

Vetenskapligt underlag till Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård och behandling vid schizofreni

Oktober 2017



STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK OCH SOCIAL UTVÄRDERING

1. Innehållsförteckning

Kapitel 1. Inledning	4
Kapitel 2. Behandling med aripiprazol per oralt	5
Kapitel 3. Behandling med risperidon per oralt	13
Kapitel 4. Behandling med olanzapin per oralt	21
Kapitel 5. Behandling med quetiapin per oralt	29
Kapitel 6. Behandling med paliperidon per oralt	37
Kapitel 7. Behandling med haloperidol per oralt	45
Kapitel 8. Behandling med ziprasidon per oralt	53
Kapitel 9. Behandling med zuklopentixol per oralt	61
Kapitel 10. Behandling med klozapin per oralt	70
Kapitel 11. Behandling med klozapin per oralt vid risken för suicid respektive aggressivt beteende	79
Kapitel 12. Behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform på återfall i akut psykos och följsamhet	87
Kapitel 13. Behandling med antipsykotiska läkemedel i depåform vid samsjuklighet med missbruk och beroende	100
Kapitel 14. Behandling med snabbverkande antipsykotisk läkemedelsbehandling	108
Kapitel 15. Behandling med bupropion, vareniklin och nikotinersättningsmedel för att främja rökreduktion och rökfrihet	117
Kapitel 16. Assertive Community Treatment (ACT)	127
Kapitel 17. Assertive Community Treatment (ACT) och samtidigt missbruk	159
Kapitel 18. Assertive Community Treatment (ACT) – hälsoekonomisk bedömning	179
Kapitel 19. Mindre intensiv case management (CM)	203

Kapitel 20. Mindre intensiv case management (CM) – hälsoekonomisk bedömning	219
Kapitel 21. Flexible Assertive Community Treatment (FACT)	225
Kapitel 22. Flexible Assertive Community Treatment (FACT) – hälsoekonomisk bedömning	233
Kapitel 23. Projektgrupp	238

Följande Bilagor finns tillgängliga på www.sbu.se/271

Bilaga 1 Sökstrategier

Bilaga 2 Följedokument till Kapitel 2–8

Bilaga 3 Följedokument till Kapitel 10

Bilaga 4 Exkluderade studier

Bilaga 5 Gallrings- och granskningsmallar

Bilaga 6 Metaanalyser

Bilaga 7 Inklusionskriterier till Assertive Community Treatment (ACT)

1. Inledning

Uppdraget

Uppdraget som tilldelades Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har enligt överenskommelse med Socialstyrelsen varit att ta fram vetenskapligt underlag för ett definierat antal av de tillstånds- och åtgärdsrader som kommer att ingå i Socialstyrelsens uppdaterade nationella riktlinjer för vård och omsorg vid schizofreni. År 2012 publicerade SBU en rapport om läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation vid schizofreni¹. Den rapporten utgjorde underlag till de nationella riktlinjer som Socialstyrelsen publicerade 2014². Nedanstående rapport är delvis en uppdatering och förlängning av detta arbete.

Metodik för framtagande av vetenskapligt underlag

Det vetenskapliga underlaget är framtaget enligt SBU:s metodik³. SBU har dessutom för ett antal av de definierade frågeställningarna använt metodiken redovisad av Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) i USA⁴. I huvuddrag innebär detta arbetssätt att publicerade översikter identifieras genom normalt litteratursökningsförfarande. I första hand bedöms om översikterna är relevanta för frågeställningen. Därefter värderas kvaliteten med hjälp av mallar för kvalitetsbedömning av systematiska översikter. Den senast publicerade och kvalitetsmässigt bäst bedömda systematiska översikten har utgjort SBU:s underlag tillsammans med relevanta och kvalitetsmässigt godtagbara studier som eventuellt kan ha tillkommit efter översiktens senaste sökdatum.

¹ SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.

² <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforantipsykotisklakemedelsbehandlingvidschizofreni>

³ SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/

⁴ <https://www.ahrq.gov/>

2. Behandling med aripiprazol per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Aripiprazol per oralt

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har aripiprazol i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Schizofreni - Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation från 2012 [1] samt en nätverksmetaanalys Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis [2].

Vilken effekt har åtgärden?

Enligt SBU:s rapport har aripiprazol:

- Bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändring på Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) jämfört med placebo, SMD $-0,41$ ($-0,51$ till $-0,31$) (starkt vetenskapligt underlag).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, RR $0,80$ ($0,72$ till $0,89$) (starkt vetenskapligt underlag).

Enligt nätverksmetaanalysen har aripiprazol (resultaten är inte evidensgraderade):

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på PANSS jämfört med placebo, SMD $-0,44$ ($-0,55$ till $-0,32$).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, OR $0,63$ ($0,50$ till $0,80$).
- Större risk för viktökning jämfört med placebo, SMD $0,21$ ($0,08$ till $0,35$).

- Ingen kliniskt relevant skillnad avseende extrapyramidala symtom jämfört med placebo, OR 1,03 (0,70 till 1,51).
- Större risk för sedation jämfört med placebo, OR 1,57 (0,94 till 2,63).
- Ingen signifikant skillnad avseende prolaktinökning jämfört med placebo, SMD -0,24 (-0,37 till 0,11).
- Ingen kliniskt relevant skillnad avseende hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning) jämfört med placebo, SMD 0,03 (-0,13 till 0,18).

Kommentar

För redovisning av nätverksmetaanalysen, se Bilaga 2.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har aripiprazol i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Aripiprazol per oral form
Kontrollgrupp	Placebo
Utfallsmått	PANSS Clinical Global Impression rating scales (CGI) Behandlingsavbrott Livskvalitet Biverkningar: Metabolt syndrom/viktuppgång Sexuella biverkningar (sexual dysfunction) Extrapyramidala symtom (EPS) Kognitiv påverkan Sedering (dagtrötthet) Hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning)
Studietyper	Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. En gemensam sökning utfördes för läkemedlen; aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, paliperidon, haloperidol, ziprasidon samt zuklopentixol. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [3]. Bedömning av nätverksmetaanalysen utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), se Bilaga 2.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 2 938 referenser. Av de totalt 20 studierna som lästes i fulltext exkluderades 13 studier, se Bilaga 4 Exkluderade studier samt Bilaga 2. Sju studier ingår i granskningen och de redovisas nedan samt i Bilaga 2.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en nätverksmetaanalys av godtagbar kvalitet [2]. Den är baserad på 212 studier med sammanlagt 43 049 vuxna patienter (≥ 18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom. Nätverksmetaanalysen utvärderade akut behandling, 4–12 veckors behandling med antipsykotiska läkemedel. För att uppfylla likhetsantagandet som ställs på en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2) exkluderades studier som undersökte patienter med huvudsakligen negativa symtom, patienter med samtidig annan medicinsk sjukdom, terapirefraktära patienter samt studier som studerade återfall hos långtidsbehandlade patienter. Inklusionskrav var blindade studier. Både studier med flexibla doser och fasta doser inkluderades. För studier med fasta doser inkluderades endast studier som följt konsensus för dosering [4]. Studier med bedömd hög risk för systematiska fel avseende

randomisering och dold allokering exkluderades. Open label-studier exkluderades, liksom studier utförda i Kina på grund av icke-adekvata randomiseringsmetoder. Dessutom exkluderades studier i vilka patienter fick profylaktisk behandling med antiparkinson-läkemedel. I analysen ingick direkta parvisa jämförelser (random effects model) samt indirekta jämförelser. Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [5].

Vi identifierade ytterligare fyra RCT-studier som analyserat aripiprazol och som var publicerade efter nätverksmetaanalysens senaste sökdatum [6–9]. De nytillkomna studierna var parvisa jämförelser med risperidon (2 studier n=217), olanzapin (1 studie n=60) samt quetiapin (1 studie n=50). Resultaten från dessa studier bedömdes inte påverka evidensläget för aripiprazol. Vi har i detta dokument presenterat det tidigare underlaget baserat på SBU:s rapport från 2012 och en nätverksmetaanalys från 2013 [1,2]. I Bilaga 2 är samtliga nytillkomna studier beskrivna.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget är en uppföljning av Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 vad gäller ovan nämnda läkemedel. Underlaget inkluderar resultat från SBU-rapporten från 2012 som omfattar GRADE-bedömningar samt från resultat från nätverksmetaanalysen från 2013. Resultaten av nätverksmetaanalysen innebär en samtidig jämförelse av samtliga ingående läkemedel och det är därför inte möjligt att analysera läkemedel efter läkemedel som vid traditionell parvis metaanalys. I Bilaga 2 presenteras GRADE-bedömningar från SBU-rapporten samt sammanfattande resultat från nätverksmetaanalysen för ingående läkemedel. En uppföljning av studier genomfördes med start från september 2012 som var slutdatum för inklusion i nätverksanalysen. Samma inklusions- och exklusionskriterier användes vid uppföljningen.

Totalt inkluderades sju nya studier för sju utvärderade andra generationens antipsykotika. Antalet studier är mycket lågt i förhållande till de 212 studier som ingick i nätverksmetaanalysen. De få studierna innebär att det inte är möjligt att ändra på exklusions- eller inklusionskriterier eller utfallsmått i nätverksmetaanalysen då kraften i

analysen helt går förlorad för utfallsmått som inte inkluderats i nätverksanalysen. Därför presenteras utfallsmåtten för de olika läkemedlen i enlighet med nätverksmetaanalysen.

Tabell 2.1. Summering av resultat – behandling med aripiprazol per oralt.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
PANSS	1 314 (6)	SMD -0,44 (-0,55 till -0,32)		Ej evidensgraderat
	1 556 (7)	SMD -0,41 (-0,51 till -0,31)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
Avbrott	Oklart	OR 0,63 (0,50 till 0,80)		Ej evidensgraderat
	1 615	RR 0,80 (0,72 till 0,89)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
Viktökning	Oklart	SMD 0,21 (0,08 till 0,35)		Ej evidensgraderat
EPS	Oklart	OR 1,03 (0,70 till 1,51)		Ej evidensgraderat
Sedation	Oklart	OR 1,57 (0,94 till 2,63)		Ej evidensgraderat
Prolaktin	Oklart	SMD -0,24 (-0,37 till 0,11)		Ej evidensgraderat
QTc	Oklart	SMD 0,03 (-0,13 till 0,18)		Ej evidensgraderat

PANSS = positive and negative symptom scale, SMD = standard mean difference, OR = odds ratio (oddskvot), RR = risk ratio (relativ risk), EPS = extrapyramidala symptom, QTc = hjärtrytmrubbningar

Table 2.2 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome (CI 95%)	Comments
Leucht et al 2013 [2]	Network metaanalys 6 RCT	1 314 patients	C: Placebo I: Aripiprazol	PANSS total score SMD -0.44 (- 0.55 to -0.32)	Results based on 6 direct comparisons with 1 314 patients
			Direct evidence	All cause discontinuation OR 0.63 (0.50 to 0.80)	
				Weight gain SMD 0.21 (0.08 to 0.35)	
				Extrapyramidal effects Use antiparkinson medication OR 1.03 (0.70 to 1.51)	
				Sedation OR 1.57 (0.94 to 2.63)	
				Prolactin SMD -0.24 (-0.37 to 0.11)	
				QTC prolongation SMD 0.03 (-0.13 to 0.18)	
Leucht et al 2009 [10]	7 RCT	1 556 patients	C: Placebo I: Aripiprazol	PANSS total score SMD -0,41 (-0,51 to -0,31)	
				All cause discontinuation RR 0,80 (0,72 to 0,89)	

PANSS = positive and negative symptom scale, CI = confidence interval, OR = odds ratio, RR = risk ratio, SMD = standard mean difference, QTC = hjärtrytmrubbningar

Referenser

1. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014 www.sbu.se/metodbok/
4. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93.
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochranehandbook.org
6. Jindal KC, Singh GP, Munjal V. Aripiprazole versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: a clinical study from India. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013 Feb;17(1):21-9.
7. Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang JP, Lopez L, Braga RJ, Sevy SM, Addington J, Kellner CH, Tohen M, Naraine M, Bennett N, Greenberg J, Lencz T, Correll CU, Kane JM, Malhotra AK. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *Schizophr Bull*. 2015 Nov;41(6):1227-36.
8. Sato G, Yoshimura S, Yamashita H, Okamoto Y, Yamawaki S. The neurocognitive effects of aripiprazole compared with risperidone in the treatment of schizophrenia. *Hiroshima J Med Sci*. 2012 Dec;61(4):75-83.
9. Shoja Shafti S, Kaviani H. Quetiapine versus aripiprazole in the management of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Jun;5(3):166-71.
10. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.

3. Behandling med risperidon per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Risperidon per oralt
--

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har risperidon i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Schizofreni - Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation från 2012 [1] samt en nätverksmetaanalys Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis [2].

Vilken effekt har åtgärden?

Enligt SBU:s rapport har risperidon:

- Bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändring på Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) jämfört med placebo, SMD $-0,59$ ($-0,78$ till $-0,39$) (starkt vetenskapligt underlag).
- Minskad risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, RR $0,70$ ($0,57$ till $0,86$) (starkt vetenskapligt underlag).

Enligt nätverksmetaanalysen har risperidon (resultaten är inte evidensgraderade):

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på PANSS jämfört med placebo, SMD $-0,58$ ($-0,68$ till $-0,49$).
- Minskad risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, OR $0,53$ ($0,43$ till $0,65$).
- Ökad risk för viktökning jämfört med placebo, SMD $0,48$ ($0,38$ till $0,58$).
- Ökad risk för extrapyramidala symtom jämfört med placebo, OR $2,02$ ($1,32$ till $3,10$).

- Ökad risk för sedation jämfört med placebo, OR 1,91 (1,21 till 3,04).
- Ökad risk för prolaktinökning jämfört med placebo, SMD 1,06 (0,63 till 1,48).
- Ökad risk för hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning) jämfört med placebo, SMD 0,21 (0,06 till 0,35).

Kommentar

För redovisning av nätverksmetaanalysen, se Bilaga 2.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har risperidon i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturoversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Risperidon per oral form
Kontrollgrupp	Placebo
Utfallsmått	PANSS Clinical Global Impression rating scales (CGI) Behandlingsavbrott Livskvalitet Biverkningar: Metabolt syndrom/viktuppgång Sexuella biverkningar (sexual dysfunction) Extrapyramidala symtom (EPS) Kognitiv påverkan Sedering (dagtrötthet) Hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning)
Studietyper	Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. En gemensam sökning utfördes för läkemedlen; aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, paliperidon, haloperidol, ziprasidon samt zuklopentixol. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [3]. Bedömning av nätverksmetaanalysen utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), se Bilaga 2.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 2 938 referenser. Av de totalt 20 studierna som lästes i fulltext exkluderades 13 studier, se Bilaga 4 Exkluderade studier samt Bilaga 2. Sju studier ingår i granskningen och de redovisas nedan samt i Bilaga 2.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en nätverksmetaanalys av godtagbar kvalitet [2]. Den är baserad på 212 studier med sammanlagt 43 049 vuxna patienter (≥ 18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom. Nätverksmetaanalysen utvärderade akut behandling, 4–12 veckors behandling med antipsykotiska läkemedel. För att uppfylla likhetsantagandet som ställs på en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2) exkluderades studier som undersökte patienter med huvudsakligen negativa symtom, patienter med samtidig annan medicinsk sjukdom, terapirefraktära patienter samt studier som studerade återfall hos långtidsbehandlade patienter. Inklusionskrav var blindade studier. Både studier med flexibla doser och fasta doser inkluderades. För studier med fasta doser inkluderades endast studier som följt konsensus för dosering [4]. Studier med bedömd hög risk för systematiska fel avseende

randomisering och dold allokering exkluderades. Open label-studier exkluderades, liksom studier utförda i Kina på grund av icke-adekvata randomiseringsmetoder. Dessutom exkluderades studier i vilka patienter fick profylaktisk behandling med antiparkinson-läkemedel. I analysen ingick direkta parvisa jämförelser (random effects model) samt indirekta jämförelser. Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [5].

Vi identifierade ytterligare tre RCT-studier som analyserat risperidon och som var publicerade efter nätverksmetaanalysens senaste sökdatum [6–8]. De nytillkomna studierna var parvisa jämförelser med aripiprazol (2 studier n=217) och quetiapin (1 studie n=90). Resultaten från dessa studier bedöms inte påverka evidensläget för risperidon. Vi har i detta dokument presenterat det tidigare underlaget baserat på SBU:s rapport från 2012 och en nätverksmetaanalys från 2013 [1,2]. I Bilaga 2 är samtliga nytillkomna studier beskrivna.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget är en uppföljning av Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 vad gäller ovan nämnda läkemedel. Underlaget inkluderar resultat från SBU-rapporten från 2012 som omfattar GRADE-bedömningar samt från resultat från nätverksmetaanalysen från 2013. Resultaten av nätverksmetaanalysen innebär en samtidig jämförelse av samtliga ingående läkemedel och det är därför inte möjligt att analysera läkemedel efter läkemedel som vid traditionell parvis metaanalys. I Bilaga 2 presenteras GRADE-bedömningar från SBU-rapporten samt sammanfattande resultat från nätverksmetaanalysen för ingående läkemedel. En uppföljning av studier genomfördes med start från september 2012 som var slutdatum för inklusion i nätverksmetaanalysen. Samma inklusions- och exklusionskriterier användes vid uppföljningen.

Totalt inkluderades sju nya studier för sju utvärderade andra generationens antipsykotika. Antalet studier är mycket lågt i förhållande till de 212 studier som ingick i nätverksmetaanalysen. De få studierna innebär att det inte är möjligt att ändra på exklusions- eller inklusionskriterier eller utfallsmått i nätverksmetaanalysen då kraften i

analysen helt går förlorad för utfallsmått som inte inkluderats i nätverksanalysen. Därför presenteras utfallsmåtten för de olika läkemedlen i enlighet med nätverksmetaanalysen.

Tabell 3.1. Summering av resultat - behandling med risperidon per oralt.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat (KI 95 %)	Evidensstyrka	Kommentar
A. PANSS	2 108 (12)	SMD -0,58 (-0,68 till -0,49)		Ej evidensgraderat
	977 (7)	SMD -0,59 (-0,78 till -0,39)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
B. Avbrott	Oklart	OR 0,53 (0,43 till 0,65)		Ej evidensgraderat
	955 (6)	RR 0,70 (0,57 till 0,86)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
C. Viktökning	Oklart	SMD 0,48 (0,38 till 0,58)		Ej evidensgraderat
D. EPS	Oklart	OR 2,02 (1,32 till 3,10)		Ej evidensgraderat
E. Sedation	Oklart	OR: 1,91 (1,21 till 3,04)		Ej evidensgraderat
F. Prolaktin	Oklart	SMD: 1,06 (0,63 till 1,48)		Ej evidensgraderat
G. QTc	Oklart	SMD: 0,21 (0,06 till 0,35)		Ej evidensgraderat

PANSS = positive and negative symptom scale, SMD = standard mean difference, OR = odds ratio (oddskvot), RR = risk ratio (relativ risk), EPS = extrapyramidala symptom, QTc = hjärtrytmrubbning

Table 3.2 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome (CI 95%)	Comments
Leucht et al 2013 [2]	Network metaanalys 12 RCT	2 108 patients	C: Placebo I: Risperidone Direct evidence	PANSS total score SMD -0.58 (- 0.68 to -0.49) All cause discontinuation OR 0.53 (0.43 to 0.65) Weight gain SMD 0.48 (0.38 to 0.58) Extrapyramidal effects Use antiparkinson medication OR 2.02 (1.32 to 3.10) Sedation OR 1.91 (1.21 to 3.04) Prolactin SMD 1.06 (0.63 to 1.48) QTC prolongation SMD 0.21 (0.06 to 0.35)	Results based on 12 direct comparisons with 2 108 patients
Leucht et al 2009 [9]	7 RCT	977	C: Placebo I: Risperidone	PANSS total score SMD -0.59 (-0.78 to -0.39)	Results based on 977 patients
Leucht et al 2009 [9]	7 RCT	955	C: Placebo I: Risperidone	All cause discontinuation RR 0.70 (0.57 to 0.86)	Results based on 955 patients

PANSS = positive and negative symptom scale, RR = risk ratio, OR = odds ratio, SMD = standard mean difference, CI = confidence interval QTc = cardiac arrhythmias

Referenser

1. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
4. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93.
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochranehandbook.org
6. Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang JP, Lopez L, Braga RJ, Sevy SM, Addington J, Kellner CH, Tohen M, Naraine M, Bennett N, Greenberg J, Lencz T, Correll CU, Kane JM, Malhotra AK. A Randomized Comparison of Aripiprazole and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia and Related Disorders: 3-Month Outcomes. *Schizophr Bull*. 2015 Nov 4;1(6):1227-36.
7. Sato G, Yoshimura S, Yamashita H, Okamoto Y, Yamawaki S. The neurocognitive effects of aripiprazole compared with risperidone in the treatment of schizophrenia. *Hiroshima J Med Sci*. 2012 Dec;61(4):75-83.
8. Moosavi SM, Ahmadi M, Mojtahedi D, Yazdani J, Monajemi MB. Comparison of Quetiapine and Risperidone in Treatment of Acute Psychosis: A Double-Blind, Randomized-Controlled Study. *Glob J Health Sci*. 2015 Jun 9;7(5):359-63.
9. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.

4. Behandling med olanzapin per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Olanzapin per oralt

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har olanzapin i per oral form på psykossymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Schizofreni - Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation från 2012 [1] samt en nätverksmetaanalys Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis från 2013 [2].

Vilken effekt har åtgärden

Enligt SBU:s rapport har olanzapin:

- Bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändring på Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) jämfört med placebo, SMD $-0,59$ ($-0,83$ till $-0,35$) (starkt vetenskapligt underlag).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, RR $0,70$ ($0,46$ till $1,05$) (begränsat vetenskapligt underlag).

Enligt nätverksmetaanalysen har olanzapin (resultaten är inte evidensgraderade):

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på PANSS jämfört med placebo, SMD $-0,59$ ($-0,73$ till $-0,45$).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, OR $0,53$ ($0,40$ till $0,70$).
- Större risk för viktökning jämfört med placebo, SMD $0,68$ ($0,59$ till $0,78$).

- Ingen signifikant skillnad avseende extrapyramidala symtom jämfört med placebo, OR 1,15 (0,67 till 1,97).
- Större risk för sedation jämfört med placebo, OR 3,38 (2,14 till 5,33).
- Ökad risk för prolaktinökning jämfört med placebo, SMD 0,29 (0,16 till 0,42).
- Ingen kliniskt relevant skillnad för hjärtrytmrubbningar (QTc) jämfört med placebo, OR 0,10 (-0,06 till 0,25).

Kommentar

För redovisning av nätverksmetaanalysen, se Bilaga 2.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har olanzapin i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturoversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Olanzapin per oral form
Kontrollgrupp	Placebo
Utfallsmått	PANSS Clinical Global Impression rating scales (CGI) Behandlingsavbrott Livskvalitet Biverkningar: Metabolt syndrom/viktuppgång Sexuella biverkningar (sexual dysfunction) Extrapyramidala symtom (EPS) Kognitiv påverkan Sedering (dagtrötthet) Hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning)
Studietyp	Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. En gemensam sökning utfördes för läkemedlen; aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, paliperidon, haloperidol, ziprasidon samt zuklopentixol. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [3]. Bedömning av nätverksmetaanalysen utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), se Bilaga 2.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 2 938 referenser. Av de totalt 20 studierna som lästes i fulltext exkluderades 13, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Sju studier ingår i granskningen och de redovisas nedan samt i Bilaga 2.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en nätverksmetaanalys av godtagbar kvalitet [2]. Den är baserad på 212 studier med sammanlagt 43 049 vuxna patienter (≥ 18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom. Nätverksmetaanalysen utvärderade akut behandling, 4–12 veckors behandling med antipsykotiska läkemedel. För att uppfylla likhetsantagandet som ställs på en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2) exkluderades studier som undersökte patienter med huvudsakligen negativa symtom, patienter med samtidig annan medicinsk sjukdom, terapirefraktära patienter samt studier som studerade återfall hos långtidsbehandlade patienter. Inklusionskrav var blindade studier. Både studier med flexibla doser och fasta doser inkluderades. För studier med fasta doser inkluderades endast studier som följt konsensus för dosering [4]. Studier med bedömd hög risk för systematiska fel avseende

randomisering och dold allokering exkluderades. Open label-studier exkluderades, liksom studier utförda i Kina på grund av icke-adekvata randomiseringsmetoder. Dessutom exkluderades studier i vilka patienter fick profylaktisk behandling med antiparkinsonläkemedel. I analysen ingick direkta parvisa jämförelser (random effects model) samt indirekta jämförelser. Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller BPRS. Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [5].

I en uppdaterad sökning, efter den senaste sökningen till Socialstyrelsens riktlinjer 2012, fann vi ytterligare två RCT-studier som analyserat olanzapin och som var publicerade efter nätverksmetaanalysens senaste sökdatum [6,7]. De nytillkomna studierna var parvisa jämförelser med aripiprazol (1 studie n=60) och med ziprasidon (1 studie n=50). Resultaten från dessa studier bedöms inte påverka evidensläget för olanzapin. Vi har i detta dokument presenterat det tidigare underlaget baserat på SBU:s rapport från 2012 och en nätverksmetaanalys från 2013 [1,2]. I Bilaga 2 är samtliga nytillkomna studier beskrivna.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget är en uppföljning av Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 vad gäller ovan nämnda läkemedel och inkluderar resultat från SBU-rapporten från 2012 som omfattar GRADE-bedömningar samt resultat från en nätverksanalys. Resultaten av nätverksanalysen innebär en samtidig jämförelse av samtliga ingående läkemedel och det är därför inte möjligt att analysera läkemedel efter läkemedel som vid traditionell parvis metaanalys. I Bilaga 2 presenteras GRADE-bedömningar från SBU-rapporten samt sammanfattande resultat från nätverksmetaanalysen för ingående läkemedel. En uppföljning av studier genomfördes med start från september 2012 som var slutdatum för inklusion i nätverksmetaanalysen. Samma inklusions- och exklusionskriterier användes vid uppföljningen.

Totalt inkluderades sju nya studier för sju utvärderade andra generationens antipsykotiska läkemedel. Antalet studier är mycket lågt i förhållande till de 212 studier som ingick i nätverksmetaanalysen. De få studierna innebär att det inte är möjligt att ändra på exklusions- eller inklusionskriterier eller utfallsmått i nätverksmetaanalysen då kraften i

analysen helt går förlorad för utfallsmått som inte inkluderats i nätverksmetaanalysen. Därför presenteras utfallsmåtten för de olika läkemedlen i enlighet med nätverksmetaanalysen.

Tabell 4.1. Summering av resultat - behandling med olanzapin per oralt.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
PANSS	2 182 (14)	SMD -0,59 (-0,73 till -0,45)		Ej evidensgraderat
	992 (6)	SMD -0,59 (-0,83 till -0,35)	⊕⊕⊕⊕	SBU: rapport 2012
Avbrott	Oklart	OR 0,53 (0,40 till 0,70)		Ej evidensgraderat
	1 088 (6)	RR 0,70 (0,46 till 1,05)	⊕⊕○○	SBU: rapport 2012
Viktökning	Oklart	SMD 0,68 (0,59 till 0,78)		Ej evidensgraderat
EPS	Oklart	OR 1,15 (0,67 till 1,97)		Ej evidensgraderat
Sedation	Oklart	OR 3,38 (2,14 till 5,33)		Ej evidensgraderat
Prolaktin	Oklart	SMD 0,29 (0,16 till 0,42)		Ej evidensgraderat
QTc	Oklart	OR 0,10 (-0,06 till 0,25)		Ej evidensgraderat

PANSS = positive and negative symptom scale, SMD = standard mean difference, OR = odds ratio (oddskvot), RR = risk ratio (relativ risk), EPS = extrapyramidala symtom, QTc = hjärtrytmrubbningar

Table 4.2. Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome (CI 95%)	Comments
Leucht et al 2013 [2]	Network meta-analysis, 14 RCT	2 182 patients direct evidence	C: Placebo I: Olanzapine Direct evidence	PANSS total score SMD -0.59 (-0.73 to -0.45) All cause discontinuation OR 0.53 (0.40 to 0.70) Weight gain SMD 0.68 (0.59 to 0.78) Extrapyramidal effects Use antiparkinson medication OR 1.15 (0.67 to 1.97) Sedation OR 3.38 (2.14 to 5.33) Prolactin SMD 0.29 (0.16 to 0.42) QTC prolongation OR 0.10 (-0.06 to 0.25)	Results based on 14 direct comparisons with 2 182 patients
Leucht et al 2009 [8]	6 RCT	992	C: Placebo I: Olanzapine	PANSS total score SMD -0.59 (-0.83 to -0.35)	
Leucht et al 2009 [8]	6 RCT	1 088	C: Placebo I: Olanzapine	All cause discontinuation RR 0.70 (0.46 to 1.05)	

PANSS = positive and negative symptom scale, OR = odds ratio, RR = risk ratio, SMD = standard mean difference, QTc = cardiac arrhythmias

Referenser

1. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
4. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93.
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochranehandbook.org
6. Jindal KC, Singh GP, Munjal V. Aripiprazole versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: a clinical study from India. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013 Feb;17(1):21-9.
7. Alvarez E., Bernardo M., Casares J.R.G., Montejo A.L. Ziprasidone versus olanzapine in the weight gain associated with the treatment of schizophrenia: A six-month double-blind randomized parallel group study (2012) *European Journal of Psychiatry*, 26 (4), 248-259.
8. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.

5. Behandling med quetiapin per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Quetiapin per oralt

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har quetiapin i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Schizofreni - Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation från 2012 [1] samt en nätverksmetaanalys Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis från 2013 [2].

Vilken effekt har åtgärden

Enligt SBU:s rapport har quetiapin:

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) jämfört med placebo, SMD -0,42 (-0,72 till -0,13) (starkt vetenskapligt underlag).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, RR 0,79 (0,68 till 0,92) (starkt vetenskapligt underlag).

Enligt nätverksmetaanalysen har quetiapin (resultaten är inte evidensgraderade):

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på PANSS jämfört med placebo, SMD -0,44 (-0,63 till -0,24).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, OR 0,66 (0,51 till 0,84).
- Större risk för viktökning jämfört med placebo, SMD 0,49 (0,29 till 0,69).

- Ingen skillnad avseende extrapyramidala symtom jämfört med placebo, OR 0,92 (0,51 till 1,66).
- Större risk för sedation jämfört med placebo, OR 3,05 (1,89 till 4,92).
- Ingen kliniskt relevant skillnad avseende prolaktinökning jämfört med placebo, SMD -0,02 (-0,12 till 0,09).
- Större risk för hjärtrytmrubbningar (QTc) jämfört med placebo, OR 0,20 (0,08 till 0,32).

Kommentar

För redovisning av nätverksmetaanalysen, se Bilaga 2.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har quetiapin i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Quetiapin per oral form
Kontrollgrupp	Placebo
Utfallsmått	PANSS Clinical Global Impression rating scales (CGI) Behandlingsavbrott Livskvalitet Biverkningar: Metabolt syndrom/viktuppgång Sexuella biverkningar (sexual dysfunction) Extrapyramidala symtom (EPS) Kognitiv påverkan Sedering (dagtrötthet) Hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning)
Studietyp	Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. En gemensam sökning utfördes för läkemedlen; aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, paliperidon, haloperidol, ziprasidon samt zuklopentixol. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [3]. Bedömning av nätverksmetaanalysen utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), se Bilaga 2.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 2 938 referenser. Av de totalt 20 studierna som lästes i fulltext exkluderades 13 studier, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Sju studier ingår i granskningen och de redovisas nedan samt i Bilaga 2.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en nätverksmetaanalys av godtagbar kvalitet [2]. Den är baserad på 212 studier med sammanlagt 43 049 vuxna patienter (≥ 18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom. Nätverksmetaanalysen har utvärderat akut behandling, 4–12 veckors behandling med antipsykotiska läkemedel. För att uppfylla likhetsantagandet som ställs på en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2) exkluderades studier som undersökte patienter med huvudsakligen negativa symtom, patienter med samtidig annan medicinsk sjukdom, terapirefraktära patienter samt studier som studerade återfall hos långtidsbehandlade patienter. Inklusionskrav var blindade studier. Både studier med flexibla doser och fasta doser inkluderades. För studier med fasta doser inkluderades endast studier som följt konsensus för dosering [4]. Studier med bedömd hög risk för systematiska fel avseende

randomisering och dold allokering exkluderades. Open label-studier exkluderades, liksom studier utförda i Kina på grund av icke-adekvata randomiseringsmetoder. Dessutom exkluderades studier i vilka patienter fick profylaktisk behandling med antiparkinson-läkemedel. I analysen ingick direkta parvisa jämförelser (random effects model) samt indirekta jämförelser. Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller BPRS. Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [5].

I en uppdaterad sökning, efter den senaste sökningen till Socialstyrelsens riktlinjer 2012, fann vi ytterligare 3 RCT-studier som analyserat quetiapin och som är publicerade efter nätverksmetaanalysens senaste sökdatum [6–8]. De nytillkomna studierna är parvisa jämförelser med aripiprazol (1 studie n=50), haloperidol (1 studie n=156) samt risperidon (1 studie n=90). Resultaten från dessa studier bedöms inte påverka evidensläget för quetiapin. Vi har i detta dokument presenterat det tidigare underlaget baserat på SBU:s rapport från 2012 och en nätverksmetaanalys från 2013 [1,2]. I Bilaga 2 är samtliga nytillkomna studier beskrivna.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget är en uppföljning av Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 vad gäller ovan nämnda läkemedel och inkluderar resultat från SBU-rapporten från 2012 som omfattar GRADE-bedömningar samt resultat från nätverksmetaanalysen från 2013. Resultaten av nätverksmetaanalysen innebär en samtidig jämförelse av samtliga ingående läkemedel och det är därför inte möjligt att analysera läkemedel efter läkemedel som vid traditionell parvis metaanalys. I Bilaga 2 presenteras GRADE-bedömningar från SBU-rapporten samt sammanfattande resultat från nätverksmetaanalysen för ingående läkemedel. En uppföljning av studier genomfördes med start från september 2012 som var slutdatum för inklusion i nätverksmetaanalysen. Samma inklusions- och exklusionskriterier användes vid uppföljningen.

Totalt inkluderades sju nya studier för sju utvärderade andra generationens antipsykotika. Antalet studier är mycket lågt i förhållande till de 212 studier som ingick i nätverksmetaanalysen. De få studierna innebär att det inte är möjligt att ändra på

exklusions- eller inklusionskriterier eller utfallsmått i nätverksmetaanalysen då kraften i analysen helt går förlorad för utfallsmått som inte inkluderats i nätverksmetaanalysen. Därför presenteras utfallsmåtten för de olika läkemedlen i enlighet med nätverksmetaanalysen.

Tabell 51. Summering av resultat - behandling med quetiapin per oralt.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
PANSS	1 354 (7)	SMD -0,44 (-0,63 till -0,24)		Ej evidensgraderat
	735 (5)	SMD -0,42 (-0,72 till -0,13)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
Avbrott	Oklart	OR 0,66 (0,51 till 0,84)		Ej evidensgraderat
	750 (5)	RR 0,79 (0,68 till 0,92)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
Viktökning	Oklart	SMD 0,49 (0,29 till 0,69)		Ej evidensgraderat
EPS	Oklart	OR 0,92 (0,51 till 1,66)		Ej evidensgraderat
Sedation	Oklart	OR 3,05 (1,89 till 4,92)		Ej evidensgraderat
Prolaktin	Oklart	SMD -0,02 (-0,12 till 0,09)		Ej evidensgraderat
QTc	Oklart	OR 0,20 (0,08 till 0,32)		Ej evidensgraderat

PANSS = positive and negative symptom scale, SMD = standard mean difference, OR = odds ratio (oddskvot), RR = risk ratio (relativ risk), EPS = extrapyramidala symtom, QTc = hjärtrytmrubbningar

Table 5.2 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome (CI 95%)	Comments
Leucht et al 2013 [2]	Network meta-analysis, 7 RCT Direct evidence	1 354 patients	C: Placebo I: Quetiapine	PANSS total score SMD -0.44 (-0.63 to -0.24) All cause discontinuation OR 0.66 (0.51 to 0.84) Weight gain SMD 0.49 (0.29 to 0.69) Extrapyramidal effects Use antiparkinson medication OR 0.92 (0.51 to 1.66) Sedation OR 3.05 (1.89 to 4.92) Prolactin SMD -0.02 (-0.12 to 0.09) QTC prolongation OR 0.20 (0.08 to 0.32)	Results based on 7 direct comparisons with 1 354 patients
Leucht et al 2009 [9]	5 RCT	735	C: Placebo I: Quetiapine	PANSS total score SMD -0.42 (-0.72 to 0,13)	
Leucht et al 2009 [9]	5 RCT	750	C: Placebo I: Quetiapine	All cause discontinuation RR 0.79 (0.68 to 0,92)	

PANSS = positive and negative symptom scale, OR = odds ratio, SMD = standard mean difference, QTC = cardiac arrhythmias

Referenser

1. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
4. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686–93.
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochranehandbook.org
6. Shoja Shafti S, Kaviani H. Quetiapine versus aripiprazole in the management of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Jun;5(3):166-71.
7. Moosavi SM, Ahmadi M, Mojtahedi D, Yazdani J, Monajemi MB. Comparison of Quetiapine and Risperidone in Treatment of Acute Psychosis: A Double-Blind, Randomized-Controlled Study. *Glob J Health Sci*. 2015 Jun 9;7(5):359-63.
8. Amr M, Lakhan SE, Sanhan S, Al-Rhaddad D, Hassan M, Thiabh M, Shams T. Efficacy and tolerability of quetiapine versus haloperidol in first-episode schizophrenia: a randomized clinical trial. *Int Arch Med*. 2013 Dec 5;6(1):47.
9. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.

6. Behandling med paliperidon per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Paliperidon per oralt

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har paliperidon i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Schizofreni - Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation från 2012 [1] samt en nätverksmetaanalys Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis från 2013 [2].

Vilken effekt har åtgärden?

Enligt SBU:s rapport har paliperidon:

- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, RR 0,68 (0,61 till 0,75) (starkt vetenskapligt underlag).

Enligt nätverksmetaanalysen har paliperidon (resultaten är inte evidensgraderade):

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) jämfört med placebo, SMD -0,49 (-0,63 till -0,36).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, OR 0,47 (0,36 till 0,61).
- Ökad risk för viktökning jämfört med placebo, SMD 0,34 (0,21 till 0,47).
- Ökad risk för extrapyramidala symtom jämfört med placebo, OR 1,69 (1,06 till 2,69).
- Ökad risk för sedation jämfört med placebo, OR 1,50 (0,90 till 2,51).

- Ökad risk för prolaktinökning jämfört med placebo, SMD 1,23 (0,88 till 1,58).
- Ingen kliniskt relevant skillnad för hjärtrytmrubbningar (QTc) jämfört med placebo, SMD -0,01 (-0,24 till 0,22).

Kommentar

För redovisning av nätverksmetaanalysen, se bilaga 2.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har paliperidon i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturoversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Paliperidon per oral form
Kontrollgrupp	Placebo
Utfallsmått	PANSS Clinical Global Impression rating scales (CGI) Behandlingsavbrott Livskvalitet Biverkningar: Metabolt syndrom/viktuppgång Sexuella biverkningar (sexual dysfunction) Extrapyramidala symtom (EPS) Kognitiv påverkan Sedering (dagtrötthet) Hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning)
Studietyp	Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. En gemensam sökning utfördes för läkemedlen; aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, paliperidon, haloperidol, ziprasidon samt zuklopentixol. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [3]. Bedömning av nätverksmetaanalysen utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), se Bilaga 2.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 2 938 referenser. Av de totalt 20 studierna som lästes i fulltext exkluderades 13, se Bilaga 4 Exkluderade studier samt Bilaga 2. Sju studier ingår i granskningen och de redovisas nedan samt i Bilaga 2.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en nätverksmetaanalys av godtagbar kvalitet [2]. Den är baserad på 212 studier med sammanlagt 43 049 vuxna patienter (≥ 18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom. Nätverksmetaanalysen utvärderade akut behandling, 4–12 veckors behandling med antipsykotiska läkemedel. För att uppfylla likhetsantagandet som ställs på en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2) har studier exkluderats som undersökt patienter med huvudsakligen negativa symtom, patienter med samtidig annan medicinsk sjukdom, terapirefraktära patienter samt studier som undersökt återfall hos långtidsbehandlade patienter. Inklusionskrav var blindade studier. Både studier med flexibla doser och fasta doser inkluderades. För studier med fasta doser inkluderades endast de som följt konsensus för dosering [4]. Studier med bedömd hög risk för systematiska fel avseende randomisering

och dold allokering har exkluderats. Open label-studier har exkluderats, vidare har studier utförda i Kina exkluderats pga icke-adekvata randomiseringsmetoder. Dessutom exkluderades studier i vilka patienterna fick profylaktisk behandling med antiparkinsonläkemedel. I analysen ingick direkta parvisa jämförelser (random effects model) samt indirekta jämförelser. Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [5].

I en uppdaterad sökning, efter den senaste sökningen till Socialstyrelsens riktlinjer 2012, återfanns inga nya RCT-studier som analyserat paliperidon. Vi har i detta dokument presenterat det tidigare underlaget baserat på SBU:s rapport från 2012 och en nätverksmetaanalys från 2013 [1,2]. I Bilaga 2 är samtliga nytillkomna studier beskrivna.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget är en uppföljning av Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 vad gäller ovan nämnda läkemedel och inkluderar resultat från SBU-rapporten från 2012 som omfattar GRADE-bedömningar samt resultat från nätverksmetaanalysen från 2013. Resultaten av nätverksmetaanalysen innebär en samtidig jämförelse av samtliga ingående läkemedel och det är därför inte möjligt att analysera läkemedel efter läkemedel som vid traditionell parvis metaanalys. I Bilaga 2 presenteras GRADE-bedömningar från SBU-rapporten samt sammanfattande resultat från nätverksmetaanalysen för ingående läkemedel. En uppföljning av studier genomfördes med start från september 2012 som var slutdatum för inklusion i nätverksmetaanalysen. Samma inklusions- och exklusionskriterier användes vid uppföljningen.

Totalt inkluderades sju nya studier för sju utvärderade andra generationens antipsykotiska läkemedel. Antalet studier är mycket lågt i förhållande till de 212 studier som ingick i nätverksmetaanalysen. De få studierna innebär att det inte är möjligt att ändra på exklusions- eller inklusionskriterier eller utfallsmått i nätverksmetaanalysen då kraften i analysen helt går förlorad för utfallsmått som inte inkluderats i nätverksanalysen. Därför presenteras utfallsmåtten för de olika läkemedlen i enlighet med nätverksmetaanalysen.

Tabell 6.1. Summering av resultat – behandling med paliperidon per oralt.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
PANSS	1 931 (8)	SMD -0,49 (-0,63 till -0,36)		Ej evidensgraderat
Avbrott	Oklart	OR 0,47 (0,36 till 0,61)		Ej evidensgraderat
	1 926 (7)	RR 0,68 (0,61 till 0,75)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
Viktökning	Oklart	SMD 0,34 (0,21 till 0,47)		Ej evidensgraderat
EPS	Oklart	OR 1,69 (1,06 till 2,69)		Ej evidensgraderat
Sedation	Oklart	OR 1,50 (0,90 till 2,51)		Ej evidensgraderat
Prolaktin	Oklart	SMD 1,23 (0,88 till 1,58)		Ej evidensgraderat
QTc	Oklart	SMD -0,01 (-0,24 till 0,22)		Ej evidensgraderat

PANSS = positive and negative symptom scale, SMD = standard mean difference, OR = odds ratio (oddskvot), RR = risk ratio (relativ risk), EPS = extrapyramidala symptom, QTc = hjärtrytmrubbningar

Table 6.2 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome (CI 95%)	Comments
Leucht et al 2013 [2]	Network meta-analysis, 8 RCT	1 931 patients direct evidence	C: Placebo I: Paliperidone	PANSS total score SMD -0.49 (-0.63 to -0.36)	Results based on 8 direct comparisons with 1 931 patients
			Direct evidence	All cause discontinuation OR 0.47 (0.36 to 0.61)	
				Weight gain SMD 0.34 (0.21 to 0.47)	
				Extrapyramidal effects Use antiparkinson medication OR 1.69 (1.06 to 2.69)	
				Sedation OR 1.50 (0.90 to 2.51)	
				Prolactin SMD 1.23 (0.88 to 1.58)	
				QTc prolongation SMD -0.01 (-0.24 to 0.22)	
Leucht et al 2009 [6]	7 RCT	1 926	C: Placebo I: Paliperidone	All cause of discontinuation RR 0.68 (0.61 to 0.75)	

PANSS = positive and negative symptom scale, OR = odds ratio, SMD = standard mean difference, QTc = cardiac arrhythmias

Referenser

1. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
4. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93.
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochranehandbook.org
6. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.

7. Behandling med haloperidol per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Haloperidol per oralt

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har haloperidol i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Schizofreni - Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation från 2012 [1] samt en nätverksmetaanalys Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis från 2013 [2].

Vilken effekt har åtgärden?

Enligt SBU:s rapport har haloperidol:

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) jämfört med placebo, SMD $-0,53$ ($-0,64$ till $-0,43$) (starkt vetenskapligt underlag).

Enligt nätverksmetaanalysen har haloperidol (resultaten är inte evidensgraderade):

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på PANSS jämfört med placebo, SMD $-0,49$ ($-0,58$ till $-0,41$).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, OR $0,69$ ($0,58$ till $0,82$).
- Ingen kliniskt relevant skillnad avseende viktökning jämfört med placebo, SMD $0,09$ ($-0,02$ till $0,20$).
- Större risk för extrapyramidala symtom jämfört med placebo, OR $4,03$ ($3,09$ till $5,26$).

- Större risk för sedation jämfört med placebo, OR 2,30 (1,24 till 4,27).
- Större risk avseende prolaktinökning jämfört med placebo, SMD 0,67 (0,52 till 0,83).
- Ingen skillnad avseende risk för hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning) jämfört med placebo, SMD 0,14 (0,03 till 0,25).

Kommentar

För redovisning av nätverksmetaanalysen, se Bilaga 2.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har haloperidol i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Haloperidol per oral form
Kontrollgrupp	Placebo
Utfallsmått	PANSS Clinical Global Impression rating scales (CGI) Behandlingsavbrott Livskvalitet Biverkningar: Metabolt syndrom/viktuppgång Sexuella biverkningar (sexual dysfunction) Extrapyramidala symtom (EPS) Kognitiv påverkan Sedering (dagtrötthet) Hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning)
Studietyp	Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. En gemensam sökning utfördes för läkemedlen; aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, paliperidon, haloperidol, ziprasidon samt zuklopentixol. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [3]. Bedömning av nätverksmetaanalysen utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), se Bilaga 2.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 2 938 referenser. Av de totalt 20 studierna som lästes i fulltext exkluderades 13, se Bilaga 4 Exkluderade studier samt Bilaga 2. Sju studier ingår i granskningen och de redovisas nedan samt i Bilaga 2.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en nätverksmetaanalys av godtagbar kvalitet [2]. Den är baserad på 212 studier med sammanlagt 43 049 vuxna patienter (≥ 18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom. Nätverksmetaanalysen utvärderade akut behandling, 4–12 veckors behandling med antipsykotiska läkemedel. För att uppfylla likhetsantagandet som ställs på en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2) exkluderades studier som undersökte patienter med huvudsakligen negativa symtom, patienter med samtidig annan medicinsk sjukdom, terapirefraktära patienter samt studier som undersökte återfall hos långtidsbehandlade patienter. Inklusionskrav var blindade studier. Både studier med flexibla doser och fasta doser inkluderades. För studier med fasta doser inkluderades endast studier som följde konsensus för dosering [4]. Studier med bedömd hög risk för systematiska fel avseende

randomisering och dold allokering exkluderades. Open label-studier exkluderades, liksom studier utförda i Kina på grund av icke-adekvata randomiseringsmetoder. Dessutom exkluderades studier i vilka patienter fick profylaktisk behandling med antiparkinsonläkemedel. I analysen ingick direkta parvisa jämförelser (random effects model) samt indirekta jämförelser. Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller BPRS. Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [5].

I en uppdaterad sökning, efter den senaste sökningen till Socialstyrelsens riktlinjer 2012, fann vi ytterligare en RCT-studie som analyserat haloperidol och som är publicerad efter nätverksmetaanalysens senaste sökdatum [6]. Den nyttillkomna studien är en parvis jämförelse med quetiapin (n=90). Resultaten från denna studie bedöms inte påverka evidensläget för haloperidol. Vi har i detta dokument presenterat det tidigare underlaget baserat på SBU:s rapport från 2012 och en nätverksmetaanalys från 2013 [1,2]. I Bilaga 2 är samtliga nyttillkomna studier beskrivna.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget är en uppföljning av Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 vad gäller ovan nämnda läkemedel och inkluderar resultat från SBU-rapporten från 2012 som omfattar GRADE-bedömningar samt resultat från nätverksmetaanalysen från 2013. Resultaten av nätverksmetaanalysen innebär en samtidig jämförelse av samtliga ingående läkemedel och det är därför inte möjligt att analysera läkemedel efter läkemedel som vid traditionell parvis metaanalys. I Bilaga 2 presenteras GRADE-bedömningar från SBU-rapporten samt sammanfattande resultat från nätverksmetaanalysen för ingående läkemedel.

En uppföljning av studier genomfördes med start från september 2012 som var slutdatum för inklusion i nätverksmetaanalysen. Samma inklusions- och exklusionskriterier användes vid uppföljningen. Totalt inkluderades sju nya studier för sju utvärderade andra generationens antipsykotika. Antalet studier är mycket lågt i förhållande till de 212 studier som ingick i nätverksmetaanalysen. De få studierna innebär att det inte är möjligt att ändra på exklusions- eller inklusionskriterier eller utfallsmått i nätverksmetaanalysen då kraften i

analysen helt går förlorad för utfallsmått som inte inkluderats i nätverksmetaanalysen. Därför presenteras utfallsmåtten för de olika läkemedlen i enlighet med nätverksmetaanalysen.

Tabell 7.1. Summering av resultat - behandling med haloperidol.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
PANSS	2 459 (21)	SMD -0,49 (-0,58, till -0,41)		
	1 540 (11)	SMD -0,53 (-0,64 till -0,43)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
Avbrott	Oklart	OR 0,69 (0,58 till 0,82)		
Viktökning	Oklart	SMD 0,09 (-0,02 till 0,20)		
EPB	Oklart	OR 4,03 (3,09 till 5,26)		
Sedation	Oklart	OR 2,30 (1,24 till 4,27)		
Prolaktin	Oklart	SMD 0,67 (0,52 till 0,83)		
QTc	Oklart	SMD 0,14 (0,03 till 0,25)		

PANSS = positive and negative symptom scale, SMD = standard mean difference, OR = odds ratio (oddskvot), RR = risk ratio (relativ risk), EPS = extrapyramidala symtom, QTc = hjärtrytmrubbningar

Table 7.2 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome (CI 95%)	Comments
Leucht et al 2013 [2]	Network metaanalys 21 RCT	2 459 patients	C: Placebo I: Haloperidol	PANSS total score SMD -0.49 (-0.58 to -0.41)	Results based on 21 direct comparisons with 2 459 patients
	Direct evidence			All cause discontinuation OR 0.69 (0.58 to 0.82)	
				Weight gain SMD 0.09 (-0.02 to 0.20)	
				Extrapyramidal effects Use antiparkinson medication OR 4.03 (3.09 to 5.26)	
				Sedation OR 2.30 (1.24 to 4.27)	
				Prolactin SMD 0.67 (0.52 to 0.83)	
				QTc prolongation SMD 0.14 (0.03 to 0.25)	
Leucht et al 2009 [7]	11 RCT	1 540	C: Placebo I: Haloperidol	PANSS total score SMD -0.53 (-0.64 to -0.43)	

RR = risk ratio, OR = odds ratio, SMD = standard mean difference, CI = confidence interval, QTc = cardiac arrhythmias

Referenser

1. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
4. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93.
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008]*. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochranehandbook.org
6. Amr M, Lakhan SE, Sanhan S, Al-Rhaddad D, Hassan M, Thiabh M, Shams T. Efficacy and tolerability of quetiapine versus haloperidol in first-episode schizophrenia: a randomized clinical trial. *Int Arch Med*. 2013 Dec 5;6(1):47.
7. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.

8. Behandling med ziprasidon per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Ziprasidon per oralt
--

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har ziprasidon i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Schizofreni - Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation från 2012 [1] samt en nätverksmetaanalys Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis från 2013 [2].

Vilken effekt har åtgärden?

Enligt SBU:s rapport 2012 har ziprasidon:

- Svag till måttlig effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) jämfört med placebo, SMD $-0,48$ ($-0,65$ till $-0,32$) (starkt vetenskapligt underlag).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, RR $0,73$ ($0,63$ till $0,84$) (starkt vetenskapligt underlag).

Enligt nätverksmetaanalysen har ziprasidon (resultaten är inte evidensgraderade):

- Bättre effekt i form av minskade symtom mätt som förändring på PANSS jämfört med placebo, SMD $-0,39$ ($-0,54$ till $-0,25$).
- Mindre risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo, OR $0,62$ ($0,44$ till $0,88$).
- Ingen kliniskt relevant skillnad avseende viktökning jämfört med placebo, SMD $0,11$ ($-0,05$ till $0,28$).

- Ökad risk för extrapyramidala symtom jämfört med placebo, OR 1,72 (1,05 till 2,84).
- Ökad risk för sedation jämfört med placebo, OR 2,49 (1,20 till 5,18).
- Ökad risk för prolaktinökning jämfört med placebo, SMD 0,34 (0,09 till 0,58).
- Ökad risk för hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning) jämfört med placebo, SMD 0,39 (0,19 till 0,60).

Kommentar

För redovisning av nätverksmetaanalysen, se Bilaga 2.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har ziprasidon i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Ziprasidon per oral form
Kontrollgrupp	Placebo
Utfallsmått	PANSS Clinical Global Impression rating scales (CGI) Behandlingsavbrott Livskvalitet Biverkningar: Metabolt syndrom/viktuppgång Sexuella biverkningar (sexual dysfunction) Extrapyramidala symtom (EPS) Kognitiv påverkan Sedering (dagtrötthet) Hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning)
Studietyp	Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. En gemensam sökning utfördes för läkemedlen; aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, paliperidon, haloperidol, ziprasidon samt zuklopentixol. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [3]. Bedömning av nätverksmetaanalysen utfördes av SBU med hjälp av ett granskningsformulär utformat av International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), se Bilaga 2.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 2 938 referenser. Av de totalt 20 studierna som lästes i fulltext exkluderades 13, se Bilaga 4 Exkluderade studier samt Bilaga 2. Sju studier ingår i granskningen och de redovisas nedan samt i Bilaga 2.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en nätverksmetaanalys av godtagbar kvalitet [2]. Den är baserad på 212 studier med sammanlagt 43 049 vuxna patienter (≥ 18 år) med diagnostiserad schizofrenisjukdom. Nätverksmetaanalysen utvärderade akut behandling, 4–12 veckors behandling med antipsykotiska läkemedel. För att uppfylla likhetsantagandet som ställs på en nätverksmetaanalys (se Bilaga 2) exkluderades studier som undersökte patienter med huvudsakligen negativa symtom, patienter med samtidig annan medicinsk sjukdom, terapirefraktära patienter samt studier som undersökte återfall hos långtidsbehandlade patienter. Inklusionskrav var blindade studier. Både studier med flexibla doser och fasta doser inkluderades. För studier med fasta doser inkluderades endast de som följt konsensus

för dosering [4]. Studier med bedömd hög risk för systematiska fel avseende randomisering och dold allokering exkluderades. Open label-studier exkluderades, liksom studier utförda i Kina på grund av icke-adekvata randomiseringsmetoder. Dessutom exkluderades studier i vilka patienter fick profylaktisk behandling med antiparkinsonläkemedel. I analysen ingick direkta parvisa jämförelser (random effects model) samt indirekta jämförelser. Primärt utfallsmått var symtomförändringar mätt med PANSS eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Risken för systematiska fel i de inkluderade studierna följde Cochranes modell för bedömning [5].

I en uppdaterad sökning, efter den senaste sökningen till Socialstyrelsens riktlinjer 2012, fann vi ytterligare en RCT-studie som analyserat ziprasidon och som är publicerad efter nätverksmetaanalysens senaste sökdatum [6]. Den nytillkomna studien var parvisa jämförelser med olanzapin (n=50). Resultaten från denna studie bedöms inte påverka evidensläget för ziprasidon. Vi har i detta dokument presenterat det tidigare underlaget baserat på SBU:s rapport från 2012 och på nätverksmetaanalysen från 2013 [1,2]. I Bilaga 2 är samtliga nytillkomna studier beskrivna.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Det vetenskapliga underlaget är en uppföljning av Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2014 vad gäller ovan nämnda läkemedel och inkluderar resultat från SBU-rapporten från 2012 som omfattar GRADE-bedömningar samt resultat från nätverksmetaanalysen från 2013. Resultaten från nätverksmetaanalysen innebär en samtidig jämförelse av samtliga ingående läkemedel och det är därför inte möjligt att analysera läkemedel efter läkemedel som vid traditionell parvis metaanalys. I Bilaga 2 presenteras GRADE-bedömningar från SBU-rapporten samt sammanfattande resultat från nätverksmetaanalysen för ingående läkemedel. En uppföljning av studier genomfördes med start från september 2012 som var slutdatum för inklusion i nätverksmetaanalysen. Samma inklusions- och exklusionskriterier användes vid uppföljningen.

Totalt inkluderades sju nya studier för sju utvärderade andra generationens antipsykotiska läkemedel. Det antalet studier är mycket lågt i förhållande till de 212 studier som ingick i nätverksmetaanalysen. De få studierna innebär att det inte är möjligt att ändra på

exklusions- eller inklusionskriterier eller utfallsmått i nätverksmetaanalysen då kraften i analysen helt går förlorad för utfallsmått som inte inkluderats i nätverksmetaanalysen. Därför presenteras utfallsmåtten för de olika läkemedlen i enlighet med nätverksmetaanalysen.

Tabell 8.1. Summering av resultat – behandling med ziprasidon.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
PANSS	655 (4)	SMD -0,39 (-0,54 till -0,25)		
	584 (4)	SMD -0,48 (-0,65 till -0,32)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
Avbrott		OR 0,62 (0,44 till 0,88)		
	598 (4)	RR 0,73 (0,63 till 0,84)	⊕⊕⊕⊕	SBU:s rapport 2012
Viktökning		SMD 0,11 (-0,05 till 0,28)		
EPB		OR 1,72 (1,05 till 2,84)		
Sedation		OR 2,49 (1,20 till 5,18)		
Prolaktin		SMD 0,34 (0,09 till 0,58)		
QTc		SMD 0,39 (0,19 till 0,60)		

PANSS = positive and negative symptom scale, SMD = standard mean difference, OR = odds ratio (oddskvot), RR = risk ratio (relativ risk), EPS = extrapyramidala symptom, QTc = hjärtrytmrubbningar

Table 8.2 Included studies.

Author Year reference	Study design	Population	Comparison	Outcome (CI 95%)	Comments
Leucht et al 2013 [2]	Network metaanalysis 4 RCT	655 patients	C: Placebo I: Ziprasidone	PANSS total score SMD -0.39 (-0.54 to -0.25)	Results based on 4 direct comparisons with 655 patients
	Direct evidence			All cause discontinuation OR 0.62 (0.44 to 0.88)	
				Weight gain SMD 0.11 (-0.05 to 0.28)	
				Extrapyramidal effects Use antiparkinson medication OR 1.72 (1.05 to 2.84)	
				Sedation OR 2.49 (1.20 to 5.18)	
				Prolactin SMD 0.34 (0.09 to 0.58)	
				QTc prolongation SMD 0.39 (0.19 to 0.60)	
Leucht et al 2009 [7]	4 RCT	584	C: Placebo I: Ziprasidone	PANSS total score SMD -0.48 (-0.65 to -0.32)	
Leucht et al 2009 [7]	4 RCT	598	C: Placebo I: Ziprasidone	All cause discontinuation RR 0.73 (0.63 to 0.84)	

PANSS = positive and negative symptom scale, OR=odds ratio, SMD=standard mean difference, QTc = cardiac arrhythmias

Referenser

1. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
2. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
4. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93.
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochranehandbook.org
6. Alvarez E et al. Ziprasidone versus Olanzapine in weight gain associated with the treatment of schizophrenia: a six-month double blind randomized parallel group study. *Eur J Psychiat*. 2012, 4;248-259.
7. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second generation antipsychotic drugs? A metaanalysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.

9. Behandling med zuklopentixol per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Zuklopentixol per oralt

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har zuklopentixol i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är två systematiska översikter [1,2].

Vilken effekt har åtgärden?

Jämfört med placebo:

- Peroral behandling med zuklopentixol ger större risk för extrapyramidala symtom mätt som behov av antiparkinsonläkemedel jämfört med placebo, RR 5,73 (1,12 till 29,34) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av zuklopentixol avseende viktökning jämfört med placebo, RR 0,43 (0,17 till 1,11)
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av zuklopentixol avseende risken för studieavbrott, oberoende av orsak jämfört med placebo, RR 0,29 (0,01 till 6,60).

Jämfört med första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA):

- Peroral behandling med zuklopentixol ger mindre risk för försämring eller oförändrade symtom jämfört med FGA, RR 0,72 (0,53 till 0,98) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Peroral behandling med zuklopentixol ger mindre risk för studieavbrott oberoende av orsak jämfört med FGA, RR 0,70 (0,51 till 0,95) (begränsat vetenskapligt underlag).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av zuklopentixol avseende viktökning jämfört med FGA, MD -1,89 (-7,89 till 4,11).
- Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att FGA inte orsakar fler extrapyramidala biverkningar av kliniskt relevant grad jämfört med zuklopentixol. Det saknas samtidigt tillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om zuklopentixol orsakar fler extrapyramidala biverkningar av klinisk relevant grad jämfört med FGA RR 1,07 (0,86 till 1,33).
- FGA orsakar inte fler extrapyramidala biverkningar av kliniskt relevant grad jämfört med zuklopentixol (begränsat vetenskapligt underlag)
- Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra om zuklopentixol orsakar fler extrapyramidala biverkningar av klinisk relevant grad jämfört med FGA, RR 1,07 (0,86 till 1,33).
- FGA är inte kliniskt relevant sämre än zuklopentixol avseende sedation, RR 1,57 (0,93 till 2,65) (begränsat vetenskapligt underlag).

Jämfört med andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA):

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av zuklopentixol avseende effekt på symtom jämfört med SGA, RR 1,30 (0,80 till 2,11)
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av zuklopentixol avseende extrapyramidala biverkningar jämfört med risperidon, RR 1,92 (1,12 till 3,28).

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har zukloperitoxol i per oral form på psykosymtom och livskvalitet, i vilken utsträckning ger det biverkningar och i vilken utsträckning avbryts behandlingen jämfört med placebo vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturoversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Zukloperitoxol per oral form
Kontrollgrupp	Placebo
Utfallsmått	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Clinical Global Impression rating scales (CGI) Behandlingsavbrott Livskvalitet Biverkningar: Metabolt syndrom/viktuppgång Sexuella biverkningar (sexual dysfunction) Extrapyramidala symtom (EPS) Kognitiv påverkan Sedering (dagtrötthet) Hjärtrytmrubbningar (QTc-förlängning)
Studietyyp	Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [3].

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Sökresultat, gallring

Vid litteratursökningen identifierades och granskades 2 938 referenser. Litteratursökningen genomfördes i två steg (i juni 2016 och i oktober 2016) och resulterade i 2 938 referenser. Totalt 13 studier lästes i fulltext, 11 studier exkluderades och 2 översikter (dubbelpublicering) ingår i granskningen och redovisas nedan. Se Bilaga 4 för exkluderade studier.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en systematisk översikt från 2005 med 18 RCT-studier (n=1 578) utförda i Europa eller Nordamerika [1,2]. Deltagarna var diagnostiserade med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd. Författarna till översikten hade som inklusionskriterium RCT-studier. Författarna exkluderade studier som innefattade personer med demens, depression samt personer med samtidigt alkohol- och drogmissbruk. Samtliga studier utvärderade korttidseffekter av per oral behandling med zuklopentixol (upp till 12 veckor), inga studier rapporterade data från längre uppföljningar. Tio av studierna (n=478) utvärderade zuklopentixol jämfört med andra typiska antipsykotika (FGA). Av dessa var flertalet jämförelser mot klorpromazin. Författarna till den systematiska översikten gjorde en uppdaterad sökning i juni 2012. Man redovisade då ytterligare 8 studier från 11 publikationer som avvaktar klassificering. På grund av fel studiedesign, fel studiepopulation

samt icke-relevanta jämförelser (se exkluderade studier) kan enligt SBU ingen av dessa studier inkluderas. Efter år 2012 har inga nya RCT-studier identifierats, enligt SBU:s litteratursökning utförd i oktober 2016.

Interventionsgruppen fick i de olika studierna zuklopentixol per oralt i olika dosområden från 3–7 mg/dag till 75–600 mg/dag. Flertalet studier redovisade dock dosintervall upp till 250 mg/dag. Haloperidol redovisades från 2 till 30 mg/dag samt klorpromazin i doser från 100 till 1800 mg/dag. Den övervägande majoriteten av dessa studier redovisade dosintervall för klorpromazin upp till 600 mg/dag. Perfenazin gavs i doser från 8–80 mg/dag.

Tabell 9.1 Summering av resultat – behandling med zuklopentixol jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
A –		-		
Studieavbrott – oberoende av orsak	28 (1)	RR 0,29 (0,01 till 6,60)	⊕○○○	Otillräckligt (1 studie)
Viktuppgång	28 (1)	RR 0,43 (0,17 till 1,11)	⊕○○○	Otillräckligt (1 studie)
Extrapyramidala symtom	64 (2)	RR 5,73 (1,12 till 29,34) RD 23% (7% till 39%)	⊕⊕○○	Studiekvalitet (–1) Precision (–1)

Tabell 9.2 Summering av resultat – behandling med zuklopentixol jämfört med FGA.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
CGI ej förbättrat	357 (7)	RR 0,72 (0,53 till 0,98) RD –10% (–18% till –1%)	⊕⊕○○	Studiekvalitet (–1) Precision (–1)
Studieavbrott – oberoende av orsak	424 (8)	RR 0,70 (0,51 till 0,95) RD –10% (–17% till –2%)	⊕⊕○○	Studiekvalitet (–1) Precision (–1)
Viktuppgång	83 (1)	MD –1,89 (–7,89 till 4,11)	⊕○○○	Otillräckligt (1 studie)
Extrapyramidala symtom	280 (6)	RR 1,07 (0,86 till 1,33) RD 3% (–7% till 14%)	⊕⊕○○	Studiekvalitet (–1) Precision (–1)
Extrapyramidala symtom	280 (6)	RR 1,07 (0,86 till 1,33)	⊕○○○	Studiekvalitet (–1) Precision (–2)
Sedering	92 (2)	RR 1,57 (0,93 till 2,65) RD 15% (–2% till 33%)	⊕⊕○○	Studiekvalitet (–1) Precision (–1)

Tabell 9.3 Summering av resultat – behandling med zuklopentixol jämfört med SGA.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
CGI unchanged or worse	98 (1)	RR 1,30 (0,80 till 2,11)	⊕○○○	Otillräckligt (1 studie)
Extrapyramidala symtom – antiparkinsonmedicin	98 (1)	RR 1,92 (1,12 till 3,28)	⊕○○○	Otillräckligt (1 studie)

9.4 Table included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome (CI 95%)	Risk of bias	Comments
Kumar et al 2005 [1]	SR 2 RCT	64	I: Zuclopenthixol C: Placebo	Extrapyramidal effects RR 5,73 (1,12 to 29,34) NNH 2 (2 to 31)	Risk of bias SR moderate	
	SR 1 RCT	28	I: Zuclopenthixol C: Placebo	Leaving study early – any reason RR 0,29 (0,01 to 6,60) Weight gain RR 0,43 (0,17 to 1,11)	Risk of bias SR moderate	
	SR 7 RCT	357	I: Zuclopenthixol C: FGA	RR 0,72 (0,53 to 0,98)	Risk of bias SR moderate	
	SR 8 RCT	424	I: Zuclopenthixol C: FGA	Leaving study early – any reason RR 0,70 (0,51 to 0,95) I: 22% C: 30% NNT 12 (7 to 67)	Risk of bias SR moderate	
	SR 1 RCT	83	I: Zuclopenthixol C: FGA	Weight gain MD –1,89 (–7,89 to 4,11)	Risk of bias SR moderate	
	SR 6 RCT	280	I: Zuclopenthixol C: FGA	Extrapyramidal effects Antiparkinson medication RR 1,07 (0,86 to 1,33)	Risk of bias SR moderate	
	SR 2 RCT	92	I: Zuclopenthixol C: FGA	Sedation RR 1,57 (0,93 to 2,65)	Risk of bias SR moderate	
	SR 1 RCT	98	I: Zuclopenthixol C: Risperidone	PANSS total score RR 1,30 (0,80 to 2,11)	Risk of bias SR moderate	

SR 1 RCT

98

I: Zuclopenthixol
C: Risperidone

Extrapyramidal effects
Antiparkinson medication
RR 1,92 (1,12 to 3,28)

Risk of bias SR moderate

FGA = first generation antipsychotic, MD = mean difference, RCT = randomised clinical trial, RR = risk ratio, SR = systematic review

Referenser

1. Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;4:CD005474.
2. Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. Schizophr Bull. 2009 Sep;35(5):855-6.
3. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/

10. Behandling med klozapin per oralt

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Klozapin per oralt
--

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har klozapin på psykosymtom och i vilken utsträckning ger det biverkningar jämfört med andra antipsykotiska läkemedel (andra generationens antipsykotiska läkemedel, SGA och första generationens antipsykotiska läkemedel, FGA) vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd som har otillräcklig effekt av andra antipsykotiska läkemedel (SGA och FGA)?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är två systematiska översikter som har utvärderat behandling med klozapin jämfört med andra antipsykotiska läkemedel (SGA och FGA) hos patienter med terapiresistens [1,2]. Redovisning av biverkningarna viktuppgång, extrapyramidala symtom samt sedering har hämtats från ytterligare en systematisk översikt [3].

Vilken effekt har åtgärden?

- Hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd som har otillräcklig effekt av andra antipsykotiska läkemedel ger behandling med klozapin inte sämre effekt på psykiska symtom än andra antipsykotiska läkemedel (FGA och SGA) (starkt vetenskapligt underlag).
- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd ger behandling med klozapin större risk för viktökning jämfört med placebo, SMD 0,65 (0,31 till 0,99) (inte evidensgraderat).
- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd ger behandling med klozapin större risk för sedation jämfört med placebo, OR 8,82 (4,72 till 15,06) (inte evidensgraderat).

- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd ger behandling med klozapin mindre risk för extrapyramidala symtom jämfört med placebo, OR 0,3 (0,12 till 0,62) (inte evidensgraderat).

Kommentar

För utförlig redovisning av ingående systematiska översikter, se Bilaga 3.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har klozapin på psykosymtom och i vilken utsträckning ger det biverkningar (enligt specifikation nedan) jämfört med andra antipsykotiska läkemedel (SGA och FGA) vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd som har otillräcklig effekt av andra antipsykotiska läkemedel (SGA och FGA)?

Urvalskriterier för litteraturoversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29), otillräcklig effekt av andra antipsykotiska läkemedel

Intervention/åtgärd Klozapin

Kontrollgrupp Antipsykotiska läkemedel, FGA eller SGA i per oral form samt depåform

Utfallsmått Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
Clinical Global Impression rating scales (CGI)
Behandlingsavbrott.

Biverkningar:

Metabolt syndrom/viktuppgång

Sexuella biverkningar (sexual dysfunction)

Extrapyramidala symtom (EPS)

Sedering (dagtrötthet)

Myokardit

Agranulocytos

Studietyp Metaanalys och randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [4].

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 983 referenser. Av de tre studierna som lästes i fulltext exkluderades en studie, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Två studier ingår i granskningen och de redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår två systematiska översikter som har utvärderat behandling med klorzapin jämfört med andra antipsykotiska läkemedel (SGA och FGA) hos patienter med terapiresistens. Analysen av Samara och medarbetare baseras på 40 studier varav 20 har analyserat klorzapin (n=2 277) [2]. Den systematiska översikten av Siskind och medarbetare är en parvis metaanalys med 21 studier (n=2 364) vilka samtliga har analyserat klorzapin [1]. Slutsatserna i de båda metaanalyserna skiljer sig åt. Siskind och medarbetare redovisade att klorzapin hade bättre effekt än andra FGA och SGA för behandling av terapiresistenta patienter med schizofreni, SMD $-0,29$ (95 % KI, $-0,49$ till $-0,09$). Samara sammanfattade att kunskapsläget var otillräckligt för att bedöma vilket antipsykotiskt läkemedel som var effektivast för behandling av terapiresistenta patienter med schizofreni, SMD $-0,11$, (95 % KI, $-0,28$ till $0,06$).

Båda översikterna var samstämmiga att om jämförelsesubstanserna var klorpromazin eller haloperidol då var klozapin signifikant bättre och effekten var ungefär lika stor i båda översikterna. Om jämförelsesubstansen var risperidon, saknades skillnad i effekt i båda översikterna. Siskind och medarbetare rapporterade signifikanta effekter under de tre första månaderna vid behandling med olanzapin men inte därefter, medan Samara och medarbetare inte fann någon signifikant effekt jämfört med olanzapin under någon tidsperiod (för ytterligare information, se Bilaga 3).

Båda översikterna påpekade att olikheter i dosering av klozapin kunde vara en förklaring till skillnader i effekt. Då tidiga studier använde högre doser av klozapin vid jämförelser med FGA-läkemedel och lägre doser under senare år då SGA-läkemedel användes som jämförelse. Samara och medarbetare rapporterade en medeldos på 511 mg/dag då jämförelsesubstansen var FGA, och 392 mg/dag då SGA var jämförelsesubstansen ($p=0,03$).

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

I de flesta nationella riktlinjer rekommenderas klozapin vid behandling av behandlingsresistent schizofreni [5]. De två inkluderade systematiska översikterna är de senaste metaanalyserna att analysera behandling med klozapin vid behandlingsresistent schizofreni. Slutsatserna avseende klozapin skiljer sig åt i de båda metaanalyserna. Samara och medarbetare har kommenterat orsaken till skillnaderna. Det finns skillnader i val av studier och de två forskargrupperna kommer att gemensamt gå igenom sina studiedata för att undersöka skillnaderna och genomföra en kompletterande metaanalys [6]. Det finns ett samband mellan sponsorstöd till jämförelsesubstansen när denna är SGA och lägre dosnivåer av klozapin. Effekten av klozapin är i motsats till andra antipsykotiska läkemedel också dosrelaterad [5].

Det är svårt att definiera behandlingsresistens. I fem av Samara och medarbetares studier har ett läkemedel använts utan effekt (retrospektivt bedömt) och i ytterligare tio fall har två läkemedel använts (också retrospektivt bedömt). I endast fem studier fanns ett prospektivt upplägg. Det är också oklart vilket sambandet är mellan grad av behandlingsresistens och effekt av klozapin. Några linjära samband förelåg inte i någon av de två översikterna.

Dessutom rapporterade Leucht och medarbetare i en systematisk översikt från 2013 goda effekter av klozapin på patienter som inte var behandlingsresistenta [3].

Tabell 10.1. Summering av resultat - behandling med olanzapin per oralt.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
A1 – Change in total symptoms	2 364 (21)	SMD –0,29 (–0,49 till – 0,09)		Signifikant skillnad
A2 - Change in total symptoms	2 277 (20)	SMD –0,11 (–0,28 till 0,06)		Inte signifikant skillnad
A3 – Change in total symptoms	2 364 (21) + 2 277 (20)	Inte sämre än jämförelseläkemedel	⊕⊕⊕⊕	En sammanvägd bedömning av A1 och A2
B – Viktökning	Oklart	SMD 0,65 (0,31 till 0,99)	Inte evidensgraderat	Data från nätverksmetaanalys [3]
C – Sedering	Oklart	OR 8,82 (4,72 till 15,06) NNT 2 (2 till 3)	Inte evidensgraderat	Data från nätverksmetaanalys [3]
D – EPS	Oklart	OR 0,3 (0,12 till 0,62) NNT 7 (6 till 15)	Inte evidensgraderat	Data från nätverksmetaanalys [3]

SMD = standard mean difference (standardiserad medelvärdeskillnad), OR = odds ratio (oddskvot), RR = risk ratio (relativ risk), NNT = numbers needed to treat, EPS = extrapyramidala symtom

Table 10.2 included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome	Comments
Siskind et al 2016 [1]	SR 21 RCT	2 364	I: Clozapine C: FGA, SGA	<p>Change in total psychotic symptoms:</p> <p>1) Last reported time point in each study SMD -0.29 (-0.49 to -0.09) p<0.005 24 studies, n=1 858</p> <p>2) Short term (≤3 months): SMD: -0.39 (-0.61 to -0.17) 20 studies, n=1 312</p> <p>3) Long term (>3 months): SMD: -0.11 (-0.31 to 0.09) 11 studies, n=819</p> <p>Change in positive psychotic symptoms: Short term (≤3 months): SMD -0.27 (-0.47 to -0.08) Long term (>3 months): SMD -0.25 (-0.431 to - 0.07) 7 studies</p> <p>Change in negative psychotic symptoms Short term (≤3 months): SMD -0.25 (-0.40 to -0.10) Long term (>3 months): SMD -0.11 (-0.39 to 0.16)</p>	<p>12/14 studies with SGA as a comparison drug were funded by the industry</p> <p>When dosage equivalents were compared, people taking clozapine were receiving significantly lower doses of medication</p>
Samara et al 2016 [2]	SR 20 RCT	2 277	I: Clozapine C: FGA, SGA	<p>Change in total psychotic symptoms (CLO vs SGA, FGA): SMD -0.11 (-0.28 to 0.06) 20 studies n=2 277</p> <p>(CLO vs CHP) SMD -0.75 (-0.97 to -0.53)</p>	<p>Clozapine dose compared with SGA 392 mg/d</p> <p>Compared with FGA 511 mg/d p=0.03</p>

				<p>3 studies n=430</p> <p>(CLO vs HAL) SMD -0.17 (-0.33 to -0.01)</p> <p>4 studies n=609</p> <p>(CLO vs OLA) SMD 0.10 (-0.07 to 0.27)</p> <p>7 studies n=571</p> <p>(CLO vs RIS) SMD 0.00 (-0.29 to 0.29)</p> <p>6 studies n=523</p> <p>(CLO vs ZIP) SMD -0.11 (-0.28 to 0.06)</p> <p>1 study n=144</p>	
Leucht et al 2013 [3]	Network meta- analysis		I: Clozapine C: Placebo	<p>Weight gain SMD 0.65 (0.31 to 0.99)</p> <p>Sedation OR 8.82 (4.72 to 15.06) NNT 2 (2-3)</p> <p>EPS OR 0.3 (0.12 to 0.62) NNT 7 (6-15)</p>	

EPS = extrapyramidal symptoms, FGA = first generation antipsychotic, NNT = numbers needed to treat, OR = odds ratio, SGA = second generation antipsychotic, SMD = standard mean difference

Referenser

1. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):385-392.
2. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, Leucht S. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Mar;73(3):199-210.
3. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62
4. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014. www.sbu.se/metodbok/
5. Kane JM, Correll CU. The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2016 Mar;73(3):187-8.
6. Samara MT, Leucht S. Use of Clozapine in Schizophrenia-Reply. *JAMA Psychiatry*. 2016 Oct 1;73(10):1098-1099.

11. Behandling med klozapin per oralt vid risken för suicid respektive aggressivt beteende

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, aggressivt beteende, suicidrisk
Åtgärd: Klozapin per oralt

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har klozapin på risken för suicid respektive aggressivt beteende jämfört med andra antipsykotiska läkemedel (andra generationens antipsykotika, SGA och första generationens antipsykotika, FGA) vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget för klozapinets effekt på våldsamt beteende ingår fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT) [1–4]. I granskningen avseende klozapinets effekt på risk för suicid ingår en RCT samt tre registerstudier utförda i Finland och Sverige [5–8].

Vilken effekt har åtgärden?

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av klozapin avseende risken för våldsamt beteende jämfört med haloperidol och olanzapin mätt som förändringar på Modified Overt Aggression Scale (MOAS).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av klozapin avseende risken för våldsamt beteende jämfört med risperidon och olanzapin mätt som förändringar på hostility item, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att klozapin har bättre effekt än haloperidol för att minska våldsamt beteende jämfört med haloperidol mätt som förändringar på hostility item, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin är bättre för att förhindra självmordsförsök hos personer med schizofreni än behandling med perfenazin, haloperidol eller olanzapin.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har klozapin på risken för suicid respektive aggressivt beteende jämfört med andra antipsykotiska läkemedel (SGA och FGA) vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturoversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Klozapin
Kontrollgrupp	Antipsykotiska läkemedel, FGA eller SGA, i per oral form och depåform
Utfallsmått	Våld Suicid
Studietyper	Metaanalys och RCT.

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5. En mer utförlig information om metodiken finns i SBU:s handbok [9].

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 1 086 referenser. Av de totalt 20 studierna som lästes i fulltext exkluderades 12, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Åtta studier ingår i granskningen och de redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen avseende klozapinets effekt på våldsamt beteende ingår fyra randomiserade kontrollerade studier [1–4]. Slutsatserna baseras på 116 personer för BPRS hostility item, 157 personer för PANSS hostility item och 110 personer för MOAS total score och fysisk aggressivitet. Deltagarna i studierna var diagnostiserade med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd. Två av studierna inkluderade patienter i öppenvård [1,4] och två studier analyserade patienter i slutenvård [2,3]. En av de fyra studierna undersökte patienter med tidigare historik av våldsamt beteende [2].

Genomsnittliga dagsdoser för läkemedlen har i de olika studierna justerats från initiala doser till doser mellan 523–565,5 mg/dag för klozapin, 18,9–25,7 mg/dag för haloperidol och 24,7–30,4 mg/dag för olanzapin. Risperidon undersöktes endast i en studie där läkemedlet justerades från en initial genomsnittdos på 8 mg/dag till 11,6 mg/dag [3].

I granskningen avseende klozapinets effekt på risk för suicid ingår en RCT samt tre registerstudier utförda i Finland och Sverige [5–8]. I RCT-studien av Meltzer och medarbetare rapporterades att av de som hade behandlats med klozapin jämfört med olanzapin hade 34 respektive 55 personer gjort självmordsförsök och 118 respektive 155 personer hade blivit akut omhändertagna på grund av suicidalt beteende [5]. Ojusterade frekvenssiffror för suicid hos de som hade behandlats med klozapin är mindre än hälften av frekvensen för jämförelsesubstansen perfenazin i Meltzer och medarbetares studie och ännu lägre i Kiviniemi och medarbetares studie [7]. I den svenska registerstudien var antalet suicidförsök och suicid betydligt lägre än för övriga läkemedel [6]. Effekten var således kliniskt relevant. Effekten hade också god varaktighet då Meltzer och medarbetares studie pågick under två år

och övriga studier baserades på data från nationella databaser med fyra till elva års uppföljning.

Tabell 11.1. Summering av resultat - våld.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat	Evidensstyrka	Kommentar
A – Hostility BPRS	116 (2)		⊕⊕○○	Studiekvalitet (–1) Precision (–1)
B – Hostility PANSS	157 (1)		⊕○○○	Otillräckligt vetenskapligt underlag (1 studie)
C –MOAS total score	110 (1)		⊕○○○	Otillräckligt vetenskapligt underlag (1 studie)

Tabell 11.2. Summering av resultat - suicid.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat	Evidensstyrka	Kommentar
A – Suicid, suicidförsök	980 (1 RCT)	HR 0,76 (95 % KI, 0,58 till 0,97)	⊕⊕○○	Multicenterstudie Studiekvalitet (–1) Överförbarhet (–1)
B – Suicid, suicidrisk	94 206 (3 kohort)		⊕⊕⊕○	Resultat från 3 nationella kohorter Effektstorlek (+1)
C – Suicid, suicidrisk	980 (1 RCT) + 94 206 (3 kohort)	Bättre effekt än jämförelseläkemedel	⊕⊕⊕○	Sammanvägd bedömning A och B

BPRS = Brief psychiatric rating scale, HR = hazard rate, MOAS = modified overt aggression scale, PANSS = positive and negative symptom scale

Table 11.3 Included studies - violence.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome A –	Comment
Breier et al 1994 [1]	RCT Double-blind, 10 weeks	45	I: Clozapine (CLO) C: Haloperidol (HAL)	Hostility item (BPRS): Change % at week 10 CLO: –22% HAL: –5% p=0,05	
Kane et al 2001 [4]	RCT double-blind, 29 weeks	71	I: Clozapine (CLO) C: Haloperidol (HAL)	Hostility item (BPRS): Change % at week 29 CLO: –25% HAL: –6% p< 0,01	
Citrome et al 2001 [3]	RCT double-blind 14 weeks	157	I: Clozapine (CLO) C: Haloperidol (HAL), olanzapine (OLA), risperidone (RIS)	Hostility item (PANSS): Change % at week 14 CLO: –16% OLA: –5% RIS: +4% HAL: +22% CLO vs OLA NS CLO vs RIS p=0,021 CLO vs HAL p=0.012	
Krakowski et al 2006 [2]	RCT double-blind 12 weeks	110	I: Clozapine (CLO) C: Haloperidol (HAL), olanzapine (OLA)	MOAS total score CLO vs HAL: OR 1.69 (1.6 to 1.8) CLO vs OLA: OR 1.30 (1.2 to 1.4)	

Table 11.4 Included studies – suicide.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome A –	Comments
Meltzer et al 2003 [5]	RCT open design with masked ratings 67 sites 2 years	N=980 Previous suicide attempts or suicidal ideations	I: Clozapine (CLO) C: Olanzapine (OLA)	Suicidal behaviour HR 0.76 (0.58 to 0.97)	From SBU report 2012
Tiihonen et al 2009 [8]	Population-based cohort study 11 year follow-up	N=66 881 All patients with schizophrenia in Finland 1996–2006	I: Clozapine (CLO) I: Olanzapine (OLA) C: Perphenazine (PER)	Suicide Clozapine HR 0.34 (0.20 to 0.57) Olanzapine HR 0.94 (0.61 to 1.45)	From SBU report 2012
Ringbäck et al 2014 [6]	Population-based cohort study 4 year follow-up	N=20 388 All patients with schizophrenia in Sweden 2006–2009	I: Clozapine (CLO) I: Olanzapine (OLA) C: Haloperidol (HAL)	Suicide attempts Clozapine OR 0.52 (0.32 to 0.84) Olanzapine OR 0.54 (0.32 to 0.93)	From SBU report 2012
Kiviniemi et al 2013 [7]	Population-based cohort study 5 year follow-up	N=6 987 Patients with first-onset schizophrenia 1998–2003	Logistic regression analysis. Clozapine and olanzapine reported here	Suicide Clozapine OR 0.29 (0.14 to 0.63) Olanzapine OR 0.82 (0.44 to 1.36)	

HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RCT = randomised clinical trial

Referenser

1. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT Jr. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994 Jan;151(1):20-6.
2. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jun;63(6):622-9.
3. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2001 Nov;52(11):1510-4.
4. Kane JM, Marder SR, Schooler NR, Wirshing WC, Umbricht D, Baker RW, Wirshing DA, Safferman A, Ganguli R, McMeniman M, Borenstein M. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Oct;58(10):965-72.
5. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):735.
6. Ringbäck Weitoft G, Berglund M, Lindström EA, Nilsson M, Salmi P, Rosén M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Mar;23(3):290-8.
7. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Häkkinen U, Isohanni M, Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):274-80.
8. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):620-7.
9. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok, 2 uppl. Stockholm 2014 www.sbu.se/metodbok/

12. Behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform på återfall i akut psykos och följsamhet

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd
Åtgärd: Antipsykotiskt läkemedel i depåform

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform på återfall i akut psykos och på behandlingsavbrott jämfört med antipsykotiska läkemedel i per oral form vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd som har upprepat återinsjuknande eller behandlingsavbrott eller som önskar depå vid första insjuknandet?

Underlaget

Underlaget omfattar en systematisk översikt, en nationell kohortstudie och fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT).

Vilken effekt har åtgärden?

På behandlingsavbrott:

- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform bättre än behandling i per oral form för att minska risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antipsykotiskt läkemedel i depåform jämfört med oral form avseende risken för behandlingsavbrott på grund av biverkningar, RR 1,02 (95 % KI 0,78 till 1,34).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antipsykotiskt läkemedel i depåform jämfört med oral form avseende risken för tid till behandlingsavbrott.

På återfall:

- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform bättre än eller lika bra som behandling i per oral form för att

minska risken för återfall, HR 0,90 (95 % KI 0,77 till 1,05) (begränsat vetenskapligt underlag).

- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform bättre än eller lika bra som behandling i per oral form för att minska risken för sjukhusinläggningar, HR 0,85 (95 % KI 0,68 till 1,06) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform bättre än behandling i per oral form för att minska risken för återinläggning på sjukhus, HR 0,36 (95 % KI 0,17 till 0,75) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antipsykotiskt läkemedel i depåform jämfört med oral form avseende risken för sjukhusinläggningar (bygger på spegelpseudorandomiseringsstudier) RR 0,43 (95 % KI 0,35 till 0,53).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antipsykotiskt läkemedel i depåform jämfört med oral form avseende risken för antalet sjukhusinläggningar (bygger på spegelpseudorandomiseringsstudier) RR 0,38 (95 % KI 0,24 till 0,51).

Metodbeskrivning

Frågeställningar

Vilken effekt har behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform på återfall i akut psykos och behandlingsavbrott jämfört med antipsykotiska läkemedel i per oral form vid behandling av personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd som har upprepat återinsjuknande eller behandlingsavbrott eller som önskar depå vid första insjuknandet?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Antipsykotiskt läkemedel, FGA eller SGA, ATC-klass N05A utom litium i depåform (injektionsvätska, depåsuspension)
Kontrollgrupp	Antipsykotiska läkemedel, FGA eller SGA, ATC-klass N05A utom litium i per oral form
Utfallsmått	Behandlingsavbrott Återfallsfrekvens i akut psykos.

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från en systematisk översikt, en nationell kohortstudie och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Sökresultat, gallring

En litteratursökning genomfördes (senaste sökdatum oktober 2016, kompletterades för nationella kohortstudier januari 2017) som resulterade 1 128 referenser. Av de totalt tio studierna som lästes i fulltext exkluderades fyra studier, se Bilaga 4 Exkluderade studier. En systematisk översikt och fem studier ingår i granskningen och de redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en systematisk översikt av Baandrup och medarbetare från 2016 (senaste sökdatum 5 december 2014) [1]. Översikten undersökte återfall och följsamhet vid behandling med antipsykotiskt depåläkemedel jämfört med oralt läkemedel. Efter en uppdaterad sökning (t.o.m. 11 november 2016) inkluderades en nationell kohortstudie (n=9 567) [2] och fem publikationer i fyra RCT-studier (n=1 755) [3–7]. Den systematiska översikten bedömdes ha låg risk för systematiska fel och övriga inkluderade studier bedömdes ha medelhög risk för systematiska fel.

I den systematiska översikten av Baandrup och medarbetare ingick 21 RCT-studier och en nationell kohortstudie [1,8]. I översikten ingick även en systematisk översikt av Kishimoto och medarbetare som undersökte effekten av depåläkemedel jämfört med oral behandling i 25 spegelpseudorandomiserade studier (mirror-image) [9]. Flera av de inkluderade studierna i översikten av Baandrup och medarbetare inkluderade patienter som var 16 och 17 år vilket skiljer sig åt från vårt kriterium som var 18 år. I kohortstudien av Bitter och medarbetare var åldern för inklusion inte fastställd, medelåldern var dock mellan 45 och 47 år [8].

Kohortstudien i översikten av Baandrup och medarbetare utfördes i Finland och den kohortstudie som kom fram i kompletteringssökningen utfördes i Ungern. Populationerna skiljer sig dock åt, den Ungerska studien inkluderade patienter med andra psykiska besvär. En RCT-studie bedömdes vara en dubbelpublikation.

12.1 Summering av resultat - behandling med antipsykotiskt läkemedel i depåform på återfall i akut psykos och följsamhet.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimät (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
Behandlingsavbrott, avbrott oavsett orsak minst 6 månaders uppföljningstid	<u>RCT</u> 6 641 (22)	<u>RCT</u> RR 0,93 (95 % KI, 0,85 till 1,02)	<u>RCT</u> ⊕⊕○○ Depå är likvärdig eller bättre än oral	<u>RCT</u> -1 studiekvalitet -1 överförbarhet Inte signifikant Effektstorlek baserad på SÖ (21 RCT) samt 1 RCT
	<u>Kohort</u> 11 074 (2)	<u>Kohort</u> Sammanställd HR med alla data från tabellen HR 0,65 (95 % KI, 0,62 till 0,68) Sammanställd HR med endast risperidon, depå mot risperidon oral från Bitter [2] HR 0,52 (95 % KI, 0,47 till 0,58)	<u>Kohort</u> ⊕⊕⊕○ Depå är bättre än oral <u>Sammantaget</u> ⊕⊕⊕○ Depå är bättre än oral	<u>Kohort</u> +1 stor effekt 2 kohortstudier (register). Flera polade data vilket gör att gruppen för depåbehandling analyseras flera gånger Populationen i studien av Bitter avviker från PICO
Behandlingsavbrott på grund av biverkningar	6 456 (22)	RR 1,02 (95 % KI, 0,78 till 1,34)	⊕○○○ Det går inte att fastställa skillnader	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet -1 precision Inte signifikant Effektstorlek baserad på SÖ (18 studier) samt 4 RCT
Behandlingsavbrott tid till behandlingsavbrott (kohortstudier)	9 567 (1)	Längre tid till behandlingsavbrott antal dagar (signifikant skillnad för RALI mot oral behandling). RALI 215 dagar (95 % KI, 181 till 242 dagar); olanzapin 136 dagar (95 % KI, 121 till 153 dagar); aripiprazol 102 dagar (95 % KI, 81 till 126 dagar); ziprasidon 93 dagar (95 % KI, 82 till 119)	⊕○○○ Det går inte att fastställa skillnader	-1 överförbarhet 1 kohortstudie Populationen avviker från PICO

		dagar); quetiapin 89 dagar (95 % KI, 81 till 100 dagar); klozapin 76 dagar (95 % KI, 54 till 92 dagar); amisulprid 73 dagar (95 % KI, 62 till 85 dagar); risperidon 55 dagar (95 % KI, 41 till 63 dagar)		
Återfall minst 6 månaders uppföljningstid	6 582 (24)	HR 0,90 (95 % KI, 0,77 till 1,05)	⊕⊕○○ Depå är likvärdig eller bättre än oral	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet Inte signifikant Effektstorlek baserad på SÖ (21 RCT) samt 3 RCT
Sjukhusinläggningar minst 6 månaders uppföljningstid	2 473 (11)	HR 0,85 (95 % KI, 0,68 till 1,06)	⊕⊕○○ Depå är likvärdig eller bättre än oral	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet Inte signifikant Effektstorlek baserad på SÖ (10 RCT) samt 1 RCT
Åter inläggning på Sjukhus	2 588 (1)	HR 0,36 (95 % KI, 0,17 till 0,75)	⊕⊕○○ Depå är bättre än oral	Signifikant Kohortstudie
Risk för sjukhusinläggningar (spegelpseudo- miserings)	4 066 (16)	RR 0,43 (95 % KI, 0,35 till 0,53)	⊕○○○ Det går inte att fastställa skillnader	-1 studiekvalitet -1 precision Signifikant Spegelpseudo- randomisering (mirror image) En SÖ Kishimoto 2013 [9]
Antal sjukhus- inläggningar (spegelpseudo- randomisering)	6 342 personår (15)	RR: 0.38 (95% KI 0.24 till 0.51)	⊕○○○ Det går inte att fastställa skillnader	-1 studiekvalitet -1 precision Signifikant Spegelpseudo- randomisering (mirror image) En SÖ Kishimoto 2013 [9]

HR = hazardkvot (hazard ratio), Kohort = kohortstudie, PICO = population, intervention, kontroll och utfall, RALI = long-acting injectable second generation antipsychotic, RCT = randomiserad kontrollerad studie, RR = risk ratio (relativ risk), SÖ = systematisk översikt

12.2 Inkluderade studier.

Författare, År Referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått (KI 95%)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Baandrup et al 2016 [1]	1 SÖ som inkluderar 21 RCT för utfallet	5 329	I: Antipsykotiskt läkemedel i depåform (alla) K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form (alla)	Återfall: minst 6 månaders uppföljningstid RR 0,93 (0,79 till 1,10) Inte signifikant	SÖ: låg	Populationen är i vissa fall yngre än 18 år
	1 SÖ som inkluderar 10 RCT för utfallet	2 390	I: Antipsykotiskt läkemedel i depåform K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Sjukhusinläggningar RR 0,87 (0,70 till 1,08) Inte signifikant	SÖ: låg	Populationen är i vissa fall yngre än 18 år
	1 SÖ som inkluderar 1 kohortstudie för utfallet	2 588	I: Antipsykotiskt läkemedel i depåform K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Återinläggning på sjukhus HR 0,36 (0,17 till 0,75) Signifikant	SÖ: låg	Populationen är i vissa fall yngre än 18 år Kohortstudie
	1 SÖ som inkluderar 16 spegel-pseudorandomiserade studier för utfallet	NA	I: Antipsykotiskt läkemedel i depåform K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Risk för sjukhusinläggningar (spegel-pseudorandomisering) RR 0,43 (0,35 till 0,53) Signifikant	SÖ: låg	Populationen är i vissa fall yngre än 18 år
	1 SÖ som inkluderar 15 spegel-pseudorandomiserade studier för utfallet	NA	I: Antipsykotiskt läkemedel i depåform K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Antal sjukhusinläggningar (spegel-pseudorandomisering) RR 0,38 (0,24 till 0,51) Signifikant	SÖ: låg	Populationen är i vissa fall yngre än 18 år

	1 SÖ som inkluderar 19 RCT för utfallet	4 978	I: Antipsykotiskt läkemedel i depåform K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Behandlingsavbrott oavsett orsak RR 0,97 (0,87 till 1,08) Inte signifikant	SÖ: låg	Populationen är i vissa fall yngre än 18 år
	1 SÖ som inkluderar 18 RCT för utfallet	4 749	I: Antipsykotiskt läkemedel i depåform K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Behandlingsavbrott på grund av biverkningar RR 1,06 (0,78 till 1,45) Inte signifikant	SÖ: låg	Populationen är i vissa fall yngre än 18 år
	1 SÖ som inkluderar 1 kohortstudie för utfallet	NA	I: Antipsykotiskt läkemedel i depåform K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Behandlingsavbrott oavsett orsak (kohortstudier) HR 0,41 (0,27 till 0,61) Signifikant	SÖ: låg	Populationen är i vissa fall yngre än 18 år Kohortstudie
Bitter et al 2013 [2]	Nationell kohortstudie 12 månader	9 567	I: RALI K: Antipsykotiskt läkemedel i oral form (amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon)	Längre tid till behandlingsavbrott antal dagar (signifikant skillnad för RALI jämfört mot oral behandling). RALI 215 dagar (181 till 242 dagar); Olanzapin 136 dagar (121 till 153); aripiprazol 102 dagar (81 till 126); ziprasidon 93 dagar (82 till 119); quetiapin 89 dagar (81 till 100); klozapin 76 dagar (54 till 92); amisulprid 73 dagar (62 till 85); risperidon 55 dagar (41 till 63). Depå hade signifikant mindre risk för behandlingsavbrott jämfört med oral behandling. RALI vs amisulprid HR 0,60 (0,53 till 0,67), p=0,0019 RALI vs aripiprazol HR 0,71 (0,62 till 0,82), p=0,0019	Medelhög	Minsta ålder inte fastställd. Inkluderar personer som inte har fastställd schizofreni

				<p>RALI vs klozapin HR 0,73 (0,63 till 0,85), p=0,0019</p> <p>RALI vs olanzapin HR 0,86 (0,77 till 0,96), p=0,0096</p> <p>RALI vs quetiapin HR 0,63 (0,57 till 0,71), p=0,0019</p> <p>RALI vs risperidon HR 0,53 (0,48 till 0,60), p=0,0019</p> <p>RALI vs ziprasidon HR 0,63 (95 % KI, 0.54 till 0,75), p=0,0019</p>		
Ishigooka et al 2015 [4]	RCT 12 månader	455	I: Aripiprazol en gång i månaden (depå) K: Aripiprazol i oral form	<p>Behandlingsavbrott oavsett orsak mindre för depå jämfört med oral behandling 25,9 % mot 33,5 % (depå 59 av 228 mot oral 76 av 227). Tid till behandlingsavbrott HR 0,74 (95 % KI, 0,52 till 1,03). Behandlingsavbrott pga AE Depå 4 av 228 mot oral 6 av 227</p> <p>Återfallsfrekvens i akut psykos: Psykotiskt förvärrande och återfall var lika i båda grupper 6,6 % (depå 15 av 228 mot oral 14 av 227)</p>	Medelhög	
Subotnik et al 2015 [7]	RCT 12 månader	86	I: Risperidon depå (RALI) K: Risperidon oral form	<p>Behandlingsavbrott p.g.a. otillräcklig läkemedelseffekt mer vanlig för oral behandling jämfört med depå X21=6,1; p<0.01 (depå 2 av 40 mot oral 8 av 43). Behandlingsavbrott pga AE depå 10 % mot oral 21 % X21=6,1; p<0,01(depå 4 av 40 mot 9 av 43)</p>	Medelhög	Förstagångs- insjuknande

				Återfallsfrekvens i akut psykos: Psykotiskt förvärrande och återfall var bättre för depå jämfört med oral behandling. 5 % mot 33 %; $\chi^2=11,1$; $p<0,001$; relativ risk reduktion 84,7%. (depå 2 av 40 vs 14 av 43)	
Alps et al 2015 [3]	RCT 15 månader	450	I: Paliperidon palmitat (depå) K Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Behandlingsavbrott Längre tid till första behandlingsavbrott för depå jämfört med oral behandling HR 1,43 (95 % KI, 1,09 till 1,88), log rank $p=0,011$. Behandlingsavbrott observerad 39,8 % för depå jämfört med 53,7 % oral. Behandlingsavbrott depå 90 av 226 mot oral 117 av 218. Behandlingsavbrott p.g.a. AE depå 1 av 226 mot oral 0 av 228 Ingen skillnad mellan grupperna tid till sjukhusinläggning HR 1,19 (95 % KI, 0,67 till 2,11), $p=0,552$	Medelhög
Kim et al 2016 [5]					
Schreiner et al 2015 [6]	RCT 24 månader	764	I: Paliperidon palmitat (depå) K Antipsykotiskt läkemedel i oral form	Studieavbrott: depå 104 av 376 mot oral 122 av 388 Behandlingsavbrott på grund av AE depå 14 av 352 mot oral 11 av 363 Tid till återfall var längre för depå jämfört med oral $p=0,019$; HR 1,5 (95 % KI, 1,1 till 2,2). Återfall mindre vid depå jämfört med oral behandling 14,8 % mot	Medelhög

20,9 %; p=0,032; relativ
riskreduktion 29,4 %.

Antalet med återfall var för depå
52 av 352 mot oral 76 av 363.

Sjukhusinläggningar depå 2 av 40
mot oral 8 av 43 X 12=3,8, p=0,05

HR = hazardkvot (hazard ratio), Kohort = kohortstudie, PICO = population intervention kontroll och utfall, RALI = long-acting injectable second generation antipsychotic, RCT = randomiserad kontrollerad studie, RR = risk ratio (relativ risk), SÖ = systematisk översikt

Referenser

1. Baandrup L, Ostrup Rasmussen J, Klokke L, Austin S, Bjornshave T, Fuglsang Bliksted V, et al. Treatment of adult patients with schizophrenia and complex mental health needs - A national clinical guideline. *Nord J Psychiatry* 2016;70:231-40.
2. Bitter I, Katona L, Zámboi J, Takács P, Fehér L, Diels J, et al. Comparative effectiveness of depot and oral second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: A nationwide study in Hungary. *European Neuropsychopharmacology* 2013;23:1383-1390.
3. Alphas L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer JP, Mao L, Rodriguez SC, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:554-61.
4. Ishigooka J, Nakamura J, Shimizu N. Efficacy of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: Secondary efficacy outcomes in a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. In: *International journal of neuropsychopharmacology*; 2014. p 62.
5. Kim E, Correll CU, Mao L, Starr HL, Alphas L. Once-monthly paliperidone palmitate compared with conventional and atypical daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *CNS Spectrums* 2016:1-12.
6. Schreiner A, Adamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;169:393-9.
7. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Helleman GS, Gretchen-Doorly D, et al. Long-Acting Injectable Risperidone for Relapse Prevention and Control of Breakthrough Symptoms After a Recent First Episode of Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:822-9.
8. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2011;168:603-609.
9. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-6.

13. Behandling med antipsykotiska läkemedel i depåform vid samsjuklighet med missbruk och beroende

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, samsjuklighet med missbruk och beroende
Åtgärd: Antipsykotiska läkemedel i depåform

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har behandling med antipsykotiska läkemedel i depåform på återfall i akut psykos, på följsamhet till läkemedelsbehandling samt på missbruk och våldshandlingar jämfört med antipsykotiska läkemedel i per oral form hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk eller beroende?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Schizofreni - Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation samt en randomiserad kontrollerad studie samt en systematisk översikt [1,2].

Vilken effekt har åtgärden?

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antipsykotiskt läkemedel i depåform jämfört med oral form avseende risken för återfallsfrekvens i akut psykos, HR 0,87 (95 % KI, 0,63 till 1,20) (otillräckligt vetenskapligt underlag).
- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd med samtidigt alkohol- och droganvändande har risperidon depåbehandling bättre effekt på alkohol- och droganvändande än peroral medicinering (begränsat vetenskapligt underlag).
- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd med samtidigt alkohol- och droganvändande går det inte att fastställa skillnader i effekt på psykotiska symptom (mätt med Positive and Negative Symptom Scale, PANSS) efter behandling med risperidon depåbehandling jämfört med peroral medicinering (begränsat vetenskapligt underlag).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antipsykotiskt läkemedel i depåform jämfört med oral form avseende risken för följsamhet (otillräckligt vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av antipsykotiskt läkemedel i depåform jämfört med oral form avseende risken för våld (otillräckligt vetenskapligt underlag).
- Inga studier har gjorts på patienter med schizofreni och missbruk med annat andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA) i depåform.

Analysen är baserad på SBU-rapporten, sid 263–281 [1]. Green och medarbetares översikt har tillkommit och stödjer dessa slutsatser både vad gäller positiv effekt på alkohol och avsaknad av skillnader i effekt på psykotiska symtom [2].

Biverkningar eller oönskade effekter

Wiesback och medarbetare genomförde en sex månader lång studie som jämförde intramuskulär injektion av flupentixol dekanooat med placebo för 281 alkoholberoende patienter utan schizofreni [3]. Återfallsfrekvensen var 85 procent för flupentixol och 66 procent för placebo vilket är en signifikant skillnad till depåpreparatets nackdel. En orsak kan vara att flupentixol utlöser akatasi som patienten möjligen självmedicinerar med alkohol. Generellt sett ger första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA) mer akatasi än SGA. Det är troligt att patienter med både alkoholmissbruk och schizofreni också skulle kunna försämrats i sitt beroende av denna orsak. Rubio och medarbetare visade också på högre frekvens droganvändande vid behandling med FGA jämfört med SGA [4]. Av denna orsak kan man behöva vara försiktig med FGA i depåform vid behandling av patienter med både schizofreni och samtidigt missbruk.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har behandling med antipsykotiska läkemedel i depåform på återfall i akut psykos, på följsamhet till läkemedelsbehandling samt på missbruk och våldshandlingar jämfört med antipsykotiska läkemedel i per oral form hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk eller beroende?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29), samsjuklighet med missbruk eller beroende
Intervention/åtgärd	Antipsykotiskt läkemedel, FGA eller SGA, ATC-klass N05A utom litium i depåform (injektionsvätska, depåsuspension)
Kontrollgrupp	Antipsykotiska läkemedel, FGA eller SGA, ATC-klass N05A utom litium i per oral form
Utfallsmått	Återfallsfrekvens i akut psykos Följsamhet till läkemedelsbehandling Effekt på missbruk Våld
Studietyp	Systematisk översikt, randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se bilaga 5.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (november 2016 och januari 2017) identifierades och granskades 1 128 referenser. Av de totalt fyra studierna som lästes i fulltext exkluderades en studie, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Två studier (3 publikationer) studier ingår i granskningen och de redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier (3 publikationer) [2,5,6]. Slutsatserna baseras på 369 personer med återfall i akut psykos samt 464 personer för både följsamhet till läkemedelsbehandling och effekt på missbruk. I samtliga studier fick de som ingick i interventionsgruppen risperidon i depåform. I studierna av Leatherman och medarbetare och Rosenheck och medarbetare fick interventionsgruppen 25 till 50 mg risperidon i depåform varannan vecka och kontrollgruppen fick något antipsykotiskt läkemedel i oral form [5,6]. I studien av Green och medarbetare fick interventionsgruppen 37,5 mg risperidon i depåform varannan vecka och kontrollgruppen fick 4 mg risperidon i oral form per dag [2]. Uppföljningstiderna var två år [5,6] och sex månader [2]. Samtliga deltagare i studierna var diagnostiserade med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd. I studierna av Rosenheck och medarbetare och Leatherman och medarbetare hade 22 procent missbruksproblem och av dessa använde 20 procent alkohol. I studien av Green och medarbetare hade samtliga deltagare alkoholproblem.

Tabell 13.1 Summering av resultat – behandling med antipsykotiskt läkemedel depåform.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat	Evidensstyrka	Kommentar
Återfallsfrekvens i akut psykos (sjukhusinläggning)	339 (1)	Rosenheck 2011 Oral = 45% Depå = 39% HR 0,87 (95% KI, 0,63 till 1,20)	⊕○○○ Det går inte att fastställa skillnader	En studie* Inte signifikant
Effekt på missbruk	434 (2)	Rosenheck 2011 ASI <u>Alkoholmissbruk</u> Oral 0,13±0,03 Depå 0,07±0,03 MD -0,06±0,03 p=0,04 <u>Drogmissbruk</u> Oral 0,012±0,003 Depå 0,018±0,003 MD 0,006±0,004 p=0,13 Green 2015 Dagar med stor alkoholkonsumtion oral vs depå K>I T _{63,5} = -1,96 p=0,054 Alkoholkonsumtionsdagar oral vs depå medeltal/vecka K>I T ₈₈ = 2,14 p=0,035	⊕⊕○○ Depå bättre än oral	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet Narrativ bedömning av ASI och Dagar
PANSS	434 (2)	Rosenheck 2011 Inga skillnader PANSS total: Oral 74,69±0,92 mot depå 74,10±0,91 MD -0,59±1,27 p=0,65 Green 2015 Inga skillnader	⊕⊕○○ Depå bättre än oral	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet Narrativ bedömning saknar data
Följsamhet till läkemedelsbehandling	434 (2)	Rosenheck 2011 Inga skillnader p=0,19 Green 2015 Läkemedelsföljsamhet (minst 75 % under behandlingsperioden) var sämre för de som behandlades med oralt läkemedel jämfört med depå (66 % mot 88 %; X ² ₁ = 9,08, p=0,003)	⊕○○○ Det går inte att fastställa skillnader	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet -1 precision Narrativ bedömning saknar data

ASI = Addiction Severity Index, HR = hazardkvot (hazard ratio), MD = medelvärdeskillnad, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen

Table 13.2 Inkluderade studier.

Författare År Referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A Återfallsfrekvens i akut psykos	Risk för systematisk a fel (bias)	Kommentar
Rosenheck et al 2011 [6]	RCT, blindad bedöming	Patienter med schizofreni n=369	Depå risperidon (25–50 mg) varannan vecka mot psykiaters val av ett antipsykotiskt läkemedel per oralt 2 års uppföljning	Återfallsfrekvens: Ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Risperidon depå (39 %) jämfört med annat antipsykotiskt läkemedel i oral form (45 %), HR 0,87 (95 % KI, 0,63 till 1,20)	Medelhög	Rosenheck 2011 och ytterligare en studie Rubio 2006 [6,4] analyserades i SBU- rapporten från 2012 sid 263–281 [1]
Leatherman et al 2014 [5]		Allmänt missbruk hos 22%, alkoholanvändning hos 20%		Effekt på missbruk ASI <u>Alkoholmissbruk</u> Oral: 0,13±0,03 Depå: 0,07±0,03 MD -0,06±0,03 p=0,04 <u>Drogmissbruk</u> Oralt: 0,012±0,003 Depå: 0,018±0,003 MD 0,006±0,004 p=0,13 PANSS Inga skillnader PANSS Total Oralt 74,69±0,92 mot depå 74,10±0,91 MD -0,59±1,27 p=0,65 Följsamhet till läkemedelsbehandling Inga skillnader mellan grupperna p=0,19		

Green et al 2015 [2]	RCT, blindade bedömare	Patienter med schizofreni och alkoholmissbruk n=95	Depå risperidon mot oral risperidon 6 månaders uppföljning	<p>Effekt på missbruk Dagar med stor alkoholkonsumtion oral - depå $K>I$ $T_{63,5} = -1,96$ $p=0,054$</p> <p>Alkoholkonsumtionsdagar oral mot depå medeltal/vecka $K>I$ $T_{88} = 2,14$ $p=0,035$</p> <p>PANSS Inga skillnader mellan grupperna PANSS total (inga data)</p> <p>Följsamhet till läkemedelsbehandling Läkemedelsföljsamhet (minst 75% under behandlingsperioden) var sämre för de som behandlades med oralt läkemedel jämfört med depå (66% mot 88%; $X^2_1 = 9,08$, $p=0,003$)</p>	Medelhög
-------------------------------------	---------------------------	---	--	--	----------

HR = hazardkvot (hazard ratio); MD = medelvärdeskillnad; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

Referenser

1. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012; SBU-rapport nr 213.
2. Green AI, Brunette MF, Dawson R, Buckley P, Wallace AE, Hafez H, et al. Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1359-65.
3. Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: Results from a placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2001;36:329-334.
4. Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Álamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51:531-539.
5. Leatherman SM, Liang MH, Krystal JH, Lew RA, Valley D, Thwin SS, et al. Differences in treatment effect among clinical subgroups in a randomized clinical trial of long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in unstable chronic schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2014;202:13-7.
6. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364:842-51.

14. Behandling med snabbverkande antipsykotisk läkemedelsbehandling

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd Åtgärd: Snabbverkande antipsykotisk läkemedelsbehandling
--

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt och vilka biverkningar har snabbverkande antipsykotisk läkemedelsbehandling för att dämpa psykotiska symtom, agitation och aggression hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd som är i behov av snabb symtomlindring?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är en systematisk översikt från 2012 som utvärderat snabbverkande behandling med haloperidol för behandling av aggressivitet och agitation vid psykos [1].

Vilken effekt har åtgärden?

Med intramuskulär haloperidol jämfört med intramuskulär aripirazol:

- För personer med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd som är i behov av snabb symtomlindring ger intramuskulär haloperidol mindre risk för upprepade injektioner inom 24 timmar jämfört med aripirazol, RR 0,78 (0,62 till 0,99), (begränsat vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av aripirazol avseende agitation jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av aripirazol avseende behovet av bensodiazepiner jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av aripirazol gällande biverkningar i form av dystoni jämfört med haloperidol.

Med intramuskulär haloperidol jämfört med loxapin:

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av loxapin avseende vakenhetsgrad efter 12 timmar, jämfört med haloperidol.

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av loxapin gällande sedering jämfört med haloperidol, mätt efter en timme.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av loxapin på aggression jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av loxapin på graden av symtomförbättring efter 48 timmar, jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av loxapin på biverkningar i form av dystoni jämfört med haloperidol.

Med haloperidol jämfört med olanzapin:

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av olanzapin på vakenhetsgrad efter två timmar, jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av olanzapin gällande behovet av upprepade injektioner, jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av olanzapin på agitation jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av olanzapin på behovet av bensodiazepiner inom ett dygn, jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av olanzapin på biverkningar i form av dystoni jämfört med haloperidol.

Med haloperidol jämfört med ziprasidon:

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ziprasidon på agitation jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ziprasidon på graden av symtomförbättring efter 72 timmar, jämfört med haloperidol.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ziprasidon på biverkningar i form av dystoni jämfört med haloperidol.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt och vilka biverkningar har snabbverkande antipsykotisk läkemedelsbehandling för att dämpa psykotiska symtom, agitation och aggression hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd som är i behov av snabb symtomlindring?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Snabbverkande antipsykotisk läkemedelsbehandling: injektion av substanserna aripiprazol, olanzapin, ziprasidon eller loxapin
Kontrollgrupp	Injektion av haloperidol eller zuklopentixol
Utfallsmått	Snabb lindring Biverkningar: Tolerabilitet Agitation (mätt med t.ex. Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component, PANSS-EC, Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS, positive subscale) Våld Tvångsåtgärder (t.ex. bältesläggning/avskiljning)
Studietyper	Metaanalys, systematisk översikt, randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5.

Redovisning och sammanställning av resultat

Vi har redovisat resultat från en systematisk översikt [1]. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i september 2016 identifierades och granskades 1 253 referenser. Av de totalt 7 studierna som lästes i fulltext exkluderades 6 studier, se Bilaga 4 Exkluderade studier. En studie ingår i granskningen och redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår en systematisk översikt från 2012 som utvärderade snabbverkande behandling med haloperidol för behandling av aggressivitet och agitation vid psykos [1]. I översikten inkluderades randomiserade kontrollerade studier utförda på patienter som uppvisat agitation och/eller aggressivitet och som behandlats med haloperidol i jämförelse med andra läkemedel. I översikten ingick 32 studier med 2 490 deltagare. Av dessa 32 studier bedömdes 12 vara relevanta för frågeställningen. I de 12 studierna jämfördes intramuskulära injektioner av haloperidol mot intramuskulära injektioner av aripiprazol (2 studier n=599), inhalerad loxapin (3 studier n=119), intramuskulära injektioner av olanzapin (4 studier n=631) och intramuskulära injektioner av ziprasidon (2 studier n=639). Doserna för haloperidol varierade mellan studierna. I studierna som jämförde intramuskulär haloperidol och intramuskulär aripiprazol användes 10 mg intramuskulär haloperidol och upp till 45 mg intramuskulär aripiprazol. Loxapin gavs i doser från 50–250 mg i jämförelse med 10–20 mg intramuskulär haloperidol. Doserna för intramuskulär olanzapin varierade mellan 10–15 mg och jämfördes med 10 mg intramuskulär haloperidol. Ziprasidon gavs i 40 mg doser och jämfördes med haloperidol i varierande doser, mellan 20 och 40 mg.

Tabell 14.1 Summering av resultat med behandling med haloperidol jämfört med aripiprazol.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat	Evidensstyrka	Kommentar
Repeated need for rapid tranquilization	473 (2)	RR 0,78 (0,62 till 0,99)	⊕⊕○○ Haloperidol är bättre än aripiprazol	-1 studiekvalitet -1 risk för publikationsbias
Specific behaviors	470 (2)	MD -0,55 (-2,10 till 1,01)	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 överförbarhet -1 publikationsbias
Global outcome	477 (2)	RR 1,26 (0,74 till 2,16)	⊕○○○	-1 studiekvalitet -1 risk för publikationsbias -1 överförbarhet
Adverse effects	360 (1)	RR 2,84 (0,12 till 69,22)	⊕○○○	En studie*

MD = mean difference, RR = risk ratio (relativ risk)

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen

Tabell 14.2 Summering av resultat med behandling med haloperidol jämfört med loxapin.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat	Evidensstyrka	Kommentar
Not tranquil or asleep	54 (1)	RR 4,31 (0,54 till 34,48)	⊕○○○	En studie*
Repeated need for rapid tranquilization	30 (1)	RR 3,50 (0,86 till 14,18)	⊕○○○	En studie*
Specific behaviors	30 (1)	RR 1,1 (0,69 till 1,76)	⊕○○○	En studie*
Global outcome	56 (1)	RR 0,93 (0,14 till 6,15)	⊕○○○	En studie*
Adverse effects	35 (1)	RR 0,94 (0,06 till 13,93)	⊕○○○	En studie*

RR = risk ratio (relativ risk)

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen

Tabell 14.3 Summering av resultat med behandling med haloperidol jämfört med olanzapin.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat	Evidensstyrka	Kommentar
Not tranquil or asleep	257 (1)	RR 1,16 (1,02 till 1,32)	⊕○○○	En studie* Värden på den relativa effekten i tabellen på sid 50 i Cochrane stämmer inte överens med forest plot på sidan 257 [1]

				Presenterade siffror kommer från forest plot
Repeated need for rapid tranquilization	392 (3)	RR 1,06 (0,75 till 1,51)	⊕○○○	-1 precision -1 studiekvalitet -1 risk för publikationsbias
				Värden på den relativa effekten i tabellen på sid 50 i Cochrane stämmer inte överens med forest plot på sidan 258 [1]. Presenterade siffror kommer från forest plot
Specific behaviors	45 (1)	RR 0,96 (0,58 till 1,58)	⊕○○○	En studie*
				Värden på den relativa effekten i tabellen på sid 51 i Cochrane stämmer inte överens med forest plot på sidan 259 [1]. Presenterade siffror kommer från forest plot
Global outcome	343 (2)	RR 1,05 (0,63 till 1,74)	⊕○○○	-1 precision -1 studiekvalitet -1 risk för publikationsbias
Adverse effects	343 (2)	RR 12,92 (1,67 till 99,78)	⊕○○○	-1 precision -1 studiekvalitet -1 risk för publikationsbias

RR = risk ratio (relativ risk)

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen

Tabell 14.4 Summering av resultat med behandling med haloperidol jämfört med ziprasidon.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat	Evidensstyrka	Kommentar
Specific behaviors	231 (1)	MD 0,06 (-1,13 till 1,25)	⊕○○○	En studie*
Global outcome	132 (1)	MD 0,34 (0,13 till 0,55)	⊕○○○	En studie*
Adverse effects	508 (2)	RR 10,26 (1,67 till 63,17)	⊕○○○	-1 precision -1 studiekvalitet -1 risk för publikationsbias

MD = mean difference, RR = risk ratio (relativ risk)

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen

Table 14.5 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Comparison	Outcome	Risk of bias
Powney et al 2012 [1]	Systematic review	I: Haloperidol C: Aripiprazole	<p>Repeated need for rapid tranquillization Needing additional injection RR 0.78 (0.62 to 0.99) N=473 (2 studies)</p> <p>Specific behaviors Agitation - CABS MD -0.55 (-2.10 to 1.01) Average change score at 2h in the intervention groups was 0.55 lower (2.1 lower to 1.01 higher) N=470 (2 studies)</p> <p>Global outcome Need for benzodiazepine RR 1.26 (0.74 to 2.16) N=477 (2 studies)</p> <p>Adverse effects Dystonia during 24 hours RR 2.84 (0.12 to 69.22) N=360 (1 study)</p>	Moderate
		I: Haloperidol C: Loxapine	<p>Not tranquil or asleep Not asleep by 12h RR 4.31 (0.54 to 34.48) N=54 (1 study)</p> <p>Repeated need for rapid tranquillization Not sedated at 1h RR 3.50 (0.86 to 14.18) N=30 (1 study)</p> <p>Specific behaviors Aggression – no overall improvement RR 1.1 (0.69 to 1.76) N=30 (1 study)</p> <p>Global outcome No change at 48h CGI RR 0.93 (0.14 to 6.15) N=56 (1 study)</p> <p>Adverse effects Dystonia – between 0–3 days (IM phase) RR 0.94 (0.06 to 13.93) N=35 (1 study)</p>	

I: Haloperidol C: Olanzapine	<p>Not tranquil or asleep Not asleep at 2h RR 1.16 (1.02 to 1.32) <i>N=257 (1 study)</i></p> <p>Repeated need for rapid tranquilization Needing additional injection RR 1.06 (0.75 to 1.51) <i>N=392 (3 studies)</i></p> <p>Specific behaviors Agitation: threat or injury to self or others: Less than 40% reduction in PANSS-EC rated at 120 minutes RR 0.96 (0.58 to 1.58) <i>N=45 (1 study)</i></p> <p>Global outcome Need for benzodiazepine during 24 hours RR 1.05 (0.63 to 1.74) <i>N=343 (2 studies)</i></p> <p>Adverse effects Dystonia during 24h RR 12.92 (1.67 to 99.78) <i>N=343 (2 studies)</i></p>
I: Haloperidol C: Ziprasidone	<p>Specific behaviors Average endpoint scores at 2 hours on the PANSS-EC MD 0.06 (-1.13 to 1.25) The mean specific behavior - agitation in the intervention groups was 0.06 higher (1.13 lower to 1.25 higher) <i>N=231 (1 study)</i></p> <p>Global outcome CGI-I - average change score at 72h MD 0.34 (0.13 to 0.55) The mean global outcome in the intervention groups was 0.34 higher (0.13 to 0.55 higher) <i>N=132 (1 study)</i></p> <p>Adverse effects Dystonia during 72h RR 10.26 (1.67 to 63.17) <i>N=508 (2 studies)</i></p>

C = Control, I = Intervention, MD = Mean difference, N = Number, RR = Risk ratio

Referenser

1. Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD009377.

15. Behandling med bupropion, vareniklin och nikotinersättningsmedel för att främja rökreduktion och rökfrihet

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd
Åtgärd: Bupropion, vareniklin och nikotinersättningsmedel

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt och vilka biverkningar har behandling med bupropion, vareniklin eller nikotinersättningsmedel (NRT) inklusive kombinationsbehandling med NRT för att främja rökreduktion och rökfrihet hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är SBU:s rapport Åtgärder för att stödja personer med schizofreni att förändra ohälsosamma levnadsvanor [1], en systematisk översikt [2] och tre randomiserade kontrollerade studier (RCT) [3–5].

Vilken effekt har åtgärden?

Med bupropion jämfört med placebo:

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av bupropion på rökfrihet hos vuxna med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, mätt vid uppföljning upp till sex månader.
- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är behandling med bupropion bättre än placebo för att uppnå rökfrihet, mätt vid behandlingens slut, RR 3,67 (1,66 till 8,14) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är behandling med bupropion bättre än placebo för att minska rökning, mätt som kolmonoxid i utandningsluft vid behandlingens slut, MD -6,01 (-10,2 till -1,83) (måttlig stark vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av bupropion på rökreduktion hos vuxna med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, mätt som kolmonoxid i utandningsluft, vid uppföljning efter sex månader.

- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är behandling med bupropion bättre än placebo för att reducera rökning, mätt som antalet rökta cigaretter per dag vid behandlingens slut, MD -10,77 (-16,52 till -5,01) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av bupropion på rökreduktion hos vuxna med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, mätt som antalet rökta cigaretter per dag vid sex månaders uppföljning.

Med bupropion + nikotinplåster jämfört med placebo + nikotinplåster:

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av nikotinplåster med tillägg av bupropion jämfört med nikotinplåster för att uppnå rökfrihet hos vuxna med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, mätt vid uppföljning upp till sex månader.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av nikotinplåster med tillägg av bupropion jämfört med enbart nikotinplåster för att uppnå rökfrihet hos vuxna med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, mätt vid behandlingens slut.

Med vareniklin jämfört med placebo:

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av vareniklin jämfört med placebo för att uppnå rökfrihet hos vuxna med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, mätt vid sex månaders uppföljning.
- Vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd är behandling med vareniklin bättre än placebo för att uppnå rökfrihet, mätt vid behandlingens slut, RR 4,74 (1,36 till 16,71) (begränsat vetenskapligt underlag).

Biverkningar eller oönskade effekter

Vareniklin har tidigare diskuterats vad gäller risk för neuropsykiatriska händelser inklusive suicid. Risken för detta har bedömts lägre än tidigare enligt en SBU-rapport från år 2015 och ökad risk för suicid rapporteras inte i en aktuell översikt av Hughes [1,6].

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt och vilka biverkningar har behandling med bupropion, vareniklin eller nikotinersättningsmedel (NRT) inklusive kombinationsbehandling med NRT för att främja rökreduktion och rökfrihet hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Bupropion, vareniklin eller nikotinersättningsmedel (inklusive kombinationsbehandling med NRT)
Kontrollgrupp	Placebo, ingen eller annan form av rökavvänjningsbehandling
Utfallsmått	Frekvens rökstopp CO-verifierad rökfrihet 6 månader efter avslutad behandling Återfall rökning Biverkningar
Studietyyp	Metaanalys, systematisk översikt, RCT.

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från systematiska översikter och enskilda studier i underlaget redovisas deskriptivt. SBU har inte gjort egna kvantitativa sammanvägningar av resultat från enskilda studier, se Bilaga 2.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i augusti 2016 identifierades och granskades 1 162 referenser. Av de totalt 11 studierna som lästes i fulltext exkluderades 7, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Fyra studier ingår i granskningen och de redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår fyra studier, varav en studie är en systematisk översikt [2] och tre är RCT-studier [3–5]. I den systematiska översikten ingick 13 RCT-studier med sammanlagt 635 patienter som jämförde läkemedelsintervention för att främja rökfrihet och rökreduktion med alternativa åtgärder. Sju av de tretton inkluderade studierna (n=340) jämförde bupropion mot placebo vad gäller främjande av rökfrihet. Tre av studierna (n=103) jämförde bupropion med placebo avseende reduktion av rökning. Två studier (n=137) jämförde vareniklin med placebo vad gäller rökfrihet, och en studie (n=51) jämförde effekten av hög dos nikotinplåster 42 mg dagligen med standarddosen 21 mg per dag. Evins och medarbetare undersökte i en öppen studie 247 rökare med diagnosen schizofreni (91 %) eller bipolär sjukdom (9 %) [3]. Av dessa 247 erhöll 203 vareniklin och kognitiv beteendeterapi (KBT) och 87 enbart KBT då de hade slutat att röka. Alla som hade minst två veckors rökfrihet efter 12 veckors behandling randomiserades till vareniklin eller placebo under veckorna 12–52. Samtliga erhöll fortsatt KBT. Därefter avbröts behandlingen och patienterna följdes upp till vecka 76. I en randomiserad och dubbelblind studie över åtta veckor studerade Chen och medarbetare effekten av olika doser av nikotinplåster på 184 slutenvårdade patienter med olika psykiska sjukdomstillstånd [4]. Smith och medarbetare studerade 87 personer med schizofreni som randomiserades till 8 veckors behandling med vareniklin eller placebo [5].

Tabell 15.1 Summering av resultat – behandling med bupropion jämfört med placebo.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
Rökfrihet	104 patienter (3)	Vid 6 månaders uppföljning: RR 2,19 (0,50 till 9,63)	⊕○○○	-1 studiekvalitet -2 precision
	230 patienter (5)	Vid behandlingens slut: RR 3,67 (1,66 till 8,14)	⊕⊕○○ Bupropion är bättre än placebo	-1 samstämmighet -1 precision
Rökreduktion	150 patienter (3)	CO i utandningsluft Vid behandlingens slut: MD -6,01 (-10,2 till -1,83)	⊕⊕⊕○ Bupropion är bättre än placebo	-1 precision
	104 patienter (2)	Vid 6 månaders uppföljning: MD -2,08 (-17,76 till 13,59)	⊕○○○	-2 precision -1 samstämmighet
	184 patienter (3)	Förändring antal cigaretter per dag från baslinjen Vid behandlingens slut: MD -10,77 (-16,52 till -5,01)	⊕⊕○○ Bupropion är bättre än placebo	-1 studiekvalitet -1 precision
	104 patienter (2)	Vid 6 månaders uppföljning: MD 0,40 (-5,72 till 6,53)	⊕○○○ Det går inte att fastställa skillnader	-2 precision -1 samstämmighet

CO = kolmonoxid, CPD = cigaretter per dag, RR = risk ratio (relativ risk), MD = mean difference (medelvärdeskillnad)

Tabell 15.2 Summering av resultat – behandling med bupropion + nikotinplåster jämfört med placebo + nikotinplåster.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	kommentar
Rökfrihet	110 patienter (2)	Vid 6 månaders uppföljning: RR 3,41 (0,87 till 13,3)	⊕○○○	-1 studiekvalitet -2 precision
	110 patients (2)	Vid behandlingens slut: RR 2,92 (0,75 till 11,33)	⊕○○○	-1 studiekvalitet -2 precision

RR = risk ratio (relativ risk)

Tabell 15.3 Summering av resultat – behandling med vareniklin jämfört med placebo.

Effektått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
Rökfrihet	128 patienter (1)	Vid 6 månaders uppföljning: RR 5,06 (0,67 till 38,24)	⊕○○○	–1 studiekvalitet –2 precision
	137 patienter (2)	Vid behandlingens slut (12 v): RR 4,74 (1,36 till 16,71)	⊕⊕○○ Vareniklin är bättre än placebo	–1 studiekvalitet –1 precision
	203 patienter (1)	Vecka 52 (PPA): OR 6,2 (2,2 till 19,2) Oavbruten rökfrihet från vecka 12 till 64: OR 4,6 (1,5 till 15,7) Oavbruten rökfrihet från vecka 12 till 76: OR 3,4 (1,02 till 13,6)	⊕○○○	1 studie*
Rökreduktion	87 patienter (1)	Förändring antal cigaretter per dag från baslinjen: SMD –0,55 (–0,97 till –0,12) CO i utandningsluft: SMD –0,45 (–0,87 till –0,02)	⊕○○○	1 studie*

CPD = cigaretter per dag, OR = Odds ratio, PPA = point prevalence abstinence, RR=risk ratio (riskkvot), SMD=standard mean difference (standardiserad medelvärdeskillnad)

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen.

Tabell 15.4 Summering av resultat – behandling med högdos nikotinplåster jämfört med lågdos nikotinplåster.

Effektått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
Rökreduktion	184 patienter (1)	Förändring antal cigaretter per dag från baslinjen: SMD –0,42 (–0,71 till –0,13)	⊕○○○	1 studie*

CO i utandningsluft vid 8 veckor:
SMD 0,08 (–0,21 till 0,37)

SMD = standard mean difference (standardiserad medelvärdeskillnad)

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen

Table 15.5 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome	Risk of bias	Comments
Tsoi et al 2013 [2]	SR incl 34 RCT	3 studies, 104 patients	C: Placebo I: Bupropion	Abstinence at 6-month follow-up: RR 2.19 (0.50 to 9.63)	Low	Primary outcome
		5 studier, 230 patients	C: Placebo I: Bupropion	Abstinence at the end of treatment: RR 3.67 (1.66 to 8.14)		Secondary outcome
		2 studies, 110 patients	C: Placebo + TNP I: Bupropion + TNP	Abstinence at 6-month follow-up: RR 3.41 (0.87 to 13.30)		Primary outcome
		2 studies, 110 patients	C: Placebo + TNP I: Bupropion + TNP	Abstinence at the end of treatment: RR 2.92 (0.75 to 11.33)		Secondary outcome
		3 studies, 150 patients	C: Placebo I: Bupropion	Reduction: expired CO level at the end of treatment MD –6.80 (–10.79 to –2.81)		Secondary outcome Abstinence studies Studies using final measurements
		2 studies, 104 patients	C: Placebo I: Bupropion	Reduction: expired CO level at 6-month follow-up MD –2.08 (–17.76 to 13.59)		Secondary outcome Abstinence studies Studies using final measurements

		3 studies, 184 patients	C: Placebo I: Bupropion	Reduction: change in number of CPD* from baseline at the end of treatment MD -10.77 (-16.52 to -5.01)	Secondary outcome Abstinence studies
		2 studies, 104 patients	C: Placebo I: Bupropion	Reduction: change in number of CPD from baseline at 6-month follow-up MD 0.40 (-5.72 to 6.53)	Secondary outcome Abstinence studies
		1 study, 128 patients	C: Placebo I: Varenicline	At 6-month follow-up: RR 5.06 (0.67 to 38.24)	Primary outcome
		2 studies, 137 patients	C: Placebo I: Varenicline	At the end of treatment: RR 4.74 (1.36 to 16.71)	Secondary outcome
Evins et al 2014 [3]	RCT	N=203	C: Placebo I: Varenicline	<p>Abstinence at week 52, point-prevalence abstinence rates:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60% (24 of 40) in the varenicline group • 19% (9 of 47) in the placebo group <p>OR 6.2 (2.2 or 19.2)</p> <p>Abstinence from weeks 12 through 64 continuously abstinent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45% (18 of 40) in the varenicline group • 15% (7 of 47) in the placebo group <p>OR 4.6 (1.5 to 15.7)</p> <p>Abstinence from weeks 12 through 76 continuously abstinent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30% (12 of 40) in the varenicline group • 11% (5 of 47) in the placebo group <p>OR 3.4 (1.02 to 13.6)</p>	Low
Chen et al 2013 [4]	RCT	N=184	High-dose NRT Low-dose NRT	<p>Reduction: change in number of CPD from baseline at 8 weeks SMD -0.42 (-0.71 to -0.13)</p> <p>Reduction: CO level at 8 weeks SMD 0.08 (-0.21 to 0.37)</p>	Moderate

Smith et al 2016 [5]	RCT	N=87	C: Placebo I: Varenicline	Reduction: reported cigarettes smoke/day SMD -0.55 (CI -0.97 to -0.12)	Low	Change from baseline at 8 weeks
				Reduction: breathalyzer CO level SMD -0.45 (CI -0.87 to -0.02)		

CPD = cigarettes per day, TNP = transdermal nicotine patch, RR = Risk ratio, MD = mean difference, SMD = standard mean difference, CI = confidence interval

Referenser

1. SBU. Åtgärder för att stödja personer med schizofreni att förändra ohälsosamma levnadsvanor. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 232. ISBN 978-91-85413-90-4.
2. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD007253.
3. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;311:145-54.
4. Chen HK, Lan TH, Wu BJ. A double-blind randomized clinical trial of different doses of transdermal nicotine patch for smoking reduction and cessation in long-term hospitalized schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:75-82.
5. Smith RC, Amiaz R, Si TM, Maayan L, Jin H, Boules S, Sershen H, Li C, Ren J, Liu Y, Youseff M, Lajtha A, Guidotti A, Weiser M, Davis JM. Varenicline Effects on Smoking, Cognition, and Psychiatric Symptoms in Schizophrenia: A Double-Blind Randomized Trial. *PLoS One*. 2016 Jan 5;11(1).
6. Hughes JR. Varenicline as a Cause of Suicidal Outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2016 Jan;18(1):2-9.

16. Assertive Community Treatment (ACT)

Tillstånd: Schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid

Åtgärd: Assertive Community Treatment (ACT)

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har Assertive Community Treatment (ACT) på vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd jämfört med mindre intensiv case management (CM) eller vård som vanligt?

Underlag

I underlaget ingår nio randomiserade kontrollerade studier (16 publikationer) [1–16] som jämfört ACT med vanlig vård och fem randomiserade kontrollerade studier (6 publikationer) [17–22] som jämfört ACT med mindre intensiv CM.

Vilken effekt har åtgärden?

ACT jämfört med vanlig vård

Vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd har/ger ACT:

- Likvärdig eller bättre effekt jämfört med vanlig vård avseende genomsnittligt antal dagar på sjukhus per månad, MD $-0,45$ (95 % KI, $-0,92$ till $0,02$), (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- Likvärdig eller mindre risk för att bli intagen på sjukhus jämfört med vanlig vård, RD $-0,05$ (95 % KI, $-0,10$ till $0,00$), (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- Mindre risk för att individen förlorar kontakten med vården jämfört med vanlig vård, RD $-0,14$ (95 % KI, $-0,19$ till $-0,08$), (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- Likvärdig eller bättre effekt avseende allmäntillstånd jämfört med vanlig vård, SMD $0,20$ (95 % KI, $0,02$ till $0,37$), (begränsat vetenskapligt underlag).
- Likvärdig eller bättre effekt avseende mentalt tillstånd jämfört med vanlig vård, SMD $-0,17$ (95 % KI, $-0,31$ till $-0,04$), (begränsat vetenskapligt underlag).

- Likvärdig eller bättre effekt på livskvalitet jämfört med vanlig vård, MD 0,15 (95 % KI, 0,01 till 0,28), (begränsat vetenskapligt underlag).
- Bättre effekt avseende individernas nöjdhet med vården jämfört med vanlig vård, SMD 0,41 (95 % KI, 0,22 till 0,61), (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten av ACT jämfört med vanlig vård avseende effektmåten död, suicid, självskadebeteende, hemlöshet, självständigt boende samt beteende vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd.

Slutsatserna ovan baseras huvudsakligen på studier med en uppföljningstid om 12–24 månader. Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att kunna bedöma effekterna på längre sikt.

ACT jämfört med mindre intensiv CM

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten av ACT jämfört med mindre intensiv CM avseende effektmåten vårdkonsumtion, skadliga effekter, allmäntillstånd, hemlöshet, självständigt boende, mentalt tillstånd, beteende, livskvalitet samt nöjdhet vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd.

Slutsatserna baseras på studier med en uppföljningstid om 12–36 månader. Vetenskapligt underlag saknas även för att kunna bedöma effekterna på längre sikt.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har Assertive Community Treatment (ACT) på vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd jämfört med mindre intensiv case management (CM) eller vård som vanligt?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid
Intervention/åtgärd	ACT
Kontrollgrupp	Vanlig vård (usual care), mindre intensiv CM
Utfallsmått	Vårdkonsumtion Skadliga effekter Allmäntillstånd Socialt fungerande Mentalt tillstånd Beteende Livskvalitet Nöjdhet
Studietyyp	Metaanalys, systematisk översikt och randomiserad kontrollerad studie.

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan

granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5.

Redovisning och sammanställning av resultat

När utfallsmåtten bedömdes vara tillräckligt lika vägdes data från de enskilda studierna samman i metaanalyser där slump effektsmodellen användes (random effects model). I de fall studierna rapporterade olika skattningsskalor för samma utfallsmått beräknades den standardiserade medelvärdeskillnaden (SMD). Om det inte bedömdes vara lämpligt att väga samman data i metaanalyser gjordes en narrativ bedömning av data från de enskilda studierna.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i juni 2016 identifierades 329 referenser. Dessutom identifierades ytterligare referenser från en översikt [23]. Av de totalt 127 studierna som lästes i fulltext exkluderades 105, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Tjugotvå publikationer (14 studier) ingår i granskningen och redovisas nedan (ACT jämfört med vanlig vård, 16 studier, ACT jämfört med mindre intensiv CM, 6 studier)

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen av ACT jämfört med vanlig vård ingår 16 publikationer med data från 9 olika randomiserade kontrollerade studier med låg till medelhög risk för systematiska fel. Slutsatserna baseras på 547–1 879 personer beroende på effektmått. Studierna som ingår i granskningen är från USA och olika länder i Europa och är utförda från 1990-talet och framåt.

I granskningen av ACT jämfört med mindre intensiv CM ingår sex publikationer med data från fem olika randomiserade kontrollerade studier med medelhög risk för systematiska fel. Slutsatserna baseras på 68–777 personer beroende på effektmått (se Tabell 16.2). Studierna som ingår i granskningen är från USA (5 studier) och Australien (1 studie) och är utförda på 1990-talet (5 studier) eller senare (1 studie). Kompletterande data för studierna (båda

jämförelser) har i vissa fall även hämtats från en systematisk översikt från Cochrane Collaboration [23].

SBU:s tidigare utvärdering angående organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser [24] baserades huvudsakligen på tidigare nämnda Cochraneöversikt från 2010 [23]. Syftet med Cochranes översikt var dock att utvärdera effekten av interventioner under samlingsnamnet intensive case management (ICM), en bredare grupp där ACT ingår som en av flera vårdmodeller. I den nu aktuella utvärderingen har vi gjort ett snävare urval och selekterat studier där ACT specifikt har undersökts (och inte ICM), i enlighet med överenskommet PICO. I urvalskriterierna har bland annat ingått som ett krav att interventionens programtrohet till ACT ska ha bedömts enligt standardiserade bedömningsmetoder (se Bilaga 7 Inklusionskriterier).

Förutom Cochraneöversikten identifierades även ett antal andra översikter i litteratursökningen. Ingen av dessa uppfyllde dock villkoren i fastställt PICO samt de ytterligare urvalskriterier som hade tagits fram. Populationen som har undersökts i studierna är i de flesta fall personer med allvarlig psykisk sjukdom (severe mental illness, SMI). Ett inklusionskriterium var att andelen personer med schizofreni och/eller schizofreniliknande tillstånd ska anges i studien. Denna andel varierar mellan cirka 35–90 procent i studierna. Det har inte varit möjligt att selektera studier med 100 procent schizofreni i studiepopulationen eftersom sådana studier i princip saknas. I Tabell 16.3 redovisas en subgruppsanalys av enbart personer med schizofreni från den danska studien OPUS [12]. I denna studie påvisades inga signifikanta skillnader mellan subgruppen och totalpopulationen. I vissa av de ingående studierna består populationen av en selekterad grupp, exempelvis patienter med missbruk, hemlöshet eller ålder >65 år. Dessa har inkluderats i totalbedömningen.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Effektstorleken

Vid jämförelsen av ACT mot vanlig vård sågs en effekt till fördel för ACT för ett antal effektmått (se rubrik "Vilken effekt har åtgärden?"). Storleken på effekten bedöms som liten avseende effektmåtten genomsnittligt antal dagar på sjukhus per månad, risk för att bli

inlagd på sjukhus, allmäntillstånd, mentalt tillstånd och livskvalitet. Effekten bedöms som något större, men fortfarande liten, avseende risken för att individen förlorar kontakten med vården samt individernas nöjdhet med vården. Evidensstyrkan har bedömts som begränsad för vissa effektmått och måttlig för andra effektmått.

Kommentarer angående metaanalyser

Effektmått som har evidensgraderats bygger i flera fall på metaanalyser som har beräknats utifrån inkluderade studiedata. För binära effektmått anges absolut riskskillnad (RD) mellan kontroll- och interventionsgrupp som statistiskt mått i Tabell 16.1 vid sidan om riskkvot (RR), eftersom det ger en bättre bild av den kliniska relevansen. För mer information om metaanalyser och skogsdiagram, se Bilaga 6. För kontinuerliga effektmått som i originalpublikationerna är angivna på olika skalor (t.ex. allmäntillstånd, mentalt tillstånd och nöjdhet) har en bedömning gjorts om det ur klinisk synvinkel är rimligt att slå ihop data. I de fall skalorna har bedömts mäta ungefär samma utfall (fast på olika skalor) har den standardiserade medelvärdeskillnaden (SMD) beräknats. När det inte har bedömts som rimligt att slå ihop olika mått har istället en narrativ bedömning gjorts.

Metaanalyser för binära mått (t.ex. förlorad kontakt med vården, intagen på sjukhus, självska debeteende, hemlöshet) har beräknats med hjälp av data från tidigare nämnda Cochraneöversikt [23]. Dessa data bygger på ett antagande som innebär att individer som det saknas data för (bortfall från studien) förmodas ha samma proportion av negativa händelser som individer som det finns data för. Detta gäller inte för effektmåtten död och självmord där endast verifierade data har använts. För effektmåttet ”antal dagar på sjukhus per månad” har data hämtats från samma översikt eftersom data i översikten är omräknade från varierande studieperioder till ett homogent mått (dagar per månad) samt kompletterats med SD i de fall det har saknats i originalpublikationen.

I metaanalyserna har data från studieperioder i intervallet 12–36 månader i de flesta fall slagits samman. Intervallet har valts eftersom de flesta data från originalstudierna ligger inom denna period samt att tiden bedöms rimlig för att kunna se effekter av interventionen. Tyvärr finns det få studier angående långtidseffekter av ACT, vilket annars hade varit angeläget att utvärdera. I en 10-årsuppföljning som har inkluderats i granskningen påvisades

inga signifikanta skillnader mellan den grupp som hade fått ACT jämfört med den grupp som fick vanlig vård [7]. I denna studie, REACT, påvisades dock få signifikanta skillnader även vid tidigare tidpunkter. Dessutom hade en stor andel av studiepersonerna övergått till en annan vårdform under uppföljningstiden så det är svårt att dra några slutsatser utifrån denna studie.

Kommentarer angående evidensgraderingen

Trots att avgränsningar som syftar till att homogenisera urvalet av studier med avseende på interventionen ACT har gjorts i denna utvärdering kvarstår faktum att system för sjukvård och socialtjänst skiljer sig åt mellan olika länder. En heterogenitet kan finnas särskilt avseende jämförelseinterventionerna "vanlig vård" respektive "mindre intensiv CM", vilket kan förklara en del av skillnaderna i effektstyrka som har uppmätts i de olika studierna. Det bör också noteras att den vård som har kategoriserats som "vanlig vård" respektive "mindre intensiv CM" kan innehålla komponenter som överlappar med varandra eftersom en strikt gränsdragning är svår att göra. Andra faktorer som kan variera mellan studierna gäller exempelvis vilken tidsperiod studien är utförd eller vilket vårdbehov som har funnits i studiepopulationen från början. Hänsyn har tagits till denna heterogenitet genom att avdrag för överförbarheten (-1) har gjorts genomgående vid evidensgraderingen av effektmått. De studier som ingår i granskningen har bedömts ha låg till medelhög risk för systematiska fel. De brister som har identifierats (men som har bedömts som måttliga) gäller exempelvis betydande eller ofullständigt redovisade bortfall, eller ofullständig rapportering av utfallsmått. För samtliga studier gäller dessutom att varken vårdpersonal eller studiedeltagarna varit blindade för den intervention som gavs (de som har samlat in, bedömt och utvärderat data har dock i vissa fall varit blindade). Det ligger i behandlingens natur att det i princip inte är möjligt med dubbelblindning vid dessa studier, men det bör ändå tas med i bedömningen hur detta kan ha påverkat studiernas utfall. Vi har bedömt att utfallsmått som gäller exempelvis sjukhusvistelse, död och hemlöshet som mindre känsliga för bedömningsbias (oavsett blindning) medan andra utfallsmått som skattas enligt olika skalor, exempelvis allmäntillstånd, mentalt tillstånd och livskvalitet, har bedömts som mer känsliga.

I vissa fall har effekter som inte är signifikanta på 95 procentsnivån bedömts som "likvärdig eller bättre än" (non-inferior) i evidensgraderingen. I dessa fall har vi bedömt att konfidensintervallets ändpunkt som ligger på "fel" sida av mittlinjen motsvarar en effektskillnad som kan betraktas som försumbar ur klinisk synvinkel (dvs. effekten kan i dessa fall betraktas som likvärdig med effekten i kontrollgruppen).

Effektmått vars underlag består av endast en studie har bedömts enligt en tumregel som ofta tillämpas vid SBU och som innebär att bedömning av överförbarheten vanligtvis kräver minst två studier. Underlaget bedöms därför som otillräckligt och avdrag redovisas inte enligt GRADE i dessa fall.

Tabell 16.1. Summering av resultat - ACT jämfört med vanlig vård.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
Vårdkonsumtion: Antal dagar på sjukhus per månad	1 593 (6)	MD -0,45 (-0,92 till 0,02)	⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)
Vårdkonsumtion: Inlagd på sjukhus, antal personer	1 879 (7)	RR 0,89 (0,79 till 1,01) RD -0,05 (-0,10 till 0,00)	⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)
Vårdkonsumtion: Förlorad kontakt med vården, antal personer	1 432 (4)	RR 0,43 (0,29 till 0,63) RD -0,14 (-0,19 till -0,08)	⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)
Skadliga effekter: Död (alla orsaker)	978 (4)	RR 0,72 (0,29 till 1,77) RD -0,02 (-0,03 till 0,00)	⊕○○○	Överförbarhet (-1) Precision (-2) Underlaget är otillräckligt (sällsynt händelse, få studier)
Skadliga effekter: Suicid	916 (3)	RR 0,28 (0,06 till 1,35) RD -0,01 (-0,02 till 0,00)	⊕○○○	Överförbarhet (-1) Precision (-2) Underlaget är otillräckligt (sällsynt händelse, få studier) samt icke-konklusivt
Skadliga effekter: Självskadebeteende/suicidförsök	798 (2)	RR (0,80 (0,51 till 1,27) RD -0,02 (-0,06 till 0,02)	⊕○○○	Överförbarhet (-1) Precision (-2) Underlaget är otillräckligt (sällsynt händelse, få studier)

Allmäntillstånd: Olika skalor (GAF function, HoNOS, HoNOS65+, MOS- SF36)	696 (4)	SMD 0,20 (0,02, 0,37) ⁵	⊕⊕○○ Begränsat stöd för att ACT har likvärdig eller bättre effekt än vanlig vård	Studiekvalitet (–1) Överförbarhet (–1)
Socialt fungerande: Hemlöshet	547 (3)	RR 0,81 (0,41 till 1,60) RD –0,04 (–0,09 till 0,02)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Studiekvalitet (–1) Överförbarhet (–1) Precision (–1) Underlaget är icke-konklusivt
Socialt fungerande: Ej självständigt boende	1 215 (4)	RR 0,90 (0,73 till 1,10) RD –0,03 (–0,07 till 0,02)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Studiekvalitet (–1) Överförbarhet (–1) Precision (–1) Underlaget är icke-konklusivt
Mentalt tillstånd: Olika skalor (BPRS-24, BPRS modified, SANS, SAPS, CSI)	844 (5)	SMD –0,17 (–0,31 till –0,04)	⊕⊕○○ Begränsat stöd för att ACT har likvärdig eller bättre effekt jämfört med vanlig vård.	Studiekvalitet (–1) Överförbarhet (–1)
Livskvalitet Olika skalor 1–7, (QoL, MANSA, LQoLP)	942 (5)	MD 0,15 (0,01 till 0,28) ⁶	⊕⊕○○ Begränsat stöd för att ACT har likvärdig eller bättre effekt jämfört med vanlig vård.	Studiekvalitet (–1) Överförbarhet (–1)
Nöjdhet: Olika skalor (CSQ, CSQ modified m.fl.)	1 128 (5)	SMD 0,41 (0,22 till 0,61) ⁷	⊕⊕⊕○ Måttligt stöd för att ACT har bättre effekt än vanlig vård	Studiekvalitet (–1) Överförbarhet (–1)

RR = risk ratio (relativ risk), RD = risk difference (riskskillnad), MD = mean difference (medelvärdeskillnad), SMD = standard mean difference (standardiserad medelvärdeskillnad), CI = confidence intervall (konfidensintervall). RR, RD, MD och SMD är beräknade från metaanalyser, se Bilaga 6. Data som har inkluderats i bedömningarna avser 12- till 24-månaders studieperiod om inget annat anges.

⁵ SMD har beräknats utifrån data angivna på olika skalor, Enligt en tumregel motsvarar SMD=0,2 en liten effekt, SMD=0,5 en måttlig effekt och SMD=0,8 en stor effekt. Data från skalorna HoNOS och HoNOS65+ har multiplicerats med –1 eftersom de har omvänd riktning jämfört med de övriga skalorna.

⁶ Olika QoL-skalor från 1–7 angavs i originalpublikationerna, skalorna har bedömts vara tillräckligt lika för att kunna beräkna MD och inte SMD (Om SMD används blir estimatet 0,15 [0,02, 0,28]). QoL från Chandler 1996b är 36 mån-data och viss osäkerhet finns kring om det är totalpoäng eller poäng på en delnivå som avses. Om dessa data exkluderas blir MD: 0,16 (–0,04 till 0,37) vilket inte ändrar bedömningen.

⁷ Data från Chandler 1996 är från 36-månaders uppföljning, om dessa data exkluderas blir SMD: 0,53 (0,38 till 0,68) vilket inte ändrar bedömningen.

Tabell 16.2. Summering av resultat - ACT jämfört med mindre intensiv CM.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effektestimater (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
Vårdkonsumtion: Antal dagar på sjukhus per månad	777 (5)	MD -0,15 (-0,52 till 0,21)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Överförbarhet (-1) Precision (-2) Resultatet är icke-konklusivt
Vårdkonsumtion: Inlagd på sjukhus, antal personer	68 (1)	RR 1.14 (0,78 till 1,67) RD 0,08 (-0,15 till 0,31)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Vårdkonsumtion: Förlorad kontakt med vården, antal personer	296 (2)	RR 0,53 (0,18 till 1,58) RD -0,12 (-0,30 till 0,05)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Överförbarhet (-1) Precision (-1) Överensstämmelse (-1) Resultatet är icke-konklusivt
Skadliga effekter: Död (alla orsaker)	558 (3)	RR 1,00 (0,33 till 3,00) RD 0,00 (-0,02 till 0,02)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Överförbarhet (-1) Precision (-2) Resultatet är icke-konklusiv, samt sällsynt händelse
Allmäntillstånd: Bristande följsamhet till medicinering	271 (2)	Narrativ bedömning (data går ej att slå ihop)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) Underlaget är otillräckligt
Socialt fungerande: Hemlöshet ⁸ (hemlösa nätter)	262 (1)	I: 11,6 % C: 16,9 % (Z=22,31, p<0,01)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Mentalt tillstånd (BPRS)	203 (1)	MD -0,22 (-3,32 till 2,88)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt

⁸ Andra mått avseende boendestatus rapporteras också men endast en studie per mått finns och dessa har därför inte bedömts.

Livskvalitet (QOLI)	203 (1)	MD 0,10 (–0,25 till 0,45)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
---------------------	---------	---------------------------	---	--

RR = risk ratio (relativ risk), RD = risk difference (riskskillnad), MD = mean difference (medelvärdeskillnad), SMD = standard mean difference (standardiserad medelvärdeskillnad), CI = confidence interval (konfidensintervall)

RR, RD, MD och SMD är hämtade från metaanalyser, se Bilaga 6. Data som har inkluderats i bedömningarna avser 12- till 36-månaders studieperiod om inget annat anges.

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen.

Tabell 16.3. Included studies - ACT compared to care as usual.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome	Risk of bias	Comments
Chandler et al 1996 [1]	RCT, multi-centre (2 sites, A and B) 12 months outcome	516 (256+260) SMI patients Schizophrenia: 61%	I: Integrated service agency program, consisting of ACT, (IFACT: 8.5*) N=252 (127+125) C: Usual mental health services (including limited case management) N=264 (129+135)	Admitted to hospital during study period, n/N*: <u>A:</u> I: 27/127 C: 28/129 <u>B:</u> I: 29/125 C: 44/135 Not remaining in contact with psychiatric services, n/N*: <u>A:</u> I: 30/127 C: 46/129 <u>B:</u> I: 14/125 C: 39/135	Intermediate	2 centres in California reported separately, A=Long Beach, B=Stanislaus County Same study as Chandler 1996 [2]

Chandler et al 1996 [2]	RCT, multi- centre (2 sites, A and B) 36 months outcome	516 (256+260) SMI patients Schizophrenia: 61%	I: Integrated service agency program, consisting of ACT, (IFACT: 8.5*) N=252 (127+125) C: Usual mental health services (including limited case management) N=264 (129+135)	Average annual inpatients days, if any, mean (SD): <u>A</u> : I: 15 (31.5), N= 34 C: 36.1 (79.3), N=31 (p<0.05) <u>B</u> : I: 27.6 (62) N=46 C: 33.7 (69.5) N=49 Admitted to hospital during study period, %: <u>A</u> : I: 33.3 (n/N*: 42/127) C: 30.1 (n/N*: 39/129) <u>B</u> : I: 40 (n/N*: 50/125) C: 44.9 (n/N*: 61/135) Not living independently at 12 months, % (n/N*): <u>A</u> : I: 14.1 (n/N: 20/127) C: 21 (n/N: 31/129) <u>B</u> : I: 34.3 (n/N: 53/125) C: 44.6% n/N: 56/135) Not living independently at 36 months, %: <u>A</u> : I: 10.8 (n/N*: 14/127) C: 23.2 (n/N*: 30/129) <u>B</u> : I: 30.4 (n/N*: 38/125) C: 43.1 % n/N*: 58/135) Average annual client satisfaction with QoL (QoLI, 1-7), mean (SD): <u>A</u>	Intermediate	2 centres in California reported separately, A=Long Beach, B=Stanislaus County Same study as Chandler 1996 [1]
-------------------------------	--	--	---	---	--------------	--

				I: 4.52 (0.94) N=100 C: 4.25 (1.07) N=99 (p<0.05) <u>B:</u> I: 4.36 (0.92) N=113 C: 4.33 (0.90) N=97 Average annual client satisfaction with services (5-item scale), mean (SD): <u>A</u> I: 3.26 (0.61) N=100 C: 2.96 (0.65) N=93 (p<0.001) <u>B:</u> I: 3.07 (0.59) N=112 C: 2.98 (0.68) N=91		
Clarke et al 2000 [3]	RCT, single-centre, 24-months outcome	178 patients with chronically mental illness. Schizophrenia: 60%, (Outcomes reported for N=163)	I: ACT, consumer and non-consumer-served teams, (DACT in range 2.7–4.3) N=58+59 C: Usual care (CMHC) N=61	Admitted to hospital during study period, % (n/N*): I: 46 (54/117) C: 40 (25/61) Homelessness, % (n/N*): I: 22 (26/117) C: 18 (11/61)	Intermediate	Study location: Oregon, U.S. Attrition and outcome measures not completely reported Same study as Herinckx 1997 [4]
Herinckx et al 1997 [4]	RCT, single-centre, 870 days outcome	163 patients with chronically mental illness, Schizophrenia: 60%	I: ACT, consumer and non-consumer-served teams, N=58+59 (DACT in range 2.7–4.3) C: Usual care (CMHC) N=61	Retention rate at day 870, %: I: 68 % N=117 C: 43 % N=61 Significant difference, P<0.01	Intermediate	Study location: Oregon, U.S. The main outcomes are reported in Clarke 2000 (same study sample) [3]

Killaspy et al 2006 [5]	RCT, multi- centre, 18 months out- come	251 patients with SMI and recent high use of inpatient care, Schizophrenia: 68/65%	I: ACT N=127 (DACT: 3.4/4.1) C: Usual care: CMHT services (including some elements of case management) N=124	<p>No. of days in hospital at 18 months, mean (SD): I: 162 (161) N=124 C: 144 (140) N=119 (ns)</p> <p>Admitted to hospital during study period, n/N: I: 73/124 C: 65/119 (ns)</p> <p>Not remaining in contact with psychiatric services, n/N*: I: 2/127 C: 11/124</p> <p>Death, any cause, n/N: I: 3/127 C: 4/124</p> <p>Suicide, n/N: I: 1/127 C: 3/124</p> <p>Deliberate self-harm (n/N)*: I: 9/127 C: 11/124</p> <p>Health of the nation outcome scales (HoNOS), (score 0–48, high=dysfunction) mean (SD): I: 8.6 (4.8) N=91 C: 9.0 (5.9) N=75 MD (95% CI): -0.4 (-1.8 to 1.0) P=0.56</p> <p>Rating of medication influence scale, (ROMI), mean (SD):</p>	Low	REACT, study location: inner London, 18-months outcome Same study as Killaspy 2009 and Killaspy 2014 [6,7]
-------------------------------	--	--	--	--	-----	--

Killaspy et al 2009 [6]	RCT, multi-centre, 3 years outcome	251 patients with SMI and recent high use of inpatient care, Schizophrenia: 68/65%	<p>I: ACT N=127 (DACT: 3,4/4,1)</p> <p>C: Usual care: CMHT services (including some elements of case management) N=124</p> <p>(36-months outcome data: I: N=120 C: N=117)</p>	<p>I: 6.7 (2.6) N=91</p> <p>C: 6.1 (2.5) N=75</p> <p>MD (95% CI): 0.6 (-0.6 to 1.2) P=0.07</p> <p>Homelessness, % (n/N*):</p> <p>I: 10 (12/127)</p> <p>C: 14 (16/124)</p> <p>BPRS-24 (range 24–168), mean (SD):</p> <p>I: 32.9 (9.0) N=91</p> <p>I: 33.5 (8.6) N=75</p> <p>MD (95% CI): -0.6 (-3.3 to 2.1) P=0.66</p> <p>QoL, MANSAs (score 1–7, high=better), mean (SD):</p> <p>I: 4.5 (1.0) N=91</p> <p>C: 4.4 (0.9) N=75</p> <p>MD (95% SD): 0.1 (-0.2 to 0.4) P=0.56</p> <p>Satisfaction CSQ (modified version), mean (SD):</p> <p>I: 77.2 (20.0) N=91</p> <p>C: 70.0 (20.6) N=75</p> <p>MD (95% CI): 7.14 (0.9 to 13.4) P=0.03</p> <p>No. of days in hospital at 36 months, mean (SD):</p> <p>I: 290.9 (280.8) N=120</p> <p>C: 267.5 (239.8) N=117 (ns)</p> <p>Admitted to hospital during study period, n/N:</p> <p>I: 89/120</p> <p>C: 83/117</p>	Low	<p>REACT, study location: inner London, 36-months outcome</p> <p>No significant differences were found</p>
-------------------------	------------------------------------	--	---	--	-----	--

				(ns)		Same study as Killaspy 2006 and Killaspy 2014 [5,7]
				Not remaining in contact with psychiatric services, n/N:		
				I: 5/114		
				C: 12/109		At 3 years follow-up, 20 of the original ACT clients had been transferred back to CMHT and 20 of the CMHT clients had been transferred to ACT. All data are reported in an ITT-manner.
				(ns)		
				Death, any cause, n/N:		
				I: 6/127		
				C: 6/124		
				Self-harm, n/N:		
				I: 15/127		
				C: 19/124		
				(ns)		
				Homelessness, n/N:		
				I: 17/120		
				C: 20/117		
				(ns)		
Killaspy et al 2014 [7]	RCT, multi-centre, 10 years Not outcome	251 patients with SMI and recent high use of inpatient care Schizophrenia: 68/65%	I: ACT N=127 (DACT: 3,4/4,1) C: Usual care: CMHT services (including some elements of case management) N=124 10 years outcome data: I: N=99 C: N=104)	No. of days in hospital at 10 years, mean (SD): I: 1049 (1037) N=99 C: 948 (950) N=104 (ns) Admitted to hospital during study period, n/N: I: 90/99 C: 93/104 (ns) Not remaining in contact with psychiatric services, n/N: I: 8/83 C: 12/76 Death, any cause, n/N:	Low	REACT, study location: inner London, 10-years outcome. Same study as Killaspy 2006 and Killaspy 2009 [5,6] No significant differences were found At 10 years follow-up, 43 of the original ACT clients had been

transferred back to CMHT and 23 of the CMHT clients had been transferred to ACT. In addition, some participants were transferred to forensic services or primary care. All data are reported in an ITT-manner

“Those whose care remained with ACT or transferred to ACT or forensic services, had more inpatient days over the 10 years ($p=0.002$) than those whose care remained with the CMHTs or were discharged to primary care”

Study location: Maryland, US.

All outcomes and information on attrition are not reported completely

12-months outcome are reported in table

I: 20/127

C: 17/124

Homelessness, n/N:

I: 20/99

C: 23/104

Deliberate selfharm, n/N:

I: 23/99

C: 30/104

Lehman et al 1997 [8]

RCT, single-centre, 2, 6 and 12-month outcome

152 homeless persons with severe and persistent mental illness
Schizophrenia: 46/43 %

I: ACT, N=77
C: Usual care: Community mental health centres (IFACT:11*), N=75

No. of days in psychiatric hospital at 12 months, mean (SE): Intermediate

I: 35.4 (8.7)

C: 66.9 (8.9)

($P=0.01$)

Average no. of days in hospital per month (mean (SD))*:

I: 3.04 (5.15) N=77

C: 5.41 (7) N=75

Admitted to hospital during study period, n/N*:

I: 42/77

C: 45/75

(Subgroup: homeless persons)

General health according to MOS

SF-36, (1-100 low=poor), mean (SE):

I: 45.9 (1.7)

(SD: 13.9***) N=67

C: 39.1 (1.8)

(SD: 13.7***) N=58

(P= 0.01)

No. of days homeless on streets,

mean (SE):

I: 10.1 (5.2)

C: 24.3 (5.3)

No. of days homeless in shelter,

mean (SE):

I: 83.3 (10.3)

C: 89.5 (10.5)

Social functioning according to MOS

SF-36:

I: 42.7 (2.1)

C: 42.4 (2.3)

Not living independently, n/N*:

I: 15/77

C: 20/75

CSI (low=more symptoms), adjusted mean (SE):

I: 4.12 (0.11) (SD: 0.90*, N=67*)

C: 3.77 (0.11) (SD: 0.83*, N=58*)

(P=0.03)

QOLI, General wellbeing, mean (SE):

Morse et al 2006 [9]	RCT, single-centre, 6, 12, 18 and 24 months outcome	149 homeless patients with dual disorders (co-occurring severe mental illness and substance use disorder) Schizophrenia: 48%	I: Integrated ACT (IACT) (a substance abuse specialist included in staff), N= 46 or ACT only (ACTO), N=54 (DACT in range 3.64-3.85) C: Standard care, N=49	I: 4.70 (0.16) (SD: 1.31*, N=67*) C: 4.17 (0.16) (SD: 1.21*, N=58*) Average days per month in stable accommodation, mean (SD)*: I (ACTO): 5.77 (7.42) N=54 C: 5.02, (8.62) N=49 Brief psychiatric rating scale (BPRS) modified (score 1–7, 1=no symptoms) at 24 months, mean (SD): IACT: 1.66 (0.46) N=46 ACTO: 1.88 (0.54) N=54 C: 1.86 (0.60) N=49 (ns) Client satisfaction at month 24, assessed through a 6-point scale developed for the study, mean (SD): IACT: 5.08 (0.74) N=46 ACTO: 4.99 (0.89) N=54 C: 4.67 (1.03) N=49 ("Clients in ACT conditions were significantly more satisfied than clients in C conditions")	Intermediate	Study location: St. Louis area, U.S Only the ACTO group is included in the metaanalysis Attrition at 24 months: 22 % All patients had substance abuse, the study is therefore included in the substance abuse subgroup analysis
Petersen et al 2005 [10]	RCT, multi-centre trial, 12- and 24-month outcome	547 patients with first episode of psychosis. Schizophrenia: 66%	I: "Intensive early-intervention treatment" consisting of ACT, family involvement and social skills training (IFACT: 8*) N=275 C: TAU, N=272	No. of days in hospital , at 24 month, mean (SD): I: 89 C: 114 MD (95 % CI): -25 (0.51–1.10) P=0.06	Low	OPUS study, carried out at 5 centres in Denmark, 12 and 24-months outcome (24-months are reported in table). Follow-up rate:

Not hospitalized last year, no. of patients (%):

I: 74 (32)

C: 61 (27)

OR (95%): 1.3 (0.9 to 1.9), P=0.2

Not remaining in contact with psychiatric services, n/N*:

I: 21/275

C: 47/272

Death, any cause:

I: 1/275

C: 6/272

Suicide:

I: 1/275

C: 4/272

Self-harm/attempted suicide, during previous 12 months, (%):

I: 8

C: 10

OR: 0.8 (0.4–1.7)

P=0.51

(n/N*:

I: 22/275

C: 27/272)

GAF symptom (1–100, low=poor):

I: 51.18 (15.01) N=205

C: 48.67 (15.92) N=164

MD (95 % CI): 2.45 (–0.32 to 5.22)

P=0.08

GAF function (1–100, low=poor):

I: 55.16 (15.15) N=205

C: 51.13 (15.92) N=164

75/60 % at 24 months

Bertelsen et al 2008 [11]	RCT, multicentre trial, 5 years outcome	547 patients with first episode of psychosis. Schizophrenia: 66%	I: Intensive early-intervention treatment consisting of ACT, family involvement and social skills training (IFACT: 8*) N= 275 C: Treatment as usual (TAU), N=272	<p>MD (95% CI): 3.12 (0.37 to 5.88) P=0.03</p> <p>Not living independently, %: I: 13 (n/N*: 36/275) C: 14 (n/N*: 38/272) OR (95 % CI): 1.0 (0.5 to 1.7) P=0.8</p> <p>Psychotic dimension, SAPS (score 0–5, high=more symptoms), mean (SD): I: 1.06 (1.26) N=205 C: 1.27 (1.40) N=164 MD (95% CI): –0.32 (–0.58 to –0.06), P= 0.02</p> <p>Negative dimension, SANS (score 0–5, high=more symptoms), mean (SD): I: 1.41 (1.15) N=205 C: 1.82 (1.23) N=164 MD: –0.45 (–0.67 to –0.22). P<0.001</p> <p>Client satisfaction, CSQ (score 8–32), mean (SD): I: 26.1 (3.7) N=205 C: 22.9 (5.2) N=164 MD (95% CI): 3.09 (2.10 to 4.04)</p> <p>No. of days in hospital last 3 years, mean (SD): I: 58(145.1) C: 71 (154.9) (170.6) MD (95 % CI): 13.1 (–12.5 to 38.7) P=0.31</p> <p>Not hospitalized last 3 years, no. of patients (%):</p>	Low	OPUS study, outcomes reported at 5-year follow up (or a period between 2-year and 5-year follow-up). 57/56 % follow-up rate
---------------------------	---	--	---	--	-----	---

I: 157 (57)

C: 148 (54)

No. of patients with no outpatient contacts last year (%):

I: 127 (46)

C: 133 (48)

OR: 0.8 (0.6–1.2) P=0.41

Attempted suicide during last 3 years, no. (%):

C: 14 (9)

I: 13 (9)

OR: 0.9 (0.4–2.1)

P=0.86

GAF symptoms (1–100):

I: 53.46 (16.64) N=151

C: 53.78 (17.79) N=150

MD (95 % CI): -0.16 (-3.97 to 3.37).

P=0.96

GAF function (score 1–100):

C: 54.16 (18.41)

I: 55.36 (17.28)

MD (95 % CI): 1.34 (-2.65 to 5.34)

P=0.51

Not living independently last 3 years, no. (%):

I: 11 (4)

C: 26 (10)

OR (95 % CI): 2.3 (1.1 to 4.8)

Psychotic dimension, SAPS (score 0–5), mean (SD):

I: 1.41 (1.62) N=151

C: 1.31 (1.60) N=150

The study indicates that the positive effects on SANS, SAPS and GAF seen after 2 years of treatment (Petersen 2005) [10] were not sustainable at 5-year follow up

Same RCT as Petersen 2005, Thorup 2005 and Thorup 2010 [10,12,13]

Thorup et al 2005 [12]	RCT, multi- centre trial, 24-month out-come	547 patients with first episode of psychosis. Schizophrenia: 66% (N=362)	I: "Intensive early-intervention treatment" consisting of ACT, family involvement and social skills training (IFACT: 8*) N=275 C: TAU, N= 272	<p>MD (95% CI): 0.04 (-0.3 to 0.39), P=0.83</p> <p>Negative dimension, SANS (score 0-5), mean (SD): I: 1.73 (1.29) N=151 C: 1.82 (1.46) N=150 MD: -0.05 (-0.34 to 0.24). P=0.73</p> <p>No psychotic episode during last 3 years, no. (%): I: 62 (41) C: 64 (43) Difference in % (95% CI): 2 (-0.13 to 0.09)</p> <p>Subgroup analyses of patients with Schizophrenia (N=362):</p> <p>Psychotic dimension, SAPS (score 0-5), mean**: I: 1.25 C: 1.50 Parameter estimate of the treatment effect: -0.39, P<0.05</p> <p>Negative dimension, SANS, (score 0-5), mean**: I: 1.5 C: 2.04 Parameter estimate of the treatment effect: -0.49, P<0.05</p>	<p>OPUS study, Denmark</p> <p>Only data from subgroup analyses of patients with Schizophrenia are reported in table</p> <p>A positive effect from the intervention was seen in the Schizophrenia subgroup regarding negative and the psychotic dimensions, but this effect was not significantly better than the effect in the total group</p>
------------------------------	--	---	---	--	--

Thorup et al 2010 [13]	RCT, multi- centre trial, 24-month out-come	547 patients with first episode of psychosis. Schizophrenia: 66% (N=161 for QoL assessment at 24 months)	I: "Intensive early-intervention treatment" consisting of ACT, family involvement and social skills training (IFACT: 8*) N=275 C: TAU, N= 272 QoL assessment: I: N=88 C: N=73	LQoLP (score 1–7), mean (SD): I: 4.92 (0.78) N=88 C: 4.92 (1.16) N=73 (ns)		Same RCT as Petersen 2005, Thorup 2010 and Bertelsen 2008 [10,11,13] QoL assessment of 161 OPUS participants in Copenhagen area Same RCT as Petersen 2005, Thorup 2005 and Bertelsen 2008 [10- 12]
Salkever et al 1999 [14]	RCT, single- centre, 18- months outcome	173 SMI patients with high service use Schizophrenia/s chizoaffective: 81.5 %	I: Program for ACT (PACT) (IFACT: 11*) N=104 C: Usual care (office-based case management programs with large caseloads were common) N= 69	Average no. of days in hospital per month, mean (SD)*: I:1.12 (3.01) N=91 C: 1.3 (2.51) N=53 Admitted to hospital during study period, %. I: 29.7 % (n/N*: 31/104) C: 47.2 % (n/N*: 32/69) (significant difference at 5 % level)	Intermediate	Study location: South Carolina, US Outcomes and attrition are not reported completely Study groups differed in hospital use at baseline
Stobbe et al 2014 [15]	RCT, single- centre, 18 months outcome	64 SMI patient, age 65 years or older Schizophrenia spectrum disorder: 34/37 %	I: ACT for elderly (ACTE) (DACT: 3.6) N=32 C: TAU N=30 (32 persons were randomized to TAU but 2 were excluded before baseline	Admitted to hospital during study period, n/N: I: 4/32 C: 4/30 Not remaining in contact with psychiatric services, n/N: I: 6/32 C: 15/30	Intermediate	Study location: the Rotterdam area, the Netherlands. (Subgroup: >65 years old)

			assessment because they did not fulfil criteria)			
Sytema et al 2007 [16]	RCT, single-centre, 12 and 24-months outcome	118 SMI patients Schizophrenia: 51.7 %	I: ACT N=59 (DACT:3.8-4.1) C=(community mental health teams) N=59		Intermediate	Study location: Winschoten, the Netherlands
				Death, any cause, n/N: I: 5/32 C: 3/30 HoNOS65+ (high=poor), mean (SD): I: 16.0 (5.0) N=22 C: 16.1 (6.7) N=14 (ns) Average no. of days in hospital per month, mean (SD): I: 3.4 (5.4) N=59 C: 4.3 (7.3) N=59 (ns) Not remaining in contact with psychiatric services, n/N: I: 0/59 C: 13/59 (Peto OR 0.10, 95% CI: 0.03–0.33) Death, any cause, at 12 months, n/N: I: 1/59 C: 2/59 Suicide, at 12 months, n/N: I: 0/59 C: 0/59 Homelessness, n/N: I: 1/59 C: 5/59 (Peto OR 0.24, 95% CI: 0.05–1.25) BPRS-24 (high= poor) at (12 months, mean (SD): I: 38 (10) N=45		

C: 42 (11) N=36

(ns)

MANSA, at 12 months, (score 1–7,
high=better) mean (SD):

I: 4.5 (1.0) N=45

C: 4.3 (1.2) N=36

(ns)

CSQ, at 12 months (score 0–32,
high=better), mean (SD):

I: 22.6 (4.5) N=45

C: 20.5 (7.2) N=36

(ns)

RCT = randomized clinical trial, N = total number ACT = assertive community treatment, SMI = severe mental illness, MMI = moderate mental illness, FACT = flexible, CAU = care as usual, TAU = treatment as usual C = control, CMHT = Community mental health teams, I = intervention, OR = odds ratio, SE = standard error, CI = confidence interval, DACT = Dartmouth assertive community treatment scale, IFACT = index of fidelity to ACT, GAF = global assessment scale, HoNOS = Health of the nation outcome scale, CSI = Colorado symptom index, LQoLP = the Lancashire quality of life profile, MANSA = Manchester short assessment of quality of care, CSQ = client satisfaction questionnaire, MOS-SF36 = medical outcomes study 36-items short form health survey, SANS = the Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SAPS = the Scale for the Assessment of Positive Symptoms, BPRS = brief psychiatric rating scale, QoL: quality of life, QOLI = Lehman's quality of life index, ITT = intention to treat
Data and statistic results in the table is from the original publication if not stated otherwise.

*Data imputed from Dieterich 2010, **SD not reported, ***SD calculated from SE* \sqrt{n}

Table 16.4. Included studies - ACT compared to less intensiv case management.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome	Risk of bias	Comments
Drake et al 1998 [17]	RCT, multi-centre trial (6 centres, A-F), 6, 12, 18, 24, 30- and 36- months outcome	223 patients with SMI and co-occurring substance abuse. Schizophrenia: 53% (N=203 at 3-year follow- up)	I: ACT (DACT: 3,8) N=109 (105 at follow-up interview) C: Standard case management (SCM) N=114 (98 at 2-year follow-up interview) Both interventions incorporated substance abuse treatment.	No. of days in hospital per month* : (data from 6 different sites separately reported and included in meta-analysis) (ns) Not remaining in contact with psychiatric services, n/N* : I: 22/109 C: 28/114 Death, any cause* (n/N): I: 3/109 C: 4/114 Average no. of days per month in stable accommodation* at 12 months, mean (SD): I: 25.3 (7.22) N=105 C: 28 (9.7) N=98 BPRS-24 (range 24-168), mean (SD): I: 40.89 (10.82) N=105 C: 41.11 (11.69) N=98 (ns) QOLI, Life satisfaction , mean (SD): I: 4.56 (1.23) N=105 C: 4.46 (1.29) N=98 (ns)	Intermediate	Study location: New Hampshire. US. Significant effects for time were found regarding several measures, but no differences between groups Study included in substance abuse sub- analysis

Essock et al 1995 [18]	RCT, multicenter trial, 18 months outcome	262 patients with SMI and high level of service use. Schizophrenia or schizoaffective disorder. 67% (Life time substance abuse diagnosis: 62 %)	I: ACT (IFACT: 8.5*) N=130 C: SCM, N=132	No. of days in hospital per month* , mean (SD): I: 2.87 (7.82) N=130 C: 4.3 (9.52) N=132 Death, any cause (n/N): I: 2/130 C: 2/132 Homeless nights during 12 months period (%): I: 11.6 C: 16.9 (z=22.31, p>0.01)	Intermediate	Study location: Connecticut, US.
Essock et al 2006 [19]	RCT, multicentre trial, 36-month outcome	198 patients with SMI and co-occurring substance abuse + homeless or unstably housed Schizophrenia or schizoaffective disorder: 75/77%	I: ACT (IFACT: 10*) N=99 C: SCM, N=99	No. of days in hospital per month* , mean (SD): I: 0.64 (1.9) N=99 C: 0.72 (1.3) N=99 GAS: No significant differences between groups (numbers not stated) Stable community housing: No significant differences between groups (numbers not stated) BPRS: No significant differences between groups (numbers not stated) General Life Satisfaction: No significant differences between groups (numbers not stated) Poor adherence to medication (missed 20% or more of their medication days): OR (95% CI) =0.95 (0.91 to 0.99) p< 0.05, in favour of I (numbers not reported) N=179	Intermediate	Study location: Connecticut, US. Mixed-effects regression analysis showed no significant effects on GAS, stable community housing, BPRS or general life satisfaction according to authors, but data are not fully reported Study included in substance abuse sub- analysis Same study population as Essock 2006 [19]
Manuel et al 2011 [20]	RCT, multicentre trial, 36-month outcome	198 patients with SMI and co-occurring substance abuse + homeless or unstably housed Schizophrenia or schizoaffective disorder: 75/77%	I: ACT (IFACT: 10*) N=99 C: SCM, N=99	No. of days in hospital per month* , mean (SD): I: 2.87 (7.82) N=130 C: 4.3 (9.52) N=132 Death, any cause (n/N): I: 2/130 C: 2/132 Homeless nights during 12 months period (%): I: 11.6 C: 16.9 (z=22.31, p>0.01)	Intermediate	Study location: Connecticut, US.

Issakidis et al 1999 [21]	RCT, multicentre trial, 12-month outcome	73 severely disabled patients Schizophrenia: 92/86 %	I: ICM (IFACT: 7.3*) N=37 C: SCM N=36	No. of days in hospital per month, mean (SD)*: I: 4 (5.75) C: 3.08 (4.3) Admitted to hospital during study period, n/N: I: 23/35 C: 19/33 Not remaining in contact with psychiatric services, n/N: I: 3/37 C: 11/36 Death, any cause (n/N): I: 1/37 C: 0/36 Not compliant with medication, n/N: 7/37 6/36 Living in supported accommodation, n/N*: I: 8/37 C: 3/36	Intermediate	Study location: Sydney, Australia
Quinlivan et al 1995 [22]	RCT, single-centre, 24-months outcome	90 SMI patients with high inpatient psychiatric services Schizophrenia/schizoaffective disorder: 77/64%	I: ICM (IFACT=) C: Traditional case management N=30 C2: "No particular services", N=30 (outcomes not reported in table)	No. of days in hospital per month, mean (SD)*: I: 1.09 (2.65) N=30 C: 2.8 (4.74) N=30	Intermediate	Attrition not reported completely. No data on baseline service use Study location: California, US

RCT= randomised clinical trial, N = total number ACT = assertive community treatment, SMI = severe mental illness, MMI = moderate mental illness, FACT = flexible, CAU = care as usual, TAU = treatment as usual C = control, CMHT = Community mental health teams, I = intervention, OR = odds ratio, SE = standard error, CI = confidence interval, DACT = Dartmouth assertive community treatment scale, IFACT = index of fidelity to ACT, GAF = global assessment scale, BPRS = brief psychiatric rating scale, QoL: quality of life, QOLI = Lehman's quality of life index, ITT = intention to treat

*Data imputed from Dieterich 2010.

Referenser

1. Chandler D, Meisel J, McGowen M, Mintz J, Madison K. Client outcomes in two model capitated integrated service agencies. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 1996;47:175-80.
2. Chandler D, Meisel J, Hu TW, McGowen M, Madison K. Client outcomes in a three-year controlled study of an integrated service agency model. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 1996;47:1337-43.
3. Clarke GN, Herinckx HA, Kinney RF, Paulson RI, Cutler DL, Lewis K, Oxman E. Psychiatric hospitalizations, arrests, emergency room visits, and homelessness of clients with serious and persistent mental illness: findings from a randomized trial of two ACT programs vs. usual care. *Mental health services research* 2000;2:155-64.
4. Herinckx HA, Kinney RF, Clarke GN, Paulson RI. Assertive community treatment versus usual care in engaging and retaining clients with severe mental illness. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 1997;48:1297-306.
5. Killaspy H, Bebbington P, Blizard R, Johnson S, Nolan F, Pilling S, King M. The REACT study: randomised evaluation of assertive community treatment in north London. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006;332:815-20.
6. Killaspy H, Kingett S, Bebbington P, Blizard R, Johnson S, Nolan F, et al. Randomised evaluation of assertive community treatment: 3-year outcomes. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2009;195:81-2.
7. Killaspy H, Mas-Exposito L, Marston L, King M. Ten year outcomes of participants in the REACT (Randomised Evaluation of Assertive Community Treatment in North London) study. *BMC psychiatry* 2014;14:296.
8. Lehman AF, Dixon LB, Kernan E, DeForge BR, Postrado LT. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Archives of general psychiatry* 1997;54:1038-43.
9. Morse GA, Calsyn RJ, Dean Klinkenberg W, Helminiak TW, Wolff N, Drake RE, et al. Treating homeless clients with severe mental illness and substance use disorders: costs and outcomes. *Community mental health journal* 2006;42:377-404.
10. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005;331:602.
11. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Ohlenschlaeger J, le Quach P, et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Archives of general psychiatry* 2008;65:762-71.
12. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschlaeger J, Christensen T, Krarup G, et al. Integrated treatment ameliorates negative symptoms in first episode psychosis--results from the Danish OPUS trial. *Schizophr Res* 2005;79:95-105.
13. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Nordentoft M. The quality of life among first-episode psychotic patients in the OPUS trial. *Schizophr Res* 2010;116:27-34.
14. Salkever D, Domino ME, Burns BJ, Santos AB, Deci PA, Dias J, et al. Assertive community treatment for people with severe mental illness: the effect on hospital use and costs. *Health services research* 1999;34:577-601.
15. Stobbe J, Wierdsma AI, Kok RM, Kroon H, Roosenschoon BJ, Depla M, Mulder CL. The effectiveness of assertive community treatment for elderly patients with severe mental illness: a randomized controlled trial. *BMC psychiatry* 2014;14:42.

16. Sytema S, Wunderink L, Bloemers W, Roorda L, Wiersma D. Assertive community treatment in the Netherlands: a randomized controlled trial. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2007;116:105-12.
17. Drake RE, McHugo GJ, Clark RE, Teague GB, Xie H, Miles K, Ackerson TH. Assertive community treatment for patients with co-occurring severe mental illness and substance use disorder: a clinical trial. *Am J Orthopsychiatry* 1998;68:201-15.
18. Essock SM, Kontos N. Implementing assertive community treatment teams. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 1995;46:679-83.
19. Essock SM, Mueser KT, Drake RE, Covell NH, McHugo GJ, Frisman LK, et al. Comparison of ACT and standard case management for delivering integrated treatment for co-occurring disorders. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 2006;57:185-96.
20. Manuel JI, Covell NH, Jackson CT, Essock SM. Does assertive community treatment increase medication adherence for people with co-occurring psychotic and substance use disorders? *Journal of the American Psychiatric Nurses Association* 2011;17:51-6.
21. Issakidis C, Sanderson K, Teesson M, Johnston S, Buhrich N. Intensive case management in Australia: A randomized controlled trial. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1999;99:360-67.
22. Quinlivan R, Hough R, Crowell A, Beach C, Hofstetter R, Kenworthy K. Service utilization and costs of care for severely mentally ill clients in an intensive case management program. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 1995;46:365-71.
23. Dieterich M, Irving Claire B, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;0:
24. SBU. Schizofreni,läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 213. ISBN 978-91-85413-50-8 2012.

17. Assertive Community Treatment (ACT) och samtidigt missbruk

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk
Åtgärd: Assertive Community Treatment (ACT)

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har Assertive Community Treatment (ACT) på vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk jämfört med mindre intensiv case management (CM) eller vård som vanligt?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är sex randomiserade kontrollerade studier [1–6].

Vilken effekt har åtgärden?

ACT jämfört med vanlig vård

Vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk har/ger ACT:

- Bättre effekt jämfört med vanlig vård avseende genomsnittligt antal dagar på sjukhus per månad, MD $-2,39$ (95 % KI, $-4,08$ till $-0,70$) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Bättre effekt jämfört med vanlig vård avseende individernas allmäntillstånd, SMD $0,45$ (95 % KI, $0,17$ till $0,72$) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten av ACT jämfört med vanlig vård avseende effektmåten död, suicid, självskadebeteende, allmäntillstånd, hemlöshet, självständigt boende, mentalt tillstånd, beteende, livskvalitet, nöjdhet med vården samt missbruk vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk. Slutsatserna ovan baseras på studier med en uppföljningstid om 12–24 månader.

ACT jämfört med mindre intensiv CM

Vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk har/ger ACT:

- Varken bättre eller sämre effekt jämfört med mindre intensiv CM avseende genomsnittligt antal dagar på sjukhus per månad, MD $-0,08$ (95 % KI, $-0,46$ till $0,30$) (begränsat vetenskapligt underlag).
- Varken bättre eller sämre effekt jämfört med mindre intensiv CM avseende individernas missbruk (mätt som behandlingsstatus, grad av alkoholmissbruk och grad av drogmissbruk) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma effekten av ACT jämfört med mindre intensiv CM avseende effektmåten död, suicid, självskadebeteende, allmäntillstånd, hemlöshet, självständigt boende, mentalt tillstånd, beteende, livskvalitet samt nöjdhet med vården vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk. Slutsatserna baseras på studier med en uppföljningstid upp till 36 månader.

Saknas någon information

För vissa effektmått saknas relevant information helt. Andra effektmått har endast undersökts i en studie.

Metodbeskrivning

Fråga

Vilken effekt har Assertive Community Treatment (ACT) på vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd och samtidigt missbruk jämfört med mindre intensiv case management (CM) eller vård som vanligt?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29) och samtidigt missbruk
Intervention/åtgärd	ACT
Kontrollgrupp	Vanlig vård (usual care), mindre intensiv CM
Utfallsmått	Vårdkonsumtion Skadliga effekter Allmäntillstånd Socialt fungerande Mentalt tillstånd Beteende Livskvalitet Nöjdhet Missbruk
Studietyyp	Metaanalys, systematisk översikt och randomiserad kontrollerad studie.

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan

granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5.

Redovisning och sammanställning av resultat

När utfallsmåtten bedömdes vara tillräckligt lika vägdes data från de enskilda studierna samman i metaanalyser där slump effektsmodellen användes (random effects model). I de fall studierna rapporterade olika skattningsskalor för samma utfallsmått beräknades den standardiserade medelvärdeskillnaden (SMD). Om det inte bedömdes vara lämpligt att väga samman data i metaanalyser gjordes en narrativ bedömning av data från de enskilda studierna.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i juni 2016 identifierades och granskades 329 referenser. Dessutom identifierades 10 ytterligare referenser utifrån en översikt (Dieterich 2010). Av de totalt 127 studierna som lästes i fulltext (studier som jämförde ACT med vanlig vård eller CM, från dessa selekterades studier som undersökte samtidigt missbruk) exkluderades 121 studier, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Sex studier ingår i granskningen och de redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen av ACT jämfört med vanlig vård ingår tre randomiserade kontrollerade studier med medelhög risk för systematiska fel [1–3]. Slutsatserna baseras på 82–310 personer beroende på effektmått. Två av studierna som ingår i granskningen är utförda i USA och en är utförd i Danmark. Den danska studien av Petersen och medarbetare är en subgruppsanalys av studien OPUS där 547 patienter ursprungligen ingick [3]. I Petersen och medarbetares studie redovisas tvåårsdata för 82 av 146 personer från OPUS som hade samtidigt missbruk vid studiens början.

I granskningen av ACT jämfört med mindre intensiv CM ingår tre publikationer med data från två olika randomiserade kontrollerade studier med medelhög risk för systematiska fel [4–6]. Slutsatserna baseras på 198–421 personer beroende på effektmått. Studierna som ingår i granskningen har utförts i USA.

Kompletterande data för studierna (båda jämförelser) har i vissa fall även hämtats från en systematisk översikt från Cochrane Collaboration [7]. Granskningen i detta underlag är en subgruppsanalys där en bredare population ingick (personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd med och utan samtidigt missbruk). Samma urvalskriterier har därför varit gällande i denna analys som för huvudunderlaget, bland annat har ett krav gällande ACT varit att interventionens programtrohet ska ha bedömts enligt standardiserade bedömningsmetoder.

Populationen som har undersökts i studierna är i de flesta fall personer med allvarlig psykisk sjukdom (severe mental illness, SMI) och samtidigt missbruk. Andelen personer med schizofreni och/eller schizofreniliknande tillstånd varierar mellan 35–90 procent i de inkluderade studierna. Andelen personer med missbruksproblematik är 71 procent i en studie [1] och 100 procent i de övriga studierna.

I litteraturgranskningen identifierades även ett antal översikter med fokus på interventioner för patienter med allvarlig psykisk sjukdom och samtidigt missbruk [9–12]. Ingen av dessa uppfyllde dock villkoren i fastställt PICO samt de ytterligare urvalskriterier som hade tagits fram, det gällde framför allt krav avseende interventionen.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

Effektstorleken

Vid jämförelsen av ACT mot vanlig vård sågs i denna granskning en effekt till fördel för ACT avseende vissa effektmått. Storleken på effekten bedöms som måttlig/medelstor avseende genomsnittligt antal dagar på sjukhus per månad och liten avseende individernas allmäntillstånd. Evidensstyrkan har bedömts som begränsad i båda fallen.

Övriga kommentarer

Trots ett relativt stort antal studier om interventioner för personer med allvarlig psykisk sjukdom och samtidigt missbruk finns brist på välgjorda studier som stämmer in på den aktuella frågeställningen. Slutsatserna kring de undersökta vårdmodellernas effekter på missbruk utifrån denna subgruppsanalys är begränsade. Två av de studier som jämförde ACT med vanlig vård utvärderade inte studiedeltagarnas missbruk i någon högre utsträckning [3,8]. (I studien av Lehman och medarbetare redovisades dock vård på särskilt sjukhus för missbruk och i studien av Petersen och medarbetare redovisades antal personer med missbruk i totalpopulationen för OPUS före och efter studieperioden.) I studien av Morse och medarbetare mättes effekter på missbruk men inga signifikanta skillnader uppmättes mellan de personer som fått ACT respektive vanlig vård [2].

Två studier indikerade att studiedeltagare som fick ACT såväl som Standard Case Management (SCM) uppvisade flera positiva effekter inklusive minskat missbruk under studietiden på 36 månader [4,5]. Inga betydande skillnader i effekt uppmättes dock mellan de två vårdmodellerna i studierna. Författarnas slutsatser var att både ACT och SCM har positiva effekter när det gäller att reducera missbruk hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom och samtidigt missbruk (i detta underlag har dock inte effektskillnader före och efter studieperioden bedömts).

Även gällande övriga effektmått som uppmättes är slutsatserna från denna subgruppsanalys begränsade. I metaanalysen avseende genomsnittligt antal dagar på sjukhus (all sjukhusvård inräknad) med data från två studier [1,3], uppmättes dock en signifikant skillnad mellan ACT och vanlig vård, se Tabell 17.1. Den uppskattade effektstorleken MD $-2,39$ (95 % KI, $-4,08$ till $-0,70$) är större än den som uppmättes för den bredare populationen (schizofreni med och utan missbruk), men uppgiften bör tolkas med försiktighet eftersom evidensstyrkan har bedömts som begränsad. För mer information om metaanalyser och skogsdiagram, se Bilaga 6.

Tabell 17.1 Summering av resultat - ACT jämfört med vanlig vård.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
Antal dagar på sjukhus per månad	234 (2)	MD -2,39 (-4,08 till -0,70)	⊕⊕○○ Begränsat stöd för att ACT har bättre effekt jämfört med vanlig vård	Överförbarhet (-1) Studiekvalitet och precision (-1)
Inlagd på sjukhus, antal personer	152 (1)	RR 0,91 (0,69 till 1,20) RD -0,05 (-0,21 till 0,10)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Förlorad kontakt med vården, antal personer	82 (1)	RR 0,07 (0,00 till 1,19) RD -0,17 (-0,28 till -0,05)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Död (alla orsaker)	–	–	–	Relevant information saknas
Suicid	–	–	–	Relevant information saknas
Självskadebeteende/ suicidförsök	–	–	–	Relevant information saknas
Allmäntillstånd: Olika skalor (GAF, SF-36)	207 (2)	SMD 0,45 (0,17 till 0,72)	⊕⊕○○ Begränsat stöd för att ACT har bättre effekt jämfört med vanlig vård	Överförbarhet (-1) Studiekvalitet och precision (-1)
Hemlöshet	82 (1)	RR 0,63 (0,19 till 2,08) RD -0,05 (-0,20 till 0,09)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Ej självständigt boende	152 (1)	RR 0,73 (0,41 till 1,32) RD -0,07 (-0,21 till 0,06)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Mentalt tillstånd: Olika skalor (BPRS modified, SAPS, CSI)	310 (3)	SMD -0,16 (-0,43 till 0,12) ⁹	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1) Underlaget är icke-konklusivt
Beteende	–	–	–	Relevant information saknas

⁹ Data angivna enligt skalan CSI har multiplicerats med -1 eftersom den har omvänd riktning jämfört med de övriga skalorna.

Livskvalitet	125 (1)	MD 0,53 (0,09 till 0,97)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Nöjdhet	103 (1)	MD 0,32 (-0,05 till 0,69)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Missbruk (sjukhusvård för missbruk, självrapporterat missbruk samt behandlares bedömning)	255 (2)	Går inte att bedöma	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Överförbarhet (-1) Precision (-2) Narrativ bedömning av två studier med olika effektmått och icke-signifikanta resultat

KI = konfidensintervall; MD = mean difference (medelvärdeskilnad); RD = risk difference (riskskillnad); RR = risk ratio (relativ risk); SMD = standard mean difference (standardiserad medelvärdeskilnad).

RR, RD, MD och SMD är i vissa fall beräknade från metaanalyser, se bilaga. Data som har inkluderats i bedömningarna avser 12 till 24 månaders studieperiod.

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medelhög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen.

Tabell 17.2 Summering av resultat - ACT jämfört med mindre intensiv CM och vanlig vård.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt (KI 95%)	Evidensstyrka	Kommentar
Antal dagar på sjukhus per månad	421 (2)	MD -0,08 (-0,46 till 0,30)	⊕⊕○○ Begränsat stöd för att ACT varken har bättre eller sämre effekt jämfört med mindre intensiv CM	Överförbarhet (-1) Precision (-1)
Inlagd på sjukhus, antal personer	-	-	-	Relevant information saknas
Förlorad kontakt med vården, antal personer	223 (1)	RR 0,82 (0,50 till 1,35) RD -0,04 (-0,15 till 0,07)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie*
Död (alla orsaker)	223 (1)	RR 0,78 (0,18 till 3,42) RD -0,01 (-0,05 till 0,04)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie*

Suicid	–	–	–	Relevant information saknas
Självskadebeteende/ suicidförsök	–	–	–	Relevant information saknas
Allmäntillstånd: Bristande följsamhet till medicinering	179 (1)	OR 0,95 (0,91 till 0,99)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Hemlöshet	–	–	–	Relevant information saknas
Mentalt tillstånd (BPRS)	203 (1)	MD –0,22 (–3,32 till 2,88)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
Beteende	–	–	–	Relevant information saknas
Livskvalitet (QOLI)	203 (1)	MD 0,10 (–0,25 till 0,45)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Endast en studie* Underlaget är otillräckligt
H – Nöjdhet	–	–	–	Relevant information saknas
I – Missbruk (SATS, AUS, DUS)	401 (2)	Ingen signifikant skillnad mellan ACT och mindre intensiv CM i något av effektmåtten. Inte heller någon skillnad i remission.	⊕⊕○○ Begränsat stöd för att ACT varken har bättre eller sämre effekt jämfört med mindre intensiv CM	Överförbarhet (–1) Studiekvalitet och precision (–1) En narrativ bedömning har gjorts eftersom data ej går att räkna samman pga. ofullständig rapportering i ena studien

KI = konfidensintervall; MD = mean difference (medelvärdeskillnad); RD = risk difference (riskskillnad); RR = risk ratio (relativ risk); OR = odds ratio (oddskvot); SMD = standard mean difference (standardiserad medelvärdeskillnad)

Table 17.3 Included studies - ACT compared to care as usual.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome	Risk of bias	Comments
Lehman et al 1997 [1]	RCT, single-centre, 2, 6 and 12 months outcome	152 homeless persons with severe and persistent mental illness Schizophrenia: 46/43 % Comorbid substance abuse disorder: 71/71 %	I: ACT, N=77 C: Usual care: Community mental health centres (IFACT:11*), N=75	<p>Healthcare use</p> <p>No. of days in psychiatric hospital at 12 months mean (SE): I: 35.4 (8.7) C: 66.9 (8.9) (P=0.01)</p> <p>Average no. of days in hospital per month mean (SD)*: I: 3.04 (5.15) N=77 C: 5.41 (7) N=75</p> <p>Admitted to hospital during study period, n/N*: I: 42/77 C: 45/75</p> <p>Global state</p> <p>General health according to MOS SF-36 1–100 low=poor), mean (SE): I: 45.9 (1.7) (SD: 13.9**) N=67 C: 39.1 (1.8) (SD: 13.7**) N=58 (P= 0.01)</p> <p>Social functioning</p> <p>No. of days homeless on streets mean (SE): I: 10.1 (5.2)</p>	Intermediate	<p>Study location: Maryland, USA</p> <p>All outcomes and information on attrition are not reported completely</p> <p>12-months outcome are reported in table</p> <p>All patients were homeless and 71% had a substance abuse disorder. Substance use was not assessed except from substance abuse hospital days</p>

C: 24.3 (5.3)

No. of days homeless in shelter
mean (SE):
I: 83.3 (10.3)
C: 89.5 (10.5)

Social functioning according to MOS
SF-36:
I: 42.7 (2.1)
C: 42.4 (2.3)

Not living independently, n/N*:
I: 15/77
C: 20/75

Mental state

CSI (low=poor), adjusted mean (SE):
I: 4.12 (0.11) (SD: 0.90*, N=67*)
C: 3.77 (0.11) (SD: 0.83*, N=58*)
(P=0.03)

Quality of life

QOLI, General wellbeing
mean (SE):
I: 4.70 (0.16) (SD: 1.31*, N=67*)
C: 4.17 (0.16) (SD: 1.21*, N=58*)

Substance abuse

No. of days in substance abuse hospital
at 12 months
mean (SE):
I: 5.3 (1.6) N=77
C: 3.8 (1.6) N=75
(ns)

Morse et al 2006	RCT, single- centre, 6, 12,	149 homeless patients with co-occurring SMI	I: Integrated ACT (IACT) (a	Social functioning	Intermediate	Study location: St. Louis area, USA
-----------------------------	--------------------------------	--	--------------------------------	---------------------------	--------------	--

[2]	18 and 24 months outcome	and substance use disorder (100%) Schizophrenia: 48%	substance abuse specialist included in staff), N=46 or ACT only (ACTO), N=54 (DACT in range 3.64–3.85) C: Standard care, N=49	<p>Average days per month in stable accommodation mean (SD)*: I (ACTO): 5.77 (7.42), N=54 C: 5.02, (8.62), N=49</p> <p>Mental state Brief psychiatric rating scale (BPRS) modified (score 1–7, high=poor) at 24 months, mean (SD): IACT: 1.66 (0.46), N=46 ACTO: 1.88 (0.54), N=54 C: 1.86 (0.60), N=49 (ns)</p> <p>Satisfaction Client satisfaction at month 24 assessed through a 6-point scale developed for the study, mean (SD): IACT: 5.08 (0.74), N=46 ACTO: 4.99 (0.89), N=54 C: 4.67 (1.03), N=49</p> <p>Substance abuse Substance abuse - days used per month self-reported, mean (SD)*: I (ACTO): 6.77 (8.86), N=54 C: 6.42 (7.84), N=49</p> <p>Substance use rating at 24 months interviewer-rated, mean (SD): IACT: 2.76 (1.11), N=54 ACTO: 2.70 (1.28) C: 2.62 (1.15), N=49 (ns)</p>
-----	--------------------------	---	--	---

Petersen et al 2007 [3]	Subgroup analysis from RCT, multi-centre trial, 24 months out-come	82 (146 before attrition) patients with first episode of psychosis and substance abuse (100 %), extracted from an RCT with a total study population of 547 patients Age: 18–45 years Schizophrenia: 62 % (53.4 vs 71.2 %) in substance abuse group	I: “Intensive early-intervention treatment” consisting of ACT, family involvement and social skills training (IFACT: 8*), N=42 C: TAU, N= 40	<p>Healthcare use</p> <p>No. of hospital bed days mean (SD): I: 108.9 (154.9) C: 167.4 (208.5) P=0.050</p> <p>Average no. of days in hospital per month mean (SD), calculated from above data: I: 4.54 (6.45), N=42 C: 6.98 (8.69), N=40</p> <p>Not remaining in contact with psychiatric services n/N: I: 0/40 C: 7/42 (P<0.001)</p> <p>Global state</p> <p>GAF symptoms (1–100, low=poor), adjusted, mean (SD): I: 50.59 (16.01) C: 47.46 (15.02) (ns)</p> <p>GAF function (1–100, adjusted, low=poor) mean (SD): I: 51.19 (15.85), N=42 C: 45.03 (16.04), N=40 (ns)</p> <p>Social functioning</p>	<p>146 of 547 patients had substance abuse at the start of the study (OPUS), 2-years data are reported for 82 of those as a subgroup analysis</p> <p>Study location: Copenhagen and Aarhus, Denmark</p> <p>Baseline data are scarcely reported for I and C substance abuse subgroups “...the only significant difference was that fewer patients with substance abuse had a diagnosis of schizophrenia in the OPUS treatment group compared with patients in the standard treatment group 53.4 % vs. 71.2 %, P=0.003</p> <p>Most frequent substance abuse: 1. cannabis, 2. alcohol, 3. Other drugs</p>
--------------------------------	--	--	---	--	--

Homelessness

n/N (%):

I: 4/42 (9.8)

C: 6/40 (15.4)

(ns)

Mental state

Psychotic di-mension, SAPS
(score 0–5, high= poor), adjusted,
mean (SD):

I: 1.35 (1.49) C: 1.43 (1.31)

(ns)

Negative dimension, SANS
(score 0–5, high= poor), adjusted,
mean (SD):

I: 1.81 (1.10) C: 2.30 (1.17)

(P<0.001)

ACT = assertive community treatment; BPRS = brief psychiatric rating scale; C = control; CAU = care as usual; CI = confidence interval; CMHT = Community mental health teams; CSI = Colorado symptom index; DACT = Dartmouth assertive community treatment scale; FACT = flexible; GAF = global assessment scale; I = intervention; IFACT = index of fidelity to ACT; MMI = moderate mental illness; MOS-SF36 = medical outcomes study 36-items short form health survey, N = total number; OR = odds ratio; QOLI = Lehman’s quality of life index; RCT = randomized clinical trial; SE = standard error; SANS = the Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS = the Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SMI = severe mental illness; TAU=treatment as usual

Data and statistic results in the table is from the original publication if not stated otherwise

*Data imputed from Dieterich 2010

**SD calculated from SE*√n

Table 17.4 Included studies - ACT compared to non-intensive CM.

Author Year reference	Study design	Population	Comparison	Outcome	Risk of bias	Comments
-----------------------------	-----------------	------------	------------	---------	--------------	----------

Drake et al 1998 [4]	RCT, multi-centre trial (6 centres, A–F), 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months outcome	223 patients with SMI and co-occurring substance abuse (100 %). Schizophrenia: 53 % (N=203 at 3-year follow-up)	I: ACT (DACT 3,8) N=109 C: Standard case management (SCM) N=114 Both interventions incorporated substance abuse treatment	<p>Healthcare use No. of days in hospital per month*: (data from 6 different sites separately reported and included in meta-analysis) (ns)</p> <p>Not remaining in contact with psychiatric services n/N*: I: 22/109 C: 28/114</p> <p>Adverse events Death, any cause* (n/N): I: 3/109 C: 4/114</p> <p>Social functioning Average no. of days per month in stable accommodation* at 12 months mean (SD): I: 25.3 (7.22) N=105 C: 28 (9.7) N=98</p> <p>Mental state BPRS-24 (range 24–168) mean (SD): I: 40.89 (10.82) N=105 C: 41.11 (11.69) N=98 (ns)</p> <p>Quality of life</p>	Intermediate	<p>Study location: New Hampshire, USA</p> <p>SATS, AUS and DUS were rated by clinicians. AUS was only assessed for alcohol abusers and DUS was only assessed for drug abusers</p> <p>Significant effects for time were found regarding several measures including substance abuse (both groups improved over time)</p>
-------------------------------------	---	---	---	--	--------------	--

QOLI, Life satisfaction mean (SD):

I: 4.56 (1.23) N=105

C: 4.46 (1.29) N=98

(ns)

Substance abuse

SATS, (score 1–8, low=poor), mean (SD):

I: 5.03 (1.92) N=105

C: 4.92 (1.89) N=98

(between group effect: ns, group x time effect, $p < 0.5$)

AUS

mean (SD):

I: 2.64 (1.12) N=83

C: 2.77 (1.18) N=73

(between group effect: ns, group x time effect, $p < 0.5$)

DUS

mean (SD):

I: 2.58 (1.23) N=47

C: 2.78 (1.16) N=43

(ns)

Remission of AUD (AUS score of < 3 by end of study), %:

I: 43.2

C: 50

(ns)

				Remission of DUD (DUS score of <3 by end of study) %: I: 43.2 C: 35 (ns)		
Essock et al 2006 [5]	RCT, multi-centre trial, 36 months out-come	198 pa-tients with SMI and co-occurring substance abuse + homeless or unstably housed Schizophrenia or schizoaffective disorder: 75/77 %	I: ACT (IFACT 10*) N=99 C: SCM, N=99	Healthcare use No. of days in hospital per month* mean (SD): I: 0.64 (1.9) N=99 C: 0.72 (1.3) N=99 Global state GAS No significant differences between groups (data not completely reported) Social functioning Stable community housing No significant differences between groups (data not completely reported) Mental state BPRS No significant differences between groups (data not completely reported) Quality of life General Life Satisfaction No significant differences between groups (data not completely reported)	Intermediate	Study location: Connecticut, USA At each assessment point, urine toxicology screens were conducted to detect drugs and saliva swabs to detect alcohol ACT group had significantly lower SATS score at baseline (p<0.05) Mixed-effects regression analysis showed no significant effects on GAS, stable community housing, BPRS or general life satisfaction according to authors

Substance abuse

SATS (score 1–8, low=poor)

mean (SD):

Site 1:

I: 4.4 (1.8)

C: 4.2 (2.2)

Site 2:

I: 4.5 (1.8)

C: 4.5 (2.1)

(ns, N not reported)

AUS (score 1–5, high=poor)

mean (SD):

Site 1:

2.7 (1.1)

C: 2.8 (1.3)

Site 2:

2.6 (1.0)

2.8 (1.4)

(ns, N reported)

DUS (score 1–5, high=poor)

mean (SD):

Site 1:

I: 2.7 (1.3)

C: 2.9 (1.4)

Site 2:

I: 3.0 (1.4)

C: 2.9 (1.3)

(ns, N not reported)

Regarding substance use, participants in both treatments improved over time, but no/few significant differences were found between groups according to authors (data not completely reported)

				Remission of AUD and DUD (AUS/DUD score of <3 by end of study): No significant differences between groups (data not completely reported)		
Manuel et al 2011 [6]	RCT, multi-centre trial, 36 months out-come	198 patients with SMI and co-occurring substance abuse + homeless or unstably housed	I: ACT (IFACT 10*) N=99 C: SCM, N=99	Global state Poor adherence to medication (missed 20 % or more of their medication days): OR (95 % CI) =0.95 (0.91 to 0.99). p< 0.05, in favour of I (n/N not reported) N=179	Intermediate	Study location: Connecticut, USA Same study population as Essock 2006 [5], focus on medication adherence
		Schizophrenia or schizoaffective disorder: 75/77 %				

ACT = assertive community treatment; AUD = alcohol use disorder; AUS = alcohol use scale; BPRS = brief psychiatric rating scale; C = control; CAU = care as usual; CI = confidence interval; CMHT = Community mental health teams; DACT = Dartmouth assertive community treatment scale; DUD = drug use disorder; DUS = drug use scale; GAF = global assessment scale; I = intervention; IFACT = index of fidelity to ACT; ITT = intention to treat; OR = odds ratio; QoL = quality of life; QOLI = Lehman's quality of life index; RCT = randomized clinical trial; SE = standard error; SATS = substance abuse treatment scale

Data and statistic results in the table is from the original publication if not stated otherwise

*Data imputed from Dieterich 2010

Referenser

1. Lehman AF, Dixon LB, Kernan E, DeForge BR, Postrado LT. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1038-43.
2. Morse GA, Calsyn RJ, Dean Klinkenberg W, Helminiak TW, Wolff N, Drake RE, et al. Treating homeless clients with severe mental illness and substance use disorders: costs and outcomes. *Community Ment Health J* 2006;42:377-404.
3. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Ohlenschlaeger J, Krarup G, Ostergard T, et al. Substance abuse and first-episode schizophrenia-spectrum disorders. The Danish OPUS trial. *Early Interv Psychiatry* 2007;1:88-96.
4. Drake RE, McHugo GJ, Clark RE, Teague GB, Xie H, Miles K, et al. Assertive community treatment for patients with co-occurring severe mental illness and substance use disorder: a clinical trial. *The American journal of orthopsychiatry* 1998;68:201-15.
5. Essock SM, Mueser KT, Drake RE, Covell NH, McHugo GJ, Frisman LK, et al. Comparison of ACT and standard case management for delivering integrated treatment for co-occurring disorders. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 2006;57:185-96.
6. Manuel JI, Covell NH, Jackson CT, Essock SM. Does assertive community treatment increase medication adherence for people with co-occurring psychotic and substance use disorders? *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2011;17:51-6.
7. Dieterich M, Irving Claire B, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;0.
8. Lehman AF, Dixon LB, Kernan E, DeForge BR, Postrado LT. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:1038-1043.
9. De Witte NAJ, Crunelle CL, Sabbe B, Moggi F, Dom G. Treatment for outpatients with comorbid schizophrenia and substance use disorders: A review. *European Addiction Research* 2014;20:105-114.
10. Drake RE, O'Neal EL, Wallach MA. A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2008;34:123-138.
11. Fletcher TD, Cunningham JL, Calsyn RJ, Morse GA, Klinkenberg WD. Evaluation of treatment programs for dual disorder individuals: modeling longitudinal and mediation effects. *Adm Policy Ment Health* 2008;35:319-36.
12. Fries HP, Rosen MI. The efficacy of assertive community treatment to treat substance use. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2011;17:45-50.

18. Assertive Community Treatment (ACT) – hälsoekonomisk bedömning

Tillstånd: Personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid
Åtgärd: Assertive Community Treatment (ACT)
Jämförelsealternativ: Mindre intensiv case management (CM), vanlig vård (treatment as usual)

Sammanfattande bedömning

- ACT har en högre kostnad än vanlig vård. De totala kostnaderna för patienter med schizofreni som får ACT bedöms däremot inte vara signifikant högre än de totala kostnaderna för patienter med schizofreni som får vanlig vård om åtgärden riktas till patienter med hög slutenvårds konsumtion som ACT kan förväntas minska. Underlaget för denna slutsats består av publicerade studier av medelhög kvalitet. Graden av osäkerhet i slutsatsen är låg med avseende på de ekonomiska aspekterna.
- Förändringen över tid i Sverige är att färre patienter behandlas inom slutenvård. Vid lägre nivåer av slutenvårds konsumtion är det mindre troligt att ACT leder till lägre kostnader för slutenvård. Om ACT inte medför lägre kostnader för slutenvård är merkostnaden för ACT jämfört med vanlig vård uppskattningsvis 45 500 kronor per patient och år.
- Om ACT skulle leda till en minskning på i genomsnitt 6,3 slutenvårdsdagar per år skulle detta kompensera för interventionens kostnad och insatsen skulle därmed bli kostnadsneutral. Inom det vetenskapliga underlaget påvisas en icke signifikant minskning på 5,4 (95 % KI, -11,04 till 0,24) slutenvårdsdygn till fördel för ACT.
- Den inkrementella kostnaden på 45 500 kronor motsvarar en kostnad per förhindrad patient som förlorar kontakt med vården på 325 000 (240 000–570 000) kronor. Om ACT minskar slutenvårdsdagarna med 5,4 dagar blir kostnaden per förhindrad patient som förlorar kontakt med vården 47 000 (35 000–83 000) kronor. Underlaget för denna slutsats bestod av effekter som identifierats inom det vetenskapliga underlaget och egna beräkningar.

- Mindre intensiv case management är inte det relevanta jämförelsealternativet utifrån ett hälsoekonomiskt perspektiv, då det inte utgör vanlig vård i Sverige idag. Den skattade kostnaden för ACT har därmed jämförts med den skattade kostnaden för vad som uppskattats utgöra vanlig vård i Sverige idag.

Litteratursökning och kompletterande underlag

Syftet med den hälsoekonomiska bedömningen var att uppskatta kostnadseffektiviteten av assertive community treatment (ACT) jämfört med vanlig vård alternativt mindre intensiv case management hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid.

En gemensam sökning efter hälsoekonomisk litteratur för åtgärderna ACT och FACT genomfördes i PubMed och Psycinfo. Sökstrategin bestod av sökord för åtgärdens namn ("assertive community treatment") i kombination med ett sökfilter för hälsoekonomiska studier. Totalt genererades 173 träffar, av vilka 48 bedömdes vara relevanta för fulltextgranskning för ACT baserat på en genomgång av artiklarnas abstrakt. Granskningen genomfördes av två oberoende granskare. De artiklar som minst en av granskarna bedömde som relevanta, gick vidare till fullständig genomgång. Vid fulltextgranskningen exkluderades 31 studier på grund av bristande relevans. Kvar blev 17 artiklar som bedömdes som relevanta.

De 17 relevanta artiklarna kan delas in i tre kategorier:

1. Översikter som omfattar hälsoekonomiska aspekter (2 stycken).
2. Studier av kostnader och effekter som med stöd av SBU:s granskningsmallar för hälsoekonomiska studier bedöms ha minst medelhög överförbarhet till svenska förhållanden (4 stycken).
3. Studier som med stöd av samma granskningsmallar bedöms ha låg överförbarhet till svenska förhållanden (11 stycken).¹⁰

¹⁰ Samtliga var amerikanska studier. Flertalet baserades på data insamlade på 1990-talet eller tidigare.

Studierna genomgick kvalitetsgranskning med AMSTAR respektive SBU:s granskningsmall för empiriska hälsoekonomiska studier. Studier som bedömdes ha medelhög eller hög kvalitet tabellerades och inkluderades i kunskapsunderlaget. Studier som bedömdes ha låg kvalitet redovisas i en separat exklusionslista tillsammans med studier i den sistnämnda kategorin (studier som bedöms ha låg överförbarhet till svenska förhållanden). Bedömningen av studiernas kvalitet och överförbarhet genomfördes av två granskare under konsensusförfarande.

Metod

En uppskattning av resursåtgången för ACT respektive vanlig vård vid tillämpning i en svensk kontext genomfördes med stöd av projektets sakkunniga. Den uppskattade resursåtgången kostnadsattes därefter och en årlig kostnad per ACT-team och per patient uppskattades och jämfördes med motsvarande kostnader för vanlig vård i Sverige idag.

Table 18.1 Included studies.

Author Year Reference Country	Aim, design	Costs	Outcome	Results	Comments
Hastrup et al 2013 [1] Denmark	<p>Study aim: To evaluate the cost-effectiveness of an intensive early-intervention programme consisting of enriched assertive community treatment, psychoeducational family treatment and social skills training for individuals with first-episode psychosis compared with standard treatment</p> <p>Study design: Randomised controlled clinical study (OPUS study)</p> <p>Patients: Experiencing first-episode psychosis; clinical diagnosis within the schizophrenia spectrum</p>	<p>Cost of psychiatric hospital care, outpatient visits, emergency room visits, somatic hospital care, prescription drugs, medical specialists and supported housing facilities</p> <p>Costs are reported in 2009 euros</p>	Assessment of overall mental health functioning using the Global Assessment of Functioning (GAF) scale	<p>Mean total costs over 5 years were not significantly different between groups (intervention: 123 683 euro, SD=8 970 euro; control: 148 751 euro, SD=13 073 euro).</p> <p>At 2-year follow-up the mean GAF score in the intervention group (55.16, SD=15.15) was significantly higher than in the control group (51.13, SD=15.92). However, the mean GAF did not differ significantly between groups at 5-year follow-</p>	<p>Medium quality health economic study</p> <p>Further details of the OPUS study are provided in Betelsen et al 2008 [2]</p>

Author Year Reference Country	Aim, design	Costs	Outcome	Results	Comments
	<p>Intervention (n=275): Enriched assertive community treatment, psychoeducational family treatment and social skills training for 2 years</p> <p>Control (n=272): Standard routine care offered by the mental health services.</p>			<p>up, difference 1.19 (95% CI, 72.65 to 5.34)</p> <p>Cost-effectiveness planes based on non-parametric bootstrapping showed that the intervention was less costly and more effective in 70% of the replications. For a willingness-to-pay up to 50 000 euro the probability that the intervention was cost-effective was more than 80%</p>	
McCrone et al 2009 [3] UK	Study aim: To assess the cost-effectiveness ACT compared with usual care from community mental health teams (CMHTs) based on data from the REACT study	Costs of contacts with mental health workers, inpatient care, residential care, emergency care, psychiatric outpatient care, other outpatient	Measure of satisfaction (Scale used by Gerber and Prince [4]; 126 possible points)	Total follow-up costs over 18 months were not significantly different between the ACT and usual care groups, difference £4 031 (95% CI, -£2 592 to £10 690).	<p>Medium quality health economic study</p> <p>High percentage of missing data (29% and 37% in the ACT and usual</p>

Author Year Reference Country	Aim, design	Costs	Outcome	Results	Comments
	<p>Study design: Randomised controlled trial. Follow-up assessment at 18 months (REACT study)</p> <p>Patients: Primary diagnosis of a serious mental illness, limited engagement with CMHT services and recent high use of inpatient care. $\geq 80\%$ of included patients had a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder</p> <p>Intervention (n=127): ACT. Maximum case load of 12</p> <p>Control (n=124): Usual care from CMHTs. Maximum caseload of 30</p>	<p>care, day treatment, general practitioners, police, lawyers, courts, probation officers, prison, and informal care</p> <p>Costs are reported in 2003–2004 GBP</p>		<p>Nor was there any statistically significant difference in inpatient costs</p> <p>Mean \pm SD total satisfaction score for the ACT group was 79.4 ± 19, and for the control group the score was 71.7 ± 19.1, a difference of 7.6 points that was statistically significant (95 % CI, 1.8 to 13.5).</p> <p>Cost-effectiveness acceptability curve showed that if the societal value of a one-unit improvement in satisfaction were £0, there would be a 21% chance that ACT is</p>	<p>care groups, respectively)</p> <p>Further details of the REACT study provided in Killaspy et al [5].</p>

Author Year Reference Country	Aim, design	Costs	Outcome	Results	Comments
Hastrup et al 2015 [6] Denmark	<p>Study aim: To assess the costs and outcome of ACT compared with standard community treatment in patients with severe and persistent mental illness in a rural area of Denmark</p> <p>Study design: Register-based cohort study</p> <p>Patients: Diagnosed with schizophrenia, schizoaffective disorders or bipolar disease</p> <p>Intervention (n=86): Essential principles of the ACT model combined with multi-family group, social skills training</p>	<p>Direct costs of psychiatric inpatient care, other mental health services, general healthcare including prescription drugs and services provided by supportive housing</p> <p>Costs are reported in 2010 DDK</p>	Remaining in contact with mental health care services	<p>cost-effective compared with usual care. If the value were £1 000 there would be a 78% chance that ACT is cost-effective</p> <p>Mean total costs over 4 years were DDK 493 442 (SE 34 292) for patients receiving ACT and DDK 671 500 (SE 73 671) in the control group. P for difference <0.032</p> <p>If costs of supportive housing facilities were excluded, the difference in total costs was not statistically significant between groups</p> <p>Outcomes: At 4-year follow-up, 78% of ACT patients were in contact</p>	<p>Medium quality health economic study but with risk of selection bias due to study design (observational study) and cases and controls being identified in separate regions</p> <p>Further study details provided in publication by Aagard et al [7]</p>

Author Year Reference Country	Aim, design	Costs	Outcome	Results	Comments
	group, crisis centres and an offer of supported employment Control (n=88): Services by community mental health centres providing mainly office-based outpatient service and day hospital access			with psychiatric services. The corresponding figure for the control group was 69%. The difference was not statistically significant	
Karow et al 2012 [8] Germany	Study aim: To compare the 1-year cost-effectiveness of ACT with standard care in schizophrenia Study design: Non-randomised trial. Cases and controls assigned in separate catchment areas in Hamburg, Germany (ACCESS-study) Patients: Diagnosed with first- or multiple-episode schizophrenia spectrum disorder and newly	Direct costs of inpatient and day-clinic admissions, outpatient contacts, antipsychotic medication, home treatment contacts and private psychiatrist contacts Additional outpatient costs for ACT were added to the regular outpatient costs in the ACT group	Quality of life assessed using EQ-5D, the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q-18), and the Subjective Well-Being Under Neuroleptic Treatment Scale (SWN-K)	Mean total costs: No significant difference between ACT and standard care (ACT: €12 995 (95% CI, €11 235 to €14 755); Standard care: €15 497 (95% CI, €11 331 to €19 663) Costs of hospital care were significantly lower and costs of outpatient care significantly higher for subjects in ACT	Medium quality health economic study but with risk of selection bias due to study design (observational study) and statistically significant differences between groups at baseline which have not been controlled for. Patients in the ACT group were e.g. younger

Author Year Reference Country	Aim, design	Costs	Outcome	Results	Comments
	<p>initiated or on current treatment with quetiapine immediate release</p> <p>Intervention (n=64): ACT as part of a specialized psychosis integrated care treatment program</p> <p>Control (n=56): Standard care</p>	Costs are reported in 2007 euros		<p>compared with standard care</p> <p>Mean QALYs during 12-month follow-up were significantly higher in the ACT group (ACT: 0.76 (SD=0.15); Standard care: 0.66 (SD=0.20))</p> <p>Cost-effectiveness acceptability curve showed that ACT had a 99.5% probability of being cost-effective at a willingness-to-pay of €50 000</p>	<p>and more often employed</p> <p>Further information available in prior publication by Lambert et al [9]</p>

Resultat

Litteratursökning

Översikter

De två översikter som identifierades som relevanta bedömdes vara av låg kvalitet. Cochrane-översikten av Marshall och medarbetare [10] som ingick i de tidigare riktlinjerna från 2011 [11] var av hög kvalitet med hänsyn till ekonomiska aspekter men definierades som icke-relevant då sakkunniga bedömde att ingående studier inte uppfyllde det övergripande projektets kriterier för klassifikation av ACT. Översikten av Marshall och medarbetare var en Cochrane-översikt som baserades på randomiserade kontrollerade studier som var publicerade före februari 1998. Den drogs tillbaka i april 2011 med kommentaren att översikten var klassad som stabil men att den ersätts av översikten av Dietrich och medarbetare som emellertid inte utvärderar ACT specifikt utan intensiv case management definierat utifrån case load [12]. Samtliga översikter redovisas därmed i Bilaga 4 Exkludera artiklar.

Enskilda studier

Fyra studier som undersökte kostnader och utfall förknippade med ACT inkluderades i kunskapsunderlaget. Två av dem, Hastrup och medarbetare 2015 [6] och Karow och medarbetare [8], baserades på observationsstudier och bör tolkas med försiktighet eftersom de med stöd av SBU:s mall för observationsstudier bedömdes ha en medelhög till hög risk för selektionsbias. Studien av Hastrup och medarbetare 2013 baserades på den så kallade OPUS-studien, en randomiserad klinisk studie som utvärderade effekten av ACT i kombination med familjebehandling och träning i sociala färdigheter under en tvåårsperiod [1]. Kontrollgruppen erhöll vanlig vård definierad som "standard routine care". Studien genomfördes i Danmark och inkluderade nydiagnostiserade patienter med schizofreni (ICD-10 koder i F2-kategorin). Vid femårsuppföljningen fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i genomsnittliga totala kostnader (interventionsgruppen 1 200 000 kronor, kontrollgruppen 1 400 000 kronor). Den genomsnittliga nivån av mental hälsa mätt med hjälp av GAF-skalan (Global Assessment of Functioning) var vid tvåårsuppföljningen signifikant högre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (55,16 (SD=15,15) jämfört med 51,13 (SD=15,92)). Vid

femårsuppföljningen var emellertid skillnaden i detta utfallsmått inte statistiskt signifikant mellan grupperna, skillnad 1,19 (95 % KI, -2,65 till 5,34).

För att belysa osäkerheten i punktestimaten genomfördes en analys av bootstrappade inkrementella femåriga kostnader och effekter, som redovisades i ett kostnadseffektivitetsplan. Bootstrapping innebär att man skattar datauppgifters statistiska fördelning genom att beräkna ett stort antal kostnadseffektivitetskvoter. I den studien uppskattades att intervention hade lägre kostnader och bättre utfall i 70 procent av de framtagna kostnadseffektivitetskvoterna.

Studien av Hastrup och medarbetare 2013 bedömdes ha medelhög kvalitet. Dock i och med att patienterna i interventionsgruppen utöver ACT fick familjebehandling och träning i sociala färdigheter kan effekten av ACT inte särskiljas från effekten av övriga insatser. Studien hade ett stort bortfall; av de 547 patienter som randomiserades deltog 56 procent i interventionsgruppen och 57 procent i kontrollgruppen i femårsuppföljningen. Inga statistiskt signifikanta skillnader identifierades mellan de patienter som deltog i femårsuppföljningen och de som fallit bort.

Studien av McCrone och medarbetare baserades på den så kallade REACT-studien [3]. I studien randomiserades personer med svår mental sjukdom och som var högkonsumenter av slutenvård och svåra att nå för den kommunala vården, till att få ACT eller vanlig vård. Studien genomfördes i Storbritannien. Vid 18-månadersuppföljningen förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad i totala kostnader mellan grupperna, skillnad 68 000 kronor (95 % KI, -43 500 till 180 000). Inte heller kostnaderna för slutenvård var signifikant skilda mellan grupperna. Den genomsnittliga patientnöjdheten mätt med stöd av en skala som tidigare använts av Gerber och Scale [4] var högre i ACT-gruppen jämfört med gruppen som fick vanlig vård (ACT: 79,4 (SD=19,1); vanlig vård: 71,7 (SD=19,1)). Hur kostnadseffektivt ACT var beror på vilket värde som tillmättes denna förbättring i patientnöjdhet, det vill säga hur kliniskt relevant punkt estimatet var.

Studien av McCrone och medarbetare bedömdes ha medelhög kvalitet. Utfallsmåttet patientnöjdhet var förhållandevis endimensionellt och inte generaliserbart. Därtill var det ett stort antal patienter i studien som inte deltog i intervjun som låg till grund för uppskattningarna av resursåtgång. Det ledde till ett bortfall på 29 procent i ACT-gruppen och 37 procent i kontrollgruppen, vilket kan ha medfört bias.

I studien av Hastrup och medarbetare 2015 jämfördes kostnader och utfall för en grupp personer med schizofreni och bipolär sjukdom som fått ACT med kostnader och utfall för en motsvarande grupp som fått vanlig vård [6]. Studien var en registerbaserad kohortstudie där individer som fått ACT identifierades i en dansk region som introducerat ACT, och personerna i kontrollgruppen i en grannregion som erbjöd vanlig vård. Vid fyraårsuppföljningen förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad i andelen patienter som hade bibehållit kontakten med vården (78 % i ACT-gruppen jämfört med 69 % i kontrollgruppen; $p < 0,17$). Detta var det enda kliniska utfallsmåttet som studerades. Inte heller fanns någon statistiskt signifikant skillnad i totala kostnader, om kostnader för boendestöd exkluderades (genomsnittlig kostnad över fyra år 600 000 kronor i ACT-gruppen och 670 000 kronor i kontrollgruppen; $p < 0,528$). Den genomsnittliga kostnaden för boendestöd var 0 kronor i ACT-gruppen men 170 000 kronor i kontrollgruppen. Inkluderades denna kostnad i de totala kostnaderna blev skillnaden mellan grupperna statistiskt signifikant ($p < 0,032$).

Studien av Hastrup och medarbetare 2015 bedömdes ha medelhög kvalitet vad gäller de ekonomiska aspekterna men med tanke på att den var icke-randomiserad och att studien bedömdes ha en medelhög till hög risk för selektionsbias bör resultatet tolkas med försiktighet. I ACT-gruppen hade 86 procent av patienterna diagnosen schizofreni eller schizoaffektivt syndrom. Motsvarande andel i kontrollgruppen var 76 procent. Grupperna identifierades i därtill olika regioner och ingen justering för potentiella förväxlingsfaktorer genomfördes i studien. Liksom i OPUS-studien fick patienterna i interventionsgruppen ett antal andra insatser utöver ACT, till exempel träning i sociala färdigheter. Effekten av ACT kan därmed inte särskiljas från effekten av övriga insatser.

I studien av Karow och medarbetare jämfördes kostnader och QALYs hos en grupp individer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd som fått ACT, med kostnader och QALYs för en motsvarande grupp som fått vanlig vård [8]. Samtliga deltagare i studien behandlades med det antipsykotika läkemedlet quetiapin. Studien var icke-randomiserad; individer i ACT respektive i kontrollgruppen inkluderades i två olika upptagningsområden i Hamburg.

Vid ettårsuppföljningen förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad i totala kostnader mellan grupperna, ACT 170 000 kronor (95 % KI, 140 000 till 190 000), vanlig vård 200 000 kronor (95 % KI, 140 000 till 250 000). Den genomsnittliga kostnaden för sjukhusinläggning var signifikant lägre i ACT-gruppen jämfört med kontrollgruppen, medan det omvända gällde för öppenvårdskostnader. Det genomsnittliga antalet QALYs var signifikant högre i ACT-gruppen jämfört med kontrollgruppen (ACT: 0,76 (SD=0,15); vanlig vård: 0,66 (SD=0,20)). ACT bedömdes således vara kostnadseffektivt eftersom det var förknippat med fler QALYs och en icke-signifikant skillnad i kostnader.

Liksom observationsstudien av Hastrup och medarbetare bedömdes studien av Karow och medarbetare ha medelhög kvalitet vad gäller de ekonomiska aspekterna men med tanke på att den var icke-randomiserad och att det vid baslinjemätningen fanns statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna i fråga om ålder och sysselsättningsgrad (patienter i ACT-gruppen var i genomsnitt sex år yngre och i större utsträckning sysselsatta) bör resultatet tolkas med försiktighet. Ingen justering för potentiella förväxlingsfaktorer genomfördes i studien.

Uppskattad kostnad för åtgärden

I Tabell 18.2 redovisas den uppskattade resursåtgången och kostnaden för ett ACT-team i en svensk kontext. Endast personalkostnader har tagits med i beräkningen. Källan till antaganden om resursåtgång var den så kallade TMACT-manualen som publicerats av Socialstyrelsen i svensk översättning [13]. Genomsnittliga månadslöner för de olika yrkeskategorierna har hämtats från Statistiska Centralbyråns (SCB) lönestatistik [14].

Tabell 18.2 Uppskattad resursåtgång och årlig kostnad för ett ACT-team.

Yrkeskategori	Antal heltidstjänster i ACT-teamet	Genomsnittlig månadslön per yrkeskategori, 2015*	Årlig kostnad**
Teamledare	1	33 700 kr	531 462 kr
Psykiater	0,8	74 600 kr	941 177 kr
Sjuksköterska	2,85	33 700 kr	1 514 668 kr
Missbruksspecialist	1	31 400 kr	495 191 kr
Arbetscoach	1	29 100 kr	458 919 kr
Brukarspecialist	1	31 400 kr	495 191 kr
Mentalskötare	3	26 800 kr	1 267 940 kr
Total	10,65		5 704 548 kr

*Yrkeskategorierna i ACT-teamet saknade direkt motsvarighet i SCB:s publicerade lönestatistik. Följande grupper där statistik fanns tillgänglig från SCB tillämpades därför för var och en av yrkeskategorierna i ACT: teamledare = psykiatrisjuksköterska; psykiater = specialistläkare; sjuksköterska= psykiatrisjuksköterska; missbruksspecialist = kurator; arbetscoach = arbetsterapeut; brukarspecialist = kurator; mentalskötare; skötare.

**Den årliga kostnaden per yrkeskategori beräknades enligt följande: Antal heltidstjänster x Genomsnittlig månadslön x 1,3142 (lagstadgade sociala avgifter) x 12.

Den uppskattade årskostnaden för ett ACT-team uppgår till cirka 5,7 miljoner kronor. Om teamet antas kunna serva 100 patienter, vilket motsvarar en case load på cirka 1:10 (psykiatern enligt gängse praxis inte inräknad), uppgår den uppskattade kostnaden per patient och år till cirka 57 000 kronor. Mindre intensiv case management anses inte vara vanlig vård i Sverige idag, därmed har den skattade kostnaden för ACT ställts mot kostnaderna som skattats för vanlig vård i Sverige. I det hälsoekonomiska underlaget till mindre intensiv case management uppskattades den årliga kostnaden för vanlig vård per patient och år till cirka 11 500 kronor. Den inkrementella kostnaden för åtgärden kan således uppskattas till cirka 45 500 kronor (57 000 kronor–11 500 kronor) jämförelse med vanlig vård i Sverige idag. En minskning på 6,3 slutenvårdsdagar per år skulle behövas för att jämförelsen ska anses konstadsneutral. Tröskelanalysen bygger på data ifrån Sveriges Kommuner och Landstings kostnad per patient (KPP) databas. Kostnaden för ett slutenvårdsdygn inom psykiatri kostar i genomsnitt 7 200 kronor enligt dessa uppgifter. Inom det

vetenskapliga underlaget påvisas en icke statistisk signifikant minskning på 5,4 (95 % KI, -11,04 till 0,24) slutenvårdsdygn per år till fördel för ACT.

I det vetenskapliga underlaget är bedömningen att det finns måttligt stöd för att ACT har bättre effekt än vanlig vård med avseende på en minskning i antalet personer som förlorar kontakt med vården. Den absoluta risk reduktionen (ARR) var 12 procent till fördel för ACT. För att kunna uttala sig om kostnaden för att förhindra att ytterligare en person förlorar kontakt med vården beräknades NNT (1/ARR) som sedan multiplicerades med den inkrementella kostnaden för ACT i jämförelse med vanlig vård.

Som vid det konservativa antagandet att ACT inte leder till minskade kostnader blir kostnaden 45 500 kronor per år enligt vad som uppskattats ovan. Resultatet var att 7,14 (95 % KI, 5,26 till 12,50) patienter måste behandlas för att en patient ska undgå att förlora kontakten med vården. Därmed är kostnaden för att förhindra att ytterligare en person förlorar kontakt med vården 325 000 (240 000–570 000) kronor. Om ACT skulle minska slutenvårdsdagarna med 5,4 dagar skulle den inkrementella kostnaden bli 6 620 kronor (45 500–38 880) istället vilket resulterar i att kostnaden per förhindrad person som förlorar kontakt med vården istället blir 47 000 (35 000–83 000) kronor.

Diskussion

Den hälsoekonomiska bedömningen av ACT omfattar två centrala aspekter. Den första är i vilken utsträckning den högre åtgärds-kostnaden för ACT, jämfört med vanlig vård som redovisades i föregående stycke, kan kompenseras av minskade kostnader på andra håll i samhället. Den andra är hur relationen mellan en eventuellt högre inkrementell kostnad och det inkrementella utfallet för patienten ser ut.

I Tabell 18.3 redovisas en sammanställning av de inkluderade studiernas resultat avseende kostnader för psykiatrisk slutenvård och totala kostnader. Studiedesign, uppföljningstid och vilken typ av kostnader som inkluderades i studierna skilde sig åt

men det kan konstateras att ingen studie fann någon skillnad i de totala kostnaderna mellan grupperna som fick ACT och vanlig vård. I alla studier utom en tycktes förklaringen ligga i statistiskt signifikant lägre kostnader för psykiatrisk slutenvård. Studien av McCrone och medarbetare var undantaget; den fann ingen signifikant skillnad i kostnader för psykiatrisk slutenvård mellan de studerade grupperna men väl en numerär skillnad på 53 000 kronor (95 % KI, -56 000 till 164 000).

Tabell 18.3 Uppskattad effekt av ACT på kostnader i inkluderade studier.

Författare, år Referens	Typ av studie och bedömd kvalitet	ACT vs vanlig vård		ACT vs case management*	
		Kostnader för psykiatrisk slutenvård	Totala vårdkostnader	Kostnader för psykiatrisk slutenvård	Totala vårdkostnader
Hastrup et al* 2013 [1]	Enskild studie baserad på RCT, medelhög kvalitet	Lägre för ACT (P=<0,05)	Ingen statistisk skillnad mellan grupperna	–	–
McCrone et al 2009 [3]	Enskild studie baserad på RCT, medelhög kvalitet	Ingen statistisk skillnad mellan grupperna	Ingen statistisk skillnad mellan grupperna	–	–
Hastrup et al* 2015 [6]	Enskild studie baserad på observationsstudie, medelhög risk för selektionsbias, medelhög kvalitet	Lägre för ACT(P=<0,05)	Ingen statistisk skillnad mellan grupperna**	–	–
Karow et al 2012 [8]	Enskild studie baserad på observationsstudie, medelhög till hög risk för selektionsbias, medelhög kvalitet	Lägre för ACT(P=<0,05)	Ingen statistisk skillnad mellan grupperna	–	–

*I dessa studier bestod åtgärden av ACT i kombination med familjebehandling och social färdighetsträning.

**Om kostnader för stödboende togs med var de totala kostnaderna lägre i ACT-gruppen.

Även om de inkluderade studierna bedömdes ha hög överförbarhet till svenska förhållanden råder en osäkerhet om huruvida man verkligen kan förvänta sig att ACT skulle leda till minskad slutenvårdskonsumtion i Sverige idag. Den systematiska översikten av Burns och medarbetare som ingår i det övriga vetenskapliga underlaget för ACT fann att intensiva former av case management kan minska slutenvårdskonsumtionen för grupper som har hög slutenvårdskonsumtion [15]. När slutenvårdskonsumtionen ligger på en låg nivå är dock effekten av intensiva former av case management marginell.

I Sverige har öppen specialistvård inom psykiatri utvecklats över tid och resulterat i att färre patienter behandlas inom slutenvård. Om ACT inte medför lägre kostnader för slutenvård behöver effekten av ACT kompensera för den högre kostnaden för interventionen. ACT skulle behöva bidra med en minskning på 6,3 dagar för att interventionen skulle anses kostnadsneutral. Det vetenskapliga underlaget påvisar en minskning på 5,4 (95 % KI, -11,04 till 0,24) slutenvårdsdagar. Om ACT skulle minska slutenvårdsdagarna med 5,4 dagar skulle den inkrementella kostnaden bli 6 620 kronor (45 500–38 880). Om detta är fallet blir kostnaden per förhindrad person som förlorar kontakt med vården 47 000 kronor (35 000–83 000). Om ACT inte medför lägre kostnader för slutenvården blir kostnaden för att förhindra att ytterligare en person förlorar kontakt med vården 325 000 kronor (240 000–570 000) istället.

I det ekonomiskt vetenskapliga underlaget till de nationella riktlinjerna för psykosociala insatser vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd från 2011 bedömdes det finnas visst stöd för att ACT var kostnadseffektivt jämn-fört med sedvanlig vård. Bedömningen i detta underlag är densamma då den ekonomiska litteraturen påvisar att ACT i jämförelse med vanlig vård kan anses kostnadsneutralt då interventionen riktas mot personer med hög slutenvårdskonsumtion. Om ACT inte förväntas leda till minskad slutenvård avgör beslutsfattarnas betalningsvilja per effektenhet om interventionen kan anses kostnadseffektiv.

Jämfört med mindre intensiv case management var slutsatsen i tidigare riktlinjer att kostnadseffektiviteten av ACT inte kunde bedömas [11]. Denna slutsats står fast då inga inkluderade studier har bedömts utgöra en jämförelse mot mindre intensiv case management av de sakkunniga i detta projekt.

Slutsatser

- ACT har en högre kostnad än vanlig vård. De totala kostnaderna för personer med schizofreni som får ACT bedöms enligt publicerade studier däremot inte vara signifikant högre än de totala kostnaderna för personer med schizofreni som får vanlig vård om åtgärden riktas till de med hög slutenvårdskonsumtion som ACT kan förväntas minska. Underlaget för denna slutsats bestod av publicerade studier av medelhög kvalitet. Graden av osäkerhet i slutsatsen är låg avseende de ekonomiska aspekterna.
- Vid lägre nivåer av slutenvårdskonsumtion är det mindre troligt att ACT leder till lägre kostnader för slutenvård. Om ACT inte medför lägre kostnader för slutenvård är merkostnaden för ACT jämfört med vanlig vård uppskattningsvis 45 500 kronor per patient och år.
- Om ACT skulle leda till en minskning på i genomsnitt 6,3 slutenvårdsdagar per år skulle detta kompensera för interventionens kostnad och insatsen skulle därmed bli kostnadsneutral. Inom det vetenskapliga underlaget påvisas en icke statistisk signifikant minskning på 5,4 (95 % KI, -11,04 till 0,24) slutenvårdsdygn till fördel för ACT.
- Detta motsvarar en kostnad per förhindrad person som förlorar kontakt med vården på 325 000 kronor (240 000–570 000). Om ACT minskar slutenvårdsdagarna med 5,4 dagar blir kostnaden per förhindrad patient som förlorar kontakt med vården 47 000 kronor (35 000–83 000). Underlaget för denna slutsats bestod av effekter som identifierats inom det vetenskapliga underlaget och egna beräkningar.
- Eftersom vanlig vård i Sverige idag inte utgörs av mindre intensiv case management är inte mindre intensiv case management det relevanta jämförelsealternativet utifrån ett hälsoekonomiskt perspektiv. Någon jämförelse mot mindre intensiv case management har därför utifrån ett hälsoekonomiskt perspektiv inte bedömts vara meningsfull.

Referenser

1. Hastrup, L.H., et al., Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *Br J Psychiatry*, 2013. 202(1): p. 35-41.
2. Bertelsen, M., et al., Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2008. 65(7): p. 762-71.
3. McCrone, P.K., H.; Bebbington, P.; Johnson, S.; Nolan, F.; Pilling, S.; King, M., The REACT study: cost-effectiveness analysis of assertive community treatment in north London. *Psychiatr Serv*, 2009. 60(7): p. 908-13.
4. Gerber, G.J. and P.N. Prince, Measuring client satisfaction with assertive community treatment. *Psychiatr Serv*, 1999. 50(4): p. 546-50.
5. Killaspy, H., et al., The REACT study: randomised evaluation of assertive community treatment in north London. *Bmj*, 2006. 332(7545): p. 815-20.
6. Hastrup, L.H.A., J., Costs and outcome of assertive community treatment (ACT) in a rural area in Denmark: 4-year register-based follow-up. *Nord J Psychiatry*, 2015. 69(2): p. 110-7.
7. Aagaard, J. and K. Muller-Nielsen, Clinical outcome of assertive community treatment (ACT) in a rural area in Denmark: a case-control study with a 2-year follow-up. *Nord J Psychiatry*, 2011. 65(5): p. 299-305.
8. Karow, A.R., J.; Konig, H. H.; Heider, D.; Bock, T.; Huber, C.; Schottle, D.; Meister, K.; Rietschel, L.; Ohm, G.; Schulz, H.; Naber, D.; Schimmelmann, B. G.; Lambert, M., Cost-effectiveness of 12-month therapeutic assertive community treatment as part of integrated care versus standard care in patients with schizophrenia treated with quetiapine immediate release (ACCESS trial). *J Clin Psychiatry*, 2012. 73(3): p. e402-8.
9. Lambert, M., et al., Assertive community treatment as part of integrated care versus standard care: a 12-month trial in patients with first- and multiple-episode schizophrenia spectrum disorders treated with quetiapine immediate release (ACCESS trial). *J Clin Psychiatry*, 2010. 71(10): p. 1313-23.
10. Marshall, M.L., A., Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000. 0(2): p. Cd001089.
11. Socialstyrelsen, Ekonomiskt vetenskapligt underlag - Nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd. 2011.
12. Dieterich, M., et al., Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. Cd007906.
13. Socialstyrelsen, Att bedöma programtroheten till ACT (TMACT). 2013.
14. Centralbyrå, S. Lönestrukturstatistik, landstingskommunal sektor. 2015.

15. Burns, T., et al., Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. *Bmj*, 2007. 335(7615): p. 336.
16. Gomory, T., Programs of assertive community treatment (PACT): A critical review. *Ethical Human Sciences & Services*, 1999. 1(2): p. 147-163.
17. Harrison-Read, P.L., B.; Tyrer, P.; Ray, J.; Shipley, K.; Simmonds, S.; Knapp, M.; Lowin, A.; Patel, A.; Hickman, M., Heavy users of acute psychiatric beds: randomized controlled trial of enhanced community management in an outer London borough. *Psychol Med*, 2002. 32(3): p. 403-16.
18. Minghella, E.G., Nick; Ford, Richard, Assertive Outreach: Does it reach expectations? *Journal of Mental Health*, 2002. 11(1): p. 27-42.
19. Nixon, J.P., K.; Glanville, J.; Mugford, M.; Drummond, M., Using economic evidence to support decision making: a case study of assertive community treatment within the UK National Service Framework for Mental Health. *Appl Health Econ Health Policy*, 2002. 1(4): p. 179-90.
20. Hoch, J.S.B., J. D., Measuring and illustrating statistical evidence in a cost-effectiveness analysis. *J Health Econ*, 2008. 27(2): p. 476-95.
21. de Vet, R.v.L., M. J.; Brilleslijper-Kater, S. N.; Vanderplasschen, W.; Beijersbergen, M. D.; Wolf, J. R., Effectiveness of case management for homeless persons: a systematic review. *Am J Public Health*, 2013. 103(10): p. e13-26.
22. Rosen, A.M., K. T.; Teesson, M., Assertive community treatment--issues from scientific and clinical literature with implications for practice. *J Rehabil Res Dev*, 2007. 44(6): p. 813-25.
23. Rosen, A.T., M., Does case management work? The evidence and the abuse of evidence-based medicine. *Aust N Z J Psychiatry*, 2001. 35(6): p. 731-46.
24. Chandler, D.S., Gary; Wagner, Marti; Hargreaves, William, Cost-effectiveness of a capitated assertive community treatment program. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 1999. 22(4): p. 327-336.
25. Chandler, D.S., G., Capitated assertive community treatment program savings: system implications. *Adm Policy Ment Health*, 2002. 30(1): p. 3-19.
26. Sharifi, V.A., Farid; Farhoudian, Ali; Amin-Esmaeili, Masoumeh, Which of community-based services are effective for people with psychiatric disorders? A review of evidence. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*, 2013. 19(2): p. 96-100.
27. Wiley-Exley, E.D., M. E.; Ricketts, T. C.; Cuddeback, G.; Burns, B. J.; Morrissey, J., The impact of Assertive Community Treatment on utilization of primary care and other outpatient health services: the North Carolina experience. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*, 2013. 19(4): p. 195-204.

28. Pique, T.W., Cost-effectiveness of an african-american focus assertive community treatment program. 1999. 60: p. 2361-2361.
29. Starks, S.L., Cost and effectiveness of full service partnerships: Assertive community treatment of severe mental illness following the California Mental Health Services Act. 2012. 73: p. 3523-3523.
30. Ford, R.B., A.; Davies, R.; Chalmers, C.; Hardy, P.; Muijen, M., Maintaining contact with people with severe mental illness: 5-year follow-up of assertive outreach. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2001. 36(9): p. 444-447.
31. Rossler, W.T., A., [Innovative care models for treating psychosis]. *Nervenarzt*, 2006. 77: p. S111-8; quiz S119.
32. Herdelin, A.C.S., Diane L., Experimental studies of the Program of Assertive Community Treatment (PACT). *Journal of Disability Policy Studies*, 1999. 10(1): p. 53-89.
33. Reantaso, A.A.C., J. B.; Hopkins, T. S.; Carnahan, R. M., Assertive community treatment: a resource for the Oklahoma medical community. *J Okla State Med Assoc*, 2008. 101(4): p. 79-82.
34. Wiley-Exley, E., Assertive Community Treatment (ACT) and ACT-like services: Associations with primary care, general medical services, and rural areas. 2009. 70: p. 2197-2197.
35. Levin, S.M., Kenneth, Is PACT a viable model for older adults with severe mental illnesses? An exploratory analysis of service use and outcomes. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 2008. 31(3): p. 67-73.
36. Huguelet, P.K., V.; Boulguy, S.; Nagalingum, K.; Amani, S.; Borrás, L.; Perroud, N., Effects of an assertive community program in patients with severe mental disorders and impact on their families. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2012. 66(4): p. 328-36.
37. Cost-effectiveness of intensive v. standard case management for severe psychotic illness. UK700 case management trial. UK700 Group. *Br J Psychiatry*, 2000. 176: p. 537-43.
38. Dincin, J.W., D.; Witheridge, T. F.; Sobek, L.; Cook, J.; Razzano, L., Impact of assertive community treatment on the use of state hospital inpatient bed-days. *Hosp Community Psychiatry*, 1993. 44(9): p. 833-8.
39. Santos, A.B.D., P. A.; Lachance, K. R.; Dias, J. K.; Sloop, T. B.; Hiers, T. G.; Bevilacqua, J. J., Providing assertive community treatment for severely mentally ill patients in a rural area. *Hosp Community Psychiatry*, 1993. 44(1): p. 34-9.
40. Santos, A.B.H., G. D.; Julius, B.; Deci, P. A.; Hiers, T. H.; Burns, B. J., A pilot study of assertive community treatment for patients with chronic psychotic disorders. *Am J Psychiatry*, 1993. 150(3): p. 501-4.
41. Scott, J.E.D., L. B., Assertive community treatment and case management for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1995. 21(4): p. 657-68.

42. Bond, G.R.W., T. F.; Dincin, J.; Wasmer, D.; Webb, J.; De Graaf-Kaser, R., Assertive community treatment for frequent users of psychiatric hospitals in a large city: a controlled study. *Am J Community Psychol*, 1990. 18(6): p. 865-91.
43. Wolff, N.H., T. W.; Diamond, R. J., Estimated societal costs of assertive community mental health care. *Psychiatr Serv*, 1995. 46(9): p. 898-906.
44. Jerrell, J.M., Toward managed care for persons with severe mental illness: implications from a cost-effectiveness study. *Health Aff (Millwood)*, 1995. 14(3): p. 197-207.
45. Latimer, E.A., Economic impacts of assertive community treatment: a review of the literature. *Can J Psychiatry*, 1999. 44(5): p. 443-54.
46. Ziguras, S.J.S., G. W., A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv*, 2000. 51(11): p. 1410-21.
47. Lehman, A.F.D., L.; Hoch, J. S.; Deforge, B.; Kernan, E.; Frank, R., Cost-effectiveness of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Br J Psychiatry*, 1999. 174: p. 346-52.
48. Wolff, N.H., T. W.; Morse, G. A.; Calsyn, R. J.; Klinkenberg, W. D.; Trusty, M. L., Cost-effectiveness evaluation of three approaches to case management for homeless mentally ill clients. *Am J Psychiatry*, 1997. 154(3): p. 341-8.
49. Clark, R.E.T., G. B.; Ricketts, S. K.; Bush, P. W.; Xie, H.; McGuire, T. G.; Drake, R. E.; McHugo, G. J.; Keller, A. M.; Zubkoff, M., Cost-effectiveness of assertive community treatment versus standard case management for persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Health Serv Res*, 1998. 33(5): p. 1285-308.
50. Essock, S.M.F., L. K.; Kontos, N. J., Cost-effectiveness of assertive community treatment teams. *Am J Orthopsychiatry*, 1998. 68(2): p. 179-90.
51. Salkever, D.D., M. E.; Burns, B. J.; Santos, A. B.; Deci, P. A.; Dias, J.; Wagner, H. R.; Faldowski, R. A.; Paolone, J., Assertive community treatment for people with severe mental illness: the effect on hospital use and costs. *Health Serv Res*, 1999. 34(2): p. 577-601.
52. Domino, M.E.M., J. P.; Cuddeback, G. S., The effectiveness of recovery-oriented ACT in reducing hospital use: do effects vary over time? *Psychiatr Serv*, 2013. 64(4): p. 312-7.
53. Hu, T.-W.J., Jeanette M., Estimating the cost of impact of three case management programmes for treating people with severe mental illness. *The British Journal of Psychiatry*, 1998. 173: p. 26-32.
54. Landis, J.B., Estimating net effects and costs of service options for persons with serious mental illness. *Psychiatric Services*, 1999. 50(6): p. 735-738.
55. Morrissey, J.P.D., M. E.; Cuddeback, G. S., Assessing the effectiveness of recovery-oriented ACT in reducing state psychiatric hospital use. *Psychiatr Serv*, 2013. 64(4): p. 303-11.

56. Morse, G.A.C., R. J.; Dean Klinkenberg, W.; Helminiak, T. W.; Wolff, N.; Drake, R. E.; Yonker, R. D.; Lama, G.; Lemming, M. R.; McCudden, S., Treating homeless clients with severe mental illness and substance use disorders: costs and outcomes. *Community Ment Health J*, 2006. 42(4): p. 377-404.

57. Slade, E.P.M., J. F.; Valenstein, M.; Visnic, S.; Dixon, L. B., Cost savings from assertive community treatment services in an era of declining psychiatric inpatient use. *Health Serv Res*, 2013. 48(1): p. 195-217.

19. Mindre intensiv case management (CM)

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid
Åtgärd: Mindre intensiv case management (CM)

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har mindre intensiv case management (CM) på vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd jämfört med vård som vanligt?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är nio randomiserade kontrollerade studier [1–9].

Vilken effekt har åtgärden?

Vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd har/ger mindre intensiv CM:

- Bättre effekt avseende individernas nöjdhet med vården jämfört med vård som vanligt, SMD 0,63 (95 % KI, 0,43 till 0,84), (begränsat vetenskapligt underlag).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av mindre intensiv CM jämfört med vård som vanligt vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd avseende effektmåttan vårdkonsumtion, död, suicid, självskadebeteende, allmäntillstånd, hemlöshet, självständigt boende, mentalt tillstånd, beteende samt livskvalitet.

Slutsatserna baseras huvudsakligen på studier med en uppföljningstid om 12–6 månader.

Det saknas vetenskapligt underlag för att kunna bedöma effekterna på längre sikt.

Saknas någon information

Det saknas relevant information för att kunna bedöma effektmåttet beteende.

Metodbeskrivning

Frågeställning

Vilken effekt har mindre intensiv case management (CM) på vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd jämfört med vård som vanligt?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd: enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	Mindre intensiv CM
Kontrollgrupp	Vård som vanligt
Utfallsmått	Vårdkonsumtion Skadliga effekter Allmäntillstånd Socialt fungerande Mentalt tillstånd Beteende Livskvalitet Nöjdhet
Studietyp	Metaanalys, systematisk översikt och randomiserade kontrollerade studier.

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5.

Redovisning och sammanställning av resultat

När utfallsmåtten bedömdes vara tillräckligt lika vägdes data från de enskilda studierna samman i metaanalyser där slump effektsmodellen användes (random effects model). I de fall studierna rapporterade olika skattningsskalor för samma utfallsmått beräknades den standardiserade medelvärdeskillnaden (SMD). Om det inte bedömdes vara lämpligt att väga samman data i metaanalyser gjordes en narrativ bedömning av data från de enskilda studierna.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 675 (304+371) referenser. Av de totalt 139 studierna som lästes i fulltext exkluderades 130, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Nio studier ingår i granskningen och de redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår nio randomiserade kontrollerade studier med låg till medelhög risk för systematiska fel [1–9]. Slutsatserna baseras på 77–1 631 personer beroende på effektmått (se Tabell 22.1). Studierna som ingår i granskningen är från Sverige, Storbritannien, Israel, USA, Taiwan och Iran och är utförda från 1990-talet och framåt. Överförbarheten har bedömts individuellt för varje effektmått, beroende på vilka studier som har ingått i analysen. Till exempel har överförbarheten bedömts som hög för den svenska studien men lägre gällande studierna från Iran utifrån beskrivningen av ”vård som vanligt”.

Kompletterande data för studierna har i vissa fall även hämtats från en systematisk översikt från Cochrane Collaboration [10].

Populationen som har undersökts i studierna är i de flesta fall personer med allvarlig psykisk sjukdom (severe mental illness, SMI). Ett inklusionskriterium har varit att andelen personer med schizofreni och/eller schizofreniliknande tillstånd ska anges i studien. Denna andel varierar mellan cirka 35–100 procent i studierna.

Interventionen som har undersökts i studierna är olika varianter av CM som har bedömts som mindre intensiv utifrån beskrivningen i publikationen. Modeller som ingår i studieurvalet är exempelvis strength model CM eller clinical CM, men andra modeller eller beskrivningar förekommer också. Jämförelseinterventionen är vård som vanligt, vilken kan se olika ut i olika länder (sjukhusvård har dock inte inkluderats i jämförelsen). De flesta studier har en uppföljningstid i intervallet 12–20 månader, en studie [5] har dock endast sex månaders uppföljningstid och en studie [1] har 36 månaders uppföljningstid. Någon systematisk översikt som uppfyller kraven i PICO samt kompletterande urvalskriterier har inte identifierats.

Tabell 19.1. summering av resultat vid jämförelsen av mindre intensiv CM mot vanlig vård sågs i denna granskning en effekt till fördel för mindre intensiv CM avseende individernas nöjdhet med vården. Storleken på effekten bedöms som måttlig eller medelstor och evidensstyrkan bedöms som begränsad.

Tabell 19.1. Summering av resultat.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekttestimat (KI 95%)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Antal dagar på sjukhus per månad	740 (5)	MD -0,33 (-1,57 till 0,92)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) Precision (-1)	Resultatet är icke-konklusivt
Inlagd på sjukhus, antal personer	1 013 (7)	RR 0,91 (0,67 till 1,23) RD -0,03 (-0,16 till 0,09)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Överförbarhet (-1) Precision (-1) Överensstämmelse (-1)	Resultatet är icke-konklusivt
Förlorad kontakt med vården, antal personer	77 (1)	RR 0,19 (0,01 till 3,54) RD -0,07 (-0,16 till 0,02)	⊕○○○ Underlaget är otillräckligt	Endast en studie	Överförbarheten är god med avseende på förhållanden (svensk studie) men eftersom endast 1 studie finns är underlaget otillräckligt
Död (alla orsaker)	526 (4)	RR 1,28 (0,61 till 2,70) RD 0,02 (-0,02 till 0,06)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Överförbarhet (-1) Precision (-2)	Sällsynt händelse, få studier, samt icke-konklusivt resultat
Suicid	446 (3)	RR 0,77 (0,15 till 3,94) RD -0,01 (-0,03 till 0,02)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Överförbarhet (-2) Precision (-1)	Sällsynt händelse, få studier, samt icke-konklusivt resultat
Allmäntillstånd: GAF*	140 (2)	MD 1,31 (-4,57 till 7,19)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Risk för bias (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Resultatet är icke-konklusivt
Social funktion: Olika skalor	1 552 (5)	Narrativ bedömning	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Risk för bias (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1)	Resultatet är icke-konklusivt
Mentalt tillstånd: Olika skalor	1 631 (5)	SMD -0,14 (-0,42 till 0,14)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Risk för bias (-1) Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1)	Resultatet är icke-konklusivt
Beteende	-	-	-	-	
Livskvalitet: Olika skalor	1 471 (4)	SMD 0,01 (-0,18 till 0,19)	⊕○○○ Det går inte att bedöma skillnader i effekt	Risk för bias (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Resultatet är icke-konklusivt
Nöjdhet: Olika skalor*	372 (4)	SMD 0,63 (0,43 till 0,84)	⊕⊕○○	Risk för bias (-1) Överförbarhet (-1)	

Begränsat stöd för att mindre
intensiv CM har bättre effekt än
vård som vanligt

*6-månaders studiedata från Li har inkluderats

RR = risk ratio (relativ risk), MD = risk difference (riskskillnad), MD = mean difference (medelvärdeskillnad), SMD = standard mean difference (standardiserad medelvärdeskillnad), CI = confidence intervall (konfidensintervall)

RR, RD, MD och SMD är hämtade från metaanalyser, se Bilaga 6. Bedömningarna baseras på data från 12 till 36 månaders studieperiod om inget annat anges.

Table 19.2 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome	Risk of bias	Comments
Björkman et al 2002 [1]	RCT, single-centre trial 18- and 36-months outcome	77 patients with SMI and serious impairment in functioning. Schizophrenia: 52%	I: CM based on the strength model, N=33 C: Standard care, N=44	<p>Healthcare use</p> <p><i>No. of days in hospital per month*</i>, mean (SD): I: 0.83 (3.13) N=33 C: 2.15 (4.13) N=44</p> <p><i>Admitted to hospital during study period (36 months), n/N:</i> I: 15/33 C: 27/44</p> <p><i>Not remaining in contact with psychiatric services, n/N:</i> I: 0/33 C: 3/44</p> <p>Adverse events</p> <p><i>Death, any cause (n/N), at 36 months:</i> I: 0/33 C: 1/44</p> <p><i>Suicide (n/N), at 36 months:</i> I: 0/33 C: 1/44</p> <p>Global state</p>	Intermediate	Study location: Lund, Sweden

GAF (0–100, low=poor), mean
(SD), at 36 months:
I: 52.3 (14.6) N=22
C: 55.3 (17.0) N=33
(ns)
(At 18 months:
I: 57.0 (13.0) N=28 C: 60.3
(13.3) N=33
(ns))

Social functioning

Strauss Carpenter Scale
(low=poor), mean (SD), at 36
months:
I:11.4 (2.5) N=28
C: 11.5 (2.5) N=32
(ns)
(At 18 months:
I: 11.5 (2.9) N=28
C:10.9 (2.9) N=33
(ns))

Mental state

SCL-90, (high=poor) mean
(SD):
I: 102.0 (68.5) N=27
C: 81.4 (55.1) N=33
(ns)
(At 18 months:
I: 114.9 (66.8) N=28
C: 93.7 (57.0) N=36
(ns))

Quality of life

				<p>LQoLP, (1–7, high=better), overall QoL, mean (SD), at 36 months: I: 4.6 (0.7) N=29 C: 4.9 (0.7) N=34 (ns) (At 18 months: I: 4.6 (0.7) N=29 C:4.9 (0.7) N=34)</p> <p>Satisfaction Overall satisfaction, SPRI questionnaire (1-5), mean (SD), at 36 months: I: 4.54 (0.58) N=28 C: 3.91 (1.00) N=32</p>		
Curtis et al 1998 [2]	RCT, single-centre trial, 14 months outcome	292 patients with SMI discharged from inpatient psychiatry service. Schizophrenia or schizoaffective disorder: 38%	I: Outreach CM, N=147 C: Standard care, N=145	<p>Healthcare use <i>No. of days in hospital per month*</i>, mean (SD): I: 1.77 (1.79) N=146 C: 1.02 (1.18) N=143</p> <p><i>Admitted to hospital during study period, n/N*:</i> I: 75/146 C: 51/143</p> <p>Adverse events <i>Death, any cause (n/N):</i> I: 11/147 C: 10/145</p> <p><i>Suicide, (n/N):</i> I: 1/147</p>	Intermediate	Study location: New York, US

				C: 2/145		
				Quality of life QoL, (39 items, assessed about 21 months after index date): No significant differences (numbers not reported)		
Ford et al 1995 [3]	RCT, single-centre trial, 18-month outcome	77 patients with SMI Schizophrenia: 81%	I: CM with assertive outreach, N=39 C: Standard care, N=38	Healthcare use <i>No. of days in hospital per month*</i> , mean (SD): I: 3.07 (6.9) N=39 C: 1.76 (3.67) N=38 <i>Admitted to hospital during study period, n/N*:</i> I: 16/39 C: 14/38 Adverse events <i>Death, any cause (n/N):</i> I: 3/39 C: 0/38 <i>Suicide (n/N):</i> I: 1/39 C: 0/38 Global state Not compliant with medication*, n/N: I: 6/39 C: 14/32	Low	Study location: London, UK

				<p>Mental state BPRS-18*, (high=poor), mean (SD): I: 12,8 (9.6) N=36 C: 13,5 (11.9) N=32</p> <p>Quality of life QoLI* (1–7), mean (SD): I: 3.2 (0.6) N=36 C: 3 (1.22) N=38</p>		
<p>Gelkopf et al 2016 [4]</p>	<p>RCT, multi-centre trial, 20-month outcome</p>	<p>1 545 individuals with SMI Schizophrenia/schizo-affective/other psychotic disorder: 81%</p>	<p>I: Strength-based CM, N=808 C: Treatment as usual (psychiatric rehabilitation services), N=737</p>	<p>Social functioning Interpersonal relationships (score 1–4), change from baseline, mean (SD): I: –0.18 (0.60) N=592 C: –0.30 (0.67) N=566 (p<0,01)</p> <p>Mental state Symptom severity, CSI (1–5, high=poor), mean (SD*): I: 4.08 (0.68) N=696 C: 4.07 (0.68) N=580 (ns)</p> <p>Quality of life QoL (1–4, based on MANSA), mean (SD): I: 2.89 (0.52) N=696 C: 2.86 (0.56) N=580</p>	<p>Intermediate</p>	<p>Study location: Central and northern region of Israel Patients in control group had significantly higher quality of life at study onset</p>
<p>Li et al 2016 [5]</p>	<p>RCT, cluster-randomization 6-months outcome</p>	<p>90 patients Schizophrenia: 100%</p>	<p>I: Integrated community-based CM services, N=50 C: Usual care, N=40</p>	<p>Global state GAF (0–100, low=poor), mean (SD): I: 71.7 (9.07) N=48</p>	<p>Intermediate</p>	<p>Cluster-randomization where 4 nurses were</p>

				C: 67.7 (9.62) N=37		randomized to CM (N=2) or usual care (N=2)
				Satisfaction Service satisfaction scale (1–5), mean (SD): I: 4.24 (0.54) N=48 C: 3.86 (0.38) N=37		Differences in GAF scores between groups at baseline
						Study location: Northern Taiwan
						Only 6 months outcome
Lichtenberg et al 2008 [6]	RCT, multi-centre, 12 months outcome	122 psychiatric patients with high inpatient use (“revolving door” patients) Schizophrenia: 71/74%	I: Clinical case management, N=122 C: Standard care, N=95 No treatment group, N=153, (data not reported in table)	Healthcare use <i>No. of days in hospital per month**</i> , mean (SD): I: 7.92 (7.17) N=122 C: 10.17 (8.50) N=95 <i>Admitted to hospital during study period</i> , % (n/N): I: 71 (87/122) C: 74 (70/95)	Intermediate risk with regard to hospital use, high risk regarding all other outcomes (not reported in table)	Study location: Israel
Malakouti et al 2015 [7]	RCT, multicentre, 12-month outcome	176 SMI patients Schizophrenia: about 55% (not clearly stated)	I-GP: CM provided by general practioners (GP), N=66 I-N: CM provided by nurses, N=57 C: usual treatment, (family-based homecare), N=57	Healthcare use <i>Admitted to hospital</i> , n/N: I-GP: 7/46 I-N: 9/52 C: 20/54	Intermediate	Study location: Tehran and Karaj, Iran

				<p>Social functioning KELS living skills (0–17, high=poor), mean (SD): I-GP: 6.92 (4.47) N=46 I-N: 7.23 (3.31) N=52 C: 9.58 (4.39) N=54 (p=0.05)</p> <p>Mental state PANSS, (0–7, high=poor) mean (SD): I-GP: 84.9 (124) N=46 I-N: 68.2 (30.3) N=52 C: 80.6 (40.3) N=54</p> <p>Satisfaction CQS (8–32, high=better), mean (SD): I-GP: 26.32 (3.02) N=46 I-N: 25.63 (3.53) N=52 C: 23.72 (5.38) N=54</p>		<p>Usual care consists of family care and outpatient service on request</p> <p>Three-arm study; both I-NP and I-GP were included in metaanalyses of dichotomous data. For continuous data, only I-NP was included in metaanalyses</p>
Malakouti et al 2016 [8]	RCT, multi-centre, 12-months outcome	198 patients with SMI Schizophrenia spectrum: 35 %	I: Home-visit clinical CM, N=67 C: Usual treatment consisting of family care and outpatient service on request, N=65 (Telephone follow-up group: N=66, data not reported in table)	<p>Healthcare use <i>Admitted to hospital</i>, n/N: I: 14/60 C: 27/61</p> <p>Social functioning KELS living skills (0–17, high=poor), mean (SD): I: 6.3 (5.0) N=60 C: 10.5 (5.5) N=61 (p<0.0001)</p>	Intermediate	<p>Study location: Tehran and Karaj, Iran</p> <p>Usual care consists of family care and outpatient service on request</p>

				<p>Mental state PANSS, (0–7, high=poor) mean (SD): I: 70.7 (31.2) N=61 C: 91.8 (39.9) N=60</p> <p>Satisfaction CQS (8–32, high=better), mean (SD): I: 24.9 (5.1) N=60 C: 21.3 (5.5) N=61</p>		
Marshall et al 1995 [9]	RCT, single-centre, 14-months outcome	80 patients with severe, persistent psychiatric disorder Schizophrenia and related disorder: 74%.	I: Social services CM teams, N=40 C: Standard care provided by CMHTs, N=40	<p>Healthcare use <i>No. of days in hospital per month</i>, mean (SD)*: I: 1.04 (2.18) N=40 C: 1.56 (4.45) N=40</p> <p><i>Admitted to hospital during study period</i> n/N*: I: 17/40 C: 10/40</p> <p>Adverse events Death, any cause, n/N: I: 0/40 C: 2/40</p> <p>Social functioning REHAB (high=poor), mean (SD):* I: 31.7 (29.3) N=31 C: 40.83 (19.65) N=30</p> <p>Quality of life</p>	Intermediate	Study location: Oxford, UK

QOLI* (1–7, high=better), mean

(SD):

I: 4.91 (1.03) N=31

C: 4.96 (0.9) N=27

RCT = randomised clinical trial, N = total number, n = number of events, ACT = assertive community treatment, SMI = severe mental illness, ns = non-significant difference, SCM = standard case management, C = control, CMHT = community mental health teams, I = intervention, OR = odds ratio, SE = standard error, CI = confidence interval, SCL = Hopkins Symptom Check List–90, CSI = Colorado symptom index, GAF = global assessment of functioning, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, BPRS = brief psychiatric rating scale LQoLP = the Lancashire quality of life profile, MANSA = Manchester short assessment of quality of care, CSQ = client satisfaction questionnaire, LSP = Life skills profile, QoL = quality of life, QOLI = quality of life index, SPRI = Swedish Institute for Health Services Development

Data och statistic analyses in table are input from the original publication, unless stated otherwise.

*Data input from Dieterich 2010

**Calculated from 12 months study data

Referenser

1. Bjorkman T, Hansson L, Sandlund M. Outcome of case management based on the strengths model compared to standard care. A randomised controlled trial. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 2002;37:147-52.
2. Curtis JL, Millman EJ, Struening EL, D'Ercole A. Does outreach case management improve patients' quality of life? *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 1998;49:351-4.
3. Ford R, Beadsmoore A, Ryan P, Repper J, Craig T, Muijen M. Providing the safety net: Case management for people with a serious mental illness. *Journal of Mental Health* 1995;4:91-97.
4. Gekkopf M, Lapid L, Werbeloff N, Levine SZ, Telem A, Zisman-Ilani Y, Roe D. A strengths-based case management service for people with serious mental illness in Israel: A randomized controlled trial. *Psychiatry research* 2016;241:182-9.
5. Li JB, Liu WI, Huang MW. Integrating Evidence-Based Community-Care Services to Improve Schizophrenia Outcomes: A Preliminary Trial. *Archives of psychiatric nursing* 2016;30:102-8.
6. Lichtenberg P, Levinson D, Sharshevsky Y, Feldman D, Lachman M. Clinical case management of revolving door patients - a semi-randomized study. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2008;117:449-54.
7. Malakouti SK, Mirabzadeh A, Nojomi M, Ahmadi Tonkaboni A, Nadarkhani F, Mirzaie M, Chimeh N. Clinical outcomes and cost effectiveness of two aftercare models provided by general physicians and nurses to patients with severe mental illness. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran* 2015;29:196.
8. Malakouti SK, Nojomi M, Mirabzadeh A, Mottaghypour Y, Zahiroddin A, Kangrani HM. A Comparative Study of Nurses as Case Manager and Telephone Follow-up on Clinical Outcomes of Patients with Severe Mental Illness. *Iranian journal of medical sciences* 2016;41:19-27.
9. Marshall M, Lockwood A, Gath D. Social services case-management for long-term mental disorders: a randomised controlled trial. In: editor.^editors. *Lancet (London, England)*. ed.; 1995. p 409-12.
10. Dieterich M, Irving Claire B, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. In: editor.^editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2010. P.

20. Mindre intensiv case management (CM) – hälsoekonomisk bedömning

Tillstånd: Personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid
Åtgärd: Mindre intensiv case management (CM)
Jämförelsealternativ: Vanlig vård

Sammanfattande bedömning

- Kostnadseffektiviteten av mindre intensiv case management jämfört med vanlig vård har inte kunnat bedömas.
- Litteraturoversikten identifierade endast en studie av låg överförbarhet som jämförde kostnader och utfall hos personer med schizofreni som fått mindre intensiv case management respektive vanlig vård.
- Således har en hälsoekonomisk bedömning inte varit möjlig.

Litteratursökning och kompletterande underlag

Syftet med den hälsoekonomiska bedömningen har varit att uppskatta kostnadseffektiviteten av mindre intensiv case management jämfört med vanlig vård hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid. En sökning efter hälsoekonomisk litteratur genomfördes i PubMed och Psycinfo. Sökstrategin bestod av sökord för åtgärdens namn (case management) och sökord för att fånga tillståndet schizofreni i kombination med ett sökfilter för hälsoekonomiska studier. Totalt genererades 87 träffar, av vilka 14 bedömdes vara relevanta för fulltextgranskning baserat på en genomgång av artiklarnas abstrakt. Granskningen genomfördes av två oberoende granskare. De artiklar som minst en av granskarna bedömde som relevanta, gick vidare till fullständig genomgång. En kompletterande sökning genomfördes och breddades till att omfatta mental sjukdom (se Bilaga 1 Sökdokumentation). Denna sökning genererade inga ytterligare relevanta hälsoekonomiska studier jämfört med den ursprungliga sökningen.

Vid fulltextgranskningen exkluderades 13 studier på grund av bristande relevans och dessa redovisas i Bilaga 4 Exkluderade studier. Endast en artikel bedömdes som relevant. Artikelns kvalitet och grad av överförbarhet bedömdes av två granskare under konsensusförfarande med hjälp av SBU:s granskningsmall för empiriska hälsoekonomiska studier.

Metod

En uppskattning av resursåtgången för case management och vanlig vård vid tillämpning i en svensk kontext genomfördes med stöd av projektets sakkunniga. Den uppskattade resursåtgången kostnadsattes därefter och en årlig kostnad per team och per patient uppskattades.

Resultat

Litteratursökning

Den relevanta studien bedömdes ha låg överförbarhet till svenska förhållanden och tabellerades därför inte [1]. Studien baserades på en randomiserad kontrollerad prövning genomförd i Hong Kong under åren 1997–1998 och syftade till att jämföra kostnader och utfall hos personer med schizofreni som fått case management respektive vanlig vård. Kostnaden för personer som fick case management var i genomsnitt 5 600 kronor högre än kostnaden för personer som fick vanlig vård över den fem månader långa uppföljningsperioden. Personer i gruppen som fick case management rapporterade i genomsnitt större förbättringar i psykologiskt tillstånd, funktionsnivå och patientnöjdhet än personer i gruppen som fick vanlig vård. Studien bedömdes ha medelhög kvalitet.

Uppskattad kostnad för åtgärden

I Tabell 20.1 och Tabell 20.2 redovisas den uppskattade resursåtgången och kostnaden för ett case management-team samt för vanlig vård i en svensk kontext. Endast personalkostnader har tagits med i beräkningen. Källan till antaganden om resursåtgång för ett case management-team var arbetsboken om FACT av van Veldhuizen och medarbetare som publicerats i svensk översättning [2].

Inom projektgruppen gjordes bedömningen att personaluppsättningen för ett case management-team i Sverige idag inte skiljer sig från personaluppsättningen för ett FACT-

team utan att skillnaden ligger i storleken på case load. Genomsnittliga månadslöner för de olika yrkeskategorierna har hämtats från Statistiska Centralbyråns (SCB) lönestatistik [3].

Tabell 20.1 Uppskattad resursåtgång och årlig kostnad för ett case management-team.

Yrkeskategori	Antal heltidstjänster i teamet	Genomsnittlig månadslön per yrkeskategori, 2015*	Årlig kostnad**
Teamledare	0,5	33 700 kr	265 731 kr
Psykiater	1	74 600 kr	1 176 472 kr
Sjuksköterska*	2	33 700 kr	1 062 925 kr
Socialarbetare*	0,8	31 400 kr	396 152 kr
Mentalskötare*	4,2	26 800 kr	1 775 116 kr
Arbetscoach	0,5	29 100 kr	229 459 kr
Brukarspecialist	0,6	31 400 kr	297 114 kr
Psykolog	0,8	36 400 kr	459 234 kr
Total	10,4		5 662 204 kr

*Yrkeskategorierna i ACT-teamet saknade direkt motsvarighet i SCB:s publicerade lönestatistik. Följande grupper där statistik fanns tillgänglig från SCB tillämpades därför för var och en av yrkeskategorierna i ACT: teamledare = psykiatrisjuksköterska; psykiater = specialistläkare; sjuksköterska= psykiatrisjuksköterska; socialarbetare=kurator; arbetscoach = arbetsterapeut; brukarspecialist = kurator; mentalskötare; skötare.

** Den årliga kostnaden per yrkeskategori beräknades enligt följande: Antal heltidstjänster x Genomsnittlig månadslön x 1,3142 (lagstadgade sociala avgifter) x 12.

Tabell 20.2 Uppskattad resursåtgång och årlig kostnad för ett team inom vanlig vård.

Yrkeskategori	Antal heltidstjänster i teamet	Genomsnittlig månadslön per yrkeskategori, 2015*	Årlig kostnad**
Teamledare	0,5	33 700 kr	265 731 kr
Psykiater	1	74 600 kr	1 176 472 kr
Sjuksköterska*	2,55	33 700 kr	1 355 229 kr
Socialarbetare*	0,8	31 400 kr	396 152 kr
Mentalskötare*	4,75	26 800 kr	2 007 572 kr
Psykolog	0,8	36 400 kr	459 234 kr
Total	10,4		5 660 391 kr

Den uppskattade årskostnaden för ett case management-team uppgår till cirka 5,6 miljoner kronor. Om teamet antas kunna serva 350 patienter, vilket motsvarar en case load på cirka 1:50 för de sjuksköterskor, socialarbetare och mentalskötare som har rollen som case managers, uppgår den uppskattade kostnaden per patient och år till cirka 16 000 kronor. Vanlig vård skattades utifrån samma grund som case management modellbeskrivning. Skillnaden för vanlig vård var att arbetscoach och brukarspecialist ersattes av sjuksköterska och mentalskötare. Om teamet antas kunna serva 490 patienter, vilket motsvarar en case load på cirka 1:70 för de sjuksköterskor, socialarbetare och mentalskötare som ingick i teamet, uppgår den uppskattade kostnaden per patient och år till cirka 11 500 kronor. Ovanstående antagande implementerades då data på faktiska team inom vanlig vård inte finns att inhämta på ett strukturerat sätt. Den inkrementella kostnaden för case management i jämförelse med vanlig vård blir därmed 4 500 kronor (16 000 kronor–11 500 kronor).

Diskussion

I det ekonomiskt vetenskapliga underlaget till de nationella riktlinjerna för psykosociala insatser vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd från år 2011 konstaterades att kostnadseffektiviteten av mindre intensiv case management jämfört med sedvanlig behandling inte kunde bedömas. Eftersom endast en studie av låg överförbarhet identifierats inom ramen för litteraturöversikten kvarstår denna slutsats. Den inkrementella kostnaden för mindre intensiv case management jämfört med annan vanlig vård uppskattades till 4 500 kr. Det finns dock ingen litteratur som visar på en effekt som kompenserar för den högre kostnaden för case management.

Slutsatser

- Kostnadseffektiviteten av mindre intensiv case management jämfört med vanlig vård har inte kunnat bedömas.
- Litteraturöversikten identifierade endast en studie av låg överförbarhet som jämförde kostnader och utfall hos personer med schizofreni som fått mindre intensiv case management respektive vanlig vård.

Referenser

1. Chan, S, Mackenzie, A, Jacobs, P. Cost-effectiveness analysis of case management versus a routine community care organization for patients with chronic schizophrenia. *Arch Psychiatr Nurs* 2000;14(2) 98-104.
2. van Veldhuizen, J.R, Bähler, M. Flexibel Assertive Community Treatment: Vision, tillämpning och organisation. 2014, Centrum för Evidensbaserade Psykosociala Insatser.
3. Centralbyrån, S. Lönestrukturstatistik, landstingskommunal sektor. 2015.
4. Comparison of intensive and standard case management for patients with psychosis. Rationale of the trial. UK700 Group. *Br J Psychiatry*, 1999;174:74-8.
5. Dube, A., Three essays in health economics. 2002;62:3140-3140.
6. Rascón, R, et al., Une aproximación al costo del tratamiento de las enfermedades mentales en México: Depresión y esquizofrenia. = Cost approximation for the treatment of mental illnesses in Mexico: Depression and schizophrenia. *Salud Mental*, 1998. 21(1): p. 43-47.
7. Rossler, W.T., A., [Innovative care models for treating psychosis]. *Nervenarzt*, 2006. 77: p. S111-8; quiz S119.
8. Wasylenki, D.A., The cost of schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue canadienne de psychiatrie*, 1994. 39(9): p. S65-S69.
9. Xie, H., et al., A Method for Analyzing Longitudinal Outcomes with Many Zeros. *Mental Health Services Research*, 2004. 6(4): p. 239-246.
10. Byford, S., et al., Factors that influence the cost of caring for patients with severe psychotic illness: report from the UK 700 trial. *Br J Psychiatry*, 2001. 178: p. 441-7.
11. Essock, S.M.F., L. K.; Kontos, N. J., Cost-effectiveness of assertive community treatment teams. *Am J Orthopsychiatry*, 1998. 68(2): p. 179-90.
12. Clark, R.E.T., G. B.; Ricketts, S. K.; Bush, P. W.; Xie, H.; McGuire, T. G.; Drake, R. E.; McHugo, G. J.; Keller, A. M.; Zubkoff, M., Cost-effectiveness of assertive community treatment versus standard case management for persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Health Serv Res*, 1998. 33(5): p. 1285-308.
13. Cost-effectiveness of intensive v. standard case management for severe psychotic illness. UK700 case management trial. UK700 Group. *Br J Psychiatry*, 2000. 176: p. 537-43.
14. del Carmen Lara-Muñoz, M., et al., Estudio de costo-efectividad del tratamiento de la esquizofrenia en México. = Cost effectiveness study of schizophrenia management in Mexico. *Salud Mental*, 2010. 33(3): p. 211-218.

15. Gutierrez-Recacha, P., et al., Cost-effectiveness of different clinical interventions for reducing the burden of schizophrenia in Spain. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2006. 114: p. 29-38.
16. Scott, J.E.D., L. B., Assertive community treatment and case management for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1995. 21(4): p. 657-68.

21. Flexible Assertive Community Treatment (FACT)

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd

Åtgärd: Flexible Assertive Community Treatment (FACT)

Sammanfattning

Frågeställning

Vilken effekt har Flexible Assertive Community Treatment (FACT) på vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd jämfört med vård som vanligt?

Underlaget

Inkluderat i underlaget är två observationsstudier [1,2].

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av FACT vid tillståndet schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd (gäller alla effektmått).

Metodbeskrivning

Frågeställning

Wilken effekt har Flexible Assertive Community Treatment (FACT) på vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd jämfört med vård som vanligt?

Urvalskriterier för litteraturöversikten

Fråga uppställd som urvalskriterier enligt PICO:

Population	Vuxna med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd enligt DSM, ICD (F20-F29)
Intervention/åtgärd	FACT
Kontrollgrupp	Vanlig vård (usual care)
Utfallsmått	Vårdkonsumtion Skadliga effekter Allmäntillstånd Socialt fungerande Mentalt tillstånd Beteende Livskvalitet Nöjdhet
Studietyp	I första hand eftersöktes metaanalyser, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier. Eftersom dessa studietyper inte kunde identifieras i den första litteratursökningen gjordes en ny sökning där även observationsstudier inkluderades.

Litteratursökning

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 2010 till och med oktober 2016. Litteratursökningen redovisas i detalj i Bilaga 1.

SBU:s relevans- och kvalitetsgranskning av den vetenskapliga litteraturen

Relevansbedömningen av abstrakt från SBU:s litteratursökning utfördes av två personer oberoende av varandra. De abstrakt som bedömdes vara relevanta för utvärderingsfrågan

granskades därefter i fulltext av två personer oberoende av varandra. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 5.

Redovisning och sammanställning av resultat

Resultat från studierna i underlaget redovisas deskriptivt.

Resultatredovisning, litteratursökning och urval

Vid litteratursökningen som genomfördes i två steg (juni 2016 respektive oktober 2016) identifierades och granskades 874 referenser (329 +545). Dessutom identifierades en studie utifrån en översikt. Av de totalt 18 studierna som lästes i fulltext exkluderades 16 studier, se Bilaga 4 Exkluderade studier. Två studier ingår i granskningen och de redovisas nedan.

Resultatredovisning, underlag och effekter

Beskrivning av underlaget

I granskningen ingår två observationsstudier av medelhög studiekvalitet, båda utförda i Nederländerna [1,2]. Slutsatserna baseras på 444 personer för effektmåttet vårdkonsumtion/sjukhusdagar och 440 personer för effektmåttet mentalt tillstånd/remission. I båda studierna jämfördes en grupp patienter som erhållit FACT med en annan grupp som erhållit "vanlig vård" enligt nederländsk modell. Kontrollgruppen hade i båda studierna matchats med interventionsgruppen utifrån kliniska data (psykiatriska symtom respektive vårdkonsumtion). Studiepopulationen bestod i båda fall av personer med psykisk sjukdom varav en del hade allvarlig psykisk sjukdom (severe mental illness, SMI) men andelen personer med schizofreni var inte angiven i någon av studierna. Vanligtvis utgör personer med schizofreni dock en betydande andel av patientgruppen SMI och studierna inkluderades därför.

Vid litteraturgranskningen identifierades ytterligare tre observationsstudier där effekten av FACT undersöktes och där studierna bedömdes uppfylla våra PICO. Dessa studier exkluderades dock vid kvalitetsgranskningen på grund av hög risk för bias. I de exkluderade studierna redovisades inte kontroll- och interventionsgrupper som kunde jämföras utifrån kliniska baslinjemätningar vilket vi bedömde som ett viktigt kvalitetskrav.

Saknas någon information i studierna?

Information om effektmåten skadliga effekter, allmäntillstånd, socialt fungerande, beteende, livskvalitet och nöjdhet saknas helt i studierna. För de effektmått som redovisas (mentalt tillstånd och vårdkonsumtion) är informationen otillräcklig. Interventionen FACT har ännu inte utvärderats i randomiserade kontrollerade studier.

SBU:s kommentarer till det vetenskapliga underlaget

I de ingående studierna påvisades inga signifikanta skillnader mellan kontroll- och interventionsgrupp gällande effektmåten sjukhusvård och remission [1,2]. Det är emellertid svårt att skatta interventionens effekt utifrån den studiedesign som användes (i åtminstone den ena studien utfördes matchningen mellan kontroll- och interventionsgrupp efter att FACT hade påbörjats, det är också oklart om patienterna i interventionsgruppen fick FACT under hela studieperioden).

Överförbarheten i de inkluderade studierna kan antas vara godtagbar med avseende på likheten mellan svenska och nederländska förhållanden, men eftersom endast en studie (med begränsad studiepopulation) finns per effektmått råder det osäkerheter kring resultatens generaliserbarhet (SBU:s bedömning är att överförbarheten vanligtvis kräver minst två studier).

Sammanfattningsvis bidrar såväl bristande studiekvalitet som det faktum att endast en studie per effektmått finns till att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. De subgruppsanalyser som redovisas i tabellen för effektmåttet ”mentalt tillstånd/remission” ansågs inte överensstämma med den huvudsakliga frågeställningen och har därför inte tagits vidare till evidensgradering.

Tabell 21.1. Summering av resultat - Flexible Assertive Community Treatment (FACT).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt/risk i kontrollgruppen	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Vårdkonsumtion (sjukhusvistelse)	444 (1)		⊕○○○		Endast en studie med begränsad populationsstorlek samt brister i studiekvalitet (-1)
Mentalt tillstånd (remission)	440 (1)		⊕○○○		Endast en studie med begränsad populationsstorlek samt brister i studiekvalitet (-1)

Table 21.2 Included studies.

Author Year Reference	Study design	Population	Comparison	Outcome	Risk for bias	Comments
Drukker et al 2008 [1]	Observational study of 2 cohorts receiving different treatments. Groups were propensity score matched with regard to “baseline” symptom severity and age. Data was collected from health care registries	440 patients with SMI or MMI SMI: 71/84 %	Control: Standard treatment (inpatient treatment, sheltered residential treatment and community treatment with brokertype case management), N=200 Intervention: FACT, N=240	Mental state Remission of psychiatric symptoms at assessments (several different time points within a period of 5 years) for total study population: C: 61.8 % I: 63.8 % (non-significant difference) (Subgroup analyses: Remission of SMI patients with an unmet need for care with respect to psychotic symptoms: OR (95% CI) = 6.70 (1.97–22.7), N=100), in favour of FACT. Remission of SMI patients with an unmet need for psychotic symptoms and absence of a need for care with respect to alcohol use: OR (95% CI) = 8.52 (2.43–29.8), N=75, in favour of FACT)	Intermediate	Intervention and control group from 2 different regions in Holland I and C were comparable on several clinical measures after matching, but matching was carried out after introduction of FACT. Any differences in effects between the two interventions may therefore be underestimated
Drukker et al 2011 [2]	Observational study of 2 cohorts receiving different treatments. Groups were propensity score matched with regard to total care consumption and hospital days before study period. Data was collected from	444 patients receiving mental health care SMI: 62 % in FACT group, unknown in control group	Control: Care as usual (CAU), N=330 Intervention: FACT, N=114	Healthcare use Inpatient days during 1 year after index date, mean (SE): I: 39.6 (9.2) C: 59.3 (7.1) Mean difference in inpatient days the year after index date minus the year before (SD): I: –3.7 (5.3) C: –7 (2.5) (Non-significant difference)	Intermediate	Intervention and control group from different regions in Holland. Groups are comparable with regard to previous care consumption but unclear with regard to proportions of diagnoses/SMI. Unclear if matching was carried out after introduction of FACT

health care
registries

SMI = severe mental illness, MMI = moderate mental illness, FACT = flexible assertive community treatment, CAU = care as usual,
C = control, I = intervention, OR = odds ratio, SE = standard error, CI = confidence interval, NA = not analysed

Referenser

1. Drukker M, Maarschalkerweerd M, Bak M, Driessen G, à Campo J, de Bie A, et al. A real-life observational study of the effectiveness of FACT in a Dutch mental health region. *BMC Psychiatry* 2008;8.
2. Drukker M, van Os J, Sytema S, Driessen G, Visser E, Delespaul P. Function assertive community treatment (FACT) and psychiatric service use in patients diagnosed with severe mental illness. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011;20:273-8.

22. Flexible Assertive Community Treatment (FACT) – hälsoekonomisk bedömning

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid
Åtgärd: Flexible Assertive Community Treatment (FACT)
Jämförelsealternativ: Vanlig vård

Sammanfattande bedömning

- Kostnadseffektiviteten av FACT jämfört med vanlig vård har inte kunnat bedömas.
- Litteratursökningen identifierade endast två studier av låg kvalitet som inte gav någon närmare vägledning i fråga om de totala kostnaderna för FACT jämfört med annan vård, eller om relationen mellan en eventuellt högre inkrementell kostnad och det inkrementella utfallet för patienten.
- Den inkrementella kostnaden för FACT jämfört med vanlig vård vid tillämpning i en svensk kontext har uppskattats till cirka 16 800 kronor. Eftersom effekten av FACT inte har kunnat bedömas i det vetenskapliga underlaget har någon kostnad per effekt inte kunnat beräknas för FACT.

Litteratursökning och kompletterande underlag

Syftet med den hälsoekonomiska bedömningen var att uppskatta kostnadseffektiviteten av FACT jämfört med vanlig vård hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd i kombination med betydande funktionsnedsättningar och i behov av omfattande hjälp och stöd under lång tid.

En gemensam sökning efter hälsoekonomisk litteratur för åtgärderna ACT och FACT genomfördes i PubMed och Psycinfo. Sökstrategin bestod av sökord för delar av åtgärdens namn ("assertive community treatment") i kombination med ett sökfilter för hälsoekonomiska studier. Totalt genererades 173 träffar, av vilka 4 bedömdes vara relevanta för fulltextgranskning för FACT baserat på en genomgång av artiklarnas abstrakt.

Granskningen genomfördes av två oberoende granskare och de artiklar som minst en av granskarna bedömde som relevanta, gick vidare till fullständig genomgång.

Vid fulltextgranskningen exkluderades två studier på grund av bristande relevans i förhållande till definierat PICO. De redovisas i Bilaga 4 Exkluderade studier. Kvar blev två artiklar som bedömdes som relevanta. Kvaliteten på dessa studier och graden av överförbarhet bedömdes av två granskare under konsensusförfarande med hjälp av SBU:s granskningsmall för empiriska hälsoekonomiska studier, se Bilaga 5.

Metodbeskrivning

En uppskattning av resursåtgången för FACT respektive vanlig vård vid tillämpning i en svensk kontext genomfördes med stöd av projektets sakkunniga. Den uppskattade resursåtgången kostnadsattes därefter och en årlig kostnad per FACT-team och per patient uppskattades och jämfördes med motsvarande kostnader för vanlig vård i Sverige idag.

Resultat

Litteratursökning

De två studier som identifierades som relevanta bedömdes båda vara av låg hälsoekonomisk kvalitet och tabellerades därför inte. Studierna var observationsstudier genomförda i Holland [1,2]. De ingår i det övergripande vetenskapliga underlaget för FACT inom denna riktlinje och har där granskats med SBU:s mall för observationsstudier.

Uppskattad kostnad för åtgärden

I Tabell 22.1 redovisas den uppskattade resursåtgången och kostnaden för ett FACT-team i en svensk kontext. Endast personalkostnader har tagits med i beräkningen. Källan till antaganden om resursåtgång för ett FACT-team var arbetsboken om FACT av van Veldhuizen och medarbetare som publicerats i svensk översättning [3]. Antagande om resursåtgång för vanlig vård gjordes av projektets sakkunniga. Genomsnittliga månadslöner för de olika yrkeskategorierna har hämtats från Statistiska Centralbyråns (SCB) lönestatistik [4].

Tabell 22.1 Uppskattad resursåtgång och årlig kostnad för ett FACT-team.

Yrkeskategori	Antal heltidstjänster	Genomsnittlig månadslön per yrkeskategori, 2015*	Årlig kostnad**
Teamledare	0,5	33 700 kr	265 731 kr
Psykiater	1	74 600 kr	1 176 472 kr
Sjuksköterska*	2	33 700 kr	1 062 925 kr
Socialarbetare*	0,8	31 400 kr	396 152 kr
Mentalskötare*	4,2	26 800 kr	1 775 116 kr
Arbetscoach	0,5	29 100 kr	229 459 kr
Brukarspecialist	0,6	31 400 kr	297 114 kr
Psykolog	0,8	36 400 kr	459 234 kr
Total	10,4		5 662 204 kr

*Yrkeskategorierna i ACT-teamet saknade direkt motsvarighet i SCB:s publicerade lönestatistik. Följande grupper där statistik fanns tillgänglig från SCB tillämpades därför för var och en av yrkeskategorierna i ACT: teamledare = psykiatrisjuksköterska; psykiater = specialistläkare; sjuksköterska = psykiatrisjuksköterska; socialarbetare = kurator; arbetscoach = arbetsterapeut; brukarspecialist = kurator; mentalskötare; skötare.

** Den årliga kostnaden per yrkeskategori beräknades enligt följande: Antal heltidstjänster x Genomsnittlig månadslön x 1,3142 (lagstadgade sociala avgifter) x 12.

Den uppskattade årskostnaden för ett FACT-team uppgår till cirka 5,6 miljoner kronor. Om teamet antas kunna serva 200 patienter, vilket motsvarar en case load på cirka 1:20 för de sjuksköterskor, socialarbetare och mentalskötare som har rollen som case managers, uppgår den uppskattade kostnaden per patient och år till cirka 28 300 kronor.

I det hälsoekonomiska underlaget till mindre intensiv case management uppskattades den årliga kostnaden för vanlig vård per patient och år till cirka 11 500 kronor. Den inkrementella kostnaden för åtgärden kan således uppskattas till cirka 16 800 kronor för FACT i jämförelse med vanlig vård.

Diskussion

Den hälsoekonomiska bedömningen av FACT jämfört med vanlig vård omfattar, liksom bedömningen av ACT, två centrala aspekter. Den första är i vilken utsträckning den högre åtgärdskostnaden för FACT jämfört med vanlig vård kan kompenseras av minskade

kostnader på andra håll i samhället. Den andra är hur relationen mellan en eventuellt högre inkrementell kostnad och det inkrementella utfallet för patienten ser ut.

Litteratursökningen identifierade endast två hälsoekonomiska studier av låg kvalitet som inte ger någon närmare vägledning i dessa frågor. Effekten av FACT har inte heller kunnat bedömas i det vetenskapliga underlaget.

FACT utvärderades inte i de nationella riktlinjerna för psykosociala insatser vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd från 2011 och till skillnad från ACT och mindre intensiv case management finns därför ingen tidigare slutsats att hänvisa till.

Slutsatser

- Kostnadseffektiviteten av FACT jämfört med vanlig vård har inte kunnat bedömas.
- Litteratursökningen identifierade endast två studier av låg kvalitet som inte ger någon närmare vägledning i fråga om de totala kostnaderna för FACT jämfört med vanlig vård, eller om relationen mellan en eventuellt högre inkrementell kostnad och det inkrementella utfallet för patienten.
- Den inkrementella kostnaden för FACT jämfört med vanlig vård vid tillämpning i en svensk kontext har uppskattats till cirka 16 800 kronor. Eftersom effekten av FACT inte har kunnat bedömas i det vetenskapliga underlaget har någon kostnad per effekt inte kunnat beräknas för FACT.

Referenser

1. Drukker, M., et al., Flexible Assertive Community Treatment, Severity of Symptoms and Psychiatric Health Service Use, a Real life Observational Study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013;9:202-9.
2. Drukker, M.v.O., J.; Sytema, S.; Driessen, G.; Visser, E.; Delespaul, P., Function assertive community treatment (FACT) and psychiatric service use in patients diagnosed with severe mental illness. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2011. 20(3): p. 273-8.
3. van Veldhuizen, J.R, Bähler, M. Flexibel Assertive Community Treatment: Vision, tillämpning och organisation. 2014, Centrum för Evidensbaserade Psykosociala Insatser.
4. Centralbyrån, S. Lönestrukturstatistik, landstingskommunal sektor. 2015.
5. Firn, M.H., K.; Hubbeling, D.; Davies, G.; Jones, B.; White, S. J., A dismantling study of assertive outreach services: comparing activity and outcomes following replacement with the FACT model. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2013. 48(6): p. 997-1003.
6. Firn, M.W., S. J.; Hubbeling, D.; Jones, B., The replacement of assertive outreach services by reinforcing local community teams: a four-year observational study. *J Ment Health*, 2016. 0: p. 1-6.

23. Projektgrupp

Sakkunniga

Mats Berglund

Professor emeritus, Institutionen för kliniska vetenskaper
Psykiatri, Lund

Lars Hansson

Professor, Psykisk hälsa och psykiatrisk hälso- och sjukvårdsforskning,
Lunds universitet

Leif Lindström

Professor emeritus, överläkare, Institutionen för Neurovetenskap, psykiatri, Uppsala
Universitet, Psykosmottagning för vuxna, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bengt Svensson

Docent, universitetslektor, Psykisk hälsa och psykiatrisk hälso- och sjukvårdsforskning
Lunds universitet

SBU

Mikael Nilsson

Projektledare

Sten Anttila

Bitr projektledare (t.o.m sista september 2016)

Göran Bertilsson

Bitr projektledare (fr.o.m januari 2017 t.o.m. april 2017)

Emin Hoxha Ekström

Hälsoekonom (fr.o.m. juni 2016)

Kickan Håkanson

Projektadministratör

Ann Kristine Jonsson

Informationsspecialist

Naama Kenan Modén

Bitr projektledare (fr.o.m december 2016)

Anna Ringborg

Hälsoekonom (t.o.m. november 2016)

Karin Wilbe Ramsay

Bitr projektledare (fr.o.m. juni 2016)