte pasientutvalgene og de åtte studiene er beskrevet i Tabell 2. Dersom utvalgene ikke har etablerte navn, står navnet i anførselstegn: 1. Chicago Follow-Up Study, 2. «Finland-utvalget», 3. «Sverige-utvalget». Eksponeringstiden for antipsykotika varierte mellom 3, 6 og 20 år. Nesten alle studiene hadde kontrollert for flere mulige konfundere i analysene, men flere hadde ikke kontrollert for sykdommens alvorlighet. Antall deltakere varierte fra 64 til 66 881. Alder på deltakere viste stort spenn fordi flere av studiene inkluderte alle pasienter som ble innlagt for schizofreni. Typer av antipsykotika var noen ganger oppgitt og andre ganger ikke (se Tabell 2). Kumulativ dose antipsykotika var ofte omregnet til klorpromazin ekvivalenter. Det mest undersøkte utfallet var mortalitet. Andre utfall var arbeidsmessig fungering og positive/negative symptomer. Tabell 2 gir en mer detaljert beskrivelse.

**Tabell 2. Beskrivelse av inkluderte pasientutvalg og studier gjort på disse**

<b>Pasient-utvalg/ design/ land/ N Oppfølging</b>	<b>Studie</b>	<b>Kontroll for konfundere</b>	<b>Lengde på behand- ling/ person-år</b>	<b>Utvalg/ pasienter</b>	<b>Type(r) AP</b>	<b>Mengde AP</b>	<b>Sammenlik- ning</b>	<b>Utfall</b>
<b>Chicago Follow-Up Study</b>  <b>Prospektiv Kohort, én gruppe.</b>  <b>USA</b>  <b>N= 157</b>  <b>Baseline</b> <b>2 år</b> <b>4,5 år</b> <b>7,5 år</b> <b>10 år</b> <b>15 år</b> <b>20 år</b>	(Cooper 2015 (67) Doktor-avhandling	Nei	10 år	N=79 med schizofreni. Gj.snittsalder ved baseline: 23 år Kvinner: 32,9% Utdannelse: 12,51 år. Symptomgrad (Harrow Functioning Inventory) alltid på AP: snitt: 2,83, noen ganger på AP: 2,23, aldri på AP: 1,82	Ikke oppgitt	Ikke direkte oppgitt men en gruppe brukte antipsykotika på alle tidspunkter og en gruppe brukte på noen tidspunkter	Alltid på AP, del av tiden på AP, aldri på AP	Arbeidsmessig fungering (Strauss-Carpenter Work Functioning), global funksjon (Levens-tein-Klein-Pollack), negative symptomer, positive symptomer
	Harrow 2014 (69)	Prognose, premorbid funksjon, positive og negative symptomer	20 år	N=139 med schizofrenispektrumforstyrrelser (n=70) og stemningsforstyrrelser (n=69) Alder: 23 år. Kvinner: 49 prosent. Ikke rapportert på sykdommens alvorlighet	Ikke oppgitt	Ved 10-års oppfølging: 575 CPZ-ekvivalente enheter, og ved 15-års oppfølging var det 500 CPZ	Alltid på AP, del av tiden på AP, aldri på AP	Symptomer, psykotisk aktivitet (SADS), rehospitalisering
	Harrow 2017 (70))	Prognose og premorbid funksjon (bl.a. mangel på akutt sykdom, mangel på utløsende årsaker, dempet affekt, dårlig prehospital sosial fungering og arbeidstilpasning, ingen forvirring ved innleggelse, ingen depresjon	20 år	N=64 med data på 4 eller flere tidspunkter. Schizofrenispektrumdiagnoser. Alder ved første innleggelse: 22,1-24,5. Kvinner: 37,5%. 54%-88% hadde "Unfavorable premorbid developmental achievements"	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Alltid på AP, del av tiden på AP, aldri på AP	Prosent som arbeidet mer enn 50 prosent av tiden. Resultater presentert på en litt annen måte enn i Harrow 2014

Pasient- utvalg/ design/ land/ N Oppfølging	Studie	Kontroll for konfundere	Lengde på behand- ling/ person-år	Utvalg/ pasienter	Type(r) AP	Mengde AP	Sammenlik- ning	Utfall
		ved innleggelse), posi- tive og negative sym- ptomer						
«Finland-utvalget» Populasjonsbasert register, én gruppe.  Årlige data for året før diag- nose, 1,2,3,4,5 år etter diag- nose  N=66881	Tiihonen 2006 (42)	Alder, kjønn, kalen- derår, varighet på første innleggelse, va- righet på oppfølging, antall tidligere innleg- gelses, propensity for å starte en annen be- handling enn halope- ridol	3,6 år	N= 2230 med førstegangsinn- leggelse for schizofreni eller schizoaffektiv forstyrrelse. 38% kvinner. Alder: 30,7 år. Ikke rapportert sykdommens alvor- lighet	De 10 mest brukte AP (Perfenazin depot, olan- zapine, klorzapin, Klorpro- tiksen, Thioridazin, Perfe- nazin oral, Risperidon, Haloperidol oral, Klorpro- mazin, Levomepromazin)	Fra register: uthen- ting av resepter. Bare antall, ikke dose	Ingen AP	Seponering av AP, re-innleggelse, mortalitet
	Tiihonen 2009 (41) (Inkludert i Vermeu- len 2017)	Alder, kjønn, sykdoms- varighet, tidligere inn- leggelse for selvmords- forsøk, schizofreni, kreft, iskemisk hjerte- sykdom, tid siden start på oppfølging	8,6 år	Alle i Finland (N=66881) inn- lagt med diagnose schizofreni 1973-2004. 53,9% kvinner. al- der ved start på oppfølging: 51 år. Ikke oppgitt sykdommens al- vorlighet	Klozapin Perfenazin Polyfarmasi Olanzapin Thioridazin Risperidon Haloperidol Quetiapin Andre	Person-år Daglig dose (DDD) perfenazin, halope- ridol, thioridazine var 0,34, 0,66 og 0,54 i 1996 og 0,35, 0,65 og 0,57 i 2006	Sammenlikning av ulike AP med hver- andre og med ingen bruk	Mortalitet
«Sverige-utvalget» Nasjonalt register N= 29823 Oppfølgingstid varierer fra studie til studie	Taipale 2017 (53)	Alder, kjønn, årstall for inkludering i kohorten, polyfarmasi, tidligere bruk av LAI, antall tidli- gere andre typer AP brukt, tid siden diag- nose, tidligere sykefra- vær pga schizofreni, tidligere uføretrygd pga schizofreni, antall tidli- gere innleggelser	Oppfølgingspe- riode 7,5 år (1. juli 2006-31. desember 2013. Individu- ell oppfølging gj.snitt 5,7 år, median 6,9 år	29823 pasienter med schizo- freni. 4603 fikk diagnosen i oppfølgingsperioden («incident cohort»)	23 typer (se Supple- mentary table 3). Også analysert i 4 grupper: (1) FG-LAI, (2) FG-oral, (3) SG-LAI, (4) SG-oral	DDD mg/dag for hver type AP	Gruppe uten AP ble sammenliknet med FG-LAI, SG-LAI, FG- oral, og SG-oral. Også en rekke sammenlik- ninger med bruk/ikke bruk av enkelte legemidler	Mortalitet alle års- aker



Pasient-utvalg/ design/ land/ N Oppfølging	Studie	Kontroll for konfundere	Lengde på behand- ling/ person-år	Utvalg/ pasienter	Type(r) AP	Mengde AP	Sammenlik- ning	Utfall
	Tiihonen 2016 (54)	Alder, kjønn, sykdoms- varighet, utdannelse, antall dager innlagt, an- tall polikliniske kontak- ter	5 år (2006- 2010)	21492 pasienter med schizo- freni. Alder: 45,5 år. 39,% kvinner. Ikke rapportert sykdommens alvorlighet	Ikke analysert på type, men ut fra hver type sin DDD	Målt i DDD/person- år	Ingen AP (0 DDD/dag) lav ekspon- ering (<0,5 DDD/dag), moderat eksponering (0,5-1,5 DDD/dag), og høy eksponering (>1,5 DDD/dag)	Mortalitet 2005- 2009 (alle årsaker , hjerne-kar, suicid)
	Torniainen 2015 (55)	Alder og kjønn. Mange andre mulige kon- fundere ble vurdert, men funnet unødvend- ige å kontrollere for	5 års studiepe- riode (januar 2006-desember 2010)	Alle personer i alderen 17-65 år i Sverige med schizofrenidiag- nose før 2006 (n=21492) og personer med første-episode schizofreni i perioden 2006- 2010 (n=1230). Alder: 45,5 år Kvinner: 39%. 53% hadde tidli- gere vært innlagt for psykose	Ikke analysert på type, men ut fra hver type sin DDD	DDD mg/dag for hver type AP	Ingen AP (0 DDD/dag) lav ekspon- ering (<0,5 DDD/dag), moderat eksponering (0,5-1,5 DDD/dag), og høy eksponering (>1,5 DDD/dag)	Mortalitet (total, hjerne-kar, kreft, lungesykdommer, suicid)

---

## Beskrivelse av ekskluderte artikler

---

Tabell med ekskluderte artikler og eksklusjonsgrunner finnes i Vedlegg 4. Av de 45 ekskluderte artiklene var det 22 hvor det ikke var oppgitt lengde/mengde på eksponering for antipsykotika. I 16 av artiklene var det ikke relevante sammenligningsgrupper, bare analyser på individnivå med regresjon eller korrelasjon mellom kumulativ dose antipsykotika og utfallsmålene. To av artiklene var publisert før 2012 og vi hadde inkludert artikler fra samme studien som var nyere. Én artikkel oppgav ikke diagnoser på deltakerne og fire artikler hadde ikke undersøkt virkninger av antipsykotika.

---

## Risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier

---

Vi har valgt å gjøre denne vurderingen på pasientutvalgsnivå fordi vi vurderte at studiene på hvert utvalg var svært like når det gjelder risiko. Alle studiene er observasjonsstudier og har derfor større risiko for systematiske skjevheter enn hvis de hadde vært randomiserte studier. Gruppene som fikk mye/lite/ingen antipsykotika var stort sett ikke sammenliknbare. I Chicago Follow-Up Study var det store forskjeller mellom gruppene, men det var små tall, så det er uklar risiko for skjevhet. I «Finland-utvalget» var det mangelfull informasjon om gruppeforskjeller (uklar risiko). I «Sverige-utvalget» var det tydelige forskjeller mellom gruppene (høy risiko).

I alle de inkluderte utvalgene vurderte vi det som lav risiko for at deltakerne ikke var representative for norske schizofrenipasienter. Vi vurderte det også slik at gruppene var fra samme populasjon. Alle studiene var prospektive.

I Chicago-Follow-Up Study var det uklart om eksposisjonen og utfallet var målt nøyaktig og pålitelig (uklar risiko). I Chicago-Follow-Up Study var det også betydelig frafall over tid (høy risiko). Alle studiene hadde gjort frafallsanalyse og fulgt opp deltakerne lenge nok. I Chicago Follow-Up Study og Sverige-utvalget er det tatt hensyn til viktige konfundere, mens det er uklart om dette er gjort i Finland-utvalget. I studiene fra Sverige og Finland oppgir en eller flere av forfatterne at de har mottatt penger fra legemiddelprodusenter (uklar risiko, se Figur 3).

	Gruppene sammenliknbare?	Eksponerte representative?	Grupper valgt fra samme populasjon?	Var studien prospektiv?	Eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig?	Mange nok fulgt opp?	Frafallsanalyse?	Fulgt opp lenge nok?	Confoundere tatt hensyn til?	Blinding ved vurdering av resultater?	Industry funding?
Chicago Follow Up Study	?	+	+	+	?	-	+	+	+	+	+
Finland-utvalget	?	+	+	+	+	+	+	+	?	+	?
Sverige-utvalget	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?

**Figur 3. Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte utvalgene vurdert med sjekklister for kohortstudier (+ er lav, ? er uklar, og - er høy risiko)**

---

### Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

---

Fordi vi vurderte at det ikke var hensiktsmessig å slå sammen de inkluderte studiene i en metaanalyse, har vi rapportert resultatene dels narrativt, dels i tabellform og dels i forest plots for enkeltstudier. Vi har valgt å ikke lage tradisjonelle summary of findings tabeller. Alle de inkluderte studiene er observasjonsstudier (ikke-randomiserte). I GRADE-systemet starter observasjonsstudier på lav kvalitet. Dersom de har risiko for systematiske skjevheter, blir resultatene trukket ned til svært lav kvalitet. Vi har vurdert det slik at alle studiene har risiko for systematiske skjevheter:

- Chicago Follow-Up Study er en liten studie med stort frafall, noe som gjør resultatene usikre. Vi er også usikre på om gruppene er sammenliknbare og om eksposisjon og utfall er målt nøyaktig og pålitelig
- For «Finland-utvalget» er vi usikre på om gruppene er sammenliknbare og om konfundere er tatt hensyn til. Det er også «conflicts of interest» da flere av forfatterne har mottatt penger fra legemiddelindustrien.
- For «Sverige-utvalget» er vi usikre på om gruppene er sammenliknbare. Det er også mulige «conflicts of interest» da flere av forfatterne har mottatt penger fra legemiddelindustrien.

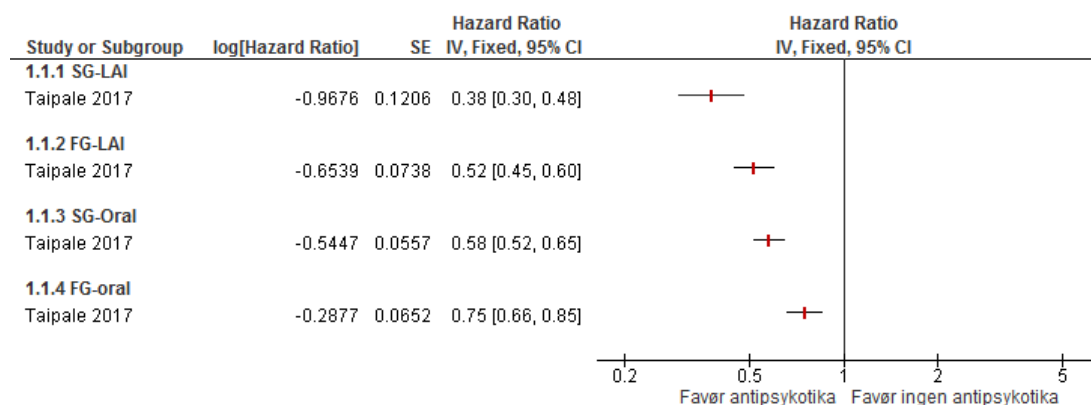
Dette fører til at alle resultater blir gradert til svært lav tillit.

## Virkninger av antipsykotika

I vår fremstilling av resultater har vi gjengitt tall fra de inkluderte artiklene som for det meste er relative forskjeller mellom gruppene. Men absolutt risiko for utfallene er også relevante. Vi har derfor i noen tilfeller regnet ut de absolutte tallene. Disse er i noen tilfeller inkludert i teksten, men i andre tilfeller er de presentert som tabeller i Vedlegg 8.

### Mortalitet

Taipale m. fl. (53) analyserte data fra alle pasienter i Sverige mellom 16 og 64 år med schizofreni (n= 29 823) og som ble behandlet i perioden 1. juli 2006 til 31. desember 2013. Diagnosen var basert på fire nasjonale registre, og bruk av antipsykotika var basert på det nasjonale «Swedish Prescribed Drug Register». Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 5,7 år. Mortaliteten ble brutt ned på fire grupper: første (FG-LAI) og andre (SG-LAI) generasjons langtidsvirkende injeksjon (long-acting injection), samt første (FG-oral) og andre (SG-oral) generasjons tabletter. Som vist i Figur 4 hadde alle fire gruppene lavere mortalitet enn gruppen som ikke brukte antipsykotika. Injeksjon var forbundet med lavere mortalitet enn tabletter, og andre generasjon var forbundet med lavere mortalitet enn første generasjon (svært lav tillit til estimatene).



**Figur 4. Total mortalitet i Sverige hos pasienter med andre generasjons injeksjon (SG-LAI, første generasjon injeksjon (FG-LAI), andre generasjon oral (SG-oral) og første generasjon oral (FG-oral) sammenliknet med ingen antipsykotika. Hazard ratio er justert for 20 kliniske og sosiodemografiske variabler. Vi har lagt inn tallene i Review Manager for å reprodusere Figuren. Derfor forekommer det avrundingsforskjeller sammenliknet med originalen, (Etter Figur 2 i Taipale 2017)**

Den relative «hasarden» for å dø i de fire gruppene av antipsykotika var altså mellom 62 prosent og 25 prosent lavere enn blant dem som ikke brukte antipsykotika. Vi har (ut fra Tabell 1 i Taipale) beregnet den absolutte risikoen for å dø. Den absolutte risikoen var 0,015 per person-år i hele utvalget (2515 av 171244 person-år). Det vil si at dersom en person ble fulgt i ett år var det 1,5 prosent sannsynlig at personen døde. De samme forfatterne brøt også ned utvalget på legemiddel, og for hvert legemiddel un-

dersøkte de både injeksjons- og tablettformen. Som vist i Figur 5 er de fleste legemidlene forbundet med lavere mortalitet enn ingen antipsykotika (svært lav tillit til estimatene).



**Figur 5. Total mortalitet i Sverige (justerte tall) med bruk av ulike typer antipsykotika sammenliknet med ingen bruk av antipsykotika (tallene er hentet fra Figur 4 i Taipale 2017 og lagt inn i RevMan. Derfor forekommer det avrundingsforskjeller sammenliknet med originalen.**

Tiihonen 2016 (54) undersøkte alle pasienter mellom 17 og 65 år som bodde i Sverige i 2005 og som hadde en schizofrenidiagnose (n=21 492). Her er det altså stort overlapp med utvalget som var studert av Taipale og medarbeidere. Tiihonen rapporterte total mortalitet, hjerte-karmortalitet og selvmord og sammenliknet gruppen med ingen bruk av antipsykotika med grupper med lav, moderat og høy dose. Oppfølgingstiden var 5 år. Som vist i Tabell 3 var det å bruke antipsykotika forbundet med en lavere total mortalitet enn å ikke bruke det. Hazard ratio for de med høy dose antipsykotika lå høyere (0,75/0,80 for justert/ujustert HR) enn hos de som hadde fått en lav (0,60/0,66) eller moderat dose (0,59/0,62). For hjerte-kar mortalitet var mortaliteten lik for de som hadde fått høy dose og de som ikke hadde brukt antipsykotika, mens den var lavere hos gruppene med lav og moderat dose. For selvmord var det en dose-respons sammenheng hvor høy dose var forbundet med lavest forekomst av selvmord. Vi har svært lav tillit til resultatene om selvmord.

**Tabell 3. Total mortalitet som hazard ratio, død fra hjerte-karsykdom og død ved selvmord fra Sverige. Referanse er ingen AP (fra Tiihonen 2016)**

Utfall	Ingen AP (n=2077)	Lav dose (n=4110)			Moderat dose (n=8468)			Høy dose (n=6837)		
		Døde	Ujustert HR (95% KI)	Justert HR (95% KI)	Døde	Ujustert HR (95% KI)	Justert HR (95% KI)	Døde	Ujustert HR (95% KI)	Justert HR (95% KI)
Total mortalitet	199	261	0,66 (0,54-0,79)	0,60 (0,50-0,73)	532	0,62 (0,53-0,74)	0,59 (0,49-0,70)	599	0,80 (0,67-0,95)	0,75 (0,63-0,89)
Hjerte-kar mortalitet	57	72	0,67 (0,47-0,95)	0,61 (0,43-0,87)	178	0,76 (0,55-1,03)	0,73 (0,53-0,99)	213	1,00 (0,73-1,38)	1,00 (0,73-1,38)
Selvmord	19	33	0,73 (0,41-1,30)	0,75 (0,42-1,34)	60	0,60 (0,35-1,03)	0,61 (0,35-1,04)	39	0,44 (0,24-0,79)	0,43 (0,24-0,78)

Torniainen og medarbeidere (55) er en tredje studie som rapporterer på det samme utvalget på 21 492 pasienter. De hadde også en oppfølgingstid på 5 år. Forfatterne har brutt resultatene ned på kjønn. Referansekategori var moderat dose. Som vist i Tabell 4 var de relative forskjellene mellom lav og moderat dose små. Både ingen bruk av antipsykotika og høy dose var forbundet med høyere mortalitet, og kvinner hadde høyere mortalitet enn menn (svært lav tillit).

**Tabell 4. Total mortalitet i Sverige-utvalget brutt ned på kjønn (etter Tabell 3 i Torniainen 2015)**

Kjønn	Ingen AP (n=2077)	Lav dose (n=4110)			Moderat dose (Ref., n=8468)	Høy dose (n=6837)				
		Ujustert HR (95% KI)	Justert HR (95% KI)	Døde		Ujustert HR (95% KI)	Justert HR (95% KI)			
Antall menn	140	1,52 (1,25-1,85)	1,46 (1,20-1,78)	167	1,04 (0,87-1,25)	1,01 (0,82-1,19)	433	382	1,29 (1,12-1,50)	1,28 (1,11-1,48)
Antall kvinner	59	1,61 (1,20-2,16)	1,64 (1,22-2,20)	94	0,97 (0,76-1,24)	0,93 (0,72-1,19)	188	217	1,63 (1,34-1,98)	1,83 (1,51-2,23)

I en studie på Finland-utvalget har Tiihonen (41) sammenliknet total mortalitet for pasienter som ikke har brukt antipsykotika med grupper som har brukt det over ulike tidsperioder. Utvalget besto av alle pasienter i Finland som ble innlagt med en diagnose på schizofreni fra 1. januar 1973 til 31. desember 2004. Studien fulgte 66 881 pasienter over 11 år og brøt resultatene ned på hvor lenge de hadde vært eksponert for antipsykotika. Data om eksponering ble hentet fra nasjonale registre over uthenting av resepter. Som vist i Tabell 5 var ingen bruk av antipsykotika forbundet med den høyeste mortaliteten (56 per 1000). Den laveste mortaliteten var hos gruppen som bare brukte antipsykotika i opptil et halvt år (20 per 1000, svært lav tillit).

**Tabell 5. Total mortalitet i Finland etter varighet av eksponering for antipsykotika (etter Tiihonen 2009, Figur 2)**

Gruppe	Person-år	Dødsfall	mortalitet/1000 person-år	Ujustert rate ratio (95% KI)	Justert rate ratio (95% KI)
Ingen Antipsykotika	146 930	8277	56,33	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
0-0,5 år	59 920	1183	19,74	0,35 (0,33-0,37)	0,49 (0,46-0,52)
≥0,5-1,0 år	14 400	591	41,03	0,73 (0,67-0,79)	1,05 (0,96-1,15)
≥1-2 år	33 700	1272	37,74	0,67 (0,63-0,71)	0,99 (0,93-1,05)
≥2-3 år	34 030	1111	32,65	0,58 (0,54-0,62)	0,89 (0,84-0,95)
≥3-4 år	31 990	891	27,85	0,49 (0,46-0,53)	0,81 (0,76-0,87)
≥4-5 år	29 920	797	26,63	0,47 (0,44-0,51)	0,79 (0,73-0,85)
≥5-7 år	57 620	1359	23,59	0,42 (0,40-0,44)	0,73 (0,69-0,77)
≥7-11 år	165 360	4254	25,73	0,46 (0,44-0,47)	0,81 (0,77-0,84)
Sum	573 870	19 735	34,39		

Dersom tusen personer med schizofrenidiagnose som ikke brukte antipsykotika ble fulgt i ett år, ville 56 av dem dødd, mens dersom for eksempel 1000 personer med schizofreni og kumulativ bruk i 7-11 år ble fulgt i ett år ville 25 av dem dødd.

### Arbeidsmessig fungering

I en doktoravhandling av Cooper (67) på datamaterialet fra Chicago Follow-Up Study ble arbeidsmessig fungering målt med Strauss Carpenter skalaen ved 10-årsoppfølgingen. En skåre på 1 indikerer at pasienten var i arbeid mindre enn 6 måneder siste år. En skåre på 3 indikerer at pasienten var i jobb mer enn halvparten av det siste året men mindre enn hele året. De som aldri hadde brukt antipsykotika hadde en bedre arbeidsmessig fungering (gjennomsnitt=2,75, standardavvik=1,73) enn de som alltid hadde brukt antipsykotika i løpet av 10-årsperioden (gjennomsnitt=1,00, standardavvik=1,56) og gruppen som noen ganger hadde brukt antipsykotika (gjennomsnitt=1,18, standardavvik=1,49). Den standardiserte forskjellen mellom gruppen med ingen antipsykotika og gruppen som hadde fått det hele tiden var 1,06, som er en stor effektstørrelse, men 95 prosent konfidensintervallet er bredt (0,30-1,82).

I den samme avhandlingen ble det målt global funksjon med Levenstein-Klein-Pollack skalaen. Skalaen går fra 1 til 9. Skårer på 1-2 reflekterer adekvat eller god funksjon. Gruppen uten antipsykotika hadde en gjennomsnittlig skåre på 3,06 (standardavvik= 2,17). Skårer mellom 3 og 6 indikerer moderate tap av funksjon. Gruppen som alltid brukte antipsykotika skåret gjennomsnittlig 6,31 (standardavvik= 1,69). Skårer på 7 og 8 indikerer dårlig fungering. Også her var det en stor forskjell målt som standardi-

sert gjennomsnittlig forskjell (SMD: 1.72, 95% KI: 0,89-2,55). Gruppen uten antipsykotika ble altså vurdert til å ha en vesentlig bedre global fungering enn gruppen som brukte antipsykotika.

I en annen studie av datamaterialet fra Chicago Follow-Up Study fra 2017 (70) beregnet forfatterne (Harrow og medarbeidere) odds ratio for å være i jobb i minst 50 prosent stilling for pasienter som aldri brukte antipsykotika sammenliknet med de som alltid brukte antipsykotika. Tabell 6 viser resultatene ved hvert av oppfølgingstidspunktene.

**Tabell 6. Odds for å være i jobb 50% av tiden eller mer for pasienter uten bruk av antipsykotika sammenliknet med pasienter med sammenhengende bruk av antipsykotika i Chicago Follow-Up studien (etter Harrow 2017, Tabell 2 og Figur 1)**

Oppfølgingstidspunkt	Odds ratio/95% KI	Prosent i jobb med antipsykotika	Prosent i jobb uten antipsykotika
2 år	3,60 (0,80-16,20)	25	55
4,5 år	15,79 (2,80-88,99)	29	87
7,5 år	8,25 (1,90-35,91)	25	73
10 år	16,71 (2,98-93,89)	28	87
15 år	6,72 (1,33-33,91)	35	79
20 år	15,40 (2,50-95,05)	26	85

Selv om flere av de som ikke brukte antipsykotika var i jobb ved alle oppfølgingstidspunkter, viser konfidensintervallene at tallene er svært usikre (svært lav tillit).

### Forekomst av psykose

Cooper (67) brukte data fra Chicago Follow-Up Study og sammenliknet forekomst av psykose hos gruppen som hadde brukt antipsykotika ved alle oppfølgingstidspunktene (alltid antipsykotika) med gruppen som ikke hadde brukt antipsykotika på noen av oppfølgingstidspunktene (aldri antipsykotika).

**Tabell 7. Forekomst av psykose i grupper med alltid antipsykotika og aldri antipsykotika i Chicago Follow-Up Study (fra Tabell 1 i Cooper 2015)**

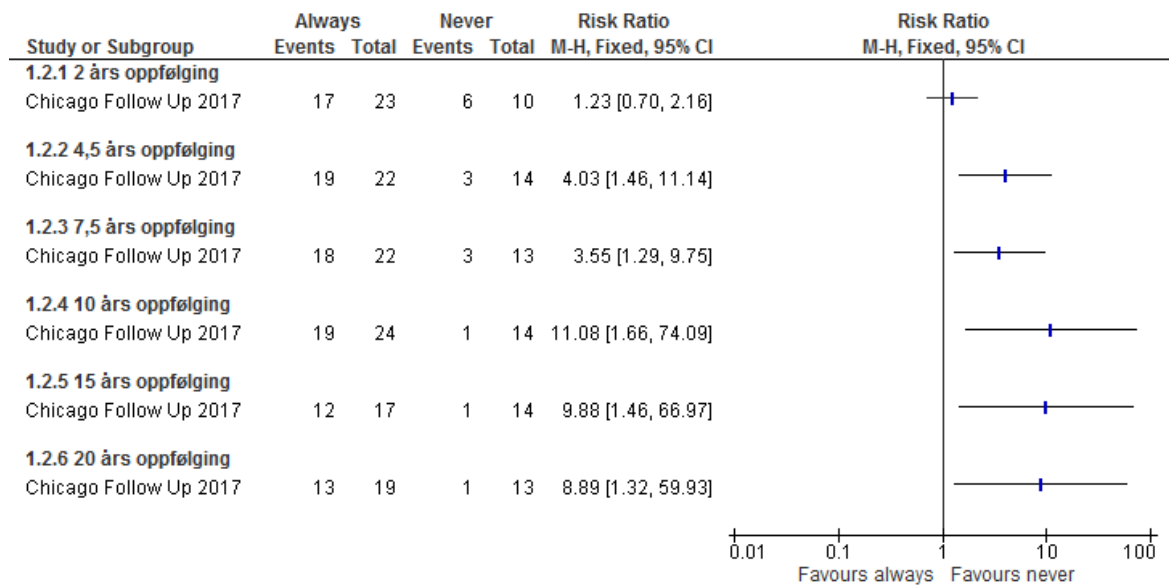
Gruppe	Alltid antipsykotika	Aldri antipsykotika	RR: 11,6 (95% KI: 1,7-77,2) OR: 61,8 (95% KI: 6,2-617,2)
Ingen psykose	4 (17,4%)	13 (92,9%)	
Definitiv Psykose eller uavklart (equivocal)	19 (82,6%)	1 (7,1%)	

Gruppen med alltid bruk av antipsykotika hadde høyere forekomst av psykose, men det er veldig små tall og svært stor usikkerhet i form av brede konfidensintervaller.

### Positive symptomer

I Chicago Follow-Up Study (Figur 6) hadde færre i gruppen som aldri brukte antipsykotika positive symptomer ved alle tidspunktene sammenliknet med gruppen som alltid brukte antipsykotika ved alle tidspunktene. Men konfidensintervallene viser at tallene er usikre på grunn av få pasienter (Harrow 2017, svært lav tillit). Gruppen som alltid brukte antipsykotika hadde en forekomst av positive symptomer som varierte mellom 68 og 86 prosent på de ulike oppfølgingstidspunktene, mens for gruppen som aldri brukte antipsykotika var forekomsten mellom 7 og 60 prosent.

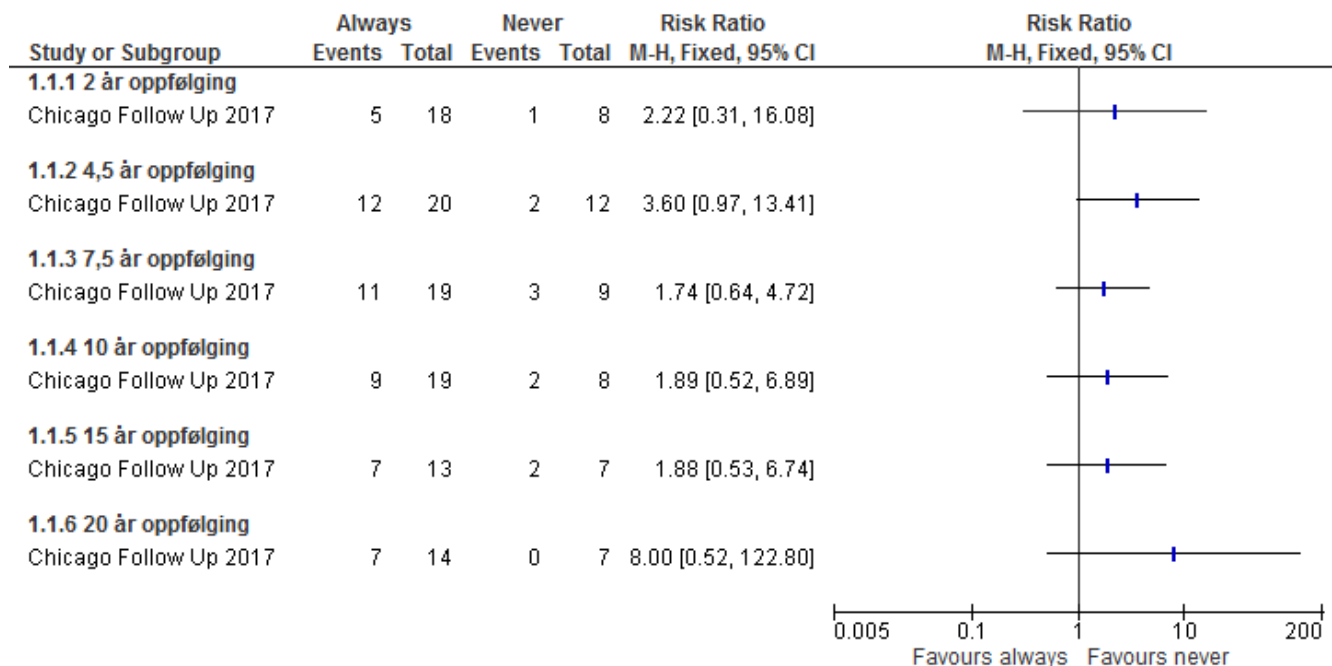




**Figur 6. Chicago Follow-Up Study: Forekomst av positive symptomer hos pasienter som brukte antipsykotika ved alle oppfølgingstidspunkter og hos pasienter som ikke brukte antipsykotika ved noen oppfølgingstidspunkter. (Vi har brukt tallene fra Supplementary Table 4 i Harrow 2017 og laget et forest plot i Review Manager)**

### Negative symptomer

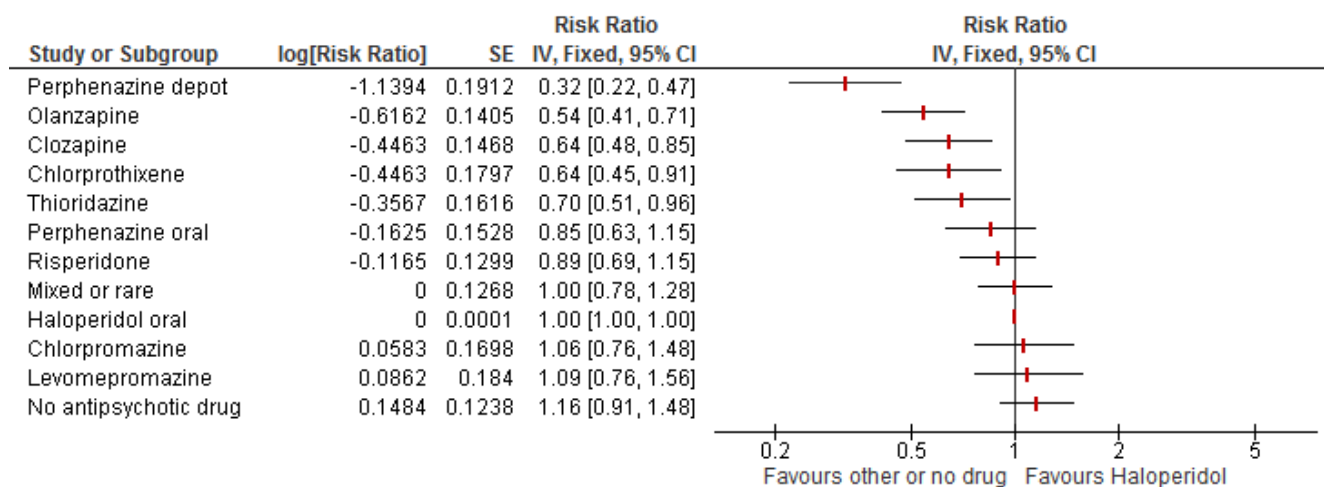
I den samme studien (Figur 7) var det færre med negative symptomer ved alle tidspunktene i gruppen som aldri brukte antipsykotika sammenliknet med gruppen som brukte antipsykotika ved alle tidspunktene. Men konfidensintervallene viser også her at tallene er usikre på grunn av få pasienter (svært lav tillit). Gruppen som alltid brukte antipsykotika hadde en forekomst av negative symptomer som varierte mellom 28 og 60 prosent på de ulike oppfølgingstidspunktene, mens for gruppen som aldri brukte antipsykotika varierte forekomsten mellom 0 og 33 prosent.



**Figur 7. Chicago Follow-Up Study: Forekomst av negative symptomer hos pasienter som brukte antipsykotika ved alle oppfølgingstidspunkter og hos pasienter som ikke brukte antipsykotika ved noen oppfølgingstidspunkter. (Vi har brukt tallene fra Supplementary Table 3 i Harrow 2017 og laget et forest plot i Review Manager)**

### Rehospitalisering

I en studie på Finland-utvalget (42) sammenliknet Tiihonen og medarbeidere (2006) risikoen for rehospitalisering mellom oral Haloperidol (referanse), andre antipsykotika og ingen antipsykotika. Som vist i Figur 8 var bruk av Perfenazin depot over en periode på gjennomsnittlig 3,6 år forbundet med lavest risiko for rehospitalisering. Både Olanzapin, Klozapin, Klorprotiksen, og Thioridazin var assosiert med en lavere risiko for rehospitalisering enn oral Haloperidol. De andre typene antipsykotika var ikke signifikant forskjellig fra oral Haloperidol. Det var heller ikke gruppen som ikke hadde brukt antipsykotika. Vi har svært lav tillit til resultatene om rehospitalisering.



**Figur 8. Akkumulert risiko (over gjennomsnittlig 3,6 år) for rehospitalisering hos pasienter som brukte ulike typer antipsykotika eller ingen antipsykotika i Finland. Referansegruppen var oral Haloperidol. Risk ratio er justert for alder, kalenderår, alder ved start på oppfølging, antall tidligere tilbakefall, lengde på første innleggelse, og lengde på oppfølging (Etter Figur 1 i Tiihonen 2006).**

Figur 8 viser relative tall. Vi har, ut fra Tiihonen sine tall, estimert absolutte tall for risiko for rehospitalisering (insidens, Tabell 8). Insidensen for gruppen uten antipsykotika var 67 prosent. Tabell 8 viser at det var store forskjeller i insidens mellom de ulike antipsykotika. Mens det var en 39 prosent reduksjon med Perfenazin depot var det en 16 prosent økning for Levomepromazin. Det var altså større risiko for rehospitalisering hos de som hadde brukt Levomepromazin enn hos de som ikke hadde brukt antipsykotika, men de justerte tallene viser at ingen bruk av antipsykotika er forbundet med høyest relativ risiko for rehospitalisering (Figur 8 ovenfor).

**Tabell 8. Insidens (over gjennomsnittlig 3,6 år) av rehospitalisering og reduksjon i prosentpoeng for ulike antipsykotika sammenliknet med ingen bruk i Finland-utvalget (Insidens fra Tiihonen 2006, Figur 1, vi har regnet ut reduksjon i prosentpoeng)**

Legemiddel	Insidens av rehospitalisering (%)	Reduksjon i prosentpoeng Sammenliknet med ingen antipsykotika
Perfenazin depot	28	39
Olanzapin	40	27
Klozapin	42	25
Perfenazin oral	47	20
Risperidon	53	14
Klorprotiksen	54	13
Thioridazin	57	10
Blandet eller sjelden	63	4
Klorpromazin	64	3
Ingen antipsykotika	67	---
Haloperidol oral	68	-1
Levomepromazin	83	-16

---

## Utfall som vi ikke fant resultater om

---

De inkluderte studiene hadde ikke resultater om metabolske forstyrrelser, Parkinsonisme, akatisi, dystoni, tardiv dyskinesi, hjernevolum, nøytropeni/agranulocytose, frafall fra behandling, bruk av helsetjenester unntatt rehospitalisering (for eksempel antall døgn innlagt), eller livskvalitet.

---

# Diskusjon

## Hovedfunn

I litteratursøket etter systematiske oversikter fant vi fire Cochraneoversikter som vi vurderte til høy metodisk kvalitet (16;24;25;27). 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 (31) 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 systematiske oversikter men brukte oversiktene til å finne relevante primærstudier. På slutten av arbeidet med denne rapporten ble det publisert en ny oversikt av Vermeulen (34). Denne inneholdt to studier som vi vurderte i fulltekst og ekskluderte.

Fordi vi var usikre på om de eksisterende systematiske oversiktene hadde funnet alle relevante primærstudier, laget vi, i henhold til prosjektplanen, vår egen systematiske oversikt. I vårt eget søk etter observasjonsstudier innhentet vi 53 artikler i fulltekst. Vi inkluderte tre studier som til sammen var rapportert i syv artikler og én doktoravhandling. Studiene fra Finland og Sverige var gjort ved å koble registerdata for bruk av antipsykotika med registre for dødsårsaker. I Chicago Follow-Up Study hadde man valgt ut en klinisk kohort som ble fulgt opp over 20 år. Studiene fra Finland og Sverige viser relativt sett betydelig lavere mortalitet hos pasienter som har brukt antipsykotika sammenliknet med pasienter som ikke har brukt det. Men de absolutte forskjellene er så små at det ikke er sikkert at de vil være klinisk relevante på individnivå. Derimot kan det dreie seg om mange dødsfall på populasjonsnivå. På grunn av at alle studiene er observasjonsstudier og i tillegg har risiko for systematiske skjevheter, har vi svært lav tillit til alle resultatene i denne systematiske oversikten.

---

## Styrker og svakheter

---

### Styrker ved oversikten

Vi har gjort et systematisk søk, først etter systematiske oversikter, og deretter etter primærstudier, og vi identifiserte mer enn seksten tusen referanser (N=16 647). 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 publi-

sert 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). Vi har også gjennomgått 17 artikler som de eksterne fagfellene gjorde oss oppmerksomme på og en systematisk oversikt publisert på slutten av arbeidet med rapporten.

### **Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen**

Vi tror vi har funnet de fleste kontrollerte studier som rapporterer sammenlikninger mellom grupper med schizofrenispektrumsforstyrrelser som har fått ulik grad av eksponering (inkludert ingen eksponering) for antipsykotika over en periode på to år eller lengre. Men på grunn av et behov for å avgrense søket kan vi ha mistet observasjonsstudier. Dette gjelder kohortstudier hvor kontrollgruppe ikke er nevnt i tittel eller abstract, men hvor kohorten har blitt inndelt i subgrupper ut fra grad av eksponering for antipsykotika (inkludert ingen eksponering). 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 mortalitet som utfall. Vi har søkt fra 2012 til november 2017. Vi har derfor ikke kunnet finne observasjonsstudier fra før 1990. Vi kan også ha gått glipp av relevante studier i perioden 1990-2012 som bare har andre utfall enn mortalitet. Det er derimot ikke grunn til å tro at det dreier seg om mange studier (J. M. Vermeulen, personlig kommunikasjon, 21. november 2017). Dessuten ville et søk uten avgrensning på årstall og kontrollgruppe resultere i et stort antall referanser som ville være vanskelig å håndtere. Inklusjonskriteriene våre kan diskuteres, men vi har laget en liste over ekskluderte studier som kunne ha blitt inkludert dersom kriteriene hadde vært utformet annerledes (Vedlegg 5). Vurderingen av kvaliteten på dokumentasjonen vil alltid være åpen for skjønn, og en annen forskningsgruppe kunne ha vurdert kvaliteten ulikt oss.

---

### **Overensstemmelse med andre oversikter**

---

Det er vanskelig å sammenlikne våre resultater med resultatene fra de fem oversiktene vi vurderte som å være av høy kvalitet. Cochraneoversiktene til Adams (16), Leucht (24), Matar (25) og Rattehalli (27) inkluderte bare randomiserte studier, og ingen av dem hadde lang nok behandlingstid til at de var relevante for vår oversikt. Den systematiske oversikten til Vermeulen (31) inkluderte 20 studier, men bare to ble inkludert i vår oversikt (41;55). De resterende 18 studiene hadde enten for kort behandlingstid eller de hadde bare sammenliknet ulike antipsykotika.

---

### **Resultatenes betydning for praksis**

---

I den nasjonale faglige retningslinjen: «Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser (10) står det (side 19): «Pasienter som er til førstegangsbehandling for en psykose, og som oppfyller diagnosekriteriene for schizofreni, bør tilbys vedlikeholdsbehandling i to år... Pasienter med tilbakefall bør tilbys langvarig vedlikeholdsbehandling (inntil fem år)». Disse grensene på henholdsvis to og fem år er sannsynligvis arbitrære, og vi har ikke funnet dokumentasjon for at disse tidsrammene skal

støtte behandlingen. I dag er det slik at man av forsiktighetsgrunner forsøker å holde dosene av antipsykotika på det lavest mulig virkningsfulle nivået for å unngå bivirkninger.

---

## Behov for videre forskning

---

Langtidseffekten av bruk av antipsykotika i behandling av schizofreni er en problemstilling hvor det ikke er hensiktsmessig eller praktisk mulig å gjøre randomiserte studier. Derfor må kunnskapen baseres på prospektive longitudinelle studier som kan være fra registre. En fordel med kohorter basert på registre framfor kliniske kohortstudier er at førstnevnte unngår frafall. Hvis man ikke har store nasjonale registre er det vanskelig å oppnå et stort nok antall deltakere og å minimere frafallet når man skal følge opp en kohort over mange år. En slik kohort bør helst bestå av personer med førstegangspysykoser og som ikke har brukt antipsykotika tidligere. Da unngår man at tidligere bruk kan utgjøre en konfunder.

I de nordiske land har hver innbygger et personnummer som er unikt og som følger personen hele livet. Det er også etablert nasjonale registre som kan kobles sammen og brukes i forskning. 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 dødsårsaksregistre. Flere av de inkluderte 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 har beregnet kumulativ livstidsbruk. Det betyr at de i løpet av studieperioden kan ha summert perioder med bruk hvor det har vært mellomliggende perioder uten bruk av antipsykotika.

En stor utfordring for tolkningen av funn fra kohortstudier er at det kan være for eksempel de sykeste som får mest antipsykotika. De har også høyest mortalitet. Det kan også være at det er de (somatisk) friskeste som får mest antipsykotika. Hvis dette er tilfellet fordi de friskeste tåler antipsykotika best, kan dette skape en systematisk skjevhet i observasjonsstudier som får det til å (feilaktig) se ut som om antipsykotika beskytter mot for eksempel hjerte-karsykdom. Det kan også være at pasienter som har fulgt rådene fra legene (og tok antipsykotika) var friskere på en rekke måter enn de som valgte å ikke bruke legemidlene. Forskning viser at pasienter som er flinke til å ta placebo har bedre utfall på mange områder (90). Det kan også være at legen velger å avslutte behandling fordi pasienten har fått en sykdom som umuliggjør videre bruk av antipsykotika. Dette er det ikke mulig å vite ut fra registerstudiene fra Finland og Sverige. De absolutte forskjellene i mortalitet er også så små at de kanskje ikke er klinisk relevante. På grunn av slike mulige feilkilder må fremtidig forskning forsøke å innhente data om mulige konfundere som kan kontrolleres for i analysene.

---

# Konklusjon

Spørsmålet om virkninger og bivirkninger av langtidsbehandling (lenger enn to år) med antipsykotika er vanskelig å besvare, selv med de beste forskningsmetoder. Vi har svært lav tillit til dokumentasjonen. Vi har funnet studier som har koblet data om legemiddelbruk og mortalitet fra nasjonale registre i Finland og Sverige. De viser at pasienter som har brukt antipsykotika over lang tid har lavere mortalitet enn pasienter som ikke har brukt antipsykotika, men det er vanskelig å fastslå en årsakssammenheng. En studie fra Chicago har funnet at pasienter som ikke har brukt antipsykotika over en periode på 20 år har større sannsynlighet for å være i jobb og har bedre arbeidsmessig fungering enn pasienter som har brukt antipsykotika sammenhengende. Studien er imidlertid liten og har stort frafall, og også her er det vanskelig å fastslå en årsakssammenheng.

---

# 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. Kringlen E. *Psykiatri*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2005.
3. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30(1):67-76.
4. 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.
5. Gotzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *Bmj-Brit Med J* 2015;350.
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. *Journal of Psychopharmacology* 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. 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.
10. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Oslo: 2013. IS-1957.
11. 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>
12. GRADE Working Group. GRADEpro. [Computer program on ]. Version October 2016. McMaster University. 2016.
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* 2016;5:2010.
14. 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.
15. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, L. B. Industry sponsorship and research outcome. 2017. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
16. Adams CE, Bergman H, Irving CB, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(11):CD003082.
17. Barbui C, Conti V, Cipriani A. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf* 2014;37(2):79-90.



18. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(8):1680-91.
19. Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. *Pharmacotherapy* 2013;33(10):1087-106.
20. Kamble PS, Mullen PD, VonVille H, Aparasu RR. A systematic review of effect of antipsychotic agents on mortality in schizophrenia. *Value in Health* 2012;15:A85.
21. Karson C, Duffy RA, Eramo A, Ner AG, Offord SJ. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: A systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12:57-67.
22. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;10:CD009582.
23. Land R, Siskind D, McArdle P, Kisely S, Winckel K, Hollingworth SA. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2017;135(4):296-309.
24. 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.
25. Matar HE, Almerie MQ, Sampson S. Fluphenazine (oral) versus placebo for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;7:CD006352.
26. Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of aripiprazole once monthly for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11:2299-307.
27. Rattehalli RD, Zhao S, Li BG, Jayaram MB, Xia J, Sampson S. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016.
28. Sarkar S, Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Pharmacology* 2013;45(5):439-46.
29. Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, James A, Hollis C, Birchwood M, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;10.
30. Thompson A, Winsper C, Marwaha S, Haynes J, Alvarez-Jimenez M, Sarah H, et al. Outcomes of Maintenance Antipsychotic Treatment versus Discontinuation Strategies Following Remission from First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry* 2016;10:90-.
31. 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.
32. Vita A, De Peri L, Deste G, Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: A meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Translational Psychiatry* 2012;2.
33. Zhao YJ, Lin L, Teng M, Khoo AL, Soh LB, Furukawa TA, et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open* 2016;2(1):59-66.
34. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutterland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With

- Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. *Schizophr Bull* 2018.
35. 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.
  36. 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.
  37. Ringback Weitoft G, Berglund M, Lindstrom EA, Nilsson M, Salmi P, Rosen M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(3):290-8.
  38. Wimberley T, MacCabe JH, Laursen TM, Sorensen HJ, Astrup A, Horsdal HT, et al. Mortality and Self-Harm in Association With Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017;174(10):990-8.
  39. Haukka J, Tiihonen J, Harkanen T, Lonnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(7):686-96.
  40. 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.
  41. 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.
  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. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-7.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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).
  49. Moilanen J, Haapea M, Miettunen J, Jaaskelainen E, Veijola J, Isohanni M, et al. Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and

- without antipsychotic medication - a 10-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry* 2013;28(1):53-8.
50. 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.
  51. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(6):603-9.
  52. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2018:appiajp201817091001.
  53. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtala J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2017.
  54. 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.
  55. 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.
  56. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: A Swedish national cohort study. *American Journal of Psychiatry* 2013;170(3):324-33.
  57. 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.
  58. Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthoj CR, Albert N, Bertelsen M, et al. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res* 2013;150(1):163-8.
  59. Gotfredsen DR, Wils RS, Hjorthoj C, Austin SF, Albert N, Secher RG, et al. Stability and development of psychotic symptoms and the use of antipsychotic medication - long-term follow-up. *Psychol Med* 2017;47(12):2118-29.
  60. 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.
  61. Gjerden P, Slordal L, Bramness JG. Prescription persistence and safety of antipsychotic medication: a national registry-based 3-year follow-up. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(9):911-7.
  62. 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.
  63. 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.
  64. James AC, James S, Smith DM, Javaloyes A. Cerebellar, prefrontal cortex, and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):1023-9.
  65. Bloechliger M, Ruegg S, Jick SS, Meier CR, Bodmer M. Antipsychotic Drug Use and the Risk of Seizures: Follow-up Study with a Nested Case-Control Analysis. *Cns Drugs* 2015;29(7):591-603.

66. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325-9.
67. 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.
68. Cullen BA, McGinty EE, Zhang Y, Dosreis SC, Steinwachs DM, Guallar E, et al. Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2013;39(5):1159-68.
69. 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.
70. 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.
71. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(2):128-37.
72. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;130(1):57-70.
73. Frazier JA, Giedd JN, Kaysen D, Albus K, Hamburger S, Alagband-Rad J, et al. Childhood-onset schizophrenia: brain MRI rescan after 2 years of clozapine maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 1996;153(4):564-6.
74. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):585-94.
75. Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO, Lenane M, Gochman P, et al. Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2181-9.
76. Heitmiller DR, Nopoulos PC, Andreasen NC. Changes in caudate volume after exposure to atypical neuroleptics in patients with schizophrenia may be sex-dependent. *Schizophr Res* 2004;66(2-3):137-42.
77. Hui CLM, Honer WG, Lee EHM, Chang WC, Chan SKW, Chen ESM, et al. Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial. *Lancet Psychiatry* 2018.
78. 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.
79. 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.
80. Tenback D, Fiji B, Smeets H, van Os J, van Harten P. All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: A prospective cohort study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2012;32(1):31-5.
81. van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry* 2008;63(1):106-13.

82. Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, McGorry PD, Tanino R, Suzuki M, et al. Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108(1-3):49-56.
83. Saijo T, Abe T, Someya Y, Sassa T, Sudo Y, Suhara T, et al. Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55(1):41-7.
84. Arango C, Rapado-Castro M, Reig S, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Otero S, et al. Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(1):16-26.
85. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sanchez J, et al. Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;80(1):61-71.
86. Reig S, Moreno C, Moreno D, Burdalo M, Janssen J, Parellada M, et al. Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull* 2009;35(1):233-43.
87. Tauscher-Wisniewski S, Tauscher J, Logan J, Christensen BK, Mikulis DJ, Zipursky RB. Caudate volume changes in first episode psychosis parallel the effects of normal aging: a 5-year follow-up study. *Schizophr Res* 2002;58(2-3):185-8.
88. Whitworth AB, Kemmler G, Honeder M, Kremser C, Felber S, Hausmann A, et al. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2005;140(3):225-37.
89. Yang HJ, Cheng WJ. Antipsychotic use is a risk factor for hyponatremia in patients with schizophrenia: a 15-year follow-up study. *Psychopharmacology* 2017;234(5):869-76.
90. Moncrieff J. A Commentary on the Finnish Analysis of Outcomes of First Episode Schizophrenia. *Mad in America, Science, Psychiatry and Social Justice*, [Internet]. 2018; (May 8).
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
96. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964;2(5402):177.
97. 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.

---

# 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 Reinart (LMR)
Interne medarbeidere:	Asbjørn Kulseng Steiro (AKS)

---

---

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

---

**Eksterne fagfeller:**

Jan Ivar Røssberg, overlege ved Oslo Universitetssykehus og professor II ved Universitetet i Oslo

Jørgen G. Bramness, seniorforsker ved Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse (NROP), Sykehuset Innlandet, Hamar, professor II i psykiatri ved UiT – Norges arktiske universitet, Tromsø

Svein Friis, Professor emeritus, Universitetet i Oslo

---

**Plan for erstatning ved prosjektdeltakeres 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.

## **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 ikke bruke antipsykotika i samme periode 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 debuterer gjerne i ungdomstiden eller tidlig voksen alder, og livstidsprevalensen av schizofreni i befolkningen er ca. 0,7 %. (3) Historisk har det vært få biologisk baserte behandlinger for psykosesymptomer, men fra 1950-tallet har symptomdempende legemidler vært tilgjengelig. Man antar at psykose har sammenheng med hjernens dopaminsystem (4). Antipsykotika blokkerer dopaminreseptorer i hjernen (spesielt D-2 reseptorene) slik at hjernen får mindre dopamin, og antipsykotiske medikamenter har vist effekt i reduksjon av psykosesymptomer. 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 antipsykotika 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 antipsykotika over lang tid og at tilbakefallene kan skyldes tilbaketrekkningen av medikamentet (5).

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 (9). Dette kan gjøre at det blir vanskelig å slutte med medikamentet fordi risikoen for tilbakefall er stor (5). 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 føre 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 (5;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 (91) 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 (91).

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.

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 (9). Vi vet om noen få randomiserte studier som har fulgt opp pasienter på antipsykotika i mer enn 3 år (60;92-94), 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 (95).

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 (96). 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 undersøke 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 (95).

### **Litteratursøk**

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

Vi vil også gjøre håndsøk 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>4</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>5</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.
- Populasjon** 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.

---

<sup>4</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>5</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.

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, Leponex)
- 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, akatisi, 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

### *Eksklusjonskriterier*

- Design:** Tverrsnittstudier, 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 (97).

**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.

### 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. Sohrer 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):477-485.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews* 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? *British Journal of Psychiatry* 2016;209(5):361-365.

4. Gotzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *Bmj-British Medical Journal* 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. *Medical 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. *Journal of Psychopharmacology* 2015;29(4):353-362.
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):225-233.
9. Odegard O. Pattern of Discharge from Norwegian Psychiatric Hospitals before and after the Introduction of the Psychotropic Drugs. *Am J Psychiatry* 1964;120:772-778.
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;178:506-517.
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):723-734.
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):776-784.
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;182:42-48.
15. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
16. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964;2(5402):177.
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):924-926.

## 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 og forkortelser

---

[Begrep]	[Forklaring]
Antipsykotika	Legemidler mot psykose (se dette)
AP	Antipsykotika
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.
CPZ	Chlorpromazine, klorpromazin
Dose-respons effekt	Det er en dose-respons effekt dersom ulik grad av eksponering for behandlingen gir ulik effekt.
FGA	First-Generation Antipsychotics
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 direktet (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 diagnosesystem.
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.
LAI	Long-acting injectable drugs. Langtidsvirkende depotinjeksjon med antipsykotika.
Matching	Metode for å justere for ulikheter mellom grupper i observasjonsstudier. Man lager utvalg som er like basert på bakgrunnsvariabler ved at man for hver person i et utvalg finner personer i de andre utvalgene som har de samme verdiene av bakgrunnsvariablene
Mortalitet	Dødelighet
MPR	Medication Possession Ratio (antall dager brukt AP delt på antall mulige dager) Chlorpromazine ekvivalenter.
Negative symptomer	Reduksjon eller bortfall av normale funksjoner. Det kan være at personen føler seg følelsesmessig flat, likegyldig, gledesløs, mangler ansiktsmimikk og strever med konsentrasjonen.
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.
Positive symptomer	Symptomer som representerer et tillegg av noe som vanligvis ikke er der. Typiske symptomer på schizofreni er vrangforestillinger, hallusinasjoner og tankeforstyrrelser. På fagspråket omtales disse symptomene som «positive» symptomer.
Primærstudie	Original forskning hvor data er samlet inn.
Propensity skåre	En variant av tradisjonell matching (se dette). I stedet for å matche på hver eneste bakgrunnsvariabel enkeltvis, samler man alle bakgrunnsvariablene i et tall, kalt en indeks. Så matcher man observasjoner basert på dette ene tallet
Psykose	Den vanligste brukte betegnelsen for alvorlige psykiske lidelser hvor det foreligger realitetsbrist. Den manglende realitetsinnsikten (sviktende dømmekraft, feiltolkning av sosiale signaler, sviktende kontaktevne) gjør også at de fleste personer med psykose fungerer dårlig i samspill med andre mennesker. Med visse unntak (paranoia), vil også de fleste personer som er psykotiske, 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.
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.
SA	Se SGA

SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Et diagnostisk intervju for affektive forstyrrelser og schizofreni.
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.
SGA	Second Generation Antipsychotics
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 analyse 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

---

### 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 Paliperidone or Risperidone or Sertindole or Ziprasidone or Fluphenazine or Flupentixol or Haloperidol or Pimozide or Perfenazin 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 Fluanaxol 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 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 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 siplartil or haldol or alased or alopertilin or alopertilin or apo-halopertilin or avant or binison or brotopon or celenase or cereen or cerenace or cizoren or depidol or dores or dozic or durapertilin 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 halopertilin hydrochloride or halopertilin intensol or halopertilin lactate or halopertilin or halopertilin or halopertilin or halopertilin or halosten or haricon or haridol-d or keselan or linton or lodomer-2 or mixidol or novopertilin or peluces or perida or peridol or peridor or selezyme or seranace or serenace or serenase or serenelfi or siegopertilin or sigapertilin or trancodol-10 or trancodol-5 or orap or antalon or opiran or pimocid or pimorid or pinozid or pizid or chlorpiperazine 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 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 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 prochlorpazine or prochlorperazine or prochlorperzine or prochlorpromazine or prochlorperazine or temetil 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 amplictil 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 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 hibartil or hibartil or hibartil or klorproman or klorpromazin or klorpromex or laractyl or largactil or largactil forte or largactyl or matcine or megaphen or megartil 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 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 or chlor prothixene or chloroprothixene 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 Larcil 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 Ripserion 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 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):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 rispид 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 siqualine or siqualon or siqualone or siquoline or tensofin or trancin or valamina or vespazin or vespazine or emergil or fluaxol 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 doxic 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 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 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 amplictil 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 clorderazin or clorpromaz or clorpromazine or clozine or contomin or duncan or elmarin or esmino or fenactil or hibanil 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 xelplion 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  
anatsil 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 fluphena-  
zine 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 paci-  
nol prolong or permitil or phthorphenazine or potensone or prolifax 300 or  
prolixene or prolixin or prolixine or sevinal or sevinol or siqualine or siqualon  
or siqualone or siquoline or tensofin or trancin or valamina or vespazin or ves-  
pazine or emergil or fluaxol or flupenthixol or flurentixol or fluxanxol or  
siplaril or siplarol 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 fortunax  
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 halo-  
pol 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 pi-  
moride or pinozide or pizide or chlorpiprazine or perfenazine or trifafon or de-  
centan or etaperazine or ethaperazine or f-mon or fentazin or leptopsique or  
peratsin or perfenazine or perferazine or pernamed or perphenan or perphena-  
zin or perphenezine or perzine-p or porazine or thilatazin or tranquisan or tri-  
falon or trilafan or trifafon or trilifan or trilifan retard or triliphon or triomin or  
compazine or antinaus or capazine or chlormepazine or chlorpezine or  
chlorderazine or compro or dicopal or emelent or klometil or kronocin or me-  
terazine or metherazine or nautisol or nipodal or normalmin or pasotomin or  
prochlor or prochlor perazine or prochlorpemazine or prochlorperazine or pro-  
chlorperzine or prochlorpromazine or proclorperazine or tementil or temetil or  
cisordinol or sedanxol or z clopenthixol or zuclopenthixol or aminazine or chlo-  
razine or chlorderazine or chlorderazine hydrochloride or chlorderazine hydrochloride  
or contomin or fenactil or hydrochloride, chlorderazine or largactil or propa-  
phenin or thiorazine or aminazine or ampliactil or amplictil or ancholactil or as-  
persinal or bellacina or cepezet or chlormazine or chlorderazine or chlor pz or  
chloractil or chlorderazine or chlorderazine hydrochloride or chlorderazine hydrochloride  
or chlorderazine hydrochloride inten-  
sol or chlorderazine radical or chlorderamed or clonazine or chlorderazin or  
chlorderamaz or chlorderazine or clozine or contomin or duncan or elmarin or

esmino or fenactil or hibanil 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):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 schizoaf-fective 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 tranquiliz-ers» 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 Pi-mozide 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 Pi-mozid 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 Ab-stracts)

## **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 syntheses\*) 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 schizoaffektive 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 fagfelleverdert 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 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\* or aminosultoprid\* 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 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 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 sevinal or sevinol or siqualin\* or siqualon\* or siqualon\* or siquolin\* or tensofin or trancin or valamina or vespazin\* or vespazin\* or emergil or fluanxol or flupentixol

or flurentixol or fluxanxol or siplaril or siplarol 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 serenance 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 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 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 amplitil or ancholactil or aspersional or bellacina or cepezet or chlormazine 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 hibanil 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 thorazene 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 dublettkontroll)

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 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\*).mp.

3. (aminosultoprid\* 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 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 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 sevinal or sevinol or siqualin\* or siqualon\* or siqualon\* 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 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 pimocide 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 metherazine or nautisol or nipodal or normalmin or pasotomin or prochlor or prochlorperazin\* or prochlorpemazin\* or prochlorperacin\* or prochlorperzin\* or prochlorpromazin\* or prochlorperazin\* or tementil or temetil or cisordinol or sedanaxol or zclopenthixol or zuclopenthixol or aminazin\* or chlorazin\* or chlordelazin\* 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 chlorpromazine or chlor pz or chloractil or chlorbromasin or chlordelazin\* or chlordelazin\* 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 chlorpromazin\* or clozin\* or contomin or duncan or elmarin or esmino or fenactil or hibanil 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 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



- #4 MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees
- #5 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 Prochlorperazin\* 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 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 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 rispид 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 sevinal 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 siplaril or siplarol 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 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 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 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 prochlorperazin\* or prochlorpemazin\* or prochlorperacin\* or prochlorperzin\* or prochlorpromazin\* or prochlorperazin\* or tementil or temetil or cisordinol or sedanaxol or z clopenthixol or zuclopentixol 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 chlormazin\* or chlorpromazin\* 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 hibanil 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 thorazene or thorazin\* or torazin\* or vegetamin\* a or vegetamin\* b or winsumin\* or wintamin\* or wintermin\* or zuledin\* or chlorprothixen\* 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 chlorprothixen\* or chloroprothixen\* 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

---

**Vedlegg 4. Ekskluderte artikler om systematiske oversikter (n=18)**

---

<b>Publikasjon (førsteforfatter, år- stall)</b>	<b>Eksklusjonsgrunn (er)</b>
Adams 2013 (16)	Høy kvalitet men ingen relevante inkluderte studier
Barbui 2014 (17)	Inkluderte studier vurderte sammenheng mellom nåværende bruk og venetrombose. Ikke data om varighet på AP bruk
Fusar-Poli 2013 (18)	Ikke høy kvalitet
Gentile 2013 (19)	Ingen relevante inkluderte studier
Kamble 2012 (20)	Konferanseabstract
Karson 2016 (21)	Ikke høy kvalitet
Kumar 2013 (22)	Ingen relevante inkluderte studier
Land 2017 (23)	Ikke høy kvalitet
Leucht 2017 (24)	Høy kvalitet men ingen relevante inkluderte studier
Matar 2013 (25)	Høy kvalitet men ingen relevante inkluderte studier
Oya 2015 (26)	Ingen relevante inkluderte studier
Rattehalli 2016 (27)	Høy kvalitet men ingen relevante inkluderte studier
Sarkar 2013 (28)	Ikke data om varighet på AP bruk
Stafford 2015 (29)	Ingen relevante inkluderte studier
Thompson 2016 (30)	Konferanseabstract
Vermeulen 2017 (31)	Høy kvalitet men ingen relevante inkluderte studier
Vita 2012 (32)	Var opptatt av forskjeller mellom schizofrene og friske kontroller
Zhao 2016 (33)	Ikke høy kvalitet

## Vedlegg 5. Ekskluderte artikler om primærstudier (n=45)

Nedenfor er en liste over referanser som vi hentet inn i fulltekst, men som vi oppdaget at ikke oppfylte kriteriene for inklusjon.

Publikasjon (førsteforfatter, årstall)	Studie/Register/Land	Eksklusjonsgrunn (er)
Arango 2012 (84)	CAFEPS-Study, Spania	Ikke sammenlikningsgruppe, bare regresjon
Austin 2013 (58)	OPUS-studien, Danmark	Ikke lengde på bruk av antipsykotika. Bare data for bruk/ikke bruk på oppfølgingstidspunktene.
Bloechliger 2015 (65)	Retrospektiv populasjonsbasert oppfølgingsstudie med nested kasus-kontroll. Sveits	Ikke data for hvor lenge eller mye AP som ble brukt. Bare 3% av deltakerne hadde schizofreni, og tallene ble oppgitt til å være for lite til å analysere
Crump 2013 (56)	Sverige, nasjonal registerstudie	Ikke data om dose AP. Bare «any use» i oppfølgingsperioden
Cullen 2013 (68)	USA	Ingen sammenlikning mellom grupper. Regresjonsanalyse
De Lisi 2004 (72)	USA	Ikke data om dose eller type AP
Frazier 1996 (73)	USA	Ikke data om effekter av AP
Gjerdén 2010 (61)	Norge kohort, nasjonalt register	Registeret (NorPD) inneholder ikke diagnoser.
Gotfredsen 2017 (59)	OPUS-studien, Danmark	Ikke data for hvor lenge eller mye AP som ble brukt. Bare data for bruk/ikke bruk av antipsykotika på oppfølgingstidspunktene.
Guo 2015 (44)	Finland-utvalget	Ingen sammenlikning mellom grupper. Regresjonsanalyse
Haukka 2008 (39)	Finland-utvalget	Publisert før 2012 og vi har nyere rapporter fra den samme studien
Hayes 2015 (63)	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
Heitmiller 2004 (76) USA	Iowa Prospective Longitudinal Study (IPLS)	Korrelasjon mellom kumulativ dose og utfall

<b>Publikasjon (førsteforfatter, årstall)</b>	<b>Studie/Register/Land</b>	<b>Eksklusjonsgrunn (er)</b>
Ho 2003 (74)	Iowa Prospective Longitudinal Study (IPLS)	ANCOVA innenfor pasientgruppen
Ho 2011 (71)	Iowa Prospective Longitudinal Study (IPLS)	Ingen sammenlikning mellom grupper. Regresjonsanalyse
Hui 2018 (77)	Hong Kong	Mangler gruppe uten bruk av AP
Husa 2014 (46)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Mangler gruppe uten bruk av AP
Husa 2017 (45)	Finland- utvalget	Ingen sammenlikning mellom grupper. Regresjonsanalyse
Joukamaa 2006 (43)	The Mini-Finland Health Survey	Antall legemidler brukt ved baseline ble brukt for å predikere mortalitet i løpet av en 17-årsperiode
James 2004 (64)	UK	Ingen data om sammenheng mellom dose AP og utfall
Kiviniemi 2013 (40)	Finland-utvalget	Analysene bygger bare på data fra siste 6 måneder
Moilanen 2013 (49)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Data om bruk av antipsykotika var bare for siste 3 måneder før intervjuet
Moilanen 2015 (50)	Northern Finland Birth Cohort 1966	Data om bruk av antipsykotika var bare for siste år før intervjuet
Moilanen 2016 (47)	Finland	Mangler gruppe uten bruk av AP
Molina 2005 (85)	Spania	Ikke resultater på sammenheng mellom AP dose og utfall
Ran 2015 (62)	Kina	Det foreligger ingen informasjon om type antipsykotika eller hvor lenge/ mye de brukte
Rajkumar 2017 (57)	Danmark, hele populasjonen	Ikke rapportert mengde eller lengde på bruk av antipsykotika
Reig 2009 (86)	Spania	Ikke data om kumulativ dose AP
Ringback Weitoft 2014 (37)	Sverige	Ikke sammenlikning mellom bruk og ikke bruk over minimum 2 år
Saijo 2001 (83)	Japan	Korrelasjon mellom AP dose og utfall
Sporn 2003 (75)	USA	Korrelasjon mellom AP dose og utfall
Takahashi 2009 (82)	Australia	Ikke resultater om sammenheng mellom AP og utfall
Tauscher-Wisniewsky 2002 (87)	Canada	Ikke resultater om sammenheng mellom total dose og utfall

<b>Publikasjon (førsteforfatter, årstall)</b>	<b>Studie/Register/Land</b>	<b>Eksklusjonsgrunn (er)</b>
Tenback 2012 (80)	Nederland	Ikke rapportert mengde eller lengde på bruk av antipsykotika
Tiihonen 2011 (51)	Finland-utvalget	Publisert før 2012 og vi har nyere rapporter fra den samme studien
Tiihonen 2018 (52)	Finland-utvalget	Ikke rapportert mengde eller lengde på bruk av antipsykotika
Van Haren 2008 (81)	Nederland	Ikke resultater om sammenheng mellom total dose og utfall
Vejola 2014 (48)	Finland-utvalget	Ikke relevante sammenlikningsgrupper
Waddington 1998 (66)	Irland	Ingen sammenlikning mellom grupper. Regresjonsanalyse
Whitworth 2005 (88)	Østerrike	Ikke data om kumulativ dose
Wils 2017 (60)	OPUS-studien, Danmark	Bare data for bruk/ikke bruk av antipsykotika på oppfølgingstidspunktene.
Wimberley 2017 (38)	Danmark	Ingen gruppe som ikke hadde fått antipsykotika
Wunderink 2007 (79)	Nederland	Ingen gruppe som ikke hadde fått antipsykotika
Wunderink 2013 (78)	Nederland	Ingen gruppe som ikke hadde fått antipsykotika
Yang 2017 (89)	Retrospektiv kohort med 15-års oppfølging, Taiwan	Bare bruk av antipsykotika den siste måneden før oppfølgingstidens slutt ble registrert

## Vedlegg 6. vurdering av kvalitet på 9 systematiske oversikter

Spørsmål	Adams 2013	Karson 2016	Fusar- Poli 2013	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	Ja	Uklart
2. Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpe-spørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)	Ja	Nei	Uklart	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	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	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	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	Ja
7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja
9. Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?	Ja	Uklart	Ja	Uklart	Ja	Ja	Ja	Uklart	Ja
10. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	<b>HØY</b>	<b>MANGEL-FULL</b>	<b>MIDDELS</b>	<b>MIDDELS</b>	<b>HØY</b>	<b>HØY</b>	<b>HØY</b>	<b>MID-DELS</b>	<b>HØY</b>



## Vedlegg 7. Modifisert sjekkliste for risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier

### SJEKKLISTE FOR KOHORTSTUDIER

Sjekkliste for kohortstudier*		Ja	Uklart	Nei
1	Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?			
<i>Kommentar:</i>				
2	Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?			
<i>Kommentar:</i>				
3	Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?			
<i>Kommentar:</i>				
4	Var studien prospektiv?			
<i>Kommentar:</i>				
5	Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?			
<i>Kommentar:</i>				
6	Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?			
<i>Kommentar:</i>				
7	Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?			
<i>Kommentar:</i>				
8	Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?			
<i>Kommentar:</i>				
9	Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?			
<i>Kommentar:</i>				
10	Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?			
<i>Kommentar:</i>				

\*Basert på User's Guides for an article about prognosis. Guyatt G, Rennie D, Mead MO, Cook DJ. User's guides to the medical literature, a manual for evidence-based clinical practice. Sec ed. 2008 American Medical Association. The McGraw-Hill Companies, Inc.

- 11                      Hadde én eller flere av forfatterne oppgitt «conflict of interest» relatert to legemiddelindustrien?                      Ja, uklart, nei

## Vedlegg 8. Utrekninger av absolutt risiko

Tabell 8.1 viser absolutt (ujustert) risiko for å dø per 100 person-år brutt ned på legemiddel. Listen er sortert fra laveste til høyeste risiko. Vi har beregnet absolutt risikoreduksjon sammenliknet med ingen antipsykotika for hvert legemiddel.

**Tabell 8.1 Absolutt risiko for å dø (Etter Tabell 1 i Taipale 2017). N= 29 823. Rangert fra lavest til høyest. Insidensrate per 100 person-år tilsvarer prosent som dør etter ett års oppfølging.**

Legemiddel	Person-år	Hendelser	Insidensrate/100 person-år	Absolutt risikoreduksjon sammenliknet med ingen antipsykotika per 100 person-år
LAI Paliperidon	495	2	0,40 (0,10–1,62)	1,74
Oral Aripripazol	5749	25	0,43 (0,29–0,64)	1,71
Andre orale (2. gen)	2933	26	0,89 (0,60–1,30)	1,25
Oral Perfenazin	3430	34	0,99 (0,71–1,39)	1,15
LAI Risperidon	4489	45	1,00 (0,75–1,34)	1,14
Oral Risperidon	11305	117	1,03 (0,86–1,24)	1,11
Oral Klozapin	14460	161	1,11 (0,95–1,30)	1,03
Oral Olanzapin	19735	226	1,14 (1,00–1,30)	1,00
LAI Olanzapin	254	3	1,18 (0,38–3,66)	0,96
Oral Flupentiksol	2435	29	1,19 (0,83–1,71)	0,95
Oral Quetinapin	4481	54	1,21 (0,92–1,57)	0,93
LAI Perfenazin	5061	71	1,40 (1,11–1,77)	0,74
Oral Zuclopentiksol	3436	50	1,46 (1,10–1,92)	0,68
LAI Haloperidol	2709	41	1,51 (1,11–2,06)	0,63
Politerapi (2. gen.)	44643	681	1,53 (1,42–1,64)	0,61
LAI Zuclopenthiksol	6326	101	1,60 (1,31–1,94)	0,54
Oral Haloperidol	3388	62	1,83 (1,43–2,35)	0,31
LAI Flupentiksol	1619	32	1,98 (1,40–2,80)	0,16
Ingen antipsykotika	32793	704	2,14 (1,99–2,31)	
Oral Levomepromazin	1168	36	3,08 (2,22–4,27)	-0,94
LAI Fluphenazin	335	15	4,48 (2,70–7,44)	
Sum	171244	2515	1,47	

Alle legemidlene unntatt oral Levomepromazin og LAI Flufenazin har lavere (ujustert) absolutt risiko for å dø enn ingen antipsykotika. LAI Risperidon har en risiko på 1,00. Én av hundre pasienter som bruker dette legemidlet i ett år dør. Dersom man følger 100 pasienter uten antipsykotika i ett år, kan man forvente av omtrent to av dem dør.

Vi har ut fra Tabell 3 laget en tabell hvor vi har regnet ut absolutt risiko og absolutt risikoreduksjon.

**Tabell 8.2 Total mortalitet som prosent absolutt risiko (%AR) og prosent absolutt risikoreduksjon (%ARR) for total mortalitet, hjerte-kar mortalitet og selvmord (etter Tiihonen 2016)**

Utfall	Ingen AP (n=2077)		Lav dose (n=4110)			Moderat dose (n=8468)			Høy dose (n=6837)		
	Døde	AR%	Døde	AR%	ARR%	Døde	AR%	ARR%	Døde	AR%	ARR%
Total mortalitet	199	9,6	261	6,4	3,2	532	6,3	3,3	599	8,8	0,8
Hjerte-kar mortalitet	57	2,7	72	1,8	0,9	178	2,1	0,6	213	3,1	-0,4
Selvmord	19	0,9	33	0,8	0,1	60	0,7	0,2	39	0,6	0,3

Totalt døde det 2262 pasienter av 21492. Dette utgjør 10,5 prosent. Med en oppfølgingstid på 5 år, døde det ca. 2,1 prosent per år. Sammenliknet med ingen bruk av antipsykotika er det en absolutt risikoreduksjon for total mortalitet på 3,2 prosent, 3,3 prosent og 0,8 prosent for henholdsvis lav, moderat og høy dose antipsykotika. Det var mindre forskjeller for hjerte-kar mortalitet, og her er det for høy dose en absolutt risikøkning på 0,4 prosent sammenliknet med ingen antipsykotika. For selvmord var det enda mindre forskjeller, men her var det bare 151 døde totalt av gruppen på 21 492 personer.

**Tabell 8.3. Total mortalitet som prosent absolutt risiko (%AR) og prosent absolutt risikoreduksjon brutt ned på kjønn (etter Tabell 3 i Torniainen 2015)**

Kjønn	Ingen AP (n=2077)			Lav dose (n=4110)			Moderat dose (Ref., n=8468)	Høy dose (n=6837)			
	Døde	AR%	ARR%	Døde	AR%	ARR%	AR%	Døde	AR%	ARR%	
Antall menn	140	6,7	-1,6	167	4,1	1,0	433	5,1	382	5,6	-0,5
Antall kvinner	59	2,8	-0,6	94	2,3	-0,1	188	2,2	217	3,2	-1,0

Tabell 8.3 viser at menn som ikke hadde brukt antipsykotika hadde 1,6 prosent høyere absolutt risiko for å dø enn menn som hadde brukt moderat dose. For kvinner var det liknende tall men mindre forskjell. Menn som hadde fått lav dose hadde 1 prosent lavere absolutt risiko enn menn som hadde fått moderat dose, mens kvinner hadde 0,1 prosent høyere absolutt risiko. Menn som hadde fått høy dose hadde 0,5 prosent høyere absolutt risiko for å dø enn menn som hadde fått moderat dose, mens kvinner hadde 1 prosent høyere risiko. Når man ser på de absolutte tallene er det små forskjeller mellom ingen, lav, moderat og høy dose når det gjelder mortalitet.

**Tabell 8.2 Total mortalitet som prosent absolutt risiko (%AR) og prosent absolutt risikoreduksjon (%ARR) for total mortalitet, hjerte-kar mortalitet og selvmord (etter Tiihonen 2016)**

Utfall	Ingen AP (n=2077)		Lav dose (n=4110)			Moderat dose (n=8468)			Høy dose (n=6837)		
	Døde	AR%	Døde	AR%	ARR%	Døde	AR%	ARR%	Døde	AR%	ARR%
Total mortalitet	199	9,6	261	6,4	3,2	532	6,3	3,3	599	8,8	0,8
Hjerte-kar mortalitet	57	2,7	72	1,8	0,9	178	2,1	0,6	213	3,1	-0,4
Selvmord	19	0,9	33	0,8	0,1	60	0,7	0,2	39	0,6	0,3

Totalt døde det 2262 pasienter av 21492. Dette utgjør 10,5 prosent. Med en oppfølgingstid på 5 år, døde det ca. 2,1 prosent per år. Sammenliknet med ingen bruk av antipsykotika er det en absolutt risikoreduksjon for total mortalitet på 3,2 prosent, 3,3 prosent og 0,8 prosent for henholdsvis lav, moderat og høy dose antipsykotika. Det var mindre forskjeller for hjerte-kar mortalitet, og her er det for høy dose en absolutt risikøkning på 0,4 prosent sammenliknet med ingen antipsykotika. For selvmord var det enda mindre forskjeller, men her var det bare 151 døde totalt av gruppen på 21 492 personer.

**Tabell 8.3. Total mortalitet som prosent absolutt risiko (%AR) og prosent absolutt risikoreduksjon brutt ned på kjønn (etter Tabell 3 i Torniainen 2015)**

Kjønn	Ingen AP (n=2077)			Lav dose (n=4110)			Moderat dose (Ref., n=8468)	Høy dose (n=6837)			
	Døde	AR%	ARR%	Døde	AR%	ARR%	AR%	Døde	AR%	ARR%	
Antall menn	140	6,7	-1,6	167	4,1	1,0	433	5,1	382	5,6	-0,5
Antall kvinner	59	2,8	-0,6	94	2,3	-0,1	188	2,2	217	3,2	-1,0

Tabell 8.3 viser at menn som ikke hadde brukt antipsykotika hadde 1,6 prosent høyere absolutt risiko for å dø enn menn som hadde brukt moderat dose. For kvinner var det liknende tall men mindre forskjell. Menn som hadde fått lav dose hadde 1 prosent lavere absolutt risiko enn menn som hadde fått moderat dose, mens kvinner hadde 0,1 prosent høyere absolutt risiko. Menn som hadde fått høy dose hadde 0,5 prosent høyere absolutt risiko for å dø enn menn som hadde fått moderat dose, mens kvinner hadde 1 prosent høyere risiko. Når man ser på de absolutte tallene er det små forskjeller mellom ingen, lav, moderat og høy dose når det gjelder mortalitet.

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
August 2018  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten kan lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)