

**RAPPORT**

2021

SYSTEMATISK OVERSIKT

Effekten av  
antipsykotika ved  
førstegangpsykose

**Utgitt av** Folkehelseinstituttet  
Område for helsetjenester

**Tittel** Effekten av antipsykotika ved førstegangpsykose: en systematisk oversikt

**English title** The effect of antipsychotics on first episode psychosis: a systematic review

**Ansvarlig** Camilla Stoltenberg, direktør

**Forfattere** Patricia Sofia Jacobsen Jardim, prosjektleder, Folkehelseinstituttet  
Tiril Cecilie Borge, forsker, Folkehelseinstituttet  
Trine Bjerke Johansen, seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet

**ISBN** 978-82-8406-251-8

**Publikasjonstype** Systematisk oversikt

**Antall sider** [39] (64 inklusiv vedlegg)

**Oppdragsgiver** Helsedirektoratet

**Emneord(MeSH)** [Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders] [Antipsychotic Agents]

**Sitering** Jardim PSJ, Borge TC, Johansen TB. Effekten av antipsykotika ved førstegangpsykose: en systematisk oversikt [The effect of antipsychotics on first episode psychosis] 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>2</b>
<b>HOVEDBUDSKAP</b>	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>5</b>
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>8</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)</b>	<b>9</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>13</b>
Beskrivelse av problemet	13
Beskrivelse av tiltaket	14
Hvorfor er det viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen?	15
Mål og problemstilling	15
<b>METODE</b>	<b>16</b>
Prosjektplan	16
Inklusjonskriterier	16
Litteratursøk	17
Utvelging av studier	18
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	18
Uthenting av data	19
Analyser	19
Vurdering av tillit til resultatene	20
Andre vurderinger	21
<b>RESULTATER</b>	<b>22</b>
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	22
Beskrivelse av ekskluderte studier	23
Beskrivelse av de inkluderte studiene	24
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	27
Effekter av tiltak	28
<b>DISKUSJON</b>	<b>31</b>
Hovedfunn	31
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?	31
Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	32

Begrensninger ved denne systematiske oversikten	33
Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	33
Overførbarhet og resultatenes betydning for praksis	33
Kunnskapshull	34
<b>KONKLUSJON</b>	<b>35</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>36</b>
<b>VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI</b>	<b>40</b>
<b>VEDLEGG 2: RELEVANTE EKSKLUDERTE STUDIER LEST I FULLTEKST</b>	<b>46</b>
<b>VEDLEGG 3: INFORMASJON OM KARTLEGGINGSVERKTØY/UTFALLSMÅL</b>	<b>56</b>
<b>VEDLEGG 4: GRADERING AV TILLIT TIL DOKUMENTASJONEN MED GRADE</b> <b>58</b>	
<b>VEDLEGG 5: RANDOMISERING SAMMENLIGNET MED MOTTATT</b> <b>BEHANDLING</b>	<b>60</b>
<b>VEDLEGG 6: FESFS DELSKÅRER</b>	<b>62</b>

# Hovedbudskap

Studier som omhandler bruk av antipsykotika, er i hovedsak utført på personer med flere tidligere psykose-episoder og ikke unge personer med førstegangpsykose. Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak hos personer med førstegangpsykose.

Vi søkte etter randomiserte studier i seks forskningsdatabaser. To forskere uavhengig av hverandre gjennomgikk referanser for inklusjon, vurderte risiko for systematiske skjevheter for inkluderte studier, hentet ut data og vurderte tillit til resultatene med GRADE tilnærmingen.

Vi inkluderte tre små randomiserte kontrollerte studier. Alle studiene sammenlignet antipsykotika med kognitiv atferdsterapi eller andre psykososiale tiltak, hvor to studier inkluderte en tredje sammenligningsgruppe med kombinasjonstiltak. De inkluderte studiene målte utfall på psykosesymptomer og sosial fungering. Ingen av studiene målte tilbakefall.

Det var små til ingen forskjeller i effektestimaterne mellom sammenligningsgruppene og vi har svært lav tillit til alle resultatene inkludert i rapporten.

Kunnskapsgrunnlaget som inngår i denne rapporten viser at det er usikkert hvorvidt effekten av antipsykotika er forskjellig fra effekten av ikke-medikamentelle tiltak gitt alene eller sammen med placebo på psykosesymptomer og sosial fungering hos personer med førstegangpsykose.

**Tittel:**

Effekten av antipsykotika ved førstegangpsykose: en systematisk oversikt

**Hvem står bak denne publikasjonen?**

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Helsedirektoratet

**Når ble litteratursøket avsluttet?**

Juni 2021

**Fagfellevurdering:**

Rigmor Berg avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet (intern)

Erik Johnsen, Klinikkoverlege, Haukeland universitetssykehus og Professor, Universitetet i Bergen (ekstern)

Solveig Klæbo Reitan, Professor, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Privat avtalespesialist i psykiatri Helse Midt-Norge, Trondheim (ekstern)

---

# Sammendrag

## Innledning

Betegnelsen psykose eller psykotisk episode er en beskrivelse av en psykisk tilstand hvor personen har vanskeligheter med å skille mellom hva som er virkelig eller ikke. Antipsykotika benyttes i dag som den fremste behandlingen av psykose, inkludert førstegangpsykose. Studier som omhandler bruk av antipsykotika, er i hovedsak utført på personer med flere tidligere psykoser og ikke personer med førstegangpsykose. Langtidsbehandling med antipsykotika for personer med førstegangpsykoser er vanlig, men både langtids- og korttidseffektene for denne gruppen er uavklarte. Personer med førstegangpsykose er ofte yngre, har ikke mottatt behandling tidligere og kan være mer utsatt for bivirkninger av medikamentell behandling. Det stilles derfor spørsmål ved om det finnes andre og bedre behandlingsmuligheter enn med antipsykotika.

## Hensikt

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak hos personer med førstegangpsykose.

## Metode

Vi har utarbeidet en systematisk oversikt ved hjelp av fremgangsmåter som beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok for oppsummert forskning og i en fagfelleurdert prosjektplan. For å identifisere relevante studier søkte en bibliotekar seks internasjonale litteraturlister, slik som MEDLINE, EMBASE og PsycINFO, i juni 2021. Vi brukte også «knowledge graph» i MAG (Microsoft Academic Graph) til å identifisere ytterligere relevante studier. Vi sjekket referanselistene til alle studier som ble lest i fulltekst, samt studier som hadde tilgrensende tematikk. Vi inkluderte randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak hos personer med førstegangpsykose. Relevante utfall var:

- Psykosesymptomer målt med overordnede kartleggingsverktøy slik som Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
- Tilbakefall målt slik studieforfatterne definerte det eller som forverring av psykisk tilstand som krevde behandling.
- Funksjonsendring i sosiale relasjoner eller arbeid/utdanning

To medarbeidere valgte uavhengig av hverandre ut relevante studier og vurderte deretter risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene. Dette ble gjort ved

bruk av sjekklisten Cochrane risk of bias tool 2.0 (RoB 2). Videre hentet to medarbeidere ut relevant data og oppsummerte resultatene i tekst og tabeller. Vi beregnet effektestimater for relevante utfall rapportert i de inkluderte studiene og utførte en meta-analyse på tvers av to studier. Vi beskrev majoriteten av resultatene fra hver enkelt studie for seg, da det ikke var mulig å sammenstille dem i metaanalyser. Vi vurderte tillit til resultatene ved hjelp av GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

## Resultater

Litteratursøket resulterte i 4283 referanser (etter dublettkontroll) pluss 802 referanser identifisert via MAG. Vi inkluderte tre RCTer i denne systematiske oversikten, én fra Australia og to fra Storbritannia. Studiene var publisert i henholdvis 2018 og 2020. Alle studiene sammenlignet antipsykotika med kognitiv atferdsterapi eller andre psykososiale tiltak, hvor to studier inkluderte en tredje sammenligningsgruppe med kombinasjonstiltak. Studiene hadde relativt få deltakere (<100) som i hovedsak var ungdom eller unge voksne. Alle deltakerne mottok «tidlige intervensjoner for psykose» enten som en del av barne- og ungdomspsykiatrien eller spesialisert psykisk helsetjeneste, intervensjonen fant derfor sted i disse settingene. Studiene målte psykosesymptomer og sosial fungering, i tillegg til andre utfall som ikke var relevant for vår problemstilling. Ingen av studiene målte tilbakefall.

Vi vurderte den samlede risikoen for systematiske skjevheter i to av studiene til å være høy og i en studie til å være uklar. Hovedårsaken til vurderingen av høy risiko var mangel på blinding av deltakere og personell, mangelfull informasjon om bytte av behandlingsgruppe, samt høyt frafall av deltakere. Det ble ikke rapportert om når i intervensjonsperioden bytter ble gjort. Det oppgis heller ikke frafallsgrunn og informasjon om hvorvidt de som har falt fra er annerledes enn de som fortsatte sin deltakelse. Én studie ble vurdert til å ha uklar risiko da protokollen ble publisert etter studiestart, vi vet derfor ikke om de rapporterte resultatene var i overenstemmelse med de planlagte resultatene. Videre er det usikkert hvorvidt bytte av tiltaksgruppe underveis var i samsvar med protokollen.

De inkluderte studiene målte utfall på psykosesymptomer og sosial fungering. Ingen av studiene målte tilbakefall. Det var små til ingen forskjeller i effektestimatene mellom sammenligningsgruppene og vi har svært lav tillit til alle resultatene inkludert i rapporten (Tabell 1).

**Tabell 1:** Antatt effekt og tillit til resultatene i de tre inkluderte studiene

Utfall	Forventete absolutte effekter (SMD eller MD, 95 % KI) AP vs. PI		Antall studier (deltakere)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Kontroll (PI)	Tiltak (AP)		
<b>Psykosesymptomer</b> (6 mnd. etter intervensjonsstart, målt med PANSS* og BPRS**)	-	Gjennomsnittskår var 0,17 standardavvik høyere (0,46 lavere til 0,8 høyere)	2 (100)	⊕○○○ SVÆRT LAV <sup>a-e</sup>
<b>Sosial fungering</b> (6 mnd. etter intervensjonsstart, målt med SOFAS***)	Gjennomsnittskår var 61,7	Gjennomsnittskår var 0,08 høyere (0,11 lavere til 0,26 høyere)	1 (70)	⊕○○○ SVÆRT LAV <sup>c,d,e</sup>

Utfall	Forventete absolutte effekter (MD, 95 % KI) AP + PI vs. PI		Antall studier (deltakere)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Kontroll (PI)	Tiltak (AP + PI)		
<b>Psykosesyntomer</b> (6 mnd. etter intervensjonsstart, målt med PANSS*)	Gjennomsnittsskår var 59,8	Gjennomsnittsskår var 2,2 høyere (7,9 lavere til 12,3 høyere)	1 (33)	⊕○○○ SVÆRT LAV <sup>a,b,d,e</sup>
Utfall	Forventete absolutte effekter (MD, 95 % KI) AP vs. CBT		Antall studier (deltakere)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Kontroll (CBT)	Tiltak (AP)		
<b>Psykosesyntomer</b> (6 mnd. etter intervensjonsstart, målt med PANSS*)	Gjennomsnittsskår var 60,5	Gjennomsnittsskår var 0,59 høyere (6,46 lavere til 7,64 høyere)	1 (44)	⊕○○○ SVÆRT LAV <sup>a,b,d,e</sup>
Utfall	Forventete absolutte effekter (MD, 95 % KI) AP + CBT vs. CBT		Antall studier (deltakere)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Kontroll (CBT)	Tiltak (AP + CBT)		
<b>Psykosesyntomer</b> (6 mnd. etter intervensjonsstart, målt med PANSS*)	Gjennomsnittsskår var 60,5	Gjennomsnittsskår var 6,73 lavere (13,12 lavere til 0,34 lavere)	1 (44)	⊕○○○ SVÆRT LAV <sup>a,b,d,e</sup>

\*PANSS: 30-210 (høyere skår tilsvare flere symptomer), \*\*BPRS: 18-126 (høyere skår tilsvare flere symptomer),

\*\*\*SOFAS: 1-100 (høyere skår tilsvare bedre funksjon)

Ordforklaringer: **AP**: Antipsykotika, **CBT**: Kognitiv atferdsterapi, **KI**: Konfidensintervall, **MD**: Gjennomsnittsforskjell, **PI**: psykososial intervensjon **SMD**: Standardisert gjennomsnittsforskjell

### Forklaringer

- Nedgradert ett nivå for metodiske skjevheter: Avvik fra planlagte intervensjoner
- Nedgradert ett nivå for metodiske skjevheter: Frafall/manglende utfallmålinger
- Nedgradert ett nivå for metodiske skjevheter: Mangel på prepublisert prosjektplan før studiestart for 1 studie
- Nedgradert ett nivå for presisjon: Brede konfidensintervall og lite studieutvalg
- Nedgradert ett nivå for indirekhet: Svært selektert populasjon

### Diskusjon

Det fins svært lite forskning som sammenligner bruk av antipsykotika med ikke-medikamentelle tiltak ved førstegangpsykose og studiene inkludert i denne systematiske oversikten svarer i liten grad på problemstillingen. Videre har vi svært lav tillit til funnene i denne rapporten, hvilket reduserer resultatenes potensiale til å påvirke beslutninger knyttet til oppdatering av de nasjonale faglige retningslinjene for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser.

Funnene i denne oversikten viser at det er behov for flere randomiserte kontrollerte studier med lav risiko for systematiske skjevheter, flere deltakere og tilfredsstillende rapportering av metode, som undersøker effekten av både antipsykotika og placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose på flere viktige utfall, slik som tilbakefall og utdannings- og arbeidsevner.

### Konklusjon

Kunnskapsgrunnlaget som inngår i denne rapporten viser at det er usikkert hvorvidt effekten av antipsykotika er forskjellig fra effekten av ikke-medikamentelle tiltak gitt alene eller sammen med placebo på psykosesyntomer og sosial fungering hos personer med førstegangpsykose.



# Key messages

Studies investigating the effect of antipsychotics have mainly been conducted on people with multiple previous psychosis episodes and not young people with first episode psychosis. The purpose of this systematic review is to investigate the effect of antipsychotic treatment compared to placebo or non-pharmacological treatments on people with first episode psychosis.

We searched for randomized controlled trials in six scientific databases. Two researchers independently screened the references, evaluated risk of bias, extracted data, and assessed the quality of the evidence using the GRADE approach.

We included three RCTs. All studies compared antipsychotics with cognitive behavioural therapy or other psychosocial interventions. The studies measured psychosis symptoms and social functioning. None of the studies measured relapse.

There were small to no differences in the effect estimates between comparison groups and we have very low confidence in the results included in this report.

Based on the evidence in this report it is uncertain whether the effect of antipsychotics is different from the effect of non-pharmacological interventions, either given alone or in combination with placebo, in relation to psychosis symptoms and social functioning in people with first episode psychosis.

**Title:**  
The effect of antipsychotics on first episode psychosis: systematic review  
-----

**Publisher:**  
The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from Norwegian Directorate of Health  
-----

**Updated:**  
Last search for studies: June 2021  
-----

**Peer review:**  
Rigmor Berg, Department director, NIPH (internal)

Erik Johnsen, Head psychiatrist, Haukeland University Hospital and Professor, University of Bergen (external)

Solveig Klæbo Reitan, Professor, Norwegian University of Science and Technology, psychiatric specialist, The Central Norway Regional Health Authority, Trondheim (external)

---

# Executive summary (English)

## Introduction

The term psychosis or psychotic episode is used to describe a mental state where it is difficult to distinguish between what is and is not real. Antipsychotics are currently used as the primary treatment for psychosis, including first episode psychosis (FEP). Studies investigating the effect of antipsychotics have mainly been performed on people with several previous psychoses and not people with FEP. Therefore, evidence is lacking on whether the treatment effect may be different for the latter group. Long-term treatment with antipsychotics for people with FEP is common, but both the long-term and short-term effects for this group are unclear. People with FEP are often younger, have not received treatment before and may be more prone to side effects from pharmacological treatment. It is unclear whether there are other and better treatment options for people with FEP than with antipsychotics.

## Objective

The objective of this systematic review was to investigate the effect of antipsychotics compared with placebo or non-pharmacological interventions in people with FEP.

## Method

We developed a systematic review using procedures as described in the Norwegian Institute of Public Health's method book for summarized research and in a peer-reviewed protocol. To identify relevant studies, a librarian searched six international literature databases, such as MEDLINE, EMBASE, and PsycINFO, in June 2021. We also conducted a search using the «knowledge graph» in MAG (Microsoft Academic Graph) to identify studies with similar contents. We checked the reference lists for all studies that were read in full text, as well as studies with adjacent themes. We included randomized controlled trials examining the effects of antipsychotics compared to placebo or non-pharmacological interventions in people with FEP. Relevant outcomes were:

- Psychosis symptoms measured with validated assessment tools such as the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) or the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
- Relapse measured as the study authors defined it or as aggravation of mental condition that required treatment.
- Functional change in social relationships or work/education

Two researchers independently selected relevant studies and evaluated risk of bias for each outcome in the included studies, using the Cochrane risk of bias tool 2.0 (RoB 2). Furthermore, two researchers independently extracted relevant data and the results were summarized in text and tables. We calculated effect estimates for relevant outcomes reported in the included studies and performed a meta-analysis across two studies. We described the majority of the results from each study separately, as it was not possible to combine them in meta-analyses. We assessed the quality of the evidence using the GRADE approach.

**Results**

The literature search identified 4283 references (after duplicate removal) plus 802 references identified via MAG. We included three RCTs in this systematic review, one from Australia and two from the UK. The studies were published in 2018 and 2020. All studies compared antipsychotics with cognitive behavioral therapy or other psychosocial interventions, where two studies included a third comparison group combining antipsychotics and the non-pharmacological intervention. The studies had relatively few participants (<100) who were mainly adolescents or young adults. All participants received "early interventions for psychosis" either as part of child and adolescent psychiatry or specialized mental health services, and the interventions took place in these settings. The studies measured psychosis symptoms and social functioning, as well as other outcomes that were not relevant for our problem. None of the studies measured relapse.

We assessed the overall risk of bias in two of the studies to be high and in one study to be unclear. The main reason for the assessment of high risk was a lack of blinding of participants and personnel, insufficient information about treatment group changes, and high attrition. It was not reported when during the intervention period group changes were made. No information on reason for study discontinuation or whether those who dropped out are different from those who continued their participation was given. A study was considered to have unclear risk when the protocol was published after study initiation, hence we do not know whether the reported results or interventions were in accordance with a pre-specified plan.

The studies measured psychotic symptoms and social functioning. None of the studies measured relapse. There were small to no differences in the effect estimates between comparison groups and we have very low confidence in the results (Table 2).

**Table 2: Anticipated effects and quality of the evidence**

Outcome	Anticipated absolute effects (SMD or MD, 95% CI) AP vs. PI		N studies (participants)	Quality of the evidence (GRADE)
	Control (PI)	Intervention (AP)		
<b>Psychotic symptoms</b> (6 months after start of intervention, measured with PANSS* and BPRS**)	-	Mean score was 0.17 standard deviations higher (0.46 lower to 0.8 higher)	2 (100)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,e</sup>
<b>Social functioning</b> (6 months after start of intervention, measured with SOFAS***)	Mean score was 61.7	Mean score was 0.08 higher (0.11 lower to 0.26 higher)	1 (70)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e</sup>

Outcome	Anticipated absolute effects (MD, 95% CI) AP + PI vs. PI		N studies (partici- pants)	Quality of the evidence (GRADE)
	Control (PI)	Intervention (AP + PI)		
<b>Psychotic symptoms</b> (6 months after start of interven- tion, measured with PANSS*)	Mean score was 59.8	Mean score was 2.2 higher (7.9 lower to 12.3 higher)	1 (33)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,d,e</sup>
Outcome	Anticipated absolute effects (MD, 95% CI) AP vs. CBT		N studies (partici- pants)	Quality of the evidence (GRADE)
	Control (CBT)	Intervention (AP)		
<b>Psychotic symptoms</b> (6 months after start of interven- tion, measured with PANSS*)	Mean score was 60.5	Mean score was 0.59 higher (6.46 lower to 7.64 higher)	1 (44)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,d,e</sup>
Outcome	Anticipated absolute effects (MD, 95% CI) AP + CBT vs. CBT		N studies (partici- pants)	Quality of the evidence (GRADE)
	Control (CBT)	Intervention (AP + CBT)		
<b>Psychotic symptoms</b> (6 months after start of interven- tion, measured with PANSS*)	Mean score was 60.5	Mean score was 6.73 lower (13.12 lower to 0.34 lower)	1 (44)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,d,e</sup>

\*PANSS: 30-210 (Higher score equals more symptoms), \*\*BPRS: 18-126 (Higher score equals more symptoms),

\*\*\*SOFAS: 1-100 (Higher score equals better functioning)

**Abbreviations:** AP: Antipsychotics, CBT: Cognitive behavioural therapy, CI: Confidence interval, MD: Mean difference, SMD: Standardized mean difference

### Explanations

- a. Downgraded one level due to risk of bias: Deviations from planned interventions
- b. Downgraded one level due to risk of bias: Attrition/lack of outcome measurements
- c. Downgraded one level due to risk of bias: Lack of pre-published project plan ahead of study initiation for one study
- d. Downgraded one level due to precision: Wide confidence intervals and small study sample
- e. Downgraded one level due to indirectness: The study population differ from the target population

### Discussion

The evidence comparing the use of antipsychotic medication with placebo or non-pharmacological treatments in people with FEP is very scarce. Due to very low quality of the evidence for all outcomes, the findings' potential to inform decision making processes is greatly limited.

The findings from this systematic review highlight that there is a need for well-designed and larger randomized controlled trails of high methodological quality that investigate the effect of antipsychotic treatment compared to placebo or non-pharmacological treatments in people with FEP.

### Conclusion

Based on the evidence in this report it is uncertain whether the effect of antipsychotics is different from the effect of non-pharmacological interventions, either given alone or in combination with placebo, in relation to psychosis symptoms and social functioning in people with first episode psychosis.

---

# Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i mai 2021 i oppdrag av Helsedirektoratet å utføre en systematisk kunnskapsoppsummering over forskning om effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose. Formålet med denne kunnskapsoppsummeringen er at den skal inngå i kunnskapsgrunnet for revideringen av legemiddelkapitlet i den nasjonale faglige retningslinjen for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser.

Område for helsetjenester, FHI, følger en felles framgangsmåte i arbeidet med kunnskapsoppsummeringer, dokumentert i håndboka «Slik oppsummerer vi forskning». Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metode, resultater og i diskusjon av funnene.

## Finansiering

Folkehelseinstituttet finansierte oppsummeringen. Helsedirektoratet tydeliggjorde problemstillingen og inklusjonskriteriene, men hadde ingen rolle i utarbeidelsen av oppsummeringen.

## Bidragstere

Prosjektleder: Patricia Sofia Jacobsen Jardim

Interne prosjektmedarbeidere ved FHI: Tiril Cecilie Borge og Trine Bjerke Johansen

En stor takk til vår kollega Gyri Hval som utførte litteratursøket. Takk til eksterne fagfeller Erik Johnsen, Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen, og Solveig Klæbo Reitan, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og intern fagfelle Rigmor Berg som har gjennomgått og gitt innspill til kunnskapsoppsummeringen. En stor takk også til kollega Ashley Elizabeth Muller for bistand med søk i Microsoft Academic Graph og statistisk analyse.

## Oppgitte interessekonflikter

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

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen  
*fagdirektør*

Hege Kornør  
*avdelingsdirektør*

Patricia S. J. Jardim  
*Prosjektleder*

---

# Innledning

---

## Beskrivelse av problemet

---

Betegnelsen psykose eller psykotisk episode er en beskrivelse av en psykisk tilstand hvor personen har vanskeligheter med å skille mellom hva som er virkelig eller ikke. (1). Antipsykotika benyttes i dag som den fremste behandlingen av psykose, inkludert førstegangpsykose (2). Førstegangpsykose er ikke et entydig definert begrep, og overlapper til dels med begreper som bl.a. førsteepisode schizofreni og «early-onset psychosis». I denne rapporten vil vi bruke oppdragsgivers definisjon på førstegangpsykose, som er personer som har sin første psykose og som ikke tidligere har blitt behandlet med antipsykotika. Førstegangpsykose inntreffer oftest i slutten av tenårene eller tidlig voksenalder (1).

Schizofreni er den vanligste psykoselidelsen. Schizofreni er en alvorlig og ofte kronisk psykisk lidelse som rammer rundt 1 % av befolkningen globalt, med ca. 600-800 nye tilfeller årlig diagnostisert i Norge (3;4). Karakteristiske symptomer er hallusinasjoner, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser (5). Rundt 75 % av alle som får en schizofreni-diagnose vil oppleve tilbakefall, og ca. 20 % vil oppleve langvarig funksjonsnedsettelse, redusert livskvalitet og kroniske psykosesyntomer (4), samt høy grad av arbeidsledighet og lavere forventet levealder enn den generelle befolkningen (4;6).

### Hvorfor det er viktig å forske på dette

Hvordan førstegangpsykose blir håndtert har tradisjonelt blitt sett på som avgjørende for den langsiktige prognosen av schizofreni (5;7). Forskning tyder på at desto tidligere behandling for personer med psykose blir iverksatt, jo bedre behandlingsutfall kan forventes (8). Evidens fra observasjonelle studier indikerer at det er en sammenheng mellom lengre periode med ubehandlet psykose (varigheten av ubehandlet psykose, VUP)) og dårligere utfall både på kort sikt (9) og lang sikt (10). Kortere VUP har også blitt assosiert med bedre respons av behandling med antipsykotika (11). Videre så er studier som omhandler bruk av antipsykotika i hovedsak utført på personer med flere tidligere psykoser og ikke personer med førstegangpsykose. Derfor er det ikke tilstrekkelig undersøkt om behandlingseffekten kan være noe annerledes for sistnevnte gruppe (12).

---

## Beskrivelse av tiltaket

---

Den nasjonale faglige retningslinjen for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser anbefaler at «pasienter diagnostisert med en psykoselidelse bør tilbys å prøve ut et adekvat gjennomført behandlingsforsøk med et antipsykotisk legemiddel» (13). Slike legemidler kan redusere positive symptomer (hallusinasjoner, vrangforestillinger, tankeforstyrrelser) samt være stemningsstabiliserende (14). Typiske bivirkninger av antipsykotika er vektøkning, forstyrrelser i bevegelsesmønsteret, munntørrhet, akatisi (legemiddelutløst uro), seksuell dysfunksjon og parkinsonisme (15;16). Det finnes mange ulike typer antipsykotika, og en skiller mellom førstegenerasjons- (typiske) og andregenerasjonsantipsykotika (atypiske). Andregenerasjonsantipsykotika benyttes ofte som førstevalg i psykosebehandling i dag da disse på gruppenivå har lavere forekomst av bivirkninger fra bevegelsessystemet/ parkinsonisme sammenlignet med førstegenerasjonsantipsykotika (17).

Langtidsbehandling med antipsykotika for personer med førstegangpsykoser er vanlig, men både langtids- og korttidseffektene for denne gruppen er uavklarte (18). Personer med førstegangpsykose er ofte yngre, har ikke mottatt behandling tidligere og kan være mer utsatt for bivirkninger av medikamentell behandling (19). Det stilles derfor spørsmål om det finnes andre og bedre behandlingsmuligheter enn med antipsykotika.

### Eksisterende kunnskapsgrunnlag

I 2011 publiserte Bola og kollegaer en systematisk oversikt som undersøkte virkningen av antipsykotika sammenlignet med psykososiale tiltak, miljøterapi eller placebo for personer med første- eller andregangpsykose (18). Oversikten identifiserte fem små, eldre (år 1964-1995) randomiserte kontrollerte studier (RCTer). Funnene tydet på at personer med første- eller andregangpsykose behandlet med førstegenerasjonsantipsykotika i mindre grad avbrøt deltakelse i studien tidlig, men hadde større sannsynlighet for å oppleve bivirkninger. Grunnet et svakt datagrunnlag kunne ikke oversikten trekke noen konklusjoner om effekten av antipsykotika (18). Et svakt datagrunnlag var også fremtredende i Cooper 2020 (20), en systematisk oversikt om effekten av psykososiale tiltak for personer med schizofreni eller psykose som ikke mottar antipsykotika eller som mottar en svært lav dose antipsykotika. Oversikten identifiserte 17, i hovedsak eldre studier, hvorav åtte var RCTer. Funnene var lite konsistente og tyder på at det for majoriteten av de psykososiale tiltakene var ingen forskjell i effekt, men det var en liten forskjell i effekt i favør av kognitiv atferdsterapi (CBT). Funnene må tolkes med forsiktighet da det var få deltakere og studiene hadde høy risiko for systematiske skjevheter.

I nyere tid har det blitt gjort svært lite primærforskning på effekten av antipsykotika på personer med førstegangpsykose, da det har blitt ansett som uetisk å ikke gi pasientene virksom behandling (antipsykotika) (21). En randomisert studie av Francey og kollegaer (19) har derimot vist at det er mulig å forske på denne problemstillingen innenfor etisk akseptable rammer.

---

## **Hvorfor er det viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen?**

---

Selv om det fins flere tilgrensende oversikter, slik som Bola 2011 (18) og Cooper 2020 (20), kjenner vi ikke til eksisterende oppsummert forskning som kan svare på oppdragsgivers problemstilling i sin helhet. Helsedirektoratet skal i 2021 revidere legemiddelkapitlet i den nasjonale faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser (17). Det er derfor et behov for å utarbeide et kunnskapsgrunnlag som denne revideringen kan basere seg på.

---

## **Mål og problemstilling**

---

Hensikten med denne systematiske kunnskapsoppsummeringen er å undersøke effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose.



---

# Metode

Vi utførte en systematisk oversikt over studier som har undersøkt effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose. Den systematiske oversikten er utarbeidet i overensstemmelse med FHIs [metodehåndbok for kunnskapsoppsummeringer](#). En systematisk oversikt identifiserer, vurderer og oppsummerer den beste, tilgjengelige forskningsbaserte kunnskapen på et spesifikt tema (22). Arbeidet ble utført på en systematisk, eksplisitt og transparent måte, slik beskrevet i dette metodekapittelet.

---

## Prosjektplan

---

Prosjektplanen ble godkjent av oppdragsgiver og områdets fagdirektør før vi utførte oppsummeringen. Prosjektplanen for denne kunnskapsoppsummeringen er tilgjengelig på [FHIs nettsider](#).

Et avvik fra prosjektplanen var at vi besluttet å utføre et søk i Microsoft Academic Graph (MAG) for å finne ytterligere relevante studier.

---

## Inklusjonskriterier

---

Vi hadde følgende inklusjonskriterier:

<b>Studiedesign (i prioritert rekkefølge)</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Systematiske oversikter (SR)</li><li>2. Randomiserte kontrollerte studier</li></ol>
<b>Populasjon</b>	Personer med førstegangpsykose over 16 år med følgende diagnosekoder F20 og F22-F29 i ICD-10, samt kodene 295.40 Schizophreniform, 295.70 Schizoaffektive, 295.90 Schizophrenia, 297.1 Delusional disorder, og 298.9 Unspecified SZ i DSM-5  Det var ingen begrensninger med hensyn til andre psykiatriske, rusrelaterte eller somatiske tilleggsdiagnoser
<b>Intervensjon</b>	Antipsykotika: alle legemidler med virkestoffene i ACT-gruppen N05A som har markedsføringstillatelse i Norge, ekskludert litium
<b>Sammenligning</b>	Placebo eller ikke-medikamentelle tiltak  Eksempler på ikke-medikamentelle tiltak: kognitiv atferdsterapi,

	psykoterapi, miljøterapi, fysisk aktivitet, arbeidsterapi, kunstterapi, musikkterapi og «Individual Placement and Support» (IPS)
<b>Utfall</b>	<p>Primærutfall: psykosesymptomer målt med overordnede kartleggingsverktøy slik som Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)</p> <p>Sekundærutfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tilbakefall målt slik studieforfatterne definerte det eller forverring av psykisk tilstand som krevde behandling</li> <li>• funksjonsendring i sosiale relasjoner eller arbeid/utdanning</li> </ul>
<b>Publikasjonsår</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Systematiske oversikter: publisert fra 2016</li> <li>2. RCTer: ingen begrensinger i årstall</li> </ol>
<b>Land/Kontekst</b>	Vest-Europa, Nord-Amerika, Australia og New Zealand (land med lignende legemiddelutvalg som Norge)
<b>Språk</b>	Alle språk ble inkludert så lenge det eksisterte sammendrag på engelsk eller et annet språk som ble behersket av prosjektgruppen eller deres kollegaer (norsk, svensk, dansk, tysk, fransk, spansk, portugisisk, italiensk)
<b>Annet</b>	Hvis studien bestod av blandet populasjon (f.eks. inkluderte diagnoser som ikke var omfattet av diagnosekodene som definerer populasjonen) inkluderte vi studien hvis minst halvparten av studiedeltakerne møtte inklusjonskriteriene eller resultatene ble rapportert separat. Studier som hadde en blandet intervensjon dvs. ikke kun antipsykotika som ble gitt, ble også inkludert

### Ekklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Studier med deltakere med rusinduserte eller affektive psykoser
- Studier som ikke undersøkte effekt
- Studier som primært brukte andre medikamenter enn antipsykotika, f.eks. benzodiazepiner, i behandlingen av psykoselidelser
- Studier med utfall bestående av kun enkeltsymptomer som ikke ble målt med et overordnet kartleggingsverktøy

---

### Litteratursøk

---

#### Søk i databaser

Bibliotekar Gyri Hval utarbeidet en søkestrategi i samarbeid med prosjektgruppen og med innspill fra fageksperter. Bibliotekar Elisabeth Hafstad fagfellevurderte søkestrategien. Søket ble avsluttet i juni 2021 og inkluderte søk i følgende databaser:

- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)
- PsycINFO (Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Epistemonikos

Søket ble gjennomført av bibliotekar Gyri Hval og utført med en kombinasjon av emneord (for eksempel Mesh i MEDLINE) og tekstord (se vedlegg 1). Referansene identifisert gjennom litteratursøket ble importert til EndNote (23) og duplikater ble fjernet.

### **Søk i andre kilder**

Vi sjekket referanselistene til alle studier som ble lest i fulltekst samt studier som hadde tilgrensende tematikk, dette inkluderte også å sjekke primærstudiene i oversikter som omhandlet førstegangpsykose og antipsykotika. I tillegg identifiserte og leste vi studier fra spesifikke forfattere som var sentrale innen fagfeltet. For å finne ytterligere relevante studier brukte vi «knowledge graph» i MAG (Microsoft Academic Graph) (24).

---

### **Utvelging av studier**

---

To prosjektmedarbeidere (PSJJ, TBJ eller TCB) gjorde uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Studiene som vi var enige om var relevante bestilte vi i fulltekst. To prosjektmedarbeidere gjorde deretter uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skulle inkluderes. Uenighet om vurderingene av tittel/sammendrag og fulltekster løste vi ved diskusjon eller ved å trekke inn en tredje prosjektmedarbeider. Vi benyttet det elektroniske verktøyet EPPI-Reviewer (25) i utvelgelsesprosessen. I EPPI-Reviewer benyttet vi funksjonene «priority screening» og «classifiers» for å raskere identifisere relevante studier og automatisere screeningprosessen slik vi har gjort i tidligere systematiske oversikter (26) og metode vurderinger (27). «Priority screening» bruker maskinlæring til raskt å finne frem studier med høy sannsynlighet til å møte inklusjonskriteriene. «Priority screening» innebærer ingen automatiserte avgjørelser, men lager en liste av studier basert på sannsynlig relevans, slik at forskere kan starte med å vurdere de mest sannsynlige relevante publikasjonene. Vi benyttet eksisterende «classifiers» i EPPI-Reviewer for å raskt identifisere prioriterte studiedesign. Studier som maskinen ikke klassifiserte som et av de to ønskede studiedesignene og studier som maskinen anså å ha mindre enn 30 % sannsynlighet for å møte inklusjonskriteriene, ble lest av kun én forsker. Studier med mindre en 10 % sannsynlighet for å møte inklusjonskriteriene våre ble ekskludert.

---

### **Vurdering av risiko for systematiske skjevheter**

---

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte RCTene ved hjelp av Cochrane risk of bias tool 2.0 (RoB 2) på utfallsnivå (28). To medarbeidere (PSJJ, TBJ eller TCB) gjorde disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

RoB 2 er Cochranes anbefalte verktøy for å vurdere risiko for systematiske skjevheter i RCTer. Verktøyet vurderer fem aspekter ved en RCT i henhold til risiko for systematiske skjevheter: randomiseringsprosedyre, blinding, manglende utfallsmålinger, målemetode og resultatrapportering (28).

---

## Uthenting av data

---

Én medarbeider hentet ut data fra de inkluderte studiene og én annen (PSJJ, TBJ eller TCB) kontrollerte dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene: publikasjonsår, studiedesign, hvilket land studiene var utført i, beskrivelser av utfall, beskrivelser av tiltaket og sammenligning, samt resultater. For egenskaper ved deltakerne hentet vi ut informasjon om: antall deltakere, kjønn, alder og diagnose. For egenskaper ved tiltaket hentet vi ut: type antipsykotika, dose og hvilken setting tiltaket ble gitt i (institusjon/poliklinikk/eget hjem) og hvem som ga tiltaket. Ved uenighet om datauthenting konfererte vi med en tredje prosjektmedarbeider for å bidra til enighet. Vi piloterte datauthentingsskjemaet på én studie.

---

## Analyser

---

Vi sammenstilte resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser der det var mulig. Det vil si at studiene måtte være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenligning og utfallsmål.

### Effektestimater

Vi inkluderte ingen dikotome utfall i denne rapporten og det var derfor ikke nødvendig å beregne relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall målt med like målemetoder eller kun målt av en studie, beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference, MD) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder, som endring i psykosesymptomer målt med PANSS og BPRS, beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference, SMD) med 95 % KI. Vi beregnet også SMD for utfall som hadde delskårer med ulik skala, slik som FESFS ability og FESFS frequency. SMD tilsvarende Hedges g, som ofte tolkes på følgende måte: liten effektstørrelse=0,2, medium effektstørrelse=0,5 og stor effektstørrelse=0,8.

Ettersom vi ikke kunne forvente at populasjoner, intervensjoner og utfall var identiske i de inkluderte studiene brukte vi random effekt-modellen i metaanalysen. Random effekt-modellen tar utgangspunkt i at studiene har utvalg fra populasjoner som er ulike. Vi antar med andre ord at det ikke finnes én sann effekt, men at studiene hver for seg kan vise litt ulik effekt, og at vi finner en gjennomsnittlig effekt. Som regel gir dette noe bredere konfidensintervaller sammenlignet med fixed effekt-modellen.

For å vurdere statistisk heterogenitet beregnet vi  $I^2$  og vurderte  $\text{Chi}^2$  p-verdi, samt vurderte likheter i populasjon, intervensjon og sammenligning mellom studiene. Kun to av utfallene i studiene var egnet for å slås sammen i en metaanalyse. Vi beregnet også effektestimater for utfall som ikke var mulig å slå sammen i en metaanalyse, da studiene

rapporterte ulike utfall. Alle analyser og beregninger blir utført i programvaren Review Manager (29).

---

## Vurdering av tillit til resultatene

---

Med vurdering av tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen brukte vi GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (30) og det digitale verktøyet GRADEpro (31). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket trolig for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket muligens for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket uklart/usikkert for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi brukte studiedesign som utgangspunkt og vurderte så fem kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen: risiko for systematiske skjevheter (risk of bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direktehet (directness) og formidlingskjevhet (publication bias).

Vi vurderte tilliten til resultatene for følgende to utfall: Endring i psykosesymptomer og sosial funksjonsendring. To medarbeidere (PSJJ, TBJ eller TCB) vurderte tilliten til resultatene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene løste vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (32) og [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org).

---

## Andre vurderinger

---

Problemstillingen omhandlet effekt av antipsykotika ved førstegangpsykose sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak. Siden det ikke var en del av oppdraget og følgelig heller ikke problemstillingen, vurderte vi ikke etiske eller økonomiske konsekvenser knyttet til denne problemstillingen. Vi vurderte heller ikke aspekter som aksept, likeverd, organisatoriske følger eller andre konsekvenser.

---

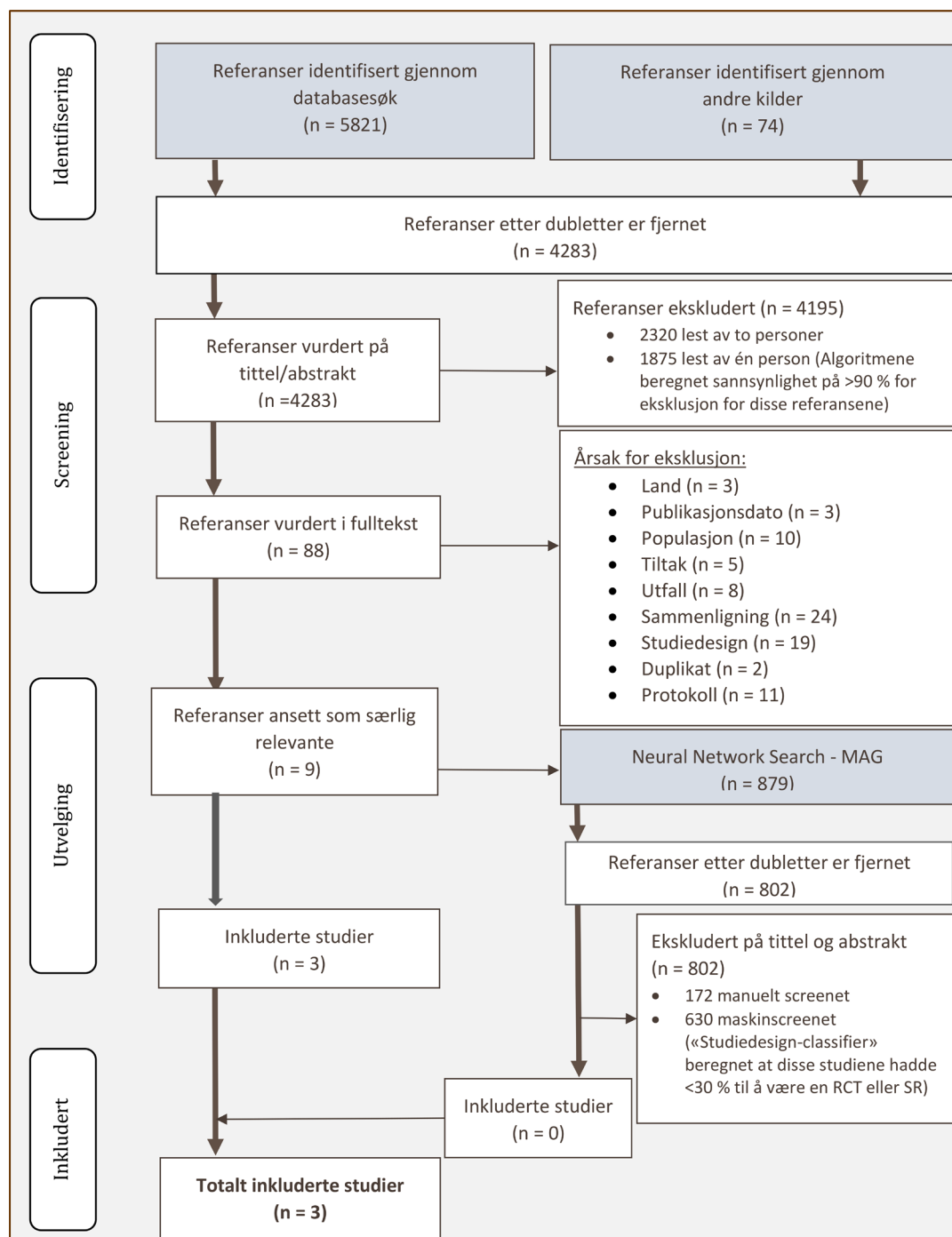
# Resultater

---

## Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

---

Vi avsluttet litteratursøket i juni 2021. Gjennom søket i de bibliografiske databasene og andre kilder identifiserte vi 4283 referanser (etter dublettkontroll) (figur 1). Av disse ekskluderte vi 4195 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi brukte maskinlæringsfunksjoner i EPPI-Reviewer i den videre screeningprosessen. 1857 referanser ble beregnet av maskinlæringsalgoritmene til å ha mindre enn 10 % sannsynlighet for å møte inklusjonskriteriene våre, disse studiene ble derfor kun lest av én prosjektmedarbeider. Totalt innhentet og vurderte vi 88 referanser i fulltekst, hvorav 85 ble ekskludert. Vi benyttet ni referanser som vi anså som svært relevante mht. våre inklusjonskriterier i «knowledge graph» i MAG, for å identifisere flere studier. Dette gav oss ytterligere 802 referanser (etter dublettkontroll), 630 av disse ble vurdert av maskinlæringsfunksjonen «study classifiers» til å ha mindre enn 30 % sannsynlighet til å være en RCT eller systematisk oversikt, disse ble derfor automatisk screenet av maskinen. 172 studier identifisert via MAG ble lest av én prosjektmedarbeider på tittel- og sammendrag-nivå, av disse ekskluderte vi alle. Etter alle referanser var gjennomgått endte vi opp med tre inkluderte studier, hvorav én studie ble funnet i andre kilder enn det opprinnelige databasesøket. Oversikt over ekskluderte studier som vi vurderte i fulltekst - med begrunnelse for eksklusjon, er oppgitt i vedlegg 2. Totalt innhentet og vurderte vi 88 referanser i fulltekst, hvorav 85 ble ekskludert. Vi ekskluderte flest studier på grunnlag av studiedesign og sammenligningsgruppe (Figur 1).



**Figur 1:** Flyttdiagram over utvelgelse av studier

## Beskrivelse av ekskluderte studier

Vi leste et stort antall studier i fulltekst med ulik grad av tilgrensning til vår problemstilling. Studier vi anså som særlig tilgrensende og som ble ekskludert var i hovedsak eldre studier som sammenlignet førstegenerasjonsantipsykotika med placebo (18;33-35), studier som sammenlignet ulike typer antipsykotika (36-39), eller gav begge sammenligningsgruppene antipsykotika i tillegg til ikke-medikamentelle tiltak (40-45). De eldre studiene ble i hovedsak ekskludert fordi studiepopulasjonen ikke møtte vår definisjon av førstegangpsykose eller at medikamentet benyttet i studien ikke hadde markedsføringstillatelse i Norge. Selv om disse studiene ikke møtte inklusjonskriteriene for



denne systematiske oversikten (se metodekapittelet) kan funnene belyse viktige aspekt ved behandling av personer med førstegangpsykose. Da det faller utenfor oppsummeringens ressursrammer og vår metode for utføring av systematiske oversikter, beskriver vi ikke resultater fra de ekskluderte studiene ytterligere.

## Beskrivelse av de inkluderte studiene

Vi inkluderte tre unike studier i denne oversikten (19;46;47). Alle studiene hadde et randomisert kontrollert studiedesign og var publisert i nyere tid. Tiltakene i alle studiene ble gitt til ungdom og unge voksne med førstegangpsykose som mottok tidlige intervensjoner for sin psykose ("Early Interventions") i Storbritannia eller Australia (Tabell 3). Studiene sammenlignet bruk av antipsykotika gitt alene (monoterapi) eller i kombinasjon med psykososiale tiltak med placebo eller psykososiale tiltak alene (Tabell 4). Studiene målte psykosesymptomer og sosial fungering, ingen av de inkluderte studiene målte tilbakefall. Se vedlegg 3 for mer utfyllende informasjon om utfallsmålene.

**Tabell 3:** Beskrivelse av de inkluderte studiene (N=3)

Forfatter, år	Francey 2020 (19)	Morrison 2018 (46)	Morrison 2020 (47)
<b>Land</b>	Australia	Storbritannia	Storbritannia
<b>N</b>	90	75	61
<b>Populasjon</b>	Personer i alderen 15–25 år (gjennomsnitt 18,5 år) med førstegangpsykose. 55 % kvinner.	Personer over 16 år (gjennomsnitt 23,5 år) med førstegangpsykose. 55 % menn.	Personer i alderen 14–18 år (gjennomsnitt 16,3 år) med førstegangpsykose. Lik kjønnsfordeling.
	I hovedsak diagnoser i schizofrenispekteret <sup>[1]</sup>	Innleggelses skyldtes vanligvis førstegangpsykose <sup>[2]</sup>	Majoriteten (40) hadde uspesifisert ikke-organisk psykose (kode F29 i ICD-10) <sup>[3]</sup>
<b>Kontekst</b>	«Tidlige intervensjoner for psykose» som er en del av offentlig psykisk helsevern for ungdom	«Tidlige intervensjoner for psykose». Del av spesialisert psykisk-helsetjeneste.	«Tidlige intervensjoner for psykose» eller behandling i barne- og ungdomspsykiatrien
<b>Sykdomsvarsighet</b>	Maksimum 6 mnd. ubehandlet psykose før intervensjonsstart.	VUP gjennomsnitt (SD): <ul style="list-style-type: none"> <li>AP: 8,6 mnd. (10,2 mnd.)</li> <li>CBT: 10,2 mnd. (12 mnd.)</li> <li>Komb: 9,1 mnd. (8,2 mnd.)</li> </ul>	VUP median (IQR): <ul style="list-style-type: none"> <li>AP: 9 mnd. (3–14 mnd.)</li> <li>PI: 12 mnd. (7–18 mnd.)</li> <li>Komb: 8 mnd. (2–18 mnd.)</li> </ul>

Utfall	BPRS, SOFAS (Målinger ble gjort ved intervensjonsstart, 6, 12 og 24 mnd.)	PANSS (Målinger ble gjort ved intervensjonsstart, 6 uker, 3, 6 og 12 mnd.)	FESFS, PANSS (Målinger ble gjort ved intervensjonsstart, 3, 6 og 12 mnd.)
--------	--	---	--

[1] Ikke spesifisert psykose: 20, "andre spesifiserte former for schizofreni": 16, alvorlig depresjon med psykose: 16, rusutløst psykose:12, schizofreni: 12, paranoide lidelser: 5

[2] Majoriteten uten journalført diagnose ved rekruttering. Blant diagnostiserte var ICD-10, F29 - uspesifisert ikke-organisk psykose vanligst.

[3] 1 person hadde en ikke spesifisert psykiatrisk diagnose, for de resterende 20 var det ikke dokumentert diagnose.

Forkortelser: AP: Antipsykotikagruppen, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, CBT: Kognitiv atferdsterapi-gruppen, FESFS: First Episode Social Functioning Scale, IQR: interquartile range, Komb: Kombinasjons-gruppen, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, PI: Psykososial intervensjonsgruppe, SD: standardavvik, SOFAS: Social and Occupational Functioning Assessment Scale, VUP: varighet av ubehandlet psykose

Morrison og medarbeidere (46) gjennomførte en enkeltblindet trearmet RCT i Storbritannia bestående av 75 deltakere over 16 år. Formålet med studien var å undersøke effekten av antipsykotika eller en kombinasjon av antipsykotika og kognitiv atferdsterapi (CBT) med kognitiv atferdsterapi alene for personer med førstegangpsykose. Deltakere som mottok antipsykotika, fikk dette av sin respektive psykiater som fritt kunne bytte medikament og justere dose. Deltakerne ble underveis oppfordret til å fortsette med antipsykotika i minimum 12 uker og helst i minst 26 uker. 32 % av deltakerne byttet type antipsykotika minst én gang. Deltakerne kunne også få foreskrevet andre medikamenter enn antipsykotika slik som antidepressiva, angstdempende midler eller sove-medisiner. 34 av 37 deltakere (92 %) som startet opp behandling med antipsykotika fortsatte behandlingen i minst seks uker eller mer (median varighet var 44,5 uker interkvartil område 6–51, spredning 2–52), mens 78 % av deltakerne fortsatt tok antipsykotika ved intervensjonens slutt. Deltakerne i monoterapigruppene ble gitt mulighet til å bytte til antipsykotika pluss CBT gruppen ved forverring av tilstanden, enten grunnet ufrivillig sykehusinnleggelse eller ved 25 % forverring i tilstand i uke 6, eller ved 12,5 % forverring i tilstand i uke 12, målt med PANSS. Flere av deltakerne mottok en annen behandlingsintervensjon enn den de ble randomisert til. Antall personer som byttet behandlingsintervensjon er beskrevet i vedlegg 5. Deltakere som ble gitt CBT ble tilbudt 26 terapitimer basert på individualtilpasset og løsningsfokuset kognitiv terapi i løpet av seks måneder. I tillegg ble deltakerne tilbudt fire tilleggstimmer (booster timer) i de påfølgende seks måneder. Terapitimer ble vanligvis tilbudt ukentlig og gitt av kvalifiserte psykologer. Deltakerne i CBT gruppen og i kombinert gruppe mottok i gjennomsnitt 14,4 timer (standardavvik 9,12, spredning 0–26) i løpet av seks måneder.

Morrison og medarbeidere (47) gjennomførte en enkeltblindet, trearmet RCT i Storbritannia med 61 ungdommer i 14-18 års alderen med førstegangpsykose. Formålet med studien var å undersøke gjennomførbarheten av en randomisert kontrollert studie som sammenlignet effekten av behandling med antipsykotika, psykososial intervensjon og antipsykotika pluss psykososial intervensjon i denne pasientgruppen. Psykososial intervensjon bestod av ukentlig kognitiv atferdsterapi (CBT) og valgfri familieintervensjon (månedlig). Deltakerne ble tilbudt opp til 26 timer med CBT og 6 timer familiein-

tervensjon av en terapeut. Behandlingen varte i 6 måneder, med mulighet for 4 “booster sessions” etter endt intervensjon. Deltakernes respektive psykiatere bestemte type og dose antipsykotika. Deltakerne kunne motta annen behandling parallelt med den intervensjonen de ble allokert til gjennom hele intervensjonsperioden, inkludert antipsykotika i den psykososiale intervensjonsgruppen og CBT eller familieintervensjon i antipsykotika-gruppen. Videre fikk alle deltakere som mottok monoterapi og som hadde en økning i PANSS-skår på 12,5 % eller mer etter intervensjonstart tilbud om kombinasjonsbehandling. Dette gjaldt også deltakere med umiddelbar selvmordsrisiko og de som ble tvangsinnlagt. Antall personer som byttet behandlingsintervensjon er beskrevet i vedlegg 5.

Francey og medarbeidere (19) gjennomførte en randomisert, trippelblindet ikke-underlegenhetsstudie i Australia med 90 deltakere i alderen 15-25 år. Formålet med studien var å undersøke om et intensivt psykososialt tiltak kan være like effektivt sammenlignet med antipsykotika eller gitt i kombinasjon med intensivt psykososialt tiltak for personer med førstegangpsykose. For en klinisk signifikant effekt mellom gruppene måtte forskjellen i SOFAS-skår være på 10,5 poeng eller mer. Av sikkerhetshensyn ble deltakerne ekskludert fra studieforløpet ved økt risiko for å skade seg selv eller andre, forverring i positive symptomer, redusert funksjonsnivå, etterspurte antipsykotika eller ikke hadde tilstrekkelig bedring etter 3 måneder. I tillegg måtte deltakerne ha samtykkekompetanse, ubehandlet psykosevarighet på under 6 måneder samt stabile boforhold. Ved bytte av intervensjonsmedisin eller studiefravall mottok deltakerne olanzapin-ekvivalenter, dette var også gjeldene for deltakere i placebogruppen. Kumulativ antipsykotikadose i olanzapin-ekvivalenter ved 6 måneder for begge grupper er beskrevet i vedlegg 5.

Deltakerne i begge grupper hadde regelmessige møter med behandlende psykiater (the treating psychiatric registrar and consultant psychiatrist), ukentlige møter med saksbehandler og intensiv psykososial behandling (cognitive-behavioral case management) gitt av kliniske psykologer. Behandlingen besto av ukentlig kognitiv atferdsterapi (CBT), samarbeid med familie, hjemmebesøk, forebygging av tilbakefall, bruk av mestingsstrategier, samt 24-timers kriserespons hvis nødvendig i 6 måneder. Deltakere i begge gruppene fullførte i gjennomsnitt 14 økter med intensiv psykososial behandling. I tiltaksgruppen mottok deltakerne i tillegg en lav dose av risperidon eller paliperidon og sammenligningsgruppen mottok placebo tabletter. Deltakerne kunne også få foreskrevet andre medikamenter enn antipsykotika slik som benzodiazepiner og antidepressiva. For mer informasjon om andelen som mottok medikamentell tilleggsbehandling i løpet av intervensjonsperioden, se vedlegg 5.

**Tabell 4: Oversikt over intervensjon og sammenligning i de inkluderte studiene (N=3)**

Forfatter år	Francey 2020 (19)	Morrison 2018 (46)	Morrison 2020 (47)
<b>Interven- sjon (N)</b>	Antipsykotika + intensiv psykososial intervensjon (44)	Antipsykotika (24), antipsykotika + CBT (25)	Antipsykotika (22), antipsykotika + psykososial intervensjon (21)
<b>Sammenlig- ning (N)</b>	Placebo+ intensiv psykososial intervensjon (46)	CBT (26)	Psykososial intervensjon (18)
<b>Antipsyko- tika (virke- stoff, N, dose)</b>	<sup>1</sup> risperidon 1 mg <sup>***</sup> (0,5–4 mg <sup>†</sup> ) eller paliperidon <sup>***</sup> 3 mg (3–9 mg <sup>†</sup> )	aripirazol (14) 10,6 mg*, olanzapin (10) 8,0 mg*, kvetiapin (10) 270 mg*, risperidon (2) 2,5 mg*, promazin (1) 50 mg*, haloperidol (1) 50 mg <sup>**</sup>	<sup>2</sup> aripirazol (21), 7,3 mg* (5–15 mg <sup>†</sup> ) risperidon (10), 2,0 mg* (1–4 mg <sup>†</sup> ) kvetiapin (9), 173,4 mg* (50–312,5 mg <sup>†</sup> ) olanzapin (2), 10 mg* amisulprid (1), 75 mg*
<b>Varighet på tiltak</b>	6 mnd.	6 mnd.	6 mnd.

<sup>1</sup> Majoriteten fikk 1 til 2 daglige doser med 1 mg risperidon eller 3 mg paliperidon.

<sup>2</sup> Antall ganger resept er utskrevet, inkluderer enten første- eller andregenerasjons antipsykotika utprøvd mellom deltakere.

\*Gjennomsnittet av den hyppigste dosen gitt per dag («mean modal dose»), peroralt medikament.

\*\*Intramuskulær injeksjon hver andre uke.

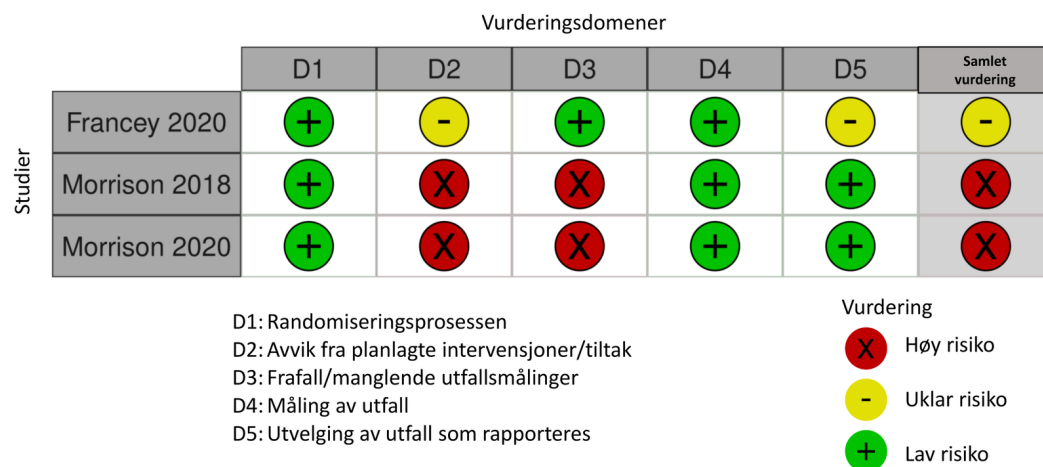
\*\*\*Standard dagsdose

† Min-maks dose

## Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Vi vurderte den samlede risikoen for systematiske skjevheter i to av studiene til å være høy og i én studie til å være uklar (Figur 2). Vurderingen av høy risiko skyldtes i hovedsak mangel på blinding av deltakere og personell, mangelfull informasjon om bytte av behandlingsgruppe, samt høyt frafall av deltakere som ikke ble tatt hensyn til i analysene (ingen sensitivetsanalyse). Det ble ikke rapportert om når i intervensjonsperioden bytter ble gjort og det er usikkert hvorvidt bytte av grupper var relatert til for eksempel sykdomsforbedring eller forverring, eller bivirkninger fra antipsykotika. Det oppgis heller ikke frafallsgrunn og informasjon om hvorvidt de som har falt fra er annerledes enn de som fortsatte sin deltakelse. Francey 2020 (19) ble vurdert til å ha

uklar risiko da protokollen ble publisert etter studiestart. Vi vet derfor ikke om de rapporterte resultatene var i overenstemmelse med de planlagte resultatene. Videre er det usikkert hvorvidt bytte av tiltaksgruppe underveis var i samsvar med protokollen.



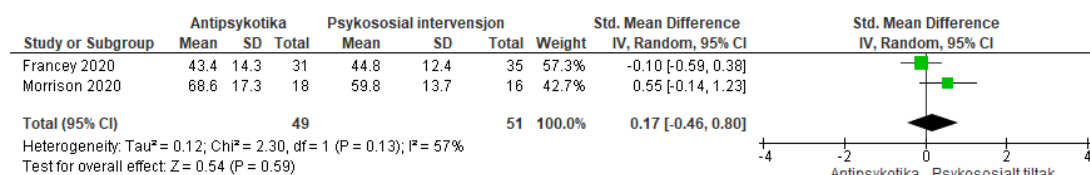
**Figur 2:** Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene (N=3) (laget med verktøyet robvis (48))

## Effekter av tiltak

Alle de tre inkluderte studiene målte psykosesyntomer og sosial fungering, men ingen av dem målte tilbakefall. For mer informasjon om de ulike kartleggingsverktøyene som ble brukt for å måle utfallene, se vedlegg 3.

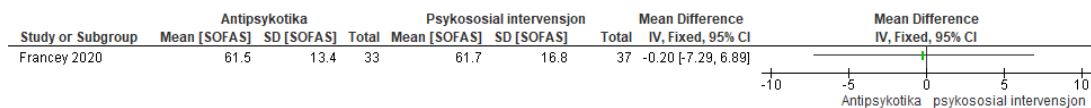
### Antipsykotika sammenlignet med psykososial intervensjon

To studier sammenlignet antipsykotika med psykososial intervensjon (19;47). Begge studiene målte psykosesyntomer og én studie målte i tillegg sosial fungering (sosiale relasjoner, deltakelse i skole/arbeid). Det overordnede effektestimatet indikerte en marginalt høyere psykosesyntomskår i antipsykotikagruppen sammenlignet med psykososial intervensjonsgruppe ved 6 måneder (SMD 0,17, 95% KI -0,46, 0,80) (Figur 3), men vi har svært lav tillit til resultatene (vedlegg 4).



**Figur 3:** Forskjell i gjennomsnittsskår for psykosesyntomer mellom intervensjonsgrupper ved 6 måneder

Francey og kollegaer (19) målte også sosial fungering (sosiale relasjoner, deltakelse i skole/arbeid). Effektestimatet indikerte ingen forskjell mellom antipsykotikagruppen og psykososial intervensjonsgruppen ved 6 måneder (MD -0,20 95 % KI -7,29, 6,89) (Figur 4), men vi har svært lav tillit til resultatene (vedlegg 4).



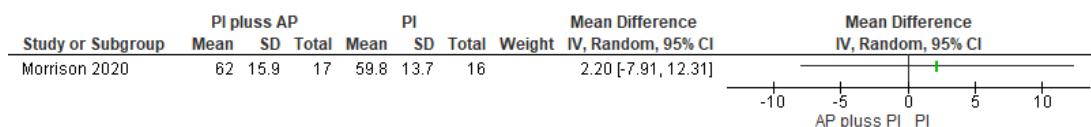
**Figur 4:** Forskjell i gjennomsnittsskår for sosial fungering mellom intervensjonsgrupper ved 6 måneder

Morrison og kollegaer (47) målte sosial fungering med kartleggingsverktøyet, FESFS hvor de måler både evner og frekvens for hvert spørsmål. Det ble kun oppgitt delskårer for dette utfallet og vi har valgt å fremstille alle delskårene i vedlegg 6.

Effektestimaterne for de ulike delskårene indikerte ingen til svært liten forskjell mellom intervensjonsgruppene ved 6 måneder. Vi har ikke vurdert vår tillit til dette utfallet ettersom det ikke ble oppgitt totalskår.

### Antipsykotika og psykososial intervensjon (kombinasjonsbehandling) sammenlignet med psykososial intervensjon (monoterapi)

En studie (47) sammenlignet kombinasjonsbehandling med psykososial intervensjon. Effektestimaterne indikerte en marginalt høyere psykosesymptomskår for personer som mottok kombinasjonsbehandling sammenlignet med psykososial intervensjon ved 6 måneder (MD 2,2 95 % KI -7,91, 12,31)(Figur 5), men vi har svært lav tillit til resultatene (vedlegg 4).

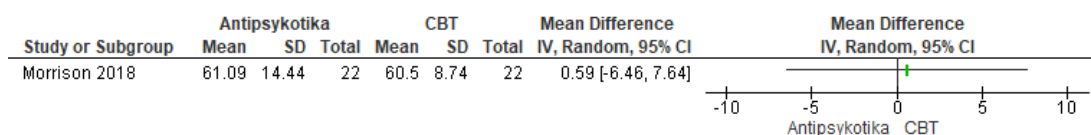


**Figur 5:** Forskjell i gjennomsnittsskår for psykosesymptomer mellom intervensjonsgrupper ved 6 måneder. AP= Antipsykotika, PI= Psykososial intervensjon

Sosial fungering ble målt med kartleggingsverktøyet FESFS, hvor de måler både evner og frekvens for hvert spørsmål. Det ble kun oppgitt delskårer for dette utfallet og vi har valgt å fremstille alle delskårene i vedlegg 6. Effektestimaterne for de ulike delskårene indikerte ingen til svært liten forskjell mellom intervensjonsgruppene ved 6 måneder. Vi har ikke vurdert vår tillit til dette utfallet ettersom det ikke ble oppgitt totalskår.

### Antipsykotika sammenlignet med CBT

En studie (46) sammenlignet lav-dose antipsykotika med CBT. Effektestimaterne indikerte en marginalt lavere psykosesymptomskår i antipsykotikagruppen sammenlignet med psykososial intervensjonsgruppe ved 6 måneder (MD 0,59 95 % KI -6,46, 7,64) (Figur 6), men vi har svært lav tillit til resultatene (vedlegg 4).

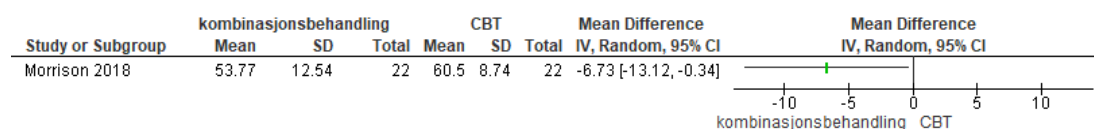


**Figur 6:** Forskjell i gjennomsnittsskår for psykosesymptomer mellom

intervensjonsgrupper ved 6 måneder

### Antipsykotika og CBT (kombinasjonsbehandling) sammenlignet med CBT (monoterapi)

Én studie (46) sammenlignet kombinasjonsbehandling med CBT alene. Effektestimatet indikerte en lavere psykosesymptomskår i kombinasjonshandlingsgruppen sammenlignet med CBT alene (MD -6,73 95 % KI -13,12, -0,34) (Figur 7), men vi har svært lav tillit til resultatene (vedlegg 4).



**Figur 7:** Forskjell i gjennomsnittsskår for psykosesymptomer mellom intervensjonsgrupper ved 6 måneder

---

# Diskusjon

---

## Hovedfunn

---

Formålet med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangssykose.

Vi inkluderte tre nyere randomiserte kontrollerte studier, én fra Australia og to fra Storbritannia. Alle studiene sammenlignet antipsykotika med kognitiv atferdsterapi eller andre psykososiale tiltak, gitt enten alene eller sammen med placebo. To av studiene inkluderte også en tredje sammenligningsgruppe bestående av kombinasjonstiltak. Studiene hadde relativt få deltakere (<100) bestående av ungdom eller unge voksne.

Vi har svært lav tillit til alle resultatene inkludert i denne rapporten. Vi nedgraderte vår tillit til resultatene hovedsakelig grunnet høy eller uklar risiko for systematiske skjevheter i studiene, lav presisjon og lav direkthet (lite representativ populasjon i henhold til en norsk klinisk setting). Det var små til ingen forskjeller i effektestimaterne, både i favør av antipsykotika og i favør av ikke-medikamentelle tiltak. Resultatene viste at det er usikkert hva slags effekt antipsykotika har sammenlignet med ikke-medikamentelle tiltak gitt alene eller sammen med placebo ved førstegangssykose på psykosesyntomer og sosial fungering 6 måneder etter intervensjonsstart.

---

## Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og anvendelig?

---

Det fins svært lite forskning som sammenligner bruk av antipsykotika med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak ved førstegangssykose og studiene inkludert i denne systematiske oversikten svarer i liten grad på problemstillingen.

Det er uklart hvorvidt dosen av antipsykotika som gis deltakerne i studiene tilsvarer dosen som gis personer med førstegangssykose en klinisk kontekst i Norge. Alle studiene oppgir gjennomsnittlige doser av antipsykotika, som i stor grad er lavere enn det som blir ansett som adekvat dose for klinisk effekt (49). Dette kan være en mulig årsak til at vi ser en så liten forskjell i effekt mellom gruppene. Videre oppgir de nasjonale faglige retningslinjene at ved adekvat legemiddelbehandling blir over halvparten av pasienter med førstegangssykose upsykotiske i løpet av tre måneder (17). I Morrison 2020 (47) rapporteres det at 16 % og 12 % av deltakerne i henholdsvis antipsykoti-



kagruppen og kombinertgruppen ble vurdert til å ha god klinisk respons ( $\geq 50\%$  forbedring i PANSS totalskår) etter tre måneder. Hvorvidt god klinisk respons tilsvarer de nasjonale retningslinjene sin definisjon som upsykotisk er uklart, men andelen deltakere som ble vurdert å ha god klinisk respons var betraktelig lavere enn det oppgitt i retningslinjene. Dette kan være en ytterligere indikasjon på at deltakerne i studiene blir gitt for lave doser antipsykotika for å oppnå adekvat effekt.

Det er noe variasjon mellom studiene med tanke på hvor lenge deltakerne gikk med ubehandlet psykose (se tabell 1) før intervensjonsstart. Dette kan ha hatt betydning for hvor mottagelige deltakerne var for behandling, særlig de som mottok ikke-medikamentelle tiltak (9-11). I Francey 2020 (19) skulle deltakerne ikke være eksponert for antipsykotika mer enn syv dager, eller brukt klorpromazin tilsvarende maks 1750 mg, i løpet av livet. I begge Morrison-studiene (46;47) kunne deltakerne ikke ha brukt antipsykotika de siste tre månedene, og vi vet dermed ikke hvorvidt deltakerne har brukt antipsykotika før dette, eller hvor mange som har gjort det forut for oppstart i studiene.

---

## Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?

---

Vi har svært lav tillit til funnene i denne rapporten, hvilket reduserer resultatenes potensielle til å påvirke beslutninger knyttet til oppdatering av de nasjonale faglige retningslinjene for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser (17).

For å øke vår tillit til resultatene burde studiene ha vært mer transparente i sin rapportering. Den mangelfulle rapporteringen av frafallsgrunn, tidspunkt og grunn for intervensjonsbytter, samt karakteristika ved deltakerne som falt fra, gjør at vi ikke kan vurdere hvordan disse aspektene påvirker resultatene. I tillegg manglet to studier blinding av studiedeltakere og personale (46;47). Vi er kjent med utfordringer knyttet til blinding av deltakere som mottar CBT eller psykososiale tiltak generelt. Det vil likevel være slik at mangel på blinding, at studiedeltakerne kjenner til hvilket tiltak de får, kan føre til skjevhet i resultatene og ha påvirket studiens konklusjon.

Alle de inkluderte studiene hadde metodiske begrensninger med hensyn til intervensjonen, som med stor sannsynlighet er gjort for å ivareta etiske aspekter ved behandlingen. I alle de inkluderte studiene ble flere av studiedeltakerne flyttet til annet behandlingstiltak enn de ble randomisert til, samt at de kunne motta annen medikamentell tilleggsbehandling. Vi antar at dette var tillatt for å i størst mulig grad reflektere normal praksis og ivareta deltakernes behov for adekvat behandling. For å bevare randomiseringsprinsippet og sikre at deltakerne var sammenlignbare på gruppenivå analyserte vi deltakerne i de gruppene de ble randomisert til, i den grad studiene oppga informasjon om dette.

Økonomiske rammer, strenge seleksjonskriterier og rekrutteringsvansker, samt et behov for tett oppfølging av alle deltakerne kan ha vært noen av grunnene til at det lave

antallet deltakere inkludert i studiene. Det lave antallet deltakere samt brede konfidensintervaller, som blant annet indikerer lav statistisk styrke, bidro til å redusere vår tillit til resultatene.

---

## Begrensninger ved denne systematiske oversikten

---

Vi utførte et grundig og systematisk søk i akademiske databaser etter relevante studier. Én av de inkluderte studiene ble ikke identifisert i litteratursøket, kun studiens protokoll, i tillegg til konferanseabstrakt. Videre eksisterer det flere ulike termer eller begrep for å beskrive førstegangspykose. Vi kan dermed ikke utelukke at vi kan ha gått glipp av relevante studier i søket eller under screening av tittel og sammendrag grunnet uklare eller mangelfulle beskrivelser av førstegangspykose.

Vi inkluderte kun studier fra et utvalg av land med lignende legemiddelutvalg som Norge (se punkt om inklusjonskriterier). Det kan ikke utelukkes at det fins relevante studier fra andre land med tilnærmet likt legemiddelutvalg som omhandler personer med førstegangspykose.

Denne oversikten kan ikke si noe om effekten av antipsykotika sammenlignet med ikke-medikamentelle tiltak utover seks måneder. Det kan tenkes at personer som opplever sin første psykose har behov for tettere oppfølging med lengre varighet ved ikke-medikamentelle tiltak for å oppnå klinisk signifikant bedring i psykosesymptomer enn det som blir gitt til deltakerne i denne oversikten.

---

## Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

---

I likhet med funnene i vår rapport viste to tilgrensende systematiske oversikter av henholdsvis Bola 2011 (18) og Cooper 2020 (20) at kunnskapsgrunnlaget som sammenligner bruk av antipsykotika med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangspykose er for begrenset eller mangelfullt til å kunne fatte sikre konklusjoner. Videre var de inkluderte studiene i disse oversiktene også preget av mangelfull rapportering, manglende blinding og ble vurdert til å ha uklar eller høy risiko for systematiske skjevheter, noe som kan ha påvirket studienes resultater.

Morrison 2021 (50) har i sin metodevurdering publisert en tilhørende studie med kvalitativt design som undersøkte både personell og deltakere sine erfaringer med og perspektiver rundt bruk av psykososiale intervensjoner sammenlignet med antipsykotika. Slike studier kan være med på å gi et klarere eller mer utdypende bilde av betydningen av slike intervensjoner.

---

## Overførbarhet og resultatenes betydning for praksis

---

Alle studiene er publisert i nyere tid og utført i land med et lignende legemiddelutvalg som i Norge. Det er likevel viktig å være oppmerksom på at det er karakteristikk ved populasjonen og settingen i de inkluderte studiene som mest sannsynligvis kan være

forskjellig fra en norsk kontekst. Det ser ut til at deltakerne i de inkluderte studiene er en svært selektert gruppe med hensyn til strenge inklusjonskriterier for alvorlighetsgrad og varighet av sykdom. I alle de inkluderte studiene ble deltakerne rekruttert fra tjenester som tilbyr tidlige intervensjoner til personer med symptomer på psykose. I to av studiene påpekes det at deltakerne aktivt søkte hjelp. Én av studiene (19) oppgir også at det i hovedsak er de med økt symptomtrykk og sykdomsbyrde eller som ikke opplever bedring som faller fra, noe som fører til at den gjenværende studiepopulasjonen blir ytterligere selektert. Dette kan indikere at deltakerne i vår oversikt har god innsikt i egen sykdomsproblematikk, at de er i et tidlig stadium av sin psykose og at de har færre eller mildere symptomer på sin psykose. Vi er med det usikre på hvor overførbare resultatene er til en klinisk kontekst der pasienter med førstegangpsykose gjerne har et høyere symptomtrykk enn det deltakerne i vår oversikt har.

Resultatene i denne oversikten er usikre og gir med det et uklart bilde av effekten av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose. Det er derfor viktig at eventuelle revideringer av retningslinjer ikke utelukkende baseres på disse begrensede og usikre funnene, men ses i sammenheng med klinisk erfaring, brukernes erfaringer, preferanser og eventuelt andre hensyn.

---

## Kunnskapshull

---

Denne systematiske oversikten viser at vi mangler forskningsbasert kunnskap om effekt av antipsykotika sammenlignet med placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose. En betydelig forskningsinnsats er derfor nødvendig for å kunne besvare problemstillingen i denne rapporten.

I de få studiene vi identifiserte indikerer funnene at deltakerne trolig var friskere og med en større sykdomsforståelse enn tilfellet er generelt for personer som gjennomgår psykose. Vi vet dermed ikke om personer med en større sykdomsbyrde vil reagere annerledes på behandlingen eller har andre behov i samme behandlingstiltak, da særlig innen ikke-medikamentelle tiltak.

Funnene i denne oversikten viser at det er behov for flere randomiserte kontrollerte studier med liten risiko for systematiske skjevheter, med flere deltakere og tilfredsstillende rapportering av metode, som undersøker effekten av både antipsykotika og placebo eller ikke-medikamentelle tiltak for personer med førstegangpsykose på flere viktige utfall, slik som tilbakefall og utdannings- og arbeidsevner. Randomiserte kontrollerte studier er best egnet for å undersøke om et tiltak har effekt, men andre typer studier kan også være nyttige for å avdekke viktige aspekter ved bruk av antipsykotika og ikke-eksperimentelle tiltak for denne gruppen. For eksempel kan kvalitative studier som undersøker brukernes erfaringer med eller opplevelse av ikke-medikamentelle tiltak belyse virksomme faktorer i behandlingen for personer med førstegangpsykose og bidra til å utvikle gode intervensjonsstudier.

---

# Konklusjon

Kunnskapsgrunnlaget som inngår i denne rapporten viser at det er usikkert hvorvidt effekten av antipsykotika er forskjellig fra effekten av ikke-medikamentelle tiltak gitt alene eller sammen med placebo på psykosesyntomer og sosial fungering hos personer med førstegangpsykose. Det var små til ingen forskjeller i effektestimaterne mellom sammenligningsgruppene og vi har svært lav tillit til alle resultatene inkludert i rapporten. Vi trenger flere gode randomiserte kontrollerte studier som undersøker behandlingsalternativer for personer med førstegangpsykose.

---

## Referanser

1. Bromley S, Choi M, Faruqui S, Czuchta D, Centre for Addiction Mental Health. First episode psychosis : An information guide Toronto Ontario: CAMH; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.camh.ca/-/media/files/guides-and-publications/first-episode-psychosis-guide-en.pdf>
2. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological Treatments for First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2005;31(3):705-22.
3. Folkehelseinstituttet. Informasjon om bipolar lidelse, schizofreni og personlighetsforstyrrelser [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/fp/psykiskhelse/psykiskelidelser/om-bipolar-lidelseschizofreni-og-personlighetsforstyrrelser/>
4. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet* 2016;388(10039):86-97.
5. Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open* 2017;7(1):e013881.
6. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology* 2014;10(1):425-48.
7. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16(3):251-65.
8. Bottlender R, Sato T, Jäger M, Wegener U, Wittmann J, Strauss A, et al. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62(1-2):37-44.
9. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(9):975-83.
10. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205(2):88-94.
11. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162(10):1785-804.
12. Byrne RE, Reeve S, Bird JC, Jones W, Shiers D, Morrison AP, et al. Clinicians' views of treatment types for first episode psychosis delivered in a randomised controlled trial (MAPS). *EclinicalMedicine* 2020;24:100421.
13. Jardim PSJ, Borge TC, Dahm KT, Müller AE, Hval G. Effekt av antipsykotika ved behandling uten pasientens samtykke sammenlignet med frivillig behandling: en systematisk oversikt. [The effect of involuntary treatment with antipsychotic medication: a systematic review]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2021. Tilgjengelig

- fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/effekt-av-antipsykotika-ved-behandling-uten-pasientens-samtykke-sammenlignet-med-frivillig-behandling-v2-rapport-2021.pdf>
14. Norsk legemiddelhåndbok. L5.2 Antipsykotika. 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L5.2/Antipsykotika>
  15. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 2018;17(3):341-56.
  16. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2015;29(4):353-62.
  17. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. Oslo: Helsedirektoratet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/psykoselidelser>
  18. Bola J, Kao D, Soydan H. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(6):Cd006374.
  19. Francey SM, O'Donoghue B, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Yuen HP, et al. Psychosocial Intervention With or Without Antipsychotic Medication for First-Episode Psychosis: A Randomized Noninferiority Clinical Trial. *Schizophrenia Bulletin Open* 2020;1(1).
  20. Cooper RE, Laxhman N, Crellin N, Moncrieff J, Priebe S. Psychosocial interventions for people with schizophrenia or psychosis on minimal or no antipsychotic medication: A systematic review. *Schizophr Res* 2020;225:15-30.
  21. Chopra S, Fornito A, Francey SM, O'Donoghue B, Cropley V, Nelson B, et al. Differentiating the effect of antipsychotic medication and illness on brain volume reductions in first-episode psychosis: A Longitudinal, Randomised, Triple-blind, Placebo-controlled MRI Study. *Neuropsychopharmacology* 2021;46(8):1494-501.
  22. Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993;703(1):125-34.
  23. The EndNote Team. EndNote. EndNote X9 utg. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
  24. Sinha A, Shen Z, Song Y, Ma H, Eide D, Hsu B-J, et al. An Overview of Microsoft Academic Service (MAS) and Applications. på Proceedings of the 24th International Conference on World Wide Web; Florence, Italy. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1145/2740908.2742839>
  25. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4.0: software for research synthesis. 2010.
  26. Hestevik CH, Müller AE, Forsetlund SL. Behandlingstiltak for personer som utøver seksuell vold i nære relasjoner: en systematisk oversikt [Treatment for perpetrators of sexual violence in close relationships: a systematic review]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/behandlingstiltak-for-personer-som-utover-seksuell-vold-i-nare-relasjoner-rapport-2021.pdf>
  27. EUnetHTA. COVID-19 treatments: Rolling collaborative reviews: European Network for Health Technology Assessment[lest 30.08]. Tilgjengelig fra: <https://www.eunetha.eu/covid-19-treatment/>
  28. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2019;366:14898.
  29. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.3 utg. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.

30. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):401-6.
31. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University: Evidence Prime Inc.; 2020.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(4):380-2.
33. Casey JF, Bennett IF, Lindley CJ, Hollister LE, Gordon MH, Springer NN. Drug therapy in schizophrenia. A controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital, and placebo. *AMA Arch Gen Psychiatry* 1960;2:210-20.
34. Cole JO, Goldberg SC, Klerman GL. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1964;10:246-61.
35. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(1):70-3.
36. Dombi ZB, Acsai K, Barabácssy Á, Sebe B, Laszlovszky I, Vass G, et al. Tolerability of cariprazine in the early stage of schizophrenia: A pooled, post-hoc analysis of 4 phase ii/iii double-blind placebo-controlled trials. *European Psychiatry* 2021;64(S1):S524-S5.
37. Edwards J, Cocks J, Burnett P, Maud D, Wong L, Yuen HP, et al. Randomized Controlled Trial of Clozapine and CBT for First-Episode Psychosis with Enduring Positive Symptoms: A Pilot Study. *Schizophr Res Treatment* 2011;2011:394896.
38. Nuechterlein KH, Ventura J, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, Turner LR, Casaus LR, et al. A randomized controlled trial of cognitive remediation and long-acting injectable risperidone after a first episode of schizophrenia: improving cognition and work/school functioning. *Psychological Medicine* 2020:1-10.
39. Wang C, Shi W, Huang C, Zhu J, Huang W, Chen G. The efficacy, acceptability, and safety of five atypical antipsychotics in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia: a randomized comparative trial. *Ann Gen Psychiatry* 2017;16:47.
40. Gaynor K, Dooley B, Lawlor E, Lawoyin R, O'Callaghan E. Group cognitive behavioural therapy as a treatment for negative symptoms in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2011;5(2):168-73.
41. Grawe RW, Falloon IR, Widen JH, Skogvoll E. Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(5):328-36.
42. Lee RSC, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Hermens DF, Porter MA, Hickie IB. Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first-episode psychiatric out-patients. *Psychological medicine* 2013;43(6):1161-73.
43. Nordentoft M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel M, Ohlenschlaeger JK, et al. OPUS project: a randomised controlled trial of integrated psychiatric treatment in first episode psychosis. *Schizophrenia research* 2003;60:297.
44. Puntis S, Minichino A, De Crescenzo F, Cipriani A, Lennox B, Harrison R. Specialised early intervention teams (extended time) for recent-onset psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):Cd013287.
45. Ventura J, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, Casaus L, Boucher M, Medalia A, et al. Cognitive remediation can improve negative symptoms and social functioning in first-episode schizophrenia: A randomized controlled trial. *Schizophrenia research* 2019;203:24-31.

46. Morrison AP, Law H, Carter L, Sellers R, Emsley R, Pyle M, et al. Antipsychotic drugs versus cognitive behavioural therapy versus a combination of both in people with psychosis: a randomised controlled pilot and feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2018;5(5):411-23.
47. Morrison AP, Pyle M, Maughan D, Johns L, Freeman D, Broome MR, et al. Antipsychotic medication versus psychological intervention versus a combination of both in adolescents with first-episode psychosis (MAPS): a multicentre, three-arm, randomised controlled pilot and feasibility study. *The Lancet Psychiatry* 2020;7(9):788-800.
48. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods* 2020;n/a(n/a).
49. Felleskatalogen. Psykose [lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sykdom/psykoser>
50. Morrison AP, Pyle M, Byrne R, Broome M, Freeman D, Johns L, et al. Psychological intervention, antipsychotic medication or a combined treatment for adolescents with a first episode of psychosis: the MAPS feasibility three-arm RCT. *Health Technol Assess* 2021;25(4):1-124.



---

# Vedlegg 1: Søkestrategi

**Importert til EndNote: 5821**

**Dubletter fjernet i EndNote: 1494**

**Importert i EPPI:**

**Dubletter fjernet i EPPI:**

**Database: Cochrane Database of Systematic Reviews (reviews, protocols), Cochrane Central Register of Controlled Trials**

**Search date: 2021-06-20**

#1 (((first NEXT episode) or early) NEXT (psychosis or psychoses)):ti 626

#2 MeSH descriptor: [Psychotic Disorders] explode all trees 3063

#3 MeSH descriptor: [Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders] explode all trees 9347

#4 (schizo\* or psychoses or psychosis or psychotic or paranoi\* or hallucinat\* or hallucinos\* or delusion\* or "40lsevie syndrome" or parasitos\* or hebephrenia):ti,ab,kw 25687

#5 #2 or #3 or #4 25687

#6 ("first onset" or "first time" or "first episode" or "early phase" or "early phases" or "early stage" or "early stages"):ti,ab,kw 22763

#7 #5 and #6 1701

#8 (early NEXT (psychoses or psychosis or psychotic)):ti,ab,kw 338

#9 #7 or #8 1869

#10 MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees 4673

#11 MeSH descriptor: [Tranquilizing Agents] explode all trees 7578

#12 MeSH descriptor: [Haloperidol] explode all trees 1407

#13 MeSH descriptor: [Perphenazine] explode all trees 199

#14 MeSH descriptor: [Prochlorperazine] explode all trees 192

#15 MeSH descriptor: [Droperidol] explode all trees 482

#16 MeSH descriptor: [Lurasidone Hydrochloride] explode all trees 112

#17 MeSH descriptor: [Chlorprothixene] explode all trees 49

#18 MeSH descriptor: [Clopenthixol] explode all trees 57

#19 MeSH descriptor: [Clozapine] explode all trees 518

#20 MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees 730

#21 MeSH descriptor: [Amisulpride] explode all trees 139

#22 MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees 1407  
 #23 MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees 601  
 #24 MeSH descriptor: [Paliperidone Palmitate] explode all trees 244  
 #25 (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or (major NEXT tranquiliz\*) or neuroleptic\* or medicat\* or medicin\* or drug or drugs or 41lsevier41d4141apy\* or psychotropic\* or psychopharma\* or haloperidol or levomepromazine or perphenazine or Prochlorperazine or Droperidol or Sertindole or Ziprasidone or Lurasidone or flupenthixole or Chlorprothixene or clopenthixol or Clozapine or Olanzapine or Quetiapine or Amisulpride or Risperidone or Aripiprazole or Paliperidone or Kariprazine or brexpiprazole):ti,ab,kw 719628  
 #26 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 719774  
 #27 #9 and #26 1214  
 #28 #1 or #27 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Dec 2021, in Cochrane Reviews 4  
 #29 (schizo\* or psychoses or psychosis or psychotic or paranoi\* or hallucinat\* or hallucinos\* or delusion\* or "41lsevie syndrome" or parasitos\* or hebephrenia) 26720  
 #30 #2 or #3 or #29 26720  
 #31 ("first onset" or "first time" or "first episode" or "early phase" or "early phases" or "early stage" or "early stages") 24522  
 #32 #30 and #31 2059  
 #33 (early NEXT (psychoses or psychosis or psychotic)) 439  
 #34 #32 or #33 2272  
 #35 (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or (major NEXT tranquiliz\*) or neuroleptic\* or medicat\* or medicin\* or drug or drugs or 41lsevier41d4141apy\* or psychotropic\* or psychopharma\* or haloperidol or levomepromazine or perphenazine or Prochlorperazine or Droperidol or Sertindole or Ziprasidone or Lurasidone or flupenthixole or Chlorprothixene or clopenthixol or Clozapine or Olanzapine or Quetiapine or Amisulpride or Risperidone or Aripiprazole or Paliperidone or Kariprazine or brexpiprazole) 857191  
 #36 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #35 857303  
 #37 #34 and #36 1645  
 #38 #1 or #37 in Cochrane Protocols, Trials 1644  
 #39 #28 or #38 1648

**Database: Ovid MEDLINEI and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and VersionsI <1946 to June 18, 2021>**

**Search date: 2021-06-20**

- 1 (((first adj episode) or early) adj (psychosis or psychoses)).ti. (2894)
- 2 (schizo\* or psychoses or psychosis or psychotic or paranoi\* or hallucinat\* or hallucinos\* or delusion\* or "41lsevie syndrome" or parasitos\* or hebephrenia).ti,ab,kf. (215021)
- 3 exp Psychotic Disorders/ (53951)

4 exp "schizophrenia spectrum and other psychotic disorders"/ (152148)  
5 or/2-4 (245625)  
6 ("first onset" or "first time" or "first episode" or "early phase" or "early phases" or  
"early stage" or "early stages").ti,ab,kf. (462293)  
7 5 and 6 (10911)  
8 (early adj (psychoses or psychosis or psychotic)).ti,ab,kf. (1420)  
9 or/7-8 (11576)  
10 exp Antipsychotic Agents/ or Tranquilizing Agents/ (135103)  
11 Haloperidol/ or Perphenazine/ or Prochlorperazine/ or Droperidol/ or Lurasidone Hy-  
drochloride/ or Chlorprothixene/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Quetiapine Fumarate/  
or Amisulpride/ or Risperidone/ or Aripiprazole/ or Paliperidone Palmitate/ (37729)  
12 (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major tranquiliz\* or neuroleptic\* or medicat\* or  
medicin\* or drug or drugs or 42lsevier42d4242apy\* or psychotropic\* or psychopharma\* or  
haloperidol or levomepromazine or perphenazine or Prochlorperazine or Droperidol or  
Sertindole or Ziprasidone or Lurasidone or flupenthixole or Chlorprothixene or clopenthixol  
or Clozapine or Olanzapine or Quetiapine or Amisulpride or Risperidone or Aripiprazole or  
Paliperidone or Kariprazine or brexpiprazole).ti,ab,kf. (2631420)  
13 or/10-12 (2686007)  
14 9 and 13 (4456)  
15 1 or 14 (6372)  
16 Technology Assessment, Biomedical/ or "Systematic Review"/ or (meta-anal\* or  
metaanal\* or meta-regression\* or overview of reviews or pubmed or medline or  
psycinfo).ti,ab. Or technology assessment\*.ti,ab. Or hta.ti,ab. Or ((systematic\* or literature)  
adj3 (overview or review\* or search\*)).ti,ab. Or meta-analysis.pt. or systematic review.kw.  
(741318)  
17 15 and 16 (496)  
18 limit 17 to yr="2016 -Current" (259)  
19 randomized controlled trial.pt. (533857)  
20 controlled clinical trial.pt. (94217)  
21 randomized.ti,ab. (567399)  
22 randomised.ti,ab. (113168)  
23 placebo.ti,ab. (224885)  
24 drug therapy.sh. (30861)  
25 randomly.ti,ab. (360620)  
26 trial.ti,ab. (647913)  
27 groups.ti,ab. (2234972)  
28 or/19-27 [42lsevier handbook + 42lsevier42d] (3307605)  
29 15 and 28 (1929)  
30 limit 29 to yr="2020 -Current" (265)  
31 18 or 30 (504)

**Database: Embase <1974 to 2021 June 18>**

**Search date: 2021-06-20**

- 1 (((first adj episode) or early) adj (psychosis or psychoses)).ti. (4855)
- 2 (schizo\* or psychoses or psychosis or psychotic or paranoi\* or hallucinat\* or hallucinos\* or delusion\* or "43lsevie syndrome" or parasitos\* or hebephrenia).ti,ab,kw. (274182)
- 3 exp psychosis/ (289079)
- 4 exp schizophrenia/ (184754)
- 5 or/2-4 (349460)
- 6 ("first onset" or "first time" or "first episode" or "early phase" or "early phases" or "early stage" or "early stages").ti,ab,kw. (597455)
- 7 5 and 6 (18551)
- 8 (early adj (psychoses or psychosis or psychotic)).ti,ab,kw. (2727)
- 9 or/7-8 (19756)
- 10 exp neuroleptic agent/ or tranquilizer/ (272337)
- 11 Haloperidol/ or Perphenazine/ or Prochlorperazine/ or Droperidol/ or Lurasidone/ or Chlorprothixene/ or Clopenthixol/ or Clozapine/ or Quetiapine/ or Amisulpride/ or Risperidone/ or Aripiprazole/ or Paliperidone/ (127666)
- 12 (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major tranquiliz\* or neuroleptic\* or medicat\* or medicin\* or drug or drugs or 43lsevier43d4343apy\* or psychotropic\* or psychopharma\* or haloperidol or levomepromazine or perphenazine or Prochlorperazine or Droperidol or Sertindole or Ziprasidone or Lurasidone or flupenthixole or Chlorprothixene or clopenthixol or Clozapine or Olanzapine or Quetiapine or Amisulpride or Risperidone or Aripiprazole or Paliperidone or Kariprazine or brexpiprazole).ti,ab,kw. (3694614)
- 13 or/10-12 (3798682)
- 14 9 and 13 (8650)
- 15 1 or 14 (11614)
- 16 Systematic Review/ or biomedical technology assessment/ or (meta-anal\* or metaanal\* or meta-regression\* or overview of reviews or pubmed or medline or psycinfo).ti,ab. Or technology assessment\*.ti,ab. Or hta\*.ti,ab. Or ((systematic\* or literature) adj3 (overview or review\* or search\*)).ti,ab. Or meta analysis/ or systematic review.kw. (957131)
- 17 15 and 16 (917)
- 18 limit 17 to yr="2016 -Current" (407)
- 19 randomized controlled trial/ (662241)
- 20 controlled clinical trial/ (464244)
- 21 randomized.ti,ab. (818214)
- 22 randomised.ti,ab. (164844)
- 23 placebo.ti,ab. (325540)
- 24 drug therapy.sh. (792963)
- 25 randomly.ti,ab. (479239)
- 26 trial.ti,ab. (935744)
- 27 groups.ti,ab. (3107939)

- 28 or/19-27 [44lsevier handbook + 44lsevier44d + fra medline] (5153392)
- 29 15 and 28 (4516)
- 30 limit 29 to yr="2020 -Current" (456)
- 31 18 or 30 (827)

**Database: APA PsycInfo <1806 to June Week 2 2021>**

**Search date: 2021-06-20**

- 1 (((first adj episode) or early) adj (psychosis or psychoses)).ti. (2613)
- 2 (schizo\* or psychoses or psychosis or psychotic or paranoi\* or hallucinat\* or hallucinos\* or delusion\* or "44lsevie syndrome" or parasitos\* or hebephrenia).ti,ab,id. (196311)
- 3 exp psychosis/ (120133)
- 4 exp Schizophrenia/ (93318)
- 5 or/2-4 (198651)
- 6 ("first onset" or "first time" or "first episode" or "early phase" or "early phases" or "early stage" or "early stages").ti,ab,id. (51771)
- 7 5 and 6 (9423)
- 8 (early adj (psychoses or psychosis or psychotic)).ti,ab,id. (1508)
- 9 or/7-8 (10132)
- 10 exp neuroleptic drugs/ or exp tranquilizing drugs/ (47168)
- 11 Haloperidol/ or Perphenazine/ or Prochlorperazine/ or Chlorprothixene/ or Clozapine/ or Quetiapine/ or Risperidone/ or Aripiprazole/ (15248)
- 12 (antipsychotic\* or anti-psychotic\* or major tranquiliz\* or neuroleptic\* or medicat\* or medicin\* or drug or drugs or 44lsevier44d4444apy\* or psychotropic\* or psychopharma\* or haloperidol or levomepromazine or perphenazine or Prochlorperazine or Droperidol or Sertindole or Ziprasidone or Lurasidone or flupenthixole or Chlorprothixene or clopenthixol or Clozapine or Olanzapine or Quetiapine or Amisulpride or Risperidone or Aripiprazole or Paliperidone or Kariprazine or brexpiprazole).ti,ab,id. (395470)
- 13 or/10-12 (401654)
- 14 9 and 13 (3633)
- 15 1 or 14 (5446)
- 16 Meta Analysis/ (5025)
- 17 Systematic Review.md. (30475)
- 18 Meta Analysis.md. (24636)
- 19 (technology assessment\* or hta\* or (review and (pubmed or medline))).ti,ab,id. (22232)
- 20 ((systematic\* or literature) adj3 (overview or review\* or search\*)).ti,ab,id. (130095)
- 21 (meta-anal\* or metaanal\* or meta-regression\* or umbrella review\* or overview of reviews or review of reviews or (evidence\* adj2 synth\*) or synthesis review\*).ti,ab,id. (43848)
- 22 or/16-21 (164980)
- 23 15 and 22 (406)

- 24 limit 23 to yr="2016 -Current" (187)
- 25 exp clinical trials/ (12873)
- 26 randomized.ti,ab,id. (81036)
- 27 randomised.ti,ab,id. (11172)
- 28 placebo.ti,ab,id. (41496)
- 29 drug therapy.sh. (140183)
- 30 randomly.ti,ab,id. (76581)
- 31 trial.ti,ab,id. (113665)
- 32 groups.ti,ab,id. (525897)
- 33 or/25-32 (806318)
- 34 15 and 33 (2463)
- 35 24 or 34 (2577)

**Database: Epistemonikos**

**Search date: 2021-06-20**

Title: "first episode psychosis" OR "first episode psychosis" OR "early psychosis" OR early psychoses"

Year: 2016-2021

Result: 28 systematic reviews

Title/abstract: ((schizo\* OR psychoses OR psychosis OR psychotic OR paranoi\* OR hallucinat\* OR hallucinos\* OR delusion\* OR "45lsevie syndrome" OR parasitos\* OR hebephrenia) AND ("first onset" OR "first time" OR "first episode" OR "early phase" OR "early phases" OR "early stage" OR "early stages" OR "first-onset" OR "first-time" OR "first-episode" OR "early-phase" OR "early-phases" OR "early-stage" OR "early-stages")) OR "early psychosis" OR "early psychoses" OR "early psychotic"

Year: 2016-2021

Result: 5 broad synthesis, 260 systematic reviews

## Vedlegg 2: Relevante ekskluderte studier lest i fulltekst

Studie	Eksklusjonsårsak
Actrn. (2007) A 46lsevier46d placebo controlled trial of intensive psychosocial treatment plus or minus anti-psychotic medication for first episode psychosis with low-risk of self-harm or aggression. The STAGES Study: staged Treatment and Acceptability Guidelines in Early Psychosis. Retrieved from: <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000608460">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000608460</a>	Protokoll
Actrn. (2017) Does Antipsychotic Dose Reduction in combination with Evidence-Based Intensive Recovery Treatment (EBIRT) Lead to Better Functional Recovery in First Episode Psychosis: a Randomised Controlled Trial. 46lsevier46 from: <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000870358">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000870358</a> , pp..	Protokoll
Addington J, Epstein I, Liu L, French P, Boydell K M and Zipursky R B. (2011) A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. <i>Schizophr Res.</i> 2011 Jan;125(1):54-61. Doi: 10.1016/j.schres.2010.10.015. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21074974.	Protokoll
Ahmad M, Alrashed M M, Al-Shehri A R and BangShang Y. (2020) Evaluation on Efficacy of Psychological and Behavioral Intercession and Its Implications on People with Schizophrenia: A Novel Approach. <i>Community Mental Health Journal</i> , 56(6), pp.1103-1109.	Feil studiedesign
Alvarez-Jimenez M, Gee D, McGorry P D, Álvarez-Jiménez M and Gleeson J F. (2009) Preventing the second episode: a randomized controlled trial of relapse prevention therapy versus specialized treatment for remitted first-episode psychosis patients. <i>European archives of psychiatry and clinical neuroscience</i> , 259, pp.S9-.	Feil studiedesign
Alvarez-Jiménez M, Martínez-García O, Pérez-Iglesias R, Ramírez M L, Vázquez-Barquero J L and Crespo-Facorro B. (2010) Prevention of anti-psychotic-induced weight gain with early behavioural intervention in	Feil utfall

first-episode psychosis: 2-year results of a randomized controlled trial. <i>Schizophrenia research</i> , 116(1), pp.16-19.	
Alvarez-Jimenez M, Parker A G and Hetrick S E, McGorry P D and Gleeson J F. (2011) Preventing the second episode: A systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 37(3), pp.619-630.	Feil publiseringsår
Anonymous. (2018) Cognitive behavioural therapy for psychosis: A health technology assessment. <i>Ontario Health Technology Assessment Series</i> , 18(5), pp.1-141.	Feil sammenligning
Arango C. (2015) Psychosocial interventions in first episode psychosis. <i>Schizophrenia bulletin.</i> , 41, pp.S300.	Feil sammenligning
Archie S. (2006) Integrated care improves one year outcomes in first episode psychosis. <i>Evidence-based mental health</i> , 9(2), pp.46.	Feil intervensjon
Bechdorf A, Müller H, Stützer H, Wagner M, Maier W, Lautenschlager M, Heinz A, de Millas W, Janssen B and Gaebel W. (2011) Rationale and intervensjonsstart characteristics of PREVENT: A second-generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. <i>Schizophrenia bulletin</i> , 37 Suppl 2, pp.S111-21.	Feil populasjon
Bechdorf A, Müller H, Stützer H, Wagner M, Maier W, Lautenschlager M, Heinz A, De Millas W, Janssen B and Gaebel W. (2012) Rationale and intervensjonsstart characteristics of prevent: a second generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first episode psychosis evaluating cognitive behaviour therapy, aripiprazole and placebo for the prevention of psychosis. <i>Schizophrenia research</i> , 136, pp.S18-.	Duplikat
Bird V, Premkumar P, Kendall T, Whittington C, Mitchell J and Kuipers E.(2010). Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: Systematic review. <i>The British Journal of Psychiatry</i> , 197(5), pp.350-356.	Feil publiseringsår
Camacho-Gomez M and Castellvi P. (2020) Effectiveness of Family Intervention for Preventing Relapse in First-Episode Psychosis Until 24 Months of Follow-up: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 46(1), pp.98-109.	Feil intervensjon
Casey JF, Bennett IF, Lindley CJ. (1960) Drug therapy in schizophrenia. A controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital, and placebo. <i>Arch Gen Psychiatry</i> , 2: 210-220.	Feil populasjon
Chen E Y H, Hui C L M, Lam M, Law C W, Chiu C P Y, Chung D W S, Tso S, Pang E P F, Chan K T and Wong Y C. (2010) A double-blind randomized placebo-controlled relapse prevention study in remitted first-episode	Feil land



psychosis patients following one year of maintenance treatment. <i>Early intervention in psychiatry</i> , 4, pp.13.	
Chen E, Lin J, Joe G M, Chung C W, Lee E and Chan S. (2013) The impacts of aerobic exercise and mind-body exercise (Yoga) on cognition in early psychosis. <i>Schizophrenia bulletin</i> , 39.	Feil studiedesign
Chien W T, Cheng H Y, McMaster T W, Yip A L K and Wong J C. L. (2019) Effectiveness of a mindfulness-based psychoeducation group programme for early-stage schizophrenia: An 18-month 48lsevier48d controlled trial. <i>Schizophrenia research</i> , 212, pp.140-149.	Feil intervensjon
Chopra S F, Francey S, O'Donoghue B, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Pan Yuen, H, Allott K and Alvarez-Jimenez M. (2019) Grey matter brain changes in medicated and unmedicated first episode psychosis: A randomised placebo-controlled trial. <i>Schizophrenia bulletin</i> , 45, pp.S172-S173.	Feil utfall
Chopra S, Fornito A, Francey S M, O'Donoghue B, Cropley V, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Tahtalian S, Yuen H P, Allott K, Alvarez-Jimenez M, Harrigan S, Sabaroedin K, Pantelis C, Wood S J and McGorry P. (2021) Differentiating the effect of antipsychotic medication and illness on brain volume reductions in first-episode psychosis: A Longitudinal, Randomised, Triple-blind, Placebo-controlled MRI Study. <i>Neuropsychopharmacology</i> , 46(8), pp.1494-1501.	Feil utfall
Chopra S, Francey S, O'Donoghue B, Sabaroedin K, Arnatkeviciute A, Cropley V, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Yuen H P, Allott K, Alvarez-Jimenez M, Harrigan S, Pantelis C, Wood S, McGorry P and Fornito A. (2021). Longitudinal changes in functional connectivity in antipsychotic-treated and antipsychotic-I patients with first episode psychosis: A Randomized, triple-blind placebo-controlled fMRI Study. <i>Biological Psychiatry</i> , 89 (9 Supplement), pp.S174.	Feil utfall
Cole J O, Goldberg S C and Klerman G L. (1964) Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. <i>Archives of General Psychiatry</i> , 10, pp.246-261.	Feil utfall
Craig T K, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M and Dunn G. (2004) The Lambeth Early Onset (LEO) team: Randomised controlled trial of the effectiveness of 48lsevier48d48 care for early psychosis. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> , 329(7474), pp.1067.	Feil sammenligning
Cuesta M J, de Jalon E G, Campos M and Peralta V. (2009) Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. <i>The British Journal of Psychiatry</i> , 194(5), pp.439-445.	Feil studiedesign
Dombi Z B, Acsai K, Barabassy A, Sebe B, Laszlovszky I, Vass G, Szatmari B, Patel M, Earley W and Nemeth G. (2020) P.573 Efficacy of cariprazine in the early stage of schizophrenia: a pooled, post-hoc analysis of 3	Feil sammenligning

phase II/III double-blind placebo-controlled trials. <i>European neuropsychopharmacology</i> , 40, pp.S325-S326.	
Drake R J, Day C J, Picucci R, Warburton J, Larkin W, Husain N, Reeder C, Wykes T and Marshall M. (2014) A naturalistic, randomized, controlled trial combining cognitive remediation with cognitive-behavioural therapy after first-episode non-affective psychosis. <i>Psychological medicine</i> , 44(9), pp.1889-1899.	Feil intervensjon
Edwards J, Cocks J, Burnett P, Maud D, Wong L, Yuen H P, Harrigan S M, Herrman-Doig T, Murphy B, Wade D, et al. (2011). Randomized controlled trial of clozapine and CBT for first-episode psychosis with enduring positive symptoms: A pilot study. <i>Schizophrenia research and treatment</i> , pp..	Feil sammenligning
Emsley R, McCreadie R, Livingston M, De Smedt G and Lemmens P. (1995) Risperidone in the Treatment of First-Episode Patients with Schizophreniform Disorder: a double-blind multicenter study. <i>8<sup>th</sup> 49<sup>th</sup> Isevier college of neuropsychopharmacology congress. Venice, 49<sup>th</sup> Isev. 30<sup>th</sup> 49<sup>th</sup> Isevier49 – 4<sup>th</sup> 49<sup>th</sup> Isevie and 1995.</i>	Feil sammenligning
Fisher E, Wood S J, Upthegrove R, Aldred S (2020). Designing a feasible exercise intervention in first-episode psychosis: Exercise quality, engagement and effect. <i>Psychiatry research</i> , 286, pp..	Feil sammenligning
Francey S, Nelson B, Jessica G, Lara B, Yuen H P, O'Donoghue B, Fornito A, Alvarez-Jimenez M, Harrigan S and McGorry P. (2018) Antipsychotic medication in first-episode psychosis: an RCT to assess the risk-benefit ratio. <i>Early intervention in psychiatry</i> , 12, pp.70-.	Feil studiedesign
Francey S. (2016) A randomized placebo controlled trial of intensive psychosocial treatment plus or minus antipsychotic medication for first episode psychosis with low-risk of self-harm or aggression. The STAGES study: staged treatment and acceptability guidelines in early psychosis. <i>Early intervention in psychiatry</i> , 10, pp.9-.	Protokoll
Galling B and Correll C. (2018) Effectiveness of coordinated specialty care for early psychosis. <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 44 (Supplement 1), pp.S108.	Feil studiedesign
Gaynor K, Dooley B, Lawlor E, Lawoyin R and O'Callaghan E. (2011). Group cognitive behavioural therapy as a treatment for negative symptoms in first-episode psychosis. <i>Early intervention in psychiatry</i> , 5(2), pp.168-173.	Feil sammenligning
Gleeson J F, Cotton S M, Alvarez-Jimenez M, Wade D, Gee D, Crisp K, Pearce T, Newman B, Spiliotacopoulos D and Castle D. (2009) A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients. <i>Journal of clinical psychiatry</i> , 70(4), pp.477-486.	Feil sammenligning
Gleeson J F, Cotton S M, Alvarez-Jimenez M, Wade D, Gee D, Crisp K, Pearce T, Spiliotacopoulos D and Newman B, McGorry P D. (2013) A	Feil sammenligning

randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. <i>Schizophrenia bulletin</i> , 39(2), pp.436-448.	
Goldsmith L P, Bentall R P, Dunn G and Lewis S W. (2015) Psychological treatments for early psychosis can be beneficial or harmful, depending on the therapeutic alliance: an instrumental variables analysis. <i>Schizophrenia bulletin</i> , 41, pp.S173-.	Feil studiedesign
Gonzalez-Ortega I, Vega P, Echeburua E and Gonzalez-Pinto A. (2020) P.856: Evidence-based psychoeducational program in first psychotic episode patients. <i>European neuropsychopharmacology</i> , 40, pp.S474-.	Feil sammenligning
Grawe R W and Widen J H. (1998) Result of two years optimal out-patient treatment of first episode schizophrenia: a controlled study. <i>Nordic journal of psychiatry and supplement</i> , 52(41), pp.76-.	Feil sammenligning
Griffiths R, Mansell W, Carey T A, Edge D, Emsley R and Tai S J. (2018) Method of levels therapy for first-episode psychosis: rationale, design and intervensjonsstart data for the feasibility 50lsevier50d controlled Next Level study. <i>Bjpsych open</i> , 4(5), pp.339-345.	Feil studiedesign
Haddad P M and Correll C U. (2018) The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. <i>Therapeutic advances in psychopharmacology</i> , 8(11), pp.303-318.	Feil populasjon
Haddock G, Lewis S, Bentall R, Dunn G, Drake R and Tarrier N. (2006) Influence of age on outcome of psychological treatments in first-episode psychosis. <i>British journal of psychiatry</i> , 188, pp.250-254.	Feil sammenligning
Isrctn. (2014) A trial of antipsychotic medication in comparison to cognitive behaviour therapy or a combination of both in adults with psychosis. 50lsevier50 from: <a href="http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06022197">http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN06022197</a>	Protokoll
Johnsen E. (2018) Effectiveness of antipsychotic treatments in schizophrenia. <i>Acta Neuropsychiatrica</i> , 30 (Supplement 1), pp.6-7.	Feil studiedesign
Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ and Davis JM. (1999) Does a four-week delay in the introduction of medication alter the course of functional psychosis? <i>J Psychopharmacol.</i> 1999;13(3):238-44. Doi: 10.1177/026988119901300305. PMID: 10512078.	Feil populasjon
Kahn R S. (2009). Effectiveness of second-generation antipsychotics in first episode schizophrenia: the eufest study. <i>World psychiatry</i> , 8(Suppl 1), pp.19-20.	Feil intervensjon
Kane J M, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D and Ramos-Lorenzi J. (1982) Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. <i>Archives of general psychiatry</i> , 39(1), pp.70-73.	Feil populasjon
Killackey E, Allott K, Cotton S, Chinnery G and Jackson H. (2014) Intervensjonsstart to 18 months: main results from a randomized controlled	Feil sammenligning

trial of individual placement and support for young people with first-episode psychosis. <i>Early intervention in psychiatry</i> , 8, pp.152-.	
Langer ÁI, Schmidt C, Vergara R, Mayol-Troncoso R, Lecaros J, Krogh E, Vergara C, Díaz M, Rivera G, Aguirre-Baez R and Gaspar PA. (2020) Examining the effect of a mindfulness based program for the improvement of cognitive function in an early stage of schizophrenia. A random controlled trial. <i>Schizophrenia research</i> , pp..	Feil land
Law H, Carter L, Sellers R, Emsley R, Byrne R, Davies L, French P, Had- dad P M, Pitt E P M, Shiers D, Yung A R and Morrison A P. (2017) A pilot randomised controlled trial comparing antipsychotic medication, to cognitive behavioural therapy to a combination of both in people with psychosis: Rationale, study design and intervensjonsstart data of the COMPARE trial. <i>Psychosis: Psychological and Social and Integrative Ap- proaches</i> , 9(3), pp.193-204.	Feil utfall
Leclerc E, Noto C, Cordeiro Q and Brietzke E. (2015) Multimodal group intervention in first-episode psychosis: a randomized clinical trial of ef- fectiveness. <i>Bipolar disorders</i> , 17, pp.119-.	Protokoll
Lee R S, Redoblado-Hodge M A, Naismith S L, Hermens D F, Porter M A and Hickie I B. (2013) Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first-episode psychiatric out-patients. <i>Psy- chological medicine</i> , 43(6), pp.1161-1173.	Feil sammenligning
Lewis S W, Goldsmith L, Bentall R P and Dunn G. (2015) Psychological treatments for early psychosis can be beneficial or harmful, depending on the therapeutic alliance: an instrumental variables analysis. <i>Euro- pean archives of psychiatry and clinical neuroscience</i> , 265(1), pp.S71-.	Feil studiedesign
Lin J J, Lee H M, Chan K W, Chang W C, Su W, Honer W G, Khong P L, Tze M, Chan C L. W and So K F.(2014). The impacts of aerobic exercise and mind-body exercise (yoga) on neuro-cognition and clinical symptoms in early psychosis a single-blind 51sevier51d controlled clinical trial. <i>Schizophrenia research</i> , 153, pp.S260.	Feil utfall
Lin J, Geng X, Su W, Chan K W, Lee E H M, Chang W C, Honer W G and Chen E Y. H. (2015) The impacts of yoga on cortical thickness, neural connectivity and cognitive function in early psychosis: preliminary re- sults from a randomized controlled clinical trial. <i>European psychiatry</i> , 30, pp.789-.	Feil populasjon
Lutgens D, Garipey G and Malla A. (2017) Psychological and psychoso- cial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic re- view and meta-analysis. <i>British Journal of Psychiatry</i> , 210(5), pp.324- 332.	Feil populasjon
Lutgens D, Iyer S, Joobor R, Brown T G, Norman R, Latimer E, Schmitz N, Abdel Baki A, Abadi S and Malla A. (2015) A five-year randomized par-	Protokoll

allel and blinded clinical trial of an extended specialized early intervention vs. regular care in the early phase of psychotic disorders: study protocol. <i>BMC psychiatry</i> , 15, pp.22.	
MacDougall A G, Price E, Vandermeer M R, Lloyd C, Bird R, Sethi R, Shanmugalingam A, Carr J, Anderson K K and Norman Ross M. (2019) Youth-focused group mindfulness-based intervention in individuals with early psychosis: A randomized pilot feasibility study. <i>Early Intervention in Psychiatry</i> , 13(4), pp.993-998.	Feil sammenligning
Matoba K, Kajiwara T, Endo Y and Makimoto K. (2016) The effectiveness of psychoeducation programs following first episode psychosis: a systematic review protocol. <i>JBIM Database Of Systematic Reviews And Implementation Reports</i> , 14(12), pp.56-63.	Protokoll
May, P and Tuma R. (1964) The effect of psychotherapy and stelazine on length of hospital stay, release rate and supplemental treatment of schizophrenic patients. <i>J. Nerv. Ment. Dis.</i> 139, 362-369.	Feil utfall
McGorry P, Francey S, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Harrigan S, Yuen P H, Fornito A, Allott K and Alvarez-Jimenez M. (2018) Can some young people recover from first-episode psychosis with integrated psychosocial treatment without antipsychotic medications? An rct to assess risks, benefits, and range of outcomes. <i>Schizophrenia bulletin</i> , 44, pp.S162-.	Feil studiedesign
Melau M, Thorup A, Bertelsen M, Jeppesen P, Krarup G and Nordentoft M. (2011) Does extended specialized intervention for patients with first episode psychosis improve outcome in the critical period? The OPUS II trial. <i>Schizophrenia bulletin [abstracts from the 13<sup>th</sup> international congress on schizophrenia research, ICOSR 52]sevier springs and CO united states. April 2-6 2011],</i> pp..	Feil studiedesign
Morrison A P, Pyle M and Byrne R, Broome M, Freeman D, Johns L, James A, Husain N, Whale R, MacLennan G, et al. (2021) Psychological intervention, antipsychotic medication or a combined treatment for adolescents with a first episode of psychosis: the MAPS feasibility three-arm RCT. <i>Health technology assessment</i> , 25(4), pp.1-124.	Feil studiedesign
Morrison A P, Law H, Carter L, Sellers R, Emsley R, Pyle M, French P, Shiers D, Yung A R, Murphy E K, Holden N, Steele A, Bowe S E, Palmieri C J, Brooks V, Byrne R, Davies L and Haddad P M. (2019) "Antipsychotic drugs versus cognitive behavioural therapy versus a combination of both in people with psychosis: A randomised controlled pilot and feasibility study": Correction. <i>The Lancet Psychiatry</i> , 6(7), pp.e16.	Feil studiedesign
Nordentoft M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel M, Ohlenschlaeger J K, Jorgensen P and Christensen T (2003). OPUS project: A 52]sevier52d controlled trial of integrated psychiatric treatment in first episode psychosis. <i>Schizophrenia research</i> , 60, pp.297.	Feil sammenligning

Nuechterlein K H, Ventura J, Subotnik K L, Gretchen-Doorly D, Turner L R, Casaus L R, Luo J, Boucher M L, Hayata J N, Bell M D, Medalia A (2020). A randomized controlled trial of cognitive remediation and long-acting injectable risperidone after a first episode of schizophrenia: improving cognition and work/school functioning. <i>Psychological Medicine</i> , pp.1-10.	Feil sammenligning
Nuechterlein K H, Ventura J, Subotnik K L, Gretchen-Doorly D, Turner L, Casaus L R, Luo J S, Medalia A and Bell M D (2013). Broad-spectrum cognitive remediation after a first episode of schizophrenia: impact on cognition and work/school functioning. <i>Schizophrenia bulletin</i> , 39, pp.S347-.	Feil studiedesign
Ochoa S, Lopez-Carrilero, Barrigon L M, Pousa E, Grasa E, Gonzalez F, Monserrat C, Gutierrez-Zotes A, Lorente E, Barajas A, Ruiz-Delgado I, Cid J, Birules I, Pelaez T, Garcia-Mieres H, Vila-Badia R and Moritz S. (2020) Effectiveness of individual metacognitive training (MCT+) in first-episode psychosis. <i>Schizophrenia Bulletin</i> , 46 (Supplement 1), pp.S44-S45.	Feil studiedesign
O'Donoghue B, Francey S M and Nelson B, Ratheesh A, Allott K, Graham J, Baldwin L, Alvarez-Jimenez M, Thompson Andrew, Fornito A, Polari Andrea, Berk Michael, Macneil Craig, Crisp Kingsley, Pantelis Christos, Yuen H P, Harrigan S and McGorry P.(2019) Staged treatment and acceptability guidelines in early psychosis study (STAGES): A randomized placebo controlled trial of intensive psychosocial treatment plus or minus antipsychotic medication for first-episode psychosis with low-risk of self-harm or aggression. Study protocol and interventions start characteristics of participants. <i>Early Intervention in Psychiatry</i> , 13(4), pp.953-960.	Protokoll
Puntis S, Minichino A, De Crescenzo F, Cipriani A, Lennox and Harrison R. (2020) Specialised early intervention teams (extended time) for recent-onset psychosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 11, pp.CD013287.	Feil sammenligning
Pyle M, Broome M R, Joyce E, MacLennan G, Norrie J, Freeman D, Fowler D, Haddad P M, Shiers D, Hollis C, et al. (2019). Study protocol for a 53levier53d controlled trial of CBT vs antipsychotics vs both in 14-18-year-olds: managing Adolescent first episode Psychosis: a feasibility study (MAPS). <i>Trials</i> , 20(1), pp..	Protokoll
Ruggeri M, Birchwood M and Preti A. (2016) Feasibility, effectiveness, predictors and moderators of outcome of a multi-element psychosocial intervention for first-episode psychosis in "Real World" community care. Results from the cluster randomized controlled GET UP PIANO trial in a catchment area of 10 million inhabitants. <i>Early intervention in psychiatry</i> , 10, pp.3-.	Duplikat

Ruggeri M, Bonetto C and Lasalvia A, Fioritti A, de Girolamo G, Santonastaso P, Pileggi F, Neri G, Ghigi D, Giubilini F, et al. (2015) Feasibility and Effectiveness of a Multi-Element Psychosocial Intervention for First-Episode Psychosis: results From the Cluster-Randomized Controlled GET UP PIANO Trial in a Catchment Area of 10 Million Inhabitants. <i>Schizophrenia bulletin</i> , 41(5), pp.1192-1203.	Feil sammenligning
Schmitt G, Dresel S, Frodl T, la Fougere C, Boerner R, Hahn K and Moller H, Meisenzahl E. (2012) Dual-isotope SPECT imaging of striatal dopamine: A comparative study between never-treated and haloperidol-treated first-episode schizophrenic patients. <i>European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience</i> , 262(3), pp.183-191.	Feil studiedesign
Schooler N. (2019) Long term effects of early intervention services for first episode psychosis: outcomes over five years from the recovery after a 1 <sup>st</sup> episode of schizophrenia-early treatment program (RAISE-ETP). <i>Neuropsychopharmacology</i> , 44, pp.2-3.	Feil studiedesign
Skalli L and Nicole L. (2011) Specialised first-episode psychosis services: A systematic review of the literature. <i>L'Encephale: Revue de psychiatrie 54lsevier biologique et therapeutique</i> , 37(Suppl 1), pp.S66-S76.	Feil publiseringsår
Sonmez N, 54lse K L, Ostefjells T, Grande M, Jensen L H, Hummelen B, Tesli M, Melle I and Rossberg J I. (2020) Cognitive behavior therapy in early psychosis with a focus on depression and low self-esteem: A randomized controlled trial. <i>Comprehensive Psychiatry</i> , 97, pp.152157.	Feil populasjon
Srihari V H, Tek C, Kucukgoncu S, Phutane V H, Breitborde N J, Pollard J, Ozkan B, Saksa J, Walsh B C and Woods S W. (2015) First-Episode Services for Psychotic Disorders in the U.S. Public Sector: a Pragmatic Randomized Controlled Trial. <i>Psychiatric services (Washington and D.C.)</i> , 66(7), pp.705-712.	Feil sammenligning
Taylor M, Cavanagh J, Hodgson R and Tiihonen J. (2012) Examining the effectiveness of antipsychotic medication in first-episode psychosis. <i>Journal of Psychopharmacology</i> , 26(5, Suppl), pp.27-32.	Feil studiedesign
Tocco M, Pikalov A A, Deng L and Goldman R S. (2019) 5.28 Lurasidone in adolescents with schizophrenia: remission and recovery during a 2 year of open-label treatment. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> , 58(10), pp.S254-.	Feil populasjon
Velden-Hegelstad W T, Langeveld J, Heitmann L, Joa I and Johannessen J O. (2014) Job prescription: A Scandinavian initiative to optimize work and study engagement or young people with first-episode psychosis. <i>Early intervention in psychiatry</i> , 8, pp.122-.	Protokoll
Ventura J, Subotnik K L, Gretchen-Doorly D, Casaus L, Boucher M, Medalia A, Bell M D, Helleman G S and Nuechterlein K H. (2019) Cog-	Feil sammenligning

nitive remediation can improve negative symptoms and social functioning in first-episode schizophrenia: a randomized controlled trial. <i>Schizophrenia research</i> , 203, pp.24-31.	
Vohs J L, Leonhardt B L, James A V, Francis M M, Breier A, Mehdiyoun N, Visco A C and Lysaker P H. (2018) Metacognitive reflection and insight therapy for early psychosis: A preliminary study of a novel integrative psychotherapy. <i>Schizophrenia Research</i> , 195, pp.428-433.	Feil sammenligning
Wang (2019). Cognitive-behavioural therapy for personal recovery of patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.	Feil populasjon
Wang C, Li Y, Zhao Z, Pan M, Feng Y, Sun F and Du B. (2003) Controlled study on long-term effect of cognitive behavior intervention on first episode schizophrenia. <i>Chinese Mental Health Journal</i> , 17(3), pp.200-202.	Feil land
Wang C, Shi W, Huang C, Zhu J, Huang W and Chen G. (2017) The efficacy, acceptability, and safety of five atypical antipsychotics in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia: a randomized comparative trial. <i>Annals of general psychiatry</i> , 16, pp.1-9.	Feil sammenligning



## Vedlegg 3: Informasjon om kartleggingsverktøy/utfallsmål

<a href="#">PANSS</a> (Positive and Negative Syndrome Scale)	<a href="#">BPRS</a> (Brief Psychiatric Rating Scale - version 4)	<a href="#">SOFAS</a> (Social and Occupational Functioning Assessment Scale)	<a href="#">FESFS</a> (First Episode Social Functioning Scale)
<b>Formål:</b> Brukes til å vurdere alvorlighet og omfang av positive og negative symptomer ved psykotiske lidelser.	<b>Formål:</b> Brukes for å kartlegge positive, negative og affektive symptomer hos personer med psykotiske tilstander.	<b>Formål:</b> Brukes til å måle sosial og yrkesrettet fungering uavhengig av symptomers alvorlighetsgrad.	<b>Formål:</b> Brukes til å måle sosial fungering hos unge personer i første stadier av psykose.
<b>Innhold:</b> PANSS et 30-spørsmål semi-strukturert intervju som vurderer psykose-symptomer på en 7-poengsskala mellom 1 (fraværende) til 7 (svært alvorlig). 7 spørsmål inkluderer positive symptomer, 7 negative symptomer og 16 spørsmål undersøker generell psykopatologi.	<b>Innhold:</b> BPRS er et 18-spørsmål semi-strukturert intervju som vurderer psykose-symptomer på en 7-poengsskala mellom 1 (fraværende) til 7 (svært alvorlig).	<b>Innhold:</b> SOFAS er en 100 poengsskala delt inn i 10-poengs intervaller fra 1-10 (vedvarende vansker med å opprettholde personlig hygiene og vansker med å unngå skade på selv eller andre uten betydelig støtte fra andre) til 91-100 (særdeles god fungering innen et spekter av aktiviteter). Vurderer fungering innen fire domener: 1. sosialt nyttige aktiviteter, 2. personlige og sosiale relasjoner, 3. egenomsorg og 4.	<b>Innhold:</b> FESFS kan enten være selv-rapportert eller observatør-vurdert og består av 34 spørsmål og 9 subskalaer (antall spørsmål varierer fra tre til seks). Vurderer sosial fungering innen følgende domener: 1. vennskap/sosiale aktiviteter, 2. selvstendige bo-ferdigheter, 3. samspill med andre, 4. intimitet, 5. familie, 6. relasjoner og sosialt samspill på jobb, 7. arbeidsevner, 8. relasjoner og sosialt samspill på skolen, 9. utdanningsevner. Hvert spørsmål vurderer evner og frekvens på en 4 punkts Likert-skala mellom henholdsvis 1 (totalt

		forstyrrende og aggressiv atferd.	uenig) til 4 (enig) og 1 (aldri) til 4 (alltid).
--	--	-----------------------------------	--

# Vedlegg 4: Gradering av tillit til dokumentasjonen med GRADE

**Populasjon:** Pasienter med førsteepisodepsykose

**Tiltak:** Antipsykotika

**Kontroll:** Psykososial intervensjon

**Setting:** Tidlig intervensjoner for psykose

Utfall	Antall studier (deltakere)	GRADE vurderingsdomener					Tillit
		Studiekvalitet	Konsistens	Direkthet	Presisjon	Andre faktorer	
<b>Psykosesymp-mer</b> (6 mnd. Etter intervensjonsstart, målt med PANSS og BPRS)	2 (100)	Veldig alvorlige begrensninger <sup>a,b,c</sup>	Ingen begrensninger	Alvorlige begrensninger <sup>e</sup>	Alvorlige begrensninger <sup>d</sup>	Ingen	⊕○○○ Svært lav
<b>Sosial funge-ring</b> (6 mnd. Etter intervensjonsstart, målt med: SOFAS)	1 (70)	Alvorlige begrensninger <sup>c</sup>	Ingen begrensninger	Alvorlige begrensninger <sup>e</sup>	Alvorlige begrensninger <sup>d</sup>	Ingen	⊕○○○ Svært lav

a. Nedgradert ett nivå for metodiske skjevheter: Avvik fra planlagte intervensjoner

b. Nedgradert ett nivå for metodiske skjevheter: Frafall/manglende utfallsmålinger

c. Nedgradert ett nivå for metodiske skjevheter: Mangel på prepublisert prosjektplan før studiestart for 1 studie

d. Nedgradert ett nivå for presisjon: Brede konfidensintervall og lite studieutvalg

e. Nedgradert ett nivå for indirekthet: Svært selektert populasjon

**Populasjon:** Pasienter med førsteepisodepsykose

**Tiltak:** Antipsykotika + Psykososial intervensjon

**Kontroll:** Psykososial intervensjon

**Setting:** Tidlig intervensjoner for psykose

Utfall	Antall studier (deltakere)	GRADE vurderingsdomener					Tillit
		Studiekvalitet	Konsistens	Direkthet	Presisjon	Andre faktorer	
<b>Psykosesymp-mer</b> (6 mnd. etter intervensjonsstart, målt med PANSS)	1 (33)	Veldig alvorlige begrensninger <sup>a</sup>	Ingen begrensninger	Alvorlige begrensninger <sup>c</sup>	Alvorlige begrensninger <sup>b</sup>	Ingen	⊕○○○ Svært lav

a. Nedgradert to nivåer for metodiske skjevheter: Avvik fra planlagte intervensjoner og frafall/manglende utfallsmålinger

b. Nedgradert ett nivå for presisjon: Brede konfidensintervall og lite studieutvalg

c. Nedgradert ett nivå for indirekthet: Svært selektert populasjon

**Populasjon:** Pasienter med førsteepisodepsykose

**Tiltak:** Antipsykotika

**Kontroll:** CBT

**Setting:** Tidlig intervensjoner for psykose

Utfall	Antall studier (deltakere)	GRADE vurderingsdomener					Tillit
		Studiekvalitet	Konsistens	Direkthet	Presisjon	Andre faktorer	
<b>Psykosesympptomer</b> (6 mnd. etter intervensjonsstart, målt med PANSS)	1 (44)	Veldig alvorlige begrensninger <sup>a</sup>	Ingen begrensninger	Alvorlige begrensninger <sup>c</sup>	Alvorlige begrensninger <sup>b</sup>	Ingen	⊕○○○ Svært lav

a. Nedgradert to nivåer for metodiske skjevheter: Avvik fra planlagte intervensjoner og frafall/manglende utfallsmål

b. Nedgradert ett nivå for presisjon: Brede konfidensintervall og lite studieutvalg

c. Nedgradert ett nivå for indirekthet: Svært selektert populasjon

**Populasjon:** Pasienter med førsteepisodepsykose

**Tiltak:** Antipsykotika + CBT

**Kontroll:** CBT

**Setting:** Tidlig intervensjoner for psykose

Utfall	Antall studier (deltakere)	GRADE vurderingsdomener					Tillit
		Studiekvalitet	Konsistens	Direkthet	Presisjon	Andre faktorer	
<b>Psykosesympptomer</b> (6 mnd. etter intervensjonsstart, målt med PANSS)	1 (44)	Veldig alvorlige begrensninger <sup>a</sup>	Ingen begrensninger	Alvorlige begrensninger <sup>c</sup>	Alvorlige begrensninger <sup>b</sup>	Ingen	⊕○○○ Svært lav

a. Nedgradert to nivåer for metodiske skjevheter: Avvik fra planlagte intervensjoner og frafall/manglende utfallsmål

b. Nedgradert ett nivå for presisjon: Brede konfidensintervall og lite studieutvalg

c. Nedgradert ett nivå for indirekthet: Svært selektert populasjon

## Vedlegg 5: Randomisering sammenlignet med mottatt behandling

Tabellen beskriver forskjellen på randomisering og mottatt behandling i gruppene i Morrison 2018 (46):

	Randomiseringsgrupper			Totalt
	AP (n=24)	CBT (n=26)	AP+CBT (n=25)	
<b>Mottatt behandling</b>				
AP	15 (62,5%)	2 (7,7%)	4 (16,0%)	21
CBT	0 (0,0%)	15 (57,7%)	5 (20,0%)	20
AP + CBT	1 (4,2%)	6 (23,1%)	14 (56,0%)	21
Ingen	8 (33,3%)	2 (7,7%)	2 (8,0%)	13

Forkortelser: AP: Antipsykotika, CBT: Kognitiv atferdsterapi

Tabellen beskriver forskjellen på randomisering og mottatt behandling i gruppene i Morrison 2020 (47):

	Randomiseringsgrupper			Totalt
	AP (n=22)	Psykososial in- tervensjon (n=18)	AP+ Psykososial in- tervensjon (n=21)	
<b>Mottatt behandling</b>				
Psykososial intervensjon	0	10 (55,6%)	7 (4,8%)	
AP	14 (63,6%)	2 (11,1%)	1 (16,0%)	21
AP+ Psykososial in- tervensjon	2 (9,0%)	4 (22,2%)	11 (52,4%)	20
Ingen	6 (27,3%)	2 (11,1%)	2 (9,5%)	13

Forkortelser: AP: Antipsykotika

Tabellen beskriver kumulativ antipsykotikadose i olanzapin-ekvivalenter ved 6 måneder i Francey 2020 (19):

Randomiseringsgrupper	Kumulativ antipsykotikadose		
	Gjennomsnitt	Standardavvik	Antall pasienter
Placebo	269,8	418,6	41
Antipsykotika	726,0	539,5	40

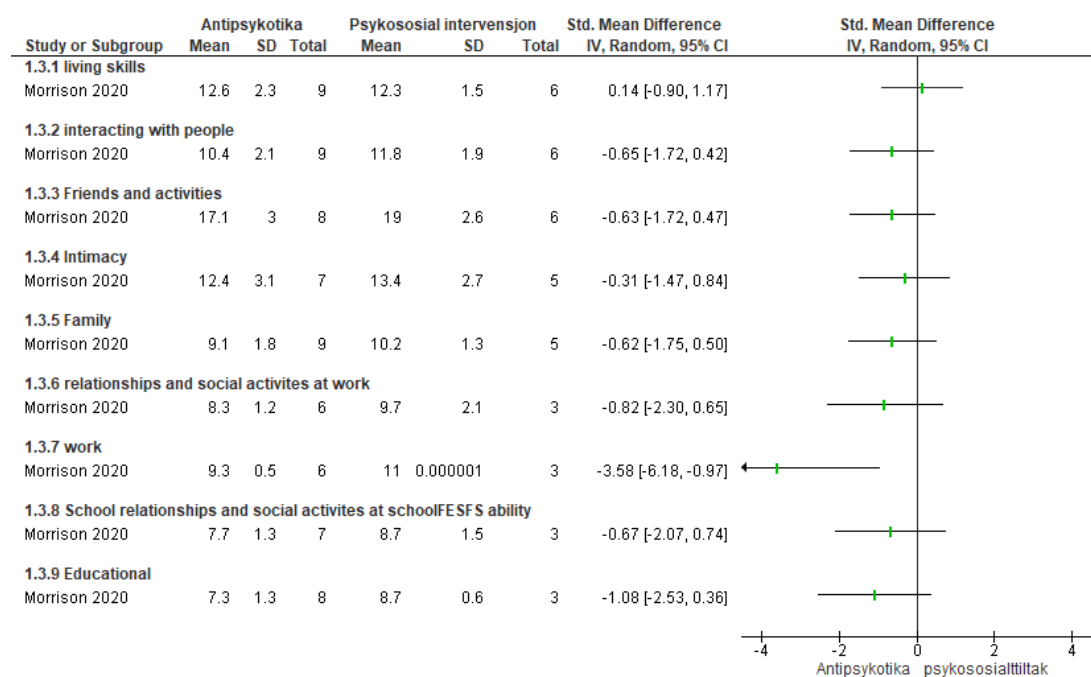
Tabellen viser andelen som mottok tilleggsbehandling i løpet av 6 måneder i Francey 2020 (19):

	Randomiseringsgrupper		
	Placebo	Antipsykotika	P-verdi
<b>Tilleggsbehandling</b>			
Benzodiazepiner	22,0	20,0	0,83
Antidepressiva	56,1	42,5	0,22
Stemningsstabilisator	4,9	0	0,16

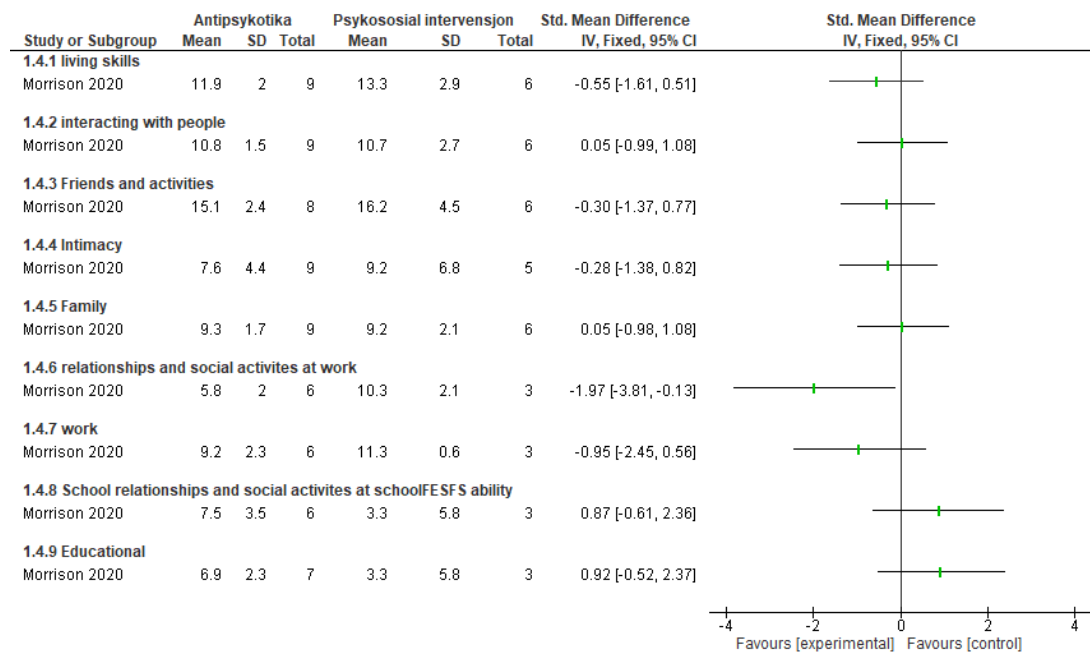
## Vedlegg 6: FESFS delskårer

### Antipsykotika sammenlignet med psykososial intervensjon

Morrison og kollegaer (47) målte sosial fungering med kartleggingsverktøyet, FESFS hvor de måler både evner og frekvens for hvert spørsmål. Det ble kun oppgitt delskårer for dette utfallet. Effektestimaterne for de ulike delskårene indikerte ingen til svært liten forskjell mellom intervensjonsgruppene ved 6 måneder. Vi har ikke vurdert vår tillit til dette utfallet ettersom det ikke ble oppgitt totalskår. For detaljer om effektestimaterne se figur 8 og figur 9.



**Figur 8:** Forskjell i gjennomsnittsskår for FESFS ability mellom intervensjonsgrupper ved 6 måneder.

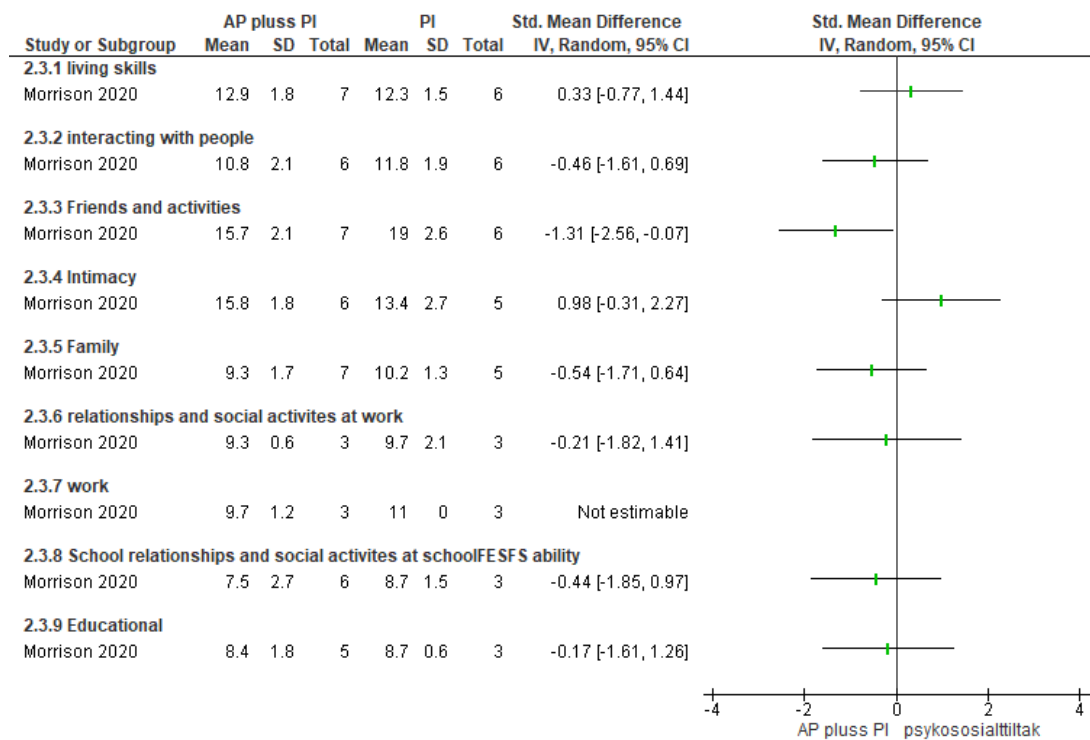


**Figur 9:** Forskjell i gjennomsnittsskår for FESFS frekvens mellom intervensjonsgrupper ved 6 måneder.

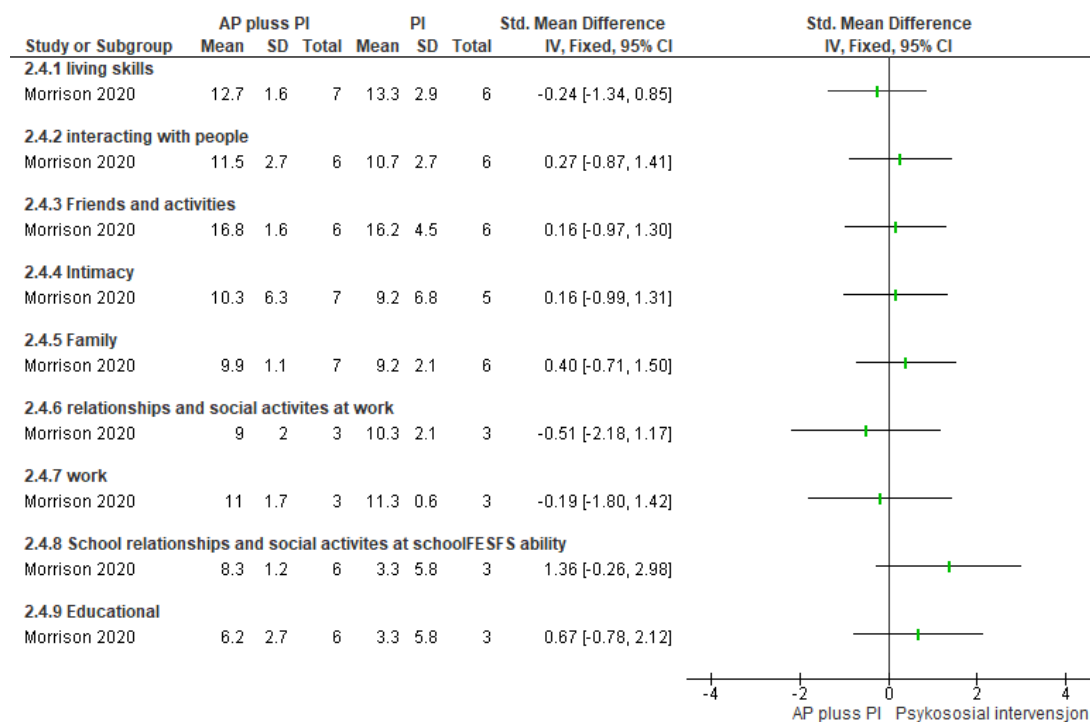
### Kombinasjonsbehandling med antipsykotika og psykososial intervensjon sammenlignet med psykososial intervensjon (monoterapi)

Morrison og kollegaer (47) målte sosial fungering med kartleggingsverktøyet, FESFS hvor de måler både evner og frekvens for hvert spørsmål. Det ble kun oppgitt delskårer for dette utfallet. Effektestimatene for de ulike delskårene indikerte ingen til svært liten forskjell mellom intervensjonsgruppene ved 6 måneder. Vi har ikke vurdert vår tillit til dette utfallet ettersom det ikke ble oppgitt totalskår. For detaljer om effektestimatene se figur 10 og figur 11.





**Figur 10:** Forskjell i gjennomsnittsskår for FESFS ability mellom intervensjonsgrupper ved 6 måneder. AP= Antipsykotika, PI= psykososial intervensjon



**Figur 11** Forskjell i gjennomsnittsskår for FESFS frequency mellom intervensjonsgrupper ved 6 måneder. AP= Antipsykotika, PI= psykososial intervensjon

Utgitt av Folkehelseinstituttet

November 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

[www.fhi.no](http://www.fhi.no)