

REFERENCEPROGRAM
for skizofreni

2004

Sekretariatet for Referenceprogrammer - SfR

REFERENCEPROGRAM for skizofreni

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR

Referenceprogram for skizofreni

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR

Udgiver: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Ansvarlig Institution: Sundhedsstyrelsen
© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2004

SfR er organisatorisk placeret i Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering i Sundhedsstyrelsen

Emneord: referenceprogram; skizofreni

Sprog: dansk

URL: <http://www.sst.dk/sfr>
Version: 1.0
Versionsdato: 11.06.2004
ISBN elektronisk udgave: 87-91437-59-8
ISBN trykt udgave: 87-91437-57-1

Format: pdf

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, juni 2004

Design: 1508 A/S
Tryk: P.J.Schmidt Grafisk Produktion

Denne publikation citeres således:
Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering,
Referenceprogram for skizofreni, København: Sundhedsstyrelsen, 2004

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:
Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering – CEMTV
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf.: 72 22 77 70
E-mail: refprog@sst.dk
Hjemmeside: www.sst.dk/sfr

Yderligere eksemplarer kan hentes fra hjemmesiden www.sst.dk/sfr

Forord

Sekretariatet for Referenceprogrammer blev oprettet i 2000 af Dansk Medicinsk Selskab på opfordring af Sundhedsstyrelsen med henblik på at støtte udarbejdelsen af evidensbaserede referenceprogrammer. Sekretariatets drift finansieres af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, hvortil sekretariatet blev overført den 1. januar 2004. De færdige referenceprogrammer vil aktivt blive søgt implementeret i det danske sundhedsvæsen.

Nærværende referenceprogram er udarbejdet fra oktober 2002 af en arbejdsgruppe under forsæde af overlæge, ph.d. MPH Merete Nordentoft, Bispebjerg Hospital. Arbejdsgruppen har ydet en meget stor arbejdsindsats med søgning, læsning og vurdering af litteratur inden for emnet skizofreni. Gruppen har især analyseret og drøftet den videnskabelige litteraturs evidens og relevans i en dansk sammenhæng. Alle medlemmer af arbejdsgruppen skal hermed takkes for indsatsen. Psykiatrisk Forskningsbibliotek ved Århus Universitet, Ris-skov, takkes for hjælp til litteratursøgning.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Juni 2004*

*Finn Børlum Kristensen
Centerchef*

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen blev nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer i efteråret 2002.

Arbejdsgruppen bestod af:

Overlæge, ph.d., MPH Merete Nordentoft, H:S Bispebjerg Hospital, Psykiatrisk afd. E

Ledende socialrådgiver Lars Ahlstrand, Psykiatrisk Center Glostrup

Overlæge Anne Marie Råbjerg Christensen, H:S Bispebjerg Hospital, Børne- og Ungdomspsyk. afd. F

Cand.psych. Torben Østergaard Christensen, Psykiatrisk Hospital i Århus, OPUS

1. reservelæge, dr.med. Anders Fink-Jensen, H:S Rigshospitalet, Psykiatrisk afd. O

Overlæge, dr.med. Birte Glenthøj, H:S Bispebjerg Hospital, Psykiatrisk afd. E

Sundhedsøkonom Lene Halling Hastrup, Psykiatrien i Storstrøms Amt, Uddannelses-,
Udviklings- og Forskningsafdelingen

Cand.psych., ph.d. Susanne Harder, Københavns Universitet, Institut for Psykologi

Reservelæge, ph.d. Pia Jeppesen, H:S Bispebjerg Hospital, Psykiatrisk afd. F

Cheflæge, dr.med. Per Jørgensen, Psykiatrisk Hospital i Århus

Overlæge, dr.med. Henrik Lublin, H:S Rigshospitalet, Psykiatrisk afd. O

Sygeplejerske Marianne Melau, H:S Bispebjerg Hospital, OPUS

Afdelingssygeplejerske Bente Pedersen, Silkeborg Centralsygehus, Lokalpsykiatrisk Center

Overlæge, dr.med. Joseph Parnas, H:S Hvidovre Hospital (indtil 1.2.2003)

Almenpraktiserende læge Claus Duckert Perrild, Lyngby (indtil 1.3.2003)

Afdelingslæge, dr.med. Jesper Karle, H:S Bispebjerg Hospital (indtil 1.1.2003).

Deltagere fra sekretariatet i dette referenceprogram:

Lægefaglig konsulent, 1. reservelæge, ph.d. Henrik Jørgensen

Sygeplejefaglig konsulent, MPH Annette de Thurah

Sekretariatslederen og sekretariatets sekretær.

Indholdsfortegnelse

Forord	4
Arbejdsgruppen	5
Indholdsfortegnelse	6
Introduktion	8
Resumé af anbefalinger	10
Diagnostik og udredning	10
Farmakologisk behandling af skizofreni	10
Psykosocial intervention	11
1 Indledning	13
1.2 Afgrænsning	13
1.3 Begrænsninger	13
1.4 Målgruppe	14
1.5 Specialkyndige	15
1.6 Implementering	15
2 Diagnostik og udredning	16
2.1 Diagnosen	16
2.2 Neurobiologiske fund ved skizofreni	16
2.3 Diagnostik og psykopatologisk udredning	17
2.4 Diagnostik og udredning af børn og unge med skizofreni	18
2.5 Somatiske undersøgelser	18
2.6 Udredning af prognostiske faktorer	19
2.6.1 Køn, socialklasse og etnicitet	19
2.6.2 Tidlig debut af skizofreni	19
2.6.3 Præmorbid dysfunktion og prodromale symptomer	20
2.6.4 Varighed af ubehandlet psykose	20
2.6.5 Neurokognitiv dysfunktion	21
2.6.6 Depressive symptomer	21
2.6.7 Misbrug	22
3 Farmakologisk behandling af skizofreni	23
3.1 Akutfasen	23
3.2 Vedligeholdelsesbehandling (forebyggelse af tilbagefald)	25
3.3 Effekt af antipsykotika – mulige kønsforskelle	25
3.4 Antipsykotika til børn og unge	25
3.5 Antipsykotika til ældre	25
3.6 Bivirkninger	26
3.7 Anden medikamentel behandling	27
4 Psykosocial intervention	28
4.1 Psykoedukation	28
4.2 Psykoedukativ familieintervention	28
4.3 Opsøgende psykoseteam	29
4.4 Social færdighedstræning	30
4.5 Kognitiv adfærdsterapi	31
4.6 Psykodynamisk psykoterapi	31
4.6.1 Afgrænsning af psykodynamisk psykoterapi	31
4.6.2 Evidensen for psykodynamisk psykoterapi	32
4.7 Miljøterapi	32
4.8 Kropslige behandlingsmetoder, kropsterapi og fysisk aktivitet	33
4.9 Psykosocial intervention hos børn og unge	34
5 Sundhedsøkonomi	35
5.1 Økonomisk evaluering	35
5.2 Cost of illness af skizofreni	35
5.3 Cost-effectiveness af SGA i forhold til FGA	35
5.4 Opsøgende psykoseteam	37
5.5 Familiebehandling	37
6 Indsatsområder for fremtidig forskning	38
6.1 Områder der skal gennemgås i næste version af referenceprogrammet	39

7	Ordliste	40
8	Litteraturliste	42
Bilag 1	Oversigt over diagnostiske interview og skalaer	61
Bilag 2	De kritiske elementer i det opsøgende teams arbejde	62
Bilag 3	Litteratursøgning	63
Bilag 4	Kvalitativ undersøgelse af skizofrene patienters oplevelse af og holdning til psykoedukativ behandling	64
B 1	Indledning	64
B 2	Baggrund og formål	64
B 3	Materiale og metode	64
B 3.1	Undersøgelsesmetode	64
B 3.2	Udvælgelseskriterier	64
B 3.3	Materiale	65
B 3.4	Dataindsamling	65
B 3.5	Databearbejdning	66
B 3.6	Overvejelser vedrørende materiale og metode	66
B 4	Sammenfatning af resultater og anbefalinger	66
B 4.1	Psykoedukation generelt	67
B 4.2	Indsigt i egen sygdom	67
B 4.3	Inddragelse af pårørende	67
B 4.4	Kontaktperson	68
B 4.5	Behandlingsforløbet – information og sammenhæng	68
B 4.6	Sociale aktiviteter	68
B 4.7	Oversigtsdiagrammer over patientsynspunkter	70

Introduktion

Udarbejdelse af referenceprogrammer er en måde at søge, sammenfatte og omsætte videnskabelige forskningsresultater og klinisk erfaring vedrørende relevante kliniske problemstillinger til systematiske anbefalinger.

Et referenceprogram skal opfattes som en vejledning. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes eget ansvar at skønne hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation, ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker.

SfR anvender en dokumenteret og systematisk metode til at udarbejde referenceprogrammer. Metoden er detaljeret beskrevet i SfR's »Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer« fra september 2002, som også findes i en opdateret version på SfR's hjemmeside: <http://www.sst.dk/sfr>.

Det er hensigten at arbejdsgruppen skal bestå af medlemmer fra forskellige geografiske egne og fra universitets- og centralsygehuse og være tværfagligt sammensat med repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner, primært de involverede lægelige specialer, sygeplejersker og i dette tilfælde psykologer. Derudover inddrages, når det er nødvendigt for det enkelte referenceprogram, fysioterapeuter, ergoterapeuter, psykologer mv. Der er strenge metodologiske krav til systematisk litteratursøgning, vurdering af litteraturens kvalitet, anførsel af evidensens styrke, mv. Den anvendte litteratur vurderes således at Cochrane-reviews, metaanalyser eller andre systematiske oversigtsarbejder tillægges det højeste evidensniveau, *Ia*. Velgennemførte randomiserede studier har evidensniveau *Ib* etc., jf. nedenstående skematiske fremstilling som bygger på et internationalt anerkendt system¹. En aktuel dansk version findes udførligt beskrevet i Medicinsk Kompendium².

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

På baggrund af den foreliggende samlede evidens og den kliniske viden formulerer arbejdsgruppen nogle anbefalinger. Anbefalingerne baseres som regel på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Efter en vurdering tillægger arbejdsgruppen anbefalingen en styrke gradueret fra A til D. Arbejdsgruppen kan nedgradere en anbefaling såfremt der er metodologiske mangler i de anvendte forskningsresultater (fx fra A til B hvis der kun ligger et enkelt randomiseret, kontrolleret studie (RCT) til grund, og dette har en meget lille population e.l.). En sådan nedgradering vil være markeret med en *. Endelig kan arbejdsgruppen – hvis den ønsker at understrege et godt klinisk tip som der er konsensus om, men som ikke er evidensbaseret – med et ✓ markere en anbefaling som de opfatter som god klinisk praksis. For fuldstændighedens skyld skal det nævnes at en arbejdsgruppe godt kan give høj evidens for negative fund. Det vil fx ses hvis der er videnskabeligt belæg for at anbefale at man **ikke** anvender et bestemt – ellers gængs anvendt – præparat. **Graderingen A, B, C og D går ikke på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.**

Arbejdsgrupperne støttes af sekretariatet, der stiller en lægefaglig og sygeplejefaglig konsulent til rådighed til at foretage eller rådgive om litteratursøgning, hjælpe med litteraturvurdering og sikre progression i arbejdsprocessen m.m. Der har været afholdt en offentlig national høring over et udkast til referenceprogrammet på Rigshospitalet den 3. november 2003. Herefter er der efterfølgende foretaget uafhængigt peer-review af professor Björn Rund, Oslo, professor Lars Hansson, Lund og overlæge, dr.med. Jes Gerlach, København.

1. Eccles M, Freemantle N, Mason J: North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998;316, 1232-35.
2. ©Matzen P: Evidensbaseret medicin, I: Lorentzen I, Bendixen G, Hansen NE (red): Medicinsk Kompendium, København 1999, s. 15.

Udløbsdato

Der holdes med cirka seks måneders mellemrum øje med fremkomsten af ny evidens på de omhandlede områder. Referenceprogrammet for skizofreni vil være gyldigt til marts 2006, hvor det vil blive taget op til revision, medmindre der på et tidligere tidspunkt fremkommer ny evidens som nødvendiggør ændringer. En opdateret udgave vil kun udkomme i elektronisk form, tilgængelig på Sfr's hjemmeside.

Resumé af anbefalinger

Diagnostik og udredning

- B** På nuværende tidspunkt er ætiologien til skizofreni ikke endeligt afklaret, og ingen neurobiologiske fund kan siges at være diagnostiske for skizofreni. **IIb**
- C** Ved førsteepisode-skizofreni bør man anvende et standardiseret diagnostisk interview (SCAN eller OPCRIT). **III**
- ✓ **D** Sværhedsgraden af positive og negative symptomer og desorganisation bør evalueres jævnligt med en standardiseret skala (PANSS, SAPS, SANS), fx ved indlæggelse, udskrivelse eller omlægning af behandlingen eller mindst en gang årligt. **IV**
- B** Hos børn og unge med skizofreni kan diagnosen først stilles efter en undersøgelse for præmorbid dysfunktion /co-morbiditet i form af specifikke og gennemgribende udviklingsforstyrrelser samt adfærdsforstyrrelser ved indhentning af oplysninger fra forældre, skole, pædagoger etc. **IIb**
- B** Diagnosen bør løbende revurderes hos børn og unge grundet større diagnostisk usikkerhed, særligt i forhold til de affektive lidelser. **IIb**
- ✓ **D** Til diagnostik og undersøgelse af co-morbiditet hos børn under 16 år anbefales »Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children« (K-SADS-PL). **IV**
- ✓ **D** Det anbefales at enhver psykotisk patient udspørges om tidligere eller nuværende somatiske lidelser. Det vil til tider være vanskeligt at indhente fyldestgørende og sikre oplysninger fra patienten selv, hvorfor det kan være hensigtsmæssigt at udspørge familie og bekendte. **IV**
- ✓ **D** Førsteepisode-patienter bør gennemgå en somatisk og neurologisk undersøgelse. Man bør vurdere elektrolytstatus, blodglukose samt lever-, nyre- og thyroideaefunktion. Formålet er primært at udelukke somatiske årsager til den psykotiske tilstand før der iværksættes antipsykotisk behandling. **IV**
- ✓ **D** Selv ved en normal neurologisk undersøgelse og ingen anamnesticke oplysninger om neurologisk lidelse eller alvorlige hovedtraumer bør der hos førsteepisode-patienter foretages EEG og CT-scanning, mens MR-scanning af hjernen ikke rutinemæssigt er indiceret. **IV**
- ✓ **D** Ved psykotisk tilbagefald skal EEG, CT- eller MR-scanning *kun* udføres på konkret mistanke om neurologisk lidelse. **IV**
- ✓ **D** Ved mistanke om alkoholindtagelse bør patienten observeres for udvikling af abstinenssymptomer. Ved mistanke om indtag af euforiserende stoffer bør urinscreening foretages. **IV**
- B** Børn og unge med skizofreni bør undersøges for skole- og indlæringsvanskeligheder, adfærdsforstyrrelser og sociale vanskeligheder, herunder behovet for særlige skole- og aktivitetstilbud, socialpædagogisk støtte i hjemmet eller på dag-/døgninstitution. **IIb**
- C** Præmorbid funktion samt art og varighed af prodromalsymptomer bør belyses ved anamneseoptagelsen. **III**
- B** Patienter med symptomer der giver mistanke om psykose, bør hurtigt henvises til psykiatrisk udredning med henblik på diagnose og behandling for at undgå negative psykosociale følger af ubehandlet psykose. **IIb**
- B** Med henblik på at mindske varigheden af ubehandlet psykose bør behandlingssystemet være lettilgængeligt. **IIb**
- B** Udredning af neurokognitive funktioner ved testning anbefales i forbindelse med rehabilitering. **IIb**
- B** Den kliniske og psykopatologiske udredning bør inkludere evaluering af depressive symptomer og af risikoen for selvmord. **IIb**
- C*** Stort forbrug af cannabis i ungdomsårene øger risikoen for senere skizofreni, hvorfor dette bør modvirkes. **IIb**
- B** Patienter med skizofreni og et samtidigt cannabismisbrug har en dårligere prognose, hvorfor behandlingssystemet må udvikle behandlingsmetoder der er effektive til afhjælpning af cannabismisbrug. **IIb**

Farmakologisk behandling af skizofreni

- D** Diagnostisk uafklarede patienter med psykotiske symptomer bør om muligt observeres i op til to uger før antipsykotisk behandling påbegyndes. Dette kan forbedre vurderingen af symptomerne og grundlaget for at stille en korrekt diagnose. **IV**
- A** Antipsykotika reducerer psykotiske symptomer hos skizofrene patienter. **Ia**
- A** Antipsykotika er indiceret ved skizofreni. **Ia**

- A Flere andengenerations-antipsykotika (second-generation antipsychotics=SGA; amisulprid, clozapin, olanzapin og risperidon) er mere effektive end førstegenerations-antipsykotika (FGA). **Ia**
- B* Det vil ofte være hensigtsmæssigt at bruge SGA ved behandling af skizofreni. **Ib**
- D Akut agitation kan dog i visse situationer nødvendiggøre anvendelsen af FGA. **IV**
- B* Ved behandling af skizofrene førsteepisode-patienter bør man vælge et SGA. **Ib**
- B* Ved behandling af patienter der tidligere har haft udtalte ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) efter behandling med FGA, patienter med tardive EPS og særligt disponerede patienter bør man ligeledes vælge et SGA. **Ib**
- A Samtlige SGA har effekt på negative symptomer. **Ib**
- A Amisulprid har en bedre effekt på den globale tilstand og på negative symptomer end FGA og er lige så effektivt over for de positive psykotiske symptomer. **Ia**
- B* SGA har generelt effekt på kognitive forstyrrelser hos skizofrene. **Ib**
- A Clozapin er vist at være mere effektivt over for de psykotiske symptomer hos behandlingsresistente patienter end FGA. **Ib**
- D Dosis af antipsykotika bør om muligt øges langsomt, ideelt set med ugers mellemrum, for at muliggøre fastlæggelse af den mest effektive dosis med færrest mulige bivirkninger. **IV**
- A Antipsykotisk behandling forebygger tilbagefald. **Ia**
- B Brug af depotpræparater kan evt. yderligere hindre tilbagefald. **IIb**
- D Der er ingen sikre holdepunkter for kønsforskelle hvad angår antipsykotisk medicinering. **IV**
- B Effekt og bivirkninger af antipsykotika hos børn og unge svarer til hvad der ses hos voksne, dog således at der kan være forskelle med hensyn til bivirkningsprofilen. **IIb**
- B Hos ældre er der generelt effekt af både FGA og SGA, men SGA inducerer færre EPS-bivirkninger. **IIb**
- B Hos ældre er der større risiko for antikolinerge bivirkninger af antipsykotika. Generelt bør der derfor ved behandling af ældre anvendes lavere doser end ved behandling af yngre voksne. **IIb**
- A Amisulprid, clozapin, risperidon, olanzapin og ziprasidon har færre ekstrapyramidale bivirkninger end FGA. **Ia**
- A SGA kan have væsentlige bivirkninger, fx vægtøgning og diabetes mellitus (clozapin, olanzapin). **Ia**
- D På grund af visse antipsykotikas diabetogene effekt og risiko for vægtøgning bør plasmakolesterol, faste- blodglukose og plasmatriglycerid samt vægt monitoreres. **IV**
- D Nogle antipsykotika kan udvise kardiotoxisk effekt (forlænget QT-interval og T-taksforstyrrelser), hvorfor EKG bør tages på patienter med mistanke om eller kendte hjertelidelser. **IV**
- D Antipsykotika, specielt FGA, kan fremkalde stigninger i plasmaprolaktin. Dog har de to SGA risperidon og amisulprid også en høj risiko for at inducere plasmaprolaktin-stigninger. **IV**
- D Alle antipsykotika kan fremkalde seksuel dysfunktion på grund af dopaminreceptorblokada. **IV**
- D Ved forekomst af ekstrapyramidale bivirkninger bør den antipsykotiske behandling nøje revurderes inden bivirkningerne behandles. **IV**
- D Tilstedeværelse af ekstrapyramidale bivirkninger bør generelt ikke accepteres. **IV**
- D Før antikolinergika anvendes mod ekstrapyramidale bivirkninger, bør man vurdere om den antipsykotiske dosis er for høj. **IV**
- D Det bør ikke være nødvendigt at kombinere SGA med antikolinergika. **IV**
- B* Beta-adrenerge antagonister kan anvendes ved akathisi. **Ib**
- D Benzodiazepiner kan anvendes ved søvnforstyrrelser, angst og urotilstande. **IV**
- D Depressive tilstande bør behandles på samme måde som depressioner hos ikke-skizofrene. **IV**

Psykosocial intervention

Psykoedukation og psykoedukativ familieintervention

- D Den psykotiske patient tilbydes klar og tydelig information om sin sygdomstilstand og behandling i det omfang den mentale tilstand tillader det. **IV**
- A Patienten bør tilbydes undervisning i sygdommens årsager, forløb og behandling, herunder særligt virkning og bivirkninger af medicin. **Ib**
- B Det anbefales at undervisningsprogrammet indeholder træning i at tage medicin og at løse problemer knyttet til håndtering af sygdommen. **IIa**
- C Så snart diagnosen er stillet, tilbydes pårørende en klar og velfunderet information om skizofreni og om familiens muligheder for at påvirke sygdomsforløbet i gunstig retning. **III**
- C Informationen til de pårørende bør gives af en erfaren professionel behandler. **III**
- A Pårørende bør tilbydes mulighed for at deltage i et psykoedukativt familieprogram. **Ia**

- B*** Det anbefales at familieinterventionen løber over mindst ni måneder med mindst en månedlig session. **Ia**
- A** Familieinterventionen bør ideelt fortsættes ind i den stabile fase. Afhængigt af sygdomsgraden udvides fokus i retning af rehabilitering. **Ib**
- Opsøgende psykoseteam**
- A** Det anbefales at indføre opsøgende psykoseteam til patienter med skizofreni der har vanskeligheder ved at bruge et mindre intensivt behandlingstilbud. **Ia**
- A** Det anbefales at indføre opsøgende psykoseteam som er specialiserede til patienter med førsteepisode-skizofreni. **Ib**
- Social færdighedstræning**
- B*** Patienter med skizofreni og nedsatte sociale færdigheder bør tilbydes social færdighedstræning i gruppe. **Ib**
- B*** Generalisering af de opnåede sociale færdigheder kan understøttes ved træning i samfundet. **Ib**
- Kognitiv adfærdsterapi**
- A** Patienter med vedvarende psykotiske symptomer bør tilbydes kognitiv adfærdsterapi med det formål at mindske symptomerne eller det ubehag der er forbundet med vedvarende psykose. **Ia**
- Psykodynamisk psykoterapi**
- B*** Støttende psykodynamisk psykoterapi kan anvendes som led i det samlede behandlingstilbud. **Ib**
- D** Såfremt patienten er motiveret og tilstrækkeligt stabiliseret, kan de støttende teknikker kombineres med mere indsigtsgivende behandlingsteknikker med henblik på at øge bedringen af det samlede funktionsniveau. **IV**
- Miljøterapi**
- D*** I sengeafdelingerne skal patienter med akut psykotisk uro »skærmes« ved at et personalemedlem opholder sig sammen med patienten i et lille, velstruktureret miljø med få stimuli og en høj grad af forudsigelighed med det formål at mindske angst og uro samt brugen af tvangsforanstaltninger og psykofarmaka. **III**
- D*** Et velstruktureret og støttende miljø i sengeafdelingerne er karakteriseret ved kontinuitet i relationen til behandlerne, tydelig kommunikation, høj grad af forudsigelighed, klare regler og formål samt praktisk orientering. **III**
- D** Det anbefales at miljøterapeutiske behandlingsformer anvendes som en integreret del af indlæggelsesforløbet for patienter med skizofreni. **IV**
- Kropslige behandlingsmetoder**
- D** Patienter med risiko for overvægt som følge af psykofarmakologisk behandling og/eller negative livsstilsfaktorer bør tilbydes fysisk træning for at bedre den almene sundhed og modvirke risikoen for overvægt og deraf følgende type 2-diabetes og hjertesygdom. **IV**
- ✓ Fysiske aktiveringstilbud kan tilbydes til patienter med skizofreni for at fremme netværksdannelse og afstigmatisering.
- Psykosocial intervention hos børn og unge**
- C*** Psykoedukation og psykoedukativ familieintervention kan anvendes til børn og unge med skizofreni under hensyntagen til det kognitive og emotionelle udviklingstrin. **III**

1 Indledning

Skizofreni er en af de socialt og menneskeligt mest omkostningsfulde sygdomme i verden. I det psykiatriske behandlingssystem diagnosticeres der hvert år ca. 500 nye tilfælde, og ca. 12.000 mennesker i Danmark er i behandling i det psykiatriske behandlingssystem på grund af skizofreni. Hertil kommer at formentligt yderligere 3.000-4.000 behandles hos almenpraktiserende læger eller praktiserende speciallæger eller har ubehandlet skizofreni. Prævalensen angives ofte at være 0,5%. Skizofreni er en episodisk sygdom med stærkt varierende forløb. I tidligere opfølgningsundersøgelser af debuterende skizofreni har man fundet at 25-30% har et godt forløb med næsten komplet remission, 50% har et moderat forløb med intermitterende symptomer, og 20-25% har kroniske symptomer. Mange mennesker med skizofreni har således behov for en langvarig behandlingsindsats.

Diagnostik, udredning og behandling af skizofreni har udviklet sig betydeligt i løbet af de sidste årtier, men på det diagnostiske område er der fortsat ingen parakliniske mål der er patognomoniske for skizofreni, og diagnosen hviler på en klinisk vurdering der kan understøttes af semistrukturerede diagnostiske interview. I udredningen af skizofreni er der tiltagende fokus på co-morbiditet og kognitiv dysfunktion som forhold af betydning for forløb og prognose. Den psykofarmakologiske behandling af skizofreni har udviklet sig stærkt med introduktion af en lang række nye præparater, og den psykosociale behandling har udviklet metoder til understøttelse af samarbejdet omkring behandlingen, til inddragelse af familien som en værdifuld samarbejdspartner og til udvikling og fastholdelse af ny kompetence.

Den store informationsmængde vedrørende diagnostik, udredning og behandling har affødt et behov for en systematisk gennemgang af eksisterende evidens således at et ensartet program vedrørende udredning og behandling kan fastsættes.

På baggrund af ovenstående nedsatte Sekretariatet for Referenceprogrammer i efteråret 2002 en arbejdsgruppe med et bredt kommissorium, og denne arbejdsgruppe har med udgangspunkt i dette kommissorium valgt at behandle følgende problemstillinger:

- Hvordan sikres tidlig og korrekt diagnose?
- På hvilket grundlag stilles diagnosen?
- Fordele, ulemper og evidens ved anvendelse af forskellige behandlingsformer (medikamentelle, psykosociale mv.).
- Tilrettelæggelse af et optimalt tilbud med hensyn til efterbehandling og rehabilitering.
- Sundhedsøkonomiske og organisatoriske synspunkter inddrages i overensstemmelse med SFR's koncept.

Formålet med dette referenceprogram er via en systematisk gennemgang af litteraturen at fastslå evidensniveauet for diagnostik, udredning og behandling af skizofreni.

1.2 Afgrænsning

Diagnostik, udredning og behandling af skizofreni er meget store emneområder. Skizofreni er i dette referenceprogram afgrænset som lidelser inden for F20-området i ICD-10, men i nogle tilfælde er den undersøgte litteratur baseret på skizofrenikriterier i ICD-8, i DSM-III, DSM-III-R eller DSM-IV, og i nogle tilfælde omhandler den undersøgte litteratur diagnostiske grupper der grænser til skizofreni.

1.3 Begrænsninger

Arbejdsgruppen har udvalgt en række problemstillinger til behandling i referenceprogrammet. Arbejdsgruppen har baseret sin litteraturgennemgang på en række fokuserede spørgsmål. Der kan stilles langt flere relevante spørgsmål end dem som arbejdsgruppen har haft kapacitet til at gennemgå. Begrænsninger i tid, økonomi og arbejdskapacitet har nødvendiggjort denne beskæring af de områder programmet omfatter. Derfor må man ikke konkludere at de eneste evidensbaserede interventioner og diagnostiske procedurer er dem som er omtalt i referenceprogrammet.

Med hensyn til diagnostik og udredning ligger det i problemstillingens natur at der ikke er evidens på samme høje niveau som for behandlingen, men det er alligevel muligt at give en række anbefalinger. Arbejdsgruppen

har ikke undersøgt evidensen for de psykologiske test der bruges til understøttelse af diagnostikken (projektive test, test for tankeforstyrrelser).

Litteraturgennemgangen vedrørende misbrug er indskrænket til at omhandle cannabis, og der er ikke gennemført en systematisk gennemgang af betydningen af andre stoffer eller alkohol. Effekten af interventioner til forebyggelse eller behandling af misbrug hos patienter med skizofreni er ikke gennemgået, selvom det bestemt er et relevant område. Der er ikke gennemført nogen systematisk gennemgang af den prognostiske betydning af emigration, men etniske forhold er belyst. Vedrørende udredning af sociale forhold kan der givet oplystes en lang række anbefalinger hvoraf de fleste vil kunne karakteriseres som god klinisk praksis. Dette er af tidsmæssige grunde ikke prioriteret.

I den praktiske hverdag opstår der ofte behov for at afgøre hvor længe en behandling skal fortsætte, eller hvornår man skal supplere en behandling med en anden. Oftest foreligger der kun begrænset evidens for disse mere komplekse spørgsmål, og mange undersøgelser lider under den begrænsning at de er gennemført i en afgrænset, kort tidsperiode.

Antipsykotisk behandling under graviditet og amning er vigtige områder, men der foreligger kun begrænsede data til belysning af mulige skadevirkninger af behandlingen. Disse forhold er ikke gennemgået i referenceprogrammet.

Der har af tidsmæssige årsager ikke været mulighed for at undersøge evidensen for behandling med træning af kognitive funktioner (kognitiv remediering).

Effekten af arbejdsmæssig rehabilitering er ikke undersøgt. Det er et vigtigt område som det vil være relevant at undersøge, men det har ikke været muligt under de aktuelle tidsmæssige forudsætninger. Effekten af en systematisk indsats for at sikre ordentlige boligforhold og effekten af personaleunderstøttede boformer er ikke undersøgt. Også dette er et vigtigt område som har stor relevans i den kliniske virkelighed.

De sundhedsøkonomiske analyser burde ideelt set omfatte alle de procedurer og interventioner som omtales i referenceprogrammet, men det har af tidsmæssige årsager ikke været muligt at gennemføre. De sundhedsøkonomiske analyser omfatter et par centrale områder, og analyserne er udelukkende baseret på resultaterne af randomiserede forsøg.

I forbindelse med de undersøgelser der indgår i litteraturgennemgangen bag referenceprogrammet, har man søgt at vurdere om undersøgelsesresultater kan generaliseres til en bredere gruppe af patienter med skizofreni end lige de undersøgte patienter. På nogle områder har man specielt undersøgt interventioner der kunne anvendes når den psykotiske tilstand var stabiliseret. Andre undersøgelser kan med hensyn til generaliserbarhed have den svaghed at ikke alle patienter vil kunne deltage i det nødvendige samarbejde om et omfattende undersøgelsesprogram.

Bortset fra ved gennemgangen af opsøgende psykoseteam er der ikke i forbindelse med referenceprogrammet taget stilling til om de gennemgåede interventioner og procedurer skal finde sted under indlæggelse eller under et ambulante behandlingsforløb.

Det er vigtigt at bemærke at manglende empirisk evidens for en given intervention ikke er ensbetydende med manglende behandlingseffekt. Der er komplekse interventioner, for eksempel psykoterapeutiske og psykosociale behandlinger, som det er langt vanskeligere at undersøge empirisk end for eksempel farmakologisk behandling. Det er også vanskeligere at tilvejebringe et evidensgrundlag for et udredningsprogram end for en afgrænset, veldefineret behandling. Det må anbefales at der arbejdes på at gennemføre empiriske undersøgelser på dårligt udforskede, men meget anvendte procedurer og interventioner.

1.4 Målgruppe

Målgruppen for referenceprogrammet er fagpersoner inden for sundheds- og socialektoren der diagnosticerer, udreder og behandler patienter med skizofreni, dvs. læger, psykologer, sygeplejersker, socialrådgivere, ergoterapeuter, fysioterapeuter mv. Der er udarbejdet en ordliste hvori fagudtryk forklares.

1.5 Specialkyndige

Ud over arbejdsgruppens medlemmer har en række andre personer bidraget med deres specialviden på enkeltområder. Disse personer kan ikke tages til indtægt for det samlede referenceprogram, men vi vil gerne takke dem for deres bidrag. Det drejer sig om læge Katrine Pagsberg, læge Anne Thorup, overlæge, ph.d. Lars Merinder, overlæge ph.d. Birgit Jessen-Petersen, cand.psych. Birgitte Fagerlund, overlæge ph.d. Ole Mors og overlæge Aksel Bertelsen.

1.6 Implementering

Det er internationalt veldokumenteret at flertallet af patienter med skizofreni ikke tilbydes de evidensbaserede behandlingsmetoder som bedst hjælper dem (1). Det amerikanske »The Schizophrenia Patient Outcome Research Team« (PORT) fandt at selv simpel medicinering fulgte anbefalingerne for effektiv behandling i mindre end halvdelen af tilfældene, og at mindre end 10% af patienterne modtog evidensbaserede psykosociale interventioner (2). Eksperter har påpeget diskrepansen mellem den omfattende viden om effektiviteten af psykoedukative interventioner ved skizofreni og de manglende initiativer til implementering af sådanne metoder i rutinebehandlingen, med det resultat at psykoedukative programmer reelt ikke er tilgængelige for de syge og deres pårørende (3-5). Ifølge OPUS-forsøgets opgørelse over standardbehandlingen af patienter ved første sygdomsperiode inden for det skizofrene spektrum i København og Århus i 1998–2001 modtog kun 17,7% af patienterne en eller anden familieintervention i det første år efter deres debut i psykiatrisk behandling. Næsten ingen patienter og pårørende modtog et manualiseret psykoedukativt program (6).

Mens medicinalindustrien arbejder for at udbrede farmakologiske behandlinger, er det kun behandlere, patienter og pårørende som har interesse i udbredelsen af effektive psykosociale interventioner. Erfaringen fra de sidste årtier peger på at de evidensbaserede interventioner ved skizofreni ikke vil blive implementeret bredt uden en omfattende organisatorisk og uddannelsesmæssig indsats i det psykiatriske behandlingssystem (4).

Artikelserien i *Psychiatric Services*, 2001, om evidensbaseret praksis i behandlingen af svært psykisk syge illustrerer det overordnede problem at der mangler en evidensbaseret tilgang til hvordan vi sikrer implementering af evidensbaserede behandlinger (7). Torrey har opstillet nogle forslag, inddelt i tre faser:

- 1) Oplysning over for alle parter – politikere, administratorer, behandlere, patienter og pårørende – med det formål at skabe motivation for forandringen.
- 2) Uddannelse skræddersyet til modtageren. Fx skal serviceadministratorerne modtage et »tool kit« med forslag til administrative regler i organisationen som vil øge medarbejdernes incitament, og et forslag til personalenormering, uddannelse, supervision og mål for programtrofasthed (1). Klinikerne skal modtage et program for uddannelse, inklusive guidelines med praktiske eksempler, mulighed for at følge en erfaren behandler, supervision af eget arbejde og links til internethjemmesider med yderligere informationsmateriale. Brugere og deres pårørende skal modtage en pjece der beskriver behandlingen, realistiske forventninger til udbyttet, samt henvisninger til interesseorganisationer.
- 3) Evaluering af den implementerede behandling i forhold til standarderne for den evidensbaserede behandling. Forskningen har vist at det ikke er tilstrækkeligt at indføre en behandling der ligner den evidensbaserede. Programtrofasthed er nødvendig for at opnå det forventede udbytte (8). Desuden bør måling af patienternes sygdomsudfald indgå i den fortsatte kvalitetssikring.

I Danmark udgør det Nationale Indikator Projekts (NIP) indikatorer og standarder for udredning og behandling af skizofreni et godt redskab til at evaluere afdelingernes praksis og patienternes udfald. Ansvaret for de organisatoriske og uddannelsesmæssige ændringer som skal danne grundlag for implementeringen af referenceprogrammets evidensbaserede anbefalinger, påhviler sygehus- og afdelingsledelserne.

2 Diagnostik og udredning

2.1 Diagnosen

Skizofreni er et klinisk syndrom, dvs. en lidelse der afgrænses på basis af en udvalgt samling af symptomer. Antallet og sværhedsgraden af symptomer varierer fra patient til patient og hos den enkelte over tid. Alle symptomer behøver ikke at være til stede for at opfylde betingelserne for diagnosen. ICD-10 er resultatet af en lang udviklingsproces og er det diagnostiske system der anvendes i Danmark.

WHO har fastsat følgende kriterier for skizofreni med ICD-10-klassifikationen (9):

I Et eller flere førsteangssymptomer (FRS) eller vedvarende »bizarre« vrangforestillinger eller	Styringsoplevelser Påførte handlinger Påførte viljesimpulser Påførte følelser
II To eller flere af følgende: <ul style="list-style-type: none">• Vedvarende hallucinationer med vrangforestillinger uden affektivt indhold• Sproglige tankeforstyrrelser• Kataton adfærd• Negative symptomer	Legemlige påvirkningsoplevelser Vrangagtige sansningsoplevelser
III Varighed mindst en måned	<i>Negative symptomer</i> Træghed Sløvhed Affektfladning
IV Udelukkes: Primær affektiv sindslidelse Organisk ætiologi	Initiativløshed Passivitet Sprogfattigdom Kontaktforringelse Manglende fremdrift Tom eller formålsløs adfærd Indsynken i sig selv Social tilbagetrækning
<i>Skizofrene førsteangssymptomer (FRS)</i> Tankepåvirkningsoplevelser Tankefradrag Tankepåføring Tankeudspredning Tankehørighed Tredjepersons hørelshallucinationer Kommenterende stemmer Diskuterende stemmer.	<i>Bizarre vrangforestillinger</i> Vrangforestillingens indhold er åbenlyst absurd, fuldstændig umuligt eller højst usandsynligt og kulturelt uacceptabelt.

Afgrænsningen af skizofreni i forhold til det normale og i forhold til andre psykotiske lidelser har varieret både globalt og op igennem tiden (10-12).

De diagnostiske ICD-10-kriterier (9) er fastlagt ved en international konvention under WHO efter studier af skizofreni i 17 lande (13, 14). Symptomerne er især udvalgt ud fra ønsket om at opnå høj reliabilitet, dvs. høj overensstemmelse mellem forskellige klinikere om hvorvidt syndromet er til stede eller ej.

ICD-10-kriterierne er blevet kritiseret for at tillægge Schneiders førsteangssymptomer (FRS) for stor vægt og derved simplificere forståelsen af psykopatologien ved skizofreni. FRS er hverken patognomoniske eller særligt sensitive for skizofreni, og dertil kommer at forskellige bedømmere er mindre enige end forventet når de skal fastslå tilstedeværelsen af FRS (15).

ICD-10-kriterierne viser god overensstemmelse med de amerikanske diagnostiske DSM-IV-kriterier, selvom bl.a. varighedskriteriet er forskelligt i de to systemer (16). DSM-IV kræver nedsat funktion gennem mindst et halvt år og søger derved i højere grad end ICD-10 at afgrænse skizofreni som en gruppe af psykoser med dårligere prognose.

2.2 Neurobiologiske fund ved skizofreni

In vivo-undersøgelse af hjernens struktur og funktion har givet øget viden om at skizofreni er forbundet med strukturelle og funktionelle forandringer i hjernen. Endvidere har familiær ophobning af sygdommen givet anledning til undersøgelser for specifikke genetiske markører. De mest informative fund omfatter:

Genetik

Der foreligger en stor mængde undersøgelser om genetiske forhold, som dog ikke er inddraget i referenceprogrammet.

Neurostruktur

Hos skizofrene patienter er der gennemsnitligt fundet forstørrede ventrikler, mindre temporallapper og mindre hippocampus, amygdala og parahippocampus og frontallapper. Det er især grå substans som er reduceret (17), men der er også fundet reduktion af hvid substans (18). Der er endvidere fund som tyder på abnorm mikrostruktur af hvid substans (19). Flere af de nævnte forandringer optræder allerede ved debut af sygdommen. Derfor er de ikke nødvendigvis en følge af langvarig medicinering, kronisk sygdom eller institutionalisering (17).

Neuropatologiske undersøgelser viser manglende tilstedeværelse af gliose, hvilket understøtter hypotesen om en neurologisk udviklingsforstyrrelse snarere end om en neurologisk degenerativ lidelse (20). På den anden side har flere studier fundet at kortikal grå substans mindskes under forløbet af sygdommen, hvilket tyder på at også senere indsættende faktorer kan påvirke hjernens struktur (21, 22).

Neurokemi

Der er fundet nedsat koncentration af fosformonester i frontallappen og af N-acetyl-aspartat i frontal- eller temporallappen, hvilket sandsynligvis reflekterer abnorm neuronal struktur eller funktion i disse områder (23).

Neurofysiologi

Der kan være en manglende evne til at aktivere frontallappen ved udførelse af kognitive test (24) og forstyrrelser i informationsbearbejdningen hos patienter med skizofreni (25).

De neurobiologiske og genetiske afvigelser er uspecifikke, og forekomsten er heterogen og overlapper med fund i normalbefolkningen.

B På nuværende tidspunkt er ætiologien til skizofreni ikke endeligt afklaret, og ingen neurobiologiske fund kan siges at være diagnostiske for skizofreni (IIb).

2.3 Diagnostik og psykopatologisk udredning

Ifølge ICD-10-kriterierne stilles diagnosen på baggrund af en bedømmelse af psykopatologien og udelukkelse af anden organisk ætiologi.

Formålet med psykopatologisk udredning er:

- 1) Differentialdiagnostik i forhold til andre psykotiske tilstande, herunder affektive tilstande
- 2) At rette behandlingen specifikt mod de symptomer som er til stede på det givne tidspunkt i forløbet af sygdommen.

Symptomatologien er meget kompleks ved skizofreni. Symptomerne kan inddeles i tre dimensioner: positive symptomer (hallucinationer og vrangforestillinger), negative symptomer (affladning af følelserne, glædesløshed og initiativløshed) og disorganisation (formelle tankeforstyrrelser, bizar adfærd og inadækvat affekt) (26-30).

De positive symptomer og disorganisation har som regel et episodisk forløb, mens negative symptomer tenderer til at være mere vedvarende (31). Mange symptomer i alle grupperne eller svære negative symptomer er forbundet med dårlig livskvalitet og social funktion (28, 32).

Diagnostiske og psykopatologiske interview og skalaer

Der eksisterer flere sådanne diagnostiske instrumenter. Til de mest velundersøgte hører: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (33, 34), OPCRIT (35, 36) og DSM-IV SCID (37, 38). Se venligst bilag 1 for forklaringer på forkortelserne.

For SCAN er der påvist god overensstemmelse imellem forskellige bedømmere og ved test-retest for de diagnostiske hovedgrupper (39). Studierne er hovedsageligt udført i Europa og må antages at gælde for Danmark, som det også er bekræftet i et mindre dansk studie (40, 41).

Der er påvist god overensstemmelse mellem SCAN og et andet diagnostisk instrument: SADS-LA (42, 43). I førstnævnte multicenterstudie deltog også danske patienter.

Validiteten af SCAN gælder for diagnosegrupperne i ICD-10, DSM-IV og DCR og når interviewereren bruger de indsamlede data til at stille diagnoserne, mens der er problemer med enkelte af computeralgoritmerne.

Systematiske semistrukturerede instrumenter benyttes for at øge kvaliteten af anamneseoptagelsen og sikre at alle relevante informationer indhentes. Man skal være opmærksom på at interviewet kan opleves som en belastning fordi symptomerne bliver mere nærværende og dermed kan virke angstprovokerende, men samtidigt oplever patienten sig også ofte forstået.

C Ved førsteepisode-skizofreni bør man anvende et standardiseret diagnostisk interview (SCAN eller OP-CRIT) (III).

✓D Sværhedsgraden af positive og negative symptomer og disorganisation bør evalueres jævnlige med en standardiseret skala (PANSS, SAPS, SANS), fx ved indlæggelse, udskrivelse eller omlægning af behandlingen eller mindst en gang årligt (IV).

2.4 Diagnostik og udredning af børn og unge med skizofreni

Diagnosen skizofreni stilles hos børn og unge efter de samme kriterier som hos voksne (44, 45). En række fund støtter antagelsen om at der er tale om samme sygdom. Således har studier af skizofreni med tidlig debut overordnet set påvist samme psykopatologi (46-49), samme anatomiske forandringer i hjernen (50, 51), samme funktionelle hypofrontalitet (52), samme type neuropsykologiske deficits (53, 54) og samme fysiologiske korrelater (55, 56) som ses ved skizofreni med debut i voksenalder.

Hos børn og unge med skizofreni er der en større forekomst af co-morbiditet, særligt med specifikke udviklingsforstyrrelser såsom indlæringsvanskeligheder, sproglige og motoriske forstyrrelser, gennemgribende udviklingsforstyrrelser, adfærdsforstyrrelser, enuresis og epilepsi (57).

B Hos børn og unge med skizofreni kan diagnosen først stilles efter undersøgelse for præmorbid dysfunktion/co-morbiditet i form af specifikke og gennemgribende udviklingsforstyrrelser samt adfærdsforstyrrelser ved indhentning af oplysninger fra forældre, skole, pædagoger etc. (IIb).

Differentialdiagnostikken i forhold til det affektive spektrum er særligt vanskelig og derfor usikker i barne- og ungdomsårene, idet affektive tilstande med tidlig debut ofte fremtræder med hallucinationer og vrangforestillinger (58, 59).

Selvom udviklingsforstyrrelser er karakteristiske ved tidlig debut af skizofreni, vil de fleste børn med udviklingsforstyrrelser af sprog, sociale evner eller på andre områder ikke udvikle skizofreni (57).

B Diagnosen bør løbende revurderes hos børn og unge grundet større diagnostisk usikkerhed, særligt i forhold til de affektive lidelser (IIb).

Diagnostisk interview og skala til børn og unge

»Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children« (K-SADS-PL) er et semistruktureret diagnostisk interview til vurdering af aktuelle og tidligere episoder af psykopatologi hos børn (60, 61). Instrumentet er konstrueret til at generere diagnoser i henhold til kriterierne i DSM-III og DSM-IV. K-SADS-PL bruges til at interviewe begge forældre og barnet, og der opnås en samlet scoring der omfatter alle informationskilder (forældre, barn, skole, journal o.a.).

✓D Til diagnostik og undersøgelse af co-morbiditet hos børn under 16 år anbefales »Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children« (K-SADS-PL) (IV).

2.5 Somatiske undersøgelser

For at udelukke anden organisk ætiologi bør patienter under klinisk mistanke for schizofreni altid have foretaget en somatisk undersøgelse (9, 62). Flere mindre serier viser at fx temporallapsepilepsi og endokrinologiske og infektiøse sygdomme kan give hallucinationer som kan være vanskelige at skelne fra skizofrene hallucinationer (63-65). Derudover er det vist at patienter med skizofreni har øget somatisk sygelighed (65),

og at det kan være vanskeligt at identificere og behandle somatisk sygelighed hos skizofrene, dels på grund af vanskeligheder med kommunikationen, og dels fordi sundhedsvæsenet kan være mindre tilgængeligt for patienter med skizofreni (66).

- ✓D Det anbefales at enhver psykotisk patient udspørges om tidligere eller nuværende somatiske lidelser (62). Det vil til tider være vanskeligt at indhente fyldestgørende og sikre oplysninger fra patienten selv, hvorfor det kan være hensigtsmæssigt at udspørge familie og bekendte (IV).
- ✓D Førsteepisode-patienter bør gennemgå en somatisk og neurologisk undersøgelse. Man bør vurdere elektrolytstatus, blodglukose samt lever-, nyre- og thyroideafunktion. Formålet er primært at udelukke somatiske årsager til den psykotiske tilstand før der iværksættes antipsykotisk behandling (IV).
- ✓D Selv ved en normal neurologisk undersøgelse og ingen anamnesticke oplysninger om neurologisk lidelse eller alvorlige hovedtraumer bør der hos førsteepisode-patienter foretages EEG og CT-scanning, mens MR-scanning af hjernen ikke rutinemæssigt er indiceret (67) (IV).
- ✓D Ved psykotisk tilbagefald skal EEG, CT- eller MR-scanning *kun* udføres på konkret mistanke om neurologisk lidelse (IV).
- ✓D Ved mistanke om alkoholindtagelse bør patienten observeres for udvikling af abstinenssymptomer. Ved mistanke om indtagelse af euforiserende stoffer bør urinscreening foretages (IV).

2.6 Udredning af prognostiske faktorer

2.6.1 Køn, socialklasse og etnicitet

Litteraturen har påvist en række prognostiske faktorer, herunder sociodemografiske forhold som køn, alder, social klasse og etnicitet ved tidspunktet for diagnosticering og udredning. Den prognostiske betydning af alder belyses i afsnittet om tidlig debut.

Køn

Der er dokumentation for at kvinder med skizofreni har en bedre prognose end mænd med skizofreni mht. uddannelse, arbejdsevne og social funktion, samt at de har kortere indlæggelser, mindre misbrug og mindre asocial adfærd (68). Kønsforskellen kan hænge sammen med at kvinder gennemsnitligt debuterer tre år senere end mænd (69), og at de har bedre kompliance med den medicinske behandling (70).

Socialklasse

Skizofreni er en sygdom med betydning for det sociale liv. Lav socialklasse synes imidlertid ikke at være en risikofaktor for udviklingen af skizofreni, men lav socialklasse kan til gengæld forsinke kontakten til sundhedsvæsenet (71).

Etnicitet

WHO's internationale studie om skizofreni (72) viser at sygdommen kan identificeres på tværs af nationalitet, religion og kultur. Flere undersøgelser fra bl.a. England (73) viser imidlertid en højere forekomst af skizofreni blandt etniske subkulturer. Dette understreger betydningen af psykologiske og miljømæssige faktoreres betydning for sygdomsudbruddet eftersom der ikke er belæg for at én etnisk gruppe har en øget genetisk sygdomsrisiko i forhold til andre etniske grupper.

Migration er vist at være forbundet med en øget risiko for udvikling af skizofreni hos både første og anden generation af indvandrere og – i mindre grad – hos danskere der tidligere har haft ophold i udlandet. Selektion synes ikke at forklare hele den øgede risiko (74). Etnicitet menes at øge risikoen for diagnostisk misklassifikation (75, 76).

2.6.2 Tidlig debut af skizofreni

Forekomsten af skizofreni blandt børn og unge er ikke afklaret. En svensk befolkningsundersøgelse af indlæggelser for psykose har estimeret at prævalensen af psykose er stigende med alderen fra 0,9 per 10.000 hos 13-årige til 17,6 per 10.000 hos 18-årige, hvor skizofreni tegner sig for 40% af psykoserne (77).

Skizofreni i barndom og ungdom har generelt en dårlig prognose. Et antal længerevarende opfølgingsstudier

af børne- og ungdomsskizofrenier beskriver et typisk kronisk forløb med svær funktionsnedsættelse i voksenalderen, mens kun 20% har et godt forløb med mild funktionsnedsættelse (58, 78-80).

Tidlig debut af skizofreni er, sammenlignet med debut i voksenalderen, associeret med en større familiær risiko for skizofreni og flere prognostisk ugunstige faktorer: overrepræsentation af drenge, mere snigende debut, flere negative symptomer og formelle tankeforstyrrelser, øget forekomst af præmorbid dysfunktion og forsinkede milepæle for udvikling af sprog/tale, motorik og social kontakt (81-86). Endelig er der påvist en lavere gennemsnitlig præmorbid IQ sammenlignet med hvad man finder ved debut i voksenalderen (44). Opfølgingsstudier (87) peger på sammenhæng mellem præmorbid dysfunktion og senere udvikling af negative symptomer.

B Børn og unge med skizofreni bør undersøges for skole- og indlæringsvanskeligheder, adfærdsforstyrrelser og sociale vanskeligheder, herunder behovet for særlige skole- og aktivitetstilbud og socialpædagogisk støtte i hjemmet eller på dag-/døgninstitution (IIb).

2.6.3 Præmorbid dysfunktion og prodromale symptomer

Præmorbid dysfunktion er forbundet med et dårligere funktionsniveau på tidspunktet for diagnosen og med et dårligere forløb af skizofrenien (88-93). Dysfunktionen indbefatter forsinkede psykomotoriske milepæle, sprogforstyrrelser, indlæringsvanskeligheder i skolen, adfærdsforstyrrelser og vanskeligheder i det sociale samspil, fx manglende evne til at have en jævnaldrende ven eller veninde (94-96). De præmorbid dysfunktioner kan betragtes som en del af en generel udviklingsforstyrrelse ved skizofreni (97-99).

Præmorbid dysfunktion kan undersøges ved anamneseoptagelse, indhentning af oplysninger fra forældre, skole, sundhedsplejen og fra egen læge. PAS (the Premorbid Adjustment Scale) er en standardiseret skala til kvantificering af det præmorbid funktionsniveau (100-102).

Retrospektive undersøgelser på tidspunktet hvor diagnosen stilles, har påvist *uspecifikke*, såkaldt *prodromale symptomer* op til fem år før debut af psykosen (103, 104). Eksempler på symptomer i prodromalfasen er social tilbageskrækning, svigt i sociale roller, usædvanlig og/eller mærkelig adfærd, svigt i personlig hygiejne, underlige trosopfattelser, usædvanlige perceptuelle oplevelser eller markant mangel på initiativ, interesse eller energi. Symptomerne overlapper med almindeligt forekommende symptomer og træk i normalbefolkningen.

C Præmorbid funktion samt art og varighed af prodromalsymptomer bør belyses ved anamneseoptagelsen (III).

2.6.4 Varighed af ubehandlet psykose

Studier verden over har påvist forsinkelser på gennemsnitligt et til to år fra debut af psykotiske symptomer til relevant behandling iværksættes (105). Endvidere har en række opfølgingsstudier (88, 106-113) påvist en association imellem lang varighed af ubehandlet psykose (Duration of Untreated Psychosis, DUP) og højere sværhedsgrad af symptomer og dysfunktion. Specifikt kan nævnes dårligere livskvalitet målt på tidspunktet for diagnosen, længere indlæggelsestid, længere tid til remission og dårligere livskvalitet ved opfølgning. Andre studier har ikke fundet disse sammenhænge (114).

Den statistiske sammenhæng mellem lang DUP og øget sygelighed mindskes eller forsvinder helt i nogle studier når der tages højde for andre prognostiske faktorer såsom præmorbid funktion, køn, alder og sociale forhold (115-117).

Der er ingen sikre holdepunkter for hypotesen om en egentlig biologisk skadevirkning af lang DUP, men de negative psykosociale følger af ubehandlet psykose er åbenbare i en kritisk udviklingsperiode hvor den unge skal løsrive sig fra hjemmet og skabe sig en selvstændig tilværelse (118-120).

Den udbredte forsinkelse af behandlingen og den dermed forbundne lidelse og sociale deroute har inspireret til forslag om tidlig opsporing og specialiseret intervention ved første psykotiske episode (121-123).

Det er i en eksperimentel undersøgelse lykkedes at mindske DUP ved tidlig opsporing (124). En dansk undersøgelse med tidlig opsporing resulterede i diagnostik af ikke bare nye tilfælde, men også af mennesker med langvarig, hidtil ubehandlet psykose, hvorfor den gennemsnitlige DUP alt i alt ikke blev mindre (115). Det er fortsat ikke sikkert dokumenteret at reduktion af DUP ved tidlig opsporing kan bedre langtidsforløbet af skizofreni.

- B Patienter med symptomer der giver mistanke om psykose, bør hurtigt henvises til psykiatrisk udredning med henblik på diagnose og behandling for at undgå negative psykosociale følger af ubehandlet psykose (IIb).
- B Med henblik på at mindske varigheden af ubehandlet psykose bør behandlingssystemet være lettilgængeligt (IIb).

2.6.5 Neurokognitiv dysfunktion

Neurokognitive forstyrrelser optræder med en hyppighed på 75-80% blandt patienter med skizofreni (125). Forstyrrelserne er globale og omfatter med forskellig styrke opmærksomhed, sproglige funktioner, spatiale evner, motoriske færdigheder, hukommelse og de eksekutive funktioner (126). Interessen har særligt været rettet mod de to sidstnævnte funktioner, der ofte er forstyrret ud over det generelle funktionsniveau, og som er beskrevet i to velgennemførte metaanalyser (127-131).

De eksekutive funktioner vedrører begrebsdannelse, ordmobilisering samt evnen til at fastholde og fleksibelt skifte mellem forskellige kognitive strategier. Disse funktioner er alle knyttet til hjernens præfrontale dele, og skizofrene patienter har, i sammenligning med raske kontrolpersoner og i et vist omfang også med personer med andre psykiatriske diagnoser, moderat til stærkt svækkede præstationer på de nævnte områder (130).

Skizofrene patienter har forstyrrelser inden for de fleste hukommelsesfunktioner (131). Den mentale lagring af information er mindre påvirket, mens der er markante vanskeligheder med hensyn til genkaldelsesfunktionen og arbejdshukommelsen.

Der er god evidens for at de neurokognitive dysfunktioner ikke kan forklares ud fra uddannelsesniveauet, sygdomsvarigheden og positiv symptomatologi. De neurokognitive vanskeligheder kendetegner sygdommen i alle dens faser, og den kognitive testning er også valid under psykotiske episoder og ved antipsykotisk behandling (132). Patientens tilstand har dog indflydelse på hvornår testningen bør gennemføres.

Den neurokognitive udredning kan imidlertid ikke anvendes diagnostisk eftersom der ikke findes nogen profil af kognitive forstyrrelser der er specifik for skizofrene patienter. Interessen samler sig derfor om betydningen af de neurokognitive dysfunktioner for tilrettelæggelse og evaluering af behandling og rehabilitering.

De neurokognitive funktioner påvirker alle aspekter ved rehabilitering af arbejdsevnen. Særligt evnen til at fokusere og fastholde opmærksomheden, verbal hukommelse samt eksekutive funktioner har indflydelse på udbyttet af arbejdsrehabilitering (133-135). Verbal hukommelse, arbejdshukommelse og koncentration bestemmer i hvor høj grad sociale færdigheder kan erhverves ved træning (135-138).

De neurokognitive dysfunktioner er forbundet med genindlæggelser (særligt de eksekutive funktioner), dårlig evne til at løse interpersonelle konflikter (særligt verbale færdigheder og hukommelse) og mangelfulde daglige færdigheder (særligt de eksekutive funktioner) (139-143).

Undersøgelserne tyder på at neurokognitive forstyrrelser har afgørende betydning for det funktionelle udfald af sygdommen. I sammenligning har negative symptomer og disorganisation nogen, om end mindre, indflydelse, mens positive symptomer har ringe indflydelse på udfaldet (144). Det er væsentligt at de centrale neurokognitive funktioner bliver testet og sammenholdt med anamnesen og den kliniske fremtræden da et enkelt dårligt kognitivt testresultat ikke er identisk med dårligt funktionelt udfald.

- B Udredning af neurokognitive funktioner ved testning anbefales i forbindelse med rehabilitering (IIb).

2.6.6 Depressive symptomer

Depressive symptomer er almindelige i den prodromale fase, den akutte episode og i den stabile fase af sygdommen (145, 146). Depressive symptomer er hyppigere i det første år efter debut (147, 148). Prævalensen af depression blandt skizofrene skønnes til 25% (149).

Depressive symptomer kan være vanskelige at adskille fra visse af de negative symptomer (fx glædesløshed, inaktivitet og social tilbagetrækning) (150). Derudover kan depressive symptomer forveksles med 1) ekstrapyramidale bivirkninger ved behandling med antipsykotika, 2) overset somatisk sygdom og 3) følger af misbrug. Den samlede kliniske vurdering er derfor væsentlig, og standardiserede test bør derfor kun bruges som supplement (149).

Nyere studier finder at depression er associeret med en større tilbagefaldsrisiko, hyppigere og længere indlæggelser, dårlig respons på farmakologisk behandling, kognitiv svækkelse, dårlig livskvalitet og ikke mindst øget selvmordsrisiko (147, 151, 152).

Depression bidrager formentligt til den højere forekomst af selvmord og selvmordsforsøg blandt skizofrene patienter (149). Opfølgingsstudier over 9-14 år af patienter der behandles for skizofreni for første gang, viser at 5-6% af patienterne dør ved selvmord i løbet af opfølgingsperioden (153, 154).

B Den kliniske og psykopatologiske udredning bør inkludere evaluering af depressive symptomer og af risikoen for selvmord (IIb).

2.6.7 Misbrug

Der er påvist en klar sammenhæng mellem brug af cannabis og senere udvikling af skizofreni og skizofrenilignende psykoser (155-157).

Blandt 50.087 svenske unge mænd på session fandtes der en øget risiko for indlæggelse med skizofreni og andre psykoser hos de mænd der rapporterede brug af cannabis. Større forbrug af cannabis var forbundet med en betydeligt større risiko (157). I en newzealandsk fødselskohorte var brug af cannabis i 15-års-alderen forbundet med en øget risiko for skizofreniform psykose i 26-års-alderen (155). Hovedparten af patienterne med skizofreni og misbrug i en dansk undersøgelse havde et misbrug mange år før de henvendte sig med et ønske om at komme i psykiatrisk behandling (158).

Det er ikke endeligt afklaret om brug af cannabis kan udløse skizofreni hos særligt disponerede, eller om brug af cannabis er et forsøg på selvmedicinering for prodromale symptomer hos dem som senere udvikler skizofreni.

C* Stort forbrug af cannabis i ungdomsårene øger risikoen for senere skizofreni, hvorfor dette bør modvirkes (IIb).

I en hollandsk befolkningsundersøgelse fandt man at brug af cannabis hos personer med psykotiske symptomer markant øgede deres risiko for fortsat psykose ved et- og treårsopfølgning (156).

Samtidig forekomst af skizofreni og misbrug (dobbeltdiagnose) er i en række undersøgelser klart forbundet med manglende kompliance med behandlingen. Etårsopfølgning af genindlagte patienter med skizofreni viste at manglende kompliance med behandlingen var forbundet med stofmisbrug og med manglende sygdomsindsigt (159).

Det er også rapporteret at patienter med skizofreni og et tidligere misbrug af cannabis havde signifikant flere genindlæggelser på hospital, dårligere psykosocial funktion, sværere tankeforstyrrelser og mere udtalt paranoia (160).

Andre undersøgelser har ikke kunnet bekræfte at prognosen for patienter med dobbeltdiagnose er dårligere end for patienter uden misbrug (161-164). Nogle har fundet at patienter med misbrug hyppigere var gift, havde en bedre erhvervsstatus (164) og havde færre indlæggelser end ikke-misbrugende skizofrene (164-166). Dette hænger muligvis sammen med at dobbeltdiagnose-patienter i nogle tilfælde har en bedre præmorbid tilpasning (167) sammenlignet med patienter uden misbrug.

Samlet set tyder undersøgelserne dog på at patienter med dobbeltdiagnose har et dårligere sygdomsforløb end skizofrene patienter uden misbrug. Det gælder både med hensyn til hyppigheden af non-kompliance med behandlingen, varigheden af hospitalsophold, antallet af genindlæggelser, graden af psykopatologi og den sociale funktion. Patienter med dobbeltdiagnose belaster i høj grad behandlingssystemet med højere udgifter til behandling sammenlignet med patienter uden misbrug.

B Patienter med skizofreni og et samtidigt cannabismisbrug har en dårligere prognose, hvorfor behandlingssystemet må udvikle behandlingsmetoder der er effektive til afhjælpning af cannabismisbrug (IIb).

3 Farmakologisk behandling af skizofreni

Antipsykotika er en fællesbetegnelse for en række præparater med antipsykotisk effekt hvor de indtil nu anvendte præparater alle binder sig til og blokerer dopamin-D₂-receptorer i hjernen (168-170). Den basale farmakologiske behandling af skizofreni udgøres af antipsykotika. Formålet med den antipsykotiske behandling er primært at fjerne, dæmpe eller modvirke psykotiske symptomer og at bedre den sociale funktion og derved muliggøre andre behandlingstiltag inklusive rehabilitering. Foruden effekten på de psykotiske symptomer er man i de senere år i stigende grad blevet opmærksom på at vurdere effekten af antipsykotika på de negative symptomer og kognitive forstyrrelser og på risikoen for tilbagefald (171).

3.1 Akutfasen

Formålet med den akutte farmakologiske behandling er at fjerne eller reducere de psykotiske symptomer og samtidig forbedre funktionsniveauet. En beskrivelse af de aktuelle psykotiske symptomer og en grundig somatisk undersøgelse, inklusive en neurologisk vurdering, bør hurtigst muligt finde sted, både af hensyn til differentialdiagnostiske overvejelser og for at konstatere evt. co-morbiditet (172). Herudover er det vigtigt at indhente oplysninger fra pårørende og fra tidligere behandlingsforsøg.

Diagnostisk uafklarede patienter med psykotiske symptomer bør om muligt observeres i op til to uger før antipsykotisk behandling påbegyndes. Dette vil muliggøre en bedre vurdering af symptomerne og dermed også forbedre grundlaget for at stille en korrekt diagnose. I denne periode kan benzodiazepiner evt. anvendes. Hos svært psykotiske og affekt eksplosive eller forpinte patienter kan det dog være nødvendigt straks at påbegynde den antipsykotiske behandling.

D Diagnostisk uafklarede patienter med psykotiske symptomer bør om muligt observeres i op til to uger før antipsykotisk behandling påbegyndes. Dette kan forbedre vurderingen af symptomerne og grundlaget for at stille en korrekt diagnose (IV).

Metaanalyser og Cochrane-reviews viser at antipsykotika reducerer eller fjerner psykotiske symptomer hos skizofrene patienter. Dette er vist både efter kortere tids (uger) behandling og efter længere tids (måneder/år) behandling (173-191).

A Antipsykotika reducerer psykotiske symptomer hos skizofrene patienter (Ia).

Langt de fleste patienter med akutte psykotiske symptomer vil have terapeutisk effekt af behandling med antipsykotika. En mindre gruppe af patienter vil ikke opnå direkte antipsykotisk effekt, men medicinen vil ofte kunne dæmpe angst, uro og affekt (192).

A Antipsykotika er indiceret ved skizofreni (Ia).

En række kliniske studier har sammenlignet effekten af de klassiske førstegenerations-antipsykotika (first-generation antipsychotics, FGA) med de nyere andengenerations-antipsykotika (second-generation antipsychotics, SGA). En metaanalyse fra 2000 fandt ikke nogen generel bedre effekt af SGA sammenlignet med FGA (178). En nyere, opdateret og større metaanalyse (175) inkluderer 142 kontrollerede studier (124 studier af FGA over for SGA (18.272 patienter) samt 18 studier af SGA (2.748 patienter)). Metaanalysen viser at de tidlige SGA (amisulprid, clozapin, olanzapin og risperidon) er mere effektive end FGA på den samlede psykopatologi. For andre SGA (quetiapin, sertindol og ziprasidon) kunne man ikke dokumentere en bedre effekt (175). Den manglende dokumentation for signifikant bedre effekt af de senest markedsførte SGA udelukker dog ikke at disse præparater reelt har en bedre eller dårligere effekt end FGA. Forklaringen kan være at der stadig er for få data, og yderligere studier vil evt. kunne dokumentere signifikante effekter. Spørgsmålet om hvorvidt små doser FGA (fx 1-3 mg haloperidol dagligt) har en bedre klinisk profil end FGA i høje doser (fx mere end 4 mg dagligt), kan ikke besvares på nuværende tidspunkt. Et randomiseret klinisk studie (RCT) af effekten af tre forskellige doser af sertindol over for placebo og tre forskellige doser af haloperidol (191) viste ingen sikker forskel mellem effekten af haloperidol og sertindol, men selv den mindste dosis af haloperidol (4 mg) medførte signifikant flere motoriske bivirkninger (ekstrapyramidale bivirkninger, EPS) end nogen dosis af sertindol.

- A Flere andengenerations-antipsykotika (amisulprid, clozapin, olanzapin og risperidon) er mere effektive end førstegenerations-antipsykotika (Ia).

Det vil derfor oftest være hensigtsmæssigt at bruge SGA, både pga. bedre effektivitet og færre EPS, men dette bør imidlertid afhænge af effekten af tidligere anvendte præparater og af den mulige bivirkningsprofil knyttet hertil (se afsnit 3.6). Akut agitation kan dog i visse situationer nødvendiggøre anvendelsen af FGA. Ved tilbagefald skal effekt og bivirkninger af tidligere behandlinger tages i betragtning ved valg af antipsykotikum. Ved behandling af skizofrene førsteepisode-patienter bør man vælge et SGA (171). Det samme gælder personer der tidligere har haft udtalte EPS efter behandling med FGA, personer med tardive EPS og ellers personer der kan forventes at være særligt disponerede for EPS. Hos ældre demente må risikoen for EPS vurderes mod den øgede risiko for cerebral iskæmi ved behandling med risperidon eller olanzapin (se afsnit 3.5) (171, 193). På basis af en effektvurdering er der på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig dokumentation til at kunne anbefale ét bestemt SGA frem for et andet som førstevalgspræparat.

- B* Det vil ofte være hensigtsmæssigt at bruge andengenerations-antipsykotika ved behandling af skizofreni (Ib).

- D Akut agitation kan dog i visse situationer nødvendiggøre anvendelsen af førstegenerations-antipsykotika (IV).

- B* Ved behandling af skizofrene førsteepisode-patienter bør man vælge et andengenerations-antipsykotikum (Ib).

- B* Ved behandling af patienter der tidligere har haft udtalte ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) efter behandling med førstegenerations-antipsykotika, patienter med tardive EPS og særligt disponerede patienter bør man ligeledes vælge et andengenerations-antipsykotikum (Ib).

For flere SGA's vedkommende er det muligt at udtale sig om præparaternes mere specifikke effekter:

Negative symptomer: En metaanalyse dokumenterer en bedre effekt af amisulprid på den globale tilstand og de negative symptomer sammenlignet med effekten af FGA samtidig med at stoffet er lige så effektivt over for de positive psykotiske symptomer (185). SGA har i de fleste RCT vist effekt på negative symptomer (171, 176, 179, 181, 183, 186, 188, 189, 194, 195). Evidensen for effekt på de negative symptomer er størst for amisulprid. Det skyldes formentligt at undersøgelserne af amisulprid er designede til at vurdere effekten på negative symptomer (187).

Kognitive forstyrrelser: Olanzapin og risperidon har på højt evidensniveau sikker effekt på en række kognitive forstyrrelser (125, 132). De fleste undersøgelser tyder på at andre SGA også har effekt på kognitive forstyrrelser, om end dette er mindre dokumenteret end for olanzapin og risperidon.

Behandlingsresistente patienter: Clozapin er mere effektivt over for psykotiske symptomer hos behandlingsresistente patienter end FGA (173, 189). Ved fuldstændig manglende effekt af systematisk, langvarig, successiv afprøvning af flere antipsykotika inklusive clozapin bør behandlingen seponeres.

- A Samtlige andengenerations-antipsykotika har effekt på negative symptomer (Ib).

- A Amisulprid har en bedre effekt på den globale tilstand og de negative symptomer end førstegenerations-antipsykotika og er ligeså effektivt over for de positive psykotiske symptomer (Ia).

- B* Andengenerations-antipsykotika har generelt effekt på kognitive forstyrrelser hos skizofrene (Ib).

- A Clozapin er vist at være mere effektiv over for de psykotiske symptomer hos behandlingsresistente patienter end førstegenerations-antipsykotika (Ib).

Den antipsykotiske effekt er langsomt indsættende, og dosis af antipsykotika bør øges langsomt, ideelt set med ugers mellemrum, for herved at kunne muliggøre fastlæggelse af den mest effektive dosis med færrest mulige bivirkninger. Ved svært psykotiske, affektexplosive og forpinte patienter kan det dog være nødvendigt at øge dosis af antipsykotika væsentlig hurtigere.

Der er ingen studier vedrørende behandling helt uden anvendelse af medicin.

- D Dosis af antipsykotika bør om muligt øges langsomt, ideelt set med ugers mellemrum, for at muliggøre fastlæggelse af den mest effektive dosis med færrest mulige bivirkninger (IV).

3.2 Vedligeholdelsesbehandling (forebyggelse af tilbagefald)

Når patienterne er stabiliserede, skal den antipsykotiske behandling fortsætte med henblik på at bedre funktionsniveauet og minimere risikoen for tilbagefald (192). Det er i talrige undersøgelser vist at langtidsbehandling med antipsykotika forebygger tilbagefald (174, 192, 196). En del skizofrene patienter synes at profitere af depotinjektion af antipsykotika på grund af bedre kompliance (192, 197). Et Cochrane-review viser at depotformulering af haloperidol administreret intramuskulært har antipsykotisk effekt (197). Det er endvidere vist at zuclopentixol dekanooat i højere grad kan forebygge eller udskyde tilbagefald end andre FGA-depotpræparater (174).

- A Antipsykotisk behandling forebygger tilbagefald (Ia).

- B Brug af depotpræparater kan evt. yderligere hindre tilbagefald (IIb).

Der findes kun ét SGA-depotpræparat, nemlig Risperdal®. Det er dokumenteret at risperidon-depot (langtidsvirkende injektionspræparat) over en 12-ugers periode har antipsykotisk effekt (195). Der foreligger ingen sammenlignende studier mellem risperidon-depot og de klassiske depotpræparater (FGA) eller mellem depot- og tabletbehandling.

Det kan tilrådes at den medicinske behandling hos skizofrene førsteepisode-patienter fortsættes i minimum et år (192). Såfremt de psykotiske symptomer er svundet og tilstanden stabiliseret, kan man herefter forsøge dosisreduktion med maks. 20% hver sjette måned (192). Hos skizofrene patienter med flere psykotiske episoder og hos patienter med psykotisk forværring ved medicinophør bør behandlingen med antipsykotika fortsætte i mindst 5 år (192).

3.3 Effekt af antipsykotika – mulige kønsforskelle

Området er dårligt undersøgt. Der er ingen sikre holdepunkter for kønsforskelle hvad angår antipsykotisk medicinering (180).

- D Der er ingen sikre holdepunkter for kønsforskelle hvad angår antipsykotisk medicinering (IV).

3.4 Antipsykotika til børn og unge

Effekt og bivirkninger ved antipsykotisk behandling af børn og unge ser ud til at svare til hvad man kan observere hos voksne (57, 198). Bivirkningsprofilen kan dog være anderledes end hos voksenalderen. Clozapin inducerer således hyppigere blodtryksfald hos børn end hos voksne (57).

- B Effekt og bivirkninger af antipsykotika hos børn og unge svarer til hvad der ses hos voksne, dog således at der kan være forskelle med hensyn til bivirkningsprofilen (IIb).

3.5 Antipsykotika til ældre

Ved brug af antipsykotika til ældre ser det ud til at der generelt er samme effekt af FGA og SGA, men at SGA inducerer færre EPS-bivirkninger (193).

Generelt bør der til ældre anvendes lavere doser end hvad der anvendes til yngre voksne, da der er større risiko for antikolinerge (konfusion), antiadrenerge (blodtryksfald) og antihistaminerge (sedation) bivirkninger af antipsykotika hos ældre.

- B Hos ældre er der generelt effekt af både første- og andengenerations-antipsykotika, men andengenerations-antipsykotika inducerer færre EPS-bivirkninger (IIb).

- B Hos ældre er der større risiko for antikolinerge bivirkninger af antipsykotika. Generelt bør der derfor ved behandling af ældre anvendes lavere doser end ved behandling af yngre voksne (IIB).

Data fra placebokontrollerede studier af demente ældre (>65 år, gennemsnitsalder 85 år) viser at cerebrovaskulære hændelser forekommer signifikant hyppigere (3-4 gange) hos patienter behandlet med Risperdal eller Zyprexa end hos patienter der har fået placebo (199-201). Dette forhold er ikke specifikt undersøgt for andre SGA. Antipsykotisk behandling af ældre bør foretages med forsigtighed.

3.6 Bivirkninger

Som ved enhver anden medicinsk behandling må den terapeutiske virkning afvejes over for eventuelle bivirkninger. Behandling med FGA vil ofte medføre EPS i form af parkinsonisme, dystoni, dyskinesi og akathisi. I en del studier er bivirkningerne spontant rapporterede, hvilket gør forekomsten mere usikker. 15-30% af patienter i behandling med FGA vil få EPS, men langt højere hyppigheder af EPS (60% eller mere) har været nævnt i forbindelse med den akutte behandling (171). Foruden akut parkinsonisme, dystoni, dyskinesi og akathisi ses tardive syndromer, fx tardive dyskinesier, en alvorlig EPS, med 5% nye tilfælde per år hos en patientgruppe behandlet med FGA (192, 202). Forekomsten af tardive dyskinesier er dog langt højere hos ældre (202). Antipsykotika kan også give andre bivirkninger, fx vægtøgning og heraf følgende type 2-diabetes og kardiovaskulære sygdomme (171).

Der er sikker dokumentation for at amisulprid, clozapin, risperidon, olanzapin og ziprasidon har færre EPS end FGA (171, 173, 176, 178, 181, 183, 194).

- A Amisulprid, clozapin, risperidon, olanzapin og ziprasidon har færre ekstrapyramidale bivirkninger end første generations-antipsykotika (Ia).

En del SGA har til gengæld andre betydelige bivirkninger i form af vægtøgning, diabetes mellitus (clozapin og olanzapin) (176, 187-189), kvalme (ziprasidon) og kardiotoxisk effekt (fx myocarditis) og kan give elektrofysiologiske forstyrrelser i form af forlænget QT-interval (194, 203). Nogle antipsykotika kan fremkalde stigninger i plasmaprolaktinniveauet. Dette ses hyppigst ved FGA, men også flere SGA (risperidon og amisulprid) kan inducere stigninger i plasmaprolaktinniveauet (204-206). Alle antipsykotika kan fremkalde seksuel dysfunktion, hvilket traditionelt har været knyttet til graden af dopaminreceptorblokada og prolaktinstigning. Resultaterne i litteraturen er modstridende.

- A Andengenerations-antipsykotika kan have væsentlige bivirkninger, fx vægtøgning og diabetes mellitus (clozapin, olanzapin) (Ia).
- D På grund af visse antipsykotikas diabetogene effekt og risiko for vægtøgning bør plasmakolesterol, fastebloodglukose og plasmatriglycerid samt vægt monitoreres (IV).
- D Nogle antipsykotika kan udvise kardiotoxisk effekt (forlænget QT-interval og T-taks-forstyrrelser), hvorfor EKG bør tages på patienter med mistanke om eller kendte hjertelidelser (IV).
- D Antipsykotika, specielt FGA, kan fremkalde stigninger i plasmaprolaktin. Dog har de to SGA risperidon og amisulprid også en høj risiko for at inducere plasmaprolaktin-stigninger (IV).
- D Alle antipsykotika kan fremkalde seksuel dysfunktion pga. dopaminreceptorblokada (IV).

I den akutte fase kan det være nødvendigt at anvende høje doser af antipsykotika. Bivirkninger inklusive EPS vil derfor også forekomme hyppigere i denne fase og nødvendiggøre medikamentel intervention. Bortset fra i akutfasen bør EPS dog med de registrerede antipsykotika betragtes som unødvendige bivirkninger. Den antipsykotiske behandling i andre faser end akutfasen bør derfor nøje revurderes inden behandling af bivirkningerne påbegyndes. Antikolinerg behandling af EPS bør så vidt muligt undgås på grund af disse præparaters mange bivirkninger.

- D Ved forekomst af ekstrapyramidale bivirkninger bør den antipsykotiske behandling nøje revurderes inden bivirkningerne behandles (IV).
- D Tilstedeværelse af ekstrapyramidale bivirkninger bør generelt ikke accepteres (IV).

3.7 Anden medikamentel behandling

Det kan være nødvendigt at supplere den antipsykotiske medicinering med anden medicinsk behandling.

Antikolinergika

Antikolinergika modvirker EPS, men har mange bivirkninger, såsom urinretention, obstipation, mundtørhed og synsforstyrrelser, og samtidig kan de forringe de kognitive funktioner og inducere hallucinationer og delirøse tilstande, specielt hos ældre (207-210). Før disse præparater anvendes, bør det undersøges om en lavere dosis af antipsykotika med sufficient effekt kan anvendes. Skift til et andet antipsykotikum med færre EPS bør forsøges. Generelt frarådes brug af antikolinergika, bortset fra i akutte faser, hvor høje doser af antipsykotika kan være nødvendige.

D Før antikolinergika anvendes mod ekstrapyramidale bivirkninger, bør man vurdere om den antipsykotiske dosis er for høj (IV).

D Det bør ikke være nødvendigt at kombinere andengenerations-antipsykotika med antikolinergika (IV).

Beta-adrenerge antagonister

Beta-adrenerge antagonister (β -blokkere) kan anvendes ved akathisi, hvor der er vist effekt i 40-50% af tilfældene (211).

B* Beta-adrenerge antagonister kan anvendes ved akathisi (Ib).

Benzodiazepiner

Benzodiazepiner kan anvendes ved søvnforstyrrelser, angst og urotilstande. Specielt kan benzodiazepiner anvendes ved akut psykose hvis patienten er forpint og urolig, og hvor der endnu ikke er opnået antipsykotisk effekt. Der er ingen studier vedrørende brug af højdosis-FGA i anxiolytiske doser.

D Benzodiazepiner kan anvendes ved søvnforstyrrelser, angst og urotilstande (IV).

Antidepressiva

En del skizofrene patienter kan udvikle postpsykotiske depressive tilstande som bør behandles på samme måde som depressioner hos ikke-skizofrene (192). Der er ingen sikre rekommandationer vedrørende præparatvalg eller behandlingsvarighed på baggrund af litteraturen. En enkelt depression anbefales behandlet med antidepressiva i 6 til 12 måneder, mens den antidepressive behandling bør strækkes over flere år ved gentagne depressioner.

D Depressive tilstande bør behandles på samme måde som depressioner hos ikke-skizofrene (IV).

4 Psykosocial intervention

Psykosociale behandlingsformer (psykoedukation, psykoedukativ familieintervention, social færdighedstræning, kognitiv adfærdsterapi, psykodynamisk terapi) retter sig mod at mindske antallet af psykotiske tilbagefald og bedre patientens sygdomsindsigt, kompliance med behandlingen og sociale funktion. De psykosociale interventioner anvendes i kombination med psykofarmakologisk behandling.

4.1 Psykoedukation

Formålet med undervisning af patienter er sekundær forebyggelse, dvs. uddannelse i at mestre den eksisterende sygdomstilstand, forebygge tilbagefald og fremme rehabilitering.

Psykoedukation ved skizofreni kan defineres som uddannelse af patienten og dennes pårørende i symptomer ved og forløb og behandling af skizofreni, herunder virkninger og bivirkninger af medicin.

Psykoedukation fokuserer bl.a. på at forbedre patienternes compliance med den medicinske behandling, idet ca. 50% af skizofrene patienter ophører med behandlingen i løbet af det første år efter udskrivelse fra hospital.

I kliniske forsøg med psykoedukative programmer (212, 212-214) er patienter undervist individuelt eller i gruppe i kortere (1-10 uger) eller længere forløb (op til 18 mdr.). Indholdet af undervisningen har varieret fra at give systematisk information under et samtaleforløb med patienten til mere omfattende programmer der inkluderer træning og ændring af adfærd.

Et Cochrane-review viser at psykoedukation kan reducere antallet af psykotiske tilbagefald i 9-18 måneder efter start af behandling (212). Der er positive effekter på en række udfaldsmål: compliance med behandlingen, compliance med den medicinske behandling, viden om behandlingen, global funktion, symptomer og tilfredshed med behandlingen. De fleste udfaldsmål er kun undersøgt i et enkelt eller få studier (212). Alle positive effekter hidrører fra programmer der også har et element af pårørendepsykoedukation (212). Det kan betyde at pårørendes deltagelse i behandlingen er afgørende for effekten.

To systematiske oversigter peger på at undervisning alene kan øge viden om behandlingen, men at compliance med den medicinske behandling påvirkes mere effektivt af interventioner der inkluderer træning i at tage medicin og strategier til problemløsning (213, 214).

Akutfasen

D Den psykotiske patient tilbydes klar og tydelig information om sin sygdomstilstand og behandling i det omfang den mentale tilstand tillader det (IV).

Stabiliseringsfasen

A Patienten bør tilbydes undervisning i sygdommens årsager, forløb og behandling, herunder særligt virkninger og bivirkninger af medicin (Ib).

B Det anbefales at undervisningsprogrammet indeholder træning i at tage medicin og at løse problemer knyttet til håndtering af sygdommen (IIa).

4.2 Psykoedukativ familieintervention

Psykoedukative og adfærdsorienterede familieinterventioner bygger på følgende antagelser:

1. Skizofreni er en biologisk sygdom som påvirkes af psykosociale faktorer
2. De pårørende er værdifulde samarbejdspartnere
3. Information og støtte til familien kan forbedre forløbet af sygdommen
4. Familieintervention er en del af den samlede behandling og ikke et alternativ til medicin (215).

Psykoedukativ familieintervention indeholder psykoedukation af pårørende samt ændring af adfærd. De fleste psykoedukative familieinterventioner inkluderer 1) undervisning i sygdommens årsager, forløb og behandling, 2) etablering af en alliance med de pårørende, 3) vurdering af familiens ressourcer, 4) hjælp til problemløsning,

5) hjælp til at sætte rimelige krav og forventninger til den syge og 6) træning i struktureret problemformulering og -løsning.

Evidensen for psykoedukativ familieintervention

Fra et Cochrane-review og en metaanalyse er der god dokumentation for at psykoedukativ familieintervention mindsker antallet af psykotiske tilbagefald og af genindlæggelser (216, 217). Enkeltfamilieinterventioner ser ud til at have større effekt på psykotiske tilbagefald og genindlæggelser i første og andet år af behandlingen end når gruppeinterventioner medtages i analyserne (217). Effekten på tilbagefaldsfrekvensen er større ved de længerevarende interventioner (9-24 måneder) end ved de korterevarende interventioner (1-10 uger) (218). Der er en konsistent effekt af alle typer af psykoedukativ familieintervention på kompliance med den medicinske behandling sammenlignet med standardbehandling alene (216, 217). Der er ikke dokumentation for at anbefale én type psykoedukativ familieintervention frem for en anden.

Der er meget få gode data vedrørende de pårørendes udbytte af psykoedukativ familieintervention. Af de studier som indgår i metaanalysen, har kun tre undersøgt effekten af familieintervention på pårørendes følelse af belastning. To ud af de tre studier viser reduktion af pårørendes belastning (219, 220). Fire studier af enkeltfamilieinterventioner viser ingen effekt på EE når alle inkluderede familier medtages i analyserne (217, 221-224).

Akut- og stabiliseringsfasen

C Så snart diagnosen er stillet, tilbydes pårørende en klar og velfunderet information om skizofreni og om familiens muligheder for at påvirke sygdomsforløbet i gunstig retning (III).

C Informationen til de pårørende bør gives af en erfaren professionel behandler (III).

A Pårørende bør tilbydes mulighed for at deltage i et psykoedukativt familieprogram (Ia).

B* Det anbefales at familieinterventionen løber over mindst ni måneder med mindst én månedlig session (Ia).

Den stabile fase

A Familieinterventionen bør ideelt fortsættes ind i denne fase. Afhængigt af sygdomsgraden udvides fokus i retning af rehabilitering (Ib).

4.3 Opsøgende psykoseteam

Patienter med skizofreni har ofte svært ved selv at opsøge den behandling og sociale støtte som de har brug for. De frafalder ofte behandlingsforløbet eller kommer ind i uheldige forløb. Det opsøgende psykoseteam (*Assertive Community Treatment, ACT*) er udviklet i erkendelse af at den svært psykisk syge ikke har brug for et katalog over muligheder, men for en opsøgende behandling, praktisk støtte og ledsagelse for at kunne udnytte mulighederne i lokalsamfundet (225, 226). Udgangspunktet er at patienten kan have brug for støtte for at få mulighed for at deltage i samfundets tilbud og håndhæve sine rettigheder. Målet er at fastholde patienten i behandlingsprogrammet og derigennem øge patientens selvstændige valgmuligheder.

Evidensen for opsøgende psykoseteam

Der er fra to store metaanalyser sikker dokumentation for at behandling ved opsøgende psykoseteam af skizofrene patienter med et stort forbrug af psykiatriske ydelser fastholder flere patienter i behandling, øger deres tilknytning til arbejdsmarkedet, hjælper flere til at klare sig i selvstændig boform, mindsker hjemløshed og øger patienternes og de pårørendes tilfredshed med behandlingen (227, 228). Desuden er der sikker dokumentation for at behandling ved opsøgende psykoseteam mindsker antallet af indlæggelser og det samlede forbrug af sengedage (228).

Der er en signifikant positiv effekt på sværhedsgraden af symptomerne i et stort antal studier der samlet inkluderer mere end to tredjedele af de patienter der indgår i metaanalyserne. Ingen studier har fundet nogen negativ effekt på symptomer. Eftersom effekten på symptomer er målt med forskellige skalaer i forskellige studier, indgår der dog kun få af disse data i metaanalyserne. Der er ikke dokumentation for at behandlingen har effekt på misbrug hos patienter med dobbeltdiagnose.

Det engelske UK700-studie er ikke inkluderet i de to store metaanalyser der er grundlaget for litteraturgen- nemgangen, fordi det er publiceret efter metaanalyserne. I denne undersøgelse sammenlignes »intensive clinical management« med standardbehandling, og der blev ikke fundet forskelle på sengedagsforbruget eller på nogen klinisk eller social parameter i løbet af to år (229). Studiet er forskningsmæssigt af høj kvalitet. Der er gennemført en undersøgelse af programtrofastheden i UK700 sammenlignet med de amerikanske interventioner, og man har ikke fundet en signifikant lavere programtrofasthed (230). I modsætning til mange af de andre undersøgelser der indgår i metaanalyserne, er patienterne i denne undersøgelse ikke karakteriserede ved at være udvalgt på basis af negative kriterier såsom vanskeligheder ved at bruge standardtilbud, hjemløshed, stort sengedagsforbrug eller lignende. Patientpopulationen var patienter der i forvejen var tilknyttet ambulante behandling. Baggrunden for forskellen mellem resultaterne i UK 700 og resultaterne i metaanalyserne kan være at de patienter der inkluderedes i UK 700, havde tilpasset sig behandlingssystemet og profiterede godt af den indsats de modtog i forvejen. Dette kunne indicere at de positive effekter af opsøgende psykoseteam kun er til stede hvis den population der tilbydes behandlingen, er karakteriseret ved at have vanskeligheder ved at tilpasse sig standardbehandlingen.

Behandling af patienter med førsteepisode-skizofreni ved opsøgende psykoseteam er afprøvet i et stort, dansk RCT (6). Det opsøgende psykoseteam, OPUS, anvendte manualer for teambehandlingen der inkluderede psykoedukativ familiebehandling og social færdighedstræning. Den eksperimentelle behandling blev afprøvet over for standardbehandling. Resultatet af etårspfølgningen har vist en signifikant positiv effekt på symptomer, på andelen af patienter i uddannelse og på patienternes og de pårørendes tilfredshed. Desuden var der en reduktion af det samlede forbrug af sengedage allerede i det første år af behandlingen (6).

- A Det anbefales at indføre opsøgende psykoseteam til patienter med skizofreni der har vanskeligheder ved at bruge et mindre intensivt behandlingstilbud (Ia).
- A Det anbefales at indføre opsøgende psykoseteam som er specialiserede til patienter med førsteepisode-skizofreni (Ib).

4.4 Social færdighedstræning

Social færdighedstræning sigter på at udvikle de færdigheder der sætter individet i stand til at klare sig i en given social sammenhæng, dvs. at løse praktiske problemer, engagere andre mennesker i en relation, mobilisere et støttende netværk, bo selvstændigt og klare et arbejde.

Flere studier peger på at manglende sociale færdigheder er tæt forbundet med et dårligt forløb af sygdommen målt som social isolation og dårlig livskvalitet, hvorimod graden af psykotiske symptomer ikke betyder nær så meget for det sociale udfald (231, 232).

Træningen søger at tage højde for skizofrene patienters kognitive vanskeligheder ved indlæring (233). Metoderne omfatter strukturering af træningen i mindre moduler, indøvelse af adfærd, rollespil, positiv feedback og belønning, hjemmeopgaver og træning *in vivo*.

Evidensen for social færdighedstræning

Der er fra flere RCT evidens for at social færdighedstræning har effekt på sociale færdigheder målt ved rollespil (234-238). To af studierne peger på at effekten kan generaliseres (234) og måles ved opnået arbejde hvis interventionen understøttes af jobkonsulent (238). I en metaanalyse konkluderes det at der ikke er dokumenteret effekt på tilbagefald/genindlæggelsesfrekvens, men at flere af de enkeltstudier der indgår i metaanalysen, tyder på en positiv effekt på sociale færdigheder (239).

Den største effekt på social funktion er opnået ved programmer af to års varighed og for patienter med tidlig debut af sygdom, som ofte har en dårlig præmorbid social funktion (237).

Stabiliseringsfasen

- B* Patienter med skizofreni og nedsatte sociale færdigheder bør tilbydes social færdighedstræning i gruppe (Ib).
- B* Generalisering af de opnåede sociale færdigheder kan understøttes ved træning i samfundet (Ib).

4.5 Kognitiv adfærdsterapi

Kognitiv adfærdsterapi (*cognitive behavioural therapy*, CBT) er en forholdsvis ny terapiform der kombinerer adfærdsterapi og kognitiv terapi. Ved skizofreni har terapiformen hovedvægt på at mindske patientens psykotiske symptomer. Den terapeutiske teknik retter sig mod at etablere forbindelse mellem patientens følelser, tankemønstre og adfærdsmønstre i relation til et bestemt symptom i fokus. Patienten opfordres til at undersøge beviser og argumenter for og imod deres følelsesmæssigt belastende, irrationelle forestillinger. Der stilles spørgsmålstejn ved patientens automatiske tankemønstre i relation til de belastende forestillinger, og man forsøger at befordre udviklingen af mere rationelle og personligt acceptable alternative forklaringer. Der arbejdes desuden på det konkrete handleplan med udvikling af alternative strategier til at håndtere symptomerne. Der lægges vægt på opbygning af en terapeutisk alliance.

Evidensen for kognitiv adfærdsterapi

To metaanalyser (217, 240) samt fire efterfølgende RCT bidrager til evidensen (241-244). Der er sikker dokumentation for at kognitiv adfærdsterapi der fokuserer på psykotiske symptomer, har effekt på symptomernes sværhedsgrad sammenlignet med standardbehandling (217, 240). Kognitiv adfærdsterapi med fokus på kompliance med behandlingen kan reducere forbruget af sengedage (245) og forbedre patienternes indsigter (243). Patienter i kognitiv adfærdsterapi har mindre ubehag ved deres vrangforestillinger. Der er ikke dokumentation for at kognitiv adfærdsterapi er bedre end standardbehandling til at fastholde patienten i behandling eller til at bedre den sociale funktion.

Kognitiv adfærdsterapi rettet mod vedvarende psykotiske symptomer hos kroniske patienter viser over for standardbehandling effekt på den globale tilstand (243, 246-248) og på psykotiske symptomer (241, 249-251). Dog fandt et Cochrane-review ingen signifikant forskel mellem kognitiv adfærdsterapi og støttende terapi målt på symptomer, frekvensen af psykotiske tilbagefald eller graden af fastholdelse i behandlingen (240).

Stabiliseringsfasen

A Patienter med vedvarende psykotiske symptomer bør tilbydes kognitiv adfærdsterapi med det formål at mindske symptomerne eller det ubehag der er forbundet med vedvarende psykose (Ia).

Effekten af kognitiv adfærdsterapi i den akutte psykotiske fase er uafklaret. Et RCT af kognitiv adfærdsterapi rettet mod psykotiske symptomer i den akutte fase fandt ved 4 uger, men ikke ved 6 uger, en effekt på psykotiske symptomer sammenlignet med støttende terapi eller standardbehandling alene (242). Et andet RCT af et mere omfattende program evalueret over for en kontrolgruppe med samme terapitid viste signifikant effekt på psykotiske symptomer allerede efter 7 uger og igen ved 12 uger og 9 måneder (252-254).

Et RCT af kognitiv adfærdsterapi rettet mod tidlige tegn på psykotisk tilbagefald hos patienter med hyppige tilbagefald fandt at kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med standardbehandling kan mindske tilbagefaldsraten hos disse patienter (244).

4.6 Psykodynamisk psykoterapi

4.6.1 Afgrænsning af psykodynamisk psykoterapi

Psykodynamisk psykoterapi ved psykose har undergået en del forandring og udvikling i de sidste årtier. Terapien findes både i en jeg-støttende og en indsigtsgivende form. De to former har vist sig at være mere ens i praksis end forventet (255). Psykodynamisk psykoterapi retter sig mod patientens følelsesmæssige og kognitive vanskeligheder ved at etablere og fastholde sociale relationer, mod hans/hendes usammenhængende identitetsfølelse og selvoplevelse, samt mod mangelfulde jeg-funktioner, dvs. evnen til at planlægge, koordinere og perspektivere tanker og handlinger. Metoderne omfatter etablering af en relation mellem behandler og terapeut og udvikling af en terapeutisk alliance. De støttende teknikker har fokus på realistiske tanker og handlinger der fremmer patientens selvforvaltning og sociale tilværelse. De indsigtsgivende teknikker har fokus på patientens subjektive oplevelse med det formål at forstå og skabe mening i patientens forestillinger om sig selv og sin tilværelse. Terapien praktiseres både som gruppeterapi og som individuel terapi. Dygtige terapeuter opnår de bedste resultater (256).

4.6.2 Evidensen for psykodynamisk psykoterapi

Et Cochrane-review inddrager kun tre RCT med forskellige sammenligninger (257). To andre metaanalyser har inkluderet ikke-randomiserede studier, idet de på en uigennemskuelig måde har søgt at kontrollere for manglende randomisering (258, 259). På grund af disse metodologiske problemer baseres bedømmelsen af evidensen i stedet på primærlitteraturen.

Resultatet, målt på symptomer, af tre ældre RCT af psykodynamisk psykoterapi versus standardbehandling er modstridende. Et lille studie fandt positiv effekt af en psykodynamisk intervention af god kvalitet (260). Et lidt større studie fandt en signifikant effekt af støttende psykodynamisk psykoterapi på negative symptomer (261). Et stort, femarmet studie over psykodynamisk intervention af tvivlsom kvalitet fandt ingen effekt af psykodynamisk psykoterapi (262).

To ældre RCT fandt effekt af støttende psykodynamisk psykoterapi, målt på social funktion, over for standardbehandling (260, 261). I det ene studie indgik social færdighedstræning i begge de sammenlignede grupper. Et nyere studie fandt effekt af social færdighedstræning over for støttende psykodynamisk psykoterapi i den gruppe hvor den støttende psykodynamiske psykoterapi blev udført af en uddannet terapeut (237).

I klinisk praksis og forskning foregår der en udvikling imod en større integration af psykodynamisk og kognitiv teori og teknik. Fra begge traditioner anbefales det at den kognitive traditions fokus på specifikke symptomer og direkte teknikker kombineres med teknikker fra den psykodynamiske tradition, såsom etablering af kontakt og behandlingsalliance (263), håndtering af emotionelle processer i kontakten, empatisk indleven, timing af interventioner ud fra patientens aktuelle behov (264), samt et mere direkte fokus på patientens interpersonelle vanskeligheder (251) eller en kombination af disse teknikker (265-267). Hogartys »Personal Therapy« er et eksempel på en integreret terapi der kombinerer psykodynamisk støttende, psykoedukative og kognitive teknikker der har en dokumenteret effekt på social funktion og tilpasning (268, 269).

Generelle anbefalinger

B* Støttende psykodynamisk psykoterapi kan anvendes som led i det samlede behandlingstilbud (Ib).

Flere kohorteundersøgelser og case-beskrivelser kan fortolkes således at en gruppe blandt de skizofrene patienter bliver bedre under langvarig psykodynamisk psykoterapi (273-275).

Stabiliseringsfasen

D Såfremt patienten er motiveret og tilstrækkeligt stabiliseret, kan de støttende teknikker kombineres med mere indsigtsgivende behandlingsteknikker med henblik på at øge bedringen af det samlede funktionsniveau (IV).

4.7 Miljøterapi

Miljøterapeutiske behandlingsformer udgør en betydningsfuld del af moderne psykiatrisk institutionsbehandling, og flere har forsøgt at undersøge effekten af sådanne interventioner. Undersøgelser af denne art er imidlertid forbundet med store vanskeligheder, hvorfor det er vanskeligt at generere anbefalinger på baggrund af den tilgængelige litteratur på området (276-278). Begrebet miljøterapi dækker over den behandling som udføres i kraft af miljøets struktur og aktiviteter og gennem relationerne mellem patienten, de professionelle behandlere og andre i miljøet (279). Miljøterapi tænkes at bedre patientens praktiske og sociale færdigheder, herunder relationen til andre mennesker (280).

Der er udbredt konsensus om at miljøterapi er god klinisk praksis, og det anbefales at miljøterapeutiske behandlingsformer anvendes som en integreret del af indlæggelsesforløbet for patienter med skizofreni.

De to mest anvendte teoretiske referencerammer for miljøterapi til skizofrene patienter er den psykodynamiske og den kognitive. Psykodynamisk miljøterapi sigter på at bibringe patienten øget indsigt i intrapsyriske og interpersonelle processer. Psykodynamisk miljøterapi har sit primære fokus rettet mod relationen mellem patient og behandlere og indbyrdes blandt patienterne. Via forskellige praktiske aktiviteter tilbydes patienten samvær på et niveau som han/hun i den aktuelle fase af sygdommen kan udholde/acceptere. Herved gives der mulighed for at patienten gradvist kan etablere og udvikle trygge relationer, hvilket tænkes at bidrage til en overvindelse af dybtliggende negative forestillinger og angst vedrørende social kontakt. Sideløbende hermed tilstræbes det at »kulturen« og omgangstonen i behandlingsmiljøet til stadighed præges af rummelighed og forsøg på at forstå

baggrunden for den enkelte patients ytringer. Formålet hermed er at øge den generelle tryghed og fremme patienternes muligheder for at korrigere indre forvrængede opfattelser af sig selv og andre. Psykodynamisk miljøterapi lægger vægt på at behandlingsmiljøet organiseres således at regler og rutiner så vidt muligt er forståelige og gennemskuelige også for patienter hvis tanke- og oplevelsesmåde er psykotisk (280-282).

Kognitiv miljøterapi sigter på at patienten lærer metoder til håndtering af vanskelige tanker, følelser og adfærd ved at finde alternative reaktionsmønstre og udvikle nye færdigheder (283). Kognitiv miljøterapi er en relativt ny behandlingsform der karakteriseres ved at de generelle principper for kognitiv adfærdsterapi appliceres på og anvendes i tilknytning til de praktiske aktiviteter og sociale situationer der finder sted i den psykiatriske sengeafdeling. Med udgangspunkt i konkrete dagligdags situationer i afdelingen trænes patienten i sociale færdigheder og teknikker til kognitiv omstrukturering med det formål at udvikle alternativer til hidtidige dysfunktionelle tanke- og adfærdsmønstre. Behandlingsmiljøet søges tilrettelagt således at patienten kan foretage nye valg og afprøve nye handlestrategier i en støttende og skærmet social kontekst og i et tæt samarbejde med det behandlende personale. Psykoedukation udgør en integreret del af miljøterapien og har til formål at øge patientens og de pårørendes forståelse af sygdommen og dermed fremme mulighederne for at håndtere de problemer der følger heraf. Kognitiv miljøterapi lægger vægt på at behandlingsmiljøet præges af et positivt og optimistisk syn på patientens fremtid.

Der foreligger to små RCT af miljøterapi til patienter med skizofreni (284, 285). Metodeproblemer begrænser studierne validitet (utilstrækkelig rapportering, tvivl om randomiseringen, ikke-sammenlignelige grupper ved start). Da det ikke er forsvarligt at generalisere resultaterne, foreligger der ingen evidens for miljøterapi som specifik intervention rettet mod skizofreni.

Der er generelt enighed om at et terapeutisk miljø bør være karakteriseret ved struktur, støtte, kontinuitet, forudsigelighed og et lavt niveau af udtrykt aggression og vrede (286-288). Endvidere er det god klinisk praksis at kontaktpersonen er central i miljøterapien. Det er kontaktpersonens opgave at sikre en kontinuerlig relation og at patientens basale behov opfyldes, og at koordinere det samlede pleje- og behandlingsforløb.

Skærmning af urolige psykotiske patienter med dårlig impuls kontrol har til formål at mindske aggressive impulsgennembrud og tvangsforanstaltninger (289).

Akutfasen

D* I sengeafdelingerne skal patienter med akut psykotisk uro »skærmes« ved at et personalemedlem opholder sig sammen med patienten i et lille, velstruktureret miljø med få stimuli og høj grad af forudsigelighed med det formål at mindske angst og uro samt brugen af tvangsforanstaltninger og psykofarmaka (III).

Generelle anbefalinger

D* Et velstruktureret og støttende miljø i sengeafdelingerne er karakteriseret ved kontinuitet i relationen til behandlerne, tydelig kommunikation, høj grad af forudsigelighed, klare regler og formål samt praktisk orientering (III).

D Det anbefales at miljøterapeutiske behandlingsformer anvendes som en integreret del af indlæggelsesforløbet for patienter med skizofreni (IV).

4.8 Kropslige behandlingsmetoder, kropsterapi og fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet har vundet indpas i den psykiatriske behandling i løbet af de sidste årtier. For patienter med længerevarende psykotiske tilstande som skizofreni og paranoid psykose er der et klart rationale ved at tilbyde fysisk aktivitet. Flere af de psykofarmaka der regelmæssigt anvendes, både de ældre og de nyere, indebærer en risiko for overvægt og type 2-diabetes. Denne helbredstrussel forværres af at mange patienters hverdag er præget af fysisk inaktivitet. Der er konsistent påvist overdødelighed af hjerte-kar-sygdomme hos patienter med skizofreni (153). I en 15-års-opfølgingsundersøgelse af oprindeligt 179 patienter med skizofreni (290) var 39 døde, heraf halvdelen af hjerte-kar-sygdomme. Blandt de overlevende accepterede 102 interview vedrørende livsstil. Resultaterne pegede på at de skizofrene patienter spiste mere fedt og færre fibre end baggrundsbeholdningen, de var mindre fysisk aktive, røg mere, men drak mindre alkohol, og de var ikke signifikant mere overvægtige. Patienterne i denne undersøgelse var kun i beskedent omfang i behandling med andengenerations-antipsykotika. Efter introduktion af anden generation af antipsykotika i psykiatriske behandling er vægtøgning blevet et tiltagende problem (176, 291, 292).

Der må antages at være en positiv effekt af fysisk aktivitet på den øgede sygelighed og dødelighed som patienter med skizofreni har på grund af overvægt og fysisk inaktivitet.

Herudover har man antaget at fysisk træning kunne virke positivt ind på angst, depression og den læderede kropsoplevelse der ofte forekommer hos patienter med skizofreni. Endelig er det antaget at fysisk aktivitet kan være igangsættende og netværksskabende og derigennem virke afstigmatiserende (293).

Evidensen for fysisk træning

Effekten af fysisk træning af skizofrene patienter er kun undersøgt med hensyn til angst og depression og kun i få, små, dårligt udførte og utilstrækkeligt rapporterede RCT (294-298). Der foreligger således ingen evidens for at anbefale fysisk træning til skizofrene patienter med henblik på at bedre angst, depression og/eller kropsoplevelsen. Der er ikke gennemført systematiske undersøgelser der belyser om fysiske aktiveringstilbud er netværksskabende og afstigmatiserende.

- D Patienter med risiko for overvægt som følge af psykofarmakologisk behandling og/eller negative livsstilsfaktorer bør tilbydes fysisk træning for at bedre den almene sundhed og modvirke risikoen for overvægt og deraf følgende type 2-diabetes og hjertesygdom (IV).
- ✓ Fysiske aktiveringstilbud kan tilbydes til patienter med skizofreni for at fremme netværksdannelse og afstigmatisering.

4.9 Psykosocial intervention hos børn og unge

Der findes kun få undersøgelser af effekten af psykosocial intervention hos børn og unge (under 18 år).

Familieterapi har traditionelt været benyttet også ved skizofreni (299). Det antages at børn og unge vil have gavn af de samme interventioner som voksne, og at evidensen for psykosociale interventioner rettet mod voksne skizofrene kan overføres til behandlingen af børn og unge. Dette under hensyntagen til barnets eller den unges kognitive og emotionelle udvikling.

Et RCT med 15- til 26-årige førsteepisode-patienter der blev tildelt intensiv individuel psykoedukativ behandling eller samme behandling kombineret med intensiv familieintervention, viste god effekt på tilbagefaldsfrekvensen i begge grupper (300, 301). Begge grupper fik et psykoedukativt familietilbud under de første tre måneders indlæggelse. Studiet viste at intensiv, individuel psykoedukation kan erstatte familieintervention hvad angår effekten på tilbagefaldsfrekvensen. Dog var færre familier overinvolverede (høj EE) ved opfølgning 17-55 måneder efter behandling i den gruppe der modtog familieintervention (302).

Et lille, ikke-randomiseret studie viste ligeledes god effekt af psykoedukativ intervention med inddragelse af familien sammenlignet med standardbehandling af unge skizofrene (303). Effekten blev målt på den psykotiske tilbagefaldsfrekvens. Det psykoedukative program var også det billigste.

Der findes kun casestudier over effekten af psykodynamisk psykoterapi hos unge. Da de unge er syge i en periode hvor personligheden er under udvikling, formodes en støttende psykodynamisk psykoterapi at have effekt på udviklingen af en stabil identitetsfølelse (304).

- C* Psykoedukation og psykoedukativ familieintervention kan anvendes til børn og unge med skizofreni under hensyntagen til det kognitive og emotionelle udviklingstrin (III).

5 Sundhedsøkonomi

I dette kapitel vil sundhedsøkonomiske konsekvenser af anbefalingerne foreslået af arbejdsgruppen blive belyst ud fra allerede eksisterende studier. Det drejer sig om cost of illness af skizofreni og af cost-effectiveness af henholdsvis andengenerations-antipsykotika (SGA) og førstegenerations-antipsykotika (FGA), opsøgende psykoseteam og familiebehandling. Inden de sundhedsøkonomiske konsekvenser af anbefalingerne belyses, bliver det kort gennemgået hvilke metoder der benyttes i økonomiske evalueringer.

5.1 Økonomisk evaluering

En sundhedsøkonomisk evaluering opgør omkostninger og effekter (nytte) ved én intervention i forhold til en alternativ intervention. Omkostninger kan i alle typer af økonomiske evalueringer opgøres i henholdsvis direkte, indirekte og uhåndgribelige omkostninger. De direkte omkostninger omfatter samtlige omkostninger til diagnosticering og behandling, fx omkostninger til indlæggelse på sygehus, lægebehandling, medicin med videre. De indirekte omkostninger omfatter samtlige ikke-behandlingsrelaterede omkostninger som følge af skizofreni som fx tabt arbejdsfortjeneste. De uhåndgribelige omkostninger er omkostninger som påføres patienter og pårørende som følge af smerte, angst, reduceret livskvalitet med videre som følge af skizofreni. Hyppige eksempler på effekter af sundhedsydelser er antal ekstra vundne leveår, antal reddede liv og forbedret livskvalitet eller lavere sygelighed. Ud fra et givet budget er det dernæst muligt at beregne omkostninger per effekt (cost-effectiveness). På den baggrund kan beslutningstagere få vejledning i retning af valg af intervention som i overensstemmelse med almindelig nyttemoral gavner flest muligt mest muligt.

5.1 Cost of illness af skizofreni

En cost of illness-analyse bestemmer samfundets omkostninger ved en sygdom. Skizofreni regnes for at være forbundet med meget store potentielle omkostninger for patienter, deres pårørende, sundhedssektoren og samfundet som helhed (305). I et britisk studie er de årlige direkte omkostninger ved skizofreni i UK estimeret til DKK 19,6 mia. (1993-priser³) (305). Udgifter til hospitalsophold udgør den største del af de direkte omkostninger, mens medicinomkostninger højst udgør 5% af de totale omkostninger. I et norsk studie er de totale omkostninger ved skizofreni i Norge estimeret til DDK 3,2 mia. (1998-priser⁴) (306).

Der er ikke fundet publicerede, danske cost of illness-studier af skizofreni. Cost of illness for alle psykiske lidelser (herunder skizofreni og maniodepressiv psykose) er opgjort til DKK 29 mia. årligt (1995-priser) svarende til 21% af de totale sygdomsomkostninger i Danmark, og psykiske lidelser er den sygdomskategori som er forbundet med flest omkostninger (307). Det mest tungtvejende omkostningselement for psykiske lidelser er de indirekte omkostninger som udgøres af produktionstab som følge af permanent tab af arbejdsevnen, og som beløber sig til DKK 22 af de 29 mia. (1995-priser). De psykiske lidelser er også forbundet med de højeste sygehusomkostninger (DKK 3,5 mia. ved en antagelse om 1,6 mio. sengedage) (307). Det er dog ikke muligt ud fra ovenstående analyse at udlede omkostningerne for skizofreni alene.

En upubliceret undersøgelse fra 1992 har estimeret de direkte og indirekte omkostninger ved skizofreni i Danmark (308). Samlet opgøres omkostningerne⁵ for samfundet ved skizofreni i denne analyse til at være mindst DKK 3,4 mia. årligt. Omkostninger til medicin, ambulans behandling/daghospital, primærkommunal indsats, produktionstab som følge af tabt arbejdsfortjeneste, pårørendes indsats, uhåndgribelige omkostninger mv. er ikke medregnet.

5.3 Cost-effectiveness af SGA i forhold til FGA

En cost-effectiveness-analyse sammenligner forholdet mellem omkostningskonsekvenser og terapeutisk virkning og effektivitet for mindst to alternative behandlingsmetoder. I det følgende har man undersøgt evidensen for cost-effectiveness af SGA i forhold til FGA. Der er undersøgt følgende SGA: olanzapin, clozapin og

3. Kurs: USD/DKK ~ 6,35.

4. Kurs: NOK/DKK ~ 0,897.

5. I analysen er medregnet direkte omkostninger (sengedage på psykiatriske specialafdelinger og somatiske sygehuses psykiatriske afdelinger) og indirekte omkostninger (pension, bistandshjælp, særlige plejehjem, fængsler).

risperidon. Som grundlag for denne analyse har man udelukkende medtaget de økonomiske evalueringer der er baseret på randomiserede studier. De fundne studier er alle amerikanske og omfatter to studier af clozapin (309, 310), ét studie af olanzapin (311) samt ét studie af risperidon. Der er ikke identificeret nogen danske studier.

Clozapin

Cost-effectiveness af clozapin er sammenlignet med FGA (haloperidol, klorpromazin, flufenazin) i en undersøgelse med 227 behandlingsresistente, hospitaliserede patienter med skizofreni (309). De gennemsnitlige samfundsøkonomiske omkostninger⁶ var det første år på DKK 1.099.000 (2000-priser⁷) for patienter i clozapinbehandling, hvilket var næsten DKK 9.000 højere end for patienter behandlet med FGA. Det andet år var de tilsvarende omkostninger DKK 847.500 for patienter behandlet med clozapin, hvilket var DKK 57.400 lavere end for gruppen af patienter behandlet med FGA. Forskellen er begrundet i en lavere genindlæggelsesrate for patienter i clozapinbehandling (17%) end for patienter i behandling med FGA (41%).

Hos 423 hospitaliserede, behandlingsresistente patienter med en skizofrenidiagnose blev cost-effectiveness af clozapin og haloperidol sammenlignet (310). De totale, gennemsnitlige direkte omkostninger udgjorde DKK 357.752 for patienter i clozapinbehandling, mens de tilsvarende var DKK 357.742 for patienter behandlet med haloperidol (1997-priser). Indirekte omkostninger såsom omkostninger til retsvæsen, produktivitetstab samt pårørendes omkostninger er medregnet og udgør ved henholdsvis clozapin- og haloperidolbehandling DKK 345.417 og DKK 361.657. Omkostningerne ved ambulantly behandling med clozapin var signifikant højere end ved tilsvarende behandling med haloperidol, men som følge af en signifikant reduktion i indlæggelsesdage blev de forøgede omkostninger til ambulantly behandling udlignet.

Olanzapin

I »US clinical centers« er cost-effectiveness af olanzapin versus haloperidol undersøgt blandt 817 patienter med skizofreni (311). Patienter som efter seks uger responderede på behandlingen, blev fulgt i op til ét år. På kort sigt var de gennemsnitlige direkte omkostninger ved olanzapinbehandling signifikant lavere end for haloperidolbehandling. Forskellen skyldtes færre indlæggelsesdage. I vedligeholdelsesfasen var de direkte omkostningerne også lavere for olanzapin, men forskellen i omkostningerne var ikke statistisk signifikant.

Risperidon

Risperidon er sammenlignet med FGA i et ikke fuldstændigt beskrevet studie hvor de totale omkostninger for sundhedsydelse var højere i risperidongruppen (DKK 182.220 i 1997-priser⁸) end i gruppen behandlet med FGA (DKK 148.438). Når cross-over-cases blev udeladt af analysen, udlignedes forskellene således at de totale omkostninger for sundhedsydelse var lidt lavere blandt patienter i risperidonbehandling.

Opsummering

Omkostninger til medicin målt i døgn-doser er signifikant højere ved behandling med SGA end FGA. Medicin-kostningerne repræsenterer i de vestlige lande kun en beskedent del af de totale sundhedskostninger i forbindelse med skizofreni (312). Dette medfører at selvom medicin-kostningerne er højere ved behandling med SGA, kan de totale omkostninger til behandling meget vel være lavere end ved behandling med FGA.

De fundne cost-effectiveness-studier dokumenterer en reduktion af sengedage. Studierne peger desuden på at behandling med SGA er omkostningsneutral og i nogle tilfælde omkostningseffektiv sammenlignet med behandling med FGA. Forskelle i de inkluderede omkostningselementer i undersøgelse forhindrer en yderligere sammenligning af studierne. Studierne tager ikke højde for mulige senkomplikationer som følge af brug af SGA. Resultaterne bør tolkes med forsigtighed da det er vigtigt at være opmærksom på at behandlingsregimet i de kliniske forsøg ikke nødvendigvis afspejler hverdagens praksis. Desuden er det værd at være opmærksom på at den korte varighed af de kliniske undersøgelser (et til to år) sandsynligvis ikke giver det fulde overblik over omkostningskonsekvenserne. Ovenstående estimater er endvidere baseret på amerikanske undersøgelser, hvor det er vigtigt at være opmærksom på at behandlingspraksis i Danmark kan afvige på væsentlige punkter.

6. I analysen er indregnet omkostninger til hospitalsbehandling, ambulantly behandling, medicin, blodprøver, laboratorietest, plejehjem, skadestue og fængsel.

7. Kurs: USD/DKK~8,04.

8. Kurs: USD/DKK~6,83.

5.4 Opsøgende psykoseteam

Der er endnu ikke konkrete danske erfaringer med de økonomiske konsekvenser af at indføre opsøgende psykoseteam.

Undersøgelser fra USA viser at indførelse af opsøgende psykoseteam medfører færre psykiatriske indlæggelser (313). I et canadisk review er der gennemgået og metaanalyseret 19 randomiserede økonomiske undersøgelser af opsøgende psykoseteam som hovedsagligt stammer fra USA (314). Undersøgelseernes omkostningsperspektiv er forholdsvis snævert, idet der udelukkende undersøges for økonomiske konsekvenser for hospitalsforbruget. Patienter behandlet i programtro opsøgende psykoseteam havde 65% færre sengedage end patienter i hospitalsregi og 45% færre sengedage end patienter behandlet i distriktskykiatri med en kontaktpersonordning. For ikke-programtro ACT er de tilsvarende procentvise reduktioner i sengedagsforbruget hhv. 41% og 22%.

I en dansk medicinsk teknologivurdering fra 1999 om opsøgende psykoseteam er der gennemført foreløbige udregninger af de økonomiske konsekvenser ved indførelse af opsøgende psykoseteam i Danmark (313). Selve rapportens beregninger af omkostninger til drift af et opsøgende psykoseteam er hentet fra et tænkt eksempel med psykoseteam. Beregningen er foretaget ud fra den forudsætning at alle 15.000 personer i Danmark som årligt behandles for skizofreni eller bipolære lidelser, behandles med opsøgende psykoseteam. Den samlede økonomiske besparelse på sengedagsforbrug samt bortfald af psykiatriske ydelser er beregnet til DKK 869 mio. Når denne besparelse fratrækkes de beregnede driftsomkostninger til opsøgende psykoseteam på DKK 708 mio., fås en nettobesparelse på næsten DKK 81 mio. for det danske psykiatriske sygehusræsen.

En følsomhedsanalyse viser at de største besparelspotentialer findes ved at ændre størrelsen af psykoseteamets caseload og ved reduktion i sengedagsforbruget.

5.5 Familiebehandling

Der er ikke fundet danske undersøgelser af omkostningseffektiviteten af familiebehandling. I et britisk, randomiseret studie fra 1988 er familieintervention sammenlignet med henholdsvis standardbehandling i distriktskykiatri og med et psykoedukativt program (315). Efter ni måneder er de totale, gennemsnitlige omkostninger for patienter i familiebehandling DKK 13.063 per patient (1991-priser⁹). De tilsvarende omkostninger for patienter i standardbehandling er DKK 17.882 per patient, hvilket svarer til at omkostningerne for patienter i familiebehandling er 27% lavere end for patienter i standardbehandling. Forskellene i omkostninger skyldes primært et lavere sengedagsforbrug i familiebehandlingsgruppen.

Et ældre amerikansk, randomiseret studie fandt at de totale direkte og indirekte omkostninger over 1 år er DKK 78.854 per patient (1986-priser¹⁰) i familiebehandling, mens de tilsvarende er DKK 96.854 per patient i individuel behandling, hvilket svarer til 19% lavere omkostninger ved familiebehandling (316). Forskellene skyldes en lavere recidivrate ved familiebehandling (6%) end ved individuel behandling (44%).

Begge studier tyder på at omkostningerne forbundet med familiebehandling er lavere end ved standardbehandling i distriktskykiatri. Det er dog vigtigt at fortolke resultaterne med en vis forsigtighed da stikprøvestørrelserne i begge studier er små. Det er desuden ikke helt tydeligt hvilke omkostningselementer estimerterne er baseret på.

9. Kurs: GBP/DKK ~ 11,1555.

10. Kurs: USD/DKK ~ 8,8835.

6 Indsatsområder for fremtidig forskning

Nye diagnostiske kriterier for skizofreni, herunder:

- Symptomdiagnoser
- Neurofysiologiske parametre
- Genetiske parametre.

Ætiologisk skizofreniforskning (epidemiologisk, genetisk, neurobiologisk, neuropsykologisk).

Undersøgelse af værdien af projektive test.

Økonomisk uafhængige undersøgelser af effekten af psykofarmakologisk behandling, herunder:

Sammenligning mellem forskellige antipsykotika

Sammenhængen mellem behandlingsrespons, bivirkninger og genetik

Effekten af og bivirkninger ved behandlingen, specielt hos børn og unge.

Effekten af tidlig opsporing og start af antipsykotisk behandling (effekten af reduktion af DUP).

Undersøgelse af biologiske, psykopatologiske og psykologiske markører for sygdomsudvikling mhp. identifikation af højrisikopersoner.

Undersøgelse af biologiske og psykologiske markører for behandlingseffekt mhp. identifikation af grupper der henholdsvis responderer og ikke responderer på behandlingen.

Undersøgelse af effekten af en kombination af flere psykologiske behandlinger som adjuvans til biologisk behandling.

Undersøgelse af effekten af biologisk og psykologisk behandling af co-morbiditet – herunder indflydelsen på social isolation.

Undersøgelse af behandlingsprogrammer der sigter mod at begrænse cannabismisbrug.

Randomiserede undersøgelser af effekten af kognitiv træning/rehabilitering (dvs. målrettet træning af de kognitive funktioner).

Randomiseret undersøgelse og *cost-effectiveness*-analyse af effekten af psykoedukativ familiebehandling (enkeltfamilie versus flerfamilie). Undersøgelse af om bedre kompliance med den medicinske behandling er afgørende for den primære effekt på tilbagefald.

Undersøgelser af psykosociale programmer med hensyn til identifikation af det aktive indhold og tidsfaktoren i forhold til forskellige faser af sygdommen, herunder: 1) undersøgelse af integration af psykoedukation, medicinkompliancestræning og jobkonsulent i social færdighedstræning, 2) undersøgelse af om social færdighedstræning fortrinsvist skal tilbydes personer med præmorbid dårlig social funktion, 3) undersøgelse af om behandlingen kun gives under stabile faser, og 4) beskrivelse af indikationsområdet for kognitiv adfærdsterapi og de tilsvarende teknikker.

Undersøgelser af effekten af kognitiv adfærdsterapi ved akut psykose og ved andre fokusområder end vedvarende psykotiske symptomer.

Kontrollerede undersøgelser af psykodynamisk psykoterapi (individuel og gruppe).

Undersøgelse af begge psykoterapiformers terapeutiske virkemidler i relation til forskellige faser og dimensioner af skizofreni.

Vurdering af effekten af kontaktpersonsystemet (kontinuitet i kontakten til behandlerne).

Undersøgelse af integrerede behandlingsprogrammer, herunder den optimale kombination og integration af forskellige behandlingselementer (kombinationer af kognitive og psykodynamiske elementer; etablering af en sammenhængende behandling med kombination af forskellige behandlingselementer).

Evaluering af den pædagogiske og psykologiske behandling (børn, unge og voksne).

Udvikling af metoder til vurdering af kvalitet og effekt der belyser den differentierede miljøterapeutiske indsats på de forskellige typer af afdelinger (fx akut-, almen- eller specialafsnit).

Etablering af et forskningsmæssigt samarbejde med socialpsykiatrien om patienter der før og/eller efter en indlæggelse benytter socialpsykiatriske støtteforanstaltninger der har miljøterapi som referenceramme.

Undersøgelser af patienternes ønsker for og oplevelse af behandlingen.

Undersøgelser af betydningen af systematisk arbejdsmæssig rehabilitering.

Undersøgelser af effekten af støtte i personaleunderstøttede botilbud.

Randomiserede undersøgelser af effekten af fysisk aktivitet på fysisk helbred og psykiske symptomer og socialt netværk hos patienter med skizofreni.

6.1 Områder der skal gennemgås i næste version af referenceprogrammet

- Prognostiske faktorer (køn, socialklasse, etnicitet)
- Misbrug som prognostisk faktor
- Misbrug som effektmål på intervention
- Genetiske markører for diagnose og prognose
- Kognitiv remediering
- Arbejdstræning
- Boformer
- Suicidaladfærd
- Holdbarheden af interventionerne (langtidsundersøgelser).

7 Ordliste

- Affektiv psykose** – Affektiv sindslidelse ledsaget af psykose. Karakteriseres ved abnormt stemningsleje, enten nedstemthed (depression) eller opstemthed (mani)
- Agitation** – Ophidselse
- Akathisi** – Rastløshed, indre uro
- Amygdala** – Mandelformet område i det limbiske system med mange forbindelser til andre centrale områder. Involveret i hukommelse, følelser, angst og aggression
- Antikolinergika** – Bivirkningsmedicin. Hæmmer virkningen af acetylkolin i hjernen
- Benzodiazepiner** – Lægemidler der anvendes som beroligende medicin
- Bloddyskrasi** – Ændringer i antallet af røde og hvide blodlegemer
- Co-morbiditet** – Samtidig tilstedeværelse af to indbyrdes uafhængige lidelser eller tilstande
- Cost-effectiveness** – Udgifter i forhold til effektivitet
- Cost of illness** – Samfundets omkostninger ved en specifik diagnose. Består af: direkte, indirekte og u håndgribelige omkostninger
- DSM** – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Den amerikanske psykiaterforenings diagnose-system
- Deficit** – Mangel
- Dystoni** – Abnorme og krampeagtige muskelspændinger der også kan ses som bivirkning ved nogle antipsykotika
- Dyskinesi** – Bevægelsesforstyrrelse med ufrivillige, undertiden vridende eller rytmiske bevægelser. Kan opstå spontant, men optræder også forbigående eller vedvarende efter behandling med nogle antipsykotika
- EE** – Expressed emotions: mål for pårørendes udtrykte følelser af kritik, fjendtlighed eller følelsesmæssig overindvolvering i forholdet til deres syge slægtning
- Eksekutive funktioner** – Komplekse neurokognitive funktioner der bl.a. vedrører begrebsdannelsen og evnen til at fastholde og skifte mellem kognitive strategier
- Ekstrapyramidale nervesystem** – Nervebaner i hjernen med motorisk funktion
- EPS** – Bivirkninger fra de ekstrapyramidale nervebaner. Kan minde om parkinsonsymptomer med muskelstivhed og rysten, akathisi (se dette), dyskinesi (se dette) eller dystoni (se dette).
- Enuresis** – Ufrivillig natlig vandladning uden kendt sygdom i urinvejene
- Frontallapper** – Hjernens pandelapper
- Gliose** – Vækst af centralnervesystemets støtteceller (glia-celler) på steder i hjernen med degenerative læsioner
- Grå substans** – Områder i centralnervesystemet som hovedsageligt består af nerveceller
- Hippocampus** – Struktur i hjernens limbiske system der er involveret i hukommelse og rumlige funktioner
- Hypofrontalitet** – Nedsat energiomsætning i hjernens præfrontale del
- ICD-10** – International Classification of Diseases (WHO's system til inddeling af diagnoser)
- Katatton** – Psykostatilstand med udtalte bevægelsesforstyrrelser, bl.a. grimassen, hæmning, stumhed, voldsom formålsløs uro, muskelstivhed, gentagne bevægelser, m.m.
- Kognition** – Intellektuelle funktioner omfattende bearbejdning af oplevede og forestillede indtryk, dvs. opmærksomhed, tænkning, hukommelse og planlægning
- Kognitiv adfærdsterapi** – Samtalerapi med fokus på at mindske vedvarende hallucinationer og vrangforestillinger og det ubehag der er forbundet hermed
- Komplians** – Patientens indvilligelse i at følge en ordineret behandling – fx at tage en foreskrevet medicin
- Kortikal** – Hørende til hjernebarken
- Motorisk** – Bevægelsefunktion
- Neurokognitive funktioner** – Fx perception, koncentration og hukommelse relateret til strukturer og funktioner i hjernen
- Neuropatologisk** – Sygdomsforandringer i nerve- og hjernevæv
- Obstipation** – Forstoppelse
- Opsøgende psykoseteam** – Udadgående, vedholdende tværfagligt team der varetager de fleste aspekter af behandling af og omsorg for mennesker med psykotiske sindslidelser i deres hjem
- Organisk ætiologi** – Her: Hjerneforandringer som årsag til sygdom
- Parkinsonisme** – Rystelammelse. Bevægelsesforstyrrelse med rysten, langsomme bevægelser og muskelstivhed
- Parahippocampus** – Område ved siden af hippocampus
- Præmorbid** – Før sygdommen bryder ud
- Prodromale symptomer** – Symptomer der optræder før sygdommen begynder
- Prævalens** – Hyppigheden af en sygdom

Psykoedukation – Undervisning af patienter og/eller deres pårørende i den aktuelle psykiske sygdom og håndteringen heraf

Psykodynamisk psykoterapi – Samtaleterapi ud fra en bestemt opfattelse af psykiske processer, fx karakteriseret ved at psykiske symptomer og adfærdstræk forstås ud fra ubevidste motiver. Terapien har fokus på at mindske en usammenhængende selvoplevelse og vanskeligheder med sociale relationer

Somatisk – Vedrørende legemet

Spatiale – Rumlige

Tardive dyskinesier – Gumlen, grimmaseren og rytmiske sammentrækninger af armene. Kan opstå efter behandling med antipsykotika og vedblive efter at behandlingen er ophørt

Temporallapper – Hjernens tindingelapper

Thyroidea – Skjoldbruskkirtlen

Urinretention – Manglende blæretømning

Ventrikler – Hjernens væskefyldte hulrum

Ætiologi – Sygdomsårsag

8 Litteraturliste

1

Torrey WC, Drake RE, Dixon L, Burns BJ, Flynn L, Rush AJ et al. Implementing evidence-based practices for persons with severe mental illnesses. *Psychiatr Ser* 2001; 52(1):45-50.

2

Lehman AF, Steinwachs DM. Patterns of usual care for schizophrenia: initial results from the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Client Survey. *Schizophr Bull* 1998; 24(1):11-20.

3

Anderson J, Adams C. Family interventions in schizophrenia. *BMJ* 1996; 313(7056):505-506.

4

Thorncroft G, Susser E. Evidence-based psychotherapeutic interventions in the community care of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 178(1):2-4.

5

Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(5):607-617.

6

Jeppesen P. RCT of integrated versus standard psychiatric treatment of patients with a first episode of schizophrenia spectrum disorder. Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, 2003.

7

Corrigan PW, Steiner L, McCracken SG, Blaser B, Barr M. Strategies for disseminating evidence-based practices to staff who treat people with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2001; 52(12):1598-1606.

8

Drake RE, Goldman HH, Leff HS, Lehman AF, Dixon L, Mueser KT et al. Implementing evidence-based practices in routine mental health service settings. *Psychiatr Serv* 2001; 52(2):179-182.

9

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. 1993. Schitserland.

10

Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. 1911.

11

Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: J. A. Barth. 1896.

12

Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme, 1955.

13

Carpenter WT, Jr, Strauss JS, Bartko JJ. Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Science* 1973; 182(118):1275-1278.

14

Carpenter WT, Jr, Strauss JS. Cross-cultural evaluation of Schneider's first-rank symptoms of schizophrenia: a report from the International Pilot Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1974; 131(6):682-687.

15

Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry* 1999; 174:243-248.

16

American Psychiatric Association. *DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition*. Washington DC: APA, 1994.

17

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49(1-2):1-52.

18

Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Kurokawa K, Yotsutsuji T, Kawasaki Y et al. Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr Res* 2002; 55(1-2):41-54.

19

Lim KO, Helpert JA. Neuropsychiatric applications of. *NMR Biomed* 2002; 15(7-8):587-593.

20

Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (Pt 4):593-624.

21

Cahn W, Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(11):1002-1010.

22

Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(2):148-157.

23

Lyoo IK, Renshaw PF. Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. *Biol Psychiatry* 2002; 51(3):195-207.

24

Sharma T. Insights and treatment options for psychiatric disorders guided by functional MRI. *J Clin Invest* 2003; 112(1):10-18.

25

Mackeprang T, Kristiansen KT, Glenthøj BY. Effects of antipsychotics on prepulse inhibition of the startle response in drug-naïve schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2002; 52(9):863-873.

26

Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(5):341-351.

27

Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med* 1987; 17(1):49-57.

28

Löffler W, Hafner H. [Dimensions of schizophrenic symptomatology. Comparative testing of several theoretical models in a first-episode population sample]. *Nervenarzt* 1999; 70(5):416-429.

29

Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 31(2-3):113-120.

30

Smith DA, Mar CM, Turoff BK. The structure of schizophrenic symptoms: a meta-analytic confirmatory factor analysis. *Schizophr Res* 1998; 31(1):57-70.

31

Arndt S, Andreasen NC, Flaum M, Miller D, Nopoulos P. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(5):352-360.

32

Ho BC, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. *Am J Psychiatry* 1998; 155(9):1196-1201.

33

Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R et al. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(6):589-593.

34

World Health Organization. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, version 2.1. Division of Mental Health, editor. Present State Examination. 1998. Geneva.

35

McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(8):764-770.

36

Craddock M, Asherson P, Owen MJ, Williams J, McGuffin P, Farmer AE. Concurrent validity of the OPCRIT diagnostic system. Comparison of OPCRIT diagnoses with consensus best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry* 1996; 169(1):58-63.

37

Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8):624-629.

38

Williams JB, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, Davies M, Borus J et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(8):630-636.

39

Rijnders CA, van den Berg JF, Hodiamont PP, Nienhuis FJ, Furer JW, Mulder J et al. Psychometric properties of the schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN-2.1). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35(8):348-352.

40

World Health Organization. *Diagnosis and clinical measurement in psychiatry. A reference manual.* Geneva: WHO, 1998.

41

Mors O, Sorensen LV. Incidence and comorbidity of psychiatric disorders from a well-defined catchment area in Denmark. *Eur Psychiatry* 8, 193-199. 1993.

42

Farmer A, Cosyns P, Leboyer M, Maier W, Mors O, Sargeant M et al. A SCAN-SADS comparison study of psychotic subjects and their first-degree relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242(6):352-356.

43

Silverstone P. Validation in psychiatric patients using SADS. *International J Methods in Psychiatric Research* 3, 209-213. 2003.

44

Hollis C. Schizophrenia and allied disorders. In: Rutter M, Taylor E, editors. *Child and Adolescent Psychiatry.* Blackwell Science Ltd., 2002.

45

Rutter M. Childhood schizophrenia reconsidered. *J Autism Child Schizophr* 1972; 2(4):315-337.

46

Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ. Childhood-onset schizophrenia: a followup study. *Schizophr Bull* 1994; 20(4):599-617.

47

Maziade M, Gingras N, Rodrigue C, Bouchard S, Cardinal A, Gauthier B et al. Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. I: nosology, sex and age of onset. *Br J Psychiatry* 1996; 169(3):361-370.

48

McClellan J, McCurry C, Speltz ML, Jones K. Symptom factors in early-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(7):791-798.

49

Paillere-Martinot ML, Aubin F, Martinot JL, Colin B. A prognostic study of clinical dimensions in adolescent-onset psychoses. *Schizophr Bull* 2000; 26(4):789-799.

50

Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, Castellanos FX, Vaituzis AC, Fernandez T et al. Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biol Psychiatry* 1999; 46(7):892-898.

51

Thomas MA, Ke Y, Levitt J, Caplan R, Curran J, Asarnow R et al. Preliminary study of frontal lobe 1H MR spectroscopy in childhood-onset schizophrenia. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8(4):841-846.

52

Jacobsen LK, Hamburger SD, Van Horn JD, Vaituzis AC, McKenna K, Frazier JA et al. Cerebral glucose metabolism in childhood onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997; 75(3):131-144.

53

Kumra S, Wiggs E, Bedwell J, Smith AK, Arling E, Albus K et al. Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified. *Schizophr Res* 2000; 42(2):135-144.

54

Asarnow RF. Neurocognitive impairments in schizophrenia: a piece of the epigenetic puzzle. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999; 8 Suppl 1:15-18.

55

Kumra S, Sporn A, Hommer DW, Nicolson R, Thaker G, Israel E et al. Smooth pursuit eye-tracking impairment in childhood-onset psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8):1291-1298.

56

Ross RG. Early expression of a pathophysiological feature of schizophrenia: saccadic intrusions into smooth-pursuit eye movements in school-age children vulnerable to schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(4):468-476.

57

JAACAP. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(7 Suppl):4S-23S.

58

Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30(3):457-465.

59

Calderoni D, Wudarsky M, Bhangoo R, Dell ML, Nicolson R, Hamburger SD et al. Differentiating childhood-onset schizophrenia from psychotic mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(10):1190-1196.

60

Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(7):980-988.

61

Petersen DJ, Bilenberg N. [The Danish translation of the diagnostic child and adolescent psychiatric interview "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-aged Children, Present and Lifetime Version"]. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(26):3433-3435.

62

Sheitman BB, Lee H, Strauss R, Lieberman JA. The evaluation and treatment of first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 1997; 23(4):653-661.

63

Johnstone EC, MacMillan JF, Crow TJ. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia. *Psychol Med* 1987; 17(2):371-379.

64

Falkai P. Differential diagnosis in acute psychotic episode. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 Suppl 2:13-17.

65

Sengoku A, Takagi S. Electroencephalographic findings in functional psychoses: state or trait indicators? *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52(4):375-381.

66

Goldacre M, Kurina L, Yeates D, Seagroatt V, Gill L. Use of large medical databases to study associations between diseases. *QJM* 2000; 93(10):669-675.

67

Maier M, Mellers J, Toone B, Trimble M, Ron MA. Schizophrenia, temporal lobe epilepsy and psychosis: an in vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study of the hippocampus/amygdala complex. *Psychol Med* 2000; 30(3):571-581.

68

Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 401:3-38.

69

Hafner H, Nowotny B, Löffler W, an der HW, Maurer K. When and how does schizophrenia produce social deficits? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 246(1):17-28.

70

Riecher-Rossler A, Hafner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 102(407):58-62.

71

Mulvany F, O'Callaghan E, Takei N, Byrne M, Fearon P, Larkin C. Effect of social class at birth on risk and presentation of schizophrenia: case-control study. *BMJ* 2001; 323(7326):1398-1401.

72

World Health Organization. Report of The International Pilot Study of Schizophrenia. 1993. Geneva.

73

Sugarman PA, Craufurd D. Schizophrenia in the Afro-Caribbean community. *Br J Psychiatry* 1994; 164(4):474-480.

74

Cantor-Graae E, Pedersen CB, McNeil TF, Mortensen PB. Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Psychiatry* 2003; 182:117-122.

75

Haugen MC, Castillo RJ. Unrecognized dissociation in psychotic outpatients and implications of ethnicity. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187(12):751-754.

76

Mukherjee S, Shukla S, Woodle J, Rosen AM, Olarte S. Misdiagnosis of schizophrenia in bipolar patients: a multiethnic comparison. *Am J Psychiatry* 1983; 140(12):1571-1574.

77

Gillberg C, Wahlstrom J, Forsman A, Hellgren L, Gillberg IC. Teenage psychoses – epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal periods. *J Child Psychol Psychiatry* 1986; 27(1):87-98.

78

Eggers C, Bunk D. The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophr Bull* 1997; 23(1):105-117.

79

Hollis C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10):1652-1659.

80

Jarbin H, Ott Y, von Knorring AL. Adult outcome of social function in adolescent-onset schizophrenia and affective psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(2):176-183.

81

Nicolson R, Brookner FB, Lenane M, Gochman P, Ingraham LJ, Egan MF et al. Parental schizophrenia spectrum disorders in childhood-onset and adult-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(3):490-495.

82

Maziade M, Bouchard S, Gingras N, Charron L, Cardinal A, Roy MA et al. Long-term stability of diagnosis and symptom dimensions in a systematic sample of patients with onset of schizophrenia in childhood and early adolescence. II: Postnegative distinction and childhood predictors of adult outcome. *Br J Psychiatry* 1996; 169(3):371-378.

83

Asarnow JR, Ben Meir S. Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders: a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29(4):477-488.

84

Hollis C. Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments. *Br J Psychiatry* 1995; 166(4):489-495.

85

Alaghband-Rad J, McKenna K, Gordon CT, Albus KE, Hamburger SD, Rumsey JM et al. Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(10):1273-1283.

86

Eggers C, Bunk D, Volberg G, Ropcke B. The ESSEN study of childhood-onset schizophrenia: selected results. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999; 8 Suppl 1:121-128.

87

Hollis C. Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry* 2003; 182:37-44.

88

Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2000; 45(1-2):1-9.

89

Childers SE, Harding CM. Gender, premorbid social functioning, and long-term outcome in DSM-III schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16(2):309-318.

90

Haas GL, Sweeney JA. Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18(3):373-386.

91

Addington J, Addington D. Premorbid functioning, cognitive functioning, symptoms and outcome in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18(1):18-23.

92

Rabinowitz J, De Smedt G, Harvey PD, Davidson M. Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis. *Am J Psychiatry* 2002; 159(12):2021-2026.

93

Amminger GP, Resch F, Mutschlechner R, Friedrich MH, Ernst E. Premorbid adjustment and remission of positive symptoms in first-episode psychosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6(4):212-218.

94

Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994; 344(8934):1398-1402.

95

Malmberg A, Lewis G, David A, Allebeck P. Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172:308-313.

96

Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9):1328-1335.

97

Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(5):449-456.

98

Fish B. Neurobiologic antecedents of schizophrenia in children. Evidence for an inherited, congenital neurointegrative defect. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34(11):1297-1313.

99

Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(3):221-235.

100

van Mastrigt S, Addington J. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27(2):92-101.

101

Krauss H, Marwinski K, Held T, Rietschel M, Freyberger HJ. Reliability and validity of the premorbid adjustment scale (PAS) in a German sample of schizophrenic and schizoaffective patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248(6):277-281.

102

Morice R, Urbanc S, McNicol D. The Premorbid Adjustment Scale (PAS): its use in an Australian study. *Aust N Z J Psychiatry* 1985; 19(4):390-395.

103

Hafner H, Loffler W, Maurer K, Hambrecht M, an der HW. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100(2):105-118.

104

Hafner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 102(407):44-48.

105

McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr Bull* 1996; 22(2):201-222.

106

Bottlender R, Strauss A, Moller HJ. Impact of duration of symptoms prior to first hospitalization on acute outcome in 998 schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2000; 44(2):145-150.

107

Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177:511-515.

108

Haas GL, Garratt LS, Sweeney JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *J Psychiatr Res* 1998; 32(3-4):151-159.

109

Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149(9):1183-1188.

110

Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(4):519-525.

111

Black K, Peters L, Rui Q, Milliken H, Whitehorn D, Kopala LC. Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophr Res* 2001; 47(2-3):215-222.

112

Malla AK, Norman RM, Manchanda R, Ahmed MR, Scholten D, Harricharan R et al. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res* 2002; 54(3):231-242.

113

Amminger GP, Edwards J, Brewer WJ, Harrigan S, McGorry PD. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 54(3):223-230.

114

Craig TJ, Bromet EJ, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Lavelle J, Galambos N. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? *Am J Psychiatry* 2000; 157(1):60-66.

115

Abel M. Tidlig opsporing af patienter med førstegangpsykose i det skizofrene spektrum. Københavns Universitet, Det Medicinske Fakultet, 2003.

116

Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM. West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry* 2000; 177:207-211.

117

Browne S, Clarke M, Gervin M, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. Determinants of quality of life at first presentation with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 176:173-176.

118

Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S et al. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1):142-148.

119

Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, DeLisi LE. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(11):1824-1828.

120

Norman RM, Townsend L, Malla AK. Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *Br J Psychiatry* 2001; 179:340-345.

121

McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999; 46(7):899-907.

122

McGorry P. Rationale for and the substantial potential benefits linked to early recognition and optimal treatment of psychotic disorders, specifically schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103(5):402-403.

123

McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996; 22(2):305-326.

124

Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Friis S, Guldborg C, Haahr U et al. Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11):1917-1919.

- 125
Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6):1018-1028.
- 126
Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12(3):426-445.
- 127
Riley EM, McGovern D, Mockler D, Doku VC, O'Ceallaigh S, Fannon DG et al. Neuropsychological functioning in first-episode psychosis – evidence of specific deficits. *Schizophr Res* 2000; 43(1):47-55.
- 128
Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4):549-559.
- 129
Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(9):907-913.
- 130
Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophr Bull* 2001; 27(2).
- 131
Aleman A, Hijman R, De Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9):1358-1366.
- 132
Harvey PD, Green MF, McGurk SR, Meltzer HY. Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003.
- 133
Bell MD, Bryson G. Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? *Schizophr Bull* 2001; 27(2):269-279.
- 134
Bryson G, Bell MD. Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *J Nerv Ment Dis* 2003; 191(2):87-92.
- 135
Hoffmann H, Kupper Z, Zbinden M, Hirsbrunner HP. Predicting vocational functioning and outcome in schizophrenia outpatients attending a vocational rehabilitation program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003; 38(2):76-82.
- 136
Mueser KT, Bellack AS, Douglas MS, Wade JH. Prediction of social skill acquisition in schizophrenic and major affective disorder patients from memory and symptomatology. *Psychiatry Res* 1991; 37(3):281-296.
- 137
Smith TE, Hull JW, Romanelli S, Fertuck E, Weiss KA. Symptoms and neurocognition as rate limiters in skills training for psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11):1817-1818.
- 138
Smith TE, Hull JW, Huppert JD, Silverstein SM. Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognitive rate-limiters for the development of social behavior skills. *Schizophr Res* 2002; 55(3):229-237.
- 139
Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res* 2000; 44(1):47-56.
- 140
Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(3):239-246.
- 141
Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophr Res* 1999; 37(1):13-20.

142

Grawe RW, Levander S. Neuropsychological impairments in patients with schizophrenia: stability and prediction of outcome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2001;(408):60-64.

143

Lysaker PH, Bell MD, Bioty S, Zito WS. Performance on the Wisconsin Card Sorting Test as a predictor of rehospitalization in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184(5):319-321.

144

Racenstein JM, Penn D, Harrow M, Schleser R. Thought disorder and psychosocial functioning in schizophrenia: the concurrent and predictive relationships. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187(5):281-289.

145

Bressan RA, Chaves AC, Pilowsky LS, Shirakawa I, Mari JJ. Depressive episodes in stable schizophrenia: critical evaluation of the DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria. *Psychiatry Res* 2003; 117(1):47-56.

146

Muller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Depressive factors and their relationships with other symptom domains in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic depression. *Schizophr Bull* 2001; 27(1):19-28.

147

Addington D, Addington J, Patten S. Depression in people with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172(33):90-92.

148

Nordentoft M, Jeppesen P, Abel M, Kasso P, Petersen L, Thorup A et al. OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. One-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43:s98-106.

149

Hausmann A, Fleischhacker WW. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(2):83-96.

150

Lancon C, Auquier P, Reine G, Bernard D, Addington D. Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period. *Schizophr Res* 2001; 47(2-3):135-140.

151

Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, Turner J, Keyter L, Keyter N et al. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 58(2-3):247-252.

152

Tollefson GD, Andersen SW. Should we consider mood disturbance in schizophrenia as an important determinant of quality of life? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 5:23-29.

153

Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993; 163:183-189.

154

Osby U, Correia N, Brandt L, Ekbohm A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000; 45(1-2):21-28.

155

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325(7374):1212-1213.

156

van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(4):319-327.

157

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325(7374):1199.

158

Jessen-Petersen B. Psykotiske patienter med misbrugsproblemer. FADL's Forlag, 1994.

159

Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001; 52(2):161-3, 166.

160

Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(1):45-49.

161

Brunette MF, Mueser KT, Xie H, Drake RE. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185(1):13-20.

162

Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991; 148(2):224-230.

163

LeDuc PA, Mittleman G. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 121(4):407-427.

164

Zisook S, Heaton R, Moranville J, Kuck J, Jernigan T, Braff D. Past substance abuse and clinical course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149(4):552-553.

165

Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, Singh H, Bellack AS, Kee K et al. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990; 16(1):31-56.

166

Mueser KT, Yarnold PR, Rosenberg SD, Swett C, Jr, Miles KM, Hill D. Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophr Bull* 2000; 26(1):179-192.

167

Scheller-Gilkey G, Lewine RR, Caudle J, Brown FW. Schizophrenia, substance use, and brain morphology. *Schizophr Res* 1999; 35(2):113-120.

168

Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity. *Science* 1977; 197(4303):596-598.

169

Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(2):161-166.

170

Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976; 261(5562):717-719.

171

Kupfer DJ, Sartorius N. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15(Suppl.1):S1-S51.

172

Fink P. Psykiatrisk og somatisk comorbiditet, befolkningens forbrug af hospitalsindlæggelser. Ph.D. afhandling, 1992.

173

Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001; 158(4):518-526.

174

Coutinho E, Fenton M, Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001164.

175

Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6):553-564.

176

Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001359.

177

Fenton M, Coutinho ES, Campbell C. Zuclopenthixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD000525.

178

Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321(7273):1371-1376.

179

Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002306.

180

Goldstein JM, Cohen LS, Horton NJ, Lee H, Andersen S, Tohen M et al. Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol. *Psychiatry Res* 2002; 110(1):27-37.

181

Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6):516-523.

182

Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD003082.

183

Kennedy E, Song F, Hunter R, Clarke A, Gilbody S. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000440.

184

Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9369):1581-1589.

185

Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001357.

186

Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 1:9-26.

187

Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000966.

188

Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2):255-262.

189

Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000059.

190

Waraich PS, Adams CE, Roque M, Hamill KM, Marti J. Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001951.

191

Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak PJ et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *Am J Psychiatry* 1997; 154(6):782-791.

192

American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(4 Suppl.):1S-63S.

193

Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 8:29-41.

194

Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001945.

195

Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160(6):1125-1132.

196

Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346(1):16-22.

197

Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001361.

198

McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347(5):314-321.

199

Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167(11):1269-1270.

200

Lægemiddelstyrelsen. Risiko for bivirkninger ved behandling af ældre demente med antipsykotika. 9-3-2004.

201

Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 170[9], 1395-1396. 27-4-2004.

202

Lublin H. On acute oral dyskinesia – Behavioural effects of dopamine receptor agonists and antagonists in humans and primates. Thesis, 2003.

203

Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(2):96-101.

204

Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(1):57-61.

205

Abraham G, Paing WW, Kaminski J, Joseph A, Kohegyi E, Josiassen RC. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9):1618-1620.

206

Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(5):408-413.

207

Konig P, Chwatal K, Havelec L, Riedl F, Schubert H, Schultes H. Amantadine versus biperiden: a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders. *Neuropsychobiology* 1996; 33(2):80-84.

208

Mori K, Yamashita H, Nagao M, Horiguchi J, Yamawaki S. Effects of anticholinergic drug withdrawal on memory, regional cerebral blood flow and extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35(1):6-11.

209

Tracy JI, Monaco C, Giovannetti T, Abraham G, Josiassen RC. Anticholinergic and cognitive processing in chronic schizophrenia. *Biol Psychol* 2001; 56(1):1-22.

210

Zachariah E, Kumari V, Galea A, Das M, Mehrotra R, Taylor D et al. Effects of oral procyclidine administration on cognitive functions in healthy subjects: implications for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(2):224-226.

211

Zubenko GS, Lipinski JF, Cohen BM, Barreira PJ. Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of akathisia. *Psychiatry Res* 1984; 11(2):143-149.

212

Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002831.

213

Merinder LB. Patient education in schizophrenia: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102(2):98-106.

214

Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(10):1653-1664.

215

Dixon LB, Lehman AF. Family interventions for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21(4):631-643.

216

Pharoah FM, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000088.

217

Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002; 32(5):763-782.

218

Pitschel-Walz G, Leucht S, Bauml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia – a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2001; 27(1):73-92.

219

Bloch S, Szmukler GI, Herrman H, Benson A, Colussa S. Counseling caregivers of relatives with schizophrenia: themes, interventions, and caveats. *Fam Process* 1995; 34(4):413-425.

220

Xiong W, Phillips MR, Hu X, Wang R, Dai Q, Kleinman J et al. Family-based intervention for schizophrenic patients in China. A randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 1994; 165(2):239-247.

221

Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Javna CD et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. I. One-year effects of a controlled study on relapse and expressed emotion. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(7):633-642.

222

Leff J, Kuipers L, Berkowitz R, Eberlein-Vries R, Sturgeon D. A controlled trial of social intervention in the families of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1982; 141:121-134.

223

Leff J, Berkowitz R, Shavit N, Strachan A, Glass I, Vaughn C. A trial of family therapy v. a relatives group for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989; 154:58-66.

224

Tarrier N, Barrowclough C, Vaughn C, Bamrah JS, Porceddu K, Watts S et al. The community management of schizophrenia. A controlled trial of a behavioural intervention with families to reduce relapse. *Br J Psychiatry* 1988; 153:532-542.

225

Stein LI, Test MA. Alternative to mental hospital treatment. I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37(4):392-397.

226

Stein LI. The community psychiatrist: skills and personal characteristics. *Community Ment Health J* 1998; 34(4):437-445.

227

Joy CB, Adams CE, Rice K. Crisis intervention for people with severe mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001087.

228

Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001089.

229

Burns T, Creed F, Fahy T, Thompson S, Tyrer P, White I. Intensive versus standard case management for severe psychotic illness: a randomised trial. UK 700 Group. *Lancet* 1999; 353(9171):2185-2189.

230

Fiander M, Burns T, McHugo GJ, Drake RE. Assertive community treatment across the Atlantic: comparison of model fidelity in the UK and USA. *Br J Psychiatry* 2003; 182:248-254.

231

Halford WK, Hayes RL. Social skills in schizophrenia: assessing the relationship between social skills, psychopathology and community functioning. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30(1):14-19.

232

Strauss JS, Carpenter WT Jr. Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five-year outcome and its predictors. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34(2):159-163.

233

Bellack AS, Mueser KT, Gingerich SL, Agresta J. Social skills training for schizophrenia: a step-by-step guide. New York: The Guildford Press, 1997.

234

Glynn SM, Marder SR, Liberman RP, Blair K, Wirshing WC, Wirshing DA et al. Supplementing clinic-based skills training with manual-based community support sessions: effects on social adjustment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(5):829-837.

235

Hayes RL, Halford WK, Varghese FT. Social skills training with chronic schizophrenic patients: effects on negative symptoms and community functioning. *Behav Ther* 1995; 26:433-449.

236

Liberman RP, Wallace CJ, Blackwell G, Kopelowicz A, Vaccaro JV, Mintz J. Skills training versus psychosocial occupational therapy for persons with persistent schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155(8):1087-1091.

237

Marder SR, Wirshing WC, Mintz J, McKenzie J, Johnston K, Eckman TA et al. Two-year outcome of social skills training and group psychotherapy for outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(12):1585-1592.

238

Tsang HW, Pearson V. Work-related social skills training for people with schizophrenia in Hong Kong. *Schizophr Bull* 2001; 27(1):139-148.

239

Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B et al. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002; 32(5):783-791.

240

Cormac I, Jones C, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000524.

241

Durham RC, Guthrie M, Morton RV, Reid DA, Treliving LR, Fowler D et al. Tayside-Fife clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms. Results to 3-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2003; 182:303-311.

242

Lewis S, Tarrier N, Haddock G, Bentall R, Kinderman P, Kingdon D et al. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: acute-phase outcomes. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43:s91-s97.

243

Turkington D, Kingdon D, Turner T. Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2002; 180:523-527.

244

Gumley A, O'Grady M, McNay L, Reilly J, Power K, Norrie J. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12-month randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy. *Psychol Med* 2003; 33(3):419-431.

245

Lecompte D, Pelc I. A cognitive-behavioural program to improve compliance with medication in patients with schizophrenia. *International journal of mental health* 1996; 25:51-56.

246

Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(2):165-172.

247

Kuipers E, Garety P, Fowler D, Dunn G, Bebbington P, Freeman D et al. London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. I: effects of the treatment phase. *Br J Psychiatry* 1997; 171:319-327.

248

Kuipers E, Fowler D, Garety P, Chisholm D, Freeman D, Dunn G et al. London-east Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. III: Follow-up and economic evaluation at 18 months. *Br J Psychiatry* 1998; 173:61-68.

249

Levine L, Barak Y, Granek I. Cognitive group therapy for paranoid schizophrenics: Applying cognitive dissonance. *Ann International Quaterly* 1998; 12(1):3-12.

250

Tarrier N, Wittkowski A, Kinney C, McCarthy E, Morris J, Humphreys L. Durability of the effects of cognitive-behavioural therapy in the treatment of chronic schizophrenia: 12-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1999; 174:500-504.

251

Tarrier N, Kinney C, McCarthy E, Humphreys L, Wittkowski A, Morris J. Two-year follow-up of cognitive – behavioral therapy and supportive counseling in the treatment of persistent symptoms in chronic schizophrenia. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(5):917-922.

252

Drury V, Birchwood M, Cochrane R, Macmillan F. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. II. Impact on recovery time. *Br J Psychiatry* 1996; 169(5):602-607.

253

Drury V, Birchwood M, Cochrane R, Macmillan F. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. I. Impact on psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 1996; 169(5):593-601.

254

Drury V, Birchwood M, Cochrane R. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. 3. Five-year follow-up. *Br J Psychiatry* 2000; 177:8-14.

255

Stanton AH, Gunderson JG, Knapp PH, Frank AF, Vannicelli ML, Schnitzer R et al. Effects of psychotherapy in schizophrenia: I. Design and implementation of a controlled study. *Schizophr Bull* 1984; 10(4):520-563.

256

Frank AF, Gunderson JG. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia. Relationship to course and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(3):228-236.

257

Malmberg L, Fenton M. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001360.

258

Gottdiener WH, Haslam N. A critique of the methods and conclusions in the patient outcome research team (PORT) report on psychological treatments for schizophrenia. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* 2003; 31(1):191-208.

259

Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. Role of psychosocial treatments in management of schizophrenia: a meta-analytic review of controlled outcome studies. *Schizophr Bull* 1998; 24(4):569-587.

260

Karon BP, VandenBos GR. Psychotherapy of schizophrenia: The treatment of choice. Jason Aronson, Inc., 1981.

261

Malm U. The influence of group therapy on schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1982; 297:1-65.

262

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.

263

Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. *Br J Psychiatry* 2000; 177:101-106.

264

Hogarty GE. *Personal therapy for schizophrenia and related disorders*. New York: The Guildford Press, 2002.

265

Cullberg J. *Psykosser. Et humanistisk og biologisk perspektiv*. København: Hans Reitzels Forlag, 2001.

266

Davidson L, Lambert S, McGlashan TH. Psychotherapeutic and cognitive-behavioral treatments for schizophrenia: Developing a disorder-specific form of psychotherapy for persons with psychosis. In: Perris C, McGorry P, editors. *Cognitive psychotherapy of psychotic and personality disorders: Handbook of theory and practice*. New York: John Wiley & Sons Ltd, 1998.

267

Fenton WS. Evolving perspectives on individual psychotherapy for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26(1):47-72.

268

Hogarty GE, Greenwald D, Ulrich RF, Kornblith SJ, DiBarry AL, Cooley S et al. Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, II: Effects on adjustment of patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11):1514-1524.

269

Hogarty GE, Kornblith SJ, Greenwald D, DiBarry AL, Cooley S, Ulrich RF et al. Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, I: Description of study and effects on relapse rates. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11):1504-1513.

270

Keats CJ, McGlashan TH. Intensive psychotherapy of schizophrenia. *Yale J Biol Med* 1985; 58(3):239-254.

271

McGlashan TH. The Chestnut Lodge follow-up study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(6):586-601.

272

McGlashan TH. The Chestnut Lodge follow-up study. I. Follow-up methodology and study sample. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41(6):573-585.

273

Sjostrom R. Effects of psychotherapy in schizophrenia. A retrospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71(5):513-522.

274

Cullberg J. Recovered versus nonrecovered schizophrenic patients among those who have had intensive psychotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84(3):242-245.

275

Rund BR. Fully recovered schizophrenics: a retrospective study of some premorbid and treatment factors. *Psychiatry* 1990; 53(2):127-139.

276

Lehtinen V, Aaltonen J, Koffert T, Rakkolainen V, Syvalahti E. Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? *Eur Psychiatry* 2000; 15(5):312-320.

277

Ciampi L, Dauwalder HP, Maier C, Aebi E, Trutsch K, Kupper Z et al. The pilot project 'Soteria Berne'. Clinical experiences and results. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;(18):145-153.

278

Mosher LR, Vallone R, Menn A. The treatment of acute psychosis without neuroleptics: six-week psychopathology outcome data from The Soteria Project. *Int J Soc Psychiatry* 1995; 41(3):157-173.

279

SBU S. Evidensbaserad Omvårdnad – vid behandling af personer med schizofreni. 1999. SBU, Box 5650, 11486 Stockholm, SBU (Statens beredning før medicinsk utværdning), SSF (Svensk sjukskoterskeforening).

280

Bechgaard B. Miljøterapi og psykoterapi. In: Bechgaard B, editor. *Miljøterapi*. København: Hans Reitzels Frlag, 1992: 11-29.

281

Gabbard GO. Psychodynamic psychiatry. 1 ed. Washington D.C.: American Psychiatric Press Inc., 2000.

282

Hausgjerd S. Psykoterapi og miljøterapi ved psykoser. 1 ed. København: Hans Reitzel, 1985.

283

Oestrich I. Kognitiv miljøterapi. At skabe et behandlingsmiljø i ligeværdigt samarbejde. København: Dansk Psykologisk Forlag, 2001.

284

Dobson DJ, McDougall G, Busheikin J, Aldous J. Effects of social skills training and social milieu treatment on symptoms of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1995; 46(4):376-380.

285

Hansen JT, Slevin C. The implementation of therapeutic community principles in acute care psychiatric hospital settings: an empirical analysis and recommendations to clinicians. *J Clin Psychol* 1996; 52(6):673-678.

286

Melle I, Friis S, Hauff E, Island TK, Lorentzen S, Vaglum P. The importance of ward atmosphere in inpatient treatment of schizophrenia on short-term units. *Psychiatr Serv* 1996; 47(7):721-726.

287

Vaglum P, Friis S, Karterud S. Why are the results of milieu therapy for schizophrenic patients contradictory? An analysis based on four empirical studies. *Yale J Biol Med* 1985; 58(4):349-361.

288

Vaglum P, Bøe L. Individiorienteret eller gruppeorienteret miljøterapi for skizofrene? En kvasiexperimentell undersøkelse fra et terapeutisk samfunn. In: Wachlund P, Katerud S, Jørstad J, editors. *Institusjonsbehandling i moderne psykiatri. Fra et gruppeorienteret til et individorienteret terapeutisk samfunn.* Oslo: Universitetsforlaget, 1984: 24-34.

289

Lorentzen S, Krogh G, Island TK. Problemer knyttet til skermning av urolige pasienter. In: Vaglum P, Katerud S, Jørstad J, editors. *Institusjonsbehandling i moderne psykiatri. Fra et gruppeorienteret til et individorienteret terapeutisk samfunn.* Oslo: Universitetsforlaget, 1984: 204-212.

290

Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 29(3):697-701.

291

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(11):1686-1696.

292

Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22(4):224-235.

293

Heinskou T. Physical training of schizophrenics. *Nord J Psychiatry* 46, 277-280. 1992.

294

Faulkner G, Biddle S. Exercise as an adjunct treatment for schizophrenia: A review of the literature. *Journal of Mental Health* 1999; 8(5):441-458.

295

Janda AR. The relationship of depression and physical fitness in a group of ambulatory schizophrenics. 1981. United States International University.

296

Levin SJ. The effect of a ten week jogging program as an adjunctive treatment for patients in a social rehabilitation clinic. 1984. Columbia University, New York.

297

Pelham TW, Campagna PDRPG, Birnie WA. The effect of exercise therapy on clients in a psychiatric rehabilitation program. *Psychosocial Rehabilitation Journal* 2003; 26:183-189.

298

Sell H. Effekten af fysisk træning af psykiatriske patienter. 1987. Roskilde, Sct. Hans Hospital.

299

Diamond G, Siqueland L. Current status of family intervention science. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2001; 10(3):641-661.

300

Linszen D, Dingemans P, Van der Does JW, Nugter A, Scholte P, Lenior R et al. Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. *Psychol Med* 1996; 26(2):333-342.

301

Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME, Scholte WF, De Haan L, Goldstein MJ. Early detection and intervention in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 Suppl 3:S31-S34.

302

Lenior ME, Dingemans PM, Schene AH, Hart AA, Linszen DH. The course of parental expressed emotion and psychotic episodes after family intervention in recent-onset schizophrenia. A longitudinal study. *Schizophr Res* 2002; 57(2-3):183-190.

303

Rund BR, Moe L, Sollien T, Fjell A, Borchgrevink T, Hallert M et al. The Psychosis Project: outcome and cost-effectiveness of a psychoeducational treatment programme for schizophrenic adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89(3):211-218.

304

Resch F. [Psychotherapeutic and sociotherapeutic aspects in schizophrenic psychoses in childhood and adolescence]. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 1994; 22(4):275-284.

305

Knapp M. Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 171:509-518.

306

Rund BR, Ruud T. Costs of services for schizophrenic patients in Norway. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99(2):120-125.

307

NASTRA. Forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab. Forskningsministeriet, editor. 1284. 1995. København, Forskningsministeriet.

308

Psykiatrifonden. Hvad vi i dag ved om en af de alvorligste sindslidelser. Psykiatrifonden, editor. 1997. København.

309

Essock SM, Frisman LK, Covell NH, Hargreaves WA. Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(10):987-994.

310

Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997; 337(12):809-815.

311

Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(5):469-480.

312

Kupfer DJ, Sartorius N. The Usefulness and Use of Second-Generation Antipsychotic Medications – an Update. *Current Opinion in Psychiatry* 16[1], S1-S20. 2003.

313

Vendsborg PB, Nordentoft M, Hvengaard A, Søgaard J. Opsøgende psykoseteam. Assertive Community Treatment. DSI, editor. 1999. København, DSI.

314

Latimer EA. Economic impacts of assertive community treatment: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1999; 44(5):443-454.

315

Tarrier N, Lawson K, Barrowclough C. Some aspects of family interventions in schizophrenia. II: Financial considerations. *Br J Psychiatry* 1991; 159:481-484.

316

Cardin VA, McGill CW, Falloon I. An economic analysis: Costs, benefits and effectiveness. In: Falloon I, editor. *Family Management of Schizophrenia*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1986: 115-123.

317

Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms. 1984. The University of Iowa, Iowa City, IA.

318

Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. Br J Psychiatry Suppl 1989;(7):49-58.

319

Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. Psychiatry Res 1988; 23(1):99-110.

Bilag 1.

Oversigt over diagnostiske interview og skalaer

SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry) er et sæt undersøgelses-redskaber til at registrere, måle og klassificere psykopatologiske symptomer og adfærdstræk forbundet med psykiske lidelser. SCAN består af fire dele: et semistruktureret interview (Present State Examination, PSE), et glossarium der definerer de enkelte psykopatologiske fænomener, til forskningsbrug en tjekliste (IGC) til registrering af symptomer efter samtale med pårørende eller fra journalmateriale og et skema til anamnesticke oplysninger (CHS). SCAN findes i en papirversion og i en computerassisteret udgave. Endvidere foreligger der en dansk version (oversat fra engelsk og tilbageoversat for at sikre gyldigheden af oversættelsen). Erfaringer tyder på at patienterne gerne deltager i strukturerede psykopatologiske interview og da oplever at blive forstået. Der er ingen evidens for at brugen af psykopatologiske interview virker negativt ind på kontakten og alliancen med patienten.

OPCRIT (36) er et computerprogram med 90 spørgsmål og mulighed for at generere diagnoser i henhold til 12 forskellige diagnostiske klassifikationssystemer. Der benyttes flere oplysningskilder og observeret adfærd under interviewet.

SCID (37, 38) er et semistruktureret diagnostisk interview som er konstrueret til diagnostik af akse I-DSM-diagnoser.

SANS & SAPS (317, 318) er et sæt af skalaer der evaluerer niveauet af positive symptomer (hallucinationer og vrangforestillinger), negative symptomer og disorganisation (formelle tankeforstyrrelser og bizar adfærd).

PANSS (319) måler graden af psykopatologi inddelt i positive, negative og generelle symptomer.

Bilag 2.

De kritiske elementer i det opsøgende teams arbejde

- At vurdere patientens positive færdigheder og ressourcer som kan hjælpe ham/hende til selv at opnå øget stabilitet og livskvalitet. Herefter bedømmes patientens behov for hjælp (fx psykofarmaka, træning i sociale færdigheder, bolig og indtægt)
- At udvikle en omfattende behandlingsplan der imødekommer de individuelle behov
- At engagere og arbejde aktivt med patientens netværk
- At tilvejebringe alle de nødvendige tilbud. Teamet leverer selv så mange tilbud som muligt og tager ansvar for at eksterne tilbud fungerer tilfredsstillende
- At revurdere patienternes behandlingsbehov og ændre behandlingsplanen om nødvendigt således at støtten til stadighed er afpasset efter patientens behov
- At tilbyde kriseberedskab 24 timer i døgnet
- At tilbyde behandling og praktisk hjælp i patientens eget miljø (fx hjemme, på arbejdspladsen eller på værestedet)
- At vide hvad der sker med patienten, og være i stand til at handle hurtigt og beslutsomt når det er nødvendigt (fx i samarbejde med andre instanser som egen læge, skadestue, psykiatrisk udrykningstjeneste)
- At mødes med patienten mindst en gang ugentligt, i kritiske perioder hyppigere.

Bilag 3.

Litteratursøgning

Litteratursøgning og gennemgang af den fundne litteratur er foretaget systematisk som beskrevet detaljeret i SFR's »Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer«.

Det er tilstræbt at tilvejebringe den bedst mulige sundhedsvidenskabelige dokumentation til besvarelse af de spørgsmål referenceprogrammet ønsker at afdække. For at minimere enhver form for bias og for at sikre tilstrækkelig dækning af den relevante litteratur er det tilstræbt at søgningen dækker en vis mængde database-ressourcer. Søgningerne har som minimum dækket:

Cochrane-biblioteket
MEDLINE
PsychINFO
EMBASE
CINAHL

Manuel gennemgang af litteraturlister (referencelister) fra de fundne metaanalyser og systematiske oversigtsartikler er desuden inddraget.

Tidsintervallet for søgeperioden har været forskelligt afhængigt af den aktuelle problemstilling. For emnet antipsykotisk medikamentel behandling er søgningen begrænset til perioden 1987-2002. For de øvrige områder går søgningerne tilbage til ca. 1980. De enkelte søgestrategier er bevaret så søgningen kan gentages ved opdatering af referenceprogrammet.

Der er i prioriteret rækkefølge søgt efter eksisterende referenceprogrammer, metaanalyser, systematiske oversigtsartikler, kliniske randomiserede, kontrollerede forsøg, ikke-kontrollerede forsøg samt deskriptive studier.

Bilag 4.

Kvalitativ undersøgelse af skizofrene patienters oplevelse af og holdning til psykoedukativ behandling

B 1 Indledning

I nærværende rapport præsenteres resultater og anbefalinger fra en interviewbaseret undersøgelse af skizofrene patienters oplevelse af og holdning til psykoedukativ behandling. Resultaterne er baseret på to fokusgruppeinterview med skizofrene patienter.

Undersøgelsens resultater og anbefalinger vil indgå i referenceprogrammet »Reference-program for skizofreni«, som udarbejdes af Sekretariatet for Referenceprogrammer, Sundhedsstyrelsen.

Rapporten indeholder dels formål og baggrund samt materiale- og metodebeskrivelse, dels en sammenfatning af resultater og anbefalinger fra de to fokusgruppeinterview. Endelig indeholder rapporten diagrammer over patientudsagn fra de afholdte brugerpaneler (bilag 1).

Rapporten er udarbejdet af Enheden for Brugerundersøgelser, Amtssygehuset i Glostrup, i samarbejde med organisationskonsulent, mag.scient.ant. Helle V. Rebien. Udvælgelsen af patienter er foretaget af Sekretariatet for Referenceprogrammer i samarbejde med Sankt Hans Hospital og Bispebjerg Hospital.

B 2 Baggrund og formål

Baggrunden for undersøgelsen er at der i tilknytning til udarbejdelsen af »Referenceprogram for udredning og behandling af skizofreni« har været et ønske om at få beskrevet skizofrene patienters oplevelser og synspunkter i forhold til psykoedukativ behandling.

Formålet med undersøgelsen er således at få en kvalitativ viden om skizofrene patienters oplevelser og synspunkter i forhold til psykoedukativ behandling med henblik på at supplere og perspektivere det sundhedsfaglige personales forskningsresultater og referenceprogrammets anbefalinger vedrørende psykoedukative behandlingsformer med patienternes perspektiver.

Med undersøgelsens kvalitative interview er der på struktureret form indsamlet ekspertudsagn fra otte patienter som har været tilknyttet et psykoedukativt behandlingsforløb. Referenceprogrammets anbefalinger baseres – hvor det er muligt – på evidens. I de tilfælde hvor der ikke forefindes evidens, baseres referenceprogrammets anbefalinger blandt andet på ekspert-udtalelser og faglig konsensus blandt den faglige arbejdsgruppes medlemmer. I litteraturen er der ikke fundet evidens vedrørende patienters syn på psykoedukativ behandling.

B 3 Materiale og metode

B 3.1 Undersøgelsesmetode

I undersøgelsen har man anvendt en semistruktureret fokusgruppeinterviewmetode kaldet brugerpanelmetoden. Brugerpanelmetoden er valgt som dataindsamlingsmetode fordi den især er velegnet til en systematisk afdækning af hvad patienter finder særligt vigtigt i tilknytning til en række temaer inden for et afgrænset undersøgelsesområde.

B 3.2 Udvalgelseskræterier

Undersøgelsesgruppen bestod af tilfældigt udvalgte patienter med diagnosen skizofreni og med tilknytning til et psykoedukativt behandlingsprogram.

I udvælgelsen af patienter er følgende anvendt som inklusionskræterier:

- Patienter der er eller har været tilknyttet et psykoedukativt behandlingsforløb over en længere periode
- Patienter der er eller har været indlagt, tilknyttet dagshospital eller går/har gået i ambulant behandling
- Patienter der sideløbende med en tilknytning til et psykoedukativt behandlingsforløb tidligere har været eller er i medicinsk eller anden form for behandling.

I udvælgelsen af patienter er følgende eksklusionskriterier anvendt:

- Patienter med meget svære symptomer
- Patienter med hørebæsvær og sproglige vanskeligheder
- Patienter med demens og andre lidelser der kan hæmme deltagelse i et længerevarende interview.

I alt 32 patienter med skizofreni modtog invitation til deltagelse i undersøgelsen. Deltagernes sygdoms- og behandlingsforløb, herunder diagnose, symptomer, indlæggelsesvarighed og frekvens, sociale forhold og lign., var ikke oplyst interviewteamet forud for interviewene.

B 3.3 Materiale

I undersøgelsen blev der gennemført to interview med deltagelse af i alt otte personer med diagnosen skizofreni. Deltagerne havde forskellige indgangsvinkler til at beskrive deres oplevelser og fremføre deres synspunkter og behov.

- Fire til fem deltagere ud af otte havde erfaring med at deltage i et længerevarende struktureret psykoedukativt forløb
- Seks deltagere havde erfaring med inddragelse af pårørende – enten gennem et enkeltfamilieforløb eller gennem et flerfamilieforløb
- To deltagere nævnte at de ikke havde deltaget i et psykoedukativt forløb i forbindelse med deres indlæggelse. Under interviewet blev det klart at de havde haft elementer af psykoedukation uden at de havde været bevidste om at disse elementer var del af et psykoedukativt behandlingsforløb
- Fire deltagere var fortsat helt eller delvist indlagt. To deltagere var/havde været indlagt på en retspsykiatrisk afdeling. Tre deltagere var udskrevet, og én deltager var udskrevet og havde indstillet sin deltagelse i et psykoedukativt forløb med flerfamiliebehandling.

Alle deltagere – uanset erfaringer med psykoedukation – bidrog værdifuldt til interviewene og fandt det relevant at deltage.

Sammensætningen af patienter i de to interview er foretaget i forhold til geografisk tilknytning. Patienterne med tilknytning til Sankt Hans Hospital deltog i det første brugerpanel, og patienter med tilknytning til Bispebjerg Hospital og OPUS deltog i det andet brugerpanel. Der har været følgende variationer på tværs af de to brugerpanelgrupper:

- Deltagerne i det første interview havde ingen fælles referenceramme i form af en fælles erfaring med et længerevarende struktureret psykoedukativt behandlingsforløb. Alle deltagere i det andet interview var eller havde været tilknyttet samme psykoedukative behandlingsforløb via deltagelse i et flerfamilieforløb
- Deltagerne i det første interview havde en stor aldersmæssig spredning, mens deltagere i det andet interview alle var unge med et indlæggelsesforløb bag sig inden for de seneste to år
- To af deltagere i det første interview havde været/var indlagt på retspsykiatrisk afdeling med en behandlingsdom.

B 3.4 Dataindsamling

Undersøgelsens brugerpaneler er gennemført som semistrukturerede interview med brug af en åben tematiseret interviewguide og blev styret på en sådan måde at deltagere selv definerede hvad de fandt vigtigt i relation til de udvalgte temaer.

Interviewforløbet blev gennemført i tre faser:

Første fase var en *brainstorming* med plads til meningsudveksling mellem deltagere. Deltagerne fremførte deres synspunkter som svar på de forberedte og uddybende spørgsmål. Synspunkterne blev noteret og undervejs sat op i et diagram over synspunkter synligt for deltagere. I formuleringen af udsagnene blev deltagernes egne ord så vidt muligt anvendt.

Anden fase var et gennemsyn og gruppering af udsagnene. Udsagnene blev gennemset af gruppen i fællesskab for at sikre at alle deltagerne havde forstået indholdet, og for at kunne gruppere udsagnene tematisk.

Tredje fase omfattede en prioritering hvor deltagerne individuelt vægtede de noterede udsagn og markerede dem i forhold til deres vigtighed. Antallet af udelte mærkater var bestemt af antallet af udsagn inden for de enkelte temaer.

Deltagerne i brugerpanelerne blev orienteret om at de i rapporteringen af undersøgelsen var sikret anonymitet, og at undersøgelsen ikke var indberettet til Registertilsynet.

B 3.5 Databearbejdning

Efter afholdelse af brugerpanelerne blev deltageres udsagn gennemgået og vurderet med baggrund dels i de udarbejdede diagrammer, dels i de noter som var skrevet undervejs og efter hvert interview. Herefter blev der foretaget en tematiseret sammenfatning af resultaterne. Materialet fra de afholdte brugerpaneler blev sammenlignet med henblik på at vurdere om der var særlige, sammenfaldende/afvigende mønstre i deltageres synspunkter på tværs af de to interview. Der blev ikke foretaget en dybdegående tolkning af data, idet undersøgelsens formål var at afdække oplevelser og synspunkter – ikke at beskrive årsager og forklare patienternes oplevelser.

B 3.6 Overvejelser vedrørende materiale og metode

Den kvalitative undersøgelsesmetode har muliggjort indsigt i deltageres synspunkter med baggrund i disses egne behandlingsoplevelser og giver hermed mulighed for at få et bredt og nuanceret billede af deltageres synspunkter og behov. I interviewene havde deltagerne dels selv defineret hvad der var vigtigt at tale om inden for de udvalgte temaer, og dels inspireret hinanden til at fremføre mange synspunkter ved at høre de øvrige deltagers oplevelser og synspunkter. Med brugen af diagrammer og prioriteringsspørgsmål gav metoden endvidere en pejling på mønstre og tendenser i hvilke områder patientgruppen især vægtede som vigtige.

Metodens begrænsninger er at den ikke er dybdeborende i sin form. Materialet rummer således ikke årsagsforklaringer i forbindelse med de undersøgte temaer. Metoden er derimod mindre tidskrævende i bearbejdningen af materialet end fx et traditionelt fokusgruppeinterview. En dybdegående analyse af skizofrene patienters oplevelser og synspunkter vil kræve gennemførelse af casestudies med individuelle interview.

Datamateriale indsamlet via gruppeinterviewbaserede undersøgelsesmetoder vil altid være påvirket af de gruppeprocesser som udspiller sig i det givne interview. Til eksempel kan der være deltagere til stede som kan have en dominerende adfærd eller være ukoncentrerede med en forstyrrende adfærd m.m. I de gennemførte interview kom alle deltageres synspunkter ligeværdigt frem, selvom der var deltagere som var særligt opmærksomhedssøgende.

Datagrundlaget i undersøgelsen vurderes at have begrænset værdi med hensyn til at drage entydige konklusioner om skizofrene patienters synspunkter og behov i forhold til psykoedukativ behandling. Dels er antallet af deltagere beskedent, dels er der en relativt stor variation i deltageres erfaringer med psykoedukativ behandling, herunder variation i indholdet i de psykoedukative forløb som de har deltaget i. Materialet giver derfor alene en pejling på et mønster i skizofrene patienters oplevelser og synspunkter i forhold til psykoedukativ behandling.

Undersøgelsen baserer sig på otte patienters oplevelser og synspunkter og lægger således ikke op til at fremvise repræsentativitet. Undersøgelsens resultater kan derimod anvendes til udformning af en spørgeskemabaseret undersøgelse hvis der ønskes repræsentativitet.

B 4 Sammenfatning af resultater og anbefalinger

I det følgende er resultaterne fra undersøgelsen sammenfattet inden for de temaer som deltagerne fremførte under interviewene. I tilknytning til hvert resultatområde præsenteres der nogle anbefalinger. Anbefalingerne baserer sig på hvad deltagerne fandt særligt vigtigt i forhold til psykoedukative behandlingsforløb. Der skal tages forbehold for følgende:

- At der var stor variation i indholdet af de psykoedukative behandlingsforløb som patienterne havde deltaget i, herunder at patienterne i varierende grad havde deltaget i undervisning, social færdighedstræ-

ning, kognitiv samtalerapi og henholdsvis enkeltfamilie- og/eller flerfamiliesamtaleforløb og i varierende grad havde haft relation til en kontaktperson

- At der var stor aldersspredning blandt deltagerne, og at de derfor havde meget forskellig erfaringsbaggrund i forhold til at vurdere de psykoedukative behandlingstilbud.

For at opnå en større gyldighed af denne undersøgelses resultater anbefales det at gennemføre yderligere interviewbaserede undersøgelser blandt flere og mere ensartede grupper af skizofrene patienter, ligesom det anbefales at gennemføre spørgeskemabaserede undersøgelser hvis der ønskes repræsentativitet.

B 4.1 Psykoedukation generelt

De deltagere som har været eller er tilknyttet et længerevarende og/eller struktureret psykoedukativt behandlingsprogram, oplever det som meget udbytterigt. Der peges på flere grunde hertil. Især fremhæves følgende områder som vigtige:

B 4.2 Indsigt i egen sygdom

Behandlingsforløbet bidrager til en forståelse af og indsigt i egen sygdom og dermed til en højere grad af sygdomserkendelse, herunder accept af og mulighed for at komme overens med sin sygdom og situation. Undervisningen i psykoser, årsager og symptomer samt medicinens virkninger og bivirkninger – også selvom den af afdelingen opleves som meget generel – fremhæves som vigtig for egen sygdomsforståelse. De fleste fremhæver at psykoedukationens undervisningsdel bør være et tilbud til alle og er et vigtigt supplement til den medicinske behandling. Flere nævner at længerevarende og strukturerede psykoedukative behandlingsforløb med inddragelse af familie og social færdighedstræning forudsætter at man har en vis grad af sygdomserkendelse. Der er kun få af deltagerne som p.t. deltager i et socialt færdighedstræningsforløb, men selvom det ikke vægtes højt, er der flere som nævner at det kan bruges til at få redskaber til at håndtere hverdagsituationer.

Patienternes synspunkter:

Patienten skal som minimum tilbydes undervisning i diagnose og symptomer samt i medicinens virkninger og bivirkninger med henblik på større sygdomsforståelse og -erkendelse.

Patienten skal tilbydes deltagelse i ét eller flere af de elementer som indgår i et psykoedukativt behandlingsprogram med baggrund i en samtale mellem patient og behandler om patientens behov.

B 4.3 Inddragelse af pårørende

Behandlingsforløbet med inddragelse af familie bidrager til følelsen af accept fra omgivelserne. Foruden at give de nærmeste pårørende indsigt i hvad en psykose er, og forståelse af skizofrene patienters situation, bidrager enkeltfamilie- og flerfamilieforløbene til at de involverede pårørende får mulighed for at sætte ord på deres tanker og følelser og dermed får et sprog omkring sygdommen. Med inddragelse af familie bliver dét at være psykisk syg mindre tabubelagt i relationen med de nærmeste pårørende. Det fremhæves at inddragelse af familie skaber en større tillid og tiltro til patienten og i de fleste tilfælde ligeledes et tættere og mere åbent forhold mellem familie og patient. De fleste deltagere oplever således at blive mindre »sygeliggjort« og en større accept blandt deres pårørende, herunder at blive betragtet som en person med et behov for støtte. Sygeliggørelse er et gennemgående tema og fylder meget for de fleste af deltagerne. Flere peger således på vigtigheden af at ens normale reaktioner ikke bliver »sygeliggjort« hverken på afdelingen eller blandt familie og venner.

Flere deltagere fremhæver vigtigheden af at deres pårørendes har mulighed for kontakt med kontaktpersonen, idet det vil bidrage til de pårørendes forståelse af patientens situation. De fleste deltagere efterspørger endvidere et tilbud hvor de nærmeste venner ligeledes får mulighed for at deltage.

Patienternes synspunkter:

Patientens pårørende skal tilbydes inddragelse i enkeltfamilie- eller flerfamilieforløb efter aftale med patienten.

Patientens pårørende skal tilbydes mulighed for at kontakte patientens kontaktperson undervejs og efter deltagelse i et psykoedukativt forløb.

B 4.4 Kontaktperson

I behandlingsforløbet fremhæves de individuelle samtaler med kontaktperson eller psykolog som afgørende vigtige for udbyttet af et psykoedukativt behandlingsforløb. De deltagere som har været tilknyttet et længerevarende struktureret forløb, og som har haft en fast kontaktperson, fremhæver at de via kontaktpersonen møder den tillid og forståelse som de ser som afgørende for at arbejde med deres egen situation som psykisk syg og i forhold til at få hjælp til at håndtere deres sociale situation. Kontaktpersonen fremhæves endvidere af flere deltagere som en ligeværdig samtalepartner som det er vigtigt at kunne tale med om andre forhold end sygdom. Relationen med kontaktpersonen bidrager til at patienten oplever tryghed, og flere deltagere nævner at et tilbud om fortsat at have kontaktpersonen efter udskrivelse og efter et længerevarende behandlingsforløb vil give dem en større tryghed. De deltagere som ikke har haft en fast kontaktperson, eller som har haft dårlige erfaringer med en kontaktperson, peger især på at der bør gives mulighed for at skifte til en anden kontaktperson hvis relationen mellem patient og kontaktperson ikke fungerer. De deltagere som ikke har haft en kontaktperson, vægter i højere grad individuelle samtaler med en psykolog og efterspørger i tilknytning hertil samtaler efter gruppesamtaler og flere redskaber som hjælp til at håndtere deres sygdom.

Patienternes synspunkter:

Patienten skal tildeles en kontaktperson på afdelingen og/eller i tilknytning til deltagelse i et psykoedukativt forløb med mulighed for at skifte kontaktperson hvis relationen ikke fungerer godt.

Patienten skal tilbydes individuelle samtaler med psykolog som hjælp til at håndtere sin sygdom og som opfølgning på samtaler i grupper hvis disse opleves som krævende.

Patientens skal tilbydes en fast kontaktperson med indsigt i patientens sygdoms- og behandlingsforløb – efter udskrivelse for at skabe tryghed omkring patientens psykiske og sociale situation.

B 4.5 Behandlingsforløbet – information og sammenhæng

Der efterspørges mere viden og information om det psykoedukative behandlingsprogram, herunder hvilke tilbud der findes, og sammenhængen mellem deltagelse i forløb og de behandlingsmæssige mål og planer. Endvidere efterspørges der mere sammenhæng i behandlingsmæssige mål og planer når patienten skifter afdeling og efter udskrivelse. Informationen om de tilbud der ligger inden for et psykoedukativt behandlingsprogram, opleves af flere som meget begrænset, og der efterspørges en mere grundig information fra især afdelingens side til patienterne forud for deltagelse i et forløb. I tilknytning hertil fremhæves det at samtaler med behandler om de mere langsigtede planer og målsætninger i forbindelse med behandlingen er afgørende for oplevelsen af en større behandlingsmæssig kontinuitet og dermed for udbyttet af forløbet. Sammenhæng i behandlingsprogrammet under indlæggelse på skiftende afdelinger og mellem indlæggelse og udskrivelse anses som vigtig. I tilknytning hertil fremhæves kontaktpersonen som vigtig, idet kontaktpersonen har kendskab til patientens sygdom og situation og kan være en hjælp for patienten i forbindelse med bolig, job og uddannelse og lign. Der er et generelt ønske om mere støtte til at finde bolig efter udskrivelse.

Patienternes synspunkter:

Patienten skal tilbydes et psykoedukativt behandlingsforløb som er velorganiseret og behandlingsmæssigt sammenhængende således at patienten oplever kontakt- og behandlingsmæssig kontinuitet.

Patienten skal på afdelingen informeres fyldestgørende om tilbuddene inden for et psykoedukativt behandlingsprogram generelt og forud for deltagelse i et psykoedukativt forløb.

Patientens skal have en fast kontaktperson som kan hjælpe patienten ved udskrivelsen med henvisning til socialrådgiver, erhvervsrådgiver m.fl., og som kan kontaktes efter udskrivelsen.

Patienten skal tilbydes hjælp fra en socialrådgiver i forbindelse med boligmæssig etablering og en erhvervsrådgiver i forbindelse med job og uddannelse.

B 4.6 Sociale aktiviteter

Flere af de deltagere som ikke deltager/har deltaget i et længerevarende og struktureret psykoedukativt behandlingsforløb, oplever hverdagen på en afdeling som præget af ventetid og nævner at denne ventetid opleves som passiverende. De samme deltagere vægter og efterspørger derfor sociale aktivitetstilbud når de er indlag-

te. Især bliver det fremhævet at det er vigtigt som patient at blive involveret i en dagligdag med aktiviteter for ikke at blive passive og for at kunne mestre en hverdag efter udskrivelsen.

Patienternes synspunkter:

Patienten med længerevarende indlæggelse skal tilbydes deltagelse i sociale aktiviteter for at modvirke oplevelsen af passivering og passivitet, fx aktiviteter hvor patienten kan mødes med eller indgå i aktiviteter med andre indlagte patienter.

Patienten skal orienteres om aktivitetstilbud som er relevante og mulige at deltage i uden for hospitalsregi.

B 4.7 Oversigtsdiagrammer over patientsynspunkter

Fokusgruppe 1

1) Behandlingsprogram med fokus på undervisning og samtaler				
Vigtigt med psykoekudation. Bør tilbydes på alle afdelinger (4)	Vigtigt at opnå faktuel viden via psykoekudation (3)	Vigtigt at undervisning i forskellige diagnoser, rettigheder mv. skal være målrettet til den enkelte (2)	Vigtigt at man selv erkender at man er psykisk syg (4)	Vigtigt at få viden om hvad det betyder for en selv at være psykisk syg (1)
Vigtigt med uddannelsesstilbud (2)	Vigtigt/rart at tale med fagpersoner om diagnose (1)	Vigtigt at der følges op på undervisning bagefter (1)	Vigtigt at patienterne ikke fokuserer for meget på den medicinske behandling (1)	Vigtigt at man ikke kun får medicin (2)
Behandlingen skal afhænge af hvad du fejler (1)	Det er vigtigt at ens normale reaktioner ikke bliver sygeliggjorte (3)	Vigtigt med faglitteratur om psykiatriske sygdomme. Kan anbefales som informationskilde	Vigtigt at psykologen ikke overhører vigtige informationer	Vigtigt at psykologsamtaler supplerer den medicinske behandling
Vigtigt at psykologer giver redskaber til at arbejde med sig selv (2)	Vigtigt at der ikke er ventetid på at tale med psykiater	Vigtigt med samtaler med psykiater	Vigtigt at personalet er uddannet inden for psykiatrien (1)	Vigtigt at kontaktpersonerne er kompetente til at varetage funktionen (1)
Vigtigt med afd.konf. hver 14. dag som sikrer handling i forhold til patienternes ønsker	Vigtigt med gruppe-samtaler med psykolog, psykiater, plejepersonale. Hver 14. dag er godt	Psykologsamtaler kan være for hårde	Psykologen er hyggelig/rar at tale med	Forskellige personale-grupper er gode til forskellige ting
Vigtigt at få information om hvem der er ens kontaktperson	Det er vigtigt at kunne skifte kontaktperson hvis det ikke fungerer (1). Man kunne ikke få ny kontaktperson selvom det fungerede dårligt	Det er vigtigt at tænke positivt (3)	Vigtigt at skrive dagbog om sine gode og dårlige oplevelser og læse journal for at huske episoder (1)	Indlæggelsen giver tid til at tænke over tingene
Det er vigtigt at blive involveret i en dagligdag med aktiviteter (5)	Vigtigt at komme ud blandt mennesker og have sociale kontakter (2)	Vigtigt at der ikke er lang ventetid på behandling. Irriterende at der er lang ventetid på at komme i behandling	Dårligt at skulle vente 1/2 eller 1 hel dag på at tale med psykiater	Ventetiden giver flere medicinske behov
Vigtigt at man ikke mister sine rettigheder når man får en retspsykiatrisk dom (3)	Vigtigt at patienter har ret til at undgå medicin (4)	Oplever at det er tilfældigt hvilken diagnose man får	Vigtigt at der tildeles økonomiske ressourcer til psykiatrien. Der er mangel på psykologer (1)	
Man bliver fysisk træt af den medicinske behandling	Medicinsk behandling hjælper	Får det bedre når man ikke drikker eller ryger hash		
2) Familieinddragelse				
Vigtigt at ens familie har tiltro til en, og at man får skabt tillid til ens familie omkring sygdommen (5)	Vigtigt at familien ikke »stemples« én fordi man er psykisk syg (1)	Vigtigt med åbenhed i familien om sygdommen – det arvelige element (2)	Det er vigtigt at have et godt forhold til andre mennesker/familien (2)	Det er vigtigt at få besøg af familie og venner, også af tidligere indlagte (2)
Det er vigtigt at være åben omkring at man er psykisk syg, i forhold til familien	Det er vigtigt at de pårørende inddrages på patientens præmisser – ikke på personalets (2)	Vigtigt at have familien til at støtte én i »systemet« – fx søskende til at støtte én i forløbet (1)	Vigtigt at ens venner inddrages og bevarer håbet (2)	Vigtigt at inddrage kæreste i behandlingsforløbet (2)
Det er vigtigt at have familie og venner inddraget, ellers kommer man ikke ud af det psykiatriske system (1)	Det er vigtigt at have baglandet i orden (1)	Vigtigt at have nogle venner eller familie til at snakke med om andre ting end sygdommen	Det er vigtigt at man selv vælger om de pårørende skal inddrages eller ej	Vigtigt at få hjælp til selv at få inddraget familie og venner i behandlingsforløbet.
Det er lettere at tale med lægen end med familien	Det er grænseover-skridende at være i familierapi/at inddrage bror	Det er vigtigt at familien/de pårørende informeres om sygdommen (også skriftligt materiale)	Vigtigt at forholde sig konkret til de løsningsforslag der kommer i familierapien	Vigtigt med problem-løsning i familierapi, og at der følges op på problemerne
3) Information om behandlingsprogram				
Det er vigtigt med mere langsigtet information om behandlingen (4)	Det er vigtigt med information om medicinens virkninger og bivirkninger (3)	Vigtigt at få information om behandlingen i starten (2)	Vigtigt at man får information om behandlingen (1)	Det er vigtigt at de kender én, før behandlingen og informationen tilrettelægges
Det er vigtigt med sammenhæng mellem de ting der sker på de forskellige afdelinger, så man ikke skal begynde forfra (1)	Det er vigtigt at man har samme læge i hele forløbet (1)	Det er vigtigt med åbne samtaler om hvilke behov man har (1)	Det er vigtigt at have »behandlere« at tale med om de problemer man har (1)	Det er vigtigt at tilfældigheder ikke styrer behandlingsforløbet
4) Opfølgning på forløb				
Det er vigtigt at man får præsenteret de tilbud der er for aktiviteter mv. (2)	Det er vigtigt at der er et psykiatrisk center der har døgnåbent (3)	Det er vigtigt at der tilbydes bolig med det samme efter at man er blevet udskrevet (2)	Det er vigtigt at få et sted at bo (3)	Det er vigtigt at distriktspsykiatrien er gearret til at tage imod patienterne (2)
Det er vigtigt at have en god kontaktperson i distriktspsykiatrien (1)	Bolig og distriktspsykiatri bør tildeles flere ressourcer (1)	Det er vigtigt at have kontakt med »behandlere« efter at man er kommet hjem	Det er vigtigt at der er stabilitet i psykiatrien – der er for meget udskiftning i personalet	Det er vigtigt at man har noget at tage sig til efter at man er blevet udskrevet (1)
Det er vigtigt at der i tilbudene/aktiviteterne er plads til at man har det dårligt	Det er vigtigt med samme læge i efterforløbet	Der er behov for mere tid til samtale i efterforløbet	Det er vigtigt at personalet/kontaktpersonerne overholder de aftaler der indgås	Det er vigtigt at kunne aftale tid med socialrådgiver efter udskrivelse
Det er »amerikanske tilstande« at man som retspsykiatrisk patient skal møde op hver 2. uge				

Fokusgruppe 2

1) Behandlingsprogram med fokus på samtaler og undervisning				
Det er vigtigt med samtaler med en kontaktperson da det skaber større tryk efter udskrivelsen – kontaktpersonen kan »holde øje med en« (3+)	Det er vigtigt at man får en kontakt til kontaktpersonens man er indlagt (2+)	Det er vigtigt at man opbygger et tillidsfuldt forhold til kontaktpersonen (1+)	Det er vigtigt at have en kontaktperson uden for hospitalsregi da de ser på en med friske øjne (2+)	Det er vigtigt at man ved lidt om kontaktpersonen privat, og at man kan tale om andre ting end sygdom (fx fodbold) da man herved kan opbygge et tillidsfuldt forhold når man kan dele den slags oplysninger (2+)
Det er vigtigt at deltage i et behandlingsforløb på en sådan måde at det er relevant – at man hverken er for syg eller for rask til at deltage (1+)	Det er vigtigt med social færdighedstræning, men det forudsætter at man har en hvis sygdomserkendelse (1+)	Social færdighedstræning er et vigtigt supplement til det man selv kan læse sig til vedr. sygdommen (1+)	Rollespil er ikke så brugbart – det er ikke konkret nok og for grænseoverskridende	Det er vigtigt at der er små grupper i forbindelse med social færdighedstræning så der er mulighed for at stille spørgsmål
Det er vigtigt at undervisningen i grupper begynder med en rundeså man kan lære af hinanden og selv komme på banen	Det er vigtigt med samtaletræning så man lærer hvordan man får en samtale til at fungere	Det er vigtigt at man kommer til at kende de personer som deltager i SFT	Det er vigtigt med undervisning i konflikthåndtering da det er noget man kan bruge alment – ikke kun når man er syg	Det er vigtigt at få undervisning i »hverdagen«, fx kostvaner og ernæring, hvordan man håndterer hverdagen, og hvad ens muligheder er (1+)
Det er vigtigt at få undervisning i psykoser – hvordan opstår de og hvad er symptomerne? (2+)	Det er vigtigt at få information som retter sig specifikt mod ens egen sygdom – hvad er skizofreni?	Det er vigtigt at få et helhedsbillede af ens situation som syg	Det er vigtigt at få viden om hvordan medicinen virker, og om dens bivirkninger (1+)	Det er vigtigt at få specifik viden om hvordan medicinen går ind og påvirker ens receptorer
Det er vigtigt at få information om hvordan hospitalisering undgås	Det er vigtigt at være i et forløb hvor der er faste mødedage (1+)	Det kan være frustrerende at være i et forløb hvor man bliver mindet om at man er syg når man ikke føler sig syg		
2) Familieinddragelse				
Inddragelse af familie er vigtigt fordi det skaber grundlag for et bedre forhold mellem ptt. og pårørende (3+)	Det er vigtigt for de pårørende at få information og at de har en kontaktperson at ringe til med spørgsmål (2+)	Det er vigtigt at kontaktpersonen skaber tryk for de pårørende og giver dem redskaber til at takle sygdommen (2+)	Inddragelse af familien tager noget af byrden fra patienten ved at der er en kontaktperson familien kan henvende sig til (2+)	Det er vigtigt med et tilbud om/en mulighed for »en mellem-løsning« med en mindre tilknytning til OPUS for andre pårørende/venner (2+)
Det er vigtigt at kontaktpersonen kan være mægler mellem patient og pårørende (1+)	Det er vigtigt med fler-familiegrupperne fordi familierne kan udveksle erfaringer og lære af hinanden (2+)	Det er vigtigt at pårørende opnår indsigt i hvorfor man reagerer som man gør når man er syg	Det er mest vigtigt for familien at deltage i familiesamtalerne – og mindre vigtigt for patienten	Det er rart med nogen der kan støtte familien fordi det er meget belastende at være pårørende til en psykisk syg
Der fokuseres for meget på problemer ved familiesamtalerne	Det er svært at åbne sig om sin sygdom over for mange mennesker	Det er vigtigt at familien får undervisning i hvad skizofreni er	Det er vigtigt for de pårørende at deltage i processen omkring sygdomsforløbet	Det er vigtigt med runderne ved familiesamtalerne
3) Information om behandlingsprogram				
Det er vigtigt at få information om hvilke tilbud der er i OPUS, fx at der er familiegrupper (2+)	Det er vigtigt at afdelingen er orienteret om og kan informere om OPUS (3+)	Det er vigtigt at man får oplysninger og information fra andre patienter om hvad OPUS er (1+)	Det er vigtigt at få en grundig information om OPUS	Det er vigtigt at man ikke får noget valg mht. deltagelse i OPUS da man ikke altid er i stand til selv at vælge
4) Opfølgning på forløb				
Det er vigtigt at man har en kontaktperson efter udskrivelse så man ikke er overladt til sig selv – det letter udskrivelses-situationen (3+)	Det er vigtigt at have en kontakt til en socialrådgiver i forhold til at søge støtte mv. til forskellige ting (1+)	Det er vigtigt at man fastholder kontakten til kontaktpersonen også efter et længerevarende forløb (1+)	Det er vigtigt at man ikke bliver »sygeliggjort« (1+)	

Formålet med dette referenceprogram er via en systematisk gennemgang af litteraturen at fastslå evidensniveauet for diagnostik, udredning og behandling af skizofreni.

Den store informationsmængde vedrørende diagnostik, udredning og behandling af skizofreni har affødt et behov for systematisk gennemgang af eksisterende evidens, således at et ensartet program vedrørende udredning og behandling kan fastsættes. På denne baggrund nedsatte Sekretariatet for Referenceprogrammer i efteråret 2002 en arbejdsgruppe med et bredt kommissorium, og arbejdsgruppen har med udgangspunkt i dette kommissorium søgt at besvare:

- Hvordan sikres tidlig og korrekt diagnose?
- På hvilket grundlag stilles diagnosen?
- Fordele, ulemper, evidens ved anvendelse af forskellige behandlingsformer (medikamentelle, psykosociale m.v.)
- Tilrettelæggelse af et optimalt tilbud med hensyn til efterbehandling og rehabilitering.
- Sundhedsøkonomiske og organisatoriske synspunkter inddrages i overensstemmelse med SfR's koncept.

www.sst.dk

Sekretariatet for Referenceprogrammer - SfR
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
Telefon 72 22 77 70
refprog@sst.dk
www.sst.dk/sfr