

Hva er effekten av vedlikeholds- behandling med antipsykotika for personer med schizofreni?

Notat fra Kunnskapssenteret

Oversikt over oversikter

Mai 2015

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN 978-82-8121-958-8

Mai 2015

Tittel	Hva er effekten av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni?
English title	What is the effect of maintenance treatment with antipsychotica for people with schizophrenia?
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Magne Nylenna, direktør
Forfattere	Dalsbø, Therese Kristine, seniorrådgiver, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten Dahm, Kristin Thuve, forsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten Reinar, Liv Merete, seksjonsleder, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
ISBN	978-82-8121-958-8
Notat	Mai – 2015
Prosjektnummer	9926
Publikasjonstype	Oversikt over oversikter
Antall sider	26 (30 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Helse Førde Helseforetak
Emneord (MeSH)	Schizophren* Antipsychotic
Sitering	Dalsbø TK, Dahm KT, Reinar LM. Hva er effekten av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni? Notat fra Kunnskapssenteret mai–2015. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2015.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helse- direktoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, mai 2015

Hovedfunn

Schizofreni (personlighetsspaltning) er en kronisk lidelse som rammer omtrent én prosent av befolkningen. Antipsykotika er viktig som behandlingstilbud til personer med schizofreni, men det er usikkert om vedlikeholdsbehandling hindrer tilbakefall.

Kortidseffekten av behandling med antipsykotika for personer med schizofreni er dokumentert i svært mange studier. Resultatene fra oppsummeringene av disse studiene er entydige.

Vedlikeholdsbehandlingen med antipsykotika til personer med schizofreni gir flere klare positive effekter. Vi baserer oss på dokumentasjon av høy kvalitet og vi har stor tillit til disse funnene. Bruk av antipsykotika som vedlikeholdsbehandling fører til;

- færre tilbakefall etter syv til tolv måneder
- færre frafall fra behandling etter tre år
- mindre bruk av helsetjenester, målt som innleggelser i sykehus

Vedlikeholdsbehandlingen med antipsykotika til personer med schizofreni har ikke klare positive effekter på enkelte utfall. Vi baserer oss på dokumentasjon av lav kvalitet og vi har begrenset tillit til disse funnene.

Det er mulig, basert på dokumentasjon av lav kvalitet, at behandlingen gir:

- bedret livskvalitet målt etter sju til atten måneder
- liten eller ingen innvirkning på forekomsten av selvmord
- liten eller ingen innvirkning på daglig funksjon målt på andel personer i arbeid

Vedlikeholdsbehandlingen har også klare bivirkninger, blant annet:

- vektøkning
- tretthet
- bevegelsesvansker

Oppfølgingstiden i studiene var over tre måneder, men sjelden mer enn tre år.

Tittel:

Hva er effekten av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni?

Publikasjonstype:

Oversikt over oversikter

Svarer ikke på alt:

Vi formidler resultater fra én relevant systematisk oversikt fra Cochranesamarbeidet

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helse Førde

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter oversikter ble avsluttet desember 2014.

Plain language summary from the included Cochrane systematic review:

“Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia

Antipsychotic drugs are the mainstay of treatment of schizophrenia. The current report presents the first systematic review comparing the effects of all antipsychotic drugs compared to placebo for maintenance treatment, that is relapse prevention after the acute phase. Randomised controlled trials since the 1950s have consistently shown that antipsychotic drugs effectively reduce relapses and need for hospitalisation. Conversely, they are, as a group, associated with a number of side effects such as movement disorders, weight gain and sedation.”

Title:

What is the effect of maintenance treatment with antipsychotics for people with schizophrenia?

Type of publication:

Summary of Cochrane-review

Doesn't answer everything:

We report the findings from one relevant systematic review from the Cochrane Library

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: December 2014.

Innhold

HOVEDFUNN	2
Plain language summary from the included Cochrane systematic review:	3
INNHold	4
FORORD	5
PROBLEMSTILLING	6
INNLEDNING	7
Schizofreni	7
Medikamentell behandling med antipsykotika	7
Bruk av antipsykotika i Norge	9
METODE	10
Litteratursøking	10
Inklusjonskriterier	10
Eksklusjonskriterier	10
Artikkelutvelging	10
Dataauthenting	11
Gradering av dokumentasjonen	11
RESULTAT	13
Resultat av litteratursøk	13
Inklusjonsprosessen	13
Effekt av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika	14
DISKUSJON	20
Implikasjoner for praksisfeltet	20
Behov for videre forskning	21
KONKLUSJON	22
REFERANSER	23
VEDLEGG	27
Vedlegg 1: Bestilling	27
Vedlegg 2: litteratursøk	28
Vedlegg 3: Informasjon fra den inkluderte systematiske oversiktene	29

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten ble bedt om å oppsummere tilgjengelig forskning om effekten av langtidsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni. Forespørselen kom i november 2014 fra Helse Førde helseforetak. Vi gjorde et systematisk litteratursøk og oppsummerte funn fra en systematisk oversikt som kan inngå i dokumentasjonsgrunnlaget for arbeidet i klinikk for psykisk helsevern i Helse Førde.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: seniorrådgiver Therese Kristine Dalsbø,
- Seksjonsleder: Liv Merete Reinar,
- Forsker: Kristin Thuve Dahm.

Kunnskapssenteret vil takke Marianne Klemp, Irene Wiik Langengen og Øystein Eiring for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Denne oversikten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar
Seksjonsleder

Therese Kristine Dalsbø
Prosjektleder

Problemstilling

Hva er effekten av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni?

Innledning

Ifølge bestillingen fra Helse Førde (se vedlegg 1) har fagfeltet og retningslinjen « Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser» (1) lagt stor vekt på bruk av antipsykotika i behandlingen av personer med schizofreni. Samtidig er det flere av disse legemidlene som kan gi vektøkning, endret livskvalitet og påvirke evnen til å fungere i hverdagen når antipsykotika gis over lengre tid som vedlikeholdsbehandling. Behandlingsmiljøet i Helse Førde ønsket derfor å få et oppdatert kunnskapsgrunnlag for å kunne gi balanserte råd til brukere og klinikere som fatter beslutningen om å la pasienten stå i vedlikeholdsbehandling med antipsykotika-legemidler.

Schizofreni

Schizofreni, også kjent som personlighetsspaltning, er en alvorlig psykisk lidelse. Lidelsen er kronisk. Omtrent én prosent av befolkningen lider av schizofreni. Schizofreni er på topp ti listen over årsaker til at voksne dør tidlig eller blir arbeidsufør (2). De fleste får diagnosen i voksen alder og omtrent like mange kvinner som menn har diagnosen. Kjennetegn på sykdommen er vrangforestillinger, hallusinasjoner, apati, manglende tiltakslyst og kaotiske tanker og adferd som vedvarer over lengre tid (2).

Medikamentell behandling med antipsykotika

Fra 1960-tallet begynte medisinerings av personer med schizofreni med antipsykotika. Det finnes ulike legemidler innen gruppen av antipsykotika, men felles er at de blokkerer dopaminreseptorene og på den måten skal de forhindre tilbakefall av psykotiske symptomer. Legemidlene er altså ikke en kurativ intervensjon, men en måte å håndtere symptomene på lidelsen. Det finnes flere primærstudier og mange forskningsoppsummeringer som har sett på effekten av antipsykotika, men oppfølgingstiden i studiene har vært kort, inntil 12 uker (3, 4). Dette står i kontrast til internasjonale retningslinjer der det oppgis at behandling med antipsykotika til personer med førstegangspsykose bør pågå i minst seks måneder (5). For klinikere er det oppgitt at en oppfølgingstid på minst seks uker er viktig for å se effekten av legemiddelbehandlingen (6). Enkelte hevder at dette er kort tid siden pasienter med schizofreni skal

bruke antipsykotika i mange år. Få studier har undersøkt langtidseffekt av antipsykotika og disse studiene har ikke blitt oppsummert i nettverksmeta-analyser (6).

Det er også utviklet depot-tabletter for flere av antipsykotika-legemidlene. Disse tas vanligvis tre ganger i uken. Meningen med depot var å gjøre det enklere for pasienter å ta medikamentene over lengre tid. Det finnes også systematiske oversikter som tar for seg effekten av depot-legemidler (7-13). Effekten av legemidlene har vært målt på ulike utfallsmål og det ser ut til at personer med schizofreni har fått redusert sykdomssymptomer, bedret fungering i arbeidsliv og hverdagsliv. Samtidig er det rapportert bivirkninger tilknyttet antipsykotika. Med bivirkninger menes uønskede virkninger av legemidlet. For antipsykotika er de vanligste bivirkningene ekstrapyramidale symptomer som for eksempel tremor, rigiditet, bradykinesi, akatisi og akutt dystoni (14). Også andre bivirkninger kan oppstå som agitasjon, insomnia, vektøkning depresjon, økt spyttsekresjon og hodepine. Bivirkningene varierer fra legemiddel til legemiddel og bivirkningene har en kategorisering som «svært vanlig», «vanlig», «mindre vanlig», «sjeldne» og «svært sjeldne»(14).

I en nylig oversikt over systematiske oversikter ble det publisert en nettverksmeta-analyse som inkluderte forskning om effekt av 15 antipsykotika-legemidler. Det var stor forskjell i effekt og sikkerhet på tvers av legemidlene. Alle antipsykotika-legemidlene hadde imidlertid en statistisk signifikant positiv effekt på sykdomssymptomer sammenlignet med placebo (6). De beste legemidlene, rangert etter effektstørrelse var:

Clozapine,
Amisulpride,
Olanzapine,
Risperidone,
Paliperidone,
Zotepine,
Haloperidol,
Quetiapine,
Aripiprazole,
Sertindole,
Ziprasidone,
Chlorpromazine,
Asenapine,
Lurasidone og
Iloperidon.

Vektøkning og andre bivirkninger var også undersøkt i nettverksmeta-analysen og det var stor variasjon på tvers av legemidlene. Vektøkningen var svært liten, nesten null for haloperidol, mens olanzapine så ut til å føre til en betydelig vektøkning. Det var også haloperidol som kom dårligst ut når det gjaldt bivirkninger samlet sett,

mens clozapine så ut til å være det sikreste legemidlet. Dette funnet er i tråd med tidligere meta-analyser (15). Disse funnene bør tolkes med forsiktighet siden det vil avhenge av hvilke bivirkninger som er undersøkt, funnene er basert på indirekte sammenligninger og at de har varierende statistisk sikkerhet. Denne nettverksmeta-analysen baserte seg kun på studier som hadde undersøkt korttidseffekt med oppfølgingstid på fire til 12 uker (6). Funnene om langtidseffekt er ikke oppsummert i nettverksmeta-analysen, men forfatterne har ikke spesifisert hvor lang oppfølgingstiden gjennomsnittlig var på tvers av studiene, men de definerte seks uker som effekten av akutt behandling og måletidspunktet som lå nærmest seks uker ble brukt i analysene.

Bruk av antipsykotika i Norge

Ifølge reseptregisteret var det 106 430 som brukte ulike legemidler med koden N05A –Antipsykotika i Norge i 2013. I Norge er de mest brukte legemidlene Quetiapin med 28 035 brukere, Olanzapin med 16 306 brukere og Klorprotixen med 15 503 brukere. Risperidon og Flupentixol er kjente legemidler fra forskning og har henholdsvis 8 378 og 4 346 brukere. Haloperidol er et gammelt antipsykotikum med 3 958 brukere. Clozapin hadde 2 533 brukere. Andre mindre vanlige legemidler brukt for personer med denne indikasjonen er Clorpromazin og Sertindol med henholdsvis 220 og 125 brukere i Norge.

Metode

Litteratursøking

Vi søkte etter systematiske oversikter i følgende databaser:

- Epistimonicos
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Forskningsbibliotekar Irene Wiik Langengen og prosjektleder Therese Kristine Dalsbø planla og utførte samtlige søk. Søk etter studier ble avsluttet i desember 2014.

Inklusjonskriterier

Vi inkluderte systematiske oversikter av høy kvalitet om effekt av vedlikeholdsbehandling:

Populasjon:	Personer med schizofreni
Tiltak:	Vedlikeholdsbehandling av antipsykotika (med vedlikeholdsbruk menes bruk av antipsykotika utover tolv uker)
Sammenlikning:	Placebo, venteliste eller ingen behandling
Utfall:	Symptomer på schizofreni som tilbakefall i ny psykotisk episode, bivirkninger som blant annet vektøkning, overlevelse, livskvalitet, funksjonsnivå, innleggelse for døgnbehandling

Eksklusjonskriterier

Studiedesign: Systematiske oversikter av middels og lav kvalitet

Artikkelutvelging

Alle referansene ble gjennomgått av en person. Mulige relevante oversikter ble innhentet i fulltekst og vurdert av en person. Relevante oversikter ble kvalitetsvurdert i henhold til egnet sjekklister for systematiske oversikter (16). Vurderingene ble kun

gjort av en person (TKD). Kun systematiske oversikter av høy kvalitet ble inkludert. Oversiktene er av høy kvalitet når alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Det betyr blant annet at forfatterne av oversikten har gjort et utfyllende søk etter enkeltstudier, at de inkluderte enkeltstudiene er kvalitetsvurdert og at konklusjonene støttes av analysene.

Dataauthenting

Vi innhentet informasjon om tiltakene, deltagerne og effektestimater for de relevante utfallene fra den inkluderte systematiske oversikten. Ved uthenting av informasjon baserte vi oss på resultatene slik de var presentert i oversikten. Vi utførte ingen nye meta-analyser. Informasjonen ble presentert i tabeller og effektestimater for hver av sammenligningene ble gradert.

Vi hentet ut data fra oversiktene og presenterte funn i evidenstabeller og oppsummeringstabeller. En person hentet ut data (TKD) og arbeidet ble deretter kvalitets-sikret av en annen person (KTD).

Gradering av dokumentasjonen

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene ble vurdert ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (16, 17). GRADE er en arbeidsmåte for å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimater. Vi beskriver kvaliteten på dokumentasjonen som høy, middels, lav eller svært lav, se tabell nedenfor.

Tabell 1: Vurdering av tillit til resultatene i henhold til GRADE

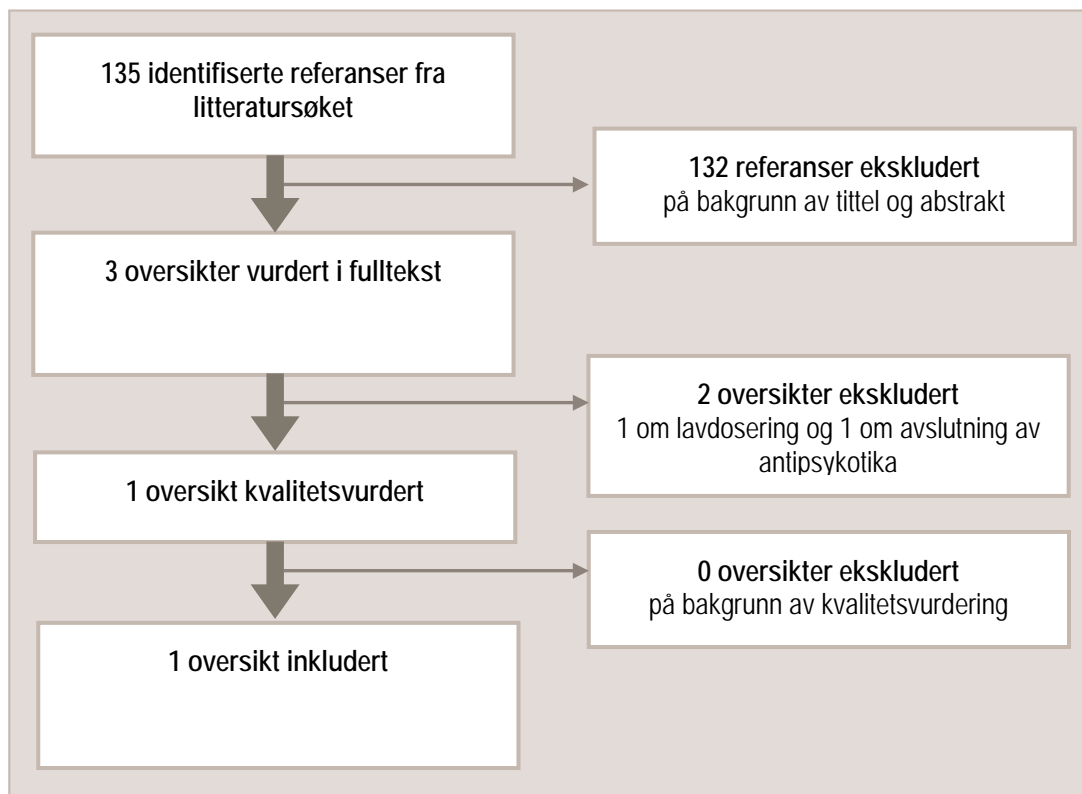
Gradering	Betydning	Symbol
Høy kvalitet	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.	⊕⊕⊕⊕
Middels kvalitet	Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig.	⊕⊕⊕⊖
Lav kvalitet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

Kunnskapssenteret har beskrevet arbeidsformen i en egen metodehåndbok (16).

Resultat

Resultat av litteratursøk

Litteratursøket ble utført i desember 2014. Vi fant 135 referanser i The Cochrane Database of Systematic Reviews og Epistemonikos og vurderte tre oversikter i fulltekst hvorav en ble inkludert, se flytskjemaet nedenfor.



Inklusjonsprosessen

De aller fleste oversiktene ble ekskludert på bakgrunn av tittel og sammendrag fordi de så på kortidseffekt av antipsykotika legemidler for personer med schizofreni (2-5, 7-13, 18-46). Vi vurderte tre av de identifiserte oversiktene til å være mulige relevante systematiske oversikter. Vi innhentet oversiktene i fulltekst og vurderte oversiktene i henhold til våre forhåndsdefinerte inklusjonskriterier. De to oversiktene

som ble ekskludert omhandlet effekt av lav dosering av antipsykotika og en omhandlet avslutning av antipsykotika (47, 48). En av oversiktene var relevant (35).

Effekt av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika

Den inkluderte systematiske Cochrane-oversikten undersøkte effekt av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni (35).

Tabell 2: Informasjon fra den inkluderte oversikten

Review Dato for litteratursøk	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning	Utfall (måletidspunkt etter behandlingsstart)	Inkluderte studier (deltakere)
Leucht 2011, 2012 juni	Personer med schizofreni	Antipsykotika	Placebo (narretabletter) eller ingen behandling	Tilbakefall (7-12 mndr) Frafall (1-36 mndr) Bruk av helsetjenester – innleggelse på sykehus (1-24 mndr) Selvmord (3-12 mndr) Livskvalitet (7-18 mndr) Daglig funksjon – andel i arbeid (7-12 mndr) Vektutvikling – (4-12 mndr)	65 RCT'er (6 493)

Oversikten

Oversikten av Leucht og medarbeidere ble publisert i 2012 (35). Litteratursøket var utført i juni 2011. Oversikten inkluderte 65 randomiserte kontrollerte studier (RCT'er) med til sammen 6 493 deltakere. En av studiene hadde ikke rapportert kvantitative data på en slik måte at de kunne brukes i meta-analysene.

Primærstudiene som var inkludert i oversikten

Studiene var publisert fra 1959 til 2011. Det var mellom 14 og 420 deltakere i studiene. Studiene var utført i mange ulike land. Det var varierende lengde på oppfølgings-tiden i studiene. 25 studier hadde oppfølgingstid på opptil 6 måneder, mens 19 studier hadde opptil 12 måneders oppfølgingstid. Seks studier målte utfall etter mer enn ett år og den lengste hadde tre års oppfølgingstid. Studiene ble slått sammen i meta-analyser selv om de hadde ulike oppfølgingstidspunkter. 15 av studiene var sponset av industrien. De fleste studiene hadde en uavhengig finansieringskilde. Og i noen av studiene var ikke finansieringskilden oppgitt.

Primærstudienes kvalitet

I mange av studiene var det dårlig rapporteringer om viktige metodeprosedyrer som hvordan randomiseringen hadde foregått, allokeringen til tiltak og placebo og blinding. Enkelte av studiene var godt gjennomført og hadde liten risiko for systematiske skjevheter. Slike studier gjør at vi har høy tillit til at effektestimater ikke er skjevt. Det kan være grunn til å tro at noen utfall er mangelfullt rapportert i analyser i publiserte artikler og vi mistenker derfor at det kan være en ikke ubetydelig risiko for selektiv rapportering for noen av utfallene.

Pasientene som deltok i primærstudiene

Personene som deltok i studiene hadde varierende alvorlighetsgrad i sin sykdom. Enkelte studier inkluderte kun inneliggende pasienter mens andre var utskrevet eller dagpasienter. 31 studier hadde inkludert pasienter som var på sykehus. I 27 studier ble polikliniske pasienter inkludert. Tre studier inkluderte pasienter i ulike kontekster. Fire studier rapporterte ikke hvilken kontekstuell rammeverk studien ble utført i. Det gjør at overføringsverdien til forhold i Norge kan diskuteres.

I de aller fleste studiene hadde pasientene hatt schizofreni eller schizo-affektive diagnoser i veldig mange år, som oftest over ti år. I noen få studier om pasienter med førstegangs innleggelse med psykose hadde pasientene fått en schizofrenidiagnose i løpet av de siste to årene. Studiene ble slått sammen i meta-analyser selv om de hadde ulike pasientpopulasjoner.

Det ble brukt ulike diagnosesystemer eller kriterier for inklusjon av pasienter på tvers av studiene. Diagnostic and Statistical Manual (DSM) ble brukt, men med flere ulike versjoner. Versjon to av DSM ble brukt i fire studier, versjon tre ble brukt i fem studier, revidert versjon tre ble brukt i fire studier, versjon fire ble brukt i syv studier, og en studie brukte reviderte versjon av versjon fire. Åtte studier brukte andre diagnostiske kriterier. Fire studier brukte International Classification of Diseases (ICD). I 32 studier ble det brukt diagnoser satt av klinikere uten en ytterligere spesifisering av hvilke diagnostiske kriterier som lå til grunn. Studiene ble slått sammen i meta-analyser selv om de hadde ulike inklusjonskriterier for pasientpopulasjonene.

Det var 49 studier som oppga gjennomsnittsalderen til pasientene som deltok. Gjennomsnittsalderen varierte fra 22 til 60 år. Åtte studier oppga ikke gjennomsnittsalder. Spredning i alder var oppgitt i fem studier og var fra 20 til 40 år, 19 til 32 år, 16 til 55 år, 25-55 år og 40 til 50 år. I tre studier om pasienter med førtegangsepisode av psykose, innleggelse på sykehus, skilte pasientene seg ut med sin unge alder der gjennomsnittlig alder var på 21,9 år, 24,2 år og 26,3 år.

Legemidlene som ble brukt i primærstudiene

Det var 63 av studiene som undersøkte effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo. To studier så på effekten av antipsykotika sammenlignet med ingen behandling. I de aller fleste studiene var doseringen fleksibel ut fra pasientens behov og utfra hvilket legemiddel som ble brukt. I enkelte av studiene ble det brukt kombinasjoner av ulike antipsykotika individuelt tilpasset den enkelte pasient.

Legemidlene som ble brukt med fleksibel dosering var oppgitt slik;

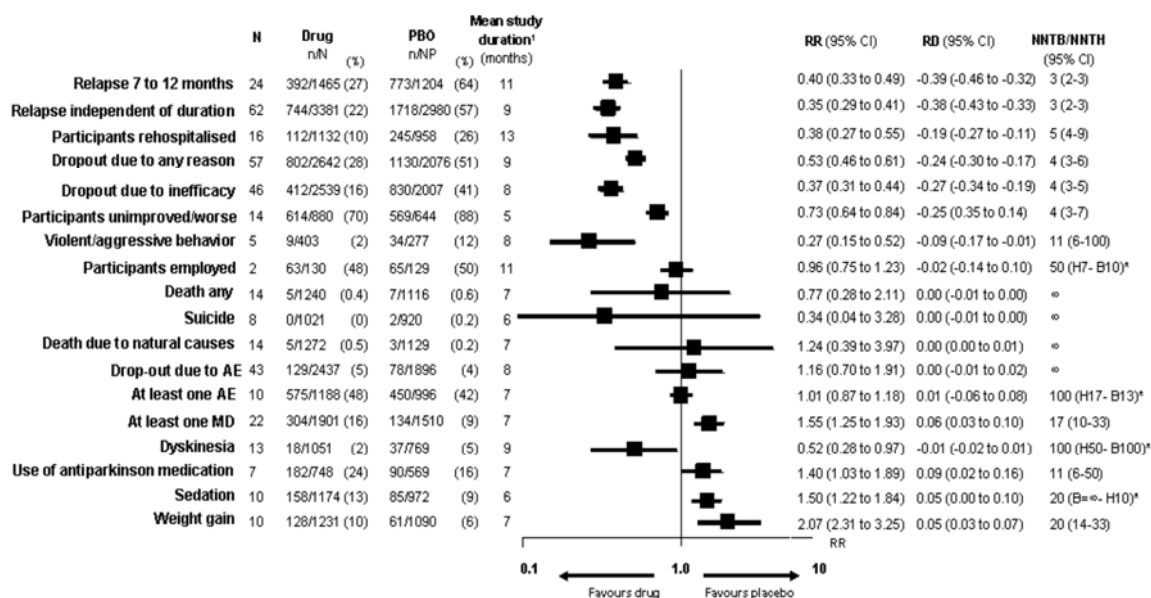
- 50 til 1000 mg/dag for chlorpromazine (equivalent),
- 20 til 40mg tre ganger per uke for flupenthixol depot,
- 12.5 til 25 mg tre ganger per uke for fluphenazine depot eller 1.25 til -75mg to ganger per uke for fluphenazine decanoate,
- 3 til 15 mg/dag for paliperidone,
- 10 til 160 mg/uke for penfluridol,
- 8 til 24 mg/dag for perphenazine,
- 2 til 12mg/dag for pimozide,
- 15 til 150 mg/dag for prochlorpromazine,
- 200 til 400 mg/dag for promazine,
- 500 til 800 mg/dag for quetiapine,
- 189 til 1000 mg/dag for thioridazine,
- 5 til 50mg/dag trifluoperazine,
- 40 til 160 mg/dag for ziprasidone.

Studier med oppsatt dose var oppgitt slik;

- aripiprazole (15 mg/dag),
- olanzapine (10, 15 eller 20mg/dag),
- paliperidone depot 25, 50 eller 100mg fire ganger per uke,
- zotepine 300 mg/dag.

Effekt

I figuren nedenfor er det satt inn oversikt fra funnene i meta-analyser for 18 utfall (forskjellige endepunkter). Det er fire utfall som helt tydelig viser at det er negativ effekt av vedlikeholdsbehandlingen med antipsykotika. Det mest markante funnet er for vektøkning. Det er seks utfall som viser ingen forskjell mellom vedlikeholdsbehandlingen med antipsykotika og placebo, hvorav dødelighet og selvmord er de viktigste blant disse. Det er åtte utfall som viser en betydelig positiv effekt av vedlikeholdsbehandlingen i forhold til placebo og dette gjelder særlig for å hindre tilbakefall og frafall fra behandlingen.



The random effects model by DerSimonian and Laird was used throughout with weights calculated by the Mantel-Haenszel method, ¹the mean study duration was weighted by sample size of the individual trials, AE= adverse events, MD= movement disorders, n= number of participants with an event, NP= total number of participants, N= number of studies, PBO= placebo, RR= risk ratio, RD= risk difference, CI= confidence interval, NNTB/NNTH= number needed to treat to benefit/harm

Vi har basert oss på oppsummeringstabellen fra den inkluderte oversikten. I tillegg har vi satt inn resultatet for bivirkningene vektøkning, tretthet (sedation) og bevegesvansker, unormale, ufrivillige og smertefulle bevegelser(dyskinesia). Nedenfor viser vi tallene i tabell og etter tabellen oppsummerer vi funnene i tekst.

Tabell 3: Oppsummeringstabell

Populasjon: personer med schizofreni Setting: hjemmeboende og institusjonsboende Intervensjon: vedlikeholdsbehandling med antipsykotika legemidler Sammenligning: placebo eller ingen behandling						
Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentar
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko				
	Placebo eller Antipsykotika ingen behandling					
Tilbakefall 7-12 mndr	642 av 1000	263 av 1000 (218 til 315)	RR 0.41 (KI 0.34 – 0.49)	2699 (24)	⊕⊕⊕⊕ Høy ¹	Dette utfallet var gradert av oversiktsforfatterne. Vi vurderte også at det ikke var grunnlag for å trekke kvaliteten ned.
Frafall 1-36 mndr	544 av 1000	288 av 1000 (250 til 332)	RR 0.53 (KI 0.46 – 0.61)	4718 (47)	⊕⊕⊕⊕ Høy ¹	Dette utfallet var gradert av oversiktsforfatterne. Vi vurderte også at det ikke var grunnlag for å trekke kvaliteten ned.

Bruk av helsetjenester – innleggelse på sykehus 1-24 mndr	256 av 1000	97 av 1000 (69 til 141)	RR 0.38 (KI 0.27 – 0.55)	2090 (16)	⊕⊕⊕⊕ Høy¹	Dette utfallet var gradert av oversiktsforfatterne. Vi vurderte også at det ikke var grunnlag for å trekke kvaliteten ned.
Selvmord 3-12 mndr	2 av 1000	1 av 1000 (0 til 7)	RR 0.34 (KI 0.04 – 3.28)	1941 (8)	⊕⊕⊖⊖ Lav¹	Vi, i likhet med oversiktsforfatterne, vurderte utfallet til å være av lav kvalitet på grunn av upresisjon, publikasjonsskjevhet kan ha oppstått.
Livskvalitet 7-18 mndr (lavere skåring indikerer bedre livskvalitet)		Gjennomsnittlig livskvalitet i antipsykotika-gruppen var 0.62 standardavvik lavere (fra 1.15 til 0.09)		527 (3)	⊕⊕⊖⊖ Lav¹	SMD -0.62 (KI fra -1.15 til -0.09) SMD kan fortolkes som moderat effekt når det er 0.5 og høy effekt når det er 0.8. Vi, i likhet med oversiktsforfatterne, vurderte utfallet til å være av lav kvalitet på grunn av upresisjon, skalaene som ble brukt, publikasjonsskjevhet kan ha oppstått.
Daglig funksjon – andel i arbeid 7-12 mndr	504 av 1000	484 av 1000 (378 til 620)	RR 0.96 (KI 0.75 – 1.23)	259 (2)	⊕⊕⊖⊖ Lav¹	Vi, i likhet med oversiktsforfatterne, vurderte utfallet til å være av lav kvalitet på grunn av mulig publikasjonsskjevhet, manglende overførbarhet og upresisjon.
Bivirkning Vektøkning (weight gain) – 4-12 mndr	56 per 1000	116 per 1000 (73 til 182)	RR 2.07 (KI 1.31, 3.25)	2321 (10)	⊕⊕⊕⊕ Høy²	Dette utfallet var ikke gradert av oversiktsforfatterne. Vi vurderte at det ikke var grunnlag for å trekke kvaliteten ned.
Bivirkning Sedation– 4-12 mndr	87 per 1000	131 per 1000 (107 til 161)	RR 1.50 (1.22 to 1.84)	2146 (10)	⊕⊕⊕⊕ Høy²	Dette utfallet var ikke gradert av oversiktsforfatterne. Vi vurderte at det ikke var grunnlag for å trekke kvaliteten ned.
Bivirkning Dyskinesia – 1-12 mndr	12 per 1000	6 per 1000 (3 til 11)	RR 0.52 (0.28 to 0.97)	1820 (13)	⊕⊕⊖⊖ Lav²	Dette utfallet var ikke gradert av oversiktsforfatterne. Vi vurderte at det var grunnlag for å trekke kvaliteten ned i likhet med andre utfall som livskvalitet. 5 studier hadde null antall tilfeller av dyskinesia. Så det er bare tall fra 8 studier som er slått sammen i meta-analysen.

RR: relativ risiko; KI: Konfidensintervall; SMD: standardisert gjennomsnittlig forskjell

¹ Dokumentasjonen er gradert av Leucht 2012 et.al. Vi har sett over vurderingene og er enige. Utfallet om vektutvikling er ikke gradert av Leucht, men vi vurderte utfallet til å ha høy troverdighet på lik linje som de øvrige utfallene om tilbakefall, frafall og bruk av helsetjenester.

Hva sier dokumentasjonen om effekt av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni?

Forskningen viste at vedlikeholdsbehandlingen med antipsykotika gir:

- færre tilbakefall etter syv til 12 måneder. Vi har høy tillit til resultatet.
- færre frafall fra behandling etter en til 36 måneder. Vi har høy tillit til resultatet.
- mindre bruk av helsetjenester målt på innleggelser i sykehus etter en til 24 måneder. Vi har høy tillit til resultatet.
- muligens liten eller ingen innvirkning på selvmord etter tre til 12 måneder. Det er svært få hendelser om dette utfallet og konfidensintervallet er veldig bredt. Vi har lav tillit til resultatet.
- muligens bedre livskvalitet etter syv til 18 måneder. Vi har lav tillit til resultatet.
- muligens liten eller ingen innvirkning på daglig funksjon målt på andel i arbeid etter syv til 12 måneder. Vi har lav tillit til resultatet.
- vektøkning etter fire til 12 måneder. Vi har høy tillit til resultatet.
- økt tretthet etter fire til 12 måneder. Vi har høy tillit til resultatet.
- muligens økt forekomst av dyskinesia etter en til 12 måneder. Vi har lav tillit til resultatet.

Diskusjon

Forfatterne av den inkluderte systematiske oversikten fant 65 studier med til sammen 6 439 deltakere. Noen av studiene varte opptil tre år, men de fleste utfall ble rapportert med gjennomsnittlig oppfølgingstid på mellom fem og 13 måneder. Det kan diskuteres hvorvidt dette er lang eller kort tid. Både positive effekter og bivirkninger ble rapportert i meta-analysene.

Effekten av antipsykotika som vedlikeholdsbehandling for personer med schizofreni er tydelig på tvers av studiene. Det er flere positive effekter av slik vedlikeholdsbehandling på flere sentrale utfall som symptomforbedring, tilbakefall, frafall og innleggelse på sykehus. Samtidig er det også rapportert om at flere opplever vektøkning og andre bivirkninger (35). Dette funnet er i tråd med funn fra en eldre meta-analyse der det ble funnet store innbyrdes forskjeller mellom legemidlene i forhold til hvilke bivirkninger pasientene opplever og graden av bivirkningene (15). Det er muligens ingen forskjell i effekt på enkelte sentrale utfall som selvmord og daglig funksjon målt som andel i arbeid.

Implikasjoner for praksisfeltet

Valg av antipsykotika i langtidsbehandling av schizofreni er preferansesensitivt, fordi legemidlene har ulike virknings- og bivirkningsprofiler. Hva som fremstår som best behandling for den enkelte blir derfor et spørsmål om å prioritere ulike fordeler og ulemper.

Gode systematiske oversikter og meta-analyser har gitt grunnlag for nettverksmeta-analyser og oversikter over oversikter. Men det er fortsatt slik at det er primærstudiene som gir grunnlaget for disse analysene. Dette gir et godt utgangspunktet for å lage samvalgsverktøy, og kan bidra i praksisutvikling. Det er viktig å informere personer med schizofreni om både fordeler og ulemper med langtidsbruk av antipsykotika.

Behov for videre forskning

Vi har vurdert muligheten for at nyere enkeltstudier kan være publisert uten at de er fanget opp av de inkluderte oversiktene. Allikevel er det så mange robuste funn i oversikten at vi tror ikke at nyere enkeltstudier ville ha endret konklusjonene for flere av utfallene. Siden det er så få hendelser på enkelte utfall som blant annet selvmord må det større studier til for å gi oss mer robuste resultater. I studiene som ble inkludert var oppfølgingstiden på inntil tre år. Det er grunn til å tro at dersom man ønsker å vite noe ytterligere om effekten utover tre år så må man søke etter enkeltstudier som har andre studiedesign enn randomiserte kontrollerte studier. Det er behov for en systematisk oversikt over observasjonsstudier med kontrollgruppe som for eksempel kontrollerte kohortestudier med lang oppfølgingstid.

Det finnes allerede en nettverksmeta-analyse om kortidseffekt av antipsykotika (6), men ingen om effekten av vedlikeholdsbehandling. Det er derfor behov for en systematisk oversikt med nettverksmeta-analyser om effekt av vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni.

Konklusjon

Dokumentasjonen viser at effekten vedlikeholdsbehandling med antipsykotika for personer med schizofreni er tydelig på tvers av studiene (35). Det er flere klare positive effekter av slik vedlikeholdsbehandling på flere sentrale utfall som tilbakefall, frafall, livskvalitet og innleggelse på sykehus. Samtidig er det tydelig at flere opplever vektøkning, tretthet og bevegelsesvansker. Det er muligens ingen forskjell i effekt på utfall som selvmord og daglig funksjon målt som andel personer i arbeid.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Ukjent. Oslo: Helsebiblioteket; 2013. (is-1957).
2. Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh Hany G, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
3. Kennedy E, Kumar A, Datta Soumitra S. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
4. Marriott R, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
5. Bola J, Kao D, Soydan H, Adams Clive E. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
6. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-962.
7. Quraishi Seema N, David A, Brasil Marco A, Alheira Flávio V. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 1999.
8. David A, Adams Clive E, Eisenbruch M, Quraishi Seema N, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
9. Dinesh M, David A, Quraishi Seema N. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
10. David A, Quraishi Seema N, Rathbone J. Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
11. Abhijnhan A, Adams Clive E, David A, Ozbilen M. Depot fluspirilene for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.

12. Purgato M, Adams Clive E. Bromperidol decanoate (depot) for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
13. Mahapatra J, Quraishi Seema N, David A, Sampson S, Adams Clive E. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
14. AS F. Felleskatalogen Felleskatalogen AS. [Oppdatert 23.04.2015; Lest 23.04.2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.felleskatalogen.no/medisin>.
15. Klemp M, Tvette IF, Skomedal T, Gaasemyr J, Natvig B, Aursnes I. A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. J Clin Psychopharmacol 2011;31(6):698-704.
16. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Mars 2013. Oslo Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
17. Gordon H. Guyatta b, Andrew D. Oxman, Holger J. Sch€€, Peter Tugwelld AK, unemanna b. Grade series - Guest editors, Sharon Straus and Sasha Shepperd. Grade guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. Journal of Clinical Epidemiology 2011;2011(64):380-382.
18. Adams Clive E, Awad George A, Rathbone J, Thornley B, Soares-Weiser K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
19. Almerie Muhammad Q, Alkhateeb H, Essali A, Matar Hosam E, Rezk E. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
20. Bagnall A-M, Kleijnen J, Leitner M, Lewis R. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
21. Belgamwar Ravindra B, El-Sayeh Hany George G. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
22. Bhattacharjee J, El-Sayeh Hany G. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
23. Chakrabarti A, Whicher Emma V, Morrison M, Douglas-Hall P. 'As required' medication regimens for seriously mentally ill people in hospital. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
24. DeSilva P, Fenton M, Rathbone J. Zotepine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
25. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.

26. El-Sayeh Hany G, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
27. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
28. Gilbody S, Bagnall A-M, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
29. Hamann J, Kissling W, Leucht S, Rummel-Kluge C. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
30. Hunter R, Kennedy E, Song F, Gadon L, Irving Claire B. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
31. Jayaram Mahesh B, Hosalli P, Stroup TS. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
32. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Schmid F, Lewis R, et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
33. Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
34. Leucht C, Kitzmantel M, Kane J, Leucht S, Chua Wan Lian LC. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
35. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis John M. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
36. Lewis R, Bagnall A-M, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
37. Li C, Xia J, Wang J. Risperidone dose for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
38. Liu X, De Haan S. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
39. Matar Hosam E, Almerie Muhammad Q, Sampson S. Fluphenazine (oral) versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
40. Rathbone J, Mandriota-Carpenter Simone L, Cure Sharon J. Droperidol for acute psychosis. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.

41. Sampson S, Mansour M, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams Clive E. Intermittent drug techniques for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
42. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
43. Shoptaw Steven J, Kao U, Ling W. Treatment for amphetamine psychosis. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
44. Silveira da Mota Neto Joaquim I, Soares Bernardo GO, Silva de Lima M. Amisulpride for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
45. Singh J, Kour K, Jayaram Mahesh B. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
46. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N, Lankappa S, Gandhi R. Quetiapine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
47. Muhammad Qutayba A, Hassan A, Adib E, Hosam EM, Emtithal R. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007(1):CDO06329.
48. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. Schizophrenia bulletin 2011;37(4):788-799.

Vedlegg

Vedlegg 1: Bestilling

Bestillingstittel (maks 100 anslag):

Langtids bruk av antipsykotika mot schizofreni

Bakgrunn og begrunnelse for bestillingen:

Eit samla brukarmiljø krev einingar for medikamentfri behandling av psykoselidningar. Oppdragsdokumentet pålegg tenesta å leggje til rette for medikamentfri behandling. Samstundes legg fagfeltet og dei nasjonale retningslinene stor vekt på effekten av antipsykotika. Nye studiar reiser tvil om langtidseffekten av desse midla, særleg på livskvalitet og evne til å fungere i kvardagen. Oppdatert kunnskap er naudsynt for å gje balanserte råd til brukarar og klinikarar.

Problemstilling (eventuelt med presise spørsmål):

Aukar langtidsbehandling med antipsykotika (t.d. ut over to år) funksjonsnivået til personar med schizofreni? Blir det symptomatiske forløpet gunstigare for dei pasientane som tek antipsykotika som vedlikehaldsbehandling i meir enn to år?

Nærmere beskrivelse av pasientgruppe/område som tiltaket er rettet mot, f.eks. Pasientar i langtids vedlikehaldsbehandling med antipsykotika mot schizofreni

Intervensjon/ tiltak som skal vurderes, f.eks. "trening" eller "perkutan koronar intervensjon(PCI)":

Vedlikehaldsbehandling med antipsykotiske lækjemiddel mot schizofreni

Alternative tiltak som det evt. sammenliknes med, f.eks. "råd om kosthold" eller "trombolyse" eller "ingen intervensjon":

Placebo

Endepunkt/ utfall, dvs. hva vi ønsker å måle virkningen av tiltaket på, f.eks. "vektutvikling", "overlevelse" eller "livskvalitet":

Sjølvopplevd livskvalitet, funksjonsnivå, tilbakefall i ny psykotisk episode, ny innlegging for døgnbehandling

Frå Helse Førde, Psykisk helsevern.

Kontaktperson Anne Kristin Kleiven, Utviklingsdirektør, 57839892 / 41530341

Vedlegg 2: litteratursøk

<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>

Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 12 of 12, December 2014

There are 50 results from 8755 records for your search on 'long-term antipsychotic and schizophrenia in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'

Irene Wiik Langengen søkte 12. desember i Epistimonicos og fikk 285 treff på dette søket:

(title:(schizophren* AND Antipsychotic* OR tranquiliz* OR neuroleptic*) OR abstract:(schizophren* AND Antipsychotic* OR tranquiliz* OR neuroleptic*))

Vedlegg 3: Informasjon fra den inkluderte systematiske oversiktene

Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis John M.	Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia (Abstract from www.thecochranelibrary.com)
Population	People with schizophrenia
Intervention(s)	Maintaining antipsychotic drugs compared to withdrawing these agents
Search methods	Cochrane Schizophrenia Group's Specialised Register (November 2008), with additional searches of MEDLINE, EMBASE and clinicaltrials.gov (June 2011).
Selection criteria	All randomised trials comparing maintenance treatment with antipsychotic drugs and placebo for people with schizophrenia or schizophrenia-like psychoses.
Included trials	65 randomised controlled trials
Data	<p>The review currently includes 65 randomised controlled trials (RCTs) and 6493 participants comparing antipsychotic medication with placebo. The trials were published from 1959 to 2011 and their size ranged between 14 and 420 participants. In many studies the methods of randomisation, allocation and blinding were poorly reported. Although this and other potential sources of bias limited the overall quality, the efficacy of antipsychotic drugs for maintenance treatment in schizophrenia was clear. Antipsychotic drugs were significantly more effective than placebo in preventing relapse at seven to 12 months (primary outcome; drug 27%, placebo 64%, 24 RCTs, n=2669, RR 0.40 CI 0.33 to 0.49, number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB 3 CI 2 to 3). Hospitalisation was also reduced, however, the baseline risk was lower (drug 10%, placebo 26%, 16 RCTs, n=2090, RR 0.38 CI 0.27 to 0.55, NNT 5 CI 4 to 9). More participants in the placebo group than in the antipsychotic drug group left the studies early due to any reason (at 7-12 months: drug 38%, placebo 66%, 18 RCTs, n=2420, RR 0.55 CI 0.46 to 0.66, NNTB 4 CI 3 to 5) and due to inefficacy of treatment (at 7-12 months: drug 20%, placebo 50%, 18 RCTs, n=2420, RR 0.36 CI 0.28 to 0.45, NNTB 3 CI 2 to 4). Quality of life was better in drug-treated participants (3 RCTs, n=527, SMD -0.62 CI -1.15 to -0.09). Conversely, antipsychotic drugs as a group and irrespective of duration, were associated with more participants experiencing movement disorders (e.g. at least one movement disorder: drug 16%, placebo 9%, 22 RCTs, n=3411, RR 1.55 CI 1.25 to 1.93, NNTH 25 CI 13 to 100), sedation (drug 13%, placebo 9%, 10 RCTs, n=146, RR 1.50 CI 1.22 to 1.84, number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) not significant) and weight gain (drug 10%, placebo 6%, 10 RCTs, n=321, RR 2.07 CI 1.31 to 3.25, NNTH 20 CI 14 to 33). The results of the primary outcome were robust in a number of subgroup, meta-regression and sensitivity analyses, the main exception being that the drug-placebo difference in longer trials was smaller than in shorter trials.</p>
Conclusion	Authors' conclusions: The results clearly demonstrate the superiority of antipsychotic drugs compared to placebo in preventing relapse. This effect must be weighed against the side effects of antipsychotic drugs. Future studies should focus on outcomes of social participation and clarify the long-term morbidity and mortality associated with these drugs.

