

# Effekt av langtidsbehandling med antipsykotika

---

**Plan utarbeidet:** 29.6.2017

---

**Utarbeidet av:** Geir Smedslund

---

## **Kort beskrivelse/sammendrag**

Nasjonalt 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.

## **English summary**

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.

---

## **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:** Therese Kristine Dalsbø (TKD)

---

---

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

---

**Eksterne fagfeller:**

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

Svein Friis, Oslo universitetssykehus HF

---

**Plan for erstatning ved  
prosjektdeltakeres fravær:**

Prosjektansvarlig finner erstatter

---

## **Mandat**

Vestre Viken helseforetak har den 27.9 2016 bedt Folkehelseinstituttet om en systematisk oversikt om effekter av og bivirkninger ved langtidsbehandling med antipsykotika og antidepressiva. Vi har delt prosjektet i to, og denne første rapporten handler om antipsykotika.

## **Mål**

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

Målsetningen for kunnskapsoppsummeringen er:

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

## **Innledning**

Antipsykotika er en gruppe medikamenter som ble introdusert på markedet på 1950-tallet og som først og fremst benyttes i behandlingen av psykoselidelser, altså psykiske lidelser der realitetsbrist i form av vrangforestillinger og hallusinasjoner er typiske symptomer (1). I tillegg til realitetsbrist og hallusinasjoner har personer med psykoselidelser mange andre psykiske plager og symptomer som manglende motivasjon, kognitive vansker og hyppig komorbiditet med andre psykiske lidelser. På tross av at mange har et vekslende forløp med perioder uten symptomer, regnes psykoselidelser blant de mest alvorlige og langvarige psykiske lidelsene. Den mest vanlige formen for psykoselidelse er schizofreni. Symptomene debuterer gjerne i ungdomstiden eller tidlig voksen alder, og livstidsprevalensen av schizofreni i befolkningen er ca. 0,7 %. (2)

Historisk har det vært få biologisk baserte behandlinger for psykosesymptomer, men fra 1950-tallet har symptomreducerende legemidler vært tilgjengelig. Man antar at psykose har sammenheng med hjernens dopaminsystem (3). Antipsykotika blokkerer dopaminreseptorer i hjernen (spesielt D-2 reseptorene) slik at hjernen får mindre dopamin, og antipsykotiske medikamenter har vist effekt i reduksjon av 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 antipsykotisk medikasjon til placebo. Dette har blitt tolket som en støtte til at medikamentet har effekt og for å fortsette vedlikeholdsbehandling over lang tid. Den økte risikoen for tilbakefall i placebogruppen kan imidlertid også tolkes som en «abstinenseffekt» hos personer som har brukt antipsykotisk medikasjon over lang tid og at tilbakefallene kan skyldes tilbaketrekkingen av medikamentet (4).

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

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

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

I Norge har Odegard (9) undersøkt prognosen til pasienter med psykose før antipsykotika ble innført (1948-1952) og fant at 63,2 prosent var i gruppen med et vellykket utfall (skrevet ut av sykehuset uten å bli innlagt igjen). Dette funnet går imot den vanlige oppfatningen at schizofreni er en progredierende sykdom som man ikke kan bli frisk av. Da Odegard sammenliknet disse tallene med tall for en periode etter at antipsykotika var i vanlig bruk (1955-1959) fant han at andelen med vellykket utfall nesten ikke var økt (66,7 prosent). Man kan heller ikke si at denne økningen i tilfriskning skyldtes innføringen av antipsykotika. Odegard undersøkte videre hvordan prognosen var i perioden 1936 til 1940. Da var andelen med vellykket utfall målt på samme måten bare 52,7 prosent. I tiårene før innføringen av antipsykotika i Norge var det altså en sterk bedring i prognosen til psykotiske pasienter. Denne positive utviklingen stoppet nesten opp etter innføringen av antipsykotika (9).

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

Selv etter 60 år med bruk av antipsykotika er det fortsatt ikke gjort en eneste placebokontrollert randomisert studie av personer som nylig har utviklet schizofreni (5). Vi vet om noen få randomiserte studier som har fulgt opp pasienter på antipsykotika i mer enn 3 år (11-14), 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 (15).

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 (16). 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 (15).

### *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>1</sup> publisert 2012 eller senere som har inkludert følgende design: randomiserte kontrollerte studier, ikke-randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte før-etter studier, kontrollerte kohortstudier, kasus-kontroll studier<sup>2</sup>, registerdata. Dersom vi ikke 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 Schizophreniform, 295.70 Schizoaffektive, 295.90 Schizophrenia, 297.1 Delusional disorder, og 298.9 Unspecified SZ i DSM-5. Både voksne og barn inkluderes.

---

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

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

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, Squalone)
- 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, pårørendevurderte), metabolske forstyrrelser, Parkinsonisme, akatisi, dystoni, tardiv dyskinesi, nøyтроpeni/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. Kodet 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 medisiner 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

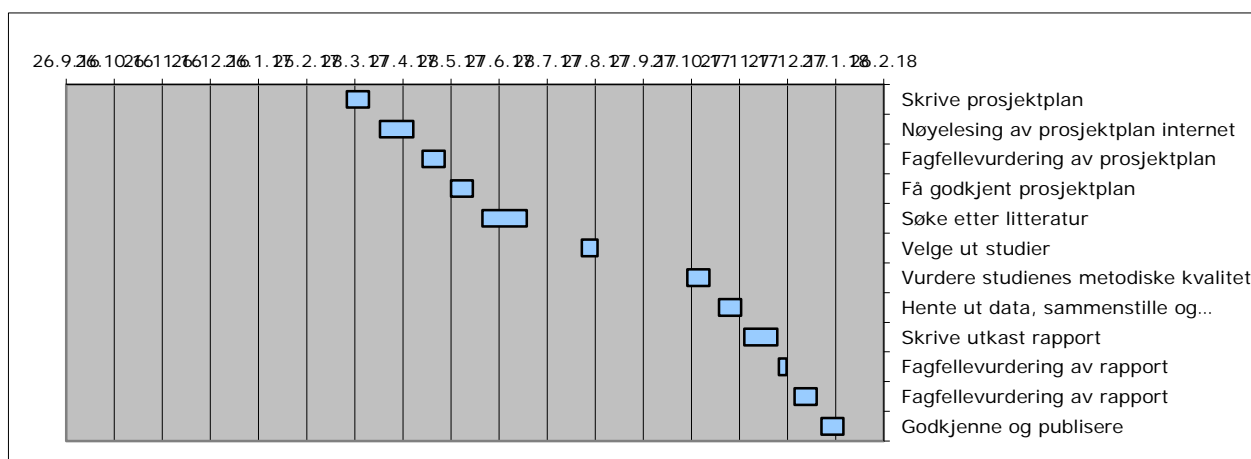
Vi vil vurdere vår tillit til resultatene for hvert av de primære utfallene ved hjelp av GRADE og presentere resultat-tabeller (Summary of findings) for hver sammenligning (17).

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

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

### Aktiviteter, milepæler og tidsplan

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



### Sluttdato

Vi vil publisere den systematiske oversikten som en FHI-rapport første halvår 2018. **Sluttdato** (dato for publisering): **01.02.2018**



## Risikoanalyse

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

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENNS	RISIKOFAKTOR
Sykdom hos prosjektleder	Liten		
Stort artikkeltilfang	Liten		

## Referanser

1. Sohler N, Adams BG, Barnes DM, Cohen GH, Prins SJ, Schwartz S. Weighing the evidence for harm from long-term treatment with antipsychotic medications: A systematic review. *Am J Orthopsychiatry* 2016;86(5):477-485.
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 1. Ordliste

<b>Begrep</b>	<b>Forklaring</b>
Agranulocytose	Nesten fullstendig mangel på granulocytter (se nøytropeni)
Akatisi	Manglende evne til å sitte stille, sterk rastløshet og trang til å vandre rundt.
Antidepressiva	Legemidler mot depresjon
Antipsykotika	Legemidler mot psykoselidelser
Dikotome utfall	Dikotome data er data som har én av to mulige verdier, f.eks. død/levende, røyker/ikke-røyker, tilstede/ikke-tilstede. (Også kalt binære data). Noen ganger blir kontinuerlige data eller ordinale data forenklet til dikotome data, f.eks. alder i år kan endres til $< 75$ år og $\geq 75$ år.
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Gis ut av American Psychiatric Association. DSM-5 er 5. utgave gitt ut i 2013.
Dystoni	Bevegelsesforstyrrelse karakterisert ved vedvarende eller intermitterende muskelkontraksjoner som gir unormale, ofte repetitive, bevegelser, stillinger eller begge deler.
ICD-10	International Classification of Diseases. Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer.
Komorbiditet	Nærvær av én eller flere lidelser eller sykdommer i tillegg til en primærlidelse.
Konfidensintervall	Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.

Metaanalyser	Statistiske teknikker i en systematisk oversikt for å integrere resultatene av inkluderte studier. Begrepet er noen ganger feilaktig brukt som synonym for systematiske oversikter som inkluderer en meta-analyse.
Metabolske forstyrrelser	Stoffskifte eller metabolisme er et komplett sett av livsnødvendige kjemiske reaksjoner som skjer i levende celler. Disse prosessene er basis for alt liv, og absolutt nødvendige for at celler skal kunne vokse og reprodusere seg, opprettholde strukturer, og respondere riktig i deres miljø.
Nøytropeni	Uppresis betegnelse på et redusert antall nøytrofile granulocytter (den hyppigst forekommende hvite blodceller) i blodet
Parkinsonisme	Parkinsonisme er en samlebetegnelse på en rekke kroniske, nevrologiske sykdommer som ligner på hverandre og som kjennetegnes ved at de særlig gir problemer knyttet til bevegelser og bevegelighet.
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.
Primærstudier	Original forskning hvor data er samlet inn.
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.
Random-effects	Meta-analyse: en statistisk metode der både utvalgsfeil innen studien (varians) og variasjon mellom studier inkluderes ved vurdering av usikkerheten (konfidensintervaller) på resultatene fra

	<p>en meta-analyse. Se også Fixed effect model. Når det er heterogenitet blant resultatene fra de inkluderte studiene utover det som kan forventes, vil en random effects-modell gi bredere konfidensintervaller enn en fixed effect-modell.</p>
Randomisering	<p>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.</p>
Remisjon	<p>Bedring av sykdom, ofte av forbigående natur. Betegnelsen brukes vanligvis for å beskrive behandlingsresultatet ved kreftsykdommer. Komplet remisjon betyr at sykdommen ikke lenger kan påvises med konvensjonelt brukte metoder, men er ikke ensbetydende med helbredelse av sykdommen.</p>
Risk ratio (relativ risiko)	<p>Forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en relativ risiko &lt; 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet.</p>
Schizofreni	<p>Psykisk lidelse preget av psykose (vrangforestillinger, hallusinasjoner og tankeforstyrrelser, enkeltvis eller i kombinasjon), uorganisert tale og «negative symptomer». Symptomene oppstår vanligvis i ung voksen alder, med en total livstidsprevalens på rundt 1 %.</p>
Seponering	<p>Å avslutte (holde opp med) en behandling.</p>

Tardiv dyskinesi

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 2: Eksempel på resultattabell

Sammenligningen

**Setting:**

**Intervensjon:** antipsykotika i mer enn to år

**Komparator:** medisinfri behandling i mer enn to år (som psykoterapi, psykososial støtte, placebo)

**Pasient:** pasienter med schizofreni

Utfall	Forventede absolutte effekter (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltagere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)	Kommentar
	Risiko med x	Risiko med y				
Psykosesyntom (alvorlighet og varighet)	Studiepopulasjon					
		XX per 1000 ()				
Livskvalitet	Studiepopulasjon					
		XX per 100 ()				
Bivirkninger	Studiepopulasjon					
		xx per 100 ()				
Sosial fungering (jobb, familie)	Studiepopulasjon					
		xx per 100 ()				
	Studiepopulasjon					
		xx per 100 ()				

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

KI: konfidensintervall;

GRADE Working Group

## Vedlegg 3: Sjekkliste for systematiske oversikter

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

\*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. [www.epoc.cochrane.org](http://www.epoc.cochrane.org)