

Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	61497
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. oktober 2019

Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Skizofreni og andre psykotiske tilstande.....	4
3.2	Behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande.....	5
3.3	Lægemidlerne.....	6
4	Kliniske spørgsmål.....	7
4.1	Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande?.....	7
4.2	Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotisk depotinjektionsbehandling versus tilsvarende peroral behandling for patientgruppen som helhed og/eller hos en subgruppe af patienter?.....	8
4.3	Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med behandlingsresistent skizofreni?.....	8
4.4	Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med psykotiske lidelser samt stofmisbrug?.....	9
4.5	Valg af effektmål.....	9
5	Andre overvejelser.....	14
6	Øvrige forhold.....	14
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur.....	14
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	14
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	15
7.3	Udvælgelse af litteratur.....	15
8	Kvalitetsvurdering.....	16
9	Databehandling og analyse.....	16
10	Referencer.....	17
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	19
12	Versionslog.....	21

1 Forkortelser

AIMS:	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>
BAS:	<i>Barnes Akathisia Scale</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPS:	Ekstrapyramidale symptomer
FGA:	<i>First generation antipsychotic</i> (førstegenerations antipsykotika)
GAF:	<i>Global Assessment of Functioning</i>
PSP:	<i>Personal and Social Performance</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (system til vurdering af evidenskvalitet)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICD:	<i>International Classification of Diseases</i>
KI:	Konfidensinterval
NNH:	<i>Number needed to harm</i>
NNT:	<i>Number needed to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PANSS:	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (skala til vurdering af symptom-billede ved skizofreni)
PICO:	<i>Population/Patient, Intervention, Comparison, Outcome(s)</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	<i>Randomized controlled trial</i> (randomiseret kontrolleret klinisk forsøg)
RR:	Relativ risiko
SAS:	Simpson-Angus Scale
SGA:	Second generation antipsychotic (andengenerations antipsykotika)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i> (effect size)
SQLS:	<i>Schizophrenia Quality of Life Scale</i>
S-QoL:	<i>Quality of Life Questionnaire in Schizophrenia</i>
UKU:	Udvalget for Kliniske Undersøgelser

2 Formål

Denne protokol beskriver baggrunden samt fremgangsmåden for udarbejdelse af en fælles regional behandlingsvejledning for antipsykotisk behandling af skizofreni, skizotypisk sindslidelse, skizoaffektive psykoser, vedvarende paranoide psykoser samt akutte og forbigående psykoser (ICD-10 [F20-29](#)) hos voksne.

Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye lægemidler indenfor terapiområdet. Herunder redegøre for om der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Der tages afsæt i den seneste fælles regionale behandlingsvejledning for terapiområdet, som blev godkendt af RADS i 2014 (se [baggrundsnotat](#)).

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

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

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

- Anvendelse af antipsykotika formuleret som depotinjektionspræparater.

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

- Valg af antipsykotika til patienter med behandlingsresistent skizofreni.
- Valg af antipsykotika til patienter med psykotiske tilstande og misbrug af narkotika med centralstimulerende effekt.

3 Baggrund

3.1 Skizofreni og andre psykotiske tilstande

Psykotiske tilstande dækker *International Classification of Diseases* ICD-10 [F20-29](#)-diagnoserne. Selvom indikationsområdet indeholder en række forskellige psykiatriske lidelser, stammer langt størstedelen af evidens fra studier af patienter med skizofreni og i mindre grad skizoaffektive lidelser. I mangel på evidens for flere af de specifikke lidelser vil konklusionerne på baggrund af studier i patienter med skizofreni og skizoaffektive lidelser blive ekstrapoleret til det øvrige indikationsområde i det omfang, at det vurderes forsvarligt. Dette er i overensstemmelse med den fremgangsmåde, der blev fulgt ved udarbejdelse af RADS' baggrundsnotat på området [1].

Skizofreni er en alvorlig og kompleks psykisk lidelse, som i almindelighed er karakteriseret ved fundamentale og karakteristiske forstyrrelser af tænkning og perception samt affektforstyrrelser [2,3]. Der skelnes ofte imellem positive (psykotiske) symptomer (f.eks. hallucinationer og vrangforestillinger) og negative symptomer (f.eks. passivitet, social tilbagetrækning og emotionel afladning). Positive og negative symptomer optræder hyppigt samtidigt, men symptombilledet kan også være domineret af enten positive eller negative symptomer.

I Danmark lever ca. 43.000 danske patienter med skizofreni (svarende til ca. 0,8 % af befolkningen), mens der årligt er ca. 3.500 nye tilfælde [4]. Fagudvalget har ikke kendskab til retvisende danske epidemiologiske

data for forekomst af de øvrige lidelser inden for F20-29-spektret. Et forsigtigt skøn er, at denne gruppe omfatter flere tusinde patienter. Skizofreni er ikke blot potentielt invaliderende for den enkelte patient samt belastende for de pårørende men er også forbundet med et væsentligt offentligt ressourceforbrug. Det vurderes, at skizofreni alene er årsag til 30 % af samtlige ambulante psykiatriske hospitalsbesøg i Danmark [4].

Sygdomsmekanismerne ved skizofreni er yderst komplekse, hvilket kan være med til at forklare, at den farmakologiske behandling langt fra virker tilfredsstillende hos alle patienter. De psykotiske lidelser opstår i et samspil mellem nedarvet disposition og miljømæssige risikofaktorer [2,5]. Arveligheden er høj (79 %), men såvel de genetiske som de patofysiologiske mekanismer er komplekse [5,6]. Komplexiteten gælder også for de neurokemiske forstyrrelser, som den farmakologiske behandling er rettet imod [5]. En række studier har vist en sammenhæng mellem psykotiske symptomer og øget dopaminsyntesekapacitet samt -frigivelse det i associative striatum, ligesom man har fundet en sammenhæng mellem den øgede dopaminaktivitet og effekt af behandlingen. Disse fund er i overensstemmelse med, at alle antipsykotika binder sig til dopaminreceptorer (se afsnit 3.4) [7]. Det er imidlertid ikke alle patienter, der har ændringer i den dopaminerge aktivitet, og disse patienter synes at have ringe effekt af behandling med dopaminblokkere. Andre data peger på forstyrrelser i andre transmittersystemer, herunder de glutamaterge og GABAerge systemer, og en sammenhæng mellem disse forstyrrelser og manglende respons på antipsykotisk behandling [8,9]. Fundene kompliceres dog af interaktioner mellem de neurokemiske systemer, og den prædiktive værdi af de biologiske fund er endnu ikke følsom nok til at kunne indføres i klinikken.

3.2 Behandling af skizofreni og andre psykotiske tilstande

Medicinsk behandling af skizofreni er ofte årelang eller livslang [1]. For flere af diagnoserne i ICD F20-29, herunder særligt akutte og forbigående psykoser, er behandlingsvarigheden væsentligt kortere. Behandlingsmålet er at opnå vedvarende remission med færrest mulige bivirkninger.

Behandling med et givent antipsykotikum giver ofte, som ovenfor anført, utilstrækkelig effekt, hvilket medfører øgning af dosis, skift af præparat eller antipsykotisk polyfarmaci. Der kan tilmed være væsentlige bivirkninger forbundet med behandlingen, hvorfor dosisreduktion eller præparatskifte i mange tilfælde er nødvendig. Det vil sjældent være muligt at opnå komplet symptomfrihed uden bivirkninger. Derfor tilstræbes det ved antipsykotisk behandling at opnå en acceptabel balance imellem evt. psykiatriske restsymptomer og bivirkninger. Op imod 1/3 af patienter med skizofreni oplever utilstrækkelig effekt ved ≥ 2 behandlingsforsøg med typiske førstevalgsantipsykotika, hvorved deres lidelse betragtes som værende behandlingsresistent [10,11].

Hyppigt forekommende bivirkninger ved behandling med antipsykotika inkluderer ekstrapyramidale symptomer (f.eks. dystoni og parkinsonisme), antikolinerge bivirkninger (f.eks. synsforstyrrelser, urinretention og forstoppelse), kardiovaskulære bivirkninger (f.eks. hypotension og QTc-forlængelse), metaboliske bivirkninger (f.eks. vægtøgning og stigning i blodsukkerniveau) samt sedation, prolaktinstigning og seksuelle bivirkninger. Sjældnere alvorlige bivirkninger inkluderer epileptiske anfald, agranulocytose (særligt for clozapin) samt malignt neuroleptikasyndrom [3].

3.3 Lægemedlerne

I Tabel 1 præsenteres de lægemidler, som vil blive inkluderet i behandlingsvejledningen.

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

Tabel 1: Oversigt over lægemidler, der indgår i de kliniske spørgsmål

ATC-kode	Indholdsstof (alfabetisk)	Uddrag fra SmPC-indikation (forkortet) vedr. psykotiske tilstande	Findes som depotinjektionspræparat?	Placering i RADS-vejledning
Førstegenerations antipsykotika (FGAs)				
N05AD01	Haloperidol	'Skizofreni og skizoaffektive lidelser'	Ja	Anbefalet som muligt 3. valg
N05AB03	Perfenazin*	'Psykotiske tilstande.'	Ja	Anbefalet som muligt 3. valg
N05AF05	Zuclopenthixol	'Psykotiske tilstande'	Ja	Anbefalet som muligt 3. valg
Andengenerations antipsykotika (SGAs)				
N05AL05	Amisulprid	'Akutte og kroniske skizofrene forstyrrelser. Amisulprid regulerer også sekundære negative symptomer'	Nej	Anbefalet som muligt 1. valg
N05AX12	Aripiprazol	'Skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og opefter'	Ja	Anbefalet som muligt 1. valg
N05AX16	Brexipiprazol	'Skizofreni hos voksne'	Nej	- §
N05AX15	Cariprazin	'Skizofreni hos voksne'	Nej	- §
N05AH02	Clozapin	'Indiceret til patienter med skizofreni, der ikke responderer på eller er intolerante over for behandling med andre antipsykotika eller patienter med psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom, når anden behandling ikke har haft effekt'	Nej	Anbefalet som muligt 3. valg (behandlings-resistens)
N05AE05	Lurasidon	'Skizofreni hos voksne'	Nej	Anbefalet som muligt 1. valg
N05AH03	Olanzapin	'Skizofreni'	Ja	Anbefalet som muligt 3. valg
N05AX13	Paliperidon	'Skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og derover'	Ja	Anbefalet som muligt 1. valg
N05AH04	Quetiapin	'Skizofreni'	Nej	Anbefalet som muligt 1. valg
N05AX08	Risperidon	'Skizofreni'	Ja	Anbefalet som muligt 1. valg
N05AE03	Sertindol	'Skizofreni'	Nej	Anbefalet som muligt 3. valg
N05AE04	Ziprasidon	'Skizofreni hos voksne'	Nej	Anbefalet som muligt 3. valg

* Perfenazin er afregistreret i Danmark og kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. § Nye præparater (ikke indplaceret i RADS' vejledning).

Alle antipsykotika binder sig til hjernens dopamin-D₂-receptorer, og effekten menes primært at skyldes denne mekanisme [7]. De enkelte stoffer påvirker i forskellig grad herudover bl.a. adrenerge, serotonerge, glutamingerge, kolingerge og histamingerge receptorer [3,7], hvorfor stofferne har vidt forskellige bivirkningsprofiler. Overordnet set skelner man mellem 1. generations- (FGA) og 2. generations antipsykotika (SGA), hvor sidstnævnte er karakteriseret ved i mindre grad at medføre ekstrapyramidale bivirkninger (EPS). Aripiprazol, brexipiprazol og cariprazin adskiller sig ved at være partielle D₂-receptoragonister [12]. De sidstnævnte lægemidler beskrives derfor ofte som havende en 'dopaminstabiliserende' effekt modsat de øvrige lægemidler, som er dopaminreceptor antagonist [13].

En række FGA er ikke inkluderet i behandlingsvejledningen, da de sjældent anvendes i behandling af psykoser (flupentixol, pimozid, periciazin, prochlorperazin, chlorprothixen, levomepromazin, melperon, pipamperon, sulpiril). Endvidere er asenapin (SGA) ikke inkluderet, da stoffets indikation (moderat til svær manisk episode ved bipolar affektiv sindslidelse) ikke er indeholdt i ICD-10 F20-29.

4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i behandlingsvejledningen. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne (se Tabel 1), komparator (lægemidlerne sammenlignes indbyrdes) samt de effektmål (outcomes), som lægemidlernes virkning skal vurderes på.

4.1 Er der klinisk betydnende forskelle på antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande?

Population

Voksne patienter (≥ 18 år) med psykotiske lidelser (ICD-10 F20-29) uden anført behandlingsresistens.

Interventioner

Se Tabel 1.

Komparatorer

Alle interventioner sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 2 under afsnit 4.5.

4.2 Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotisk depotinjektionsbehandling versus tilsvarende peroral behandling for patientgruppen som helhed og/eller hos en subgruppe af patienter?

Population

Voksne patienter (≥ 18 år) med psykotiske lidelser (ICD-10 F20-29).

Interventioner

Se SGA depotinjektionspræparater i Tabel 1 (aripiprazol, olanzapin, paliperidon, risperidon).

Komparatorer

Depotinjektionspræparater sammenlignes med det tilsvarende perorale præparat (samme indholdsstof).

Effektmål

Se Tabel 2 under afsnit 4.5.

4.3 Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med behandlingsresistent skizofreni?

Population

Voksne patienter (≥ 18 år) med skizofreni, som har haft utilstrækkelig effekt ved tidligere behandling med ≥ 2 antipsykotika. De forudgående behandlinger skal være foretaget med adækvat dosering og tilstrækkelig varighed.

Interventioner

Se Tabel 1.

Komparatorer

Alle interventioner sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 2 under afsnit 4.5. I fraværet af tilstrækkelig evidens for ét eller flere effektmål tages der evt. afsæt i evidensgennemgangen for det pågældende effektmål for klinisk spørgsmål 1.

4.4 Er der klinisk betydende forskelle på antipsykotika til behandling af patienter med psykotiske lidelser samt stofmisbrug?

Population

Voksne patienter (≥ 18 år) med psykotiske tilstande samt misbrug af narkotiske stoffer som eksempelvis kokain og cannabis.

Interventioner

Se Tabel 1.

Komparatorer

Alle interventioner sammenlignes indbyrdes.

Effektmål

Se Tabel 2 under afsnit 4.5. I fraværet af tilstrækkelig evidens for ét eller flere effektmål tages der om muligt evt. afsæt i evidensgennemgangen for det pågældende effektmål for klinisk spørgsmål 1.

4.5 Valg af effektmål

Vægtning af effektmål og definition af mindste klinisk relevante forskelle

Beslutningen om at anbefale et antipsykotikum vil ske ud fra en afvejning af både effekt og bivirkninger. Dette vil afspejle sig i både fagudvalgets vægtning af effektmålene og definition af den mindste klinisk relevante forskel. Der medtages kun effektmål, der er vægtet som værende kritiske eller vigtige.

Kontinuerlige effektmål

For at få et sammenligneligt udtryk for effektstørrelsen af de enkelte antipsykotika omregner metaanalyser inden for området ofte den absolutte forskel for de kontinuerlige effektmål (f.eks. symptomscore eller prolaktinstigning) til en standardiseret effektstørrelse. Ofte anvendes en 'standardized mean difference' (SMD, også kaldet Cohen's *d*) defineret som forskellen i sample middelværdier divideret med den samlede standardafvigelse). Dette tillader, at kliniske studier, hvor f.eks. forskellige metoder for symptomevaluering er anvendt, kan sammenlignes. Traditionelt betragtes en effektstørrelse på 0,2-0,49 som lille, 0,5-0,79 som moderat og $\geq 0,8$ som stor [2]. Man kan ved fastsættelse af mindste klinisk relevante forskel basere sig på effektmålet opgjort som SMD, hvis man har forhåndskendskab til effektmålet på dets absolutte skala samt dets normale standardafvigelse. For de kontinuerlige effektmål, som beror på beregning af SMD, definerer fagudvalget en mindste klinisk relevant forskel i effektstørrelse på 0,5 SMD. Dette er i overensstemmelse med, hvad der normalt anses som en 'moderat effektstørrelse', og skal ses i lyset af lidelsens kompleksitet, samt at det ofte er vanskeligt at opnå markant bedring med de tilgængelige lægemidler.

Dikotome effektmål

Ved anvendelse af dikotome mål (f.eks. andel patienter, der oplever uønskede hændelser) fastsætter Medicinrådet ofte en mindste klinisk relevant forskel mellem 5 og 10 %-point (svarende til NNT/NNH på henholdsvis 20 og 10). Den mindste klinisk relevante forskel vil afspejle sig i både fagudvalgets vægtning af effektmålene (kritisk, vigtig) og definitionen af den mindste klinisk relevante forskel.

Tabel 2: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel, den måleenhed hvormed effektmålet opgøres samt grundlaget for den fastsatte mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Symptomer (ved psykose) (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Kritisk	Gns. ændring af PANSS ¹ total	0,5 SMD	Klinisk faglig vurdering samt baseret på [14]
	Vigtig	Gns. ændring i PANSS ¹ negative symptomer		
Relaps (Spg. 2 og 4)	Kritisk	Andel patienter med mindst én indlæggelse	10 %-point (NNT = 10)	Klinisk faglig vurdering
Behandlingsophør uanset årsag (Spg. 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter, der ophører med behandling	10 %-point (NNT = 10)	Klinisk faglig vurdering
Funktionsniveau (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Gns. ændring på skala for funktionsniveau (GAF, PSP mv.)	0,5 SMD	Klinisk faglig vurdering samt baseret på [14]
Ekstrapyramidale symptomer (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter, der anvender antiparkinsonmidler	5 %-point (NNH = 20)	Klinisk faglig vurdering
Livskvalitet (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Gns. ændring i livskvalitet målt med valideret instrument	0,5 SMD	Klinisk faglig vurdering samt baseret på [14]
Vægtøgning (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter med vægtøgning ≥ 7 %	5 %-point (NNH = 20)	Klinisk faglig vurdering
		Gns. vægtøgning i kg	> 3 kg	
Antikolinerge bivirkninger (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter med mindst én antikolinerg bivirkning	5 %-point (NNH = 20)	Klinisk faglig vurdering
QTc-forlængelse (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Gns. QTc-ændring i ms	> 10 ms (øvre KI)	Baseret på ICH-retningslinjer [15,16]
Sedation (Spg. 1, 2, 3 og 4)	Vigtig	Andel patienter, som rapporterer sedation	10 %-point (NNH = 10)	Klinisk faglig vurdering

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid, ¹ Eller lign. skala for måling af symptombelastning hos patienter med psykotiske tilstande. GAF: Global Assessment of Functioning, Gns.: Gennemsnitlig, KI: Klinisk

Konfidensinterval (95 %), NNH: Number Needed to Harm, NNT: Number Needed to Treat, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, PSP: Personal and Social Performance, SMD: Standardized mean difference.

Kritiske effektmål

Symptomer ved psykose

Sværhedsgraden af symptomer måles i langt de fleste nyere studier med måleredskabet *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Resultaterne opgøres som en total score for alle symptomer samt evt. separat for hhv. positive og negative symptomer. PANSS total omfatter i alt 30 symptomer (7 positive, 7 negative og 16 generelle psykopatologiske symptomer) [17]. Hvert symptom scores fra 1-7 point (min. score 30 point og maks. score 210). Der findes flere lignende psykometriske værktøjer, der kan anvendes til at evaluere sværhedsgraden af skizofreni såsom *Clinical Global Impression* (CGI) eller *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) [18], som ofte anvendes i ældre studier. Forskellen i ændring fra baseline kan uanset, hvilket værktøj der anvendes, omregnes til en standardiseret effektstørrelse (SMD) med henblik på at opnå en ensrettet effektforskel til brug for sammenligning på tværs af studier [14]. Fagudvalget vil gennemgå evidens for negative symptomer og total score, med henblik på at vurdere hvorvidt der er tilstrækkeligt datagrundlag for at foretage særskilte anbefalinger for patienter, hvor en reduktion af negative symptomer er det primære behandlingsmål.

Fagudvalget definerer en mindste klinisk relevant forskel i effektstørrelse på 0,5 SMD. Dette er i overensstemmelse med, hvad der normalt anses som en 'moderat effektstørrelse' ($\geq 0,5$ SMD), og skal ses i lyset af lidelsens kompleksitet, samt at det ofte er vanskeligt at opnå markant bedring med de tilgængelige lægemidler.

Relaps

Relaps, eller tilbagefald, er et udtryk for en væsentlig forværring af psykotiske symptomer efter en periode i bedring eller med stabilt symptombillede [19]. Det er afgørende for patienten at modtage en behandling, som giver færrest mulige tilbagefald. Relaps er et dikotomt effektmål, som ofte anvendes i studier med lang opfølgningstid, men det defineres meget forskelligt på tværs af kliniske studier. Effektmålet er særligt relevant for klinisk spørgsmål 2 og 4. For spørgsmål 2 vedr. depotinjektionspræparater kan forskelle i forekomsten af relaps være et resultat af dårligere adhærens ved behandling med et peroralt præparat. For klinisk spørgsmål 4 vedr. misbrug af narkotika kan relaps være et udtryk for ringe adhærens eller forværring af den psykotiske tilstand grundet stofmisbrug. Det forventes desuden, at der for begge disse kliniske spørgsmål er et mere sparsomt evidensgrundlag for de øvrige effektmål. Effektmålet ses ofte opgjort som 1) forværring af psykotiske symptomer (f.eks. ≥ 20 % ift. baseline score) målt med redskaber såsom PANSS, 2) vurdering ved blindet psykiatrisk evaluering af patienten, 3) behov for præparatskift eller ændring af medicinering grundet manglende effekt eller 4) hospitalisering [20]. I mange tilfælde anvendes flere af ovenstående kriterier til at afgøre, om der er tale om relaps. En ofte anvendt opgørelsesmetode for relaps er hospitalisering foranlediget af en forværring af den skizofreniforme tilstand. På den baggrund finder fagudvalget, at en forskel i hospitaliseringsrate på 10 %-point (NNT = 10) er den mindste klinisk relevante forskel. Ved mangel på den specificerede opgørelsesmetode vil fagudvalget vurdere, om den i studiet anvendte definition på forsvarlig vis kan anvendes i stedet.

Vigtige effektmål

Behandlingsophør uanset årsag

Behandlingsophør anvendes ofte i studier i psykiatrien, da det afvejer både den symptomatiske effekt og de oplevede bivirkninger og dermed giver et samlet og klinisk relevant udtryk for værdien af lægemidlet. Effektmålet kan dog dække over mange forskellige årsager til behandlingsophør og kan derfor ikke stå alene. Fagudvalget vurderer, at effektmålet er særligt væsentligt hos patienter med behandlingsresistent skizofreni (klinisk spørgsmål 3), hvor tidligere behandling med flere antipsykotika har været forsøgt uden tilstrækkelig effekt. Effektmålet er også relevant for klinisk spørgsmål 4 vedr. misbrug af narkotika, da det kan være et udtryk for at patienten oplever mindsket virkning af sit misbrug. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 % i den absolutte hændelsesrate af behandlingsophør uanset årsag er klinisk relevant (svarende til NNH = 10). Effektmålet vil kun blive analyseret for klinisk spørgsmål 3 og 4.

Funktionsniveau

Funktionsniveau beskriver patientens evne til at varetage dagligdagsaktiviteter, arbejde og/eller uddannelse, indgå i normale sociale relationer og opretholde personlig hygiejne mv. Det har stor betydning for patienten at kunne fungere i hverdagen på lige fod med individer uden psykisk sygdom. Fagudvalget anser derfor funktionsniveau som et vigtigt effektmål. I studier hos voksne anvendes der flere forskellige værktøjer til at vurdere funktionsniveau. De mest almindelige er *Global Assessment of Functioning* (GAF) [21], som er en 1-100 pointskala (hvor 91-100 point betegner et fuldstændigt funktionsniveau) og *Personal and Social Performance* (PSP) scale [22], der ligeledes er en 1-100 pointskala (hvor 91-100 point betegner et fuldstændigt funktionsniveau). For begge skalaers vedkommende er en score på < 30 point udtryk for en væsentlig reduceret funktion, som fordrer, at patienten modtager omfattende støtte). Resultaterne fra studier med forskellige skalaer kan sammenlignes ved at omregne den pointvise ændring til en SMD. Fagudvalget finder, at mindste klinisk relevante forskel er en SMD på 0,5.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

EPS opdeles i akutte og kroniske. De akutte EPS omfatter akatisi, akut dystoni og parkinsonisme. De kroniske EPS omfatter tardiv dyskinesi, som kan udvikles efter længere tids antipsykotisk behandling med især FGAs, og som i værste fald er irreversible. Denne type bivirkninger kan være til stor gene for patienten og føre til behandlingsophør eller præparatskift. Symptomerne kan måles på et objektivi scoringinstrument som UKU (Udvalget for Kliniske Undersøgelser), *Barnes Akathisia Scale* (BAS), *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS) eller *Simpson-Angus Scale* (SAS), men sådanne scoringinstrumenter er kun anvendt i et mindretal af de randomiserede kliniske studier. I mangel på bedre anvendes ofte i stedet det dikotome surrogat-effektmål 'administration af antiparkinsonmedicin mindst én gang i behandlingsforløbet'. Under hensyntagen til at kunne anvende mest muligt af den tilgængelige evidens vil der i behandlingsvejledningen foretages en vurdering af EPS opgjort på baggrund af administration af antiparkinsonmedicin, f.eks. biperiden eller procyclidin. Fagudvalget finder, at en forskel i hændelsesraten på 5 % (NNH = 20) for mindst én anvendelse af antiparkinsonmedicin er den mindste klinisk relevante forskel.

Livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give information om, i hvilket omfang bivirkningerne ved et givent lægemiddel er til gene for patienten. Der findes en række generiske instrumenter til evaluering af livskvalitet, som imidlertid sjældent anvendes i studier af patienter med skizofreni. Der er også udviklet sygdomsspecifikke instrumenter til evaluering af

livskvalitet hos patienter med skizofreni såsom *Schizophrenia Quality of Life Scale* (SQLS) og *Quality of Life Questionnaire in Schizophrenia* (S-QoL) [23], men der eksisterer ikke en udbredt standard for terapiområdet, og livskvalitet er fortrinsvist opgjort i et mindretal af primært nyere studier [24]. Til trods for dette finder fagudvalget, at livskvalitet er et vigtigt effektmål at belyse. Resultaterne fra studier med forskellige skalaer kan sammenlignes ved at omregne den pointvise ændring til en SMD. Fagudvalget finder, at mindste klinisk relevante forskel er en SMD på 0,5.

Vægtøgning (metaboliske bivirkninger)

Patienter med skizofreni lever i gennemsnit 15-20 år kortere end baggrundsbefolkningen. Væsentlige årsager er udvikling af diabetes og kardiovaskulær sygdom pga. rygning, usund levevis og årelang behandling med antipsykotisk virkende medicin. Metaboliske bivirkninger omfatter primært vægtøgning, lipidforandringer og øget blodsukker. Særligt for lipid- og blodsukkerniveau er der stor forskel på, hvor hyppigt og konsistent disse effektmål afrapporteres, og ofte er den anvendte opfølgningstid for kort til at registrere væsentlige ændringer. Afrapportering af vægtøgning er hyppigere og mere homogen, men er oftest mest udtalt ved antipsykotisk behandling af behandlingsnaive patienter. Ofte anses en vægtøgning på min 7 % for at være klinisk relevant [24]. For en voksen patient, som vejer 70 kg, svarer dette til en vægtøgning på 4,9 kg. Fagudvalget anser en forskel i hændelsesraten (af patienter med en vægtøgning $\geq 7\%$) på $\geq 5\%$ som værende klinisk relevant. Da nogle studier blot afrapporterer den gennemsnitlige vægtøgning for alle inkluderede patienter, vil fagudvalget benytte denne kontinuerlige opgørelsesmetode, hvis der ikke foreligger data for andel af patienter med en vægtøgning $\geq 7\%$. Her anses en gennemsnitlig vægtøgning på > 3 kg som værende klinisk relevant.

Antikolinerge bivirkninger

Mange antipsykotika er forbundet med væsentlig antikolinerg effekt, hvorfor patienterne ofte er generet af én eller flere antikolinerge bivirkninger. Centrale antikolinerge bivirkninger omfatter bl.a. svimmelhed, konfusion og faldtendens (særligt hos ældre). Perifære antikolinerge bivirkninger omfatter bl.a. mundtørhed, obstipation og uskarpt syn. I vurderingen af antikolinerge bivirkninger forbundet med de inkluderede antipsykotika vil fagudvalget tage udgangspunkt i den metode, der er anvendt i Huhn et al. 2019 [24]. Her opgøres den totale forekomst af mindst én af følgende bivirkninger: uskarpt syn, obstipation, mundtørhed/hyposalivation samt urinretention. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for effektmålet er en absolut forskel i hændelsesraten på 5 %-point svarende til NNH på 20.

QTc-forlængelse (kardiovaskulære bivirkninger)

Flere antipsykotika kan give kardiovaskulære bivirkninger såsom ortostatisk hypotension, takykardi og QT/QTc-forlængelse. Forlængelse af QT-intervallet er et udtryk for forlænget ventrikulær repolarisering og er, hvis forlængelsen er udtalt, en risikofaktor for udvikling af alvorlig hjertearytmi såsom 'torsades de pointes', der i værste fald kan medføre pludselig hjertedød. Øget monitorering er nødvendig ved administration af lægemidler forbundet med QTc-forlængelse. Flere antipsykotika er kontraindicerede ved samtidig behandling med lægemidler, som forlænger QTc-intervallet, herunder haloperidol og ziprasidon. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at QTc-forlængelse er et relevant effektmål for risikoen for kardiovaskulære bivirkninger hos patienter, som behandles med antipsykotika. Fagudvalget vil i sin vurdering af effektmålet tage udgangspunkt i ICH-retningslinjerne for klinisk evaluering af QTc-forlængelse for ikke-antiarytmiske lægemidler [15,16]. Den mindste klinisk relevante forskel fastsættes til en forlængelse af QTc-intervallet på > 10 ms for den øvre grænse for konfidensintervallet.

Sedation

De forskellige antipsykotika-receptorbindingsprofiler medfører forskellig grad af sedation. Sedation kan i visse tilfælde være en ønsket effekt, f.eks. hos den akut agiterede patient eller ved søvnbesvær. I vedligeholdelsesbehandlingen er sedation dog generelt en uønsket bivirkning. Fagudvalget finder derfor, at sedation er et vigtigt bivirkningsmål ift. valg af antipsykotika. En absolut forskel på 10 % (NNH = 10) defineres som klinisk relevant.

5 Andre overvejelser

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur. Der vil ikke blive foretaget en særskilt søgning for evidens angående patientværdier- og præferencer.

6 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for:

- Opstart
- Skift
- Seponering
- Monitorering af effekt og bivirkninger, f.eks. hyperprolaktinæmi og sjældne alvorlige bivirkninger.

Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde [25].

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede og applicerbare kliniske retningslinjer, der vedrører behandling med antipsykotika til patienter i det skizofreniforme spektrum. Dette skyldes dels, at der er væsentlige nationale forskelle på, hvilke antipsykotika der er tilgængelige, samt at lægemidlet brexipiprazol¹ er så nyt, at det ikke forventes at være indplaceret i eksisterende retningslinjer. Derfor vil en systematisk søgning efter kliniske retningslinjer ikke indgå.

¹ Brexipiprazol modtog markedsføringstilladelse fra EMA d. 26.07.2018

7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	
Primærartikler		X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 udføres en søgning med eventuelle modifikationer baseret på søgestrengen i RADS' baggrundsnotat for medicinsk behandling af psykotiske tilstande. Denne søgestreng modificeres, så Medical Subject Headings (MeSH) terminologi for cariprazin og brexipiprazol indgår. Der søges efter litteratur, som er publiceret efter den 1. oktober 2012, da litteratur publiceret inden dette tidspunkt er identificeret pr. søgningen i RADS' baggrundsnotat. Der oprettes separate søgestrengene for PICO svarende til klinisk spørgsmål 2, 3 og 4.

Stoffernes generiske navne (se Tabel 1) inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. MeSH-termer) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part. Det er en forudsætning, for at en artikel inkluderes, at den indeholder data, som er relevant for vurderingen af ét eller flere effektmål (dvs. er i overensstemmelse med de specificerede PICO).

Følgende artikeltyper inkluderes ved litteraturudvælgelse til klinisk spørgsmål 1 og 3:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier.

Følgende artikeltyper inkluderes ved litteraturudvælgelse til klinisk spørgsmål 2 og 4:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier
- Kohortestudier af høj kvalitet.

Kohortestudier af høj kvalitet inkluderes for klinisk spørgsmål 2 og 4, da her forventes at være meget sparsom evidens fra randomiserede kontrollerede studier.

Følgende artikeltyper ekskluderes ved litteraturgennemgang for samtlige kliniske spørgsmål:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials, letters, guidelines mv.

- RCTs hvor en ikke-specificeret intervention gives i *tillæg* til en specificeret intervention
- Biomarkør eller farmakokinetiske studier
- Single-arm studier
- Studiedesigns.

Fagudvalget kan bidrage med manuelt selekteret litteratur til brug ved udarbejdelse af afsnit såsom: 'Baggrund', 'Andre overvejelser' og 'Øvrige forhold'. Fagudvalget vil desuden tage stilling til, om søgningen samt screening har identificeret al relevant litteratur, eller om der er behov for supplerende. Frasorterede reviews og meta-analyser kan anvendes til at krydstjekke, at søgningen har identificeret alle relevante artikler.

8 Kvalitetsvurdering

To personer fra Medicinrådets sekretariat vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet for primærlitteratur vurderes vha. GRADE. Fagudvalget bidrager med vurderinger af RCTs og meta-analyser med særligt fokus på, om den indeholdte evidens kan ekstrapoleres til danske forhold.

9 Databehandling og analyse

Fremkommer der ved søgningen nyere, egnede meta-analyser, som kan besvare ét eller flere af de kliniske spørgsmål, anvendes disse og suppleres med evt. data fra RCTs, der er publiceret efter udgivelse af meta-analysen. Identificerede meta-analyser kan også suppleres med RCTs, der er frasorterede i den publicerede analyse, hvis disse vurderes at være relevante i dansk klinisk praksis, og hvis det er metodemæssigt forsvarligt. I tillæg til sekretariatets AMSTAR-vurdering vil fagudvalget for de identificerede meta-analyser tage stilling til, om de er af acceptabel kvalitet, samt hvorvidt data i tilstrækkeligt omfang kan overføres til en dansk kontekst. Hvis der identificeres flere meta-analyser, som kan anvendes til besvarelse af det samme kliniske spørgsmål, vil fagudvalget vurdere hvilke(n) analyse(r), som er bedst egnede. Meta-analyser, der frasorteres på denne baggrund, kan anvendes til at krydstjekke, at søgningen har identificeret alle relevante artikler.

Fremkommer der *ikke* ved søgningen nyere, egnede meta-analyser, tages der afsæt i de meta-analyser, der ligger til grund for vurderingerne i RADS' baggrundsnotat, og disse suppleres med data fra RCTs, der er publiceret efter udgivelse af de pågældende meta-analyser (klinisk spørgsmål 1). For klinisk spørgsmål 2, 3 og 4 syntetiseres den identificerede primære litteratur, hvis der ikke findes egnede meta-analyser. I tillæg til sekretariatets AMSTAR-vurdering vil fagudvalget også i dette tilfælde for alle identificerede meta-analyser tage stilling til, om de er af acceptabel kvalitet, samt hvorvidt data i tilstrækkeligt omfang kan overføres til en dansk kontekst.

Al dataekstraktion foretages af én person fra Medicinrådets sekretariat og valideres uafhængigt af en anden medarbejder i sekretariatet. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en meta-analyse eller en udvidelse af en eksisterende metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser) eller at udvide eksisterende meta-analyser, syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes. For at fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende forskelle på to lægemidler

på et enkelt effektmål, skal der være en signifikant relativ forskel, hvis der foreligger en relativ opgørelse af effektmålet, og en absolut forskel, som overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

I tilfælde af at én eller flere meta-analyser suppleres kvantitativt med data fra øvrige RCTs, er det nødvendigt, at meta-analysernes underliggende rådata kan tilgås.

10 Referencer

1. [RADS]. RADS Baggrundsnotat - Medicinsk behandling af psykotiske lidelser hos voksne. RADS. 2013;1–67.
2. Albus M. Clinical courses of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45 Suppl 1:31–5.
3. Glenthøj B, Gerlach J, Licht R, Gulmann N, Jørgensen OS. Behandling med antipsykotika. Klaringsrapport - Dansk Psykiatisk Selsk. 1998;(5).
4. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark vers. 2. Bd. 2, Sundhedsstyrelsen, Statens Institut for Folkesundhed. 2015.
5. Cramer J, Rosenheck R, Xu W, Henderson W, Thomas J, Charney D, et al. Detecting improvement in quality of life and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2001;27(2):227–34.
6. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018;83(6):492–8.
7. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1081–90.
8. Egerton A, Broberg B V., Van Haren N, Merritt K, Barker GJ, Lythgoe DJ, et al. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre 1 H-MRS study (OPTiMiSE). *Mol Psychiatry*. 2018;23(11):2145–55.
9. Bojesen KB, Ebdrup BH, Jessen K, Sigvard A, Tangmose K, Edden RAE, et al. Treatment response after 6 and 26 weeks is related to baseline glutamate and GABA levels in antipsychotic-naïve patients with psychosis. *Psychol Med*. 2019;1–12.
10. Lally J, Gaughran F, Timms P, Curran S. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016;Volume 9:117–29.
11. Lally J, Gaughran F. Treatment resistant schizophrenia – review and a call to action. *Ir J Psychol Med*. 2018;1–13.
12. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, et al. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):1.
13. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(11):841–2.
14. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences. 2nd editio. Bd. 111, The British Journal of Psychiatry. Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1–579 sider.
15. ICH Expert Working Group. E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. *Fed Regist*. 2005;70(May):61134–5.
16. QT interval and drug therapy. *BMJ Ther Bull*. 2016;2732(June):i2732.

17. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76.
18. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep.* 1962;10(3):799–812.
19. Lader M. What is relapse in schizophrenia? *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;9 Suppl 5(6):5–9.
20. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, Olfson M, Kane JM, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophr Bull.* 2018;44(3):603–19.
21. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;
22. Nafees B, van Hanswijck de Jonge P, Stull D, Pascoe K, Price M, Clarke A, et al. Reliability and validity of the Personal and Social Performance scale in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;140(1–3):71–6.
23. Bobes J, García-Portilla P, Sáiz PA, Bascarán T, Bousoño M. Quality of life measures in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2005;20:S313–7.
24. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;6736(19):1–13.
25. Medicinrådet. *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde.* 2016;

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende psykotiske tilstande

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

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

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.