

# Den Nationale Skizofrenidatabase

Dokumentalistrapport

Version 6  
December 2021



RKKPs kontaktperson for Den Nationale Skizofrenidatabase:  
Kvalitetskonsulent Lene Sveistrup Bengtsson  
Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram  
Afdeling for psykiatri, gynækologi-obstetrik og kroniske sygdomme  
Telefon: (+45) 24 66 47 25  
E-mail: LEBENG@RKKP.dk

[www.RKKP.dk](http://www.RKKP.dk)

## Indhold

<b>Forord</b> .....	<b>4</b>
<b>Styregruppen for Den Nationale Skizofrenidatabase</b> .....	<b>6</b>
<b>Baggrund</b> .....	<b>7</b>
Karakteristik og definition af skizofreni .....	7
Inklusion og registrering af patienter med skizofreni .....	7
Litteratursøgning.....	7
Evidensgradering .....	8
<b>Indikatorområde 1. Udredning</b> .....	<b>10</b>
1a: Psykopatologi.....	10
1b: Kognitiv funktion .....	10
1c: Socialkognition .....	11
1d: Sociale støttebehov .....	11
<b>Indikatorområde 2. Familieintervention</b> .....	<b>11</b>
<b>Indikatorområde 3. Psykoedukation</b> .....	<b>12</b>
<b>Indikatorområde 4. Medicinsk behandling</b> .....	<b>13</b>
Indikator 4a: Antipsykotika .....	13
Indikator 4b: Antipsykotisk mono- vs. polyfarmaci.....	14
Indikator 4c: Benzodiazepiner .....	15
<b>Indikatorområde 5. Bivirkninger</b> .....	<b>16</b>
<b>Indikatorområde 6. Behandling af kardiovaskulære risikofaktorer</b> .....	<b>17</b>
<b>Indikatorområde 7. Selvmord/selvmoedsforsøg</b> .....	<b>17</b>
<b>Kompositte proceskvalitetsindikatorer</b> .....	<b>18</b>
Indikatorområde 9. Komposit udredningsindikator.....	18
Indikatorområde 10. Komposit bivirkningsindikator .....	18
Indikatorområde 11. Komposit indikator vedrørende incidente patienter .....	18
<b>PRO-indikatorer (opgøres kun i Region Nordjylland)</b> .....	<b>18</b>
Indikatorområde 12. Trivsel .....	19
Indikatorområde 13. Fysisk helbred.....	19
Indikatorområde 14. Psykisk helbred .....	19
Indikatorområde 15. Arbejde/uddannelse .....	20
Indikatorområde 16. Holde sit hjem .....	20
Indikatorområde 17. Gøre noget med andre .....	20
Indikatorområde 18. Foretage sig noget alene .....	20
Indikatorområde 19. Nære relationer .....	20
<b>Referencer</b> .....	<b>21</b>

## Forord

Skizofrenidatabasen har siden etableringen i 2003 gennemgået mindre revisioner inkl. tilføjelser af indikatorer. Tiden var kommet til en større revision, og der foreligger nu et godkendt nyt indikatorsæt for Den Nationale Skizofrenidatabase. Styregruppen har under revisionen af indikatorsættet arbejdet ud fra følgende pejlemærker:

1. Der skal være sammenhæng mellem indikatorerne i Skizofrenidatabasen og gældende kliniske retningslinjer (NKR for skizofreni med komplekse forløb, NKR for alkoholafhængighed og psykisk lidelse, Medicinrådets anbefalinger), målsætninger for pakkeforløb og Det Nationale Kvalitetsprogram.
2. Indikatorerne skal i højere grad være resultatindikatorer eller resultatorienterede indikatorer, så fokus sættes på reelle resultater af behandlingen og ikke udelukkende på procesindikatorer.
3. Patientens stemme om resultaterne af behandlingen skal i højere grad inddrages.
4. Indikatorer der kan høstes fra allerede eksisterende registreringer/indberetninger foretrækkes (frem for manuelt registrerede indikatorer).

Processen bag revision af indikatorsættet har været grundig med afsæt i ovenstående pejlemærker og suppleret med resultater fra litteratursøgning på såkaldte udviklingsområder foretaget i forbindelse med en nylig opdatering af evidensgrundlaget for de eksisterende indikatorer.

Forud for arbejdet blev alle regioner adspurgt i forhold til ønsker for bevarelse af indikatorer vs. identificerede områder med behov for formulering af nye indikatorer. I denne proces blev følgende forhold afdækket:

1. Alle daværende indikatorer blev fundet relevante, men der var forslag til udfasning eller omformulering af enkelte.
2. Rusmiddelbrug som komorbiditet til skizofreni blev afdækket som et væsentligt område med behov for opmærksomhed/monitorering.
3. Patientrapporterede mål (PRO) blev identificeret som udækket område, hvilket faldt i tråd med, at Styregruppen og Sundheds- og psykiatridirektørkredsen har besluttet, at PRO-Psykiatri skal implementeres.
4. Sociale funktionsmål blev identificeret som væsentlige resultatindikatorer at arbejde hen imod.
5. Der blev peget på et behov for et øget fokus på behandling af somatisk komorbiditet herunder metabolisk dysfunktion som led i langsigtet målsætning om reduktion af overdødelighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen.
6. Behov for øget fokus på socialkognition som selvstændig parameter.

På grundlag af disse tilbagemeldinger fra regionerne og ovennævnte pejlemærker er det reviderede indikatorsæt udarbejdet.

Den endelige udformning af indikatorsættet blev justeret efter høringssvarene fra regionerne og andre interessenter. I udformning og valg/fravalg af indikatorer blev også taget hensyn til muligheder i LPR3. Summarisk gengivet omfatter revisionerne af indikatorsættet følgende (se også beregningsregler og datadefinitioner):

1. Følgende indikatorer udgår:
  - a. *Udredning ved speciallæge/specialpsykolog* udgår, fordi den er implicit i indikator Ia\_II omkring brug af diagnostisk instrument, som kræver specialuddannelse. Desuden er

indikatoren ikke underbygget af evidens i klassisk forstand og understøtter ikke de ovenfor beskrevne pejlemærker.

- b. *Screening for selvmordsrisiko ved udskrivelse* udgår fordi den er omdefineret til resultatindikator, og fordi den monitoreres i andet regi i regionerne.
  - c. *Metaboliske procesindikatorer* udgår, fordi de er omdefineret til resultatorienterede indikatorer.
  - d. *Andel med henvisning/opfølgning ambulant* udgår, fordi indikatoren ikke kan opgøres efter overgang til LPR3.
2. Følgende indikatorer er tilføjet: social kognitiv testning, PRO-indikatorer, antidiabetisk behandling ved forhøjet HbA1c, lipidsænkende behandling ved diabetes/hjertekarsygdom samt selvmord eller selvmordsforsøg.
  3. For hvert delområde er tilføjet en komposit indikator, der samler resultaterne fra flere indikatorer og giver et overblik over den samlede kvalitet i behandlingen. Dette i erkendelse af, at skizofreni er en kompleks lidelse, der er vanskelig at monitorere med få indikatorer, men at der også er et behov for hurtigt at kunne skabe sig et overblik over kvaliteten af behandlingen i en given enhed.

I processen har Styregruppen arbejdet med flere andre mulige indikatorer, men vi har vurderet, at det nødvendige datagrundlag aktuelt ikke er tilgængeligt. I forlængelse heraf har Styregruppen klassificeret nedenstående indikatorforslag i en udviklingspulje, som vi vil arbejde videre med, når de nødvendige dataforudsætninger er til stede:

1. Sociale funktionsmål opgjort i Skizofrenidatabasen parallelt med De Nationale Kvalitetsmål, dvs. fastholdelse i beskæftigelse og fuldførelse af ungdomsuddannelse. Dette forudsætter adgang til DREAM-databasen, som der aktuelt arbejdes på som RKKP-udviklingsprojekt.
2. Indikator for antihypertensiv behandling ved konstateret hypertension. Opgørelse af denne indikator kræver adgang til data fra almen praksis, hvilket ikke er en mulighed for nuværende.
3. Indikator for rusmiddelbehandling hos patienter med et skadeligt brug af rusmidler. Der arbejdes videre med formuleringen af indikatoren, så den passer ind i aktuelle og evt. i fremtiden ændret organisering af denne del af behandlingen. Det har hele tiden været høj prioriteret at inddrage en indikator omkring kvaliteten af behandlingen med patienter med skizofreni og skadeligt rusmiddelforbrug, men det har været nødvendigt at arbejde med en yderligere præcisering af det forslag, der var sendt i høring.

Det er styregruppens opfattelse, at databasen med dette reviderede indikatorsæt får mulighed for at sætte fokus på, hvordan kvalitet i behandlingen har en betydning for væsentlige områder af patienternes livsførelse, funktionsniveau, livskvalitet og prognose. Det bliver afgørende med ledelsesmæssig opbakning til implementering af dette reviderede datasæt, og styregruppen ser frem til at arbejde med resultaterne heraf.

**Oktober, 2021**

**Formandskabet, Den Nationale Skizofrenidatabase**

**Lone Baandrup**  
Overlæge, ph.d., dr.med.

**Inge Voldsgaard**  
Oversygeplejerske, cand.cur.

## Styregruppen for Den Nationale Skizofrenidatabase

<b>Formandskab</b>	Klinikchef, overlæge, ph.d., dr.med., Lone Baandrup, Psykiatrisk Center København, Afdeling Bispebjerg og Gentofte
	Oversygeplejerske, cand.cur., Inge Voldsgaard, Aarhus Universitetshospital Psykiatrien
<b>Øvrige medlemmer</b>	Professor, overlæge, dr.med., Merete Nordentoft, Psykiatrisk Center København
	Specialpsykolog i Psykiatri, ph.d., Vibeke Fuglsang Bliksted, Aarhus Universitetshospital Psykiatrien
	Professor, Ledende overlæge, ph.d., Jan Mainz, Psykiatrien i Region Nordjylland, Aalborg
	Afdelingssygeplejerske, Anne Sigsgaard, Distriktpsikiatrisk center, Odense
	Ergoterapeut Siv Bjørkedal, repræsentant for Ergoterapeutforeningen
	Overlæge, Charlotte Emborg, Aarhus Universitetshospital Risskov
	Patientrepræsentant fra Skizofreniforeningen
	Eli Sørensen, pårørenderepræsentant, næstformand i Skizofreniforeningen
	Overlæge, Kristian Øllegaard Andersen, Psykiatrien Region Syddanmark
	Udviklings- og forskningssygeplejerske, Lene Lauge Berring, Psykiatrien Region Sjælland
	Lægefaglig direktør, Anders Meinert, Psykiatrien Region Syddanmark
	Ledende overlæge Jens Bo Thomsen, Region Sjælland
<b>Repræsentanter for Børn- og unge</b>	Ledende overlæge, Jesper Pedersen, Psykiatrien Region Sjælland
	Overlæge Lis Raabæk Olsen, BUC Region Hovedstaden
	Vicedirektør Dorthe Juul Lorenz, Psykiatrien Region Sjælland
<b>Dokumentalist</b>	Reservelæge, Jesper Østrup Rasmussen, Region Hovedstadens Psykiatri
<b>Klinisk epidemiolog</b>	Lotte Maxild Mortensen, RKKP
<b>Datamanager</b>	Tea Naamansen Nikolov, RKKP
<b>Kontaktperson</b>	Lene Svestrup Bengtsson, RKKP
<b>Dataansvarlig myndighed</b>	Lene Svestrup Bengtsson, RKKP

## Baggrund

### Karakteristik og definition af skizofreni

Skizofreni er en episodisk sindslidelse, som henregnes under psykoserne og som hovedsageligt bryder ud inden 45 årsalderen.

Sygdommen kan være præget af gennemgribende forstyrrelser af såvel tænkning som social funktionsevne og kan være ledsaget af vrangforestillinger samt hallucinationer. Ofte har vrangforestillingerne forfølgelsesindhold, og hallucinationerne optræder hos de fleste i form af stemmer, som patienten hører inde i sit hoved. I sjældne tilfælde kan patientens tale være ulogisk og til tider usammenhængende på grund af tankeforstyrrelser. Hos mange patienter ses såkaldte negative symptomer i form af tiltagende isolationstendens, passivitet, initiativløshed og indsynken i sig selv.

Forløbet af sygdommen kan være kronisk progredierende, fluktuerende med længerevarende stabile faser afbrudt af psykosegennembrud eller i en del tilfælde selvlimiterende. Overordnet rapporterer de studier der har undersøgt forløbet af skizofreni, at en tredjedel til en fjerdedel har god mulighed for at opnå remission af symptomer og genvinde et acceptabelt socialt funktionsniveau, mens 10-15 % risikerer at opleve gentagne og vedvarende psykotiske episoder med betydeligt tab af basal social funktionsevne [1–6]. Det ser ud til at de første to til fem år af sygdommen er de værste og at denne periode efterfølges af en stabilisering i symptomer og funktionsniveau [5, 7–9]. Studier med lang opfølgningstid viser høj grad af diagnostisk stabilitet, hvor op til halvdelen af patienterne efter en årrække opnår symptomatisk og/eller funktionel remission. Remission af symptomer ses hyppigst hos kvinder, hos patienter med bedre præmorbid intelligens og tidlig sygdomsdebut [10].

Der er ofte alvorlige følgevirkninger af symptomerne og misbrug, depression, selvmord og kriminalitet optræder hyppigere hos patienter med skizofreni end hos raske. Desuden har patienter med skizofreni en overdødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen, hvilket hænger sammen med en højere forekomst af somatiske sygdomme og u hensigtsmæssige livsstilsfaktorer.

Sygdommen diagnosticeres i henhold til ICD 10 kriterierne. Det kræves, at symptomerne har været til stede i mindst 4 uger og ikke skyldes en organisk lidelse eller primær affektiv sindslidelse.

Man ved i dag med sikkerhed, at genetisk disposition øger risikoen for skizofreni betydeligt. Man har desuden påvist, at der hos mange patienter med skizofreni forekommer visse karakteristiske strukturelle hjerneforandringer. Dette kan dog ikke bruges diagnostisk, da der er et stort overlap med forholdene hos raske. Skizofreni menes at eksistere i alle kulturer, men med en noget varierende forekomst.

Ved at registrere indikatorer for evidensbaseret behandling af patienter med skizofreni kan man opnå en højere grad af kvalitet i den psykiatriske behandling og sikre, at en større del af patienterne opnår symptomlindring og et godt funktionsniveau.

### Inklusion og registrering af patienter med skizofreni

Den nationale skizofrenidatabase er en patientbaseret database, der opgør resultater på måneds- og årsbasis fra børn, unge og voksne i Danmark med en skizofrenidiagnose (F20.00 til F20.99). Der opgøres resultater for følgende patienter:

1-års incidente patienter: Patienter der i opgørelsesperioden har haft deres skizofrenidiagnose i ét år.

2-års incidente patienter: Patienter der i opgørelsesperioden har haft deres skizofrenidiagnose i to år.

Prævalente patienter: Patienter der i opgørelsesperioden har haft deres skizofrenidiagnose i mere end et år.

De specifikke krav til populationsdannelsen kan findes i databasens beregningsregler.

### Litteratursøgning

Der blev foretaget systematisk litteratursøgning i databaserne: PubMed, Embase-psychiatry, PsychInfo, Web of Science, Scopus samt Cochrane Library. Der blev ved seneste søgning søgt for de sidste 10 år (2009-2019) og udelukkende på dansk- og engelsksproget litteratur. Søgningen blev begrænset til systematiske reviews og metanalyser i første skridt og efterfølgende udvidet til randomiserede kliniske forsøg, samt kohorte studier. Der er desuden medtaget litteratur ved gennemgang af inkluderede studiers referencelister, og litteratur anbefalet af medlemmer af styregruppen.

## Evidensgradering

Den beskrevne litteratur er gennemgået kritisk og klassificeret i henhold til tabel 1

Følgende principper for evidensgradering blev anvendt:

**Tabel 1**

Styrke	Evidens	
<b>A</b>	Ia	Metaanalyse eller systematisk review af randomiserede kliniske undersøgelser.
	Ib	Randomiseret klinisk studie
<b>B</b>	IIa	Ikke-randomiserede klinisk studie
	IIb	Kohorte undersøgelse
	IIb	Diagnostisk test (direkte diagnostisk test)
<b>C</b>	III	Case-control undersøgelse
		Tværsnitsundersøgelse
		Diagnostisk test (Indirekte nosografisk metode)
<b>D</b>	IV	Narrativt review
		Større eller mindre serier
		Ledende artikel
		Ekspertvurdering
		Kasuistik

Inger Bak Andersen, Peter Matzen. Evidensbaseret medicin. 2. udgave 2007.

De angivne standarder er baseret på indikatorgruppens faglige vurdering, idet der for de valgte indikatorer ikke nødvendigvis foreligger undersøgelser, der klart angiver sådanne for sammenlignelige populationer.

## Indikatorer og standarder for Den Nationale Skizofrenidatabase

Indikatorområde	Indikator
<b>Udredning</b>	1a: Andelen af incidente patienter, som udredes for psykopatologi og interviewes med di instrument (SCAN, PSE eller KIDDI-SADS for børn/unge)
	1b: Andelen af incidente patienter under 35 år der, inden for 2 år fra diagnosedato får for testning ved psykolog
	1c: Andelen af incidente patienter under 35 år der, inden for 2 år fra diagnosedato får for socialkognitiv testning ved psykolog
	1d: Andelen af incidente patienter, som udredes for sociale støttebehov
<b>Familieintervention</b>	2: Andelen af incidente patienter, hvor pårørende, indenfor 2 år fra diagnosedato, deltager familieintervention
<b>Psykoedukation</b>	3: Andelen af incidente patienter der, indenfor 2 år fra diagnosedato, modtager psykoedu manualiserede forløb
<b>Medicinsk behandling</b>	4a: Andelen af patienter, som er i medicinsk antipsykotisk behandling
	4b: Andelen af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling, som får mere end ét antips
	4c: Andelen af patienter, som får benzodiazepiner inklusiv benzodiazepinlignende midler zopiclon, zaleplon)*
<b>Bivirkninger</b>	5a: Andelen af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling, som har neurologiske bivir
	5b: Andelen af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling, som har søvn- og sedation
	5c: Andelen af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling, som har seksuelle bivirknin
	6a: Andelen af patienter med forhøjet langtidsblodsukker, som er i antidiabetisk behandli



<b>Behandling af kardiovaskulære risikofaktorer</b>	6b: Andelen af patienter med hjertekarsygdom eller diabetes og forhøjet LDL-kolesterol, som behandles med lipidsænkende lægemiddel
<b>Selv mord/selv mordsforsøg</b>	7: Andelen af patienter, som begår selvmord eller sandsynligt selvmordsforsøg indenfor 30 dage efter udskrivelse/ambulant kontakt
<b>Kompositte proceskvalitetsindikatorer</b>	8: Vedr. udredning: Andelen af det samlede antal procedurer for indikator 1 (inkl. alle underindikatorer), der er gennemført 9: Vedr. bivirkninger: Andelen af det samlede antal procedurer for indikator 5 (inkl. alle underindikatorer), der er gennemført 10: Vedr. alle indikatorer, der opgør incidente patienter: Andelen af det samlede antal procedurer for indikator 1-3 (inkl. alle underindikatorer), der er gennemført
<b>PRO-indikatorer (opgøres kun i Region Nordjylland)</b>	11: Andelen af patienter, der opnår en forbedring i trivsel 12: Andelen af patienter, der opnår en forbedring af fysisk helbred 13: Andelen af patienter, der opnår en forbedring af psykisk helbred 14: Andelen af patienter, der opnår en forbedring i forhold til at arbejde/uddanne sig 15: Andelen af patienter, der opnår en forbedring i forhold til at kunne holde sit hjem 16: Andelen af patienter, der opnår en forbedring i forhold til at gøre noget sammen med andre 17: Andelen af patienter, der opnår en forbedring i forhold til at foretage sig noget alene 18: Andelen af patienter, der opnår en forbedring i forhold til at indgå eller opretholde nære relationer

### Indikatorområde 1. Udredning

*Andelen af patienter med skizofreni, der udredes for: psykopatologi, kognitiv funktion, socialkognitiv funktion samt sociale støttebehov.*

Udredning er inddelt i følgende delemler:

#### 1a: Psykopatologi

En grundig psykopatologisk udredning af incidente personer med skizofreni (dvs. patienter med nyopstået skizofreni) er nødvendig for at kunne stille en valid diagnose. En korrekt psykopatologisk vurdering ændrer i sig selv ikke forløbet, men er en forudsætning for alle behandlingstiltag og dermed muligheden for at bedre prognosen. Udredningen skal foregå ved eller under supervision af en speciallæge i psykiatri eller specialpsykolog.

Ifølge ICD-10 kriterierne [11] stilles diagnosen på baggrund af bedømmelse af psykopatologien og udelukkelse af anden organisk ætiologi. Formålet med psykopatologisk udredning er:

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

Der eksisterer flere diagnostiske instrumenter. Til de mest velundersøgte hører: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) [12] og DSM-5 SCID (Structured Clinical Interview for DSM disorders, dvs. sidstnævnte ikke relevant i dansk klinisk praksis, hvor diagnosen stilles ud fra ICD-10)) [13].

Present State Examination (PSE) er det semistrukturerede interview, der indgår i SCAN. For SCAN er der påvist god overensstemmelse imellem forskellige bedømmere og ved test-retest for de diagnostiske hovedgrupper [14]. Studierne er hovedsagelig udført i Europa og må antages at gælde for Danmark, som det også er bekræftet i et mindre dansk studie [12, 15].

#### Samlet konsensus og anbefaling og samlet evidensgradering:

Debuterende patienter bør gennemgå et diagnostisk interview med SCAN eller PSE for at sikre korrekt diagnose (evidensstyrke B).

*1a: Standarden er, at mindst 90 % af incidente patienter med skizofreni udredes for psykopatologi og interviewes med diagnostisk instrument (SCAN, PSE eller Kiddie-SADS-PL for børn/unge).*

#### 1b: Kognitiv funktion

Ved skizofreni ses globale kognitive forstyrrelser, men der er betydelig individuel heterogenitet i omfanget og sværhedsgraden mellem domænerne [16, 17] og således ingen fast diagnosespecifik profil. Mellem 75-80 % af patienterne har betydelige kognitive forstyrrelser inden for flere domæner, mens ca. 90 % har forstyrrelser inden for mindst ét domæne [18–20]. De fleste patienters præmorbid kognitive funktionsniveau er reduceret i forhold til raske [21–23], idet de kognitive vanskeligheder er tilstede før sygdomsdebut. De kognitive forstyrrelser er overvejende stabile i årene efter sygdomsdebut, men reduceres muligvis gennem sygdomsforløbet hos nogle patienter [24].

Negative symptomer er svagt-moderat relateret til de kognitive forstyrrelser [25, 26], mens positive symptomer har ringe relation til de kognitive forstyrrelser [27]. De kognitive forstyrrelser fremstår således overvejende uafhængige af øvrige psykopatologiske symptomer og udgør en selvstændig symptomdimension. Effekten af antipsykotisk medicin, psykosocial behandling og kognitiv remediering er lille-moderat [28–32].

Tidligere fund viser, at kognitive forstyrrelser er en stærkere prædikator for funktionel prognose end andre symptomer og er relateret til behandlingscompliance [33]. Dette genfindes i en metaanalyse fra 2011, som ligeledes finder klar sammenhæng mellem funktionsniveau og neurokognitive samt socialkognitive domæner [34] (se yderligere herom under indikator 1c).

Anbefalinger til indholdet af den kognitive testning findes på RKKPs hjemmeside: [https://www.rkkp.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/skizofreni/140317-kognitiv\\_testning\\_2104162.pdf](https://www.rkkp.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/skizofreni/140317-kognitiv_testning_2104162.pdf)

**Samlet konsensus og anbefaling og samlet evidensgradering:**

Debuterende patienter bør testes kognitivt for at afdække omfang og karakter af støttebehov (evidensstyrke A).

*1b: Standarden er, at mindst 90% af incidente patienter under 35 år får foretaget kognitiv testning ved psykolog inden for 2 år fra diagnosedatoen.*

**1c: Socialkognition**

Udover kognitive forstyrrelser ses der hos patienter med skizofreni vanskeligheder med socialkognition. Nyere forskning har vist, at socialkognition, særligt theory of mind og social perception, har endnu større indvirkning på det sociale funktionsniveau end kognitive forstyrrelser, [34–36].

I en metaanalyse fra 2020, der udelukkende inkluderer kontrollerede studier, findes der en høj effekt på den sociale funktion ( $d=0.82$ ) af bredspektret social kognitiv træning (SCT), hvor træningen er målrettet de anbefalede socialkognitive domæner. Den bredspektrede socialkognitive træning har effekt på social perception ( $d= 1.38$ ), emotionsforståelse ( $d= 0.46$ ) samt theory of mind ( $d= 0.42$ ), men med mindre overordnet effekt hvis træningen er specialiseret og målrettet enkelte udvalgte socialkognitive domæner[37]. Man finder ikke yderligere effekt ved at kombinere SCT med kognitiv remediering. Man ser en bedre effekt på den sociale funktion, når SCT behandlingen gives i gruppe. Man finder i studiet ikke frem til den optimale længde af behandlingen, men man finder fortsat effekt efter længste opfølgning (gennemsnitligt 7,8 mdr.), men dog lavere end ved afslutningen af behandlingen [37].

Anbefalinger til indholdet af den kognitive testning findes på RKKPs hjemmeside: <https://www.rkkp.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/skizofreni/opfyldelse-af-indikator-1c.pdf>

**Samlet konsensus og anbefaling og samlet evidensgradering:**

Debuterende patienter bør testes socialkognitivt med henblik på tilrettelæggelsen af den mest optimale behandling (evidensstyrke A)

*1c: Standarden er, at mindst 90% af incidente patienter under 35 år får foretaget socialkognitiv testning ved psykolog inden for 2 år fra diagnosedatoen.*

**1d: Sociale støttebehov**

Skizofreni er en sygdom, som for en del patienter betyder, at de i en kortere eller længere periode har behov for sociale støtteforanstaltninger. Dette kan blandt andet foregå ved samtale med en socialrådgiver eller sagsbehandler. Der kan være tale om både akutte og mere langsigtede støtteforanstaltninger som fx hjælp til ændrede boligforhold, økonomisk hjælp til indkøb af medicin, uddannelsesmæssig vejledning, revalidering og ansøgning om førtidspension. Af disse grunde skønnes det af afgørende betydning, at patienternes sociale støttebehov vurderes af en socialrådgiver/sagsbehandler (Evidensstyrke D). Der er ikke fundet relevant litteratur til dette område, hvorfor anbefalingen er baseret på Styregruppens vurdering. Der er ved opdatering af rapporten i maj 2020 foretaget fornyet litteratursøgning, der dog ikke har tilføjet yderligere til evidensen.

**Samlet konsensus og anbefaling og samlet evidensgradering:**

Det anbefales at patienter med skizofreni løbende er i kontakt med socialrådgiver eller sagsbehandler for at sikre, at patienten opnår den nødvendige sociale støtte (evidensstyrke D)

*1c: Standarden er, at mindst 90% af incidente patienter udredes for sociale støttebehov.*

**Indikatorområde 2. Familieintervention**

*Andelen af incidente patienter, hvor pårørende, inden for 2 år fra diagnosedato, deltager i familieintervention.*

Man kan definere familieintervention som etablering af kontakt mellem behandlingssystemet og mindst én af patientens nærmeste pårørende. Kontakten skal være personlig og omfatte oplysning, undervisning, vejledning og bearbejdning igennem samtaler med familien alene eller i grupper, hvor flere familier deltager.

Den Nationale Kliniske Retningslinje (NKR) for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb (2015) angiver en stærk anbefaling for familieintervention. Baggrunden for denne anbefaling er en metaanalyse foretaget ud fra et tidligere Cochrane review [38] og en supplerende litteratursøgning med yderligere 12 studier. Datasættet finder en signifikant effekt på tilbagefaldsrisikoen (RR 0,55), ligesom der findes signifikant færre antal indlæggelsesdage, signifikant højere pårørendetilfredshed, livskvalitet og socialfunktion. Man fandt ikke en signifikant forbedring af familiebelastningen eller forekomsten af kriminalitet [39]. Et senere systematisk review fra 2017, byggende på samme Cochrane review, men hvor man valgte at fjerne alle studier af kinesisk oprindelse og lave en opdateret søgning, fandt man ligeledes evidens for reduceret tilbagefaldsrisiko, men ingen effekt på socialfunktion og resultaterne for livskvalitet var inkonklusive [40]. Varigheden af interventionen kan variere og havde i ovennævnte analyse en varighed på mellem 6 uger og 3 år, men man fandt den stærkeste evidens for en varighed af interventionen på 7-12 måneder [40].

Et Cochrane review fra 2014 undersøgte effekten af 'Brief Family Intervention', der består af maksimalt 5 sessioner, men antallet af inkluderede studier var så begrænset af resultaterne var inkonklusive [41].

Det bør bemærkes, at hverken OPUS (Opsøgende psykoseteam for første-gangpsykotiske patienter) studiet fra Danmark eller LEO (Lamberth Early Onset Team) studiet fra England er inkluderet i de ovenfor nævnte meta-analyser. Begge studier er randomiserede og tester en pragmatisk intervention, hvor familieinddragelse er et af de primære behandlingselementer. Begge studier viser ved follow-up efter henholdsvis to år for OPUS og 18 mdr. for LEO at den specialiserede interventionsmodel har en bedre effekt på fastholdelse i behandling, misbrug og symptomniveau [42, 43]. Nytilkomne data efter 10 års opfølgning (efter de initiale 2 års OPUS-behandling) viser tendens til lavere grad af behov for støtte i botilbud hos OPUS-patienterne[44], og det er bekræftet at 4-5 års opfølgingsdata efter implementering af OPUS som generelt tilbud fulgt ud lever op til resultaterne fra OPUS som klinisk trial[45].

#### **Samlet konsensus og anbefaling og samlet evidensgradering:**

For at forhindre tilbagefald og forbedre den medicinske compliance anbefales det at nærmeste pårørende tilbydes familieintervention af mindst fem sessioner (evidensstyrke A).

*2: Standarden er at mindst 90 % af pårørende til incidente patienter, inden for 2 år fra diagnosedato, deltager i familieintervention.*

### **Indikatorområde 3. Psykoedukation**

*Andelen af incidente patienter, der inden for 2 år fra diagnosedato, modtager psykoedukation i manualiserede forløb.*

Psykoedukation er defineret som en systematisk og struktureret information om sygdommen og dens behandling med henblik på en forbedring af patientens copingstrategier [46]. Psykoedukation kan opdeles i tilbud til patienten og tilbud, der inddrager familien (tilbud til familien er også dækket af indikatoren "Familieintervention").

Der foreligger god evidens for effekten af manualiseret psykoedukation, dvs. hvor der arbejdes ud fra en på forhånd fastlagt og gennemprøvet manual (evidensstyrke A) [47].

En metaanalyse fra 2011, der inkluderede 44 randomiserede kontrollerede studier (N=5142), med en gennemsnitlig varighed på 12 uger, konkluderer at psykoedukation har en signifikant effekt på medicincompliance, en signifikant reduceret tilbagefaldsrisiko i 12 måneder, samt en reduceret forekomst af genindlæggelser i op til 6 måneder. Studiet inkluderede både individuel psykoedukation og gruppebaseret, ligesom det varierede, om der var tale om manualiserede forløb. Der blev ikke fundet signifikant effekt på symptombilledet eller funktionsniveauet, idet data var heterogene [48]. En metaanalyse af korterevarende psykoedukation (under 10 sessioner) har ligeledes vist en tendens, tydende på reduktion af tilbagefaldsrisikoen og en forbedring af medicincompliance, men grundet lav kvalitet af studierne konkluderes det i analysen at resultaterne bør bekræftes af ny forskning [49].

Der er ligeledes lavet undersøgelser af effekten af psykoedukation ved hjælp af Informations og Kommunikations Teknologi, ICT. Et Cochrane review fra 2012 finder dog ikke effekt af dette, hverken sammenlignet med vanlig behandling eller sammenlignet med psykoedukation uden brug af ICT [50].

**Samlet konsensus og evidensgradering:**

Det anbefales, at patienter med skizofreni modtager psykoedukation i manualiserede forløb og at pårørende inddrages i videst muligt omfang (evidensstyrke A).

*3: Standarden er, at mindst 90 % af incidente patienter modtager manualiseret psykoedukation (individuel eller i gruppe) senest to år fra diagnosedato.*

**Indikatorområde 4. Medicinsk behandling**

*Andelen af patienter med skizofreni, som er i medicinsk antipsykotisk behandling, herunder antipsykotisk mono- vs. polyfarmaci samt supplerende behandling med benzodiazepiner.*

Medicinsk behandling er inddelt i følgende delelementer:

**Indikator 4a: Antipsykotika**

Medicinsk behandling er den vigtigste dokumenterede enkeltstående faktor i behandlingen af skizofreni (Evidensstyrke A). Antipsykotika modvirker især såkaldte positive symptomer (fx hallucinationer og vrangforestillinger) (Evidensstyrke A), men for visse antipsykotika er der også en virkning på negative symptomer (fx isolationstendens, indsynken i sig selv, emotionel afladning) (Evidensstyrke A)[51].

Antipsykotika inddeles i 1. generationsantipsykotika (First Generation Antipsychotics, FGA) og 2. generationsantipsykotika (Second Generation Antipsychotics, SGA). Man kan definere et 2. generationspræparat ved, at det i rekommanderede doser kun i ringe grad medfører ekstrapyramidale bivirkninger samt prolaktinstigning. Færre bivirkninger medfører en højere grad af compliance (Evidensstyrke B) [52, 53, 62, 63, 54–61]. Man har også en vis evidens for, at de kognitive funktioner bedres ved brug af 2. generationspræparater [64]. Meget eller det meste af denne effekt kan dog formentlig tilskrives indlæring [65].

Andelen af patienter, der er i medicinsk behandling, er af stor betydning for behandlingsresultatet, idet især erkendelse af egen sygdom øges med efterfølgende større compliance og dermed muligheden for at fastholde behandlingsplanen (Evidensstyrke B) [54]. Risikoen for et tilbagefald reduceres markant med antipsykotisk behandling [66–70] (Evidensstyrke A). Patienter med skizofreni i antipsykotisk behandling har signifikant lavere mortalitet end patienter med skizofreni, der ikke er i behandling med antipsykotika[71–73].

De tilgængelige antipsykotiske præparater er ligestillede, hvad angår den antipsykotiske effekt fraset clozapin, der som det eneste antipsykotikum har dokumenteret bedre effekt på de psykotiske symptomer. Imidlertid kan clozapin ikke anvendes som 1. valg grundet risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder agranulocytose. Behandlingsvalget afhænger derfor primært af præparaternes bivirkningsprofil. Der henvises til Medicinrådets nationale behandlingsvejledning for medicinsk behandling af psykotiske lidelser med hensyn til algoritme for valg af antipsykotisk lægemiddel til dels debuterende patienter og dels patienter, der tidligere har været i antipsykotisk behandling[74].

Siden årsrapporten 2014 er denne indikator blevet beregnet på baggrund af data fra receptdatabasen, idet behandling med antipsykotikum defineres som indløsning af mindst 2 recepter på et antipsykotisk lægemiddel inden for det seneste år.

**Samlet konsensus og anbefaling og samlet evidensgradering:**

Det anbefales, at patienter med skizofreni modtager antipsykotisk behandling såvel til akut symptomlindring som til tilbagefaldsforebyggende intervention (evidensstyrke A). Grundet usikkerhed vedrørende evidensen (fra RCTs) for længerevarende (årelang) behandling er der ikke fastsat en standard for indikatoren.

#### 4a. Andelen af patienter, som er i medicinsk antipsykotisk behandling (ingen standard)

##### Indikator 4b: Antipsykotisk mono- vs. polyfarmaci

*Andelen af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling, som får mere end ét antipsykotikum.*

Polyfarmaci med antipsykotika, dvs. samtidig behandling med mere end ét antipsykotisk præparat, er vidt udbredt i behandlingen af skizofreni såvel nationalt som internationalt. Prævalensstudier har påvist forekomster op til 50 % i USA og Europa [75–84], ligesom Sundhedsstyrelsens opgørelse for danske forhold fra 2006 [85] viste, at ca. 50 % af de ambulante patienter med skizofreni behandles med antipsykotisk polyfarmaci. Nyere tal fra nærværende database viser dog, at forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci er faldende, formentlig grundet det store fokus der har været på området siden 2006. Forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci var således 18% (landsgennemsnit) i år 2017.

Antipsykotisk polyfarmaci er vist at være stærkt associeret med øget total dosis af antipsykotisk medicin og dermed øgede bivirkninger [86–88] (evidensstyrke C). Yderligere er antipsykotisk polyfarmaci associeret med mere generelle ulemper i form af reduceret compliance [89, 90], risiko for interaktioner [90], medicineringsfejl [89], øgede omkostninger [77, 90, 91] og vanskeligheder ved at vurdere, hvilket af præparaterne der har forårsaget ændringer i symptomer eller bivirkninger [90] (evidensstyrke C-D).

Nationale og internationale guidelines for behandling med skizofreni anbefaler antipsykotisk monofarmaci, mens polyfarmaci kun bør bruges undtagelsesvist, nemlig hvor flere forsøg med monofarmaci inkl. clozapin ikke har haft tilstrækkelig effekt [92–98] (evidensstyrke A). Dette er begrundet i, at effekten af de forskellige antipsykotiske præparater er påvist i kliniske undersøgelser med monofarmaci, mens antallet af velgennemførte kliniske undersøgelser vedrørende polyfarmaci er langt mere begrænset. Flere systematiske reviews konkluderer samstemmende, at der overordnet ikke er evidens for en bedre effekt af antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med monofarmaci, idet litteraturen er domineret af ikke-kontrollerede studier af lav kvalitet [99–108]. Tidligere er der fundet en vis evidens for effekt af kombinationsbehandling med clozapin [99, 109–113]. Dette genfindes ikke i en oversigtsartikel fra 2017, der udelukkende inkluderer metaanalyser [114]. I dette datasæt, der udelukkende er baseret på kontrollerede data, findes ikke evidens for en særlig gunstig effekt af clozapin kombinationsbehandling sammenlignet med non-clozapin kombinationsbehandling. Der peges på en terapeutisk effekt af visse kombinationsbehandlinger, men grundet ringe kvalitet af evidensen kan der ikke drages konklusioner på dette grundlag (evidensstyrke A). Naturalistiske studiedesign tyder dog på, at kombinationsbehandling specifikt med clozapin og aripiprazol kan være en fordel i forhold til at forebygge genindlæggelse [115]. Dette gælder kun antipsykotisk to-stof terapi, da samtidig behandling med mere end to antipsykotiske præparater ikke har været undersøgt systematisk.

Ca. 30 % af patienter med skizofreni er behandlingsresistente over for de gængse antipsykotika i monoterapeutisk behandling. Ca. en tredjedel til halvdelen af disse vil opnå terapeutisk respons ved clozapin monoterapi, dvs. der refterer en gruppe clozapinresistente patienter (ca. 10-15 % af alle patienter), hvor behandlingsmulighederne er meget begrænsede og dårligt dokumenterede. Hos denne patientgruppe er det velindiceret at forsøge antipsykotisk polyfarmaci, men behandlingsmålene skal være veldefinerede inden behandlingens start. Hvis målene ikke opfyldes inden for en given periode, er det vigtigt at seponere kombinationsbehandlingen igen, så patienten ikke videreføres med et ineffektivt og uafprøvet behandlingsregime [116].

En forekomst af antipsykotisk polyfarmaci, der væsentligt overstiger 15-20 %, vil derfor indikere behandling, der ikke følger evidensbaserede nationale og internationale behandlingsvejledninger. Standarden er sat til 20% for at tage hensyn til de patienter, der ikke ønsker at gennemføre et behandlingsforsøg med clozapin.

Antipsykotika bør som hovedregel ikke ordineres som pn-medicin. Den forebyggende effekt mod psykotisk recidiv opnås kun ved indtagelse af medicinen kontinuerligt [117], hvorfor en pn-ordination ikke har nogen plads. Siden årsrapporten 2014 er opgørelsen af medicinindikatorerne sket via receptdatabasen, hvor antipsykotisk polyfarmaci defineres som en overlappende periode på mindst 60 dage, hvor patienten er i behandling med 2 eller flere

antipsykotiske lægemidler samtidig. I denne opgørelse skelnes ikke mellem, hvorvidt ordinationen er fast eller pn, men udelukkende ud fra indløste recepter. Den manuelle registrering må dog opretholdes for patienter, der modtager vederlagsfri behandling, da denne ikke registreres i receptdatabasen. Ved den manuelle registrering skal kun faste ordinationer af antipsykotika medregnes i opgørelsen. Dette er begrundet i, at en regelmæssig indtagelse af et antipsykotisk lægemiddel som regel vil medføre en fast ordination frem for en pn-ordination, ligesom det ikke er hensigten at inkludere et supplerende antipsykotisk lægemiddel, der kun sjældent indtages, i polyfarmaci-opgørelsen. Korterevarende perioder (<60 dage) med antipsykotisk polyfarmaci registreres ikke i registeropgørelsen, da det kan være led i en overkrydsning mellem to antipsykotika, hvor man anbefaler krydstitrering og dermed kortvarigt polyfarmaci.

**Samlet konsensus, anbefaling og evidensgradering:**

Det anbefales, at patienter med skizofreni fortrinsvis behandles med antipsykotisk monofarmaci (evidensstyrke A).

*4b. Standarden er, at højst 20 % af patienterne behandles med mere end ét antipsykotikum over en længere periode.*

**Indikator 4c: Benzodiazepiner**

*Andelen af patienter, som får benzodiazepiner inklusiv benzodiazepinlignende midler (zolpidem, zopiclon, zaleplon).*

Kombinationsbehandling med antipsykotika og benzodiazepiner er hyppigt anvendt i behandlingen af skizofreni. Således viste Sundhedsstyrelsens opgørelse fra 2006, at 45 % af de ambulante patienter med skizofreni var i behandling med benzodiazepiner og 21 % i behandling med det specifikke benzodiazepin clonazepam [85]. Tal fra nærværende database viser dog, at forbruget af benzodiazepiner er faldende, formentlig grundet det store fokus der har været på området siden 2006. Forekomsten af benzodiazepinbehandling var således 27% (landsgennemsnit) i 2011, og regionale opgørelser viser, at det i 2020 stadig mange steder lå over 20%.

I metanalyse fra 2005 er der fundet evidens for en terapeutisk effekt af tillæg af benzodiazepiner i den akutte behandling af psykotiske tilstande [118]. Effekten af længerevarende behandling med benzodiazepiner er undersøgt i et studie fra 2007, og der er ikke fundet nogen terapeutisk effekt af dette hos patienter med skizofreni [119]. Dette er genfundet i en metaanalyse fra 2013, der udelukkende inkluderer kontrollerede data (Evidensstyrke A) [120]. I to registerbaserede studier, et dansk studie fra 2010 og et finsk fra 2012, findes der øget mortalitet ved kombinationsbehandling med benzodiazepiner, hvilket ligeledes er rapporteret i flere kasuistikker [121, 122]. Denne evidens genfindes i et svensk registerbaseret kohortestudie fra 2019 (N=21492) [115]. I dette studie findes dosis-respons afhængig øget mortalitet på op til fire gange, sammenlignet med patienter uden behandling med benzodiazepiner (evidensstyrke C-D) [115, 123–125].

Vedvarende ordination af benzodiazepiner hos ellers stabile patienter er således ikke i tråd med den foreliggende evidens. Udtrapning af en kronisk benzodiazepinbehandling kan være forbundet med seponeringssymptomer og anbefales at foregå over en længere tidsperiode [126].

Siden årsrapporten 2014 er benzodiazepin-forbruget opgjort på basis af indløste recepter, hvor behandling med benzodiazepiner defineres som  $\geq 2$  indløste recepter på benzodiazepin (inkl. benzodiazepin-lignende stoffer og clonazepam) inden for det seneste år efter sidste kontakt. Indikatoren har været pauseret grundet manglende adgang til data.

**Samlet konsensus, anbefaling og evidensgradering:**

Supplerende behandling med benzodiazepiner kan have en vis effekt i den akutte behandling, men kan ikke anbefales som længerevarende behandling hos patienter med skizofreni (evidensstyrke A).

Der findes ikke videnskabelig evidens for et acceptabelt niveau af benzodiazepin-behandling, hvorfor standarden er udtryk for faglig konsensus i styregruppen (evidensstyrke D).

*4c. Standarden er at højst 20% af patienterne behandles med benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende stoffer.*

## Indikatorområde 5. Bivirkninger

*Andelen af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling, som har neurologiske bivirkninger, søvn- og sedationsbivirkninger eller seksuelle bivirkninger.*

Bivirkninger forekommer ved alle antipsykotika, men bivirkningsprofilen og sværhedsgraden varierer betydeligt mellem de forskellige præparater. Med fremkomsten af 2. generations-antipsykotika er forekomsten af ekstrapyramidale bivirkninger reduceret væsentligt [61, 127, 128]. Ekstrapyramidale bivirkninger er meget generende for patienterne og kan i sjældne tilfælde være irreversible. Antipsykotika inkl. 2. generationspræparaterne har dog andre væsentlige bivirkninger såsom seksuelle og metaboliske bivirkninger, især vægtøgning [51, 129–133]. Sidstnævnte har ofte et sådant omfang, at det foruden kosmetiske gener i form af adipositas også medfører sundhedsmæssige risici, herunder øget risiko for hjerte-karsygdomme og diabetes mellitus.

Antipsykotika medfører hyppigt bivirkninger. Der kan være tale om akut opstående bivirkninger (fx akut dystoni) eller bivirkninger, som optræder efter ugers til års behandling (fx vægtøgning og tardive dyskinesier) [134–138]. De bivirkninger der opstår efter længere tids behandling, kan være vanskelige at få belyst i tidsafgrænsede kontrollerede studier. I en metaanalyse fra 2015 argumenteres der således for udelukkende at inkludere observationelle studier, for derved også at afdække de bivirkninger der optræder senere. I analysen findes, at over halvdelen af patienter der behandles med antipsykotika oplever bivirkninger i form af seksuel dysfunktion og vægtøgning [139]. Baggrunden for at monitorere bivirkninger er, at lægen i samarbejde med patienten har mulighed for at justere behandlingen og hermed reducere frekvensen af bivirkninger både kvantitativt og kvalitativt (Evidensstyrke D). Justering kan fx ske ved dosisregulering, præparatskift samt behandling med medicin mod bivirkninger, sidstnævnte bør som hovedregel begrænses. Endvidere kan der tilbydes vejledning om hensigtsmæssige kost- og motionsvaner.

Forekomsten af bivirkninger er opgjort i en metaanalyse, der udelukkende inkluderer kontrollerede data fra 402 studier fra 1955 til 2019 (N=53463), af patienter med skizofreni med akut exacerbation. Sammenlignet med placebo blev der fundet signifikant øget forekomst af bevægeforstyrrelser, målt på brugen af antiparkinsons medicin, opgjort som risiko ratio for hvert præparat (RR mellem 1,61 og 6,14). Ligeledes fandt man signifikant øget forekomst af sedation (RR mellem 1,33 og 10,20). Studiet rapporterer ikke forekomsten af seksuelle bivirkninger [51].

Mange undersøgelser af flere hundrede patienter peger på, at forekomsten af bivirkninger er af stor betydning for compliance (Evidensstyrke B). Således blev bivirkninger i en metaanalyse fra 2017 med både kvantitative og kvalitative studier, angivet som årsag til ophør af medicin i 10,6% til 80% af tilfældene [140]. De fleste undersøgelser viser dog, at compliance er et meget komplekst begreb, som afhænger af mange andre faktorer herunder tilbuddet af psykosociale behandlingsmetoder, fx psykoedukation samt af etablering af en tryk og tillidsskabende relation mellem patient og behandler.

Der skal også peges på, at antipsykotisk behandling er en meget væsentlig faktor for at forhindre recidiv og dermed genindlæggelse [53, 54, 66, 129, 141–143, 55, 56, 58–63].

Bivirkninger kan registreres vha. bivirkningsskalaer, fx UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) bivirkningsskala. I det nationale indikatorprojekt undersøges i hvor høj grad væsentlige bivirkninger som neurologiske bivirkninger, sedation og seksuelle bivirkninger er til stede. Metaboliske bivirkninger henregnes under kardiovaskulære risikofaktorer og monitoreres under dette indikatorsæt.

### **Samlet konsensus og anbefaling og samlet evidensgradering:**

Patienter med skizofreni, der får antipsykotisk medicin, bør undersøges for bivirkninger for at lægen har mulighed for at justere medicin og give rette råd og vejledning (evidensstyrke D).

*Indikator 5a: Standarden er, at højst 15 % af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling har neurologiske bivirkninger.*

*Indikator 5b: Standarden er, at højst 15 % af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling har søvn- og sedationsbivirkninger.*



*Indikator 5c: Standarden er, at højst 15 % af patienter i medicinsk antipsykotisk behandling har seksuelle bivirkninger*

## **Indikatorområde 6. Behandling af kardiovaskulære risikofaktorer**

*Andelen af patienter med forhøjet langtidsblodsukker der er i antidiabetisk behandling.*

*Andelen af patienter med hjertekarsygdom/diabetes og forhøjet LDL kolesterol, som er sat i behandling med lipidsænkende lægemiddel.*

Patienter med skizofreni har i sammenligning med normalbefolkningen et væsentligt dårligere fysisk helbred og en stærkt reduceret forventet livslængde [144, 145]. Denne øgede mortalitet skyldes ikke alene øget suicidalitet, men i langt højere grad fysisk sygdom, især kardiovaskulær sygdom (CVD) [144–146]. Baggrunden for denne øgede risiko for CVD er multifaktoriel og inkluderer både genetiske faktorer, livsstilsfaktorer, bivirkninger ved medicinering [147] såvel som specifik sygdom. Blandt sygdommene kan nævnes fedme, diabetes mellitus, dyslipidæmi og hypertension. Alle sygdomme, der er hyppige hos patienter med skizofreni [146]. Behandling med antipsykotika er associeret med udvikling af dysmetabolisme, som især er udtalt for olanzapin, quetiapin og clozapin [148].

Metaanalyser har vist at, patienter med type 2 diabetes der er i glykæmisk kontrol, har signifikant lavere risiko for udvikling af CVD, ligesom patienter der allerede har udviklet CVD kan opnå nedsat morbiditet og mortalitet ved antidiabetisk behandling [149].

Metaanalyser har vist, at den kardiovaskulære risiko kan nedsættes ved behandling med lipidsænkende medicin. Der er evidens for, at patienter med den højeste samlede risiko skal have sænket lipidniveauet mest, og der er således fundet gevinst ved at behandle ned til under de anbefalede værdier [150]. Effekten af statiner på lipidniveauet er veldokumenteret, og udgør primære behandling ved forhøjede lipidniveauer [150].

### **Samlet konsensus og anbefalinger:**

Patienter med skizofreni har øget forekomst af somatisk sygdom så som diabetes og dyslipidæmi og deraf øget risiko for kardiovaskulær sygdom. Behandling af forhøjet HbA1c og LDL-kolesterol reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom (evidensstyrke A).

Patienter med skizofreni bør med henblik på forebyggelse og minimering af komorbiditet og mortalitet undersøges for faktorer associeret med risikoen for udvikling af kardiovaskulær sygdom og sættes i relevant behandling (evidensstyrke A).

*Indikator 6a: Standarden er, at mindst 90% af patienter med forhøjet langtidsblodsukker er i antidiabetisk behandling.*

*Indikator 6b: Standarden er at mindst 90% af patienter med hjertekarsygdom/diabetes og forhøjet LDL kolesterol er i behandling med lipidsænkende lægemiddel.*

## **Indikatorområde 7. Selvmord/selvmodsforsøg**

*Andelen af patienter, som begår selvmord eller sandsynligt selvmodsforsøg indenfor 30 dage efter udskrivelse/ambulant kontakt.*

Opfølgingsstudier af patienter, der behandles for skizofreni for første gang viser, at fem til seks procent dør ved selvmord [151–153] (Evidensstyrke B). Denne risiko er størst umiddelbart efter udskrivelse [154] og i begyndelsen af sygdomsforløbet [151–153]. Disse fund genfindes i en metaanalyse fra 2014, der inkluderer case-kontrol studier og kohortestudier, hvor man finder selvmodsriskoen associeret med affektive symptomer, tidligere suicidalforsøg, antallet af indlæggelser, ung alder, i starten af sygdomsperioden, høj alder ved diagnosticering, mandligt køn, misbrug og tiden lige efter udskrivelse [155].

Skizofrenidatabasen har i en årrække monitoreret på andel af patienter, der blev vurderet i forhold til selvmordsrisiko forud for udskrivelsen. Denne procedure monitoreres dog regionalt i andet regi, og der foregår løbende regionale indsatser for at øge personalets kompetencer i forhold til at udføre selvmordsrisikovurderingen. Styregruppen har derfor ønsket at videreudvikle indikatoren til en egentlig resultatindikator for at flytte fokus et skridt videre og evaluere, om den ønskede effekt med den veletablerede selvmordsrisikovurdering forud for udskrivelse reelt opnås.

#### **Samlet konsensus og anbefaling:**

Indikator 7: Patienter med skizofreni bør monitoreres for risikoen for at begå selvmord, og resultatet af den samlede indsats opgøres som andelen af patienter, som begår selvmord eller sandsynligt selvmordsforsøg inden for 30 dage efter udskrivelse/ambulant kontakt.

Indikatoren har ingen standard.

### **Kompositte proceskvalitetsindikatorer**

Skizofreni er en kompleks og heterogen sygdom og evaluering af kvaliteten af behandlingsindsatsen kan derfor ikke begrænses til få indikatorer. For at kompensere for risikoen for tab af overblik ved et større antal indikatorer, har styregruppen valgt at indføre supplerende kompositte indikatorer. Overordnet set kan en komposit indikator for kvalitet defineres som en samlet indikator baseret på en kombination af to eller flere indikatorer [156]. Formålet er som anført at skabe overblik ved at summere forskellige aspekter/ dimensioner af den ydede kvalitet og facilitere sammenligninger. En komposit indikator samler således resultatet af flere indikatorer, der naturligt kan grupperes sammen. Styregruppen har i Den Nationale Skizofrenidatabase udarbejdet kompositte indikatorer, som samler indikatorerne for henholdsvis udredning og bivirkninger samt procedurer for incidente patienter. Der er tale om såkaldte "opfyldte proceskvalitet"-indikatorer, som udtrykker, hvor stor en andel af de interventioner, der er givet, i forhold til hvad der burde være givet. Den kompositte indikator vil således opgøre, hvorvidt alle underliggende indikatorer opfylder standarden. Hvis det ikke er tilfældet, kan der dykkes ned i hver enkelt indikator i den kompositte indikator for at afdække, hvor behandlingen ikke lever op til standarden. De kompositte indikatorer skal dermed ses som et supplement til de enkeltstående indikatorer.

#### **Indikatorområde 9. Komposit udredningsindikator**

*Andelen af det samlede antal procedurer for indikator 1 (inkl. alle underindikatorer), der blev udført*

#### **Indikatorområde 10. Komposit bivirkningsindikator**

*Andelen af det samlede antal procedurer for indikator 5 (inkl. alle underindikatorer), der blev udført*

#### **Indikatorområde 11. Komposit indikator vedrørende incidente patienter**

*Andelen af det samlede antal procedurer for indikator 1-3, 6, 7 (inkl. alle underindikatorer), der blev udført*

### **PRO-indikatorer (opgøres kun i Region Nordjylland)**

Patient Reported Outcomes (PRO) er oplysninger om patientens helbredstilstand – herunder fysiske og mentale helbred, symptomer, helbredsrelateret livskvalitet og funktionsniveau. PRO-data er rapporteret direkte af patienten uden indblanding eller fortolkning af andre. Patient rapporterede outcome measures (PROM) er de redskaber, der bruges til at indhente PRO-data. PRO er et område, som styregruppen og Sundheds- og psykiatridirektørkredsen har besluttet at implementere.

I et nyligt deskriptivt review er der fundet god overensstemmelse mellem PRO og kliniker rapporterede outcomes [157]. Det forventes at brug af PRO vil øge den oplevede patientinvolvering i behandlingen.

Med det mål at tilvejebringe et tilstrækkeligt beslutningsgrundlag mhp. valg af PROMs samt planlægning af den praktiske organisering blev PRO-Psykiatri iværksat i sommeren 2016 som et nationalt udviklings- og forskningsinitiativ med forankring i Psykiatrien i Region Nordjylland.

Arbejdet med PRO-Psykiatri har mellem 2016 og 2020 været forankret i en tværfaglig, tværregional og tværsektoriel styregruppe (ST) inkl. patientrepræsentanter og repræsentanter fra de kliniske databasers styregrupper samt diverse eksperter. Dertil havde PRO-Psykiatri et tværnationalt patient peer board (PPB), som repræsenterede de psykiatriske patienter. Ved denne proces mellem ST og PPB er der valgt 19 temaspecificerede PRO-udsagn. Udviklingen er dokumenteret i en videnskabelig artikel [158].

De 19 udsagn dækker følgende temaer:

- 7 udsagn om trivsel - 5 udsagn fra WHO-5 og 2 udsagn designet med inspiration fra ICHOM og PHQ9
- 5 udsagn om mistrivsel - designet med inspiration fra WHODAS og PHQ9
- 5 udsagn om manglende evne til at udføre aktiviteter (social funktion) - designet med inspiration fra Work and Social Adjustment Scale (WSAS)
- 2 udsagn om fysisk og psykisk helbred - designet med inspiration fra SF-36

Alle PRO-udsagn i PRO-Psykiatri er generiske. De fokuserer ikke på symptomer og symptombyrde, men måler på generel trivsel, mistrivsel, social funktion samt mentalt og fysisk helbred. De supplerer således den traditionelle psykiatriske tilgang med fokus på symptomer, og om disse svinder over tid, med en patientcentreret tilgang, så behandlingsindsatsen kan rettes mod hele patientens livssituation.

17 udsagn er formuleret i tråd med WHO-5 Trivselsindeks og har samme svarkategorier. 2 udsagn er designet med inspiration fra SF-36 og har derved 6 svarkategorier.

Af de i alt 19 udsagn benyttes de 12 til indikatormonitorering af den patientoplevede kvalitet. De 12 anvendte PRO-udsagn fordeler sig som totalscoren fra WHO-5 Trivselsindeks, de fem udsagn designet med inspiration fra WSAS om social funktion og de to udsagn designet med inspiration fra SF-36 udsagn. Alle PRO-baserede indikatorer er resultatindikatorer. Der anvendes ikke standarder for de PRO-baserede indikatorer, men forbedringsretningen er opad.

Det er hensigten, at patienterne besvarer udsagnene inden hvert ambulante besøg samt ved indlæggelse og udskrivelse. PRO-psykiatri er først og fremmest tænkt som et dialogredskab mellem patient og behandler, så det sikres, at behandlingstiltagene er rettet mod resultater, der opleves som relevante af patienterne. Resultaterne følges ved konsekutive besøg af patient og behandler og har således direkte værdi i patientrelationen. Indikatoropfølgelsen repræsenterer data på aggregeret niveau som led i regionalt og nationalt kvalitetsarbejde.

Nedenfor er PRO-indikatorerne listede:

### **Indikatorområde 12. Trivsel**

*Andelen af patienter, der opnår en forbedring i trivsel*

### **Indikatorområde 13. Fysisk helbred**

*Andelen af patienter, der opnår en forbedring af fysisk helbred*

### **Indikatorområde 14. Psykisk helbred**

*Andelen af patienter, der opnår en forbedring af psykisk helbred*

**Indikatorområde 15. Arbejde/uddannelse**

*Andelen af patienter der opnår en forbedring i forhold til at arbejde/uddanne sig*

**Indikatorområde 16. Holde sit hjem**

*Andelen af patienter der opnår en forbedring i forhold til at kunne holde sit hjem*

**Indikatorområde 17. Gøre noget med andre**

*Andelen af patienter der opnår en forbedring i forhold til at gøre noget sammen med andre*

**Indikatorområde 18. Foretage sig noget alene**

*Andelen af patienter der opnår en forbedring i forhold til at foretage sig noget alene*

**Indikatorområde 19. Nære relationer**

*Andelen af patienter der opnår en forbedring i forhold til at indgå eller opretholde nære relationer*

## Referencer

1. R., R., E.J., B., W.W., E., C., P., J.E., S.: The natural course of schizophrenia: A review of first-admission studies. *Schizophrenia Bulletin*. (1992)
2. Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Wateraux, C., Oepen, G.: One hundred years of schizophrenia: A meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry*. (1994).  
<https://doi.org/10.1176/ajp.151.10.1409>
3. Bromet, E.J., Fennig, S.: *Epidemiology and natural history of schizophrenia*, (1999)
4. E.J., B., B., N., L.J., F., G.A., C., M., T.-K.: Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. (2005). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi030> LK - <http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=05867614&id=doi:10.1093%2Fschbul%2Fsb030&atitle=Long-term+diagnostic+stability+and+outcome+in+recent+first-episode+cohort+studies+of+schizophrenia&title=Schizophr.+Bull.&title=Schizophrenia+Bulletin&volume=31&issue=3&spage=639&epage=649&aulast=Bromet&aufirst=Evelyn+J.&auinit=E.J.&aufull=Bromet+E.J.&coden=S CZBB&isbn=&pages=639-649&date=2005&auinit1=E&auinitm=J>
5. Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., Dube, K.C., Ganey, K., Giel, R., An Der Heiden, W., Holmberg, S.K., Janca, A., Lee, P.W.H., León, C.A., Malhotra, S., Marsella, A.J., Nakane, Y., Sartorius, N., Shen, Y., Skoda, C., Thara, R., Tsirkin, S.J., Varma, V.K., Walsh, D., Wiersma, D.: Recovery from psychotic illness: A 15- and 25-year international follow-up study. *British Journal of Psychiatry*. (2001).  
<https://doi.org/10.1192/bjp.178.6.506>
6. R., W.: *Recovery from Schizophrenia*. Brunner Routledge, New York (2004)
7. Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C.: Early intervention in psychosis: The critical-period hypothesis. In: *International Clinical Psychopharmacology* (1998)
8. Eaton, W.W., Thara, R., Federman, B., Melton, B., Liang, K. yee: Structure and Course of Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. (1995).  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950140045005>
9. Harrow, M., Grossman, L.S., Jobe, T.H., Herbener, E.S.: Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*. (2005).  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbi026>
10. Klærke, L.R., Baandrup, L., Fagerlund, B., Ebdrup, B.H., Pantelis, C., Glenthøj, B.Y., Nielsen, M.: Diagnostic stability and long-term symptomatic and functional outcomes in first-episode antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *European Psychiatry*. (2019). <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.07.001>
11. WHO ICD- 10 Mental and Behavioural Disorders. Classification and Diagnostic Criteria., (1994)
12. Wing, J.K., Babor, T., Brugha, T., Burke, J., Cooper, J.E., Giel, R., Jablenski, A., Regier, D., Sartorius, N.: Schedules for clinical assessment in neuropsychiatry, (1990)
13. Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., Gibbon, M., First, M.B.: The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID): I: History, Rationale, and Description. *Archives of General Psychiatry*. (1992).  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080032005>
14. Rijnders, C.A.T., Van Den Berg, J.F.M., Hodiament, P.P.G., Nienhuis, F.J., Furer, J.W., Mulder, J., Giel, R.: Psychometric properties of the schedules for clinical assessment in neuropsychiatry (SCAN-2.1). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. (2000). <https://doi.org/10.1007/s001270050249>
15. Mors, O., Vedel Sorenson, L.: Incidence and comorbidity of psychiatric disorders from a well-defined catchment area in Denmark. *European Psychiatry*. (1993). <https://doi.org/10.1017/s0924933800002911>
16. Blanchard, J.J., Neale, J.M.: The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? *American Journal of Psychiatry*. (1994). <https://doi.org/10.1176/ajp.151.1.40>
17. Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K.: Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. (1998). <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.426>
18. Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., Jeste, D. V.: Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. (2001).  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.1.24>
19. Palmer, B.W., Heaton, R.K., Kuck, J., Braff, D., Paulsen, J.S., Jackuelyn Harris, M., Zisook, S., Jeste, D. V.: Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*. (1997).  
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.3.437>
20. Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., Gur, R.C.: Neuropsychological Deficits in Neuroleptic Naive Patients with First-Episode Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. (1994).

- <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020048005>
21. David, A.S., Malmberg, A., Brandt, L., Allebeck, P., Lewis, G.: IQ and risk for schizophrenia: A population-based cohort study. *Psychological Medicine*. (1997). <https://doi.org/10.1017/S0033291797005680>
  22. Mortensen, E.L., Sørensen, H.J., Jensen, H.H., Reinisch, J.M., Mednick, S.A.: IQ and mental disorder in young men. *British Journal of Psychiatry*. (2005). <https://doi.org/10.1192/bjp.187.5.407>
  23. Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M.A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Knobler, H.Y., Lubin, G., Nahon, D., Harvey, P.D., Davidson, M.: Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: Premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. (2005). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.12.1297>
  24. Hoff, A.L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., DeLisi, L.E.: Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. In: *Schizophrenia Research* (2005)
  25. Buchanan, R.W., Strauss, M.E., Breier, A., Kirkpatrick, B., Carpenter, W.T.: Attentional impairments in deficit and nondescript forms of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. (1997). <https://doi.org/10.1176/ajp.154.3.363>
  26. Keefe, R.S.E., Bilder, R.M., Harvey, P.D., Davis, S.M., Palmer, B.W., Gold, J.M., Meltzer, H.Y., Green, M.F., Miller, D.D., Canive, J.M., Adler, L.W., Manschreck, T.C., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D.O., Walker, T.M., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A.: Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*. (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301072>
  27. Johnson-Selfridge, M., Zalewski, C.: Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings. *Schizophrenia Bulletin*. (2001). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006876>
  28. Harvey, P.D., Keefe, R.S.E.: Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment, (2001)
  29. Krabbendam, L., Aleman, A.: Cognitive rehabilitation in schizophrenia: A quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology*. (2003). <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1326-5>
  30. Twamley, E.W., Jeste, D. V., Bellack, A.S.: A review of cognitive training in schizophrenia, (2003)
  31. Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y., Zald, D.H.: A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia, (2005)
  32. Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S.R., Czobor, P.: A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes, (2011)
  33. Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K.: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. In: *Schizophrenia Research* (2004)
  34. Fett, A.K.J., Viechtbauer, W., Dominguez, M. de G., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L.: The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 35, 573–588 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
  35. Oliver, L.D., Haltigan, J.D., Gold, J.M., Fousias, G., DeRosse, P., Buchanan, R.W., Malhotra, A.K., Voineskos, A.N.: Lower- And higher-level social cognitive factors across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: Relationship with neurocognition and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin*. (2019). <https://doi.org/10.1093/schbul/sby114>
  36. Halverson, T.F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.K., Penn, D.L.: Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors, (2019)
  37. Nijman, S.A., Veling, W., van der Stouwe, E.C.D., Pijnenborg, G.H.M.: Social Cognition Training for People With a Psychotic Disorder: A Network Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. (2020). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa023>
  38. Pharoah, F., Mari, J.J., Rathbone, J., Wong, W.: Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2010). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000088.pub3>
  39. Sundhedsstyrelsen: National klinisk retningslinje for behandling af patienter med skizofreni og komplekse behandlingsforløb. (2015)
  40. McDonagh, M.S., Tracy Dana, P., Shelley Selph, M., Emily Devine, M.B., Amy Cantor, M., Christina Bougatsos, M., Ian Blazina, M., Sara Grusing, M., Rochelle Fu, B., Kopelovich, S.L., Monroe-DeVita, M., Haupt, D.W.: Comparative Effectiveness Review Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review Key Messages. (2017)
  41. Okpokoro, U., Adams, C.E., Sampson, S.: Family intervention (brief) for schizophrenia, (2014)
  42. Craig, T.K.J., Garety, P., Power, P., Rahaman, N., Colbert, S., Fornells-Ambrojo, M., Dunn, G.: The Lambeth Early

- Onset (LEO) Team: Randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *British Medical Journal*. (2004). <https://doi.org/10.1136/bmj.38246.594873.7C>
43. Petersen, L., Jeppesen, P., Thorup, A., Abel, M.B., Øhlschlaeger, J., Christensen, T.Ø., Krarup, G., Jørgensen, P., Nordentoft, M.: A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *British Medical Journal*. (2005). <https://doi.org/10.1136/bmj.38565.415000.E01>
  44. Nordentoft, M., Secher, G., Hjorthoj, C.R., Austin, S., Thorup, A., Jeppesen, P., Mors, O.: Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia bulletin*. (2015)
  45. Posselt, C.M., Albert, N., Nordentoft, M., Hjorthøj, C.: The Danish OPUS Early Intervention Services for First-Episode Psychosis: A Phase 4 Prospective Cohort Study With Comparison of Randomized Trial and Real-World Data. *American Journal of Psychiatry*. (2021). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.20111596>
  46. Rummel-Kluge, C., Kissling, W.: Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families, (2008)
  47. Pekkala, E.T., Merinder, L.B.: Psychoeducation for schizophrenia. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2002)
  48. Xia, J., Merinder, L.B., Belgamwar, M.R.: Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2011). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002831.pub2>
  49. Zhao, S., Sampson, S., Xia, J., Jayaram, M.B.: Psychoeducation (brief) for people with serious mental illness, (2015)
  50. Välimäki, M., Hätönen, H., Lahti, M., Kuosmanen, L., Adams, C.E.: Information and communication technology in patient education and support for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2012). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007198.pub2>
  51. Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., Leucht, S.: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 394, 939–951 (2019). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
  52. Kane, J.: Olanzapine in the long-term treatment of schizophrenia, (1999)
  53. Peuskens, J.: Good medical practice in antipsychotic pharmacotherapy, (1998)
  54. Marder, S.R.: Facilitating compliance with antipsychotic medication, (1998)
  55. Ballús, C.: Effects of antipsychotics on the clinical and psychosocial behavior of patients with schizophrenia. In: *Schizophrenia Research* (1997)
  56. Davies, A., Langley, P.C., Keks, N.A., Catts, S. V., Lambert, T., Schweitzer, I.: Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness, (1998)
  57. Fenton, W.S., Blyler, C.R., Heinssen, R.K.: Determinants of medication compliance in schizophrenia: Empirical and clinical findings, (1997)
  58. Kane, J.M.: What are the therapeutic needs in schizophrenia and how are they satisfied by new antipsychotics? In: *International Clinical Psychopharmacology* (1997)
  59. Gaebel, W.: Towards the improvement of compliance: The significance of psycho-education and new antipsychotic drugs. In: *International Clinical Psychopharmacology* (1997)
  60. Hansen, T.E., Casey, D.E., Hoffman, W.F.: Neuroleptic intolerance, (1997)
  61. Glenthoj, B.: Behandling med antipsykotika. Vejledende retningslinier. *Ugeskrift for Læger*. (1998)
  62. Emsley, R.A.: Partial response to antipsychotic treatment: The patient with enduring symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*. (1999)
  63. Young, J.L., Spitz, R.T., Hillbrand, M., Daneri, G.: Medication adherence failure in schizophrenia: A forensic review of rates, reasons, treatments, and prospects, (1999)
  64. Möller, H.J., Müller, H., Borison, R.L., Schooler, N.R., Chouinard, G.: A path-analytical approach to differentiate between direct and indirect drug effects on negative symptoms in schizophrenic patients - A re-evaluation of the North American risperidone study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. (1995). <https://doi.org/10.1007/BF02191543>
  65. Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.E., Méary, A., Schürhoff, F., Leboyer, M.: Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis, (2008)
  66. Leucht, S., Barnes, T.R.E., Kissling, W., Engel, R.R., Correll, C., Kane, J.M.: Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials, (2003)
  67. Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., Davis, J.M.: Antipsychotic drugs versus

- placebo for relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis, (2012)
68. Takeuchi, H., Kantor, N., Sanches, M., Fervaha, G., Agid, O., Remington, G.: One-year symptom trajectories in patients with stable schizophrenia maintained on antipsychotics versus placebo: Meta-analysis, (2017)
  69. Tiihonen, J., Tanskanen, A., Taipale, H.: 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. (2018). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17091001>
  70. Leucht, S., Bauer, S., Siasis, S., Hamza, T., Wu, H., Schneider-Thoma, J., Salanti, G., Davis, J.M.: Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients with Stable Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. (2021). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2130>
  71. Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Torniainen, M., Alexanderson, K., Tanskanen, A.: Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: An observational follow-up study. *American Journal of Psychiatry*. 173, 600–606 (2016). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050618>
  72. Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enksson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., Tiihonen, J.: Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. (2018). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
  73. Torniainen, M., Mittendorfer-Rutz, E., Tanskanen, A., Björkenstam, C., Suvisaari, J., Alexanderson, K., Tiihonen, J.: Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. (2015). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu164>
  74. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne, [https://medicinraadet.dk/media/agfcugdi/medicinraadets\\_behandlingsvejledning\\_vedr\\_antipsykotika\\_til\\_voksne\\_-\\_vers-1-0-adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/agfcugdi/medicinraadets_behandlingsvejledning_vedr_antipsykotika_til_voksne_-_vers-1-0-adlegacy.pdf), (2020)
  75. Botts, S., Hines, H., Littrell, R.: Antipsychotic polypharmacy in the ambulatory care setting, 1993-2000, (2003)
  76. Broekema, W.J., De Groot, I.W., Van Harten, P.N.: Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics - A European study. *Pharmacy World and Science*. (2007). <https://doi.org/10.1007/s11096-006-9063-1>
  77. Clark, R.E., Bartels, S.J., Mellman, T.A., Peacock, W.J.: Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: Implications for state mental health policy. *Schizophrenia Bulletin*. (2002). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006928>
  78. Ganguly, R., Kotzan, J.A., Miller, L.S., Kennedy, K., Martin, B.C.: Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *Journal of Clinical Psychiatry*. (2004). <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n1013>
  79. Harrington, M., Lelliott, P., Paton, C., Okocha, C., Duffett, R., Sensky, T.: The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. *Psychiatric Bulletin*. (2002). <https://doi.org/10.1192/pb.26.11.414>
  80. McCue, R.E., Waheed, R., Urcuyo, L.: Polypharmacy in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. (2003). <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0902>
  81. Paton, C., Lelliott, P., Harrington, M., Okocha, C., Sensky, T., Duffett, R.: Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. *Journal of Psychopharmacology*. (2003). <https://doi.org/10.1177/0269881103017002012>
  82. Procyshyn, R.M., Kennedy, N.B., Tse, G., Thompson, B.: Antipsychotic polypharmacy: A survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Canadian Journal of Psychiatry*. (2001). <https://doi.org/10.1177/070674370104600404>
  83. Schumacher, J.E., Makela, E.H., Griffin, H.R.: Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Annals of Pharmacotherapy*. (2003). <https://doi.org/10.1345/aph.1C420>
  84. Taylor, D., Mir, S., Mace, S., Whiskey, E.: Co-prescribing of atypical and typical antipsychotics - Prescribing sequence and documented outcome. *Psychiatric Bulletin*. (2002). <https://doi.org/10.1192/pb.26.5.170>
  85. Sundhedsstyrelsen: Forbruget af antipsykotika blandt 18-64 årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse., (2006)
  86. Barbui, C., Biancosino, B., Esposito, E., Marmai, L., Donà, S., Grassi, L.: Factors associated with antipsychotic dosing in psychiatric inpatients: A prospective study. *International Clinical Psychopharmacology*. (2007). <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3281084ea8>
  87. Centorrino, F., Goren, J.L., Hennen, J., Salvatore, P., Kelleher, J.P., Baldessarini, R.J.: Multiple Versus Single Antipsychotic Agents for Hospitalized Psychiatric Patients: Case-Control Study of Risks Versus Benefits. *American Journal of Psychiatry*. (2004). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.700>



88. Lelliott, P., Paton, C., Harrington, M., Konsolaki, M., Sensky, T., Okocha, C.: The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin*. (2002). <https://doi.org/10.1192/pb.26.11.411>
89. Kingsbury, S.J., Yi, D., Simpson, G.M.: *Psychopharmacology: Rational and Irrational Polypharmacy*. Psychiatric Services. (2001). <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.8.1033>
90. Miller, A.L., Craig, C.S.: Combination antipsychotics: Pros, cons, and questions. *Schizophrenia Bulletin*. (2002). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006912>
91. Gilmer, T.P., Dolder, C.R., Folsom, D.P., Mastin, W., Jeste, D. V.: Antipsychotic Polypharmacy Trends Among Medi-Cal Beneficiaries With Schizophrenia in San Diego County, 1999-2004. *Psychiatric Services*. (2007). <https://doi.org/10.1176/appi.ps.58.7.1007>
92. RADS: RADS fagudvalg for medicinsk behandling af psykoser. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommendation for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos voksne., (2013)
93. The National Institute for Clinical Excellence: Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care., (2002)
94. IPAP Schizophrenia Algorithm., [www.ipap.org](http://www.ipap.org)
95. Sundhedsstyrelsen, E. for T.: Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år., (2007)
96. Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W.F., Möller, H.J., Altamura, A.C., Andreasen, N., Barnes, T.R.E., Beckmann, H., Ciprian-Ollivier, J., Crow, T., David, A., Davidson, M., Deakin, B., Elkis, H., Farde, L., Gaebel, W., Gallhofer, B., Gerlach, J., Hirsch, S.R., Hojaj, C.R., Jablensky, A., Kane, J., Kojima, T., von Knorring, L., McGorry, P., Meltzer, H., Moussaoui, D., Müller-Spahn, F., Olie, J.P., Pacheco Palha, A., Sato, M., Sauer, H., Schooler, N., Weinberger, D., Yamawaki, S.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: Long-term treatment of schizophrenia, (2006)
97. Miller, A.L., Chiles, J.A., Chiles, J.K., Crismon, M.L., Rush, A.J., Shon, S.P.: The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *Journal of Clinical Psychiatry*. (1999). <https://doi.org/10.4088/JCP.v60n1002>
98. Taylor D, Paton C, K.R.: The Maudsley prescribing guidelines. Informa Healthcare, London (2007)
99. Barbui, C., Signoretti, A., Mule, S., Boso, M., Cipriani, A.: Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophrenia Bulletin*. (2009). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn030>
100. Chan, J., Sweeting, M.: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: A review of current evidence, (2007)
101. Kontaxakis, V.P., Ferentinos, P.P., Havaki-Kontaxaki, B.J., Roukas, D.K.: Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: A critical review, (2005)
102. Lerner, V., Libov, I., Kotler, M., Strous, R.D.: Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. (2004). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.09.024>
103. Mouaffak, F., Tranulis, C., Gourevitch, R., Poirier, M.F., Douki, S., Olié, J.P., Léo, H., Gourion, D.: Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia, (2006)
104. Pandurangi, A.K., Dalkilic, A.: Polypharmacy with second-generation antipsychotics: A review of evidence, (2008)
105. Stahl, S., Grady, M.: A Critical Review of Atypical Antipsychotic Utilization: Comparing Monotherapy with Polypharmacy and Augmentation. *Current Medicinal Chemistry*. (2005). <https://doi.org/10.2174/0929867043456070>
106. Tranulis, C., Skalli, L., Nicole, L., Stip, E.: Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: An evidence-based review of the literature, (2008)
107. Zink, M., Dressing, H.: Augmentation of Clozapine with Atypical Antipsychotic Substances. *Current Psychiatry Reviews*. (2005). <https://doi.org/10.2174/1573400054065622>
108. Zink, M.: Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia, (2005)
109. Correll, C.U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J.M., Leucht, S.: Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Bulletin*. (2009). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn018>
110. Paton, C., Whittington, C., Barnes, T.R.: Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. (2007). <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318036bffb>

111. Taylor, D.M., Smith, L.: Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - A meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies, (2009)
112. Porcelli S, Balzarro B, S.A.: Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 22[3], 165–182 (2012)
113. Sommer, I.E., Begemann, M.J.H., Temmerman, A., Leucht, S.: Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: A quantitative literature review. *Schizophrenia Bulletin.* (2012). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr004>
114. Correll, C.U., Rubio, J.M., Inczedy-Farkas, G., Birnbaum, M.L., Kane, J.M., Leucht, S.: Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry.* 74, 675–684 (2017). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0624>
115. Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C.U., Tanskanen, A.: Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy with Psychiatric Rehospitalization among Adults with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 76, 499–507 (2019). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
116. Stahl, S.M.: Antipsychotic polypharmacy: Evidence based or eminence based?, (2002)
117. Weiden, P.J., Kozma, C., Grogg, A., Locklear, J.: Partial compliance and risk of rehospitalization among California medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatric Services.* (2004). <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.8.886>
118. A., B., A., M., J., R.: Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* (2005)
119. Volz, A., Khorsand, V., Gillies, D., Leucht, S.: Benzodiazepines for schizophrenia, (2007)
120. Dold, M., Li, C., Gillies, D., Leucht, S.: Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: A meta-analysis and cochrane review of randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology.* 23, 1023–1033 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.001>
121. Baandrup, L., Gasse, C., Jensen, V.D., Glenthoj, B.Y., Nordentoft, M., Lublin, H., Fink-Jensen, A., Lindhardt, A., Mortensen, P.B.: Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: A population-based nested case-control study. *Journal of Clinical Psychiatry.* (2010). <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04818yel>
122. Tiihonen, J., Suokas, J.T., Suvisaari, J.M., Haukka, J., Korhonen, P.: Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry.* (2012). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1532>
123. Borentain, S., Millet, B., Olie, J.P.: Cardiac risk at the onset of treatment in patients treated with benzodiazepines and clozapine. *European Psychiatry.* (2002). [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(02\)00699-5](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(02)00699-5)
124. Klimke, A., Klieser, E.: Sudden death after intravenous application of lorazepam in a patient treated with clozapine [3], (1994)
125. Sassim, N., Grohmann, R.: Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry.* (1988). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1016987>
126. Lader, M., Tylee, A., Donoghue, J.: Withdrawing benzodiazepines in primary care, (2009)
127. Barnes, T.R.E., McPhillips, M.A.: Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia, (1998)
128. Tuunainen, A., Wahlbeck, K.: Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* (2000). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000966>
129. Conley, R.R.: Risperidone side effects, (2000)
130. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El Dosoky A, I.S.: Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* (2005)
131. Stanton, J.M.: Weight gain associated with neuroleptic medication: A review. *Schizophrenia Bulletin.* (1995). <https://doi.org/10.1093/schbul/21.3.463>
132. Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., Chandler, L.P., Cappelleri, J.C., Infante, M.C., Weiden, P.J.: Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *American Journal of Psychiatry.* (1999). <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1686>
133. Wirshing, D.A., Wirshing, W.C., Kysar, L., Berisford, M.A., Goldstein, D., Pashdag, J., Mintz, J., Marder, S.R.: Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *Journal of Clinical Psychiatry.* (1999). <https://doi.org/10.4088/JCP.v60n0602>
134. Sachdev, P.: Risk factors for tardive dystonia: a case-control comparison with tardive dyskinesia. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* (1993). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03421.x>

135. Sachdev, P.: The epidemiology of drug-induced akathisia: Part II. Chronic, tardive, and withdrawal akathisia. *Schizophrenia Bulletin*. (1995). <https://doi.org/10.1093/schbul/21.3.451>
136. Guy, C., Annable, L., Ross-Chouinard, A., Mercier, P.: A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: Factors predicting appearance of new cases. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. (1988). <https://doi.org/10.1097/00004714-198808001-00005>
137. Gardos, G., Casey, D.E., Cole, J.O., Perenyi, A., Kocsis, E., Arato, M., Samson, J.A., Conley, C.: Ten-year outcome of tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry*. (1994). <https://doi.org/10.1176/ajp.151.6.836>
138. Adityanjee, Aderibigbe, Y.A., Jampala, V.C., Mathews, T.: The current status of tardive dystonia, (1999)
139. Young, S.L., Taylor, M., Lawrie, S.M.: "first do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology*. 29, 353–362 (2015). <https://doi.org/10.1177/0269881114562090>
140. Wade, M., Tai, S., Awenat, Y., Haddock, G.: A systematic review of service-user reasons for adherence and nonadherence to neuroleptic medication in psychosis. *Clinical Psychology Review*. 51, 75–95 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.10.009>
141. M., H.: Compliance and outcome in patients with antipsychotics: the impact of extrapyramidal syndromes. *CNS drugs suppl* 1996;5 (1):13-20.
142. Maj, M., Sartorius, N.: *Schizophrenia vol. 2*. WPA. John Wiley and Sons Ltd (2002)
143. Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., Kissling, W.: Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research*. (1999). [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00105-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00105-4)
144. Laursen, T.M., Munk-Olsen, T., Agerbo, E., Gasse, C., Mortensen, P.B.: Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Archives of General Psychiatry*. (2009). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.61>
145. Saha, S., Chant, D., McGrath, J.: A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time?, (2007)
146. Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., Sartorius, N.: Physical illness and schizophrenia: A review of the literature, (2007)
147. Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C., Davis, J.M.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. (2009). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
148. Pillinger, T., McCutcheon, R.A., Vano, L., Mizuno, Y., Arumham, A., Hindley, G., Beck, K., Natesan, S., Efthimiou, O., Cipriani, A., Howes, O.D.: Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. (2020). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
149. Stidsen, J.V.: Dansk Diabetes Database Dokumentalistrapport, [https://www.rkkp.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/voksendiabetes/ny\\_voksendiabetes/dokumentalistrapport-voksne-27.-august-2021.pdf](https://www.rkkp.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/voksendiabetes/ny_voksendiabetes/dokumentalistrapport-voksne-27.-august-2021.pdf), (2021)
150. Iskæmisk hjertesygdom, Dansk Selskab for Almen Medicin, <https://vejledninger.dsam.dk/hjerte/>
151. Mortensen, P.B., Juel, K.: Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*. (1993). <https://doi.org/10.1192/bjp.163.2.183>
152. Palmer, B.A., Pankratz, V.S., Bostwick, J.M.: The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination, (2005)
153. Nordentoft, M., Laursen, T.M., Agerbo, E., Qin, P., Høyer, E.H., Mortensen, P.B.: Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: Nested case-control study. *British Medical Journal*. (2004). <https://doi.org/10.1136/bmj.38133.622488.63>
154. Qin, P., Nordentoft, M.: Suicide risk in relation to psychiatric hospitalization: Evidence based on longitudinal registers. *Archives of General Psychiatry*. (2005). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.4.427>
155. Popovic, D., Benabarre, A., Crespo, J.M., Goikolea, J.M., González-Pinto, A., Gutiérrez-Rojas, L., Montes, J.M., Vieta, E.: Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 130, 418–426 (2014). <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
156. Mainz, J.: *Basal kvalitetsudvikling*. Munksgaard Danmark, København (2017)
157. Baandrup, L., Rasmussen, J.Ø., Mainz, J., Videbeck, P., Kristensen, S.: Patient-Reported Outcome Measures in Mental Health Clinical Research: A Descriptive Review in Comparison with Clinician-Rated Outcome Measures.

- International Journal for Quality in Health Care. (2021). <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzab001>
158. Kristensen, S., Mainz, J., Baandrup, L., Bonde, M., Videbech, P., Holmskov, J., Bech, P.: Conceptualizing patient-reported outcome measures for use within two Danish psychiatric clinical registries: description of an iterative co-creation process between patients and healthcare professionals. *Nordic Journal of Psychiatry*. (2018). <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1492017>