



Åtgärder för att stödja personer med schizofreni att förändra ohälsosamma levnadsvanor

SBU-RAPPORT | UTVÄRDERING AV NYA OCH ENSKILDA METODER INOM HÄLSO- OCH SJUKVÅRDEN

2014 | WWW.SBU.SE/232

Sammanfattning

Schizofreni är i de flesta fall en kronisk och invalidiserade psykisk sjukdom. Medellivslängden är i genomsnitt 15 år kortare för män och 12 år kortare för kvinnor än för den övriga befolkningen. Rökning, missbruk av alkohol och droger, bristfällig kosthållning samt brist på fysisk aktivitet är viktiga bidragande orsaker till en hög grad av andra samtidiga sjukdomar, till exempel diabetes typ 2 och kardiovaskulära sjukdomar.

SBU:s bedömning av kunskapsläget

- En kombination av beteendepåverkande åtgärder som syftar till att främja både fysisk aktivitet och hälsosamma matvanor ger endast en liten minskning av kroppsvikt och BMI samt en liten förbättring av livskvaliteten hos personer med schizofreni. Men det saknas studier som undersökt om effekten kvarstår i mer än tolv månader. Det är oklart om den fysiska aktivitetsnivån påverkas.
- Beteendepåverkande åtgärder som syftar till att främja fysisk aktivitet har en försumbar effekt på kroppsvikt och BMI, fysisk aktivitetsnivå och livskvalitet hos personer med schizofreni. Det saknas studier som enbart avser insatser för att främja hälsosamma kostvanor.
- Rökavvänjningsläkemedlen bupropion och vareniklin ger en ökad rökfrihet hos personer med schizofreni. Studier med uppföljningar som är längre än sex månader saknas dock. Nyttan av bupropion för att minska rökningens omfattning i denna grupp är oklar. Det finns alltför få studier av behandling med nikotinplåster på personer med schizofreni för att effekten ska kunna bedömas. Nikotinplåster har dock visat sig effektiva i studier på rökare i allmänbefolkningen.
- För personer med schizofreni som är beroende av eller missbrukar alkohol används alkohol-läkemedlen naltrexon, akamprosot, disulfiram och nalmefen. Studierna på denna patientgrupp är emellertid alltför få för att man ska kunna dra några slutsatser. Läkemedlen har dock visat sig ge god effekt hos andra patienter med beroende eller missbruk av alkohol.
- Det saknas publicerade studier om kostnadseffektivitet avseende beteendepåverkande åtgärder för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost samt läkemedelsbehandling för att främja rökfrihet och begränsa beroende och missbruk av alkohol.
- I SBU:s rapport från 2012 redovisades att personer med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd på många sätt fick sämre vård än andra trots att behovet är minst lika stort. Därmed riskerar patientgruppen att diskrimineras avseende lika tillgång till vård. Hälsa- och sjukvården bör undvika att de problem som sjukdomen medför inte tillåts försämra tillgången eller möjligheterna till annan vård inklusive hjälp med livsstilsförändringar. Samt att personer med schizofreni inte försummas i jämförelse med grupper som bättre kan bedöma sina behov och efterfråga vård.

Projektgrupp**Sakkunniga**

Rolf Adolfsson, professor, sakkunnig,
Umeå universitet

Mats Berglund, professor emeritus, sakkunnig,
Lunds universitet

Gunilla Ringbäck Weitoft, utredare,
Socialstyrelsen, Stockholm

SBU

Mikael Nilsson (projektledare)

Sofia Tranæus (biträdande projektledare)

Anna Attergren Granath (projektadministratör)

Hanna Olofsson (informationsspecialist)

Thomas Davidson (hälsoekonom)

Granskare

Dan Gothefors, Överläkare, Karsuddens sjukhus

Leif Lindström, Professor emeritus, Uppsala

Vit rapport nr 232

www.sbu.se/232 • registrator@sbu.se

Innehåll

Metodbeskrivning.....	3
Resultat.....	7
Diskussion.....	14
Etiska och sociala aspekter.....	19
Hälsoekonomi.....	20
Projektgrupp, granskare bindningar och jäv.....	28
Bindningar och jäv.....	28
Referenser.....	28

Metodbeskrivning

Denna rapport är baserad dels på systematiska översikter som utgör de vetenskapliga underlagen i det brittiska riktlinjedokumentet ”Psychosis and schizophrenia in adults – NICE guidelines on treatment and management” från 2014 samt den systematiska översikten ”Schizofreni – läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation” av SBU från 2012 [1,2].

Resultaten i avsnittet om insatser för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost bygger på litteratursökningar och analyser gjorda av NICE, medan resultaten i avsnittet om farmakologiska insatser för att främja rökfrihet och rökreduktion utgår ifrån riktlinjedokumentet tillsammans med ytterligare en publicerad översikt [3]. En komplett lista på frågor och fullständigt studieprotokoll finns i NICE guidelines, Appendix 6 [1]. Avsnittet om beroende/missbruk baseras på SBU:s rapport [2], kapitel 3.10. Den hälsoekonomiska analysen baseras på det brittiska riktlinjedokumentet samt SBU:s rapport [1,2]. För samtliga avsnitt har uppdaterade litteratursökningar gjorts av SBU.

Frågor och avgränsningar

Nedan redovisas frågorna för denna rapportens tre separata avsnitt:

- Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost (Tabell 1).
- Farmakologiska interventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion (Tabell 2).
- Farmakologiska interventioner för att begränsa beroende/missbruk (Tabell 3).

Bilaga 1. Sökstrategier.....	33
Bilaga 2. Inkluderade studier från uppdaterad sökning.....	47
Bilaga 3. Exkluderade studier.....	54
Bilaga 4. Användning av läkemedel för rökavvänjning och behandling av beroende/missbruk av alkohol.....	57

Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterierna följer de som fastställts i det brittiska riktlinjedokumentet [1]. När det gäller interventioner för att begränsa beroende/missbruk av alkohol följdes de inklusionskriterier som fastställts i SBU-rapporten om läkemedelsbehandling vid schizofreni [2].

Tabell 1 Sammanfattning av frågor avseende beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost [1].

Komponent	Beskrivning
Frågor	<p>Vilka är fördelarna och/eller de potentiella nackdelarna med beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet (alla former, med eller utan hälsosam kost) för vuxna med diagnosen schizofreni och psykos?</p> <p>Vad är fördelarna och/eller potentiella nackdelar med beteendepåverkande insatser för att främja hälsosam kost för vuxna med diagnosen schizofreni och psykos?</p> <p>Vad är kostnadseffektiviteten av insatser för att främja fysisk hälsa hos personer med schizofreni?</p>
Målsättning	Att utvärdera de kliniska effekterna och kostnadseffektiviteten av interventioner för att förbättra hälsan hos vuxna med diagnosen schizofreni och psykos
Population	Vuxna (18+) med diagnosen schizofreni (inklusive schizofreni-relaterade tillstånd som schizoaaffektivt syndrom och vanföreställningssyndrom) eller psykos
Interventioner	<ul style="list-style-type: none">• Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet (med eller utan hälsosam kost)• Beteendepåverkande interventioner för att främja hälsosam kost

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 1 fortsättning

Jämförelse	Alla alternativa behandlingsstrategier
Effektmått	<ul style="list-style-type: none"> • Fysisk hälsa • Vikt/Body Mass Index (BMI) • Nivåer av fysisk aktivitet • Utnyttjande av tjänsten • Primärvårdskontakter (exempelvis läkarbesök) • Livskvalitet • Tillfredsställelse hos patienten (endast validerade mätningar)
Studiedesign	Enbart RCT
Uppföljning	<p>Tidpunkter för utvärdering</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingens slut • Upp till 6 månaders uppföljning (korttidsuppföljning) • 7–12 månaders uppföljning (medellång uppföljning) • Längre än 12 månaders uppföljning (långtidsuppföljning) <p>När flera tidpunkter för uppföljning inom samma period var tillgängliga, rapporterades den senaste</p> <p>Delanalys När data fanns tillgängliga genomfördes delanalyser av studier där mer än 75 procent av populationen hade diagnosen schizofreni/schizoaffektiv syndrom eller psykos som primär diagnos</p>

Tabell 2 Sammanfattning av frågor avseende farmakologiska interventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion [1].

Komponent	Beskrivning
Frågor	<p>Vilka effekter och/eller potentiella risker har farmakologiska interventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion hos vuxna med diagnosen schizofreni och psykos?</p> <p>Vad är kostnadseffektiviteten av läkemedelsinterventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion hos vuxna med schizofreni och psykos?</p>
Mål-sättning	Att utvärdera den kliniska effekten och kostnadseffektivitet av farmakologiska interventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion hos vuxna med diagnosen schizofreni och psykos
Popula-tion	Vuxna (18+) med diagnosen schizofreni (inklusive schizofreni-relaterade tillstånd som schizoaffektiv sjukdom och vanföreställningssyndrom) eller psykos
Interven-tioner	<p>Endast farmakologiska interventioner som syftar till rökfrihet eller rökreduktion kommer att utvärderas.</p> <p>Inkluderade interventioner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bupropion • vareniklin • nikotinsubstitutionsläkemedel
Jäm-förelse	Alla typer av alternativa åtgärder
Effekt-mått	<ul style="list-style-type: none"> • Fysisk hälsa • Ångest och depression • Rökning (stopp eller reduktion) • Vikt/BMI • Livskvalitet • Patientstillfredsställelse (endast validerade mått)
Studie-design	Enbart RCT
Upp-följning	<p>Tidpunkter för utvärdering</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingens slut • 6–8 veckors uppföljning (korttidsuppföljning) • Upp till 6 månader (medellång uppföljningstid) • Längre än 6 månaders uppföljning (långtidsuppföljning)

Tabell 3 Sammanfattning av frågor avseende farmakologiska interventioner för att begränsa beroende/missbruk av alkohol [2].

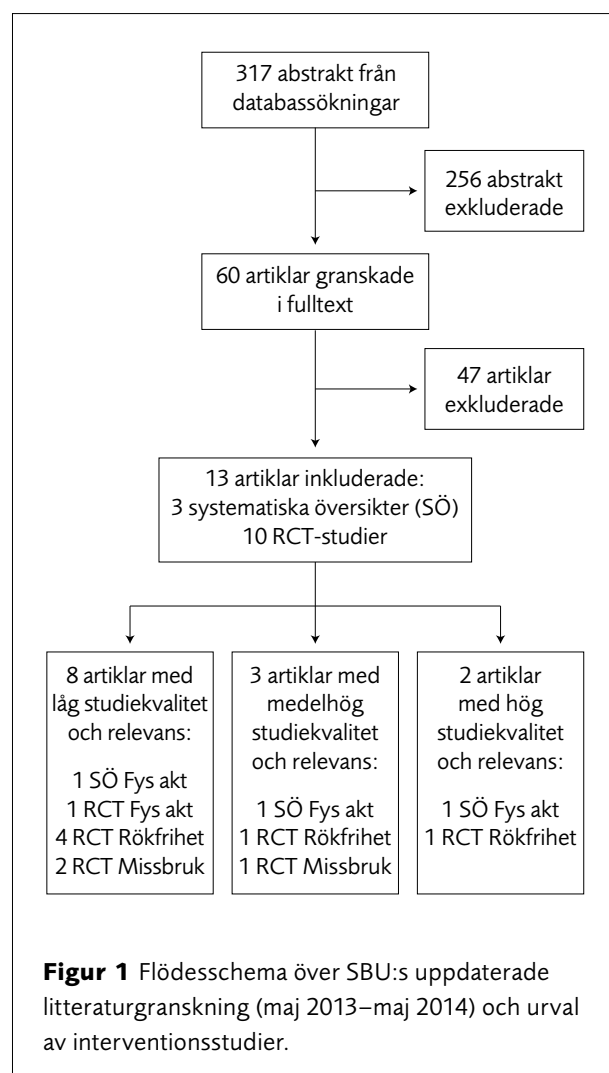
Komponent	Beskrivning
Frågor	Vilka effekter och/eller potentiella risker finns det med läkemedelsbehandling för beroende/missbruk hos vuxna med diagnosen schizofreni? Vad är kostnadseffektiviteten av läkemedelsinterventioner för att begränsa beroende/missbruk av alkohol hos vuxna med schizofreni?
Målsättning	Att utvärdera den kliniska effekten och kostnadseffektiviteten av läkemedelsbehandling för beroende/missbruk hos vuxna med diagnosen schizofreni
Population	Vuxna (17+) med schizofreni (inklusive schizofreni-relaterade tillstånd som schizoaftaktiv sjukdom och vanföreställningssyndrom)
Interventioner	Endast farmakologisk behandling av beroende/missbruk kommer att utvärderas. Inkluderade interventioner: <ul style="list-style-type: none"> • naltrexon • nalmefen • akamprosot • disulfiram • antipsykotika
Jämförelse	Alla typer av alternativa åtgärder
Effektmått	<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholskala • Drogskala • PANSS (the positive and negative syndrome scale) • Depression • Livskvalitet • Behandlingsavbrott • Intagning på psykiatrisk klinik
Studiedesign	Enbart RCT
Uppföljning	Tidpunkter för utvärdering <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingens slut • 6–8 veckors uppföljning (korttidsuppföljning) • Upp till 6 månaders uppföljning (medellång uppföljningstid) • Längre än 6 månaders uppföljning (långtidsuppföljning)

Litteratursökning och urval av studier

Sökning av litteratur avseende beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost och farmakologiska interventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion genomfördes till och med juni 2013 [1]. En uppdaterad litteratursökning utfördes av SBU i databaserna PubMed, Embase och PsycInfo från maj 2013 till och med maj 2014 (Figur 1). Den uppdaterade sökningen inklusive sökning efter hälsoekonomisk litteratur redovisas i Bilaga 1.

Kvalitetsgranskning

De ingående systematiska kunskapsunderlagen har bedömts med hjälp av en validerad mall för kvalitetsbedömning av systematiska översikter, AMSTAR [4]. För kvalitetsgranskning samt urval av de enskilda studier som avser beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost samt farmakologiska interventioner för rökfrihet och rök-



reduktion har man i framtagandet av det brittiska riktlinjedokumentet använt sig av metodiken som beskrivs i Guidelines Manual (<http://publications.nice.org.uk/pmg6>). De abstrakt som erhöles vid SBU:s uppdaterade litteratursökning granskades av minst två personer oberoende av varandra. De studier som bedömdes relevanta för frågeställningarna granskades i fulltext. Som stöd för bedömningen användes SBU:s granskningsmallar [4]. Viktiga fakta från de inkluderade studierna sammanställdes i tabellform (se Bilaga 2). De studier som har exkluderats efter granskning i fulltext vid den uppdaterade sökningen har listats med angivande orsak till exklusion (se Bilaga 3).

Sammanvägning av resultat och evidensgradering

Sammanvägning av resultat har utförts med statistiska metoder (metaanalys). I avsnittet om beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost redovisas resultat från metaanalyser utförda av NICE, medan i avsnittet om farmakologiska interventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion baseras resultaten på metaanalyser från en systematisk översikt publicerad av Cochrane Collaboration [3].

Både NICE och SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att klassificera styrkan på det vetenskapliga underlaget. Evidensgraderingssystemet GRADE bygger på en fyrgradig skala från starkt, måttligt och begränsat till otillräckligt vetenskapligt underlag (se Faktaruta 1). Begränsat underlag kan vara tillräckligt för att tillämpa metoden i klinisk praxis om andra kriterier är uppfyllda, till exempel rimlig kostnadseffektivitet. Otillräckligt vetenskapligt underlag tydliggör att vi måste ha mer forskning innan metoden kan tillämpas i stor skala. Förenklat kan man säga att ett starkt vetenskapligt underlag är så stabilt att det är liten risk för att ny forskning kommer att komma fram till nya slutsatser. På samma sätt innebär ett begränsat vetenskapligt underlag att det finns risk för att nya studier kan förändra slutsatsen [5,6].

I GRADE-systemet finns även en rekommendationsdel som används av NICE men inte av SBU. Detta innebär att NICE på grund av sitt riktlinjeperspektiv ibland evidensgraderar forskningsresultat olikt från SBU, men den kliniska innebörden är dock ändå den samma. Ett exempel är skillnaden i synen på hur man ska bedöma styrkan på det vetenskapliga underlaget enbart baserat på en studie. SBU:s bedömning är generellt att en studie av begränsad omfattning är

Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrka graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)

När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsäggande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

SÖ = Systematisk litteraturoversikt; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

otillräcklig för att utgöra en solid grund för gradering av evidensstyrka, en princip som skiljer sig från NICE bedömning av evidens. Det föreligger i fallet "en studie" en stor osäkerhet om precisionen och ingen annan studie har bekräftat resultaten. Undantag från denna regel måste motiveras, till exempel att det är en

stor multicenterstudie eller att det finns andra starka skäl. Bedömning av vissa enskilda studier i denna rapport skiljer sig därför mellan NICE och SBU men den slutliga bedömningen av styrkan i det vetenskapliga underlaget överensstämmer emellertid i allt väsentligt mellan NICE:s och SBU:s bedömning.

Resultat

Beteendepåverkande insatser för att främja fysisk aktivitet och hälsosamma kostvanor

Resultat av litteratursökning och urval av studier I den systematiska översikten ingick 24 RCT-studier publicerade mellan 1978 och juni 2013 [1]. Analysen delades upp i två delar: studier som jämförde beteendepåverkande interventioner för att samtidigt främja fysisk aktivitet och hälsosam kost mot annan behandling (15 studier; n=1337) och studier som enbart jämförde beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet mot annan behandling (7 studier; n=455). En separat jämförelse gjordes även mellan traditionell fysisk träning och olika yoga-tekniker (2 studier; n=180). Inga studier identifierades som enbart jämförde interventioner för att främja hälsosamma kostvanor mot annan behandling. I 19 av studierna utgjorde andelen patienter med schizofreni, schizoaffektivt syndrom, vanföreställningssyndrom eller psykos minst 75 procent. En uppdaterad sökning efter studier genomfördes av SBU från slutdatum för litteratursökningen i den systematiska översikten fram till maj 2014. Dessa studier presenteras kortfattat i slutet av detta avsnitt.

Beskrivning av studier och resultat

Beteendepåverkande insatser för att främja både fysisk aktivitet och hälsosam kost

Femton RCT-studier (n=1 337) utvärderade en kombinerad beteendepåverkande insats för att samtidigt främja fysisk aktivitet och hälsosam kost jämfört med alternativa behandlingsstrategier. Alla 15 studier följde ett psykopedagogiskt/informationsbaserat upplägg och tillhandahöll information om stöd för att öka nivån av fysisk aktivitet och hälsosamma matvanor [7–21]. Endast 4 av 15 studier använde fysisk intervention som en väsentlig del i insatsen [11,18,20,21]. Värt att notera är att samtliga studier har komponerat olika program för interventionen. Av 15 studier inkluderade 13 stycken en andel på mer än 75 procent deltagare med schizofreni eller psykos som primär diagnos. Nio studier genomfördes i USA, sex i Europa, tre i Asien, fyra i Indien, två i Australien och en studie i Sydamerika.

En analys av 14 studier (n=1 111) stödjer att samtidiga beteendepåverkande interventioner för att främja den fysiska aktiviteten och förbättra kosthållningen hade signifikant positiva effekter på viktminskning vid slutet av behandlingen, mean difference (MD): -2,8 (95 % KI -3,66 till -1,99) [7–17,19–21]. En analys av fem studier (n=449) stödjer att beteendepåverkande interventioner för att främja den fysiska aktiviteten och förbättra kosthållningen även hade signifikanta effekter på viktminskning vid uppföljning upp till sex månader jämfört med kontrollbehandling MD -2,33 (95 % KI -3,31 till -1,34) [7,11,12,14,15]. En studie (n=247) med uppföljning efter 7–12 månader visade att individuella och gruppvisa sammankomster och övningar för att främja den fysiska aktiviteten och förbättra kosthållningen hade signifikanta effekter på viktminskning jämfört med sedvanlig vård (MD -3,20 95 % KI -5,17 till -1,23) [11]. Det saknas kunskapsunderlag för att avgöra om deltagarna verkligen förändrade sin fysiska aktivitetsnivå, till exempel som en följd av ett träningsprogram (Tabell 4).

Sex av studierna (n=353) redovisade att interventionerna hade en liten men signifikant positiv effekt på livskvalitet vid behandlingens slut (standard mean difference (SMD): 0,24; 95 % KI 0,01 till 0,47) [8,12,13,15,18,19]. Vad gäller effektmåten vikt och body mass index (BMI) så visade en subanalys av deltagare med diagnoser inom schizofrenispektrat eller psykos inga skillnader mot huvudanalysen. Till skillnad från huvudanalysen saknas kunskapsunderlag för ökad livskvalitet som följd av insatser för att öka den fysiska aktiviteten vid schizofreni eller psykos (Tabell 4).

Beteendepåverkande insatser för att främja fysisk aktivitet

Av åtta inkluderade RCT-studier (n=635) utvärderade sju (n=455) beteendepåverkande insatser för att främja fysisk aktivitet jämfört med alternativa behandlingsstrategier [22–28]. Två av de inkluderade studierna (n=180) jämförde olika typer av fysisk aktivitet [28,29].

Av de sju studierna inkluderade fem fysisk aktivitet som en väsentlig del i interventionen [22,25–28]. En studie använde enbart psykopedagogisk metodik för att motivera patienterna till ökad fysisk aktivitet, medan deltagarna i en annan studie försågs med en stegräknare under studieperioden [23,24]. Två studier utvärderade yoga mot traditionell fysisk träning [28,29]. Sex av studierna inkluderade minst 75 procent deltagare med psykos, schizofreni eller andra diagnoser inom schizofrenispektrat (Tabell 5).

Underlag från två studier (n=105) visade inga signifikanta skillnader avseende förändring av vikt och BMI mellan de som fått beteendepåverkande insatser för att främja fysisk aktivitet jämfört med kontrollbehandlingar, SMD 0,20 (95 % KI -0,20 till 0,59) [24,27]. Vidare redovisade en analys av två studier (n=83) inga signifikanta skillnader på livskvalitet mellan de som fått beteendemässig insats för att främja fysisk aktivitet jämfört med kontrollbehandling [22,24] (Tabell 5).

En studie (n=53), där patienterna fyllde i ett enkelt frågeformulär med fyra frågor (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ-short) visade ingen signifikant ökning av fysisk aktivitet mellan de som fått beteendepåverkande insats för att främja fysisk aktivitet jämfört med alternativ behandlingsstrategi [24] (Tabell 5).

En studie (n=41) visade att yoga, vid jämförelse med traditionell fysisk träning, förbättrade patienternas livskvalitet vid uppföljning upp till fyra månader (SMD: -1,77; 95 % KI -2,50 till -1,03). Inga andra kritiska effektmått rapporterades från denna studie [29] (Tabell 6).

Några negativa effekter av de undersökta interventionerna avseende kritiska effektmått kunde inte påvisas.

Sammanfattning av de evidensgraderade resultaten för att samtidigt främja fysisk aktivitet och hälsosamma matvanor

I den systematiska översikten [1] dras slutsatsen att det vid behandlingens slut finns begränsat vetenskapligt underlag för att beteendepåverkande interventioner med syfte att främja både fysisk aktivitet och hälsosamma matvanor jämfört med kontrollbehandlingar minskar kroppsvikt och BMI hos vuxna med schizofreni.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att beteendepåverkande interventioner med syfte att främja både fysisk aktivitet och hälsosamma matvanor jämfört med kontrollbehandlingar minskar kroppsvikt och BMI hos vuxna med schizofreni, mätt vid sex månaders uppföljning. Det saknas längre tids uppföljningar (>12 månader).

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att beteendepåverkande interventioner med syfte att främja både fysiska aktivitet och hälsosamma matvanor jämfört med kontrollbehandlingar förbättrar livskvaliteten hos vuxna med schizofreni, mätt vid behandlingens slut.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om beteendepåverkande interventioner med syfte att öka den fysiska aktivitetsnivån hos vuxna med schizofreni förändrar den fysiska aktiviteten

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om beteendepåverkande interventioner med syfte att främja fysisk aktivitet jämfört med kontrollbehandlingar minskar kroppsvikt och BMI hos vuxna med schizofreni.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om beteendepåverkande interventioner med syfte att främja fysisk aktivitet jämfört med kontrollbehandlingar förbättrar livskvaliteten hos vuxna med schizofreni, mätt vid behandlingens slut.

Yoga befanns vara mer effektivt än traditionell fysisk träning när det gäller att öka livskvaliteten på kort sikt (upp till sex månaders uppföljning). Dessa resultat avviker inte för subgruppen med psykos och schizofreni.

Nyttillkomna studier

Efter läsning av abstrakt och studier i fulltext identifierades tre systematiska översikter och en RCT-studie [30–33] (se Bilaga 2). Nyttillkomna studier som kommit fram i SBU:s sökning och som har tabellerats, men enligt SBU:s metodik har låg kvalitet, är inte invägda i den slutliga bedömningen av det vetenskapliga underlaget.

Pearsall och medarbetare genomförde en metaanalys av åtta RCT-studier publicerade mellan 2005 och 2013 [32]. Sex studier jämförde fysisk träning mot sedvanlig vård, en studie jämförde cykling mot styrketräning och två studier jämförde effekten av tillägg av rådgivning och motivationsinsatser till ett enkelt promenadprogram. Längden på interventionerna varierade från 10 till 24 veckor. En av de ingående RCT-studierna i översikten redovisade att ett 12 veckors träningsprogram ledde till ökad fysisk aktivitet; (n=13; SMD 1,81; 95 % KI 0,44 till 3,18). Däremot fanns det ingen skillnad jämfört med vanlig behandling avseende psykiskt välbefinnande, livskvalitet, psykiska symtom, BMI, eller vikt.

Cramer och medarbetare genomförde en metaanalys av fem RCT-studier för att studera om yoga hade effekt på positiva och negativa symtom samt livskvaliteten hos patienter med schizofreni [30]. Interventionerna jämfördes med sedvanlig vård, fysisk aktivitet eller annan icke-farmakologisk behandling. Två av studierna inkluderade fysisk träning som jämförelse, dessa

finns även redovisade ovan [28,29]. Metaanalysen visade att yoga jämfört med sedvanlig vård förbättrade livskvaliteten på kort sikt (n=98; SMD 2,28; 95 % KI 0,42 till 4,14). Det förelåg emellertid hög heterogenitet mellan studierna.

Gabriele och medarbetare inkluderade 16 studier, varav 10 RCT-studier, i en systematisk översikt och metaanalys, med syfte att undersöka om det gick att förhindra viktuppgång eller minska kroppsvikten under behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) [31]. De flesta studier innehöll psyko-educativa insatser för att motivera patienterna till ökad fysisk aktivitet, hälsosam kosthållning eller en kombination av dessa. Insatserna varierade mellan 10 veckor till 18 månader. Kontrollgrupperna fick sedvanlig vård. Tre RCT-studier rapporterade en signifikant minskad viktökning efter initiering av antipsykotisk behandling; effekten varierande mellan 2,9 till 4,0 kg efter 12 till 16 veckors intervention. Viktreduktion sågs i interventions- men inte i kontrollgrupperna i sex av tio kontrollerade studier (4 av 7 RCT-studier samt 2 av 3 icke- RCT-studier). Viktreduktionen varierade mellan 1,2 till 5,6 kg (7 studier) under 10 till 16 veckors intervention. Vid uppföljning efter sex månader var viktskillnaden 4,3 kg mellan grupperna (1 studie), 6,2 kg efter 12 månader (1 studie) och 6,7 kg efter 18 månader (1 studie). Andra riskfaktorer som förbättrades signifikant var blodtryck (4 studier), blodfettsnivåer (4 studier), glukosnivåer (4 studier), insulinnivåer (2 studier) och HbA_{1c} (2 studier). Endast fyra studier inkluderade skattning av livskvalitet vid uppföljning, varav två studier rapporterade signifikant förbättring i interventionsgruppen. Två studier jämförde livskvalitet mellan grupperna men kunde inte påvisa någon signifikant skillnad.

Verhaeghe och medarbetare studerade effekten av fysisk aktivitet och hälsosamma matvanor hos patienter med psykoser av skiftande natur samt personlighetsstörningar, i en kluster-randomiserad kontrollerad design [33]. En intervention under 10 veckor med uppföljning efter sex månader genomfördes på särskilda boenden. Studiegruppen (18–75 år) utgjordes av 225 individer och kontrollgruppen av 99 individer, som fick sedvanlig behandling. De primära utfallsmåtten var kroppsvikt, BMI, midjemått och andel fettmassa. Drygt hälften av deltagarna kunde följas upp. Signifikanta skillnader beträffande vikt (–0,35 vs 0,22 kg), BMI (–0,12 vs 0,08 kg/m²), midjemått (–0,29 vs +0,55 cm) och kroppsfett (0,99 vs –0,12 %) kunde påvisas. Denna signifikanta skillnad försvann dock om justering gjordes för den tid individerna hade bott på boendet. Vid uppföljning efter sex månader sågs inga signifikanta förändringar, förutom

andelen kroppsfett som skilde sig signifikant mellan grupperna. Drygt tio procent av deltagarna i interventionsgruppen som fullföljde studien uppvisade en viktskillnad på minst fem procent, i jämförelse med baslinjedata. Individer som avbröt studien uppvisade inga skillnader i primära eller sekundära effektmått i jämförelse med kontrollgruppen.

Sammanfattning nytillkomna studier

Samtliga metaanalyser visar på kraftig studieheterogenitet avseende studerade interventioner. Endast i ett fåtal ingående RCT-studier kunde den fysiska träningen eller dietinterventionen analyseras separat. Sammanfattningsvis har studier som publicerats efter de brittiska riktlinjerna inte förändrat slutsatserna vad gäller beteendepåverkande interventioner ämnade att främja fysisk aktivitet och hälsosamma matvanor hos vuxna med schizofreni.

Läkemedelsinterventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion

SBU valde att basera detta avsnitt på det brittiska riktlinjedokumentet från 2014 avseende frågan om effekt och eventuella risker av farmakologiska interventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion, riktade till patienter med diagnoser inom schizofrenispektrat eller psykos [1]. Riktlinjedokumentet är i sin tur baserat på en systematisk översikt av Tsoi och medarbetare från 2013 [3] som inkluderade 34 RCT-studier.

I översikten ingick 13 RCT-studier med sammanlagt 635 patienter som jämfört läkemedelsintervention för främja rökfrihet och rökreduktion med alternativa åtgärder. Studierna publicerades mellan 2001 och 2012 och nio av studierna var publicerade i refereegranskade tidskrifter. Två av studierna har publicerats som "letter to the editor" eller som konferensrapport och dessa studier beskrivs i översikten, utan att inkluderas i metaanalyser.

En uppdaterad litteratursökning genomfördes av SBU. Dessa nytillkomna studier presenteras kortfattat i slutet av avsnittet.

Beskrivning av studier och resultat

Sju av de tretton inkluderade studierna (n=340) jämförde bupropion mot placebo vad gällde främjande av rökfrihet [34–40]. Tre av studierna (n=103) jämförde bupropion med placebo avseende reduktion av rökning [41–43]. Två studier (n=137) jämförde vareniklin med placebo vad gällde rökfrihet [44,45], och en studie (n=51) jämförde effekten av hög dos nikotinplåster 42 mg dagligen med standarddosen 21 mg per dag [46].

För det primära effektmåttet rökfrihet vid sex månaders uppföljning visade en analys av tre studier (n=104) ingen signifikant skillnad mellan bupropion och placebo. I bupropiongruppen slutade 10 procent att röka och i placebogruppen fyra procent, Relativ risk (RR) 2,19 (95 % KI 0,50 till 9,63) [34–6] (Tabell 7).

Underlag från två studier (n=110) visade ingen signifikant skillnad avseende rökfrihet mellan bupropion tillsammans med nikotinplåster jämfört med placebo och nikotinplåster mätt vid sex månaders uppföljning. Andelen rökfria vid sex månader var 16 procent i bupropiongruppen och 4 procent i placebogruppen RR 3,41 (95 % KI 0,87 till 13,3) [37,40] (Tabell 7).

En sammanslagen analys av de fem ovanstående studierna visade en signifikant fördel för de som fått bupropion (med eller utan nikotinplåster) jämfört med de som fått placebo (med eller utan nikotinplåster) vid sex månaders uppföljning. Andelen rökfria vid sex månader var 13 procent i bupropiongruppen och 1 procent i placebogruppen, RR 2,78 (95 % KI 1,02 till 7,58) [3].

För det sekundära effektmåttet rökfrihet vid behandlingens slut visade fem studier (n=230) att bupropion är signifikant bättre än placebo, RR 3,67 (95 % KI 1,66 till 8,14) [34–36,38,39] samt två studier (n=110) att bupropion tillsammans med nikotinplåster är signifikant bättre än placebo och nikotinplåster RR 2,92 (95 % KI 0,75 till 11,33) [37,40] (Tabell 7).

En sammanslagen analys av de sju ovanstående studierna visade en signifikant fördel för de som fått bupropion (med eller utan nikotinplåster) jämfört med de som fått placebo (med eller utan nikotinplåster). Andelen rökfria vid sex månader var 26 procent i bupropiongruppen och 7 procent i placebogruppen RR 3,03 (95 % KI 1,69 till 5,42) [3].

Bupropion var effektivare än placebo vid rökreduktion mätt som kolmonoxid i utandningsluft i slutet av behandlingen. Däremot såg man inga tydliga skillnader mellan grupperna efter sex månaders uppföljning (Tabell 7). Man såg heller inga skillnader mellan grupperna vad gällde positiva och negativa psykosymtom eller depressiva symtom (Tabell 7).

Mätt som förändring av antal rökta cigaretter per dag vid slutet av behandlingen visade resultaten inga tydliga skillnader mellan bupropion och placebo. Inga signifikanta skillnader förelåg mellan grupperna efter sex månaders uppföljning (Tabell 7).

En analys av två studier (n=137) visade att vareniklin var effektivare än placebo för att uppnå rökfrihet mätt vid behandlingens slut [44,45]. Andelen rökfria i vareniklingruppen var 21 procent och i placebogruppen 4 procent, Relativ risk: 4,74 (95 % KI 1,36 till 16,71). Däremot redovisade en studie (n=128) inga signifikanta skillnader mellan vareniklin och placebo avseende rökfrihet vid uppföljning upp till sex månader, Relativ risk 5,06 (95 % KI 0,67 till 38,24) [45] (Tabell 8). Även om det inte fanns några signifikanta skillnader mellan vareniklin och placebo vad gäller psykiska symtom, rapporterade två patienter i vareniklingruppen om självmordstankar och självmordsbeteende (Tabell 8).

En studie (n=51), i form av en konferenspublikation, som jämförde effekten av hög dos nikotinplåster (42 mg/dag) med standard dos (21 mg/dag) fann inga skillnader vad gällde tid till första återfall i rökning [46].

Sammanfattning av de evidensgraderade resultaten för att uppnå rökfrihet och rökreduktion

I den systematiska översikten av Tsoi och medarbetare dras slutsatsen att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med bupropion är effektivare än placebo för att uppnå rökfrihet hos vuxna med schizofreni eller psykos, mätt vid uppföljning upp till 6 månader. Emellertid är kunskapsunderlaget otillräckligt för längre tidsuppföljningar.

Översikten fann inga negativa psykiska effekter vilket talar för att bupropion är väl tolererat hos vuxna med psykos eller schizofreni.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med bupropion är effektivare än placebo för att uppnå rökfrihet hos vuxna med schizofreni, mätt vid behandlingens slut.

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med bupropion och tillägg av nikotinplåster är effektivare för att uppnå rökfrihet än behandling med enbart nikotinplåster, mätt vid uppföljning upp till sex månader. Emellertid är kunskapsunderlaget otillräckligt för längre tidsuppföljningar.

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med bupropion och tillägg av nikotinplåster är effektivare än placebo för att uppnå rökfrihet hos vuxna med schizofreni eller psykos, mätt vid behandlingens slut.

Vad gäller rökreduktion finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med bupropion är effektivare än placebo för att minska rökning hos vuxna med schizofreni eller psykos, mätt som kolmonoxid i utandningsluft vid behandlingens slut. (Slutmått i studier med mål rökfrihet.)

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att behandling med bupropion är effektivare än placebo för att reducera rökning hos vuxna med schizofreni eller psykos, mätt som kolmonoxid i utandningsluft, vid uppföljning efter sex månader. (Slutmått i studier med mål rökfrihet.)

Dessutom finns det otillräckligt vetenskapligt underlag för att behandling med bupropion är effektivare än placebo för att reducera rökning hos vuxna med schizofreni eller psykos, mätt som antalet rökta cigaretter per dag mätt vid behandlingens slut. Inga signifikanta skillnader förelåg mellan grupperna efter sex månaders uppföljning.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med vareniklin är effektivare än placebo för att uppnå rökfrihet hos vuxna med psykos eller schizofreni, mätt vid sex månaders uppföljning.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med vareniklin är effektivare än placebo för att uppnå rökfrihet hos vuxna med psykos eller schizofreni, mätt vid behandlingens slut.

Nyttillkomna studier

Efter abstraktgranskning och läsning av artiklar i fulltext inkluderades sex RCT-studier [47–52] (se Bilaga 2). Studier som tillkommit i SBU:s sökning och som har tabellerats, men enligt SBU:s metodik har låg kvalitet, är inte invägda i den slutliga bedömningen av det vetenskapliga underlaget.

Meszaros och medarbetare behandlade patienter med schizofreni och alkoholberoende under åtta veckor med vareniklin eller placebo [47]. På grund av gastrointestinala biverkningar kunde endast tio patienter randomiseras och fyra fullfölja studien. Inga signifikanta effekter på rökning eller alkoholkonsumtion förelåg men patienterna som behandlades med vareniklin reducerade antalet drinkar/dag ($d=0,59$) och antalet cigaretter per dag ($d=0,28$) mer än kontrollgruppen.

Evens och medarbetare undersökte i en öppen studie 247 rökare med diagnosen schizofreni (91 procent) eller bipolär sjukdom (9 procent) [48]. Av dessa erhöll 203 vareniklin och kognitiv beteendeterapi (KBT)

och 87 enbart KBT då de hade upphört att röka. Alla som hade minst två veckors rökfrihet efter 12 veckors behandling randomiserades till vareniklin eller placebo under veckorna 12–52. Alla erhöll fortsatt KBT. Därefter avbröts behandlingen och patienterna följdes upp till vecka 76.

Sextioen patienter fullföljde perioden med återfallsprevention. Tjugosex avbröt behandlingen (7 vareniklin, 19 placebo). Under vecka 52 var 60 procent (24/40) i vareniklin-gruppen och 19 procent (9/47) i placebogruppen rökfria OR 6,2 (95 % KI 2,27 till 19,2, $p<0,001$). Under perioden 12–64 veckor var 45 procent (18/40) rökfria i vareniklin-gruppen och 15 procent (7/47) i placebogruppen ($p=0,004$) samt under perioden 12–76 veckor 30 procent (12/40) respektive 11 procent (5/47) $p=0,03$. Det förelåg inga negativa effekter på psykiska symtom eller några nyttillkomna biverkningar. Vareniklin resulterade i signifikant högre frekvens rökfrihet under ett års behandling med kvarstående effekt under ytterligare sex månader, jämfört med placebogruppen.

Shim och medarbetare studerade effekten av vareniklin på 120 kliniskt stabila patienter med diagnosen schizofreni under åtta veckor i en dubbelblind, placebokontrollerad studie [49]. Avseende det primära effektmåttet kognitiv förbättring vid vecka åtta fanns inga skillnader mellan vareniklin och placebo. I sekundära longitudinella analyser förelåg förbättring av flera kognitiva funktioner. Inga effekter eller interaktioner förekom mellan vareniklin och PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). En delvis överlappande patientpopulation har presenterats av Hong och medarbetare [53].

Fatemi och medarbetare studerade 25 individer med diagnosen schizofreni som randomiserades till 12 veckors behandling med vareniklin, bupropion eller placebo [50]. Inga signifikanta skillnader kunde påvisas mellan grupperna vad gällde antal rökta cigaretter eller nivåer av utandad kolmonoxid.

Gibbons och medarbetare återanalyserade data från 17 placebokontrollerade RCT-studier om vareniklin ($n=8\ 027$, varav $n=1\ 004$ hade olika psykiska sjukdomstillstånd) [51]. Vareniklin ökade risken för illamående OR 3,69 (95% KI 3,03; 4,48) men inte för suicidala händelser, depression eller aggression/agitation jämfört med placebo.

Vareniklin ökade rökfriheten med 123 procent jämfört med placebo och med 22 procent jämfört med bupropion. Aktuell eller tidigare psykisk sjukdom ökade riskerna för neuropsykiatriska händelser lika

mycket i vareniklin- och placebogrupporna. I en jämförelse mellan vareniklin och nikotinersättningsmedel var frekvensen neuropsykiatriska tillstånd signifikant lägre för vareniklin än för nikotinersättningsmedel (2,28 procent jämfört med 3,16 procent).

I en randomiserad och dubbelblind studie över åtta veckor studerade Chen och medarbetare effekten av olika doser av nikotinplåster på 184 slutenvårdade patienter med olika psykiska sjukdomstillstånd [52]. Endast 5 av 184 (2,7 %) var rökfria under minst 7 dagar. Inga skillnader förelåg mellan hög dos (31,2 mg de första fyra veckorna, sedan 20,8 mg vecka 5–8) och låg dos (20,8 mg i åtta veckor) av nikotinplåster.

Sammanfattning nyttillkomna studier

Nyttillkomna studier som har publicerats efter de brittiska riktlinjerna förändrar inte slutsatserna vad gäller behandling med bupropion för att uppnå rökfrihet eller rökreduktion hos vuxna med schizofreni.

Nya studier bekräftar och stärker det vetenskapliga underlaget som talar för att vareniklin har effekt för att uppnå rökfrihet hos vuxna med schizofreni under behandlingstiden och vid längre tids uppföljning (upp till 18 månader). Även om neuropsykiatriska händelser inte kan uteslutas har risken bedömts lägre än tidigare.

Studier som publicerats efter de brittiska riktlinjerna har inte förändrat slutsatserna vad gäller nikotinersättningsmedel. Nikotinplåster har visat sig generellt effektiva i studier på rökare och förväntas ha effekt också på rökare med schizofreni. Studierna av patienter med schizofreni är dock alltför små för att dra slutsatser.

Läkemedelsinterventioner för att begränsa beroende och missbruk av alkohol och droger

En uppdaterad sökning av studier genomfördes från slutdatum för litteratursökningen i SBU:s rapport om schizofreni 2012 [2]. Dessa studier presenteras kortfattat i slutet av avsnittet.

I SBU-rapporten (Kapitel 3.10) analyseras läkemedelsbehandling på två principiellt olika typer av studier [2].

A: Studier som inkluderar patienter med samtidigt beroende/missbruk och schizofreni. SBU-rapporten utgick från en systematisk översikt av Wobrock och medarbetare [54] som analyserat både antipsykotiska läkemedel och alkoholläkemedel. Totalt inkluderades 451 patienter i 11 olika RCT-studier. Endast en studie

analyserade alkoholläkemedel. Denna studie redovisas i Tabell 10 [55].

B: Pragmatiska eller effectiveness-studier, som svarar på frågan om hur en metod fungerar i praktisk verksamhet, inkluderar både patienter med och utan samtidigt beroende/missbruk. Dessa studier karakteriseras av vida inklusionskriterier och långa uppföljningstider med ett upplägg så likt den kliniska situationen som möjligt i en rigoröst randomiserad design. I tidigare studier har beroende/missbruk genomgående varit ett exklusionskriterium. Denna analys är baserad på en subanalys av patienter med beroende/missbruk och deras svar på olika läkemedel. Totalt ingick 917 personer som randomiserades till olika antipsykotika (CATIE n=544, CULASS n=88 (alkohol), n=57 (droger), EUFEST n=103, Rosenheck 2011 n=137 och Perkins/Lieberman 2008 n=45). Patienter med schizofreni och samtidigt missbruk inkluderas sällan i randomiserade studier, men antalet randomiserade patienter i dessa studier är sammanlagt mer än dubbelt så stort som i de specifika studierna. Den största studien (CATIE) inkluderade fler randomiserade individer med beroende/missbruk och schizofreni än alla specifika studier tillsammans [56].

Beskrivning av studier och resultat

Antipsykotika, effekt på beroende/missbruk hos personer med schizofreni

I SBU:s rapport från 2012 redovisades följande resultat avseende antipsykotikas effekt på missbruk för olika patientgrupper.

Den systematiska översikten av Wobrock och medarbetare från 2008, som inkluderar elva randomiserade kontrollerade studier samt ett antal öppna studier, visar att andra generationens antipsykotika (SGA) (aripirazol, klozapin, olanzapin, quetiapin och risperidon) har bättre effekt vad gäller psykopatologi, minskat alkoholsug och minskad användning av alkohol och droger jämfört med första generationens antipsykotika (FGA) [54]. De empiriska bevisen för att SGA är bättre än FGA, baserade på randomiserade kontrollerade studier, är dock svaga och det vetenskapliga underlaget bedömdes som begränsat [2].

Två studier i SBU-rapporten från 2012 visade att det finns möjligheter att påverka behandlingsfölsamheten med depåberedningar av läkemedlet hos personer med beroende/missbruk [57,58]. Rubio och medarbetare kunde visa att depåberedning av risperidon var bättre än motsvarande FGA, med längre tid till första återfall, större positiva effekter på psykiska

symtom, mindre extrapyramidala symtom och bättre behandlingsfölsamhet [57]. Rosenheck och medarbetare fann att depåberedningar hade en signifikant positiv effekt på missbruket jämfört med peroral behandling men utan säker effekt på psykiska symtom [58]. Eftersom depåberedning av antipsykotika förbättrar behandlingsfölsamheten generellt och då det sämre förloppet hos personer med beroende/missbruk har visats ha samband med låg behandlingsfölsamhet var resultaten inte oväntade.

Antipsykotika, effekt på psykos hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk

Huvuddelen av dessa studier utgörs av sekundär-analyser där effekter på patienter med och utan beroende/missbruk har analyserats. Patientmaterialet är baserat på stora effectiveness-studier där patienter med schizofreni med eller utan beroende/missbruk har jämförts. Därefter har effekten av olika SGA-preparat och FGA-preparaten haloperidol och perfenazin kunnat jämföras för de två grupperna.

I CATIE-studien av Swartz och medarbetare från 2006 hade de som använde alkohol och droger en generellt bättre psykosocial funktionsnivå än de som inte använde alkohol eller droger. Detta gällde både de som hade en beroendediagnos, med undantag av kokainberoende, och de som inte hade någon beroendediagnos. Swartz och medarbetare fortsatte att studera skillnader i effekt av FGA och SGA hos individer som använde och inte använde illegala droger. Det fanns inga skillnader i behandlingseffekt vad gällde individer som använde droger. Bland dem som inte använde droger var olanzapin signifikant bättre än perfenazin, risperidon eller quetiapin. Risperidon var bättre än quetiapin [56].

Sammanfattning av de evidensgraderade resultaten för begränsa beroende/missbruk av alkohol och droger

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att andra generationens antipsykotika (SGA) ger bättre effekt på psykos än första generationens antipsykotika (FGA) hos personer med schizofreni och med samtidigt drogsug (craving) eller droganvändande.

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk minskar alkohol och droganvändande mera efter injektion med depåberedning av risperidon jämfört peroralt risperidon eller injektion med depåberedning av FGA.

Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk

svarar lika bra på SGA (klozapin inte studerat) som på perfenazin och haloperidol vad gäller minskning av psykiska symtom.

Nyttillkomna studier

Studier som tillkommit i SBU:s uppdaterade sökning och som har tabellerats, men enligt SBU:s metodik har låg kvalitet, är inte invägda i den slutliga bedömningen av det vetenskapliga underlaget.

Antipsykotika, effekt på missbruk och effekt på psykos

van Dorn och medarbetare (2013) analyserade alkohol- och droganvändande i den ovan nämnda CATIE-studien. Resultaten visade att det förelåg en betydande heterogenitet bland de olika förloppen och att skillnaderna var betydande mellan alkohol- och drogförlopp. Studieresultaten visade multipla distinkta förlopp som talar för att skraddarsy patientens behandling individuellt. En del patienter hade ett fluktuerande förlopp medan andra hade ett stabilt missbruk [59].

Wobrock och medarbetare (2013) jämförde förloppet efter 6 månader i EUFEST-studien där bara första-gångsinsjuknande inkluderats. I studien ingick 88 patienter med pågående beroende/missbruk, 31 med tidigare beroende/missbruk och 204 utan beroende/missbruk. Det förelåg inga skillnader mellan grupperna i effekt på psykosymtom hos de med respektive utan beroende/missbruk [60].

Leatherman och medarbetare (2014) presenterade subgruppsanalyser av Rosenhecks och medarbetares (2011) studie av 369 patienter med schizofreni som behandlades med långverkande injektion av risperidon eller peroral antipsykotisk medicinerings vald av behandlande läkare under två år. Vad gällde alkohol- och drogeresultat mätta med Addiction Severity Index, ASI, förelåg inga säkra positiva fynd [58,61].

Alkoholläkemedel, effekt på missbruk/beroende

Ralevski och medarbetare (2011) studerade effekten av akamprosat i en placebokontrollerad RCT-studie hos 23 individer med schizofreni och alkoholberoende under 12 veckor [62]. De primära frågeställningarna var skillnader i kognitiv funktion och om förändringar av konsumtionsmönster och psykotiska symtom. Akamprosat hade ingen effekt på kognitiva funktioner och det förelåg inga samband mellan kognitiv funktion, alkoholkonsumtion och psykosymtom. Om akamprosat har effekt på alkoholkonsumtionen presenteras inte i studien.

Klozapin, effekt på beroende/ missbruk av cannabis

Schnell och medarbetare (2014) studerade 30 patienter med schizofreni och cannabis beroende/missbruk under 12 månader. Patienterna randomiserades till klozapin eller ziprasidon. Cannabisanvändandet minskade i båda grupperna. De som behandlats med klozapin förbättrades beträffande psykiska symtom (mätt med PANSS) i högre grad jämfört med ziprasidon, men uppvisade mer biverkningar och sämre behandlingsfölsamhet. Studien är alltför liten för att några säkra slutsatser skall kunna dras [63].

Sammanfattning av ny tillkomna studier för att begränsa beroende/ missbruk av alkohol och droger

De ny tillkomna studierna förändrar inte slutsatserna om antipsykotikas effekt på missbruk hos personer med schizofreni och antipsykotikas effekt på psykos hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk (Tabell 9).

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om akamprosot minskar alkoholkonsumtionen hos personer med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk av alkohol. Underlaget består av en liten placebokontrollerad studie (n=23) (Tabell 10).

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om naltrexon minskar alkoholkonsumtionen hos personer med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk av alkohol. Underlaget består av en liten placebokontrollerad studie (n=31) Denna studie är redovisad i SBU-rapporten (Tabell 10).

Det saknas randomiserade kontrollerade studier som studerat effekten av behandling med disulfiram hos personer med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk av alkohol.

Det saknas randomiserade kontrollerade studier som studerat effekten av behandling med nalmefen hos personer med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk av alkohol.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att klozapin jämfört med ziprasidon har bättre effekt på psykosymtom hos personer med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk av cannabis. En liten studie (n=30) visar en minskning av psykosymtom men mer biverkningar och sämre fölsamhet till behandling med klozapin än för ziprasidon (Tabell 11).

Diskussion

Beteendepåverkande insatser för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost

Personer med diagnosen schizofreni har försämrad somatisk hälsa och upplever minskat välbefinnande [64] vilket påverkar funktionsförmåga och möjlighet till anpassning och integrering i samhället [65]. De somatiska sjukdomar som avses, är till största delen beroende på en ogynnsam livsstil i kombination med överviktsinducerad farmakologisk behandling, särskilt vanligt förekommande vid behandling med andra generationens antipsykotika [66]. Övervikt är upp till fyra gånger vanligare [67–69] och den fysiska aktivitetsnivån är markant lägre hos personer med schizofreni jämfört med psykiskt friska eller normalbefolkningen [70,71]. Det har visats att 70–75 procent av patienterna med schizofreni kan klassificeras som fysiskt inaktiva [72]. Nedsatt lungfunktion, kardiovaskulär sjukdom och diabetes är 2 till 3 gånger vanligare i jämförelse med en normalpopulation. [73,74]. Andra bidragande orsaker till ohälsa och mortalitet är mindre tillgång till vård och regelbundna hälsokontroller samt lägre vårdkvalitet i jämförelse med en normalbefolkning [75–77].

Den aktuella genomgången av kunskapsläget beträffande nyttan med fysisk aktivitet för individer med diagnoser inom schizofrenispektrat är synnerligen angelägen. Hos befolkningen i allmänhet har regelbunden fysisk aktivitet visat sig vara till nytta för både fysisk och psykisk hälsa. Det finns ett direkt samband mellan fysisk aktivitet och en minskning av kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, stroke, högt blodtryck, metabola hälsoproblem och diabetes [78,79]. En rutinmässig nivå på minst 150 minuters fysisk aktivitet per vecka krävs för att uppnå en konsekvent minskning av risken, vilket dock endast uppnås av drygt hälften av befolkningen [79,80]. Fysisk aktivitet har positiva effekter på psykisk hälsa, som depression [81], ångest [82], psykiskt välbefinnande [83], livskvalitet [84] och stress [85].

Fysisk träning är en viktig komponent i de flesta rehabiliteringsprogram vid kroniska sjukdomstillstånd, och anses även vara en viktig komponent i den integrerade terapeutiska processen. Patienter med schizofreni har i allmänhet låg fysisk kapacitet [86–88] som i sin tur kan kopplas till negativa effekter på patienternas sociala, yrkesmässiga och mellanmänskliga relationer, motivation och begränsning i vardagliga aktiviteter, vilket är negativt för livskvaliteten [89–91]. Stigma och diskriminering är vanligt förekommande och

är starkt bidragande orsak till den låga livskvaliteten [92,93].

De flesta individer med schizofreni tillbringar långa perioder av stillasittande och har inte tillgång till eller möjlighet att delta i program för att minska de negativa effekterna av fysisk inaktivitet [94]. I studier av patienter som vårdas inlagda eller behandlas i öppenvård finns en kultur av inaktivitet [91,95,96] och patienterna uppfattas vanligtvis som omotiverade till att delta i fysiska aktivitetsprogram, trots personalens ansträngningar. Flera faktorer ligger bakom den låga fysiska aktivitetsnivån. Många patienter har fysiska begränsningar, somatiska sjukdomar och upplever bieffekter av medicineringen [97,98]. Därtill känner sig patienterna osäkra och isolerade i sociala sammanhang och har låg självkänsla [99,100]. Fysisk aktivitet är dock inte "bara" fysisk aktivitet, utan kan också tjäna som en ingång till att etablera en förtroendefull och trygg relation till vårdpersonalen, vilket leder till förbättring av sekundär-psykiska symptom, ökad social kompetens samt ett ökat eget ansvar för livsstilsförändringar [101].

Insatser för att främja fysisk aktivitet hos individer med schizofreni har i allmänhet visat på stora svårigheter att få till stånd en ökad aktivitetsnivå, och av de kritiska utfallsmåtten har överlag endast reducerad vikt och BMI kunnat påvisas. För andra hälso-relaterade utfallsmått är evidensen obefintlig till låg (se sammanfattning).

De förhållandevis nedslående resultaten av beteendefrämjande insatser för att främja fysisk aktivitet och goda matvanor som påvisats i ett flertal systematiska översikter och metaanalyser av RCT-studier, har flera sannolika förklaringar. I en systematisk översikt och metaanalys av Pearsall och medarbetare, där interventionen syftade till att främja träning och fysisk aktivitet, var resultatet nedslående [32]. En viss effekt kunde visas för en fysisk aktivitetsökning men inga effekter sågs på andra utfallsmått. Åtta studier ingick i metaanalysen, med 10 till 118 studiedeltagare och en medelålder på 27–52 år. En av studierna använde ett standardiserat träningsprogram, två studier ett validerat sådant, och endast en studie beskrevs intensiteten av träningen. Inget träningsprogram var identiskt. De varierande i intensitet och längd, 2–4 gånger per vecka under 10–24 veckor.

Liksom i andra metaanalyser ses en uttalad heterogenitet beträffande studiedesign, brist på standardiserade träningsmetoder och varierande utfallsmått. På grund av detta finns det inte tillräckligt underlag

för att rekommendera något särskilt träningsprogram till patienter med allvarlig psykisk sjukdom, utöver de som är riktade till allmänbefolkningen. Då slutsatserna är baserade på studier med stor heterogenitet kan det dock ifrågasättas om tiden är mogen för att dra säkra slutsatser beträffande effekter av beteendepåverkan i syfte att främja fysisk aktivitet och goda matvanor hos personer med schizofreni.

Kommentarer från NICE expertgrupp

NICE expertgrupp var eniga om att de viktigaste målen när interventioner görs i syfte att främja fysisk aktivitet och/eller hälsosam kost, är att förbättra hälsan, minska vikten och öka livskvaliteten [102,103]. En viktig faktor som tas upp, och som troligen är särskilt lämpad för patientgruppen är att det föreligger evidens för att långa perioder av fysisk aktivitet, till exempel promenader, är mer effektiva än korta perioder av medelintensiv till intensiv träning när det gäller att förbättra socker- och lipidläget för stillasittande individer, vilket i hög grad är utmärkande för patientgruppen [104].

NICE systematiska översikt har lett till nationella riktlinjer i Storbritannien, särskilt riktade till den här gruppen patienter, se nedan. Rekommendationerna är utformade för Storbritannien men är tämligen lika de svenska riktlinjerna [105].

1. Människor med psykos eller schizofreni, särskilt de som medicinerar med antipsykotika, vilket gäller merparten, bör erbjudas ett vårdprogram där insatser för att befrämja hälsosam kost kombineras med fysisk aktivitet.
2. Om en person genomgår snabb eller häftig viktuppgång, har förhöjda socker- och blodfettsnivåer, ska insatser erbjudas.
3. Rutinmässig årlig kontroll av vikt, samt av kardiovaskulära och metabola sjukdomsindikationer hos människor med psykos och schizofreni ska erbjudas.
4. Primärvården bör kontrollera den fysiska hälsan hos människor med psykos eller schizofreni när ansvaret för sådana kontroller förflyttas från psykiatri, och därefter minst på årlig basis.
5. Hälsokontrollerna bör vara omfattande och fokusera på fysiska hälsoproblem som är vanliga bland människor med psykos och schizofreni. Inkludera alla kontroller som är rekommenderade, enligt relevanta riktlinjer för kontroll av kardiovasku-

lära sjukdomar, diabetes, fetma och respiratoriska sjukdomar. En kopia av resultaten bör skickas till vårdsamordnare och psykiater.

6. Identifiera människor med psykos eller schizofreni som också har högt blodtryck, har förhöjda blodfettsnivåer, är eller riskerar att bli överviktiga, har eller riskerar att få diabetes, eller är fysisk inaktiva, och så tidigt som möjligt tillämpa relevanta riktlinjer för vägledning angående adekvata insatser.
7. Behandla människor med psykos eller schizofreni som har diabetes och/eller kardiovaskulära sjukdomar i primärvården enligt gällande riktlinjer.

Läkemedelsinterventioner för rökstopp och rökreduktion

Rökning är idag vanligare hos personer med psykisk sjukdom inklusive schizofreni. Tre svenska studier från senare år har undersökt rökvanorna hos personer med schizofreni. Cruce och medarbetare rapporterade om rökvanorna hos 241 individer på en psykosavdelning [106]. Medelåldern var 45 år. Av dessa var 57 procent män varav 47 procent rökte. Av kvinnorna var det 51 procent som rökte. I övriga befolkningen rökte 16 procent av männen och 19 procent av kvinnorna. Bejerot och Nylander presenterade rökvanorna hos 161 patienter i öppenvård med diagnoserna schizofreni eller schizofreniform psykos [107]. Medelåldern var 46 år. Av männen (89 stycken) var 47 procent rökare och av kvinnorna (72 stycken) var 51 procent rökare. Levander och medarbetare rapporterade om tobaksanvändandet hos 184 patienter med schizofreni som 1998 inledde behandling med risperidon [108]. Bland männen (102 stycken) rökte 46 procent, 11 procent använde enbart snus och 44 procent var tobaksfria. Motsvarande siffror för kvinnorna (72 stycken) visade att det var 56 procent som rökte, 3 procent som enbart använde snus och 42 procent som var tobaksfria. Medelåldern var 38 år och i genomsnitt skedde rökdebuten åtta år före psykosdebuten. Frekvensen rökare överensstämde påfallande väl mellan de tre studierna, 46–47 procent av männen och 51–56 procent av kvinnorna. Detta innebar en nästan tre gånger högre frekvens jämfört med övriga befolkningen.

När det gäller sambandet mellan rökning och ohälsa har en engelsk långtidsstudie över 25 år av personer med schizofreni, där frekvensen rökare var 75 procent, studerat sambandet mellan rökning och dödlighet [109]. Tobaksrelaterade sjukdomar förklarade 70 procent av överdödligheten i denna studie. Dödligheten var fördubblad hos de patienter som

rökte jämfört med de som inte rökte. Några svenska studier som studerat sambanden mellan rökning och överdödlighet hos patienter med schizofreni har inte påträffats.

Behandling för att sluta röka i den allmänna befolkningen innebär olika åtgärder, från rådgivning till mer intensiva behandlingar med farmakologisk behandling tillsammans med stöd individuellt eller i grupp. De åtgärder som vidtas är nikotin-substitutionsbehandling (NRT) och förskrivning av bupropion eller vareniklin. Banham och Gilbody genomförde en systematisk översikt av läkemedels- och/eller psykologiska interventioner för rökstopp hos patienter med svår psykisk sjukdom (schizofreni och bipolär sjukdom) [110]. Författarna sammanfattade översikten med att behandling av tobaksberoende var effektivt och de behandlingar som fungerade i den allmänna befolkningen fungerade även för de med svår psykisk sjukdom med ungefär samma effektivitet. Få biverkningar och få negativa effekter på det psykiska tillståndet rapporterades. De flesta signifikanta förändringarna innebar förbättringar hos interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Trots detta remitteras dessa patienter sällan till rökstoppbehandling.

Registerundersökning

SBU genomförde inom ramen för projektet en registerstudie för att undersöka användning av läkemedel för rökavvänjning och läkemedel vid alkoholberoende bland personer med diagnosen schizofreni i jämförelse med totalbefolkningen. Uppföljningen avsåg uttag av läkemedel på recept under 365 dagar efter besök i specialiserad öppen eller sluten vård bland personer som vårdats med en schizofrenidiagnos under åren 2010–2012. Uppgifterna hämtades från Socialstyrelsens patientregister och läkemedelsregister samt SCB:s befolkningsregister (se Bilaga 4).

Registerstudien visade att både bupropion och vareniklin förskrevs oftare till patienter med schizofreni än till övriga i befolkningen. Samtidigt är rökning vanligare hos patienter med schizofreni och sannolikt är förskrivningen ungefär lika omfattande till rökare med och utan schizofreni. Förskrivningen är också väl fördelad mellan de olika sjukvårdsregionerna i Sverige.

Samband debut rökning och debut schizofreni

Vad kommer först, debut av rökning eller debut av schizofreni? Denna fråga är viktig vad gäller strategi för rökprevention. Myles och medarbetare analyserade debut av rökning relaterat till insjuknande

i schizofreni i en systematisk översikt [111]. Debut för rökning var 5,3 år före insjuknandet i schizofreni. Andelen rökare vid schizofreniinsjuknandet var 58,9 procent. Under perioden 6–120 månader efter första insjuknandet ändras inte prevalensen av rökning. Det är därför svårt att bedriva primärprevention för att förhindra rökdebut hos nyinsjuknande patienter med schizofreni. Däremot är det viktigt att behandla pågående rökning vid nyinsjuknande av schizofreni.

Antipsykotika och rökning

Har valet av antipsykotika betydelse för rökningens varaktighet och intensiteten? Wu och medarbetare studerade olika typer av antipsykotika relaterat till rökstopp och rökreduktion i en öppen, ej randomiserad studie [112]. De fann att första generationens antipsykotika, FGA, och klozapin minskade rökningen mer än övriga preparat av andra generationens antipsykotika, SGA. Några skillnader i rökstopp förelåg inte. Mekanismerna bakom dessa fynd är oklara.

Kommentarer från NICE expertgrupp

Enligt NICE:s expertgrupp är den övergripande målsättningen vid rökintervention att antingen reducera eller sluta röka. Den skada som kroppen utsätts för vid rökning är så påtaglig att det är viktigt att erbjuda alla rökare med schizofreni stöd med rökstopp eller rökreduktion, även om de tidigare misslyckats med att sluta röka. Expertgruppen var oroad för att bupropion är kontraindicerad för patienter med bipolär sjukdom på grund av risker för kramper och andra neuropsykiatriska biverkningar. Många patienter med initial psykosdiagnos visar sig senare få en mer specifik diagnos på bipolär sjukdom. Därför menar man att bupropion inte skall användas hos patienter med psykosdiagnos om inte diagnosen schizofreni har ställts. Expertgruppen menar att vareniklin skall förskrivas med försiktighet för rökstoppsbehandling till vuxna med schizofreni på grund av rapporter om neuropsykiatriska komplikationer.

Läkemedelsinterventioner för att begränsa beroende och missbruk av alkohol och droger

Andelen personer med schizofreni som har ett missbruk eller beroende av alkohol eller droger är betydligt vanligare än i den övriga befolkningen. Cruce och medarbetare rapporterade att 18 procent av patienterna på en psykosenheter i Sverige hade en riskfylld eller skadlig alkoholkonsumtion och 9 procent drogrelaterade problem [106]. Nordentoft och medarbetare rapporterade högre siffror från en dansk nationell kohort med upp till 36 års uppföljning där 45 procent av männen och 26 procent av kvinnorna också hade

en beroendediagnos [113]. I CATIE-studien hade 37 procent av deltagarna alkohol/drogdiagnos [56].

I Socialstyrelsens riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011 (tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor) inkluderades endast riskbruk av alkohol hos patienter med schizofreni och inte alls behandling av patienter med schizofreni och diagnoserna beroende/missbruk [114]. De flesta patienter med riskbruk och schizofreni har också diagnoserna missbruk eller beroende.

I detta avsnitt har alkoholläkemedel särskilt beaktas. I Sverige finns fyra substanser registrerade: naltrexon, nalmefen, akamprosot och disulfiram. Disulfiram blockerar alkoholens nedbrytning med illamående och rodnad vid alkoholkonsumtion. Akamprosot, naltrexon och nalmefen påverkar alkoholsug och minskad kontroll över alkoholkonsumtionen. Antipsykotika som kan ha en effekt på missbruk har också studeras vad gäller alkohol, cannabis och centralstimulantia.

Samtliga dessa läkemedel har effekt på beroende/missbruk hos patienter i allmänhet enligt preliminära nationella riktlinjer för beroende/missbruk utgiven av Socialstyrelsen 2014. Samtliga har fått hög prioritering.

Registerundersökning

I registerundersökningen framgick att personer med schizofreni använde alkoholläkemedel nio gånger mer än befolkningen i övrigt (se Bilaga 4). Även om frekvensen av beroende/missbruk är många gånger högre hos individer med schizofreni än hos befolkningen generellt är det osäkert om detta är den enda förklaringen. Möjligtvis behandlas patienter med schizofreni och beroende/missbruk oftare. Kanske kan detta förklaras av att de redan har en etablerad läkarkontakt i motsats till de flesta personer med beroende/missbruk som i regel inte söker för detta.

Intressant är att användandet av disulfiram och ena sidan och akamprosot, naltrexon samt nalmefen och andra sidan, proportionellt inte skiljer sig åt mellan patienter med schizofreni och den allmänna befolkningen. Således sker läkemedelsbehandling vid beroende/missbruk hos patienter med schizofreni på samma sätt som i den allmänna befolkningen.

Dessa resultat skiljer sig från frekvenser av kardiologisk intervention vid hjärt-kärlsjukdom och operation av karotisstenos vid stroke där dessa är betydligt lägre hos patienter med schizofreni jämfört med den allmänna populationen [115,116].

Antipsykotika, effekt på missbruk

I den systematiska översikten av Wobrock 2008 som inkluderar 11 randomiserade kontrollerade studier, de flesta små, samt ett antal öppna studier, visar SGA (aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin och risperidon) bättre effekt vad gäller psykopatologi, minskat alkoholsug och minskad användning av alkohol och droger jämfört med FGA [54]. De empiriska bevisen för att SGA är bättre än FGA, baserade på randomiserade kontrollerade studier, är dock svaga och det vetenskapliga underlaget bedömdes som begränsat.

Två studier visade möjligheter att påverka behandlingsfölsamheten med depåberedningar av läkemedlet hos personer med beroende/missbruk. Rubio och medarbetare 2006 kunde visa att injektion med depåberedning av risperidon var bättre än motsvarande FGA, med längre tid till första återfall, större förbättringar av psykiatriska symtom, mindre extrapyramidala symtom och bättre behandlingsfölsamhet [57]. Rosenheck och medarbetare 2011 fann att deras depåberedning hade signifikant positiv effekt på missbruket jämfört med peroral medicinering men ingen säker effekt på de psykiatriska symtomen [58]. Då injektion med depåberedning av antipsykotika antas förbättra behandlingsfölsamhet och då det sämre förloppet hos personer med beroende/missbruk har visats ha samband med låg behandlingsfölsamhet är detta resultat logiskt.

Det har funnits belägg för att SGA läkemedel också skulle kunna ha direkt effekt på beroende/missbruk utan samtidig schizofreni. Därför har de flesta SGA preparat studerats vad gäller effekt på denna patientgrupp. Kishi och medarbetare (2013) genomförde en systematisk översikt och fann 13 placebokontrollerade studier av SGA läkemedel med totalt 1593 individer med beroende/missbruk utan samtidig schizofreni [117]. Endast en av studierna medförde reducerad alkoholkonsumtion i SGA gruppen jämfört med placebo. En studie av depåmedicinering visade negativa effekter av antipsykotika jämfört med placebo.

Antipsykotika, effekt på psykos

Huvuddelen av dessa artiklar utgörs av sekundär-analyser där effekter på patienter med och utan beroende/missbruk har analyserats. Patientmaterialen är baserade på de stora pragmatiska eller effectivenessstudierna där förlopp av patienter med schizofreni och beroende/missbruk har direkt kunnat jämföras med patienter med schizofreni men utan beroende/missbruk. Därefter har effekt av olika SGA-preparat och haloperidol och perfenazin kunnat jämföras för de två grupperna.

I CATIE-studien av Swartz och medarbetare hade de som använde alkohol och droger en generellt bättre psykosocial funktionsnivå än de som inte använde alkohol eller droger. Detta gällde både de som hade en beroendediagnos, med undantag av kokainberoende, och de som inte hade någon beroendediagnos [56].

Van Dorn och medarbetare (2013) analyserade alkohol- och drogförlopp i CATIE-studien. De kunde visa att det förelåg en betydande heterogenitet bland de olika förloppen och att skillnaderna var betydande mellan alkohol- och drogförlopp. Studieresultaten talar för att skraddarsy behandling av den individuella patienten. En del patienter hade episodiska förlopp medan andra hade ett stabilt missbruk [59].

Wobrock (2013) jämförde förloppet efter 6 månader i EUFEST-studien där bara förstagångsinsjuknade inkluderats. 88 patienter med pågående beroende/missbruk, 31 med tidigare beroende/missbruk och 204 utan beroende/missbruk ingick. Det förelåg inga skillnader i effekt på psykosymtom hos de med respektive utan beroende/missbruk [60].

Beroende/missbruk hos patienter med schizofreni innebär sällan en sämre prognos jämfört med de utan beroende/missbruk. Kanske är det så att de som inte använder alkohol eller droger skiljer sig från de som använder alkohol eller droger genom en sämre psykosocial funktionsnivå [56]. Eventuellt skulle skillnaderna kunna förklaras av en direkt påverkan på behandlingsfölsamhet för läkemedlet. Direkta effekter på behandlingsavbrott på grund av beroende/missbruk kunde däremot inte beläggas [118].

Klozapin och effekt på beroende/missbruk

I SBU-rapporten (2012) fann man evidens för att klozapin reducerade självmordsfrekvensen. Detta var baserat på en RCT-studie och en finsk nationell kohortstudie. SBU initierade också en egen studie baserad på svenska register som stödde resultatet [116].

Tidigare okontrollerade studier har rapporterat effekt av klozapin på beroende/missbruk hos patienter med schizofreni (Wobrock 2008) [54]. Schnell visade i en kontrollerad studie att klozapin har bättre effekt på psykosymtom hos patienter med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk än ziprasidon som är ett annat SGA-preparat [63].

Av de öppna okontrollerade studierna redovisar Drake (2006) de mest positiva effekterna av klozapin [119]. Drake och medarbetare har under många år utvecklat behandlingsmetoder för personer som både har schizofreni och beroende/missbruk. Deras modell

bygger på samtidig behandling av båda tillstånden under lång tid. Totalt ingick 151 patienter i en öppen okontrollerad studie varav 36 erhöll klozapin på sedvanliga kliniska indikationer. Patienter med alkoholberoende hade i snitt 12,5 dagar med alkoholkonsumtion när de stod på klozapin jämfört med 54,1 dagar då de inte stod på klozapin. De som fick klozapin förbättrades också i större utsträckning vad gällde alkoholkonsumtionen. Vid slutet av studien var 79 procent av patienterna som behandlats med klozapin fria från missbruk medan 33,7 procent av de som inte behandlats med klozapin var fria från missbruk. Efter 10 år kunde 62,7 procent kontrollera de schizofrena symtomen, 62,5 procent hade aktivt uppnått missbruksfrihet, 58,6 procent bodde själva, 41,4 procent var anställda i den öppna arbetsmarknaden, 48,9 procent hade regelbundna sociala kontakter med icke missbrukare och 58,3 procent rapporterade tillfredsställande livskvalitet.

Brunette (2006) rapporterade från samma studie om förloppet hos de som behandlats med klozapin och de som inte behandlats med klozapin [120]. Av metodologiska skäl valde man att studera förloppet efter den första missbruksfria halvårsperioden för att hålla kontroll över motivation och andra förväxlingsfaktorer (confounders). Patienter som behandlades med klozapin under sitt första missbruksfria halvår hade betydligt mindre risk att återfalla under det följande året än missbruksfria patienter som behandlades med andra antipsykotika (8 procent mot 40 procent, $p=0,003$).

Evidensläget är emellertid fortfarande oklart vad gäller användandet av klozapin vid beroende/missbruk hos patienter med schizofreni och ytterligare randomiserade studier krävs för säkra slutsatser.

Etiska och sociala aspekter

Det finns flera etiska och sociala frågeställningar som bör beaktas vad gäller insatser för att stödja personer med schizofreni att förändra sina ohälsosamma levnadsvanor. I arbetet med dessa frågeställningar har projektgruppen använt sig av SBU:s vägledning för att identifiera etiska aspekter vid systematisk utvärdering av åtgärder i hälso- och sjukvården [4].

Medellivslängden för personer med schizofreni är i genomsnitt 15 år kortare för män och för kvinnor 12 år kortare jämfört med den övriga befolkningen [121]. För personer med psykos och schizofreni är en kombination av rökning, beroende/missbruk av alkohol och droger, bristfällig kosthållning och näringsintag, viktökning och brist på fysisk aktivitet viktiga

bidragande orsaker till en hög grad av somatisk samsjuklighet [122,123].

I SBU-rapporten från 2012 redovisades att personer med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd på många sätt fick sämre vård än andra [2]. Den sociala situationen präglas ofta av social isolering och utanförskap, som i sin tur kan inverka på möjligheter att arbeta vilket får ekonomiska följdverkningar. Sjukdomens svårighetsgrad kan även innebära problem att efterfråga vård vilket medverkar till en ojämlig vård och bristande omsorg. Som exempel kan nämnas att kardiologiska interventioner vid behandling av hjärt-kärlsjukdom var dubbelt så vanliga hos personer utan schizofreni, jämfört med de som hade sjukdomen [115]. Hälso- och sjukvården måste uppmärksammas på dessa försvärande faktorer så att de inte påverkar patienternas möjligheter till kvalificerad vård, eller att de försummas i jämförelse med grupper som bättre kan bedöma sina behov och efterfrågan av vård.

Att förändra ohälsosamma levnadsvanor och riskbeteenden är ofta en svår uppgift. Samtal som berör levnadsvanor som till exempel otillräcklig fysisk aktivitet, ohälsosamma matvanor, rökning och alkoholkonsumtion kan upplevas som integritetskränkande. Vid schizofreni är kontinuerlig antipsykotisk läkemedelsbehandling en förutsättning för att undvika återinsjuknande. Samtidigt är de antipsykotiska läkemedlen förenade med olika biverkningar, viktökning kan till exempel uppträda inom några veckor efter inledandet av medicinering. Viktökning och fetma kan påverka självbilden och självvärderingen på ett negativt sätt och bidra till stigmatisering och diskriminering som kan förklara avbrott i den antipsykotiska medicineringen vilket leder till återfall med sänkt funktionsnivå och försämrad livskvalitet. Det finns antipsykotiska läkemedel med olika biverkningsprofil vilket medger varierande behandlingsmöjligheter. Därför är det viktigt att information om läkemedlets biverkningar är saklig och objektiv samt att patienten får en individuellt anpassad information om olika stödjande insatser för att förändra en ohälsosam livsstil.

Eftersom det finns olika behandlingsalternativ, med olika fördelar och nackdelar, ska den som har ansvaret för vården av en patient medverka till att det ges möjligheter att välja det alternativ som patienten föredrar. Samtidigt får patientens delaktighet i val av behandling inte leda till ett för stort beslutsansvar utifrån sin egen kunskap. Personer med schizofreni kan dessutom ha svårt att kommunicera sin uppfattning om olika behandlingsalternativ. Därför är det inte tillräckligt att personen får saklig och objektiv

information om till exempel biverkningar av en viss behandling eller råd om stödjande insatser att främja en hälsosam livsstil. Vårdpersonalen måste även hjälpa personen att värdera olika alternativ, ge vägledning och försäkra sig om att personen har tillräckligt underlag för att kunna utöva sitt självbestämmande. För personer med schizofreni kan sjukdomen innebära svårigheter att ta aktiv del i beslut om den egna vården. Därför måste vårdpersonalen göra en noggrann värdering av personens beslutsförmåga så att beslutsprocessen anpassas till varje enskilt fall. Patientens delaktighet i beslut om behandlingen är en viktig faktor för behandlingsresultatet och gör det möjligt att individualisera terapiinsatserna.

Personer med schizofreni kan under perioder ha nedsatt förmåga att fatta beslut och vara delaktiga i beslutsprocessen. Då kan närstående vara ett stöd om inte patienten motsätter sig det. Men på samma sätt som det är önskvärt och viktigt med delaktighet av patient och anhörig i beslut om vård och behandling så är rätten att avstå och överlåta till sjukvården att ta beslut utan patientmedverkan lika självklar. Tvångsvård kan ibland bli aktuellt och innebär svåra etiska överväganden där principen att göra gott kommer i konflikt med autonomiprincipen. Här bör dock principen att göra gott gå före då en akut sjukdomsfas kan få svåra följder. Samtidigt är det viktigt att betona att även en patient under tvångsvård bör, i möjligaste mån, involveras i beslut om den vård som ges. Framförallt är det viktigt att betona att tvångsvården normalt inte omfattar den behandling som rör patientens somatiska tillstånd, det vill säga i detta fall livsstilsåtgärder.

Eftersom det finns begränsat vetenskapligt underlag för beteendepåverkande insatser för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost är effektiva när det gäller viktreduktion och förbättring av livskvalitet – måste det också betonas att det finns svårigheter att bedriva studier inom den aktuella gruppen. Dessa svårigheter bör vägas in när vikten av det begränsade underlaget ska värderas i klinisk praxis. Ett begränsat vetenskapligt underlag tillsammans med vårdpersonalens erfarenheter av att arbeta med livsstilsförändringar hos gruppen kan även skapa en attityd att det är slöseri med vårdens resurser att ens försöka. En sådan attityd kan riskera leda till att vårdpersonalen avstår från åtgärder som trots allt skulle kunna gagna den enskilda individen.

Hälsoekonomi

Problembeskrivning

Personer med schizofreni behöver ofta stora resursinsatser från såväl hälso- och sjukvården som socialtjänsten. I Sverige liksom i övriga Europa står schizofreni, näst efter demens, för den högsta samhällliga kostnaden av alla neurologiska och psykiatriska sjukdomar [124]. En metaanalys av studier som beskriver samhällskostnader för schizofreni anger att sjukdomens andel av de nationella kostnaderna för sjukvård uppgår till mellan 1,5 och 3 procent [125]. En svensk studie har visat att läkemedelskostnaden vid behandling av schizofreni endast motsvarar 7 procent av de totala kostnaderna medan indirekta kostnader (produktionsförluster pga sjukfrånvaro) uppgår till 43 procent [126].

Personer med schizofreni har ofta större problem med fetma, alkohol/drogberoende, diabetes, rökning, och kardiovaskulära sjukdomar än övriga. Detta innebär både försämrad hälsa hos personerna samt ökade kostnader för samhället. Därmed är det angeläget att studera om det finns kostnadseffektiva interventioner som kan reducera dessa risker. De specifika frågorna i detta kapitel är:

- Vad är kostnadseffektiviteten av insatser för att främja fysisk hälsa hos vuxna med schizofreni?
- Vad är kostnadseffektiviteten av läkemedelsinterventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion hos vuxna med schizofreni?
- Vad är kostnadseffektiviteten av läkemedelsinterventioner för att begränsa beroende/missbruk av alkohol hos vuxna med schizofreni?

För en presentation av de hälsoekonomiska begrepp och metoder som används i denna del hänvisas dels till Faktaruta 2, och mer utförligt till SBU:s metodbok, Kapitel 11 [4].

Metod

Som beskrevs i kapitel 1 baseras även detta kapitel på de inklusionskriterier som fastställts i NICE guidelinen, Psychosis and Schizophrenia in adults the NICE guideline on treatment and management (updated edition 2014) samt SBU-rapporten om läkemedelsbehandling vid schizofreni [1,2]. Därmed är det också främst det material som publicerats i dessa rapporter som ligger till underlag för detta kapitel.

Faktaruta 2 Hälsoekonomi.

Kostnadseffektivitet

För att avgöra vilken av två metoder som är kostnadseffektiv behövs uppgifter om både kostnader och effekter. Resultatet från en hälsoekonomisk analys presenteras ofta som en inkrementell kostnadseffektivkvot ("incremental cost-effectiveness ratio", ICER), vilken är kvoten mellan två alternativa metoders kostnadsskillnad och effektskillnad:

$$\text{ICER} = (\text{Kostnad A} - \text{Kostnad B}) / (\text{Effekt A} - \text{Effekt B})$$

Kostnad A står för kostnaden som följer behandling A, Kostnad B står för kostnaden som följer behandling B, Effekt A står för effekten av behandling A och Effekt B står för effekten av behandling B. Alltså anger ICER kostnaden för att uppnå ytterligare en effektenhet (t ex i form av vunna levnadsår) när man byter från den ena metoden till den andra. En metod anses vara kostnadseffektiv om det finns en betalningsvilja per effektenhet som är högre än vad metoden kostar per effektenhet i relation till den alternativa metoden.

Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY)

Det rekommenderas ofta att den hälsoekonomiska analysen ska använda kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som effektmått. QALY mäter effekt på både överlevnad och livskvalitet inklusive effekter av eventuella biverkningar. Exempelvis innebär 5 år med en livskvalitetsvikt på 0,7 ($5 \times 0,7$) 3,5 QALY. En fördel med QALY är att de i princip kan användas för jämförelser mellan helt olika behandlingsområden.

Utöver de två nämnda rapporterna har en uppdaterad sökning avseende hälsoekonomiska studier inom området gjorts. Totalt identifierades i denna sökning 192 abstrakt. Två av dessa, Park och medarbetare och Verhaeghe och medarbetare föreföll relevanta enligt inklusions- och exklusionsvillkor och beställdes i fulltext [127,128]. Detta var två systematiska översikter avseende kostnadseffektivitet av interventioner för att förebygga fysisk aktivitet, men ingen av dessa hade identifierat någon kostnadseffektivitetsanalys för personer med schizofreni. Därmed tillkom ingen ny hälsoekonomisk studie utifrån den uppdaterade sökningen.

Beskrivning av studier och resultat Insatser för att främja fysisk hälsa

Ingen studie avseende kostnadseffektiviteten av interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam

kost identifierades i den sökning som gjordes för NICE-guideline. Däremot beskrev de en studie som var in press Winterbourne och medarbetare [129]. Denna studie identifierades inte i den uppdaterade sökningen och är ännu inte publicerad.

I studien av Winterbourne och medarbetare genomfördes en kostnadsnyttoanalys med hjälp av en beslutsmodell som jämförde en 3-månadersinsats bestående av psykopedagogik, näringslära och/eller träningsvägledning med standardvård. Standardvård inbegrep grundläggande rådgivning om vikt och motion, om riskerna för att utveckla kardiovaskulära sjukdomar och/eller diabetes mellitus typ 2 och förväntad livslängd. Patienterna antogs vara 30 år gamla och kostnadseffektiviteten beräknades utifrån deras förväntade livstid. Denna studie bedömdes ha potentiellt allvarliga metodologiska brister. Kostnaden per vunnet QALY beräknades till motsvarande knappt 10 000 kronor. Vid en maximal betalningsvilja på cirka 200 000 kronor per QALY var det omkring 95 procents sannolikhet att insatsen skulle bedömas som kostnadseffektiv givet grundantagandena i beräkningarna. Kostnadseffektiviteten visade sig vara känslig för storleken på insatsens effekt, insatsens kostnad samt livskvalitetsvikter (QALY-vikter). Om det lägsta antagna värdet på effekt användes steg kostnaden per vunnet QALY till ungefär 1,5 miljoner kronor, och denna spridning beror på att det saknas klinisk evidens. Om kortare tidshorisont än livstid används leder även detta till högre kostnad per vunnet QALY. Kostnadseffektiviteten skiljde sig inte mycket åt för olika subgrupper (utifrån kön, rökning, ursprunglig BMI och diagnos). Om alternativa värden för effekt och kostnader användes kunde dock jämförelsealternativet standardvård framstå som både billigare och med bättre effekt, vilket visar att det finns en stor osäkerhet.

Läkemedelsinterventioner för att främja rökfrihet och rökreduktion

Ingen studie avseende kostnadseffektiviteten av interventioner för rökfrihet eller rökreduktion identifierades i den sökning som gjordes för NICE-guideline. Däremot beskrev de en studie som var i press, Winterbourne och medarbetare [130]. Denna studie identifierades inte i den uppdaterade sökningen och är ännu inte publicerad.

I studien av Winterbourne och medarbetare genomfördes en kostnadsnyttoanalys med hjälp av en beslutsmodell som jämförde bupropion i kombinationer med kognitiv betendeterapi (KBT) och nikotinersättningsterapi (NRT) med endast KBT och NRT hos

patienter med psykos eller schizofreni. Patienterna antogs vara 27 år gamla och kostnadseffektiviteten beräknades utifrån deras förväntade livstid. Denna studie bedömdes ha potentiellt allvarliga brister, delvis till följd av att antaganden görs om effekt av behandlingen. Kostnaden per vunnet QALY beräknades till motsvarande omkring 2 500 kronor. Vid en maximal betalningsvilja på 200 000 kronor per QALY var det omkring 93 procents sannolikhet att insatsen skulle bedömas som kostnadseffektiv givet grundantagandena i beräkningarna. Om däremot det lägsta antagna värdet på effekt användes steg kostnaden per vunnet QALY till ungefär 1,5 miljoner kronor, och denna spridning beror på att det saknas klinisk evidens för långsiktiga effekter och att detta är av stor betydelse för kostnadseffektiviteten. Om kortare tidshorisont än livstid används leder även detta till högre kostnad per vunnet QALY.

Läkemedelsinterventioner för att begränsa bruk av alkohol

I SBU-rapporten om schizofreni har inte kostnadseffektiviteten av interventioner för att begränsa beroende/missbruk studerats specifikt [1]. Ingen studie har heller i den uppdaterade sökningen identifierats för att besvara detta. Utifrån de evidensbaserade slutsatser i SBU-rapporten angående beroende/missbruk som fastslagits går det dock att analysera kostnadseffektiviteten.

SBU-rapporten visade att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att andra generationens antipsykotika (SGA) ger bättre effekt än första generationens antipsykotika (FGA) hos personer med schizofreni och med samtidigt drogsug (craving) eller droganvändande. Eftersom SGA utan patent inte kostar mycket mer än FGA är det därmed rimligt att anta att SGA är kostnadseffektivt hos denna patientgrupp.

SBU-rapporten visade även att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk minskar alkohol- och droganvändande mer efter injektion med depåberedning av risperidon jämfört med peroralt risperidon eller injektion med depåberedning av FGA. Depåberedning med risperidon kostar i dagsläget emellertid över 2 000 kronor mer i månaden än

peroralt risperidon eller depåberedning av FGA, och kostnadseffektiviteten av depåberedningen är i dagsläget oklar.

Slutligen har SBU-rapporten bedömt att det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk svarar lika bra på SGA (klozapin inte studerat) som på perfenazin och haloperidol vad gäller minskning av symtom. Eftersom dessa behandlingar dessutom har ungefär samma kostnad så går det inte att beräkna kostnadseffektiviteten, utan de kan antas vara likvärdiga.

Diskussion

Läkemedelsbehandling med antipsykotika har generellt stor effekt på patienternas livskvalitet och innebär även sänkta kostnader för samhället jämfört med att inte behandla. Vilket läkemedel man väljer har däremot inte så stor ekonomisk betydelse. Istället handlar det om att hitta den optimala behandlingen för varje patient så att en god effekt uppnås utan alltför allvarliga biverkningar. Detta gäller även vid insatser för att förebygga och behandla rökning, missbruk och övervikt hos personer med schizofreni.

Det saknas publicerade studier om kostnadseffektivitet avseende de tre frågorna som ställdes upp i detta kapitel, vilket gör att ingen av frågeställningarna kan besvaras med vetenskaplig evidens. Däremot går det att konstatera att insatser som har effekt utan allvarliga biverkningar också skulle uppfattas som kostnadseffektiva, då konsekvenserna av dålig fysisk hälsa hos den studerade gruppen ofta är kostsamma på lång sikt. En viktig aspekt för kostnadseffektiviteten är patienternas följsamhet till insatserna. Många insatser till den berörda gruppen har ofta låg följsamhet, delvis till följd av de biverkningar som ofta uppstår.

De två studier av Winterbourne och medarbetare som redogjorts för i NICE-guidelines har uppvisat inkrementella kostnadseffektivitetskvoter som kan bedömas vara ”låg kostnad per vunnet QALY” enligt Socialstyrelsen (<100 000 kronor per vunnet QALY) [129,130]. Båda dessa analyser har dock extrapolerat effekter från kort sikt till personernas förväntade livstid, vilket gör att osäkerheten i beräkningarna är mycket stor.

Tabell 4 Resultat av beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost jämfört med alternativa behandlingar till personer med diagnoser inom schizofrenispektrat eller psykos. (Efter tabell 46 och appendix 17 i NICE guidelines.)

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektåtgärd (upp-följning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost	1. Informationsbroschyr 2. Väntelista 3. Behandling med olanzapin 4. Information "Food for the mind" 5. Sedvanlig vård 6. Sedvanlig vård och information	Vikt (slutet av behandling)	1 111 (14)	Intervention bättre MD: -2,8 KI (-3,6; -1,99)	Begränsat -1 Kvalitet -1 Samstämmighet	7-17, 19-21
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost	4. Information "Food for the mind" 5. Sedvanlig vård 6. Sedvanlig vård och information	Vikt (upp till 6 månaders uppföljning)	449 (5)	Intervention bättre MD: -2,33 KI (-3,31; -1,34)	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	7, 11, 12, 14-15
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost	5. Sedvanlig vård	Vikt (>12 månaders uppföljning)	247 (1)	Intervention bättre MD: -3,20 KI (-5,17; -1,23)	Måttligt starkt -1 Kvalitet	11
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost	1. Informationsbroschyr 3. Behandling med olanzapin 4. Information "Food for the mind" 5. Sedvanlig vård	Livskvalitet (slutet av behandlingen)	353 (6)	Intervention bättre SMD: 0,24 KI (0,01; 0,47)	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	8, 12, 13, 15, 18, 19
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost	5. Sedvanlig vård	Tillfredsställelse (slutet av behandlingen)	71 (1)	Intervention bättre SMD: 0,75 KI (0,26; 1,23)	Måttligt starkt -1 Kvalitet	9
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost	4. Information "Food for the mind"	Fysisk hälsa Clinical global impression (CGI) (slutet av behandlingen)	34 (1)	Intervention bättre SMD: 1,04 KI (0,28; 1,81)	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	12
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost	6. Sedvanlig vård och information	Fysisk hälsa accelerometer; totalt antal minuter av aktivitet (slutet av behandlingen)	57 (1)	Intervention bättre SMD: 0,56 KI (0,03; 1,09)	Begränsat -1 Kvalitet -1 precision	16
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet och hälsosam kost	5. Sedvanlig vård	Fysisk hälsa Activity Questionnaire (IPAQ short) (slutet av behandlingen)	116 (1)	Intervention ej bättre SMD: 0,01 KI (-0,34; 0,36)	Starkt	8

KI = Konfidensintervall; MD = Mean difference; SMD = Standard mean difference

Tabell 5 Resultat av beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet jämfört med alternativa behandlingar till personer med diagnoser inom schizofrenispektrat eller psykos. (Efter tabell 47 och appendix 17 NICE guidelines.)

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektmått (uppföljning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet	1. Stegräknare 2. Arbetsterapi	Fysisk hälsa-vikt/ BMI (slutet av behandlingen)	105 (2 studier)	Intervention ej bättre SMD: 0,20 KI (-0,20; 0,59)	Otillräckligt -1 Överförbarhet -1 Precision -1 Rapporteringsbias	24, 27
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet	1. Stegräknare 5. Sedvanlig vård	Livskvalitet (slutet av behandlingen)	83 (2 studier)	Intervention ej bättre SMD: 0,62 KI (-0,41; 1,66)	Otillräckligt -1 Kvalitet -1 Samstämmighet -1 Överförbarhet -1 Precision	22, 24
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet	4. Kontroll av tid och uppmärksamhet	Fysisk aktivitetsminuter gående (slutet av behandlingen)	97 (1 studie)	Intervention ej bättre SMD: 0,24 KI (-0,16; 0,64)	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	23
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet	1. Stegräknare	Fysisk aktivitet International activity questionnaire short version (IPAQ short) (uppföljning)	53 (1 studie)	Intervention ej bättre SMD: 0,32 KI (-0,27; 0,91)	Måttligt -1 Kvalitet	24
Schizofreni eller psykos Beteendepåverkande interventioner för att främja fysisk aktivitet	4. Kontroll av tid och uppmärksamhet	Fysisk aktivitetsminuter gående (upp till 6 månaders uppföljning)	97 (1 studie)	Intervention ej bättre SMD: 0,34 KI (-0,06; 0,74)	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	23

KI = Konfidensintervall; SMD = Standard mean difference

Tabell 6 Resultat yoga jämfört med traditionell fysisk träning hos personer med diagnosen schizofreni. (Efter tabell 48 och appendix 17 NICE guidelines.)

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektmått (uppföljning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni Yoga	Traditionell fysisk träning	Livskvalitet (upp till 6 månaders uppföljning)	41 (1)	Yoga bättre SMD: -1,77 KI (-2,50; -1,03)	Starkt	29

KI = Konfidensintervall; SMD = Standard mean difference

Tabell 7 Resultat för bupropionbehandling jämfört med placebo hos personer med schizofreni. (Efter tabell 51 och appendix 17 NICE guidelines.)

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektmått (uppföljning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni Bupropion	Placebo	Rökfrihet (6 månaders uppföljning) Primärt effektmått	104 (3)	RR: 2,19 KI (0,50; 9,63) Rökfrihet: I: 10% K: 4%	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	34–36
Schizofreni Bupropion + nikotinplåster	Nikotinplåster + placebo	Rökfrihet (6 månaders uppföljning) Primärt effektmått	110 (2)	RR: 3,41 KI (0,87; 13,3) Rökfrihet: I: 16% K: 4%	Måttligt starkt -1 Precision	37, 40
Schizofreni Bupropion och Bupropion + nikotinplåster	Placebo och Nikotinplåster + placebo	Rökfrihet (6 månaders uppföljning)	214 (5)	RR 2,78 KI (1,02 ; 7,58) Rökfrihet: I: 13% K: 1%	Ej evidensgraderat med hjälp av GRADE	3
Schizofreni Bupropion	Placebo	Rökfrihet (slutet av behandling) Sekundärt effektmått	230 (5)	RR: 3,67 KI (1,66; 8,14) Rökfrihet: I: 23% K: 5%	Begränsat -1 Samstämmighet -1 Precision	34–36, 38, 39
Schizofreni Bupropion	Nikotinplåster + placebo	Rökfrihet (slutet av behandling) Sekundärt effektmått	110 (2)	RR: 2,92 KI: (0,75; 11,33) Rökfrihet: I: 31% K: 11%	Måttligt starkt -1 Kvalitet	37, 40
Bupropion och Bupropion	Placebo och Nikotinplåster + placebo	Rökfrihet (slutet av behandling)	340 (7)	RR 3,03 KI (1,69; 5,42) Rökfrihet: I: 26% K: 7%	Ej evidensgraderat med hjälp av GRADE	3
Schizofreni Bupropion (Studier med mål rökfrihet)	Placebo	Rökreduktion, CO i utandningsluft (slutet av behandling) Sekundärt effektmått Slutmått	150 (3)	MD: -6,01 KI (-10,2; -1,83)	Måttligt starkt -1 precision	34, 39-40
Schizofreni Bupropion (Studier med mål rökfrihet)	Placebo	Rökreduktion, CO i utandningsluft (slutet av behandling) Sekundärt effektmått Förändringsmått	19 (1)	MD: -14,8 KI (-28,15; -1,45)	Begränsat -2 Precision	34
Schizofreni Bupropion (Studier med mål rökfrihet)	Placebo	Rökreduktion, CO i utandningsluft (6 månaders uppföljning) Sekundärt effektmått Slutmått	104 (2)	MD: -2,08 KI (-27,2; 13,59)	Otillräckligt -2 Samstämmighet -1 Precision	35, 40

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7 fortsättning

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektmått (uppföljning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni Bupropion (Studier med mål rökfrihet)	Placebo	Rökreduktion, CO i utandningsluft (6 månaders uppföljning) Sekundärt effektmått Förändringsmått	19 (1)	MD: -14,3 KI (-27,20; -1,40)	Begränsat -2 Precision	34
Schizofreni Bupropion (Studier med mål rökfrihet)	Placebo	Rökreduktion, förändring antal cigaretter/dag från baslinje (slutet av behandlingen) Sekundärt effektmått	184 (3)	MD: -10,77 KI (-16,62; -5,01)	Otillräckligt -1 Risk för systematiska fel -1 Samstämmighet -1 Precision	35, 38, 40
Schizofreni Bupropion (Studier med mål rökfrihet)	Placebo	Rökreduktion, förändring antal cigaretter/dag från baslinje (6 månaders uppföljning) Sekundärt effektmått	104 (2)	MD: 0,40 KI (-5,72; 6,53)	Begränsat -2 Precision	35, 40
Schizofreni Bupropion (Studier med mål rökreduktion)	Placebo	Rökreduktion, förändring antal cigaretter/dag från baslinje (slutet av behandlingen)	93 (2)	MD: -2,61 KI (-7,99; 2,77)	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	41-42

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp; KI = Konfidensintervall; MD = Mean difference; RR = Relativ risk

Tabell 8 Resultat för vareniklinbehandling jämfört med placebo hos personer med schizofreni. (Efter tabell 52 och appendix 17 NICE guidelines.)

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektmått (uppföljning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni Vareniklin	Placebo	Rökfrihet (6 månaders uppföljning) Primärt effektmått	128 (1)	RR: 5,06 KI (0,67; 38,24) Rökfrihet: I: 12% K: 2%	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	45
Schizofreni Vareniklin	Placebo	Rökfrihet (vid behandlingens slut) Sekundärt effektmått	137 (2)	RR: 4,74 KI (1,36; 16,71) Rökfrihet: I: 21% K: 4%	Begränsat -1 Kvalitet -1 Precision	44-45

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp; KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

Tabell 9 Behandlingseffekt av antipsykotika hos personer med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk. (Efter tabell 3.10.1 SBU-rapport schizofreni.)

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektmått (uppföljning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni SGA (peroralt)	FGA (peroralt)	Drogsug (craving) droganvändande	139 (5)	SGA bättre än FGA 3 av 5 studier effekt på drogsug, droganvändande	Begränsat -2 Kvalitet	2
Schizofreni SGA (depå)	FGA (peroralt, depå)	Alkohol och droganvändande	252 (2)	Injektion risperidon bättre än injektion zukloptentixol	Begränsat -1 Precision -1 Kvalitet	2
Schizofreni SGA	FGA	Psykiska symtom	697 (2) CATIE och EUFEST	SGA = FGA	Måttligt -1 Kvalitet	2

FGA = Första generationens antipsykotiska läkemedel; SGA = Andra generationens antipsykotiska läkemedel

Tabell 10 Behandlingseffekt av alkoholläkemedel hos personer med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk av alkohol.

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektmått (uppföljning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni Akamprosat	Placebo	Kognitiv funktion Alkoholkonsumtion PANSS	23 (1)	Aakamprosat=placebo Kognitiv funktion, alkoholkonsumtion, PANSS	Otillräckligt -1 Kvalitet -2 Precision	62
Schizofreni Naltrexon	Placebo	Drinking days Heavy drinking days Craving PANSS	31 (1)	Naltrexon<placebo drinking days, heavy drinking days, craving Naltrexon=placebo PANSS	Otillräckligt -1 Kvalitet -2 precision	55

PANSS = The positive and negative syndrome scale

Tabell 11 Behandlingseffekt av klozapin hos personer med schizofreni och samtidigt beroende/missbruk av cannabis.

Tillstånd och åtgärd	Jämförelse	Effektmått (uppföljning)	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Evidensstyrka	Referenser
Schizofreni Klozapin	Ziprasidon	Cannabis-användande PANSS	30 (1)	Klozapin=ziprasidon cannabisanvändande Klozapin<ziprasidon PANSS Klozapin>ziprasidon sidoeffekter, sämre kompliance	Otillräckligt -1 Kvalitet -2 Precision	63

PANSS = The positive and negative syndrome scale

Projektgrupp, granskare bindningar och jäv

Projektgrupp

Rolf Adolfsson

Professor, sakkunnig, Umeå universitet

Mats Berglund

Professor emeritus, sakkunnig, Lunds universitet

Gunilla Ringbäck Weitoft

Utredare, Socialstyrelsen, Stockholm

Dan Gothefors

Överläkare, extern granskare, Karsuddens sjukhus

Leif Lindström

Professor emeritus, extern granskare, Uppsala

Thomas Davidson

Hälsoekonom, SBU

Mikael Nilsson

Projektledare, SBU

Sofia Tranæus

Biträdande projektledare, SBU

Anna Attergren Granath

Projektadministratör, SBU

Hanna Olofsson

Informationsspecialist, SBU

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

Referenser

1. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE guidelines [CG178] Published date: February 2014.
2. SBU. Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. SBU-rapport nr 213. ISBN 978-91-85413-50-8. Hämtat från: <http://www.sbu.se/213>.
3. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:Cd007253.
4. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2014-05. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Hämtad från www.sbu.se/metodbok den 2014-06-24.
5. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
7. Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Vazquez-Barquero JL, Perez-Iglesias R, Martinez-Garcia O, Perez-Pardal T, et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naive first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1253-60.
8. Attux C, Martini LC, Elkis H, Tamai S, Freirias A, Camargo M, et al. A 6-month randomized controlled trial to test the efficacy of a lifestyle intervention for weight gain management in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013;13:60.
9. Brar JS, Ganguli R, Pandina G, Turkoz I, Berry S, Mahmoud R. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:205-12.
10. Brown C, Goetz J, Hamera E. Weight loss intervention for people with serious mental illness: a randomized controlled trial of the RENEW program. *Psychiatr Serv* 2011;62:800-2.
11. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, Dalcin A, Jerome J, Anderson CA, et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013;368:1594-602.
12. Evans S, Newton R, Higgins S. Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:479-86.
13. Kwon JS, Choi JS, Bahk WM, Yoon Kim C, Hyung Kim C, Chul Shin Y, et al. Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:547-53.
14. Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J Nurs Scholarsh* 2003;35:237-41.
15. Mauri M, Simoncini M, Castrogiovanni S, Iovieno N, Cecconi D, Dell'Agnello G, et al. A psychoeducational program for weight loss in patients who have experienced weight gain during antipsychotic treatment with olanzapine. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:17-23.
16. McKibbin CL, Patterson TL, Norman G, Patrick K, Jin H, Roesch S, et al. A lifestyle intervention for older schizophrenia patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2006;86:36-44.
17. Scocco P, Longo R, Caon F. Weight change in treatment with olanzapine and a psychoeducational approach. *Eat Behav* 2006;7:115-24.

18. Skrinar GS, Huxley NA, Hutchinson DS, Menninger E, Glew P. The role of a fitness intervention on people with serious psychiatric disabilities. *Psychiatr Rehabil J* 2005;29:122-7.
19. Usher K, Park T, Foster K, Buettner P. A randomized controlled trial undertaken to test a nurse-led weight management and exercise intervention designed for people with serious mental illness who take second generation antipsychotics. *J Adv Nurs* 2013;69:1539-48.
20. Wu MK, Wang CK, Bai YM, Huang CY, Lee SD. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr Serv* 2007;58:544-50.
21. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *Jama* 2008;299:185-93.
22. Acil AA, Dogan S, Dogan O. The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2008;15:808-15.
23. Beebe LH, Smith K, Burk R, McIntyre K, Dessieux O, Tavakoli A, et al. Effect of a motivational intervention on exercise behavior in persons with schizophrenia spectrum disorders. *Community Ment Health J* 2011;47:628-36.
24. Chao PJ. A group randomized trial to examine the feasibility and effects of pedometer use and self-monitoring of daily walking in people with severe and persistent mental illnesses. *Dissertation Abstracts International* 2010;72.
25. Cole J. The effects of an exercise program on chronically mentally ill outpatients; a study of symptom reduction, physical fitness, and stress. *Dissertation Abstracts International* 1997;64.
26. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:133-43.
27. Scheewe TW, Backx FJ, Takken T, Jorg F, van Strater AC, Kroes AG, et al. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:464-73.
28. Varambally S, Gangadhar BN, Thirthalli J, Jagannathan A, Kumar S, Venkatasubramanian G, et al. Therapeutic efficacy of add-on yogasana intervention in stabilized outpatient schizophrenia: Randomized controlled comparison with exercise and waitlist. *Indian J Psychiatry* 2012;54:227-32.
29. Duraiswamy G, Thirthalli J, Nagendra HR, Gangadhar BN. Yoga therapy as an add-on treatment in the management of patients with schizophrenia--a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:226-32.
30. Cramer H, Lauche R, Klose P, Langhorst J, Dobos G. Yoga for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013;13:32.
31. Gabriele JM, Dubbert PM, Reeves RR. Efficacy of behavioral interventions in managing atypical antipsychotic weight gain. *Obes Rev* 2009;10:442-55.
32. Pearsall R, Smith DJ, Pelosi A, Geddes J. Exercise therapy in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:117.
33. Verhaeghe N, Clays E, Vereecken C, De Maeseneer J, Maes L, Van Heeringen C, et al. Health promotion in individuals with mental disorders: a cluster preference randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2013;13:657.
34. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2001;3:397-403.
35. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:218-25.
36. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52:53-61.
37. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:1092-6.
38. Li J, Zhang T, Wang B, Li X. An efficacy analysis of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2009;231-4.
39. Weiner E, Ball MP, Buchholz AS, Gold JM, Evins AE, McMahon RP, et al. Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia: a new randomized trial and a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:95-102.
40. Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:380-6.
41. Akbarpour F, Rezaei O, Khodaie-Ardakani M, Sheikhatan M, Goodarzi H, Dolatshahi B. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion for smoking abstinence and cognition improvement in schizophrenia. *Minerva Psichiatr* 2010;51:263-9.
42. Bloch B, Reshef A, Cohen T, Tafla A, Gathas S, Israel S, et al. Preliminary effects of bupropion and the promoter region (HTTLPR) serotonin transporter (SLC6A4) polymorphism on smoking behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;175:38-42.
43. Fatemi SH, Stary JM, Hatsukami DK, Murphy SE. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;76:353-6.
44. Weiner E, Buchholz A, Coffay A, Liu F, McMahon RP, Buchanan RW, et al. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: a double blind randomized pilot study. *Schizophr Res* 2011;129:94-5.
45. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73:654-60.

46. Williams J, Gandhi K, Foulds J, Steinberg M, Lou S, Masumova F. No advantage for high dose compared to regular dose nicotine patch on short-term abstinence rates in schizophrenia (PA2-3). In: Society for Research on Nicotine and Tobacco 13th Annual Meeting 2007; Austin Texas; 2007.
47. Meszaros ZS, Abdul-Malak Y, Dimmock JA, Wang D, Ajagbe TO, Batki SL. Varenicline treatment of concurrent alcohol and nicotine dependence in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:243-7.
48. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;311:145-54.
49. Shim JC, Jung DU, Jung SS, Seo YS, Cho DM, Lee JH, et al. Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:660-8.
50. Fatemi SH, Yousefi MK, Kneeland RE, Liesch SB, Folsom TD, Thurax PD. Antismoking and potential antipsychotic effects of varenicline in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind placebo and bupropion-controlled study. *Schizophr Res* 2013;146:376-8.
51. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013;170:1460-7.
52. Chen HK, Lan TH, Wu BJ. A double-blind randomized clinical trial of different doses of transdermal nicotine patch for smoking reduction and cessation in long-term hospitalized schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:75-82.
53. Hong LE, Thaker GK, McMahon RP, Summerfelt A, Rachbeisel J, Fuller RL, et al. Effects of moderate-dose treatment with varenicline on neurobiological and cognitive biomarkers in smokers and nonsmokers with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1195-206.
54. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder--reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1375-85.
55. Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:291-7.
56. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Canive JM, et al. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:164-72.
57. Rubio G, Martinez I, Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Lopez-Munoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry* 2006;51:531-9.
58. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364:842-51.
59. Van Dorn RA, Desmarais SL, Tueller SJ, Jolley JM, Johnson KL, Swartz MS. Drug and alcohol trajectories among adults with schizophrenia: data from the CATIE study. *Schizophr Res* 2013;148:126-9.
60. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A, Galderisi S, Davidson M, et al. Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. *Schizophr Res* 2013;147:132-9.
61. Leatherman SM, Liang MH, Krystal JH, Lew RA, Valley D, Thwin SS, et al. Differences in treatment effect among clinical subgroups in a randomized clinical trial of long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in unstable chronic schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2014;202:13-7.
62. Ralevski E, O'Brien E, Jane JS, Dean E, Dwan R, Petrakis I. Effects of acamprosate on cognition in a treatment study of patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:499-505.
63. Schnell T, Koethe D, Krasnianski A, Gairing S, Schnell K, Daumann J, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. *Am J Addict* 2014;23:308-12.
64. De Hert M, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, Mitchell A. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative metaanalysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophrenia Bulletin* 2013;39:S30.
65. Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res* 2012;196:220-4.
66. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123:225-33.
67. Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:224-35.
68. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
69. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46:549-55.
70. Daumit GL, Goldberg RW, Anthony C, Dickerson F, Brown CH, Kreyenbuhl J, et al. Physical activity patterns in adults with severe mental illness. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:641-6.
71. Ussher M, Stanbury L, Cheeseman V, Faulkner G. Physical activity preferences and perceived barriers to activity among persons with severe mental illness in the United Kingdom. *Psychiatr Serv* 2007;58:405-8.
72. Lindamer LA, McKibbin C, Norman GJ, Jordan L, Harrison K, Abeyesinhe S, et al. Assessment of physical

- activity in middle-aged and older adults with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;104:294-301.
73. Cohen D, Dekker JJ, Peen J, Gispen-de Wied CC. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:187-94.
 74. Filik R, Sipos A, Kehoe PG, Burns T, Cooper SJ, Stevens H, et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:298-305.
 75. Roberts L, Roalfe A, Wilson S, Lester H. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study. *Fam Pract* 2007;24:34-40.
 76. Paton C, Esop R, Young C, Taylor D. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:299-305.
 77. Tosh G, Clifton A, Mala S, Bachner M. Physical health care monitoring for people with serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Cd008298.
 78. WHO. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; 2010.
 79. Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SS. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2010;7:39.
 80. Centre TNI. Health Survey for England. Physical Activity and Fitness, The NHS Information Centre; 2009.
 81. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, Greig CA, McMurdo M, Morley W, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:Cd004366.
 82. Jayakody K, Gunadasa S, Hosker C. Exercise for anxiety disorders: systematic review. *Br J Sports Med* 2014;48:187-96.
 83. Eime RM, Young JA, Harvey JT, Charity MJ, Payne WR. A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for adults: informing development of a conceptual model of health through sport. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013;10:135.
 84. Bize R, Johnson JA, Plotnikoff RC. Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: a systematic review. *Prev Med* 2007;45:401-15.
 85. Knapen J, Sommerijns E, Vancampfort D, Sienaert P, Pieters G, Haake P, et al. State anxiety and subjective well-being responses to acute bouts of aerobic exercise in patients with depressive and anxiety disorders. *Br J Sports Med* 2009;43:756-9.
 86. Ostermann S, Herbsleb M, Schulz S, Donath L, Berger S, Eisentrager D, et al. Exercise reveals the interrelation of physical fitness, inflammatory response, psychopathology, and autonomic function in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1139-49.
 87. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Knapen J, De Herdt A, De Hert M. The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:382-7.
 88. Vancampfort D, Probst M, Sweers K, Maurissen K, Knapen J, De Hert M. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:423-30.
 89. Pinikahana J, Happell B, Hope J, Keks NA. Quality of life in schizophrenia: a review of the literature from 1995 to 2000. *Int J Ment Health Nurs* 2002;11:103-11.
 90. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Maurissen K, Sweers K, Knapen J, et al. Lack of physical activity during leisure time contributes to an impaired health related quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;129:122-7.
 91. Gorczynski P, Faulkner G, Cohn T. Dissecting the obesogenic environment of a psychiatric setting: client perspectives. *Can J Commun Ment Health* 2013:65-80.
 92. Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J Med Invest* 2011;58:167-74.
 93. Ritsner MS, Lisker A, Arbitman M. Ten-year quality of life outcomes among patients with schizophrenia and schizoaffective disorders: I. Predictive value of disorder-related factors. *Qual Life Res* 2012;21:837-47.
 94. Soundy A, Wampers M, Probst M, De Hert M, Stubbs B, Vancampfort D. Physical activity and sedentary behaviour in outpatients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ther Rehabil* 2013:588-96.
 95. Fogarty M, Happell B. Exploring the benefits of an exercise program for people with schizophrenia: a qualitative study. *Issues Ment Health Nurs* 2005;26:341-51.
 96. Johnstone R, Nicol N, Donaghy M, Lawrie SM. Barriers to uptake of physical activity in community-based patients with schizophrenia. *J Ment Health* 2009; 523-32.
 97. Happell B, Scott D, Platania-Phung C, Nankivell J. Nurses' view on physical activity for people with serious mental illness. *Ment Health Phys Act* 2012:4-12.
 98. Weissman EM, Moot DM, Esock SM. What do people with schizophrenia think about weight management? *Psychiatr Serv* 2006;57:724-5.
 99. Faulkner G, Sparkes A. Exercise as therapy for schizophrenia: an ethnographic study. *J Sport Exerc Psychol* 1999:52-69.
 100. Hedlund L, Gyllensten AL. The physiotherapists' experience of Basic Body Awareness Therapy in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *J Bodyw Mov Ther* 2013;17:169-76.
 101. Andresen R, Oades L, Caputi P. The experience of recovery from schizophrenia: towards an empirically validated stage model. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:586-94.
 102. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789-95.
 103. Tuomilehto J, Schwarz P, Lindstrom J. Long-term benefits from lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention: time to expand the efforts. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S210-4.
 104. Duvivier BM, Schaper NC, Bremers MA, van Crombrugge G, Menheere PP, Kars M, et al. Minimal intensity physical activity (standing and walking) of longer duration improves insulin action and plasma lipids more

- than shorter periods of moderate to vigorous exercise (cycling) in sedentary subjects when energy expenditure is comparable. *PLoS One* 2013;8:e55542.
105. Gothefors D, Adolfsson R, Attvall S, Erlinge D, Jarbin H, Lindstrom K, et al. Swedish clinical guidelines – prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. *Nord J Psychiatry* 2010;64:294-302.
 106. Cruce G, Nordstrom LG, Ojehagen A. Risky use and misuse of alcohol, drugs and cigarettes detected by screening questionnaires in a clinical psychosis unit. *Nord J Psychiatry* 2007;61:92-9.
 107. Bejerot S, Nylander L. Low prevalence of smoking in patients with autism spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2003;119:177-82.
 108. Levander S, Eberhard J, Lindstrom E. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;27-32.
 109. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:116-21.
 110. Banham L, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction* 2010;105:1176-89.
 111. Myles N, Newall HD, Curtis J, Nielssen O, Shiers D, Large M. Tobacco use before, at, and after first-episode psychosis: a systematic meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:468-75.
 112. Wu B-J, Chen H-K, Lee S-M. Do atypical antipsychotics really enhance smoking reduction more than typical ones? The effects of antipsychotics on smoking reduction in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:319-28.
 113. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1058-64.
 114. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011. Tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor. Stöd för styrning och ledning. Hämtat från: <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerforsjukdomsforebyggandemetoder> den 14-06-24.
 115. Laursen TM, Nordentoft M. Heart disease treatment and mortality in schizophrenia and bipolar disorder – changes in the Danish population between 1994 and 2006. *J Psychiatr Res* 2011;45:29-35.
 116. Ringback Weitof G, Berglund M, Lindstrom EA, Nilsson M, Salmi P, Rosen M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:290-8.
 117. Kishi T, Sevy S, Chekuri R, Correll CU. Antipsychotics for primary alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e642-54.
 118. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM, Lieberman JA. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:106-13.
 119. Drake RE, McHugo GJ, Xie H, Fox M, Packard J, Helmstetter B. Ten-year recovery outcomes for clients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:464-73.
 120. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:637-43.
 121. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324-33.
 122. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H, Beary M, Hodgson R, Kajantie E, et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:2275-85.
 123. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: a latent class analysis. *Psychiatry Res* 2013;210:16-20.
 124. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718-79.
 125. Knapp M, King D, Pagner K, Lapuerta P. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 2004;184:509-16.
 126. Lindstrom E, Eberhard J, Neovius M, Levander S. Costs of schizophrenia during 5 years. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;33-40.
 127. Park AL, McDaid D, Weiser P, Von Gottberg C, Becker T, Kilian R. Examining the cost effectiveness of interventions to promote the physical health of people with mental health problems: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;13:787.
 128. Verhaeghe N, De Maeseneer J, Maes L, Van Heeringen C, Annemans L. Effectiveness and cost-effectiveness of lifestyle interventions on physical activity and eating habits in persons with severe mental disorders: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:28.
 129. Winterbourne S, Knapp M, McCrone P, Bell N, Champion J, Clark M. Preventing future physical morbidity and premature mortality in people with first-episode psychosis: an economic evaluation of the possible benefits of weight management interventions. 2013a; In press. 2013.
 130. Winterbourne S, Knapp M, McCrone P, Bell N, Champion J, Clark M. Quitting smoking for young people with schizophrenia – is it worth it? Economic evaluation of smoking cessation interventions. 2013b; In press. 2013.

Bilaga 1. Sökstrategier

PubMed via NLM 8 May 2014

Title: Behavioural interventions to promote physical activity/healthy eating in individuals with schizophrenia

Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia/ persons during antipsychotic treatment	
1. "Mental Disorders"[MAJR:NoExp] OR Schizophrenia[MeSH] OR Antipsychotic Agents/adverse effects[MeSH] OR Antipsychotic Agents[MAJR] OR "Psychotic Disorders"[Mesh]	209 934
2. Schizophren*[ti] OR Antipsychot*[ti] OR mental illness[ti] OR antipsychotic-induced weight[tiab] OR antipsychotic-related weight[tiab] OR antipsychotic-associated weight[tiab]	74 994
3. 1 OR 2	220 827
Intervention: Behavioural interventions	
4. Behavior Therapy[MeSH] OR Cognitive Therapy[MeSH] OR Psychotherapy, Group[MeSH] OR Health Education[MeSH] OR Self-Help Groups[MeSH] OR Patient Education as Topic[MAJR] OR Patient Education as Topic[MeSH] OR "Health Promotion"[Mesh] OR "Risk Reduction Behavior"[Mesh:NoExp] OR "Motivational Interviewing"[Mesh] OR "Directive Counseling"[Mesh] OR "Counseling"[Mesh:NoExp] OR "Weight Reduction Programs"[Mesh]	276 101
5. Program*[tiab] OR intervent*[tiab] OR treat*[tiab] OR behaviour*[tiab] OR behavior[tiab] OR educational[tiab] OR psychodeucat*[tiab] OR psycho-educa*[tiab] OR management[tiab] OR advice[tiab] OR counselling[tiab] OR monitoring[tiab] OR cognitive[tiab] OR therapy[tiab]	6 141 140
6. 4 OR 5	6 268 396
Intervention: Promote physical activity or healthy eating	
7. Weight Gain/drug effects[MeSH] OR Weight Gain[MAJR] OR Weight Loss[MeSH] OR "Body Weight"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Exercise"[Mesh] OR Obesity[MeSH] OR Exercise Therapy[MeSH] OR Physical Fitness[MeSH:NoExp] OR Walking[MeSH] OR "Motor Activity"[MeSH] OR Overweight[MeSH] OR "Weight Reduction Programs"[Mesh]	593 435
8. Weight*[tiab] OR nutrition*[tiab] OR diet*[tiab] OR physical activit*[tiab] OR lifestyle[tiab] OR exercise[tiab] OR fitness[tiab]	1 327 456
9. 7 OR 8	1 639 601
Study type: RCT (PubMed Clinical queries, Therapy, Narrow +added terms)	
10. (randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	386 750
Combined sets	
11. 3 AND 6 AND 9	7 039
12. 3 AND 6 AND 9 AND 10	803
13. 12 AND Filters activated: Publication date from 2013/05/01	46
14. 11 AND systematic[SB] AND Filters activated: Publication date from 2012/01/01	45

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia/persons during antipsychotic treatment	
1. 'schizophrenia'/exp OR 'neuroleptic agent'/mj OR 'mental disease'/mj OR 'psychosis'/de OR 'atypical antipsychotic agent'/exp	311 278
2. (Schizophren* OR Antipsychot* OR 'mental illness' OR 'antipsychotic-induced weight' OR 'antipsychotic-related weight' OR 'antipsychotic-associated weight'):ti	93 547
3. 1 OR 2	315 382
Intervention: Behavioural interventions	
4. 'psychotherapy'/exp OR 'education program'/de OR 'psychoeducation'/de OR 'early intervention'/de OR 'health program'/de OR 'patient education'/de OR 'health promotion'/exp	443 303
5. Program*:ti OR intervent*:ti OR treat*:ti OR behaviour*:ti OR behavior:ti OR educational:ti OR psychodeucat*:ti OR (psycho NEXT/0 educa*):ti OR management:ti OR advice:ti OR counselling:ti OR monitoring:ti OR cognitive:ti OR therapy:ti	2 681 036
6. 4 OR 5	2 983 763
Intervention: Promote physical activity or healthy eating	
7. 'weight gain'/de OR 'nutritional counseling'/de OR 'waist circumference'/de OR 'weight reduction'/de OR 'obesity'/de OR 'caloric intake'/de OR 'weight control'/de OR 'exercise'/exp OR 'physical activity'/exp OR 'diet therapy'/exp OR 'nutrition education'/de OR 'fitness'/de	947 096
8. (Weight* OR nutrition* OR diet* OR (physical N0 activit*) OR lifestyle OR exercise OR fitness)	2 423 965
9. 7 OR 8	2 659 358
Combined sets	
10. 3 AND 6 AND 9	8 713
11. 10 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim AND [1-5-2013]/sd AND [2010-2014]/py	72
12. 10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [1-5-2013]/sd AND [2010-2014]/py	65

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms		Items found
Population: Individuals with schizophrenia/persons during antipsychotic treatment		
1.	DE "Schizophrenia" OR DE "Neuroleptic Drugs" OR DE "Acute Psychosis" OR DE "Olanzapine" OR DE "Chronic Mental Illness" OR DE "Clozapine" OR DE "Schizoaffective Disorder" OR DE "Psychosis"	96 071
2.	TI (Schizophren* OR Antipsychot* OR "mental illness" OR "antipsychotic-induced weight" OR "antipsychotic-related weight" OR "antipsychotic-associated weight")	67 240
3.	1 OR 2	108 687
Intervention: Behavioural interventions		
4.	DE "Intervention" OR DE "Cognitive Behavior Therapy" OR DE "Behavior Therapy" OR DE "Early Intervention" OR DE "Psychoeducation" OR DE "Multimodal Treatment Approach" OR DE "Cognitions" OR DE "Behavior Modification" OR DE "Group Intervention" OR DE "Health Education" OR DE "Self Help Techniques" OR DE "Support Groups" OR DE "Motivational Interviewing" OR DE "Psychotherapeutic Techniques" OR DE "Behavior Change" OR DE "Readiness to Change" OR DE "Stages of Change"	126 245
5.	TI (Program* OR intervent* OR treat* OR behaviour* OR behavior OR educational OR psychodeucat* OR psycho-educa* OR management OR advice OR counselling OR monitoring OR cognitive OR therapy)	534 171
6.	4 OR 5	595 376
Intervention: Promote physical activity or healthy eating		
7.	DE "Weight Gain" OR DE "Weight Loss" OR DE "Obesity" OR DE "Weight Control" OR DE "Body Weight" OR DE "Exercise" OR DE "Nutrition" OR DE "Diets" OR DE "Physical Activity" OR DE "Health Education" OR DE "Physical Fitness" OR DE "Physical Health" OR DE "Overweight"	68 862
8.	TI (Weight* OR nutrition* OR diet* OR (physical N0 activit*) OR lifestyle OR exercise OR fitness)	43 737
9.	7 OR 8	81 598
Combined sets		
10.	3 AND 6 AND 9	658
11.	10 AND Limiters - Published Date: 20130501-; Methodology: TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL	6
12.	10 AND Limiters - Published Date: 20130501-; Methodology: -Systematic Review, -Meta Analysis	0

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia	
1. "Mental Disorders"[MAJR:NoExp] OR Schizophrenia[MeSH] OR "Psychotic Disorders"[Mesh] OR "Schizophrenic Psychology"[Mesh] OR "Neuroleptic Malignant Syndrome"[Mesh] OR "Dyskinesia, Drug-Induced"[Mesh] OR "Akathisia, Drug-Induced"[Mesh]	206 243
2. mental illness[ti] OR psychiatric patient*[ti] OR psychotic*[ti] OR hebephreni*[ti] OR oligophreni*[ti] OR Psychotic*[ti] OR neuroleptic*[ti] OR Schizop*[tiab] OR mental illness[tiab] OR psychiatric patient*[tiab] OR psychotic*[tiab] OR hebephreni*[tiab] OR oligophreni*[tiab] OR Psychotic*[tiab] OR neuroleptic*[tiab] OR ((chronic*[tiab] OR sever*[tiab]) AND mental*[tiab] AND (ill*[tiab] OR disorder*[tiab])) OR (tardiv*[tiab] AND dyskine*[tiab]) OR akathisi*[tiab] OR acathisi*[tiab] OR Neuroleptic malignant syndrome[tiab]	158 293
3. 1 OR 2	262 895
Population: Individuals with substance use disorders	
4. "Substance-Related Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Amphetamine-Related Disorders"[Mesh] OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders"[Mesh] OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol Drinking"[Mesh]	217 328
5. Alcohol*[tiab] OR drinking[ti] OR substance use disorder*[tiab] OR substance misuse*[tiab] OR substance abuse[tiab]	265 563
6. 4 OR 5	367 644
Intervention: Pharmacological interventions	
7. "Alcohol Deterrents"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "nalmefene" [Supplementary Concept] OR "acamprostate" [Supplementary Concept] OR "Disulfiram"[Mesh]	10 128
8. Pharmacotherapy[ti] OR pharmacotherapeutic*[ti] OR Naltrexone[tiab] OR Nalmefene[tiab] OR acamprostate[tiab] OR disulfiram[tiab]	14 088
9. 7 OR 8	18 157
Study type: RCT (PubMed Clinical queries, Therapy, Narrow +added terms)	
10. (randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	396 799
Combined sets	
11. 3 AND 6 AND 9	216
12. 11 AND Filters activated: Publication date from 2011/01/01	29
13. 12 AND systematic[SB]	0
14. 12 AND 10	4

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms		Items found
Population: Individuals with schizophrenia		
1.	DE "Schizophrenia" OR DE "Mental Disorders" OR DE "Psychosis" OR DE "Acute Psychosis" OR DE "Affective Psychosis" OR DE "Alcoholic Psychosis" OR DE "Capgras Syndrome" OR DE "Chronic Psychosis" OR DE "Experimental Psychosis" OR DE "Hallucinosi s" OR DE "Paranoia (Psychosis)" OR DE "Postpartum Psychosis" OR DE "Reactive Psychosis" OR DE "Senile Psychosis" OR DE "Toxic Psychoses" OR DE "Schizoaffective Disorder" OR DE "Neuroleptic Malignant Syndrome" OR DE "Dyskinesia" OR DE "Bradykinesia" OR DE "Myoclonus" OR DE "Tardive Dyskinesia" OR DE "Akathisia" OR DE "Parkinsonism"	153 093
2.	TX (Schizop* OR 'mental illness' OR (psychiatric NEXT/0 patient*) OR psychotic* OR hebephreni* OR oligophreni* OR Psychotic* OR neuroleptic* OR ((chronic* OR sever*) AND mental* AND (ill* OR disorder*)) OR (tardiv* AND dyskine*) OR akathisi* OR acathisi* OR 'Neuroleptic malignant syndrome')	232 329
3.	1 OR 2	270 358
Population: Individuals with substance use disorders		
4.	DE "Drug Usage" OR DE "Inhalant Abuse" OR DE "Alcohol Abuse" OR DE "Alcohol Drinking Patterns" OR DE "Alcoholism" OR DE "Binge Drinking" OR DE "Alcohol Intoxication" OR DE "Alcohol Withdrawal" OR DE "Drug Addiction" OR DE "Addiction" OR DE "Drug Dependency" OR DE "Heroin Addiction" OR DE "Drug Abuse" OR DE "Intravenous Drug Usage" OR DE "Polydrug Abuse"	115 780
5.	TX (Alcohol* OR drinking OR "substance use disorder" OR "substance misuse" OR "substance abuse")	177 558
6.	4 OR 5	193 793
Intervention: Pharmacological interventions		
7.	DE "Narcotic Antagonists" OR DE "Naltrexone" OR DE "Acamprostate" OR DE "Disulfiram"	3 068
8.	TI (Pharmacotherapy OR pharmacotherapeutic*) OR TX (Naltrexone OR Nalmefene OR acamprostate OR disulfiram)	5 661
9.	7 OR 8	6 528
Combined sets		
10.	3 AND 6 AND 9	209
11.	10 AND Limiters - Published Date: 20110101-	37
12.	11 AND Methodology: TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL	6
13.	11 AND Methodology: -Systematic Review, -Meta Analysis	1

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia	
1. DE "Schizophrenia" OR DE "Mental Disorders" OR DE "Psychosis" OR DE "Acute Psychosis" OR DE "Affective Psychosis" OR DE "Alcoholic Psychosis" OR DE "Capgras Syndrome" OR DE "Chronic Psychosis" OR DE "Experimental Psychosis" OR DE "Hallucinosi" OR DE "Paranoia (Psychosis)" OR DE "Postpartum Psychosis" OR DE "Reactive Psychosis" OR DE "Senile Psychosis" OR DE "Toxic Psychoses" OR DE "Schizoaffective Disorder" OR DE "Neuroleptic Malignant Syndrome" OR DE "Dyskinesia" OR DE "Bradykinesia" OR DE "Myoclonus" OR DE "Tardive Dyskinesia" OR DE "Akathisia" OR DE "Parkinsonism"	153 093
2. TX (Schizop* OR 'mental illness' OR (psychiatric NEXT/0 patient*) OR psychotic* OR hebephreni* OR oligophreni* OR Psychotic* OR neuroleptic* OR ((chronic* OR sever*) AND mental* AND (ill* OR disorder*)) OR (tardiv* AND dyskine*) OR akathisi* OR acathisi* OR 'Neuroleptic malignant syndrome')	232 329
3. 1 OR 2	270 358
Population: Individuals with substance use disorders	
4. DE "Drug Usage" OR DE "Inhalant Abuse" OR DE "Alcohol Abuse" OR DE "Alcohol Drinking Patterns" OR DE "Alcoholism" OR DE "Binge Drinking" OR DE "Alcohol Intoxication" OR DE "Alcohol Withdrawal" OR DE "Drug Addiction" OR DE "Addiction" OR DE "Drug Dependency" OR DE "Heroin Addiction" OR DE "Drug Abuse" OR DE "Intravenous Drug Usage" OR DE "Polydrug Abuse"	115 780
5. TX (Alcohol* OR drinking OR "substance use disorder" OR "substance misuse" OR "substance abuse")	177 558
6. 4 OR 5	193 793
Intervention: Pharmacological interventions	
7. DE "Narcotic Antagonists" OR DE "Naltrexone" OR DE "Acamprosate" OR DE "Disulfiram"	3 068
8. TI (Pharmacotherapy OR pharmacotherapeutic*) OR TX (Naltrexone OR Nalmefene OR acamprosate OR disulfiram)	5 661
9. 7 OR 8	6 528
Combined sets	
10. 3 AND 6 AND 9	209
11. 10 AND Limiters - Published Date: 20110101-	37
12. 11 AND Methodology: TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL	6
13. 11 AND Methodology: -Systematic Review, -Meta Analysis	1

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

	Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia		
1.	"Mental Disorders"[MAJR:NoExp] OR Schizophrenia[MeSH] OR "Psychotic Disorders"[Mesh] OR "Schizophrenic Psychology"[Mesh] OR "Neuroleptic Malignant Syndrome"[Mesh] OR "Dyskinesia, Drug-Induced"[Mesh] OR "Akathisia, Drug-Induced"[Mesh]	206 100
2.	Schizop*[tiab] OR mental illness[ti] OR psychiatric patient*[ti] OR psychotic*[ti] OR hebephreni*[ti] OR oligophreni*[ti] OR Psychotic*[ti] OR neuroleptic*[ti] OR ((chronic*[ti] OR sever*[ti]) AND mental*[ti] AND (ill*[ti] OR disorder*[ti])) OR (tardiv*[ti] AND dyskine*[ti]) OR akathisi*[ti] OR acathisi*[ti] OR Neuroleptic malignant syndrome[ti] OR ((Schizop*[tiab] OR mental illness[tiab] OR psychiatric patient*[tiab] OR psychotic*[tiab] OR hebephreni*[tiab] OR oligophreni*[tiab] OR Psychotic*[tiab] OR neuroleptic*[tiab] OR ((chronic*[tiab] OR sever*[tiab]) AND mental*[tiab] AND (ill*[tiab] OR disorder*[tiab])) OR (tardiv*[tiab] AND dyskine*[tiab]) OR akathisi*[tiab] OR acathisi*[tiab] OR Neuroleptic malignant syndrome[tiab]) NOT medline[SB])	121 238
3.	1 OR 2	237 707
Intervention: Smoking cessation		
4.	"Smoking Cessation"[Mesh] OR "Smoking/prevention and control"[Mesh:NoExp] OR "Smoking/therapy"[Mesh:NoExp] OR "Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "varenicline"[Supplementary Concept] OR Tobacco Use Disorder[MAJR] OR Tobacco Use Disorder/drug therapy[MeSH] OR Tobacco Use Disorder/prevention and control[MeSH] OR "Nicotinic Agonists"[Mesh] OR Nicotine[MAJR] OR Nicotine/administration and dosage[MeSH] OR Nicotine/adverse effects[MeSH] OR Nicotine/therapeutic use[MeSH] OR "Tobacco Products"[Mesh] OR "Tobacco"[Mesh] OR Tobacco Use Cessation[MeSH]	70 989
5.	Smoke*[ti] OR tobacco[ti]	48 681
6.	((quit*[tiab] OR stop*[tiab] OR cessation*[tiab] OR reduction[tiab]) AND smok*[tiab]) OR nicotine replacement therapy[tiab] OR nicotine patch*[tiab] OR nicotine gum[tiab] OR nicotine inhaler*[tiab] OR nicotine lozenge[tiab] OR nicotine nasal spray[tiab] OR nicotine sublingual tablet*[tiab] OR bupropion[tiab] OR varenicline[tiab]	36 364
7.	4 OR 5 OR 6	111 190
Study type: RCT (PubMed Clinical queries, Therapy, Narrow +added terms)		
8.	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	396 346
Combined sets		
9.	3 AND 7	1 363
10.	9 AND Filters activated: Publication date from 2012/09/01	220
11.	10 AND 8	26
12.	10 AND systematic[SB]	13

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia	
1. 'schizophrenia'/exp OR 'psychosis'/exp OR 'neuroleptic malignant syndrome'/de OR 'tardive dyskinesia'/de OR 'akathisia'/de	178 828
2. (Schizop* OR 'mental illness' OR (psychiatric NEXT/0 patient*) OR psychotic* OR hebephreni* OR oligophreni* OR Psychotic* OR neuroleptic* OR ((chronic* OR sever*) AND mental* AND (ill* OR disorder*)) OR (tardiv* AND dyskine*) OR akathisi* OR acathisi* OR 'Neuroleptic malignant syndrome'):ti	80 087
3. 1 OR 2	187 594
Intervention: Smoking cessation	
4. 'smoking cessation'/de OR 'passive smoking'/de OR 'smoking habit'/de	46 520
5. (((quit* OR stop* OR cessation* OR reduc* OR prevent) AND smok*) OR 'nicotine replacement therapy' OR 'nicotine patch' OR 'nicotine patches' OR 'nicotine gum' OR 'nicotine inhaler' OR 'nicotine inhalers' OR 'nicotine lozenge' OR 'nicotine lozenges' OR 'nicotine nasal spray' OR 'nicotine sublingual tablet' OR 'nicotine sublingual tablets' OR bupropion OR varenicline):ti:ab	60 661
6. 4 OR 5	85 967
Combined sets	
7. 3 AND 6	1 620
8. 3 AND 6 AND [randomized controlled trial]/lim AND [2012-2014]/py	30
9. 3 AND 6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2012-2014]/py	22

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti:ab = Title or abstract
 * = Truncation
 " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms		Items found
Population: Individuals with schizophrenia		
1.	DE "Schizophrenia" OR DE "Mental Disorders" OR DE "Psychosis" OR DE "Acute Psychosis" OR DE "Affective Psychosis" OR DE "Alcoholic Psychosis" OR DE "Capgras Syndrome" OR DE "Chronic Psychosis" OR DE "Experimental Psychosis" OR DE "Hallucinosi s" OR DE "Paranoia (Psychosis)" OR DE "Postpartum Psychosis" OR DE "Reactive Psychosis" OR DE "Senile Psychosis" OR DE "Toxic Psychoses" OR DE "Schizoaffective Disorder" OR DE "Neuroleptic Malignant Syndrome" OR DE "Dyskinesia" OR DE "Bradykinesia" OR DE "Myoclonus" OR DE "Tardive Dyskinesia" OR DE "Akathisia" OR DE "Parkinsonism"	152 938
2.	TX (Schizop* OR 'mental illness' OR (psychiatric NEXT/0 patient*) OR psychotic* OR hebephreni* OR oligophreni* OR Psychotic* OR neuroleptic* OR ((chronic* OR sever*) AND mental* AND (ill* OR disorder*)) OR (tardiv* AND dyskine*) OR akathisi* OR acathisi* OR 'Neuroleptic malignant syndrome')	231 983
3.	1 OR 2	269 971
Intervention: Smoking cessation		
4.	DE "Smoking Cessation" OR DE "Tobacco Smoking" OR DE "Bupropion" OR DE "Galanthamine"	26 066
5.	TX (((quit* OR stop* OR cessation* OR reduc* OR prevent) AND smok*) OR 'nicotine replacement therapy' OR 'nicotine patch' OR 'nicotine patches' OR 'nicotine gum' OR 'nicotine inhaler' OR 'nicotine inhalers' OR 'nicotine lozenge' OR 'nicotine lozenges' OR 'nicotine nasal spray' OR 'nicotine sublingual tablet' OR 'nicotine sublingual tablets' OR bupropion OR varenicline OR 'transdermal nicotine')	19 769
6.	4 OR 5	30 836
Combined sets		
7.	3 AND 6	2 120
8.	3 AND 6 AND Limiters - Published Date: 20120901-	267
9.	8 AND Methodology: TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL	19
10.	8 AND Methodology: -Systematic Review, -Meta Analysis	5

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

AB = Abstract

AU = Author

DE = Term from the thesaurus

MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus

MM = Major Concept

TI = Title

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

ZC = Methodology Index

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia	
1. "Mental Disorders"[MAJR:NoExp] OR Schizophrenia[MeSH] OR "Psychotic Disorders"[Mesh] OR "Schizophrenic Psychology"[Mesh] OR "Neuroleptic Malignant Syndrome"[Mesh] OR "Dyskinesia, Drug-Induced"[Mesh] OR "Akathisia, Drug-Induced"[Mesh] OR Antipsychotic Agents/adverse effects[MeSH] OR Antipsychotic Agents[MAJR]	219 573
2. mental illness[ti] OR psychiatric patient*[ti] OR psychotic*[ti] OR hebephreni*[ti] OR oligophreni*[ti] OR Psychotic*[ti] OR neuroleptic*[ti] OR Schizop*[tiab] OR mental illness[tiab] OR psychiatric patient*[tiab] OR psychotic*[tiab] OR hebephreni*[tiab] OR oligophreni*[tiab] OR Psychotic*[tiab] OR neuroleptic*[tiab] OR antipsychotic-induced weight[tiab] OR antipsychotic-related weight[tiab] OR antipsychotic-associated weight[tiab] OR Antipsychot*[ti] OR ((chronic*[tiab] OR sever*[tiab]) AND mental*[tiab] AND (ill*[tiab] OR disorder*[tiab])) OR (tardiv*[tiab] AND dyskine*[tiab] OR akathisi*[tiab] OR acathisi*[tiab] OR Neuroleptic malignant syndrome[tiab]	162 460
3. 1 OR 2	272 341
Intervention: Smoking cessation	
4. "Smoking Cessation"[Mesh] OR "Smoking/prevention and control"[Mesh:NoExp] OR "Smoking/therapy"[Mesh:NoExp] OR "Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "varenicline"[Supplementary Concept] OR Tobacco Use Disorder[MaJR] OR Tobacco Use Disorder/drug therapy[MeSH] OR Tobacco Use Disorder/prevention and control[MeSH] OR "Nicotinic Agonists"[Mesh] OR Nicotine[MAJR] OR Nicotine/administration and dosage[MeSH] OR Nicotine/adverse effects[MeSH] OR Nicotine/therapeutic use[MeSH] OR "Tobacco Products"[Mesh] OR "Tobacco"[Mesh] OR Tobacco Use Cessation[MeSH] OR Smoke*[ti] OR tobacco[ti] OR ((quit*[tiab] OR stop*[tiab] OR cessation*[tiab] OR reduction[tiab]) AND smok*[tiab] OR nicotine replacement therapy[tiab] OR nicotine patch*[tiab] OR nicotine gum[tiab] OR nicotine inhaler*[tiab] OR nicotine lozenge[tiab] OR nicotine nasal spray[tiab] OR nicotine sublingual tablet*[tiab] OR bupropion[tiab] OR varenicline[tiab]	111 361
Intervention: Behavioural interventions to promote physical activity or healthy eating	
5. Behavior Therapy[MeSH] OR Cognitive Therapy[MeSH] OR Psychotherapy, Group[MeSH] OR Health Education[MeSH] OR Self-Help Groups[MeSH] OR Patient Education as Topic[MAJR] OR Patient Education as Topic[MeSH] OR "Health Promotion"[Mesh] OR "Risk Reduction Behavior"[Mesh:NoExp] OR "Motivational Interviewing"[Mesh] OR "Directive Counseling"[Mesh] OR "Counseling"[Mesh:NoExp] OR "Weight Reduction Programs"[Mesh] OR Program*[tiab] OR intervent*[tiab] OR treat*[tiab] OR behaviour*[tiab] OR behavior[tiab] OR educational[tiab] OR psychodeucat*[tiab] OR psycho-educa*[tiab] OR management[tiab] OR advice[tiab] OR counselling[tiab] OR monitoring[tiab] OR cognitive[tiab] OR therapy[tiab]	6 277 350
6. Weight Gain/drug effects[MeSH] OR Weight Gain[MAJR] OR Weight Loss[MeSH] OR "Body Weight"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Exercise"[Mesh] OR Obesity[MeSH] OR Exercise Therapy[MeSH] OR Physical Fitness[MeSH:NoExp] OR Walking[MeSH] OR "Motor Activity"[MeSH] OR Overweight[MeSH] OR "Weight Reduction Programs"[Mesh] OR Weight*[tiab] OR nutrition*[tiab] OR diet*[tiab] OR physical activit*[tiab] OR lifestyle[tiab] OR exercise[tiab] OR fitness[tiab]	1 641 984
7. 5 AND 6	639 738
Intervention: Pharmacological interventions in individuals with substance use disorders	
8. "Substance-Related Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Amphetamine-Related Disorders"[Mesh] OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "Opioid-Related Disorders"[Mesh] OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Alcohol-Related Disorders"[Mesh] OR "Alcohol Drinking"[Mesh] OR Alcohol*[tiab] OR drinking[ti] OR substance use disorder*[tiab] OR substance misuse*[tiab] OR substance abuse[tiab]	367 644
9. "Alcohol Deterrents"[Mesh] OR "Naltrexone"[Mesh] OR "nalmeffene" [Supplementary Concept] OR "acamprosate" [Supplementary Concept] OR "Disulfiram"[Mesh] OR Pharmacotherapy[ti] OR pharmacotherapeutic*[ti] OR Naltrexone[tiab] OR Nalmeffene[tiab] OR acamprosate[tiab] OR disulfiram[tiab]	18 157
9. 8 AND 9	4 933

The search strategies continues on the next page

Economic evaluations

10.	("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Fees and Charges"[Mesh] OR "Budgets"[Mesh] OR "Resource Allocation"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "cost utility"[tiab] OR "cost/utility"[tiab] OR cost/benefit*[tiab] OR cost benefit*[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR cost/effectiveness[tiab] OR "cost of illness"[tiab] OR cost analys*[tiab] OR cost consequence*[tiab] OR cost saving*[tiab] OR cost breakdown*[tiab] OR cost lowering*[tiab] OR cost estimate*[tiab] OR cost variable*[tiab] OR cost allocation*[tiab] OR cost control*[tiab] OR "cost per unit"[tiab] OR economic*[ti] OR cost[ti] OR costs[ti] OR costing[ti] OR costly[ti] OR "value for money"[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR "icer"[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR economic stud*[tiab] OR ((economic*[tiab] OR price*[tiab] OR pricing[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costing[tiab] OR costly[tiab] OR financial[tiab] OR finance*[tiab] OR expenditure*[tiab] OR budget*[tiab] OR resource allocat*[tiab] OR "resource utilisation"[tiab] OR "resource utilization"[tiab] OR charge*[tiab] OR fee[tiab] OR fees[tiab]) NOT medline[SB]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh] OR utility[tiab] OR utilities[tiab] OR qaly*[tiab] OR "quality adjusted life"[tiab] OR "disability adjusted life"[tiab] OR daly*[tiab] OR qald*[tiab] OR qale*[tiab] OR qtime*[tiab] OR "hye"[tiab] OR "hyes"[tiab] OR "healthy year equivalent"[tiab] OR "healthy year equivalents"[tiab] OR "healthy years equivalent"[tiab] OR "healthy years equivalents"[tiab] OR "quality of well being"[tiab] OR "qwb"[tiab] OR "euroqol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "hui"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "rosser"[tiab] OR "sf 6"[tiab] OR "sf6"[tiab] OR "sf6D"[tiab] OR "sf 6D"[tiab] OR "short form 6D"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "willingness to pay"[tiab] OR "willingness to accept"[tiab] OR "willing to pay"[tiab])	689 134
-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

Combined sets

11.	4 OR 7 OR 10	747 438
12.	3 AND 11 AND 12	557
13.	13 AND LIMITS 2011	152

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia	
1. 'schizophrenia'/exp/mj OR 'neuroleptic agent'/mj OR 'mental disease'/mj OR 'psychosis'/exp/mj OR 'atypical antipsychotic agent'/exp/mj OR 'neuroleptic malignant syndrome'/mj OR 'tardive dyskinesia'/mj OR 'akathisia'/mj OR (Schizophren* OR Antipsychot* OR 'mental illness' OR (psychiatric NEXT/0 patient*) OR psychotic* OR hebephreni* OR oligophreni* OR Psychotic* OR neuroleptic* OR ((chronic* OR sever*) AND mental* AND (ill* OR disorder*)) OR (tardiv* AND dyskin*) OR akathisi* OR acathisi* OR 'Neuroleptic malignant syndrome' OR Antipsychot* OR 'mental illness' OR 'antipsychotic-induced weight' OR 'antipsychotic-related weight' OR 'antipsychotic-associated weight'):ti	189 227
Intervention: Smoking cessation	
2. 'smoking cessation'/mj OR 'passive smoking'/mj OR 'smoking habit'/mj OR (((quit* OR stop* OR cessation* OR reduc* OR prevent) AND smok*) OR 'nicotine replacement therapy' OR 'nicotine patch' OR 'nicotine patches' OR 'nicotine gum' OR 'nicotine inhaler' OR 'nicotine inhalers' OR 'nicotine lozenge' OR 'nicotine lozenges' OR 'nicotine nasal spray' OR 'nicotine sublingual tablet' OR 'nicotine sublingual tablets' OR bupropion OR varenicline):ti:ab	65 764
Intervention: Behavioural interventions to promote physical activity or healthy eating	
3. ('psychotherapy'/exp OR 'education program'/de OR 'psychoeducation'/de OR 'early intervention'/de OR 'health program'/de OR 'patient education'/de OR 'health promotion'/exp OR Program*:ti OR intervent*:ti OR treat*:ti OR behaviour*:ti OR behavior:ti OR educational:ti OR psychodeucat*:ti OR (psycho NEXT/0 educa*):ti OR management:ti OR advice:ti OR counselling:ti OR monitoring:ti OR cognitive:ti OR therapy:ti) AND ('weight gain'/mj OR 'nutritional counseling'/mj OR 'waist circumference'/mj OR 'weight reduction'/mj OR 'obesity'/mj OR 'caloric intake'/mj OR 'weight control'/mj OR 'exercise'/exp OR 'physical activity'/exp OR 'diet therapy'/exp OR 'nutrition education'/mj OR 'fitness'/mj OR (Weight* OR nutrition* OR diet* OR (physical NO activit*) OR lifestyle OR exercise OR fitness):ti	116 792
Intervention: Pharmacological interventions in individuals with substance use disorders	
4. ('addiction'/de OR 'alcoholism'/de OR 'drug dependence'/de OR 'intravenous drug abuse'/de OR 'inhalant abuse'/de OR 'cannabis addiction'/de OR 'cocaine dependence'/de OR 'narcotic dependence'/exp OR 'methamphetamine dependence'/de OR 'drinking behavior'/de OR (Alcohol* OR drinking OR 'substance use disorder' OR 'substance use disorders' OR 'substance misuse' OR 'substance abuse'):ti) AND ('drugs used in the treatment of addiction'/de OR 'naltrexone'/de OR 'nalmefene'/de OR 'acamprosate'/de OR 'disulfiram'/de OR (Naltrexone OR Nalmefene OR acamprosate OR disulfiram):ti:ab)	6 539
Economic evaluations	
5. ('health economics'/de/mj OR 'economic evaluation'/exp/mj OR 'health-care-cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp/mj OR 'economic aspect'/exp/mj OR 'financial management'/exp/mj OR ((economic near/2 (evaluation* OR analys* OR stud*)) OR (value* near/2 (money or monetary)) OR pharmacoeconomic* OR (pharmaco next/1economic*) OR "icer" OR (cost NEAR/2 (util* OR benefit* OR effectiveness OR illness OR analys* OR consequence* OR saving* OR breakdown* OR low* OR high* OR estimate* OR variable* OR allocation* OR control* OR unit))):ti,ab OR (economic* OR cost*):ti OR 'quality adjusted life year'/de/mj OR utility:ti,ab OR utilities:ti,ab OR qaly*:ti,ab OR "quality adjusted life":ti,ab OR "disability adjusted life":ti,ab OR daly*:ti,ab OR qald*:ti,ab OR qale*:ti,ab OR qtime*:ti,ab OR "hye":ti,ab OR "hyes":ti,ab OR (('healthy year' OR 'healthy years' OR 'health year' OR 'health years') NEXT/2 equivalent*):ti,ab OR "quality of well being":ti,ab OR "qwb":ti,ab OR "euroqol":ti,ab OR "eq5d":ti,ab OR "eq 5d":ti,ab OR "health utilities index":ti,ab OR "hui":ti,ab OR "hui2":ti,ab OR "hui3":ti,ab OR "rosser":ti,ab OR "sf 6":ti,ab OR "sf6":ti,ab OR "sf6D":ti,ab OR "sf 6D":ti,ab OR "short form 6D":ti,ab OR "time trade off":ti,ab OR "time tradeoff":ti,ab OR "standard gamble":ti,ab OR ((willing or willingness) near/2 (pay or accept)):ti,ab)	399 012

The search strategies continues on the next page

Combined sets

6.	2 OR 3 OR 4	186 460
7.	1 AND 5 AND 6	67
8.	1 AND 5 AND 6 AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py	27

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Search terms	Items found
Population: Individuals with schizophrenia	
1. DE "Schizophrenia" OR DE "Mental Disorders" OR DE "Psychosis" OR DE "Acute Psychosis" OR DE "Affective Psychosis" OR DE "Alcoholic Psychosis" OR DE "Capgras Syndrome" OR DE "Chronic Psychosis" OR DE "Experimental Psychosis" OR DE "Hallucinosi" OR DE "Paranoia (Psychosis)" OR DE "Postpartum Psychosis" OR DE "Reactive Psychosis" OR DE "Senile Psychosis" OR DE "Toxic Psychoses" OR DE "Schizoaffective Disorder" OR DE "Neuroleptic Malignant Syndrome" OR DE "Dyskinesia" OR DE "Bradykinesia" OR DE "Myoclonus" OR DE "Tardive Dyskinesia" OR DE "Akathisia" OR DE "Parkinsonism" OR DE "Neuroleptic Drugs" OR TI (Schizop* OR 'mental illness' OR (psychiatric NEXT/0 patient*) OR psychotic* OR hebephreni* OR oligophreni* OR Psychotic* OR neuroleptic* OR ((chronic* OR sever*) AND mental* AND (ill* OR disorder*)) OR (tardiv* AND dyskine*) OR akathisi* OR acathisi* OR 'Neuroleptic malignant syndrome' OR "antipsychotic-induced weight" OR "antipsychotic-related weight" OR "antipsychotic-associated weight")	170 214
Intervention: Smoking cessation	
2. DE "Smoking Cessation" OR DE "Tobacco Smoking" OR DE "Bupropion" OR DE "Galanthamine" OR TI (((quit* OR stop* OR cessation* OR reduc* OR prevent) AND smok*) OR 'nicotine replacement therapy' OR 'nicotine patch' OR 'nicotine patches' OR 'nicotine gum' OR 'nicotine inhaler' OR 'nicotine inhalers' OR 'nicotine lozenge' OR 'nicotine lozenges' OR 'nicotine nasal spray' OR 'nicotine sublingual tablet' OR 'nicotine sublingual tablets' OR bupropion OR varenicline OR 'transdermal nicotine')	26 427
Intervention: Behavioural interventions to promote physical activity or healthy eating	
3. (DE "Intervention" OR DE "Cognitive Behavior Therapy" OR DE "Behavior Therapy" OR DE "Early Intervention" OR DE "Psychoeducation" OR DE "Multimodal Treatment Approach" OR DE "Cognitions" OR DE "Behavior Modification" OR DE "Group Intervention" OR DE "Health Education" OR DE "Self Help Techniques" OR DE "Support Groups" OR DE "Motivational Interviewing" OR DE "Psychotherapeutic Techniques" OR DE "Behavior Change" OR DE "Readiness to Change" OR DE "Stages of Change" OR TI (Program* OR intervent* OR treat* OR behaviour* OR behavior OR educational OR psychodeucat* OR psycho-educa* OR management OR advice OR counselling OR monitoring OR cognitive OR therapy)) AND (DE "Weight Gain" OR DE "Weight Loss" OR DE "Obesity" OR DE "Weight Control" OR DE "Body Weight" OR DE "Exercise" OR DE "Nutrition" OR DE "Diets" OR DE "Physical Activity" OR DE "Health Education" OR DE "Physical Fitness" OR DE "Physical Health" OR DE "Overweight" OR TI (Weight* OR nutrition* OR diet* OR (physical NO activit*) OR lifestyle OR exercise OR fitness))	27 636
Intervention: Pharmacological interventions in individuals with substance use disorders	
4. (DE "Drug Usage" OR DE "Inhalant Abuse" OR DE "Alcohol Abuse" OR DE "Alcohol Drinking Patterns" OR DE "Alcoholism" OR DE "Binge Drinking" OR DE "Alcohol Intoxication" OR DE "Alcohol Withdrawal" OR DE "Drug Addiction" OR DE "Addiction" OR DE "Drug Dependency" OR DE "Heroin Addiction" OR DE "Drug Abuse" OR DE "Intravenous Drug Usage" OR DE "Polydrug Abuse" OR TI (Alcohol* OR drinking OR "substance use disorder" OR "substance misuse" OR "substance abuse")) AND (DE "Narcotic Antagonists" OR DE "Naltrexone" OR DE "Acamprosate" OR DE "Disulfiram" OR TI (Pharmacotherapy OR pharmacotherapeutic*) OR TX (Naltrexone OR Nalmefene OR acamprosate OR disulfiram))	2 129
Economic evaluations	
5. DE "Costs and Cost Analysis" OR DE "Budgets" OR DE "Health Care Costs" OR (TI cost OR Costs) OR (TX Cost effective* OR cost benefit*)	67, 89
Combined sets	
6. 2 OR 3 OR 4	55 257
7. 1 AND 5 AND 6	49
8. 7 Limiters - Published Date: 20110101-	13

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

- AB = Abstract
- AU = Author
- DE = Term from the thesaurus
- MH = Term from the "Cinahl Headings" thesaurus
- MM = Major Concept
- TI = Title
- TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields
- ZC = Methodology Index
- * = Truncation
- " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Bilaga 2. Inkluderade studier från uppdaterad sökning

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Cramer et al 2013 [30] Germany	Systematic review, 5 RCT included Persons with schizophrenia recruited from psychiatric inpatient and outpatient services Yoga vs usual care, exercise Primary outcome measures Improvement of symptoms (BPRS, PANSS, CGI) Improvement QoL Treatment period 8–16 weeks	n = 337 Female: 31–60% (median 33.3) Mean age: 28.2–48.1 years (median 32.5)	Yoga vs usual care Positive symptoms (SMD= -0,58; 95% CI 1.52 to 0.37) p=0.23 Negative symptoms (SMD= -0.59; 95% CI 1.87 to 0.69) p=0.36 QoL (SMD=2.28; 95% CI 0.42 to 4.14) p=0.02 Yoga vs exercise Positive symptoms (SMD= -0.35; 95% CI 0.75 to 0.05) p=0,09 Negative symptoms (SMD= -0.28; 95% CI 1.42 to 0.86) p=0.63 QoL (SMD=0.17; 95% CI -0.27 to 0.61) p=0.45	High (systematic review) Two included studies had low risk of bias and three had high risk of bias
Gabriele et al 2009 [31] USA	Systematic review, 16 studies included Persons with psychotic disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder Behavioural interventions for weight loss vs usual care Studies containing either CBT, dietary counselling, physical activity, education, or weight management Primary outcome measure Weight gain prevention and Weight loss Treatment period: 10–66 weeks	n=887 Male: 29.41–75.40% (median 52%) Age (years): 26.0–44.86 (median 38) BMI (kg/m ²): 23.44–34.01 (median 30.47)	Mean weight loss 2.63 kg for 12–16 week interventions 4.24 kg for 6 month interventions 3.05 kg for 12–18 month interventions	Low (systematic review) Bias of included studies not assessed

The table continues on the next page

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Pearsall et al 2014 [32] United Kingdom	Systematic review, 8 RCT included Inpatient and outpatient persons with schizophrenia or serious mental illness Exercise interventions vs usual care Outcome measures: exercise activity, BMI, weight, psychiatric symptoms, anxiety and depressive symptoms, QoL Treatment period: 10–24 weeks	n=363 Age (mean years): 27–52 n=363 (start) n=318 (end) Drop out rate: 12.3%	Exercise activity n=13 SMD 1.81 (95% CI, 0.44; 3.18) p=0.01 Negative symptoms n=84 SMD –0.54 (95% CI, –1.79; 0.71) p=0.40 Positive symptoms n=84 SMD –1.66 (95% CI, –3.78; 0.45) p=0.12 BMI n=151 SMD –0,24 (95% CI, –0.56; 0.08) p=0.14 Body weight n=77 SMD 0.13 (95% CI, –0.32; 0.58) p=0.57 Anxiety and depression n=94 SMD –0.26 (95% CI, –0.91; 0.39) p=0.43	Moderate (systematic review) Bias of included studies not assessed
Verhaege et al 2013 [33] Belgium	Cluster preference RCT Patients with mental disorders Residents in sheltered housing Health promotion intervention education, exercise, individual support vs treatment as usual Inclusion: Adults 18-75 years Exclusion: Adults >75 years Cognitive impairment Primary outcome measures: Changes in bodyweight, BMI, waist circumference, fat mass 10 week treatment period 6 month follow-up	n=324 (randomised) Age (years): 18–75 Male/female I: 225 (at start); 123 (at end) C: 99 (at start); 50 (at end) Drop out I: 96 C: 46	Primary outcomes Body weight (end of treatment) I: –0.35 kg C: 0.22 kg p=0.04 BMI (end of treatment) I: –0.12 kg/m ² C: 0.08 kg/m ² p=0.04 Waist circumference (end of treatment) I: –0.29 cm C: 0.55 cm p<0.01 Fat mass (end of treatment) I: –0.99% C: –0.12% p<0.01 The decrease in outcomes disappeared during the follow-up Secondary outcomes No significant changes in secondary outcomes: Physical activity HQRL	Low

The table continues on the next page

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Meszaros et al 2013 [47] USA	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel- group Out-patients with schizo- phrenia who smoke Varenicline vs placebo Reduction of alcohol consumption and cigarette smoking Treatment period: 8 weeks Follow-up: 1 month Years performed: 2008–2011	n=10 (prescreened 175, consent 55, randomised 10) Men: 5 Women: 5 Age: 43 years (SD=7) Intervention: 5 Control: 5 n at start=10 n at follow-up=4	Standard drinks/week I: -16.6 (SD=20.1) C: 2.4 (SD=27,4) NS Cigarettes/week I: -66 (65) C: -47 (77) NS	Low
Evins et al 2014 [48] USA	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel- group, relapse-prevention study Smokers with schizophrenia or bipolar disease conducted in 10 community mental-health centers Intervention/Control If present smokers initially 12-weeks open-label varenicline and cognitive behavioral therapy. Only if abstinence entering the relapse prevention phase with randomisation Cognitive behavioral therapy and double-blind varenicline (1 mg, 2 per day) or placebo from weeks 12 to 52 Primary outcome measure Seven-day rate of continuous abstinence at study week 52, continuous abstinence at study week 52, confirmed by exhaled carbon monoxide. Secondary outcomes were continuous abstinence rates for weeks 12 through 64 based on biochemically verified abstinence and weeks 12 through 76, based on self- reported smoking behaviour Treatment period (0)12–52 w Time to follow-up: 24 w Years performed: 2008–2012	N=203 received 12-weeks open- label varenicline and cognitive behavioral therapy. 87 met abstinence criteria to enter the relapse prevention intervention. 61 participants completed the relapse- prevention phase; 26 discontinued participation (7 varenicline, 19 placebo). Females 37% Age Placebo 45.7 (10.3), Varenicline 51.4 (9.6) Diagnosis schizophrenia spectrum: Placebo 87%, varenicline 90%, bipolar placebo 13%, varenicline 10%	At week 52, point-prevalence abstinence rates. 60% (24 of 40) in the varenicline group. 19% (9 of 47) in the placebo group. Odds ratio (OR), 6.2; 95% CI, 2.2–19.2; P<0.001). From weeks 12 through 64 continuously abstinent 45% (18 of 40) in the varenicline group, 15% (7 of 47) in the placebo group (OR, 4.6; 95% CI, 1.5–15.7; P=0.004). From weeks 12 through 76 continuously abstinent 30% (12 of 40) in the varenicline group. 11% (5 of 47) in the placebo group (OR 3.4; 95% CI, 1.02–13.6; P=0.03). There were no significant treatment effects on psychiatric symptom ratings or psychiatric adverse events	High

The table continues on the next page

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Shim et al 2012 [49] Korea	Randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clinically stable outpatients with schizophrenia Varenicline versus placebo. Varenicline was titrated up to 1 mg twice daily for weeks 2–8 Primary outcome measure was analyses of neurocognitive differences at 8 week Treatment period: 8 weeks No follow-up	I: 60 C: 60 Females Placebo: 22% Varenicline: 36% Age Placebo 39.9 (9.5) Varenicline 39.9 (8.6) 50% smokers 50% nonsmokers Drop out rate I: 25% C: 23%	At week 8, no varenicline–placebo differences were significant. In secondary longitudinal analyses, varenicline improved compared with placebo on the Digital Symbol Substitution Test and the Wisconsin Card Sorting Test non-perseverative errors Some treatment effects were different between smokers and non-smokers Smoking data is not reported	Low
Fatemi et al 2013 [50] USA	Randomised, double-blind, placebo-controlled study Outpatients with schizophrenia who smoke Varenicline (1 mg BID) vs bupropion (150 mg BID) vs placebo Multiple outcomes Treatment period: 12 weeks No follow-up	n=24 Varenicline: n=8 (at start) n=5 (at end) Bupropion: n=8 (at start) n=5 (at end) Placebo: 7 (at start), 8 (at end)	No significant reduction in number of cigarettes smoked, serum or urine nicotine, or exhaled CO In subjects treated with varenicline vs placebo there was a trend for reduced serum cotinine which had a large effect size ($d = -0.84$), and for urine cotinine levels ($d = -1.06$)	Low

The table continues on the next page

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Gibbons et al 2013 [51] USA	<p>Systematic review and reanalysis, observational study</p> <p>Systematic review Vanecline vs placebo studies, conducted by Pfizer</p> <p>Complete intent-to treat person-level longitudinal data to assess smoking abstinence and reports of suicidal thoughts and behavior, depression, aggression/agitation, and nausea</p> <p>Observational study: Large data set to compare acute (30-day and 60-day) rates of neuropsychiatric adverse events in patients receiving varenicline or nicotine replacement therapy and to assess reports of anxiety, mood, and psychotic symptoms and disorders, other mental disorders, and suicide attempt</p> <p>Years performed: 2006–2007</p>	<p>Systematic review 17 Studies n=8 027 n=1 004 with psychiatric disorders n=7 023 without psychiatric disorders</p> <p>Observational study n=35 800 Patients with schizophrenia: 0.19% Females: 36% Age: 36.8 years (SD 12.4)</p>	<p>Systematic review Varenicline increased the risk of nausea: OR 3.69 (95% CI, 3.03–4.48)</p> <p>The rates of suicidal events, depression, or aggression/agitation did not increase It significantly increased the abstinence rate by 124% compared with placebo, and 22% compared with bupropion. Having a current or past psychiatric illness increased the risk of neuropsychiatric events equally in treated and placebo patients</p> <p>Observation study: The overall rate of neuropsychiatric disorders was significantly lower for varenicline than for nicotine replacement therapy (2.28% compared with 3.16%)</p>	Low
Chen et al 2013 [52] Taiwan	<p>Randomised, controlled, double-blind 8-week study</p> <p>Hospitalised patients with schizophrenia</p> <p>Study groups High-dose NRT group (31.2 mg for the first 4 weeks, then 20.8 mg for 4 weeks, n=92)</p> <p>Low-dose NRT group (20.8 mg for 8 weeks, n=92)</p> <p>Primary outcome smoking reduction</p> <p>No follow-up</p> <p>Study performed: 2005–2006</p>	<p>n=184 Females: 7% Age: 46 (SD 10) 80% in the low dose group and 77% in the high dose group completed the study</p>	<p>The 7-day point prevalence of abstinence was 2.7% (5/184)</p> <p>Participants in the low dose group reduced smoking by 3.1 more cigarettes on average than those in the high-dose group (p=0.005)</p> <p>A repeated measures analysis of variance revealed that the main effect of changes in the number of cigarettes smoked, comparing the two types of treatment across periods, was not significant (p=0.35)</p>	Moderate

The table continues on the next page

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Ralevski et al 2011 [62] USA	Randomised double-blind placebo-controlled study Outpatients with schizophrenia spectrum disorders and alcohol dependence Acamprosate (I) vs placebo (C) Cognitive effects Treatment period: 12 weeks No follow-up	n=23 Females: 17% Age: 51 years (7) Completers I: 53% C: 47%	Acamprosate treatment had no effect on cognitive functioning for patients with alcohol dependence and schizophrenia spectrum disorders There was no relationship between change in alcohol consumption or psychotic symptoms and change in cognitive functioning in patients with alcohol dependence and schizophrenia spectrum disorders There were no differences between acamprosate and placebo groups on drinking variables	Low
Leatherman et al 2014 [61] USA	Subgroup analysis of randomized study (Rosenheck et al, 2011) Patients with schizophrenia LAI risperidone 12.5 to 50 mg/ injection biweekly, or to the psychiatrist's choice of oral antipsychotic. Followed for up to 2 years Primary outcome improvement of 1 out of 12 symptoms, including substance use Statistical correction of multiple comparisons Treatment period: 2 years No follow-up	n=369 Age (median): 53 years	With adjustment for multiple comparisons, treatment effect differed by race on substance use outcomes, with white participants showing more benefit from LAI than other groups No other subgroup analyses were significant after adjustment	Moderate Authors regard the positive finding (white people improve substance use) as spurious
Schnell et al 2014 [63] Germany	Randomized open study Patients with schizophrenia and cannabis misuse Clozapin (mean 225 mg, range: 50–425 mg), Ziprasidone (mean 200 mg, range: 80–400 mg) Primary outcome measure average frequency of cannabis use Treatment period one year No follow-up	N=30 Females: 13% Age: 30 (8) Clozapin end/start: 5/14 Ziprasidone end/start: 7/16	Cannabis use was reduced in both groups during follow up with no difference between the drugs A stronger decline of positive symptoms in the clozapine group More side effects and poorer compliance with treatment in the clozapine group	Low

The table continues on the next page

Author Year Reference Country	Study design	Participants	Results	Study quality Comments
Van Dorn et al 2012 [59] USA	Subanalysis of randomized controlled design (CATIE) Drug and alcohol trajectories for disorders use, non-disordered use and abstinence	N=1460 Females: 26% White: 60% Not married or cohabiting 81% Completed high school: 74% Age: 41 (11) years	Five classes—always abstinent; fluctuating use, abuse, and occasional abstinence; occasional (ab)use; stopped (ab)use; abusing—fit best Overlap exists between always abstinent drug and alcohol classes; less overlap exists across other classes	Moderate
Wobrock et al 2013 [60] Europa	Subanalysis of randomized controlled study (EUFEST) The influence of substance use disorder (SUD) (substance abuse or dependence) on psychopathology and cognitive performance	N=323 Present SUD: n=88 Previous SUD: n=31 Never SUD: n=204 Females: 37% Age: 25/5 years	SUD and non-SUD show similar psychopathology and neuropsychological performances at baseline and during the first 6 months of antipsychotic treatment	Moderate

BID = *Bis en die* (two times per day); **BMI** = *Body mass index*; **BPRS** = *Brief psychiatric rating scale*; **CBT** = *Cognitive behaviour therapy*; **CGI** = *Clinical global impression*; **CI** = *Confidence interval*; **HRQL** = *Health related quality of life*; **n** = *number*; **LAI** = *Long acting injection*; **NS** = *Not significant*; **QoL** = *Quality of life*; **RCT** = *Randomised controlled trial*; **SMD** = *Standard mean difference*

Bilaga 3. Exkluderade studier

Studie	Exklusionsorsak
Lev-Ran S, Balchand K, Lefebvre L, Araki KF, Le Foll B. Pharmacotherapy of alcohol use disorders and concurrent psychiatric disorders. A review. <i>Can J Psychiatry</i> 2012;57:342-9.	Översikt, ingående studier redovisade I SBU rapport
Rüther T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A, Gorwood P, Möller HJ. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. <i>Eur Psychiatry</i> 2014;29:65-82.	Översikt, ej relevant population
Ahmed AI, Ali AN, Kramers C, Härmark LV, Burger DM, Verhoeven WM. Neuropsychiatric adverse events of varenicline: a systematic review of published reports. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2013;33:55-62.	Översikt, ingående studier redovisade I NICE guidelines
Stanton R, Happel B. Exercise for mental illness: A systematic review of inpatient studies. <i>Int J Ment Health Nurs</i> 2014;23:232-42.	Översikt, ej relevanta effektmått
Gierisch JM, Nieuwsma JA, Bradford DW, Wilder CM, Mann-Wrobel MC, McBroom AJ, et al. Interventions To Improve Cardiovascular Risk Factors in People With Serious Mental Illness. Comparative Effectiveness Review No. 105. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC063-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.	Översikt, ingående studier redovisade I NICE guidelines
Hjorth P, Davidsen AS, Kilian R, Skrubbeltrang, C. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2014;130:279-89. Epub 2014 Jan 17.	Översikt, population ej relevant
Nover C, Jackson SS. Primary care-based educational interventions to decrease risk factors for metabolic syndrome for adults with major psychotic and/or affective disorders: a systematic review. <i>Syst Rev</i> 2013;2:116.	Översikt, protokoll
Vancampfort D, Knapen J, Probst M, Scheewe T, Remans S, De Hert M. A systematic review of correlates of physical activity (PA) in patients with schizophrenia. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2012;125:352-62.	Ej relevant studiedesign
Bonfioli E, Berti L, Goss C, Muraro F, Burti L. Health promotion lifestyle interventions for weight management in psychosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMC Psychiatry</i> 2012;12:78-89.	Ej relevant population
Malchow B, Malchow B, Reich-Erkelenz D, Oertel-Knochel V, Katriona Keller, K, Hasan A, et al. The effects of physical exercise in schizophrenia and affective disorders. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc</i> 2013;263:451-67.	Översikt
Bradford DW, Cunningham NT, Slubicki NM, McDuffie JR, Kilbourne NM, Nagi A, Williams Jr, JW. Evaluating interventions to improve somatic health in severe mental illness: a systematic review <i>J Clin Psychiatry</i> 2013;74:754-64.	Översikt, ej relevant population
Van Hassel FM, Krabbe PFM, van Ittersum G, Postma MJ, Loonen AJM. Evaluating interventions to improve somatic health in severe mental illness: a systematic review. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2013;128:251-60.	Översikt, ej relevanta effektmått
Cerimele JM, Katon WJ. Associations between health risk behavior and symptoms of schizophrenia and bipolar disorders: A systematic review. <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2013;35:16-22.	Översikt, ej relevanta effektmått
Faulkner G, Duncan MJ, Hahn M, Remington G, Cohn T. Behavioural interventions for reducing weight gain in schizophrenia (Protocol). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue 10. Art. No.: CD010781. DOI: 10.1002/14651858.CD010781.	Översikt, protokoll
Vancampfort D, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. <i>World Psychiatry</i> 2013;12:240-50.	Ej relevant studiedesign
Bartels SJ, Pratt SI, Aschbrenner KA, Barre LK, Jue K, Wolfe RS, et al. Clinically significant improved fitness and weight loss among overweight persons with serious mental illness. <i>Psychiatr Serv</i> 2013;64:729-36.	Ej relevant population
Daumit GL, Dickerson FB, Wang N-Y, Dalcin A, Jerome GJ, Anderson CAM, et al. A Behavioral Weight-Loss Intervention in Persons with Serious Mental Illness. <i>N Engl J Med</i> 2013;368:1594-602.	Ej relevant population
Manjunath RB, Varambally S, Thirthalli J, Basavaraddi IV, Gangadhar BN. Efficacy of yoga as an add-on treatment for in-patients with functional psychotic disorders. <i>Indian J Psychiatry</i> 2013;55:374-8.	Ej relevanta effektmått

Scheewe TW, van Haren NE, Sarkisyan G, Schnack HG, Brouwer RM, de Glint M, et al. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2013;23:675-85.	Ej relevanta effektmått
Usher K, Park T, Foster, K, Buettner P. A randomized controlled trial undertaken to test a nurse-led weight management and exercise intervention designed for people with serious mental illness who take second generation antipsychotics. <i>J Adv Nurs</i> 2013;69:1539-48.	Ej relevant population
Yarborough B, Jo H, Leo MC, Stumbo S, Perrin NA, Green CA. STRIDE: a randomized trial of a lifestyle intervention to promote weight loss among individuals taking antipsychotic medications. <i>BMC Psychiatry</i> 2013;13:238-48.	Ej relevant studiedesign
Green CA, Janoff SL, Yarborough BJ. A 12-Week Weight Reduction Intervention for Overweight Individuals Taking Antipsychotic Medications. <i>Community Ment Health J</i> 2014;50:974-80. Epub 2014 Feb 25.	Ej relevant population
Beebe LH, Roman MW, Burk RC, McIntyre K, Dessieux OL, Tavakoli A, Tennison C. A Pilot Study Describing Physical Activity in Persons with Schizophrenia Spectrum Disorders (SSDS) after an Exercise Program. <i>Issues Ment Health Nurs</i> 2013;34:214-9.	Pilotstudie
Cordes J, Thunker J, Regenbrecht G, Zielasek J, Correll CU, Schmidt-Kraepelin C, et al. Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four-and 48-week results from a 6-month randomized trial. <i>World J Biol Psychiatry</i> 2014;15:229-41.	Ej relevant intervention
Bartels SJ, Pratt SI, Mueser KT, Forester BP, Wolfe R, Cather C, et al. Long-Term Outcomes of a Randomized Trial of Integrated Skills Training and Preventive Healthcare for Older Adults with Serious Mental Illness. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 2013. doi: 10.1016/j.jagp.2013.04.013. [Epub ahead of print].	Ej relevant population
Agid O, et al. Early prediction of clinical and functional outcome in schizophrenia <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2014;23:842-51.	Ej relevant studiedesign
Bartels SJ, Aschbrenner KA, et al. Activating older adults with serious mental illness for collaborative primary care visits. <i>Psychiatr Rehabil J</i> 2013;36:278-88.	Ej relevant studiedesign
Bressington D, et al. Enhanced physical health screening for people with severe mental illness in Hong Kong: results from a one-year prospective case series study. <i>BMC Psychiatry</i> 2014;14:57-66.	Ej relevant studiedesign
Duncan MJ, et al. (2013). Exercise therapy to improve mental health in schizophrenia: A systematic review. <i>Schizophrenia Bulletin</i> ; 39S287. Abstracts for the 14th International Congress on Schizophrenia Research.	Konferensabstrakt
Ganguli R, et al. Weight loss in individuals with diabetes and psychosis: An intervention for community residential settings. <i>Biological Psychiatry</i> 2013;73:319S.	Konferensabstrakt
Ganguli R, et al. Weight loss intervention for individuals with diabetes and serious mental illness: A pragmatic experiment in community settings. <i>Can J Diabetes</i> 2013;37:434.	Konferensabstrakt
Ganguli R, Hassan S, Bhamani MA, Jenkins T. Prevention of weight gain in early psychosis: A randomized controlled clinical trial of a stepped behavioral intervention. <i>Biol Psychiatry</i> 2014;75:35S.	Konferensabstrakt
Gaughran F, et al. Improving physical health and reducing substance abuse in psychosis-randomized control trial (IMPACT RCT): study protocol for a cluster randomised control trial. <i>BMC Psychiatry</i> 2013;13:263-72.	Studie protokoll
Jafaar NRN, et al. Waist circumference and not body mass index as the outcome of a group of weight intervention for patients with severe mental illness. <i>Compr Psychiatry</i> 2014;55:S60-S64.	Ej relevant studiedesign
Kahn R. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes; a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 2013; 39S184.	Konferensabstrakt
Kuo FC, et al. Lifestyle modification and behavior therapy effectively reduce body weight and increase serum level of brain-derived neurotrophic factor in obese non-diabetic patients with schizophrenia. <i>Psychiatry Res</i> 2013;209:150-4. Epub 2012 Dec 6.	Ej relevant studiedesign
Mitchell AJ1, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. <i>Schizophr Bull</i> 2013;39:295-305. Epub 2012 Aug 27.	Ej relevanta effektmått
Nyboe L, Lund H. Low levels of physical activity in patients with severe mental illness. <i>Nord J Psychiatry</i> 2013;67:43-6.	Ej relevant studiedesign

Oertel-Knöchel V, et al. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> 2014;1-16.	Ej relevanta effektmått
Owen RR, Drummond KL, Viverito K, Marchant K, Pope SK, Smith JL, Landes RD. Monitoring and managing metabolic effects of antipsychotics: a cluster randomized trial of an intervention combining evidence-based quality improvement and external facilitation. <i>Implement Sci</i> 2013;8: 120-31.	Ej relevanta effektmått
Ozbulut O, et al. Evaluation of physical fitness parameters in patients with schizophrenia. <i>Psychiatry Res</i> 2013;210:806-11.	Ej relevanta effektmått
Perez-Iglesias R, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: The first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> 2014;17:41-51.	Ej relevanta effektmått
Ratliff JC, et al. The effect of dietary and physical activity pattern on metabolic profile in individuals with schizophrenia: a cross-sectional study. <i>Compr Psychiatry</i> 2012;53:1028-33.	Ej relevanta effektmått
Vancampfort D, et al. Associations between physical activity and the built environment in patients with schizophrenia: a multi-centre study. <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2013;35:653-8.	Ej relevanta effektmått
Vancampfort D, et al. Associations between perceived neighbourhood environmental attributes and self-reported sitting time in patients with schizophrenia: A pilot study. <i>Psychiatry Res</i> ; 2014; 215:33-8.	Ej relevanta effektmått
Werneke U, et al. Behavioral Interventions for Antipsychotic Induced Appetite Changes. <i>Curr Psychiatry Rep</i> 2013;15:347.	Ej relevanta effektmått

Bilaga 4. Användning av läkemedel för rökavvänjning och behandling av beroende/missbruk av alkohol

SBU genomförde en registerstudie för att undersöka användning av läkemedel för rökavvänjning och läkemedel vid alkoholberoende bland personer med diagnosen schizofreni i jämförelse med totalbefolkningen. Uppföljningen avsåg uttag av läkemedel på recept under 365 dagar efter besök i specialiserad öppen eller sluten vård bland personer som vårdats med en schizofrenidiagnos under åren 2010–2012. Uppgifterna hämtades från Socialstyrelsens patientregister och läkemedelsregister samt SCB:s befolkningsregister.

Rökavvänjning

Användning av rökavvänjningsläkemedel bland personer med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd åren 2010–2012 i Sverige uppgick till 1,50 procent (N=622) av alla patienter med diagnosen schizofreni. Hos män med schizofreni uppgick användningen till 1,31 procent (N=292) och kvinnor 1,67 procent (N=330) jämfört med 0,59 procent (N=44 229) i totalbefolkningen, varav män 0,47 procent (N=17 387) och kvinnor 0,71 procent (N=26 842). Nästan tre gånger fler patienter med schizofreni röker jämfört med befolkningen i övrigt.

Bupropion har använts av 1,04 procent (män 1,01 procent, kvinnor 1,08 procent) och vareniklin av 0,41 procent (män 0,35 procent, kvinnor 0,61 procent) av

personer med schizofreni. Det föreligger inga större skillnader mellan olika landsting vad gäller omfattningen av förskrivningen eller val av preparat.

Alkoholberoende/missbruk

Användning av alkoholläkemedel bland personer med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd åren 2010–2012 i Sverige uppgick till 2,93 procent (N=1219), varav män 4,23 procent (N=921) och kvinnor 1,51 procent (N=298). Det är en betydligt större andel jämfört med totalbefolkningen som är 0,32 procent (N=23 727), varav män 0,45 procent (N=16 572) och kvinnor 0,19 procent (N=7 155). Personer med schizofreni behandlas således mer än nio gånger oftare med alkoholläkemedel än den allmänna befolkningen. Missbruk/beroende är betydligt vanligare hos personer med schizofreni än i den övriga befolkningen men kan inte ensamt förklara de stora skillnaderna. Fördelningen av de använda preparaten skiljer sig inte åt vad gäller användandet hos personer med schizofreni och i befolkningen i övrigt. Disulfiram används i något mer än hälften av fallen i båda populationerna och akamprosats och naltrexon i ungefär en fjärdedel var i båda populationerna. Nalmefen har inte börjat användas vid undersökningstidpunkten. Fördelningen av användandet är ungefär likartat bland de olika sjukvårdsregionerna.

Tabell 1 Användning av tobaksläkemedel hos personer med schizofreni.

	Personer med schizofreni (%)			Befolkningen i övrigt (%)		
	Män	Kvinnor	Totalt	Män	Kvinnor	Totalt
Totalt	1,31	1,67	1,50	0,47	0,71	0,59
Bupropion	1,01	1,08	1,04	0,21	0,30	0,26
Vareniklin	0,35	0,61	0,41	0,27	0,41	0,34

Förekomst av tobaksläkemedel 365 dagar efter besök 2010–2012 hos personer med diagnos schizofreni och motsvarande enbart i öppen vård (N=24 389, 58,7%), enbart i sluten vård (N=4 236, 10,2 %) eller i båda vårdformerna (N=12 917, 31,1 %) uppgifterna är baserade på patientregister och läkemedelsregister samt befolkningsdata från 2011.

Tabell 2 Användning av alkoholläkemedel hos personer med schizofreni.

	Personer med schizofreni (%)			Befolkningen i övrigt (%)		
	Män	Kvinnor	Totalt	Män	Kvinnor	Totalt
Totalt	4,23	1,51	2,93	0,45	0,19	0,32
Disulfiram	2,85	0,86	1,90	0,27	0,10	0,19
Akamprosot	1,17	0,46	0,83	0,13	0,07	0,10
Naltrexon	1,06	0,47	0,78	0,11	0,06	0,08
Nalmefen	0	0	0	0	0	0

Förekomst av alkoholläkemedel 365 dagar efter besök 2010–2012 hos personer med diagnos schizofreni och motsvarande enbart i öppen vård (N=24 389, 58,7 %), enbart i sluten vård (N=4 236, 10,2 %) eller i båda vårdformerna (N=12 917, 31,1 %) baserade på patientregister och läkemedelsregister samt befolkningsdata från 2011.