



Negative symptomer ved skizofreni og andre primære psykoselidelser

- Vurdering og behandling af børn, unge og voksne

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

dd. måned 20XX (DMPG Skizofreni)

Administrativ godkendelse

dd. måned 20XX (Retningslinjefunktionen)

REVISION

Planlagt: 1. december 2028

INDEKSERING

Skizofreni, psykose, negative symptomer, behandling, udredning, DMPG

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide)	3
2. Introduktion.....	5
3. Grundlag.....	7
4. Referencer.....	35
5. Metode	43
6. Monitorering.....	48
7. Bilag	49
8. Om denne kliniske retningslinje	51

Forkortelser

ACT = Assertive Community Treatment

F-ACT = Flexible Assertive Community Treatment

KATp = Kognitiv Adfærdsterapi ved psykoser

MCT = Meta-Cognitive Training (dansk: Metakognitiv træning)

TAU = Treatment as Usual

BNSS = Brief negative Symptom Scale

SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms

CAINS = Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

1. Anbefalinger (Quick guide)

Vurdering af negative symptomer

1. Anvend følgende 5 domæner: Anhedoni, asocialitet, sprogfattigdom (alogia), initiativløshed (avolition) og affektaffladning (dæmpet affekt) ved vurdering af negative symptomer (B)
2. Inddrag både patienten, klinisk observation og, om muligt, pårørende ved vurdering af negative symptomer (D)
3. Overvej at anvende BNSS (Brief negative Symptom Scale) ved monitorering af negative symptomer (B*)
4. Forsøg at afdække om de negative symptomer er primære eller sekundære til andet; oftest angst, psykose, depression, cannabismisbrug eller medicinbivirkninger (D)

Behandling af formodede sekundære negative symptomer

5. Overvej at optimere den antipsykotiske behandling efter gældende retningslinjer ved negative symptomer der mistænkes at skyldes persisterende psykotiske symptomer (B)
6. Overvej at tillægge antidepressiv medicin, skifte til et antipsykotikum med antidepressiv effekt, og/eller tilbyde Kognitiv Adfærds Terapi ved negative symptomer der mistænkes at skyldes en depression (B)
7. Overvej at reducere dosis eller skifte til et andet antipsykotikum med lavere risiko for EPS og/eller sedation ved negative symptomer hos patienter med ekstrapyramidale bivirkninger eller sedation (D)
8. Overvej at skifte til anden generations antipsykotika ved patienter med negative symptomer der er behandlet med første generations antipsykotika (C)

Add-on behandling ved fremtrædende negative symptomer trods optimeret farmakologisk behandling

9. Overvej at tilbyde add-on behandling med transkraniel magnetisk stimulation (TMS) til voksne patienter med fremtrædende, vedvarende negative symptomer (B*)●

● Denne anbefaling er af forfatterne vurderet til at udløse potentielle betydelige merudgifter og godkendes med forbehold indtil den er yderligere vurderet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

10. Overvej at tilbyde afprøvning af add-on behandling med anti-depressiva ved fremtrædende negative symptomer, også i fravær af depressive symptomer (B)

11. Overvej at tilbyde afprøvning af add-on behandling med modafinil til udvalgte voksne patienter med fremtrædende negative symptomer (B*) ●

● Modafinil anbefales ikke som standardbehandling af det europæiske lægemiddelagentur, EMA

12. Anvend ikke Cannabinoider i behandlingen af negative symptomer (B*)

13. Anvend ikke rutinemæssigt kosttilskud, oxytocin, antiinflammatoriske midler, mikrobiom-rettede behandlinger, opioidantagonister, NMDA-agonister eller NMDA-antagonister i behandlingen af negative symptomer (B*)

Psykosociale tiltag

14. Tilbyd tidlige interventionsforløb til patienter med en første episode psykose (A)

15. Kortlæg patientens funktionsniveau, og afdæk sammen med patienten behov for sociale støtteforanstaltninger, så som hjælp til boligmæssige forhold eller støttet beskæftigelse. Tilbyd støtte til at tage kontakt til relevante instanser (D)

16. Overvej at tilbyde patienter med negative symptomer mulighed for opsøgende psykiatrisk behandling (D)

17. Overvej at tilbyde kognitiv remediering som behandlingsmulighed til patienter med negative symptomer, særligt dem, der samtidig har kognitive forstyrrelser (B*)

18. Overvej at tilbyde social færdighedstræning til patienter med negative symptomer (B*)

19. Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi (KATp) til patienter med negative symptomer (B*)

20. Overvej at tilbyde motion som en del af en integreret behandlingsindsats, der også sigter mod at forbedre det fysiske helbred hos individer med negative symptomer (B*)

21. Anvend ikke rutinemæssigt kropsorienteret terapi (B*), musikterapi (B) eller metakognitiv træning (D) mod negative symptomer

2. Introduktion

I mange år har behandlings- og forskningsindsatser inden for psykoseområdet primært fokuseret på psykotiske symptomer som hallucinationer og vrangforestillinger. De senere år har der imidlertid været en stigende interesse for negative symptomer. Dette skyldes blandt andet, at forskningsresultater har påvist en klar sammenhæng mellem negative symptomer og dårlig prognose, dårlig effekt af behandlingen (1) nedsat livskvalitet samt lavt psykosocialt funktionsniveau (2, 3). Yderligere er negative symptomer hyppigt forekommende ved skizofreni; op mod 50-60% af patienterne udviser mindst et negativt symptom i moderat grad, mens 10-30% har mindst to, eller oplever mere vedvarende negative symptomer (4-9). Blandt patienter med førstegangpsykose ses negative symptomer hos 50-90 % (10, 11).

Negative symptomer refererer til tab af eller reduktion i en række funktioner, der normalt er til stede. De omfatter anhedoni (manglende evne til at føle glæde, lyst og interesse), asocialitet (manglende interesse for social interaktion), initiativløshed (avolition), affektaffladning (dæmpet affekt) samt sprogfattigdom (alogia). Man skelner mellem primære og sekundære negative symptomer. Førstnævnte, kaldet primære fordi de er en del af selve grundlidelsen, har tendens til at være vedvarende, og til stede i alle faser af lidelsen, inklusive i prodromalfasen. De sekundære negative symptomer er sekundære til andre faktorer, f.eks. en reaktion på de psykotiske symptomer (f.eks. isolerer patienten sig grundet angst udløst af persekutoriske vrangforestillinger), en komorbid depressiv tilstand eller medicinbivirkninger. De kan også være en konsekvens af understimulering eller et forsøg på at undgå overstimulering. De sekundære negative symptomer er således ikke nødvendigvis vedvarende og er på nuværende tidspunkt lettere tilgængelige for behandling end primære negative symptomer (12, 13).

Det skal bemærkes, at effektstudier ofte anvender totalscore samt ældre rating-skalaer, f.eks. PANSS, der ikke inkluderer alle 5 domæner af negative symptomer. Derfor er det ofte ikke undersøgt, hvorvidt en intervention kan have effekt på enkelte domæner, men ikke andre. Dette kan føre til at effektiv behandling af enkelte domæner måske overses eller undervurderes.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark samt gøre nyeste viden om udredning og behandling af negative symptomer let tilgængelig for det kliniske personale mhp. at forbedre patienternes kliniske og funktionelle prognose. Desuden kan anbefalingerne bidrage til korrekt identifikation og differentiering af negative symptomer fra andre symptomer og tilstande.

Patientgruppe

I ICD-10 forekommer begrebet negative symptomer kun under skizofrenidiagnosen, men symptomerne kan være til stede allerede i prodromalfasen (14). Negative symptomer findes desuden beskrevet i andre dele af psykosekapitlet i ICD10. Ved skizotypidiagnosen er de specificeret under termer som indsnævrede følelser, følelseskulde, kontaktfattigdom og isolationstendens. I den kliniske præsentation kan negative symptomer også forekomme ved andre primære psykoselidelser.

Derfor er patientgruppen i denne retningslinje udvidet til at omhandle alle patienter diagnosticeret med primær

psykoselidelse (F2-spektret) i alle aldersgrupper, såvel indlagte som ambulante patienter.

For hver anbefaling gælder således, at den er aldersuafhængig og dermed gældende for børn, unge, voksne og ældre. Er der særlige forhold for specifikke aldersgrupper vil dette være anført i den vejledende tekst.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen indenfor psykiatri og børne- og ungdomspsykiatri.

Ved udarbejdelsen af anbefalinger er lagt vægt på, at de skal kunne anvendes i den kliniske dagligdag og er derfor ikke tiltænkt forskningssammenhænge.

3. Grundlag

Vurdering af negative symptomer

1. **Anvend følgende 5 domæner: Anhedoni, asocialitet, sprogfattigdom (alogia), initiativløshed (avolition) og affektaffladning (dæmpet affekt) ved vurdering af negative symptomer (B)**
2. **Inddrag både patienten, klinisk observation og, om muligt, pårørende ved vurdering af negative symptomer (D)**
3. **Overvej at anvende BNSS (Brief negative Symptom Scale) ved monitorering af negative symptomer (B*)**
4. **Forsøg at afdække om de negative symptomer er primære eller sekundære til andet; oftest angst, psykose, depression, cannabismisbrug eller medicinbivirkninger (D)**

Ad anbefaling 1

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på en international guideline af høj kvalitet (15).11 samt på to store studier (tværsnitsundersøgelser ledsaget af faktor-analyse) af henholdsvis høj og moderat metodisk kvalitet (16, 17) [3b, 3b].

Studiet med høj metodisk kvalitet inkluderer 1691 voksne patienter med skizofreni eller skizoaffektiv psykose fra fem forskellige nationer (Italien, USA, Kina, Schweiz og Spanien) (16) [3b]. Studiet understøtter at der er tale om et globalt forekommende fænomen og at de fem domæner ikke alene kan forklares ud fra kultur og sprog (16, 17).

Studiet med moderat metodisk kvalitet inkluderer 860 voksne patienter med skizofreni eller skizoaffektiv psykose (17) [3b]. Studiet viser, at negative symptomer bedst opdeles i de fem domæner, uanset hvilken af de tre ratingsskalaer (SANS, CAINS og BNSS), der anvendes til vurdering af negative symptomer. Dette understøtter, at domænerne reelt findes og ikke blot er arbitrært skabte (17, 18).

Endelig hviler anbefalingen på et studie (tværsnitsundersøgelser ledsaget af faktor-analyse) af moderat til høj metodisk kvalitet (19) [3b]. I studiet genfandt man dels, at negative symptomer bedst kan opdeles i de fem domæner hos voksne patienter i den første fase ved primær psykoselidelse (i.e. Early Psychosis, forkortet EP; i studiet defineret som de første fem år efter psykosedebut). Dels at negative symptomer bedst kan opdeles i de fem domæner hos børn og unge i alderen 12-27 år med mulig prodromalfase til psykose (i.e. Clinical High-Risk for psychosis, forkortet CHR).

Det skal bemærkes, at den amerikanske guideline (20) i sin ordforklaring definerer negative symptomer ud fra de fem domæner, mens den britiske eller polske guideline ikke forholder sig til emnet for denne anbefaling.

Patientværdier og – præferencer

Det er forfattergruppens vurdering, at det er en fordel for patienterne, at klinikere på tværs i landet er enige om hvordan negative symptomer defineres og udredes. Det er ligeledes forfattergruppens vurdering, at patienter og pårørende ønsker den bedst mulige behandling af negative symptomer og af den grund også er motiverede for at medvirke til udredning herfor.

Forfattergruppen vurderer ikke, at der er særlige patientpræferencer i forhold til anbefaling 1.

Rationale for anbefalingen

Anbefalingen er lavet for at sikre, at alle behandlere i psykiatrien i Danmark har kendskab til og kan identificere de fem domæner ved negative symptomer. For at understøtte dette, er det valgt at ledsage anbefalingen med en uddybende ordforklaring, se bilag 1.

På NIMH-Negative Symptom Consensus Development Conference i 2005 blev klinikere og forskere oprindeligt enige om, at negative symptomer ved skizofreni bedst beskrives ud fra de fem domæner: "Anhedonia, asociality, alogia, avolition og blunted affect" (5, 18, 21). Dvs. oprindeligt var der alene tale om ekspertvurdering sv.t. at anbefalingens styrke ville være D. Da efterfølgende forskning imidlertid understøtter, at negative symptomer bedst inddeles i fem forskellige domæner, herunder de tre tidl. nævnte studier (16, 17, 19) [3b, 3b, 3b], er det forfattergruppens vurdering, at anbefalingens samlede styrke nu er B.

En styrke B anbefaling vil almindeligvis medføre en anbefalings ordlyd sv.t. "overvej ...". En enig forfattergruppe har besluttet at ændre ordlyden for denne anbefaling til "anvend ...". Dette med den begrundelse, at forfattergruppen vurderer det særdeles vigtigt af hensyn til både diagnosticering, behandling og forskning, at der nationalt er en ensartet definition, forståelse og anvendelse af psykopatologiske begreber, selvom evidensniveau A vil være svært at opnå.

Bemærkninger og overvejelser

Når der er udviklet en tilstrækkelig god rating-skala til klinisk brug i dansk setting, der både på tilstrækkelig valid og reliabel vis kan anvendes til vurdering af sværhedsgraden af negative symptomer og som ikke er for tidskrævende eller vanskelig at anvende for klinikerne, bør det overvejes om anbefaling 1 skal udgå og om ordlyden skal ændres til en klar anbefaling om rutinemæssig brug af rating-skala i klinikken.

Ad anbefaling 2 og 3

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 2 bygger på alene på god klinisk praksis og sund fornuft, da der ikke forefindes litteratur, der beskriver hvordan negative symptomer kan vurderes, når diagnosen primær psykoselidelse først er stillet, fraset ved brug af rating-skalaer.

Vedr. anbefalinger om udredning af primær psykoselidelse henvises til DMPG-retningslinjen: Skizofreni og andre primære psykoselidelser - diagnostisk udredning af børn, unge og voksne – DMPG

Anbefaling 3 hviler på en international guideline fra 2021 af høj kvalitet: "EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia" (22).

Derudover på tre systematiske reviews, hvoraf det ene har lav og de to andre kritisk lav metodisk kvalitet (23-25) [1a,1a*,1b*]. Både den ovennævnte internationale guideline og de tre systematiske reviews fremhæver BNSS (Brief Negative Symptom Scale) og CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) som de eneste nuværende rating-skalaer, der specifikt undersøger for alle fem domæner ved negative symptomer: Anhedoni, asocialitet, sprogfattigdom (alogia), initiativløshed (avolition) og affektaffladning.

To af de ovennævnte systematiske reviews, der som de eneste specifikt undersøger hhv. BNSS og CAINS via bla. COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments), konkluderer, at både BNSS og CAINS har potentiale til at blive anbefalet til klinisk brug, men at mere forskning kræves før de kan anbefales til rutinemæssigt brug i klinikken (24, 25) [1a*,1b*]. Begge disse studier har desværre kritisk lav metodisk kvalitet.

Det tredje af de ovennævnte systematiske reviews, konkluderer ved brug af COSMIN, at følgende første generations rating-skalaer for nuværende ikke kan anbefales anvendt i klinikken: Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the High Royds Evaluation of Negativity Scale (HEN), and the Negative Symptom Assessment-16 (NSA-16) (23) [1a].

Derudover hviler anbefalingen på et dansk valideringsstudie af moderat metodisk kvalitet, som viser at BNSS i den danske oversættelse både validt og reliabelt kan anvendes af trænet personale (i studiet læger og sygeplejersker) til voksne patienter diagnosticeret med skizofreni eller skizoaffektiv psykose (26) [1b].

Det skal bemærkes, at hverken den britiske eller polske guideline forholder sig til emnet for disse to anbefalinger. Den amerikanske guideline kommer ikke med en anbefaling til hvordan negative symptomer specifikt skal vurderes, men kommer med en generel anbefaling om, at den indledende psykiatriske evaluering af en patient med primær psykoselidelse, foruden anamneseoptagelse etc., bør omfatte et kvantitativt mål for at identificere og bestemme sværhedsgraden af de symptomer og funktionsnedsættelser, der kan være i fokus for behandlingen (20).

Patientværdier og – præferencer

Det er forfattergruppens vurdering, at det er en fordel for patienterne, at klinikere på tværs i landet er enige om hvordan negative symptomer defineres og udredes. Det er ligeledes forfattergruppens vurdering, at patienter og pårørende ønsker den bedst mulige behandling af negative symptomer og af den grund også er motiverede for at medvirke til udredning herfor.

Forfattergruppen vurderer ikke, at der er særlige patientpræferencer i forhold til anbefaling 2 og 3.

Rationale for anbefalingen

Der er enighed i forfattergruppen om ordlyden i anbefaling 2, og anbefalingens styrke vurderes til D, da der er tale om ekspertvurdering.

For at en rating-skala kan anbefales rutinemæssigt til udredning for negative symptomer hos patienter med

skizofreni eller anden primær psykoselidelse i klinikken, er det forfattergruppens vurdering, at skalaen dels skal være valid og reliabel, dels forholdsvis let at lære og anvende (herunder gerne skulle kunne anvendes af flere faggrupper; bl.a. læger, psykologer og sygeplejersker), og dels at tidsforbruget på at anvende skalaen skal stå i relation til brugbarheden/effekten, dvs. det skal ud fra en samlet betragtning gavne patienter at skalaen tages rutinemæssigt i brug.

Som tidligere nævnt er BNSS (Brief negative Symptom Scale) og CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) de eneste nuværende rating-skalaer, der undersøger for alle fem domæner ved negative symptomer: Anhedoni, asocialitet, sprogfattigdom (alogia), initiativløshed (avolition) og affektaffladning (dæmpet affekt) (21-25).

Begge skalaer er i princippet ligeværdige i forhold til anbefaling om brug i klinikken (24, 25) [1a*, 1b*]. Imidlertid er kun BNSS oversat til dansk og valideret i dansk setting (26) [1b], hvorfor det kun er denne skala, forfattergruppen for nuværende kan anbefale til brug i Danmark.

Oversættes CAINS på senere tidspunkt til dansk og valideres i dansk setting, kan CAINS selvfølgelig også overvejes anbefalet til brug i klinikken på linje med BNSS.

Det skal bemærkes, at hverken BNSS eller CAINS i sig selv kan skelne mellem primære og sekundære negative symptomer.

Grundet betydende metodiske udfordringer i to af de tre systematiske reviews, der ligger til grund for anbefaling 3, har forfattergruppen valgt at nedgradere anbefaling 3 fra A til B*.

Selv om der ikke foreligger studier, der specifikt undersøger BNSS til børn og unge, findes dog et enkelt lille præliminært studie, der undersøger de psykometriske egenskaber ved BNSS hos 29 unge (gennemsnitsalder 19 år) med mulig prodromalfase til psykose [præliminært studie, ikke muligt at vurdere metodisk kvalitet eller evidensniveau]. Studiet viste, at BNSS validt og reliabelt kunne anvendes. I studiet var spørgsmålene i BNSS dog adapterede til den yngre patientgruppe, således at der f.eks. blev spurgt ind til brug af sociale medier, gaming, etc. Der er i studiet ikke undersøgt om man kunne anvende en ikke-adapteret udgave af BNSS til børn og unge. I et andet og tidligere omtalt større studie, hvor BNSS anvendes til børn og unge med CHR (12-27 år), er spørgsmålene i BNSS tilsvarende adapterede til den yngre patientgruppe (19) [3b].

Forfattergruppe vurderer, at BNSS kan anvendes til børn og unge samt til ældre i Danmark.

Forfattergruppen vurderer ligeledes, at spørgsmålene i BNSS kan forventes forstået af alle aldersgrupper, inklusiv børn og ældre, evt. med små modifikationer som det står interviewer frit for at lave under interviewet. Forfattergruppen er ikke stødt på andre rating scales som er bedre egnet end BNSS i de yngre eller ældre aldersgrupper.

Oftest vil BNSS blive anvendt til monitorering af behandlingseffekt. I den situation vurderer arbejdsgruppen, at man godt kan anvende BNSS uanset alder, så længe man blot anvender patientens egen baseline score til at vurdere behandlingseffekt.

Forfattergruppen vurderer, at der intet er til hinder for at BNSS kan anvendes til andre primære psykoselidelser end skizofreni og skizoaffektiv psykose, hvor der ses negative symptomer sv.t. de tidligere omtalte fem domæner.

Det skal anføres, at forfattergruppen undervejs har overvejet PANSS negative subskala, der er kendt og brugt igennem flere år, både nationalt og internationalt. Denne skala undersøger imidlertid kun for tre ud af de

ovenstående fem domæner for negative symptomer, hvorfor forfattergruppen ikke vurderer, at denne skala kan anbefales til brug i klinikken ved udredning for/monitorering af negative symptomer (22, 23).

Bemærkninger og overvejelser

BNSS (Brief negative Symptom Scale) er en rating-skala designet til at måle det aktuelle niveau af sværhedsgraden af negative symptomer via semistruktureret interview med patienten. Fem subskalaer er inkluderet – én for hvert af de tidligere beskrevne fem domæner for negative symptomer. Ud fra klinisk erfaring tager BNSS ca. 30 minutter at gennemføre. For nærmere beskrivelse af BNSS henvises til BNSS Manual samt BNSS scoringsark, som er vedhæftet retningslinjen som bilag 2 og 3.

Anvendelse af rating-skalaer kræver oplæring, før de kan tages i brug. Dette gælder også BNSS. Ligeledes anbefales løbende træning i brugen, herunder samrating. Dette for at sikre at skalaen fortsat anvendes på valid og reliabel vis.

Når der er udviklet en tilstrækkelig god rating-skala til klinisk brug i dansk setting, der både på tilstrækkelig valid og reliabel vis kan anvendes til udredning for negative symptomer og som ikke er for tidskrævende eller vanskelig at anvende for klinikerne, bør det overvejes om anbefaling 1 og 2 skal udgå og om ordlyden skal ændres til en klar anbefaling om rutinemæssig brug af rating-skala i klinikken.

Ad anbefaling 4

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen omhandlende sekundære negative symptomer er adapteret fra en international retningslinje "EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia" fra 2021 (27). Anbefalingen baserer sig på evidensgrundlaget i EPA-retningslinjen samt en metaanalyse (28) [2b].

Kvaliteten af de enkelte studier og de narrative reviews der er brugt i guidelinen er lav, og derfor overføres denne evidens vurdering til aktuelle anbefaling.

Negative symptomer sekundært til psykose

Litteraturen beskriver, at hvis de negative symptomer fremkommer sekundært til psykotiske symptomer, vil det være tydeligt, at de følges ad i intensitet (5, 29). På samme måde vil de negative symptomer med stor sandsynlighed være primære, hvis de persisterer i intensitet på trods af forbedring af psykotiske symptomer.

Hvis patienten har mange negative symptomer og samtidig mange psykotiske symptomer, kan man med fordel behandle de psykotiske symptomer og afvente, om der også sker en bedring af de negative symptomer.

Litteraturen beskriver især asocialitet, mindsket involvering i aktiviteter, og initiativløshed (avolition), som værende kategorier af negative symptomer, som oftest ses sekundært til psykotiske symptomer (5, 29, 30).

Negative symptomer sekundært til medicinske bivirkninger

Generelt taler man om tre kategorier af bivirkninger, som kan ligne negative symptomer. Det drejer sig om bradykinesi/akinesi, sedation og amotivation (29).

Sedation kan træde frem som somnolens, udmatning, eller søvndrukkenhed, og det er især udmatning som kan tolkes som et negativt symptom (31), derudover opleves det, at antipsykotisk medicin kan give nedsat drive og hæmme målrettet adfærd. Dette kan tolkes som amotivation, men kan også være en bivirkning, som muligvis letter ved reducere af dosis.

Udover dette så er især 1. generations antipsykotika associeret med ekstra pyramidale bivirkninger, som kan være svære at skille fra negative symptomer (32). Ekstra pyramidale bivirkninger kommer i forskellige stadier og typer, men fremtræder sommetider som nedsat ekspressivitet i ansigtet, nedsat bevægeghastighed og generelt udtryksfladhed.

Generelt vurderes det at hvis der laves et grundigt interview om medicinopstartens sammenhæng med symptomdebut vil man oftest kunne kortlægge om det er bivirkninger, der giver anledning til sekundære negative symptomer. Forfattergruppen anbefaler, at der laves screening for bivirkninger og niveau af negative symptomer, inden opstart/skift af antipsykotisk medicin, og igen når det vurderes at patienter i niveau. På den måde vil man kunne have et udgangspunkt, og dermed følge udviklingen.

Denne retningslinje anbefaler ingen specifik skala til bivirkningsscreening. Forfattergruppen anbefaler at vælge en skala, man er fortrolig med, og som dækker alle relevante domæner, såsom UKU bivirkningsskala. Det skal bemærkes, at UKU bivirkningsskala foreslås anvendt af styregruppen for RKKP Skizofreni databasen.

Negative symptomer sekundært til depression

En metaanalyse viser, at der er en sammenhæng mellem negative symptomer og symptomer på depression (28).

For at skelne mellem de to tilstande fremhæves det i litteraturen, at ekspressive mangler oftere ses hos patienter med negative symptomer, mens følelsen af håbløshed og skyld/skam oftere ses hos patienter med depression (29).

Der er fortsat ikke fremstillet en skala til at skelne mellem depressive symptomer, og negative symptomer, men Calgary Depression Skala er vurderet til at være den med mindst overlap imellem disse (29) og anbefales derfor.

Calgary Depressions Skala er et semistruktureret interview med 9 spørgsmål, hvor klinikerens vurderer om der er depressive symptomer til stede og i hvilken grad, patienten er påvirket af dette. Skalaen er diagnostisk og udviklet specifikt til patienter med skizofreni med samtidig depression. Hvis patienten opnår en samlet score over 6, har skalaen en specificitet på 82% og en sensitivitet på 85% ift. at vurdere komorbid depression (Bilag 4).

Skalaen findes som bilag 4 til denne retningslinje.

Det skal bemærkes, at hverken den amerikanske, britiske eller polske guideline forholder sig konkret til skelnen mellem primære og sekundære negative symptomer.

Patientværdier og – præferencer

Det er forfattergruppens vurdering, at de fleste patienter vil være interesseret i at medvirke til et grundigt klinisk interview, som ligger til grund for vurderingerne i anbefalingen.

Rationale for anbefalingen

På trods af at der ikke er noget evidens der peger direkte på cannabismisbrug som udløsende årsag til sekundære negative symptomer, er det nævnt flere steder i EPA Guidelinen, og i den refererede litteratur.

Til trods for anbefalingens sparsomme evidens, og lave graduering, er det vurderet af en enig forfattergruppe at ændre ordlyden fra "overvej" til "afklar", da det anses som god klinisk praksis.

Selv om der ikke foreligger studier, der specifikt udforsker sekundære negative symptomer for børn og unge eller for patienter diagnosticeret med andre primære psykoselidelser end skizofreni og skizo-afektiv psykose, er det forfattergruppens vurdering, at intet taler for, at det skulle se anderledes ud for disse særlige patientgrupper.

Behandling af formodede sekundære negative symptomer

5. **Overvej at optimere den antipsykotiske behandling efter gældende retningslinjer ved negative symptomer der mistænkes at skyldes persisterende psykotiske symptomer (B)**
6. **Overvej at tillægge antidepressiv medicin, skifte til et antipsykotikum med antidepressiv effekt, og/eller tilbyde Kognitiv Adfærds Terapi ved negative symptomer der mistænkes at skyldes en depression (B)**
7. **Overvej at reducere dosis eller skifte til et andet antipsykotikum med lavere risiko for EPS og/eller sedation ved negative symptomer hos patienter med ekstrapyramidale bivirkninger eller sedation (D)**
8. **Overvej at skifte til anden generations antipsykotika ved patienter med negative symptomer der er behandlet med første generations antipsykotika (C)**

Ad anbefaling 5-7

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne bygger på EPA guidelines (27) samt de amerikanske guidelines (20), da de polske guidelines ikke forholder sig til sekundært negative symptomer.

Der fremhæves i EPA guidelines (27), at der ikke kunne findes studier, der specifikt fokuserer på negative symptomer sekundært til hverken psykotiske eller depressive symptomer såvel som sekundært til den antipsykotiske behandling. Der er forsat ingen litteratur på meta-niveau vedrørende sekundære negative symptomer. Begrundelsen for at det er hensigtsmæssigt at optimere behandlingen af hhv. psykotiske og depressive symptomer beror på, at der ses en effekt på negative symptomer parallelt med effekten på psykotiske og depressive symptomer.

Anvendelse af antidepressiv medicin og/eller KAT til depressive symptomer ved skizofreni beror på enkelte metaanalyser der har vist at antidepressiv medicin og KAT har en effekt på depressive symptomer hos patienter med skizofreni. I APA guidelines nævnes tillige, at non-farmakologisk behandling af depression ved skizofreni er mangelfuldt beskrevet men kan indbygges i den samlede behandling(20). I EPA guidelines nævnes tillige specifikke antipsykotiske præparater som havende mere udtalt antidepressiv effekt (quetiapin, amisulprid, aripiprazol, clozapin og olanzapin) omend det understreges, at studierne der ligger til grund for dette, skal tolkes med forsigtighed, da resultaterne ikke beror på primære outcome (27).

Negative symptomer sekundært til den antipsykotiske behandling kan skyldes en række forskellige bivirkninger bl.a. sedation og EPS. Grundet mangel på studier beror EPA anbefaling vedrørende dette udelukkende på konsensus blandt deltagende eksperter. Denne anbefaling er dog tillige i tråd med APAs anbefaling for håndtering af EPS.

Patientværdier og – præferencer

Som ved al anden medicinsk behandling er afvejning mellem effekt og bivirkninger central, men overordnet vurderes det, at patienterne vil være interesseret i at få behandlet flest mulige symptomer, hvad enten de er af depressiv eller psykotisk karakter.

Rationale for anbefalingen

Anbefaling 7 vedrørende håndtering af negative symptomer sekundært til bivirkninger beror på EPA guidelines, der udelukkende baseres på en ekspert konsensus, hvorfor den laveste grad af anbefaling er givet (D). Tilsvarende rekommandation i APA guidelines er ligeledes graderet lavt. Anbefalingerne 5 og 6 beror på sparsom litteratur, men er graderet som i EPA guidelines.

I de studier, der ligger til grund for anbefalingen, indgik primært voksne >18 år, men det er forfattergruppens vurdering, at anbefalingen tillige kan anvendes til yngre eller ældre aldersgrupper.

Bemærkninger og overvejelser

Ved opstart af supplerende antidepressiv behandling på mistanke om at de negative symptomer er sekundære til depressive symptomer bør både negative og depressive symptomer monitoreres løbende og behandlingen evalueres efter 2-3 måneder, hvorefter den bør seponeres igen hvis ikke der har været målbar effekt.

Ad anbefaling 8

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på EPA guidelines fra 2021 samt 7 metaanalyser af moderat til høj kvalitet publiceret derefter. APA guidelines afholder sig fra at anbefale specifikke præparater. De polske guidelines er mere specifikke i præparat-anbefaling og rangerer de forskellige anden generations præparater, men rangeringen beror i lige så høj grad på en afvejning af bivirkninger som på evidens af overlegen effekt på negative symptomer.

Overordnet set peger evidensen gennemgået i EPA guidelines samt i to nyere metaanalyser af hhv. moderat og høj kvalitet på, at antipsykotisk behandling bedrer negative symptomer sammenlignet med placebo behandling (27, 33, 34) [1a,1a]. Denne effekt er dog formentlig sekundær til effekten på psykotiske symptomer da de tilgrundliggende studier ikke tager højde for, om det er primære eller sekundære negative symptomer.

For patienter med fremtrædende negative symptomer er det kun amisulprid i lave doser der er registreret specifikt til behandling af negative symptomer. Dette er på baggrund af medicinal sponsorerede placebokontrollerede studier, og der er ikke evidens for, at amisulprid er bedre end andre anden generations præparater. Der er et enkelt andet medicinal-sponsoreret studie på samme patientgruppe, der finder at cariprazine har bedre effekt på negative symptomer end risperidon (27). Grundet den sparsomme evidens anbefales det ifølge en metaanalyse af høj kvalitet ikke at agere specifikt for sådanne subgrupper af patienter, men hellere følge den tungere evidens for den brede patientgruppe (35) [1a]

Sammenligninger mellem de enkelte præparater viser i øvrigt ikke entydige resultater. En netværks-metaanalyse af moderat kvalitet peger på, at olanzapin er mere effektiv mod negative symptomer end chlorpromazin, ziprasidon, haloperidol, asenapin og risperidon (35) [1a], mens et andet studie af moderat kvalitet peger på at chlorpromazin har ringere effekt på negative symptomer end clozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, og haloperidol (36) [1a]. Et metastudie af høj kvalitet har specifikt kigget på studier af patienter med behandlingsresistent skizofreni, og finder ikke at clozapin er bedre til behandling af negative symptomer hos disse (37) [1a].

Ift antipsykotisk polyfarmaci refererer EPA guidelines en metaanalyse, der viser, at partielle antagonist er bedre som tillægsbehandling end andre antipsykotiske præparater, mens en nyere metaanalyse af høj kvalitet kun refererer et enkelt studie, der finder en bedre effekt på negative symptomer hos patienter hvor man ophører polyfarmaci sammenlignet med dem, der forsætter (38) [1a].

Samlet vurderes den tilgængelige evidens at være for svag til at formulere specifikke anbefalinger vedrørende specifikke præparaters overlegne effekt på negative symptomer eller for/imod polyfarmaci.

Mht. børn og unge er evidensen begrænset til to studier, der fokuserede specifikt på denne patientgruppe. En metaanalyse af lav kvalitet finder ikke nok data til at foretage egentlige analyser, men rapporterer efter gennemgang af litteraturen, at clozapin har vist en bedre effekt på negative symptomer end hhv haloperidol og olanzapin, mens resultaterne var inkonsistente for andre præparater (39) [1a]. I et review af lav metodisk kvalitet beskrives en effekt på negative symptomer af både FGA og SGA og ingen forskel mellem effekten af disse (40) [1a]. Desuden er der en metaanalyse af høj kvalitet på voksne, som medtager unge fra 16 år og opefter, og som finder, at antipsykotisk behandling bedrer negative symptomer sammenlignet med placebo (34)[1a]. På den baggrund findes der ikke holdepunkt for at lave særlige anbefalinger for børn og unge.

Patientværdier og – præferencer

Ved valg af antipsykotisk behandling er der mange faktorer, der spiller ind, og nogle af disse kan have højere prioritet for patienten end behandlingseffekten på negative symptomer. Nogle patienter kunne tænkes at foretrække et antipsykotisk præparat, der har en bedre effekt på deres psykotiske symptomer eller angst, selvom præparatet har bivirkninger som f. eks sedation, amotivation eller milde EPS; bivirkninger, der af patienten kan opleves som tolerable.

Rationale for anbefalingen

Evidensgrundlaget for anbefalingerne er graderet til niveau C, da der på trods af en betydelig mængde høj-kvalitets studier ikke findes konsistente resultater på området. Anbefalingen er derfor også i tråd med EPA guidelines givet på et overordnet klasse-niveau, da der vurderes at være for lidt entydigt evidens til at vejlede om specifikke præparater. Endelig bemærkes det at evidensniveauet i EPA guidelines var opgraderet til B på trods af, at der var tale om en konsensus vurdering, hvilket vi ikke finder holdepunkt for.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen er formuleret svagt, da det vurderes, at der også fra lægefaglig side kan være andre aspekter af patientens samlede tilstandsbillede, der bør have højere prioritet end behandlingen af negative symptomer, for eksempel tendens til agitation eller udadreagerende adfærd.

Add-on behandling ved fremtrædende negative symptomer trods optimeret farmakologisk behandling

9. Overvej at tilbyde add-on behandling med transkranial magnetisk stimulation (TMS) til voksne patienter med fremtrædende, vedvarende negative symptomer (B*)●

- Denne anbefaling er af forfatterne vurderet til at udløse potentielle betydelige merudgifter og godkendes med forbehold indtil den er yderligere vurderet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

10. Overvej at tilbyde afprøvning af add-on behandling med anti-depressiva ved fremtrædende negative symptomer, også i fravær af depressive symptomer (B)

11. Overvej at tilbyde afprøvning af add-on behandling med modafinil til udvalgte voksne patienter med fremtrædende negative symptomer (B*)●

- Modafinil anbefales ikke som standardbehandling af det europæiske lægemiddelagentur, EMA

12. Anvend ikke Cannabinoider i behandlingen af negative symptomer (B*)

13. Anvend ikke rutinemæssigt kosttilskud, oxytocin, antiinflammatoriske midler, mikrobiom-rettede behandlinger, opioidantagonister, NMDA-agonister eller NMDA-antagonister i behandlingen af negative symptomer (B*)

Ad anbefaling 9

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på en række metaanalyser af Non-invasiv brain stimulation (NIBS), enten via magnetisk

stimulation (TMS) eller en svag strømkilde (tDCS). EPA guidelines fra 2021 afholdt sig fra at give rekommandationer om brugen af TMS og tDCS behandling, da evidensen blev vurderet for sparsom, omend særligt TMS blev beskrevet som en lovende behandlingsmulighed. De polske anbefalinger nævner rTMS under andre biologiske behandlinger og baseret på en opremsning af enkelte RCT-studier nævnes at metoden kan overvejes (41). Siden da er der blevet publiceret en række metaanalyser og systematiske reviews om NIBS-behandlinger, hvilket giver anledning til en revurdering af anbefalingerne af disse metoder.

Overordnet set finder 8 ud af 9 nyere metaanalyser effekt af NIBS sammenlignet med placebo (sham) på negative symptomer. I 4 metaanalyser (af hhv. høj, moderat, høj og lav kvalitet) rapporteres bredt på al non-invasiv stimulation med moderate effektstørrelser (SMD på omkring -0.55) (42-45) [1a,1a,1a,1a]. Der anføres mest udtalt effekt på anhedoni og initiativløshed (avolition), bedre effekt ved daglige behandlinger og ved behandlingsvarighed over 30 dage. Ligeledes blev der i to metaanalyser af lav til moderat kvalitet fundet bedre effekt ved stimulation over venstre dorso-lateral prefrontale cortex (DLPFC), og for TMS bedre effekt af højfrekvent stimulation. To metaanalyser fokuserede udelukkende på elektrisk stimulation (46, 47) [1a,1a]. Her fandt det ene studie moderat effekt på negative symptomer målt på SANS eller PANSS (SMD=0.43), mens det andet studie kun fandt en effekt ved stimulation med tDCS 2 gange dagligt (SMD = 0.31). Tre metaanalyser af hhv. moderat, lav-moderat samt kritisk lav kvalitet inkluderede kun studier med magnetstimulation (48-50) [1a,1a,1a]. De fandt en moderat effekt af TMS på negative symptomer generelt (hhv SMD=0.41 og MD=0.47). Effekten var lidt større hvis kun studier der inkluderede patienter med udtalte negative symptomer blev medtaget (SMD=0.5), ligesom effekten var mest udtalt hvis stimulationen foregik over venstre DLPFC (SMD=0.55). Effekten var ligeledes mest udtalt når der måltes specifikt på anhedoni (mean effect size, Hedges' g = 0.665).

Endeligt foreligger der et umbrella review af 14 reviews/metaanalyser af lav til moderat kvalitet, der finder lav til moderat effekt af TMS på negative symptomer på PANSS/SANS (med effekt størrelse der rangerer mellem 0,07-0,6). Artiklen specificerer at højfrekvent stimulation med en betydelig intensitet (>100 % den motoriske tærskel) målrettet DLPFC gennem mindst 3 uger ser ud til at have bedst effekt ved TMS-behandling af negative symptomer hos patienter med skizofreni (51) [1a].

Patientværdier og –præferencer

NIBS behandlingen beskrives generelt at være skånsom og veltolereret med ret begrænsede bivirkninger, hvilket kan synes tiltrækkende. Ulempen er, at behandlingen skal gives dagligt gennem en længere periode. Behandlingen er således tidskrævende, og det påkrævede hyppige fremmøde vurderes at kunne være en udfordring, især for patienter med betydelige negative symptomer. Ligeledes må der forventes en betydelig geografisk variation i muligheden for hyppigt fremmøde til behandling.

Rationale for anbefalingen

Anbefalingen beror på metaanalyser og således et højt evidens-niveau, hvilket kunne pege i retning af en stærk anbefaling (A). Anbefalingen er dog nedjusteret (B*) af forskellige årsager: Den metodiske kvalitet af studierne er overvejende lav til moderat og kun to vurderes med høj kvalitet. Flere af metaanalyserne er baseret på studier, hvor negative symptomer ikke er det primære outcome, ligesom det ikke er sikret, at der er tale om primære/persisterende negative symptomer. Desuden er der primært anvendt ældre kliniske skalaer som SANS

og PANSS, der ikke favner alle relevante negative symptom-domæner. Endelig er der fortsat usikkerhed om holdbarheden og langtidseffekten af behandlingen, ligesom det er usikkert hvor stor en andel af patienterne der vil kunne medvirke til den hyppige behandlingsfrekvens gennem en tilstrækkelig lang periode.

Forfattergruppen anbefaler primært TMS, da dette aktuelt er den eneste tilgængelige NIBS i Danmark. Der er ikke umiddelbart markant forskel på de to NIBS-metoder ift, effekten på negative symptomer. Hvis tDCS bliver tilgængeligt i Danmark, vil der iht foreliggende evidens være lige så god grund til at anvende den.

Den litteratur, der ligger til grund for anbefalingen inkluderer primært voksne. NIBS har været anvendt til børn og unge ved andre lidelser og en undersøgelse af sikkerheden fremhæver, at metoden er vel-tolereret, men at epilepsi eller historik med anfalds-fænomener bør være absolutte eksklusionskriterier. Ligeledes understreges det, at man stadig er usikker på langtidseffekten på hjerner, der er under udvikling (52, 53), hvorfor vi ud fra et sikkerhedsprincip ikke vurderer, at anbefalingen på nuværende tidspunkt bør gælde unge under 18 år.

Bemærkninger og overvejelser

I Danmark er der kun begrænset erfaring med at anvende TMS og ingen erfaring med tDCS til patienter med skizofreni. Flere steder anvendes behandlingsmetoden (primært TMS) til behandling af depression. Skal behandlingen indføres som et reelt tilbud til en bredere patient population, vil det kræve en vis investering i udstyr samt uddannelse af personale til at håndtere dette. Der henvises i øvrigt til nyligt udarbejdet dansk vejledning for behandling med TMS (<https://dpsnet.dk/tms-vejledning-2025>).

Ad anbefaling 10

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på gennemgang af 4 internationale guidelines samt litteratursøgning. Heraf anbefaler EPA guideline at afprøve add-on behandling med et antidepressivum, også i fravær af depressive symptomer. EPA guideline finder ikke grundlag for at anbefale et specifikt præparat frem for andre. Den amerikanske APA guideline kommer med en lignende anbefaling. Den polske guideline giver ingen konkrete anbefalinger men nævner at registerstudier har vist at add-on behandling med antidepressiva medfører lavere mortalitet. Den britiske NICE guideline forholder sig ikke til add-on behandling med antidepressiva (20, 27, 41, 54).

De to metaanalyser som ligger til grund for EPAs anbefaling bygger på hhv. 48 (Helfer, 2016) og 32 (Galling, 2018) RCT'er, med n= hhv. 1.905 og 1.348 patienter (55, 56). Især Gallings metaanalyse svarer til den kliniske situation med add-on af antidepressiv medicin til eksisterende antipsykotikabehandling. Begge metaanalyser finder små effektsizes (SMD hhv. -0,25 og -0,30), som stiger til moderat effektsize (SMD = -0,58) når der kun analyseres på studier hvor tilstedeværelse af negative symptomer var et inklusionskriterie. Tilsammen finder de to metaanalyser bedst evidens for SNRI og SSRI på klasseniveau, og ikke tilstrækkelig evidens til at kunne fremhæve et specifikt præparat frem for andre.

Der er ikke fremkommet yderligere metaanalyser på området ved litteratursøgningen, fraset en enkelt metaanalyse, som undersøger værdien af at tillægge forskellige behandlinger til en eksisterende clozapinbehandling ved clozapinresistent skizofreni (57), og som finder effekt af add-on duloxetin eller mirtazepin (ingen SSRI ser ud til at være undersøgt i denne specifikke situation). Der er herudover i 2023 publiceret et finsk nationalt registerstudie blandt 60.000 skizofrenipatienter med 22 års follow-up, som finder at

mortaliteten er nedsat med 20% blandt de skizofrenipatienter som har fået behandling med antidepressiva, sammenlignet med dem som ikke har. Effekten er størst for sertralin som nedsætter mortaliteten med 33%. Studiet konkluderer at behandling af skizofrenipatienter med antidepressiva er sikker og formentlig gavnlig.

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer at patienter vil anse det som positivt at der gives mulighed for at tilbyde afprøvning af add-on behandling med antidepressiva, selvom behandling med flere præparater kan medføre flere bivirkninger. Afvejning af potentielle bivirkninger ift potentiel effekt bør naturligvis drøftes med patienten.

Rationale for anbefalingen

Forfattergruppen anbefaler på baggrund af evidensgennemgangen at tilbyde afprøvning af add-on behandling med antidepressiv medicin til de patienter som har fremtrædende negative symptomer trods optimeret antipsykotika-behandling -også i fravær af depressive symptomer. Anbefalingens styrke graderes ligesom i EPA-guideline til B.

Vedrørende børn og unge under 18 år: De tilgrundliggende metaanalyser har inkluderet alle aldersklasser og har en gennemsnitsalder på hhv. 39,8 år (55, 56). Helfer (56) finder at effekten på negative symptomer ikke aftager med faldende alder (men finder at den aftager for depression). Man må derfor formode at der vil være ligeværdig effekt blandt børn, unge og voksne. Anvendelse af antidepressiv medicin til børn og unge er altid en specialopgave under ansvar af børne- og ungdomspsykiatere, og børn og unge skal som altid følges tæt for observation af bivirkninger, særligt tegn på suicidalitet.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ikke fundet grundlag for at anbefale et specifikt præparat frem for andre, og det tilrådes derfor blot at følge de retningslinjer, der i øvrigt gælder for valg af antidepressiva.

Add-on behandling med antidepressiv medicin på indikationen negative symptomer vil være off label, både for børn, unge og voksne, da ingen præparater er godkendt til denne indikation. Dette kræver grundig information til patienten om forventet effekt og bivirkninger, samt journalføring af patientens informerede samtykke til off-label behandling. Det anbefales at monitorere bivirkninger samt grad af psykotiske og negative symptomer, gerne ved baseline samt efter 2-3 måneders behandling, og seponere add-on behandlingen med antidepressiv medicin såfremt der ikke er effekt efter 2-3 måneder.

Ad anbefaling 11

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler primært på en metaanalyse af høj kvalitet, efter gennemgang af 4 internationale guidelines samt litteratursøgning. Den polske guideline og EPAs guideline nævner emnet, men finder at evidensen på daværende tidspunkt var inkonsistent. Hverken den amerikanske eller britiske guideline forholder sig til add-on

behandling med prodopaminerge stoffer (20, 22, 41, 58).

Siden EPAs guideline er udkommet en ny metaanalyse af høj kvalitet (34). Metaanalysens konklusioner vedrørende prodopaminergika bygger på 19 RCT-studier (ialt 860 patienter), heraf 8 studier af modafinil, 2 af armodafinil, 4 af (dex)amfetamin, 1 af methylphenidat og 4 af anti-parkinson-midler. Når disse 19 RCT-studier analyseres samlet findes ingen signifikant effekt på negative symptomer (SMD -0,10). I en subgruppeanalyse af de 5 RCT-studier af modafinil/armodafinil (ialt 425 patienter) hvor betydende negative symptomer var et inklusionskriterie, findes derimod en lille effekt på negative symptomer (SMD -0,34). Mht. bivirkninger sås prodopaminergika ikke at forværre de psykotiske symptomer (SMD -0,07), og forfatterne konkluderer, at deres data taler for at anvende add-on behandling med ar/modafinil til patienter med fremtrædende negative symptomer.

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at patienter vil anse det som positivt, at der nu åbnes op for muligheden for at afprøve behandling med en ny stofgruppe. Afvejning af potentielle bivirkninger ift potentiel effekt bør naturligvis drøftes med patienten.

Rationale for anbefalingen

Forfattergruppen vælger på baggrund af ovenstående at anbefale at tilbyde udvalgte voksne patienter med fremtrædende negative symptomer en afprøvning af modafinil. Styrken nedgraderes fra niveau A til B*, grundet det lille antal studier.

Forfattergruppen vurderer, at anbefalingen ikke skal gælde børn og unge <18 år af følgende grunde: Modafinil har ingen godkendte indikationer i Danmark til børn og unge <18 år. Ifølge FDA og EMA er der set større hyppighed af bivirkninger i den pædiatriske population end blandt voksne. Givet at et tilbud om behandling af negative symptomer hos børn og unge dermed ville være off-label både mht. indikation og aldersgruppe og desuden forbundet med hyppigere bivirkninger, samt at der alene indgik voksne i de 5 studier, der ligger til grund for anbefalingen, vurderer forfattergruppen, at anbefalingen ikke bør gælde for patienter <18 år for nuværende.

Bemærkninger og overvejelser

Modafinil er i Danmark kun godkendt til anvendelse på indikationen narkolepsi til voksne og ældre. Et tilbud om behandling af negative symptomer vil derfor være off-label mht. indikation, hvilket kræver grundig information til patienten om forventet effekt og bivirkninger samt journalføring af patientens informerede samtykke til off-label behandling.

Når der i anbefalingens ordlyd står "udvalgte patienter" menes, at man bør foretage en konkret og nøje vurdering af den individuelle patients situation før et off-label behandlingstilbud gives, eksempelvis interaktioner med patientens øvrige farmakologisk behandling, evne til at indgå i monitoreringen, og evne til at tage kontakt ved uønskede bivirkninger.

De tilgrundliggende studier har næsten alle anvendt en dosering på 200 mg daglig, svarende til vanlig dosering

ved narkolepsi. Det anbefales at udøve forsigtighed og eksempelvis monitorere bivirkninger samt grad af psykotiske og negative symptomer ved baseline samt efter 2 og 8 ugers behandling og seponere add-on behandlingen med modafinil, såfremt der ikke er effekt efter 8 uger.

Ad anbefaling 12

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på en metaanalyse (59). Hverken EPA guideline eller den amerikanske, polske eller britiske guideline forholder sig til cannabinoider.

Den tilgrundsiggende metaanalyse er af høj metodisk kvalitet. Metaanalysens konklusioner på psykoseområdet bygger dog på få og små RCT'er (1 RCT for THC, 5 RCT for CBD, i alt 281 patienter). Metaanalysen finder at tetrahydrocannabinol (THC) forværrer både negative symptomer og kognitiv funktion, mens cannabidiol (CBD) viser ingen effekt. Mht. bivirkninger ses hverken THC eller CBD at forværre de psykotiske symptomer. THC har signifikante øvrige bivirkninger, som fører til at patienterne vælger at ophøre med behandlingen før tid.

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen har erfaring for, at mange patienter og pårørende efterspørger evidensbaseret rådgivning vedrørende anvendeligheden af THC og CBD i psykosebehandling.

Rationale for anbefalingen

Forfattergruppen har valgt at tage specifikt stilling til THC og CBD grundet den store opmærksomhed, som cannabinoider aktuelt har. Samlet vælges på baggrund af negativ/ingen effekt samt betydende bivirkninger at give en anbefaling imod brug af cannabinoider, men styrken nedgraderes fra niveau A til B* grundet det lille antal patienter i studierne.

I de studier, der ligger til grund for anbefalingen indgik voksne >18 år med en gennemsnitsalder på 34 år. Der er umiddelbart intet der tilsiger, at ekstrapolering af anbefalingen til yngre eller ældre aldersgrupper bør undgås.

Bemærkninger og overvejelser

Evidensgrundlaget er aktuelt sparsomt, og det er vigtigt at justere på anbefalingen ved kommende revisioner af herværende retningslinje, efterhånden som evidensgrundlaget øges. Der er aktuelt flere store trials på vej.

Ad anbefaling 13

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på gennemgang af 4 internationale guidelines samt litteratursøgning. EPAs guideline forholder sig til kosttilskud, oxytocin, antiinflammatoriske midler og NMDA-antagonister og konkluderer, at der ikke findes tilstrækkelig evidens for at anbefale nogen af disse. EPA forholder sig ikke til mikrobiomrettede

behandlinger, opioidantagonister og NMDA agonister. Den polske guideline nævner flere af stofgrupperne men kommer ikke med anbefalinger. Den amerikanske og britiske guideline forholder sig ikke til nogen af stofgrupperne (20, 22, 41, 58).

Forfattergruppen har opsummeret den evidens der er fremkommet siden EPAs guideline herunder:

Kosttilskud: Der foreligger én metaanalyse af moderat kvalitet som bygger på 7 studier (n = 684 individer) vedrørende polyumættede omega-3 fedtsyrer, hvor der ikke blev fundet effekt på negative symptomer (60) [1a]. Vedrørende en lang række forskellige komponenter klassificeret som kosttilskud foreligger der én netværks-metaanalyse af høj kvalitet (61) [1a]. For de fleste kosttilskud fandtes kun 1 RCT og/eller ingen effekt, så derfor ingen eller sparsom evidens. Præparaterne glycin, sarcosin og N-Acetyl-Cystein indgik med få studier for hvert (hhv. 3, 6 og 4 RCT med i alt 204, 326 og 286 deltagere) og viste som de eneste en effekt på negative symptomer (SMD hhv. -1.06, -0.90 og -0.65).

Oxytocin: Der foreligger 1 metaanalyse af lav kvalitet (62) [1a] baseret på 9 RCT studier (n = 308 individer) som ikke finder effekt af intranasal oxytocin på negative symptomer, dog mulig dosis-respons trend.

Antiinflammatoriske midler: Der foreligger 1 metaanalyse af høj kvalitet baseret på 53 RCT (n = 3224 individer) på enten primære anti-inflammatoriske farmaka som NSAID-præparater, tetracycliner og monoclonale antistoffer eller præparater med potentiel anti-inflammatorisk effekt som neurosteroider, N-acetyl cystein, østrogen, fedtsyrer, statiner og glitazoner. Analyse af alle præparaterne samlet fandt en lille effekt (SMD -0,23) på negative symptomer men analyserne af de specifikke stofgrupper viste ingen signifikant effekt (63) [1a].

Opioidantagonister: En metaanalyse af moderat kvalitet baseret på 6 studier vedrørende opioid antagonist (naloxone, naltrexone, nalmefene, and buprenorphine), fandt ingen statistisk signifikant effekt trods rimelige effekt størrelser ($g > 0.66$). (64) [1a].

NMDA-receptor agonister og antagonist: En metaanalyse af moderat kvalitet baseret på 38 studier (n = 4803 individer) undersøgte en række NMDA-receptor modulerende stoffer, hhv. glycin, d-serin, d-cycloserin, d-alanin, sarcosin, bitopertin og natrium benzoat. I en samlet analyse af alle præparaterne fandt de en effekt på negative symptomer (SMD = -0.45). En analyse af NMDA-receptor co-agonist gruppen alene (28 studier, 1125 individer) fandt ligeledes effekt på negative symptom (samlet SMD = -0.77) Effekten blev båret af Glycin (5 studier, n=51, -1.27), D-serin (7 studier, N=217, smd=-0.49) og sarcosin (6 studier, n=115, smd= -0.66), mens der ingen effekt var af bipertin, cykloserin eller natrium benzoat (65) [1a]. Tilsvarende blev natrium benzoat fundet uden effekt på negative symptomer i en anden metaanalyse af høj kvalitet (66) [1a].

Forfattergruppen har ikke refereret metaanalyser af kritisk lav kvalitet (67-74) . Disse omhandler hhv. 5-HT1a partielle agonister, reboxetin, mikrobiom-rettede behandlinger, oxytocin, plantemedicin, og memantin.

Forfattergruppen har ligeledes ikke refereret metaanalyser af lav og moderat kvalitet hvor præparatet ikke er tilgængeligt i Danmark (70, 75-77). Disse omhandler hhv. minocyclin, D-cycloserin, ulotaront og serotonin-5HT2a antagonist.

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen har erfaring for at mange patienter og pårørende efterspørger evidensbaseret rådgivning vedrørende anvendeligheden af kosttilskud i psykosebehandling.

Forfattergruppen forventer at patienter vil se positivt på forfattergruppen har kortlagt den samlede evidens på

alle tænkelige behandlingsformer, også selvom kortlægningen desværre ikke har resulteret i fund af nye effektive behandlingsmuligheder.

Rationale for anbefalingen

Anbefalingen beror på metaanalyser og således et højt evidens-niveau, hvilket kunne pege i retning af en stærk anbefaling (A). Anbefalingen er dog nedjusteret (B*) af forskellige årsager: Flere studier er små og underpowered og en række af metaanalyserne præsenterer en effekt ved at foretage en samlet analyse af vidt forskellige præparater mhp. at øge styrken, men finder ikke effekt ved analyse af de specifikke præparater. De fleste analyser er baseret på studier, hvor negative symptomer ikke er det primære outcome, ligesom det ikke er sikret, at der er tale om primære/persisterende negative symptomer. Desuden er der primært anvendt ældre psykometriske skalaer som SANS og PANSS der ikke favner alle relevante negative symptom-domæner.

Selvom der for nogle kosttilskud er fundet evidens for en effekt på negative symptomer, er kosttilskud et marked hvor der sammenlignet med lægemidler ikke er samme sikkerhed for ensartet kvalitet af de produkter der forhandles, hvilket er en medvirkende faktor for at forfattergruppen ikke finder holdepunkt for en egentlig anbefaling af disse.

Forfattergruppen vurderer at anbefaling 13 kan og bør ekstrapoleres til børn, unge og ældre, da evidensen for disse aldersgrupper er endnu mere sparsom end for voksne, idet deltagerne i studierne næsten udelukkende var voksne.

Psykosociale tiltag

- 14. Tilbyd tidlige interventionsforløb til patienter med en første episode psykose (A)**
- 15. Kortlæg patientens funktionsniveau, og afdæk sammen med patienten behov for sociale støtteforanstaltninger, så som hjælp til boligmæssige forhold og støttet beskæftigelse, og tilbyd støtte til at tage kontakt til relevante instanser (D)**
- 16. Overvej at tilbyde de patienter med negative symptomer mulighed for opsøgende psykiatrisk behandling (D)**
- 17. Overvej at tilbyde kognitiv remediering som behandlingsmulighed til patienter med negative symptomer, særligt dem, der samtidig har kognitive forstyrrelser (B*)**
- 18. Overvej at tilbyde social færdighedstræning til patienter med negative symptomer (B*)**
- 19. Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi (KATp) til patienter med negative symptomer (B*)**
- 20. Overvej at tilbyde motion som en del af en integreret behandlingsindsats, der også**

sigter mod at forbedre det fysiske helbred hos individer med negative symptomer (B*)

21. Anvend ikke rutinemæssigt kropssorieret terapi (B*), musikterapi (B) eller metakognitiv træning (D) mod negative symptomer

Ad anbefaling 14

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på to internationale retningslinjer af høj kvalitet (20, 22), samt en konsensusrapport af moderat kvalitet (78). De amerikanske retningslinjer (20, 58) forholder sig til psykoselidelser, mens de europæiske retningslinjer (22, 41) og den polske konsensusrapport (78) forholder sig mere specifikt til negative symptom

Tidlige interventionsforløb har i flere årtier været en central søjle i behandlingen af første episode af psykose. Specialiseret, opsøgende tidlig intervention omfatter intensiv og opsøgende sagsbehandling med hyppig kontakt til en medarbejder i et tværfagligt team, familieinddragelse og recovery-orienterede gruppeprogrammer. Konceptet blev først implementeret i Australien, Storbritannien og Canada og senere evalueret i randomiserede kliniske forsøg, først i Storbritannien (79), kort efter i Danmark (80) og derefter i flere andre lande. Tilgangen inkluderer tilknytning til en fast kontaktperson i et multidisciplinært team. Indsatsen er baseret på kognitiv terapi med fokus på strategier til at håndtere daglige udfordringer og identificere områder med engagement og viljestyrke. Da mange patienter ikke vil have tilstrækkelige ressourcer til selv at sikre sig behandling og social støtte er muligheden for opsøgende behandling central. I Danmark implementeres tidlige interventionsforløb i regi af tværfaglige OPUS teams, forankret i den regionale psykiatri.

Indeværende retningslinje bygger som tidligere nævnt især på EPA guidelines, og deres anbefaling om tidlig intervention er igen baseret på en meta-analyse (14) der viste, at der på tværs af studierne var en beskedent, men konsistent effekt på negative symptomer (SMD 0,28). En mere robust effekt på negative symptomer blev fundet i to store forsøg (80, 81) hvor effekten var stærkere for negative end for psykotiske symptomer.

Patientværdier og – præferencer

På baggrund af litteraturen vurderer forfattergruppen, at både patienter og pårørende vil anse det som meget positivt at få tilbudt deltagelse i tidligt interventionsforløb, og forfattergruppen vurderer ikke, at der er grund til at forvente negative konsekvenser af et sådant tilbud.

Rationale for anbefalingen

Anbefalingen hviler på en EPA-guidelines, som bygger på en metaanalyse af høj kvalitet. Flere af de oprindelige studier havde negative symptomer som det primære endemål.

Selv om ovennævnte studier kun omhandler voksne patienter, vurderer en enig forfattergruppe, at anbefalingen også gælder børn og unge under 18 år. Intet taler imod.

Ad anbefaling 15

Litteratur og evidensgennemgang

For patienter med negative symptomer kan både initiativløshed (avolition) og affektaffladning (dæmpet affekt) forringe muligheder for arbejdsmarkedstilknøytning, fritidsaktiviteter samt til passende levevilkår. Der foreligger ingen studier, der specifikt undersøger effekten af rehabiliteringsindsatser på negative symptomer. Anbefalingen bygger på to internationale retningslinjer (20, 22). I de amerikanske guidelines (20) anbefales det at tilbyde patienter med skizofreni rehabiliteringstiltag med fokus på støttet beskæftigelse, men de har ikke forholdt sig specifikt til effekten på negative symptomer. EPAs guidelines (22) adresserer negative symptomer mere direkte, og understreger, at der ikke foreligger evidens af effekt på disse tiltag på negative symptomer. Dog argumenteres der for, at patienter med fremtrædende negative symptomer ofte har reduceret adgang til arbejde, fritidsaktiviteter og egnede boligforhold, og at målrettet indsats derfor er særlig vigtig for denne gruppe. Der er ikke publiceret ny forskning siden udgivelsen af disse retningslinjer som specifikt belyser effekten af rehabiliteringstiltag på negative symptomer.

Der findes forskellige modeller for at støtte personer med skizofreni, der har svært ved at opnå eller fastholde kontakt til arbejdsmarkedet. Den bedst undersøgte model er Individual Placement and Support (IPS), hvor princippet er hurtigst mulig indplacering i ordinært arbejde eller uddannelse, evt på nedsat tid og/ eller med særlige hensyn. Man træner arbejdsrelaterede færdigheder i forbindelse med arbejdsmæssig ansættelse eller uddannelse. Der er overbevisende dokumentation for at IPS har effekt på tilknytning til arbejdsmarked og uddannelse ved psykoselidelser (82), men der er ikke dokumenteret effekt specifikt på negative symptomer. IPS-team er drevet af jobcentre og teammedarbejdere arbejder tæt sammen med personalet i ambulante teams, som OPUS eller F-ACT. Denne intervention er undersøgt i randomiserede studier, der viser effekt af IPS på patienter med alvorlig psykisk lidelse, herunder skizofreni. Effekten er bl.a. målt i grad af arbejdsmarkedsdeltagelse. Der foreligger dog endnu ingen metaanalyser og eksisterende studier har ikke undersøgt effekt på negative symptomer specifikt.

Patientværdier og –præferencer

Forfattergruppen antager, at patienter, som ønsker at komme i arbejde eller i gang med fritidsaktiviteter, men har svært ved at tage initiativ hertil, vil finde støtte meningsfuld. Tilsvarende antages det, at patienter uden tilfredsstillende boligforhold vil være interesseret i hjælp til at finde egnet bolig.

Rationale for anbefalingen

Klinisk erfaring tilsiger, at tilstedeværelsen af negative symptomer kan gøre det svært for patienter med psykoselidelser at opnå kontakt til arbejdsmarkedet og at nogle også kan have svært ved finde passende bolig. Da eksisterende effektstudier ikke har undersøgt negative symptomer som specifikt outcome, tildeles anbefalingen evidensgrad D. Da der imidlertid er god evidens for at flere interventioner har effekt på funktionsnedsættelse (f.eks. er der god evidens for at IPS har effekt på funktionsniveau i forhold til arbejde og

uddannelse), og da der er påvist sammenhæng ml. funktionsniveaunedsættelse og negative symptomer, har en enig forfattergruppe valgt at ændre ordlyden fra "Overvej at kortlægge." til "Kortlæg...". Hertil kommer, at det er god klinisk praksis -og der ikke foreligger et evidensbaseret klinisk alternativ.

Selv om ovennævnte studier udelukkende omhandler voksne patienter, kan støtte til at igangsætte andre meningsgivende aktiviteter, såsom uddannelse og fritidsaktiviteter, være mere relevant.

Kommentarer og bemærkninger

Tiltag, der er rettet mod at få individer med psykoselidelser i arbejde, er rettet mod dem, der har mindre funktionsnedsættelser eller dem, der har en moderat funktionsnedsættelse, der har været i forløb med social færdighedstræning eller kognitiv remediering.

Ad anbefaling 16

Litteratur og evidensgennemgang

For patienter med negative symptomer kan initiativløshed (avolition) forringe muligheder for at modtage ambulant behandling. Anbefalingen om at tilbyde opsøgende behandling bygger på to internationale retningslinjer (20, 22, 58).

De amerikanske retningslinjer (20) anbefaler opsøgende psykiatrisk behandling ved skizofreni, især for patienter med en historie med dårlig tilknytning til behandlingssystemer og med hyppige tilbagefald eller sociale problemer (fx hjemløshed eller kriminalitet). De henviser specifikt Assertive Community Treatment (ACT), en teambaseret form for psykiatrisk behandlings- og rehabiliteringsindsats, der gør udstrakt brug af hjemmebesøg og møder i lokalsamfundet. Retningslinjerne fokuserer ikke specifikt på negative symptomer. I EPA-guidelines (27) anbefales opsøgende behandling (ACT) til negative symptomer. De henviser til en metaanalyse (83), som viser effekt på flere parametre, herunder antal indlæggelsesdage, men ikke specifikt negative symptomer. Det præciseres dog, at der ikke findes undersøgelser, der specifikt måler effekten på negative symptomer. EPAs argumentation er, at patienter med negative symptomer ofte har initiativløshed (avolition), hvilket kan begrænse deres adgang til behandling i et ambulatorium, og at opsøgende og udgående interventioner som ACT forbedrer adgangen til behandling for denne gruppe. Der er ikke efterfølgende tilkommet ny forskning, der har undersøgt effekten af ACT på negative symptomer.

I Danmark findes behandlingstilbuddet ACT ikke længere i behandlingspsykiatrien. I stedet er der implementeret andre former for opsøgende psykiatrisk behandling, navnlig OPUS og F-ACT (Flexible Assertive Community Treatment). OPUS er omtalt i afsnit 14, der omhandler tidlige interventionsforløb. Evidensgrundlaget for F-ACT er mere begrænset end for den oprindelige ACT-model, da der ikke er foreliggende randomiserede kontrollerede studier, der specifikt evaluerer F-ACT. I Danmark er der gennemført en quasi-eksperimentel undersøgelse, hvor man har fundet, at antallet af hjemmebesøg var ens i F-ACT og ACT, men antallet af kontorbesøg var højere i F-ACT end i ACT (84). I denne undersøgelse fandt man også at patienter, behandlet i F-ACT fik et lavere funktionsniveau end patienter behandlet i ACT (85).

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at de fleste patienter, som ikke selv er i stand til at opsøge behandling, generelt vil være positive ovenfor tilbud om behandling i hjemmet eller lokalområdet. Dette indtryk understøttes af kliniske erfaringer fra implementeringen af F-ACT.

Rationale for anbefalingen

Klinisk erfaring tilsiger, at tilstedeværelsen af negative symptomer kan gøre det svært for patienter at yde fremmøde på behandlingsstedet, hvorfor det vurderes relevant at tilbyde denne patientgruppe muligheden for opsøgende behandling. Da eksisterende effektstudier af ACT og F-ACT ikke har undersøgt negative symptomer som specifikt outcome, tildeles anbefaling evidensgrad D.

Selv om ovennævnte studier kun omhandler voksne patienter, vurderer en enig forfattergruppe, at anbefalingen også gælder børn og unge under 18 år. Intet taler imod.

Bemærkninger og overvejelser

I Danmark er opsøgende psykiatrisk behandling implementeret mange steder, og foruden OPUS, der er beskrevet i afsnit 14, foregår dette som tidligere nævnt efter F-ACT modellen. F-ACT har et ringere evidensgrundlag end den oprindelige ACT-model, idet der ikke er gennemført randomiserede undersøgelser, hvor F-ACT modellen indgår.

Selvom der ikke foreligger solid evidens for effekt ved negative symptomer, er det forfattergruppens vurdering at patientgrupper, der ikke formår at fremmøde til behandling, bør tilbydes opsøgende behandling.

Det at tilbyde besøg i patientens hjem stiller krav om vurdering af voldsrisiko, samt en plan for, hvordan man kan gennemføre besøget uden unødigt risiko for behandleren.

I øvrigt bør der være en opmærksomhed på, at enkelte patienter ikke ønsker besøg i hjemmet, og at dette i så fald respekteres.

Ad anbefaling 17

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på EPA's retningslinje samt tre meta-analyser; Cella [1a], Riehle [1a] samt Lejune [1a], der har lav metodisk kvalitet (86-88).

En meta-analyse fra 2017 (86) dokumenterede en lille, men signifikant effekt af kognitiv remediering på negative symptomer ved behandlingsafslutning (Hedges' $g = 0.30$), som blev opretholdt ved variabel opfølgning (Hedges' $g = 0.36$). Behandlingen viste sig mere effektiv end både standardbehandling og aktive kontrolinterventioner. En meta-analyse fra 2021 (88) bekræftede små til moderate effekter af kognitiv remediering sammenlignet med kontrolgrupper og fremhævede, at studier med høj metodologisk kvalitet havde større effektstørrelser. Moderate effektstørrelser blev bekræftet i en meta-analyse fra 2020 (87), der dog, i parentes bemærket, ikke fandt signifikante forskelle mellem kognitiv remediering og kognitiv adfærdsterapi i studier med patienter, der havde udtalte negative symptomer inden behandling.

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at patienter med negative symptomer ofte oplever begrænsninger i deres kognitive funktion, hvilket kan påvirke deres livskvalitet og sociale funktion. Det antages, at mange patienter vil finde det positivt at få tilbudt en behandling, der kan styrke deres kognitive færdigheder og dermed forbedre deres evne til at deltage i hverdagsaktiviteter, arbejde og sociale relationer.

Der bør være særlig fokus på at anvende kognitive remedieringsprogrammer, der understøtter engagement og motivation hos patienterne. Da leveringsmodaliteter varierer, anbefales det at vælge programmer, der aktivt integrerer motiverende elementer. Digitale løsninger kan med fordel overvejes for at øge tilgængeligheden og fleksibiliteten i behandlingen.

Rationale for anbefalingen

Der er indikationer på, at kognitiv remediering kan bidrage til at reducere negative symptomer ved at adressere underliggende kognitive udfordringer og forstyrrelser i belønningssystemet. Dog har mange studier ikke haft negative symptomer som primært interventionsmål, hvilket begrænser evidensgrundlaget for direkte effekt i denne sammenhæng. Grundet betydelige metodiske begrænsninger i meta-analyserne nedgraderes fra A til B*.

Vurderingen af evidensgrundlaget tyder derfor på en lille til moderat effekt af kognitiv remediering på negative symptomer. Behandlingens effektivitet synes at være størst hos patienter med samtidige kognitive forstyrrelser, hvilket understøtter anbefalingen om at målrette behandlingen mod denne gruppe.

Studierne, der danner grundlag for anbefalingen, inkluderer primært voksne >18 år. Der vurderes dog ikke at være væsentlige barrierer for at tilbyde kognitiv remediering til børn og unge, særligt dem med kognitive udfordringer, hvor tidlig intervention kan være fordelagtig.

Bemærkninger og overvejelser

Endvidere bemærkes det, at følgende punkter kan med fordel inddrages i tilbud om kognitiv remediering:

- Kognitiv remediering bør tilpasses den enkelte patients kognitive profil for at opnå bedst mulig effekt.
- Kliniske behandlingssteder bør sikre, at de anvender evidensbaserede programmer og standardiserede metoder for at maksimere interventionens kvalitet og effekt.

Ad anbefaling 18

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på to internationale retningslinjer, begge af høj kvalitet (20, 22), en konsensusrapport af moderat kvalitet (78), samt 1 nyere metaanalyse af moderat til høj kvalitet (89) [1a].

Social færdighedstræning er en psykosocial intervention, der fokuserer på forbedring af sociale interaktioner og interpersonelle færdigheder. Træningen inkluderer rollespil, coaching og feedback. Social færdighedstræning blev oprindeligt udviklet til patienter med et meget kronisk forløb, og der var et stærkt fokus på meget

grundlæggende færdigheder, men moderne versioner af social færdighedstræning inkluderer også tilgange, der primært fokuserer på social kognition, og der er visse ligheder med kognitiv adfærdsterapi. Derudover omfatter social færdighedstræning også psykoedukation, håndtering af dagligdag og strategier til forebyggelse af tilbagefald.

I APA guidelines (20) finder man, at der er en vis evidens for at effekt af social færdighedstræning psykoselideleser, og man har man ligeledes anbefalet, at patienter med psykoselidelser, der har et mål om at forbedre sine sociale færdigheder, tilbydes denne intervention.

EPA guidelines (22) bygger på to metaanalyser, og anbefaler, at der tilbydes social færdighedstræning til patienter med negative symptomer. I den polske konsensusrapport (78) skriver de, at der ikke er ret meget evidens for dette tiltag specifikt for patienter med negative symptomer, men de har valgt at give en konsensusbaseret anbefaling.

I en nyere metaanalyse af moderat til høj kvalitet, der indgår i en PhD-afhandling (89) [1a] er der fundet, en lille effekt af social færdigheds træning på negative symptomer ($g = -0.24$), og det præciseres, at det kun er et af de inkluderede studier, der har rapporteret signifikant effekt.

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at patienter vil anse det som positivt at få mulighed for at deltage i social færdighedstræning, og forfattergruppen vurderer ikke, at der er grund til at forvente negative konsekvenser af et sådant tilbud.

Rationale for anbefalingen

I EPA guidelines anføres, at flere af de tilgrundliggende studier har meget lav styrke, og i nogle tilfælde havde de ikke negative symptomer som det primære endemål. Desuden er der kun et efterfølgende studie. Anbefalingen nedgraderes derfor fra A til B* svarende til at EPA også anbefaler grad B.

Selvom der ikke foreligger specifikke studier for børn og unge, vurderer forfattergruppen, at anbefalingen kan også kan gælde børn og unge.

Bemærkninger og overvejelser

Den tilgængelige evidens tillader endnu ikke at anbefale en specifik type social færdighedstræning.

Ad anbefaling 19

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen hviler på to internationale guidelines af høj kvalitet (20, 27), en konsensusrapport af moderat kvalitet (78), et systematisk review af moderat kvalitet (90) [1a], samt tre nyere metaanalyser af henholdsvis kritisk lav, moderat til høj og høj kvalitet (89, 91, 92) [1a, 1a*, 1a]. De amerikanske guidelines (20) anbefaler KATp til skizofreni, men de forholder sig til skizofreni som lidelse, og der er ikke taget stilling til, om der er effekt

på negative symptomer. I EPA guidelines har man konkluderet, at der er en lille effekt af KATp på negative symptomer, men at der ikke er tilstrækkelig evidens for til at anbefale det. Den polske konsensusrapport (78) anbefaler KATp til patienter med negative symptomer.

I et systematisk review fra 2023 (90) [1a] har man inkluderet 10 studier, der har undersøgt effekten af KAT, og man fandt, at der i studier, der sammenlignede KATp med TAU, var en lille til moderat effekt på negative symptomer, mens der i studier, hvor denne behandlingsform blev sammenlignet med en aktiv kontrolgruppe eller andre psykologiske behandlingsformer, ikke var nogen signifikant forskel umiddelbart efter behandlings slut. Dog var der et enkelt studie, der fandt, at KATp havde en bedre effekt ved opfølgning.

I den metaanalyse, der er af kritisk lav kvalitet (91) [1a*] er inkluderet 7 studier (584 deltagere), og man fandt en signifikant forskel i reduktionen af negative symptomer mellem den gruppe, der havde modtaget KATp og kontrolgruppen (SMD= -0,26). I den metaanalyse, der er af moderat til høj kvalitet (89) [1a], er inkluderet 19 studier, der har haft negative symptomer som outcome, og man har fundet, at KATp havde en lille effekt ($g = -0.24$) på negative symptomer, samt at der var en lille til moderat effekt på funktionsniveau.

I den nyeste metaanalyse, der er af høj kvalitet (92) [1a], har man inkluderet 15 studier (1311 deltagere) og fundet, at KATp signifikant reducerede negative symptomer, både når målt ved behandlingens start og afslutning, og når sammenlignet med TAU (MD= -1,65). De fandt også en bedring målt på funktionsevne.

Der er lovende resultater fra undersøgelser, af kognitiv adfærdsterapi, der er specifikt rettet mod negative symptomer, men der er ikke tilstrækkelig evidens, til at komme med en anbefaling for eller imod.

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen vurderer, at man med fordel kan vælge interventioner, der er mere evidens for, men at der ikke er grund til at forvente negative konsekvenser af at tilbyde individer med negative symptomer KATp.

Rationale for anbefalingen

De færreste studier har haft negative symptomer som det primære outcome, hvorfor anbefalingen nedgraderes fra A til B*.

En metaanalyse af høj kvalitet har inkluderet deltagere ned til 14-års alderen, og forfattergruppen vurderer således, at anbefalingen også kan gælde børn og unge.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen

Ad anbefaling 20

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på EPAs guidelines fra 2021 (27), den polske konsensus statement ligeledes fra 2021 (78), samt 2 nyere reviews. Motion nævnes ikke i de amerikanske retningslinjer.

EPA guidance hviler primært på tre metaanalyser: En meta-analyse af 18 studier (854 individer) viste, at en

bred vifte af heterogene motionsinterventioner havde moderat gavnlige effekter på negative symptomer (Hedges' $g = .49$) (93) [1a]. En meta-analyse af lav metodisk kvalitet fokuserede specifikt på negative symptomer og fandt baseret på 27 studier (1249 individer) en moderat positiv effekt på tværs af forskellige motions-interventioner (Hedges' $g = 0.43$) herunder både krop-sind-træning og aerob motion. Forfatterne konkluderede at resultaterne af analysen var lovende, men at der var stor heterogenitet, og at kvaliteten af de enkelte studier var lav, og at man derfor ikke kunne komme med klare anbefalinger (94) [1a]. Endelig viste en metaanalyse af 17 studier (954 patienter) en lille effekt af motion (SMD, -0.24), og ved subgruppe analyser fandt de primært en lille gavnlig effekt af aerob motion (SMD, -0.31), men ingen signifikant effekt af non-aerobe træningsformer (62) [1a].

De polske retningslinjer gennemgår primært en række mindre RCT med forskellig motionsformer, alle med en varighed af omkring 6 måneder, og når frem til at motion er et værdifuldt supplement til farmakoterapi (41).

Et nyere systematisk review af lav metodisk kvalitet gennemgik 31 metaanalyser med en række forskellige nonfarmakologiske indsatser. De inkluderede seks metaanalyser af forskellige former for motion, der alle viste at fysiske træningsaktiviteter reducerede negative symptomer med lav-moderat effekt (SMD -0.24 til -0.59). Der var betydelig heterogenitet og mange af metaanalyserne blev beskrevet med lav til meget lav metodisk kvalitet (90) [1a]. Endelig fandt et umbrella review af moderat metodisk kvalitet i alt 7 reviews eller metaanalyser der viste en positiv effekt på negative symptomer af hhv yoga (2 studier), danseterapi (1 studie) og aerob fysisk aktivitet (4 studier) (95) [1a].

Patientværdier og – præferencer

Forfattergruppen forventer, at nogle patienter vil tage positivt imod et struktureret tilbud om motion.

Rationale for anbefalingen

Grundet den lave metodiske kvalitet af de fleste studier, da kun få af de oprindelige studier havde negative symptomer som det primære endemål, samt at risikoen for bias var høj i de fleste studier, er anbefalingens styrke nedgraderet til B* selvom der er tale om evidens fra metaanalyser.

Selvom der ikke foreligger specifikke studier for børn og unge, vurderer forfattergruppen, at anbefalingen kan også kan gælde børn og unge.

Bemærkninger og overvejelser

Evidensen for specifikke typer af motion til behandling af negative symptomer er endnu begrænset. Selvom aerob motion muligvis er særligt gavnligt, tillader den tilgængelige samlede evidens ikke, at én motionsform anbefales frem for en andet.

Ad anbefaling 21

Litteratur og evidensgennemgang

Ad kropsorienteret terapi

Anbefalingen hviler på et EPA guidelines (27) samt et nyere systematisk review med høj metodisk kvalitet (96) [1a].

Da kropssorienteret terapi er et bredt begreb bemærkes det, at de konkrete interventioner, der er undersøgt, omfatter musikterapi, kunstterapi, danse/bevægelsesterapi, kropssorienteret psykoterapi, mindfulness, yoga, Tai Chi, kombination af musik og dansesterapi samt drama, yoga og danseworkshop.

EPA guidelines samt (96) [1a] viser, at der i forskningslitteraturen ikke er entydig konsensus om effekten af kropssorienteret terapi. Nogle studier peger på evidens for, at denne behandling kan reducere negative symptomer, mens andre ikke bekræfter disse fund. På grund af den varierende evidens kan der på nuværende tidspunkt ikke drages entydige konklusioner om metodens effektivitet. Den seneste forskning på området (96) inkluderer 13 studier af høj metodisk kvalitet samt 5 studier af lav kvalitet. Dette understreger behovet for yderligere forskning med solide metodiske designs.

Ad Musikterapi

Anbefalingen hviler på to internationale guidelines af høj kvalitet (20, 22) og en af lav kvalitet (54) samt en konsensusrapport (78) af moderat kvalitet.

EPA guidelines er baseret på en metaanalyse (97) der har fundet at musikterapi har en lille signifikant effekt på negative symptomer. Tre af de inkluderede studier fandt gavnlig effekt, og de havde alle undersøgt indlagte patienter, og var udført i hhv. Kina og Iran. I EPA guidelines vurderedes, at denne metaanalyse ikke kunne bruges til at lave en anbefaling i europæiske lande, men mente det ville kræve et større undersøgelse i et vestligt land, der også inkluderede ambulante patienter. Efter EPA guidelines er der tilkommet en ny metaanalyse (98), hvor der er beskrevet moderat effekt på negative symptomer ($g = -0.61$). Forfatterne konkluderer, at der ikke var tilstrækkelig evidens for, at musikterapi har effekt på negative symptomer, og at der er behov for yderligere forskning, inden man kan sige noget sikkert om effekten.

Ad metakognitiv træning

Metakognitiv træning eller andre metakognitive tilgange indgår ikke i EPA eller andre guidelines. Anbefalingen bygger på to metaanalyser af hhv. moderat og høj kvalitet (99, 100) [1a, 1a]. Metakognitiv træning findes i forskellige former, og de to tilgange, der er undersøgt i effektstudier, er primært Metakognitiv træning (eng. Metacognitive training (MCT)) og i mindre omfang Metakognitiv Indsigtsterapi (på engelsk forkortet som MERIT). MTC er beskrevet som en blanding af kognitiv adfærdsterapi, kognitiv remediering og psykoedukation. Formålet med behandlingen er indirekte at påvirke psykotiske symptomer ved at arbejde med kognitive forvrængninger, der menes være med til at opretholde dem. MERIT er baseret på en formodning om, at psykotiske oplevelser er forbundet til en tab af "et sammenhængende selv", og har til formål at hjælpe patienten til at samle små, af løsrevne oplevelser af tanker og følelser, der relaterer sig til dem selv eller andre og reintegrere disse oplevelser til mere kompleks og nuanceret forståelse af sig selv og andre, og anvende dem til at håndtere nye psykologiske og sociale udfordringer.

Den ene metaanalyse på området (99) [1a] har undersøgt effekten af MTC på psykoselidelser. 17 af de inkluderede studier har målt effekten på negative symptomer. De har haft andre primære outcomes, og kun haft negative symptomer som sekundært outcome. Det fremgår ikke tydeligt af artiklen om der udelukkende er tale RCT-studier. Forfatterne konkluderer at behandlingen havde en lille effekt på negative symptomer ($g = 0.23$).

Den anden metaanalyse (100) [1a] har undersøgt effekten af metakognitive tilgange mere bredt, og har både inkluderet studier af MTC (43 studier) og MERIT (1 studie). 23 af studierne havde undersøgt effekten af MCT på negative symptomer, dog som før, kun som sekundært outcome. De konkluderer, at der er en effekt af Metakognitive Tilgange (MT) på negative symptomer, men på gruppe niveau viser det sig, at det er de patienter som betales for at deltage, der oplever en effekt, og at effekten forsvinder i studier med en aktiv kontrol gruppe. De beskriver således, at den fundne effekt er opstået på baggrund af fejl i studiedesigns.

I en nyere metaanalyse af moderat til høj kvalitet (89) [1a] vurderes der ligeledes, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale denne behandlingsform til patienter med negative symptomer.

Patientværdier og – præferencer

Det vurderes, at de fleste patienter vil foretrække interventioner, med dokumenteret evidens for effekt på negative symptomer. Nogle patienter vil dog opleve de ovenstående interventioner som positive og relevante tilbud. Det må forventes være betydelige individuelle forskelle i patienternes præferencer.

Rationale for anbefalingen

Generelt for disse interventioner er evidensen forsat begrænset eller fejlbehæftet, og derfor har vi anbefalet, at de ikke anvendes rutinemæssigt. Metaanalyserne er oftest baseret på studier, hvor negative symptomer ikke er det primære outcome, ligesom det ikke er sikret, at der er tale om primære/persisterende negative symptomer. Derudover anvendes primært ældre kliniske skalaer som SANS og PANSS der ikke dækker alle relevante domæner af negative symptom-domæner.

Vedrørende kropsorienterede tilgange beror anbefalingen på metaanalyser samt et systematisk review og således et højt evidens-niveau, der imidlertid er nedjusteret til B af forskellige årsager: Den metodiske kvalitet af studierne er overvejende lav til moderat og kun to vurderes med høj kvalitet.

Desuden spænder interventionerne bredt og er meget forskellige i karakter, hvilket gør det vanskeligt at generalisere effekten. Endelig er der forsat usikkerhed om holdbarheden og kropsorienterede interventioners langtidseffekt. Tolerabiliteten af kropsorienterede interventioner - som må forventes at variere betydeligt fra patient til patient - er heller ikke er tilstrækkeligt belyst.

Ift musikterapi bemærker forfattergruppen manglen på studier fra vestlige lande med fokus på ambulante patienter, og på den baggrund har vi graderet evidensgrundlaget for anbefalingen til niveau B.

To metaanalyser har fundet, at metakognitiv træning har en lille effekt på negative symptomer. Dog beskrives der betydelig bias i den tilgrundliggende litteratur, hvorfor evidensniveauet vurderes at være B.

Studierne, der danner grundlag for anbefalingen, inkluderer primært voksne >18 år, men forfattergruppen vurderer, at anbefalingen også gælder for børn og unge under 18.

Bemærkninger og overvejelser

Det noteres, at navnet Metakognitiv Træning ligner, men ikke er identisk med Metakognitiv Terapi.

UDKAST

4. Referencer

1. Kirkpatrick B, Fischer B. Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):246-9.
2. Strauss GP, Sandt AR, Catalano LT, Allen DN. Negative symptoms and depression predict lower psychological well-being in individuals with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2012;53(8):1137-44.
3. Pillny M, Schlier B, Lincoln TM. "I just don't look forward to anything". How anticipatory pleasure and negative beliefs contribute to goal-directed activity in patients with negative symptoms of psychosis. *Schizophrenia Research.* 2020;222:429-36.
4. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(3):280-6.
5. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(8):664-77.
6. Szkultecka-Dębek M, Walczak J, Augustyńska J, Miernik K, Stelmachowski J, Pieniążek I, et al. Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2015;11:158-65.
7. Mäkinen J, J. M, M. I, and Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia—A review. *Nordic Journal of Psychiatry.* 2008;62(5):334-41.
8. Mäkinen J, Miettunen J, Jääskeläinen E, Veijola J, Isohanni M, Koponen H. Negative symptoms and their predictors in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Psychiatry Research.* 2010;178(1):121-5.
9. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. *BMC Psychiatry.* 2014;14(1):225.
10. Lyne J, O'Donoghue B, Owens E, Renwick L, Madigan K, Kinsella A, et al. Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. *Schizophrenia Research.* 2012;135(1):128-33.
11. Lyne J, Renwick L, O'Donoghue B, Kinsella A, Malone K, Turner N, et al. Negative symptom domain prevalence across diagnostic boundaries: The relevance of diagnostic shifts. *Psychiatry Research.* 2015;228(3):347-54.
12. Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry.* 2022;Volume 12 - 2021.
13. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2014;29(7):449-55.
14. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:519-34.

15. Medeiros AB, Teixeira J. The concept of motivation and its implication in additive disorders. *European Psychiatry*. 2021;64(S1):S572-S.
16. Ahmed AO, Kirkpatrick B, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Bertolino A, et al. Cross-cultural Validation of the 5-Factor Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;45(2):305-14.
17. Strauss GP, Nuñez A, Ahmed AO, Barchard KA, Granholm E, Kirkpatrick B, et al. The Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(12):1271-9.
18. Strauss GP, Ahmed AO, Young JW, Kirkpatrick B. Reconsidering the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;45(4):725-9.
19. Chang WC, Strauss GP, Ahmed AO, Wong SCY, Chan JKN, Lee EHM, et al. The Latent Structure of Negative Symptoms in Individuals With Attenuated Psychosis Syndrome and Early Psychosis: Support for the 5 Consensus Domains. *Schizophr Bull*. 2021;47(2):386-94.
20. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868-72.
21. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14-24.
22. Galderisi S, Mucci A, Dollfus S, Nordentoft M, Falkai P, Kaiser S, et al. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2021;64(1):e23.
23. Weigel L, Wehr S, Galderisi S, Mucci A, Davis JM, Leucht S. Clinician-Reported Negative Symptom Scales: A Systematic Review of Measurement Properties. *Schizophrenia Bulletin*. 2024;51(1):3-16.
24. Weigel L, Wehr S, Galderisi S, Mucci A, Davis J, Giordano GM, et al. The Brief negative Symptom Scale (BNSS): a systematic review of measurement properties. *Schizophrenia*. 2023;9(1):45.
25. Wehr S, Weigel L, Davis J, Galderisi S, Mucci A, Leucht S. Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): A Systematic Review of Measurement Properties. *Schizophrenia Bulletin*. 2023;50(4):747-56.
26. Gehr J, Birte G, and Ødegaard Nielsen M. Validation of the Danish version of the brief negative symptom scale. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2019;73(7):425-32.
27. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M, et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2021;64(1):e21.
28. Edwards CJ, Garety P, Hardy A. The relationship between depressive symptoms and negative symptoms in people with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(15):2486-98.
29. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res*. 2017;186:29-38.
30. Möller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007;22(6):380-6.
31. Miller DD, Flaum M, Arndt S, Fleming F, Andreasen NC. Effect of Antipsychotic Withdrawal on Negative

- Symptoms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1994;11(1):11-20.
32. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(3):406-11.
 33. Zhang X, Tang J, Zhang X, Abdelrahim MEA, Yin Z. Response efficacy and heterogeneity of antipsychotic drugs in schizophrenia: Systemic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2022;37(1):e2808.
 34. Osugo M, Whitehurst T, Shatalina E, Townsend L, O'Brien O, Mak TLA, et al. Dopamine partial agonists and prodopaminergic drugs for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;135:104568.
 35. Leucht S, Chaimani A, Krause M, Schneider-Thoma J, Wang D, Dong S, et al. The response of subgroups of patients with schizophrenia to different antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2022;9(11):884-93.
 36. Dong S, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Siafis S, Wang D, Burschinski A, et al. A network meta-analysis of efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2024;274(4):917-28.
 37. Mizuno Y, McCutcheon RA, Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):622-31.
 38. Bighelli I, Rodolico A, Siafis S, Samara MT, Hansen WP, Salomone S, et al. Antipsychotic polypharmacy reduction versus polypharmacy continuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(8).
 39. Salazar de Pablo G, Catalan A, Vaquerizo Serrano J, Pedruzo B, Alameda L, Sandroni V, et al. Negative symptoms in children and adolescents with early-onset psychosis and at clinical high-risk for psychosis: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2023;223(1):282-94.
 40. Salazar de Pablo G, Rodriguez V, Besana F, Civardi SC, Arienti V, Maraña Garceo L, et al. Umbrella Review: Atlas of the Meta-Analytical Evidence of Early-Onset Psychosis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2024;63(7):684-97.
 41. Szulc A, Samochowiec J, Gałeczki P, Wojnar M, Heitzman J, Dudek D. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 1. *Psychiatria Polska*. 2019;53(3):497-524.
 42. Li X, Dai J, Liu Q, Zhao Z, Zhang X. Efficacy and safety of non-invasive brain stimulation on cognitive function for cognitive impairment associated with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2024;170:174-86.
 43. Chen Y, Li Z, Yan C, Zou L. Is it more effective for anhedonia and avolition? A systematic review and meta-analysis of non-invasive brain stimulation interventions for negative symptoms in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(3):e14645.
 44. Tseng P-T, Zeng B-S, Hung C-M, Liang C-S, Stubbs B, Carvalho AF, et al. Assessment of Noninvasive

- Brain Stimulation Interventions for Negative Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(8):770-9.
45. Sabé M, Hyde J, Cramer C, Eberhard A-L, Crippa A, Brunoni AR, et al. Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation Across Mental Disorders: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *JAMA Network Open*. 2024;7(5):e2412616-e.
 46. Cheng PWC, Louie LLC, Wong YL, Wong SMC, Leung WY, Nitsche MA, et al. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;53:102392.
 47. Yu L, Fang X, Chen Y, Wang Y, Wang D, Zhang C. Efficacy of transcranial direct current stimulation in ameliorating negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2020;224:2-10.
 48. Patel S, Silvi S, Desai S, Rahman F, Depa N, Hanif S, et al. Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression, Schizophrenia, and Obsessive-Compulsive Disorder: An Umbrella Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2023;25(5).
 49. Chu MY, Li SB, Wang Y, Lui SSY, Chan RCK. The effect of noninvasive brain stimulation on anhedonia in patients with schizophrenia and depression: A systematic review and meta-analysis. *Psych J*. 2024;13(2):166-75.
 50. Lorentzen R, Nguyen TD, McGirr A, Hieronymus F, Østergaard SD. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia*. 2022;8(1):35.
 51. Yi S, Wang Q, Wang W, Hong C, Ren Z. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms and cognitive functioning in schizophrenia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Research*. 2024;333:115728.
 52. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul*. 2015;8(1):76-87.
 53. Salehinejad MA, Siniatchkin M. Safety of noninvasive brain stimulation in children. *Curr Opin Psychiatry*. 2024;37(2):78-86.
 54. NICE. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. 2016.
 55. Galling B, Vernon JA, Pagsberg AK, Wadhwa A, Grudnikoff E, Seidman AJ, et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(3):187-205.
 56. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876-86.
 57. Yeh T-C, Correll CU, Yang F-C, Chen M-H, Tseng P-T, Hsu C-W, et al. Pharmacological and nonpharmacological augmentation treatments for clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis with normalized entropy assessment. *Asian Journal of Psychiatry*. 2023;79:103375.

58. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.
59. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):995-1010.
60. Goh KK, Chen CY-A, Chen C-H, Lu M-L. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplements on psychopathology and metabolic parameters in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(3):221-35.
61. Fornaro M, Caiazza C, Billeci M, Berk M, Marx W, Balanzá-Martinez V, et al. Nutraceuticals and phytochemicals in the treatment of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis "Nutra NMA SCZ". *Molecular Psychiatry*. 2025;30(1):168-87.
62. Sabe M, Kaiser S, Sentissi O. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiat*. 2020;62:13-20.
63. Jeppesen R, Christensen RHB, Pedersen EMJ, Nordentoft M, Hjorthøj C, Köhler-Forsberg O, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders – A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;90:364-80.
64. Clark SD, Van Snellenberg JX, Lawson JM, Abi-Dargham A. Opioid antagonists are associated with a reduction in the symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(11):1860-9.
65. Goh KK, Wu T-H, Chen C-H, Lu M-L. Efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor modulator augmentation in schizophrenia: A meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*. 2021;35(3):236-52.
66. Seetharam JC, Maiti R, Mishra A, Mishra BR. Efficacy and safety of add-on sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*. 2022;68:102947.
67. Cai L, Liu L, Jiang Z, Liang Z, Yang Y. Efficacy and safety of Xiaoyao Pill combined with Western medicine in the treatment of schizophrenia: A Meta-analysis and Systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(10):e37226.
68. Martins D, Paduraru M, Paloyelis Y. Heterogeneity in response to repeated intranasal oxytocin in schizophrenia and autism spectrum disorders: A meta-analysis of variance. *Br J Pharmacol*. 2022;179(8):1525-43.
69. Minichino A, Brondino N, Solmi M, Del Giovane C, Fusar-Poli P, Burnet P, et al. The gut-microbiome as a target for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of add-on strategies. *Schizophrenia Research*. 2021;234:58-70.
70. Romeo B, Willaime L, Rari E, Benyamina A, Martelli C. Efficacy of 5-HT_{2A} antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2023;321:115104.
71. Sarris J, Marx W, Ashton MM, Ng CH, Galvao-Coelho N, Ayati Z, et al. Plant-based Medicines (Phytochemicals) in the Treatment of Psychiatric Disorders: A Meta-review of Meta-analyses of Randomized Controlled Trials: Les médicaments à base de plantes (phytoceutiques) dans le traitement

des troubles psychiatriques: une méta-revue des méta-analyses d'essais randomisés contrôlés. *Can J Psychiatry*. 2021;66(10):849-62.

72. Vayisoğlu S, Karahan S, Anıl Yağcıoğlu AE. Augmentation of Antipsychotic Treatment with Memantine in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2019;30.
73. Yamada R, Wada A, Stickley A, Yokoi Y, Sumiyoshi T. Effect of 5-HT_{1A} Receptor Partial Agonists of the Azapirone Class as an Add-On Therapy on Psychopathology and Cognition in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJNPYY*. 2023;26(4):249-58.
74. Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, Cheng G, Cai DB, He J, et al. Adjunctive minocycline for major mental disorders: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2019;33(10):1215-26.
75. Kuppili PP, Menon V, Sathyanarayanan G, Sarkar S, Andrade C. Efficacy of adjunctive D-Cycloserine for the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128(2):253-62.
76. Le GH, S. GE, Greg RT, Bing C, Yazen A, Ziji G, et al. Efficacy, safety, and tolerability of ulotaront (SEP-363856, a trace amine-associated receptor 1 agonist) for the treatment of schizophrenia and other mental disorders: a systematic review of preclinical and clinical trials. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2023;32(5):401-15.
77. Zheng W, Li X-B, Shi Z-M, Yang X-H, Cai D-B, Ng CH, et al. Adjunctive Rboxetine for Schizophrenia: Meta-analysis of Randomized Double-blind, Placebo-controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(01):5-13.
78. Samochowiec J, Szulc A, Bieńkowski P, Dudek D, Galecki P, Heitzman J, et al. Polish Psychiatric Association consensus statement on non-pharmacological methods in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatria Polska*. 2021;55(4):719-42.
79. Craig TK, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *Bmj*. 2004;329(7474):1067.
80. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen T, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *Bmj*. 2005;331(7517):602.
81. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, Mueser KT, Penn DL, Rosenheck RA, et al. Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiat*. 2016;173(4):362-72.
82. Bond GR, Al-Abdulmunem M, Marbacher J, Christensen TN, Sveinsdottir V, Drake RE. A Systematic Review and Meta-analysis of IPS Supported Employment for Young Adults with Mental Health Conditions. *Adm Policy Ment Health*. 2023;50(1):160-72.
83. Dieterich M, Irving CB, Bergman H, Khokhar MA, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd007906.
84. Nielsen CM, Hjorthøj C, Killaspy H, Nordentoft M. The effect of flexible assertive community treatment in

- Denmark: a quasi-experimental controlled study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(1):27-35.
85. Nielsen CM, Hjorthøj C, Arnfred BT, Nordentoft M. Patient Outcomes of Flexible Assertive Community Treatment Compared With Assertive Community Treatment. *Psychiatric Services*. 2023;74(7):695-701.
 86. Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2017;52:43-51.
 87. Riehle M, Böhl MC, Pillny M, Lincoln TM. Efficacy of Psychological Treatments for Patients With Schizophrenia and Relevant Negative Symptoms: A Meta-Analysis. *Clinical Psychology in Europe*. 2020;2(3):1-23.
 88. Lejeune JA, Northrop A, Kurtz MM. A Meta-analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Efficacy and the Role of Participant and Treatment Factors. *Schizophrenia Bulletin*. 2021;47(4):997-1006.
 89. Swanson M. Various psychological treatments for schizophrenia across cognitive, affective, symptomatic, and functional domains: results from randomized controlled trials: Alliant International University; 2024.
 90. Cella M, Roberts S, Pillny M, Riehle M, O'Donoghue B, Lyne J, et al. Psychosocial and behavioural interventions for the negative symptoms of schizophrenia: a systematic review of efficacy meta-analyses. *The British Journal of Psychiatry*. 2023;223(1):321-31.
 91. Xu F. Efficacy of Cognitive Behavioural Therapy in Controlling Negative Symptoms in Schizophrenic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Psychology*. 2025;60(3):e70045.
 92. Hong Y, Chen Y, Bai Y, Tan W. Cognitive-behavioral therapy for the improvement of negative symptoms and functioning in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2025;20(5):e0324685.
 93. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2015;42(3):588-99.
 94. Vogel JS, van der Gaag M, Slofstra C, Knegtering H, Bruins J, Castelein S. The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2019;279:295-305.
 95. El Kirat H, Khattabi A, Khalis M, Belhiti Z. Effects of physical activity and nutrient supplementation on symptoms and well-being of schizophrenia patients: An umbrella review. *Schizophr Res*. 2023;262:112-20.
 96. Isabelinha B, Cruz-Ferreira A, Maximiano J, Almeida G. Effects of body-oriented therapies on the negative symptoms in people with schizophrenia: A systematic review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2023;33:189-201.
 97. Geretsegger M, Mössler KA, Bieleninik Ł, Chen XJ, Heldal TO, Gold C. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(5).
 98. Jia R, Liang D, Yu J, Lu G, Wang Z, Wu Z, et al. The effectiveness of adjunct music therapy for patients

with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;293:113464.

99. Penney D, Sauvé G, Mendelson D, Thibaut É, Moritz S, Lepage M. Immediate and Sustained Outcomes and Moderators Associated With Metacognitive Training for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(5):417-29.
100. Melville G, Hoffman M, Pollock A, Kurtz MM. Do metacognitive therapies for schizophrenia-spectrum disorders work? A meta-analytic investigation. *Psychological Medicine.* 2024;54(8):1510-8.

UDKAST

5. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgningen til denne kliniske retningslinje blev gennemført i perioden 23. april 2024 – 26. september 2024.

Der er foretaget to systematiske litteratursøgninger:

1. En søgning efter internationale guidelines fra 2014 til 23. april 2024.
2. En søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser) fra 2019 til 26. september 2024.

Den systematiske søgning efter internationale guidelines blev udført i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Canadian Journal of Psychiatry, American Psychiatric Association (APA), American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), Dansk Psykiatrisk Selskab, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Sundhedsstyrelsen samt databaserne PubMed og PsycInfo.

Følgende relevante internationale guidelines af høj kvalitet blev identificeret: EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia (22), EPA guidance on treatment of negative symptoms (27) samt APA Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia (20). Følgende relevante internationale guideline af moderat kvalitet blev identificeret: Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (41). Følgende relevante internationale guideline af lav kvalitet blev identificeret: NICE. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management (54).

Da de to EPA guidelines både var af høj kvalitet og de nyeste (udgivet i 2021, men baseret på litteratursøgning frem til 2019) samt specifikt beskæftigede sig med negative symptomer, er flere af anbefalingerne i nærværende retningslinje adapteret fra de to EPA-guidelines og deres evidensgrundlag. Af samme grund er den efterfølgende systematiske litteratursøgning afgrænset til sekundærlitteratur publiceret i perioden 2019-2024, dvs. litteratur, der er udgivet efter EPA-guidelines blev skrevet.

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser blev foretaget i databaserne PubMed og PsycInfo. Supplerende ad hoc-søgninger blev udført gennem referencer og forfatterens faglige netværk.

Inklusionskriterierne omfattede systematiske reviews og metaanalyser, der var publiceret siden 2019 og skrevet på dansk, engelsk, norsk eller svensk. Studierne skulle desuden omhandle enten udredning, sværhedsgradsvurdering eller behandling af negative symptomer, både farmakologisk og non-farmakologisk. Endelig blev kun studier, der inkluderede patienter med F2X-diagnoser, medtaget.

Søgeprotokollerne med søgestreng og søgestrategier for søgningerne er tilgængelige ved kontakt til Retningslinjefunktionen i SundK.

Efter endt litteratursøgning blev vi ved den interne høring gjort opmærksomme på to nye metaanalyser omhandlende kognitiv terapi (91, 92). Begge udgivet i 2025. Retningslinjesekretariatet har godkendt, at de to metaanalyser ekstraordinært medtages i denne retningslinje, skønt de først er publiceret efter

litteratursøgningens afslutning. Dette da metaanalyserne udløste en ny faglig vurdering og førte til, at en svag anbefaling mod kognitiv terapi til behandling af negative symptomer ændredes til en svag anbefaling for.

Litteraturgennemgang

Forfattergruppen har anvendt systemet Covidence til at understøtte udvælgelsen af litteratur. Alle studier er screenet og vurderet af minimum to personer uafhængigt af hinanden, hvorefter der er opnået konsensus om de endeligt inkluderede studier

Anvendt sekundær litteratur til denne kliniske retningslinje er kritisk vurderet af metodekonsulenter i Retningslinjefunktionen. Internationale guidelines er vurderet med AGREE II, domæne 3. Systematiske reviews er vurderet med AMSTAR 2. Diagnostiske studier er vurderet med QUADAS-2.

Litteratur inkluderet i EPA guidelinen er ikke kvalitetsvurderet yderligere. Alle vurderinger kan rekvireres hos Retningslinjefunktionen.

Forfattergruppen har læst evidensen og har ekstraheret data fra guidelines, disse er blevet sammenholdt og herefter vurderet mhp. på bedst mulig syntese.

Formulering af anbefalinger

Forfatter gruppen har mødtes gentagne gange online i perioden juni 2024 til juni 2025 samt haft 3 fysiske heldagsmøder, hvor evidensen og udkast til anbefalingerne er blevet drøftet. Grundet mængden af fundet litteratur er anbefalingerne først formuleret i 3 forfatterundergrupper, hvorefter anbefalingerne er gennemgået og drøftet med hele forfattergruppen. I situationer, hvor der er opstået uenighed omkring formuleringen af anbefalingerne, er det blevet taget op i plenum, og vi er blevet enige om en konsensus i hele forfattergruppen.

Anbefalingerne er formuleret ud fra styrken af den tilgrundliggende evidens:

- Ved stærke anbefalinger for en intervention (A styrke) er anvendt termer såsom "anvend" eller "tilbyd".
- Ved stærke anbefalinger imod en intervention (A styrke) er anvendt termer såsom "anvend ikke".
- Ved svage anbefalinger for en intervention (B, C, D styrke) er anvendt termer såsom "overvej at".
- Ved svage anbefalinger imod en intervention (B, C, D styrke) er anvendt termer såsom "anvend kun efter nøje overvejelser..." eller "anvend ikke rutinemæssigt..."

I enkelte tilfælde er formuleringen af anbefalingen dog enten op- eller nedjusteret, hvis særlige forhold gør sig gældende. I disse tilfælde er det beskrevet i afsnittet "rationale for anbefalingen".

Interessentinvolvering

Patienter samt andre ikke-DMPG'er har ikke været involveret direkte i udarbejdelse af retningslinjen.

Høring

Anfør hvem der har kommenteret/eksternt reviewet retningslinjen (antal personer, karakteristik: evt. titel og arbejdssted) og beskriv kort processen (overordnet om det modtagne input og hvordan det er håndteret). Angiv desuden om [Skabelon for Høringssvar](#) er anvendt – se vejledning for Høring [her](#).

Hvis retningslinjen ikke har været i høring, hvordan forestiller arbejdsgruppen sig så at denne proces kunne foregå til fremtidige opdateringer?

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Anfør hvem der fagligt har godkendt retningslinjen samt processen herfor. Indholdet i retningslinjen skal afspejle konsensus i DMPG'en.

Administrativ godkendelse:

Udfyldes af Retningslinjefunktionen inden godkendelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefaling 9 vedr. transkranial magnetisk stimulation (TMS) er af forfatterne vurderet til at udløse potentielle betydelige merudgifter og godkendes med forbehold, indtil den er yderligere vurderet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Behov for yderligere forskning

Forskning bør rette sig mod udvikling og videreudvikling af redskaber, der kan fungere som støtte i forbindelse med diagnostisk udredning. Særligt er det vigtigt at designe studier, der understøtter differentieringen mellem primære negative og sekundær negative symptomer, og helt konkret mangler der et dansk oversættelses- og validerings-studie af CAINS.

Som nævnt i introduktionen anvender effektstudier ofte ældre rating-skalaer, f.eks. PANSS, der ikke inkluderer alle 5 domæner af negative symptomer, hvilket kan medføre at man overser eller undervurderer effekten af interventioner. Det anbefales derfor, at man ved effektstudier omhandlende negative symptomer, supplerer med nye rating-skalaer såsom CAINS eller BNSS, så alle 5 domæner undersøges og om muligt adskilles. Gerne suppleret med andre metoder såsom self-assessment eller rating-skalaer der kun undersøger for et domæne af negative symptomer (22).

Mængden af evidens rettet mod udredning og behandling af negative symptomer hos børn og unge, er yderst sparsom, og det ville være ønskværdigt hvis denne undergruppe blev bedre repræsenteret.

Ang. Farmakologisk behandling lader det til, at der i litteraturen ses nogen evidens for at behandling med glycin og N-Acetyl-cystein har effekt på negative symptomer. Dog er dette undersøgt som kosttilskud og ikke som registrerede lægemidler, og kan derfor for nuværende ikke anbefales. Yderligere forskning i dette kunne være oplagt.

Der mangler forskning af høj kvalitet i kognitiv terapi rettet mod negative symptomer, desuden mangler der et stort RCT i et vestligt land som undersøger evidensen af musikterapi. Desuden er der behov for yderligere

forskning i kognitiv remediering, herunder langtidsstudier, der kan belyse behandlingens vedvarende effekt på negative symptomer.

Yderligere bør studier i højere grad fokusere på negative symptomer som primært interventionsmål for at styrke evidensgrundlaget for kognitiv remediering på dette område.

Forfattere og habilitet

- Sofie Norlin Mølgaard, introduktionslæge i psykiatri, Ph.d.-studerende, Psykiatrisk Center Glostrup, Region Hovedstadens Psykiatri
- Mette Ødegaard Nielsen, speciallæge i psykiatri, Ph.d. klinisk lektor, overlæge, Psykiatrisk Center Glostrup, Forskningsenheden, Region Hovedstadens Psykiatri
- Ulla Schierup Nielsen, speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri, klinisk lektor, overlæge, ph.d., Børne- og ungdomspsykiatrisk afdeling, Forskningsenhed for Børne- og Ungdomspsykiatri, Psykiatrien i Region Nordjylland.
- Merete Nordentoft, speciallæge i psykiatri, klinisk professor, overlæge, Forskningsenheden, Region Hovedstadens Psykiatri
- Louise Birkedal Glenthøj, specialpsykolog i psykiatri, lektor, dr.med, ph.d., Forskningsenheden, Region Hovedstadens Psykiatri
- Runhild Arendt, specialpsykolog i psykiatri, ekstern lektor, Afdeling for Psykoser, Aarhus Universitetshospital, Region Midtjylland
- Ida Marie Ørbech-Grønlund Jacobsen, speciallæge i psykiatri, overlæge, Psykiatrisk afdeling Aabenraa, Psykiatrien i Region Syddanmark (forperson for forfattergruppen)

Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje arbejder eller forsker inden for psykiatrien og har deltaget i faglige samarbejder, herunder forskningsprojekter, udvikling af forsøgsprotokoller, undervisning og deltagelse i ekspertmøder. Det er vores opfattelse, at aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt.

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/>

Plan for opdatering

Retningslinjen planlægges opdateret medio/ultimo 2028 i regi af DMPG-skizofreni.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 2.0 af skabelonen.

UDKAST

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Skizofreni databasen i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

UDKAST

7. Bilag

Bilag 1 – Ordforklaring til negative symptomer, de 5 domæner (de 5 A'er):

Med **anhedoni** (engelsk: anhedonia) menes manglende evne til at føle glæde, lyst og interesse. I klinikken er der oftere tale om hypohedoni end egentlig anhedoni. Nyere forskning tyder på, at det især er evnen til forventet nydelse ved fremtidige aktiviteter (forventningens glæde), der er ramt, omend ikke alle studier underbygger dette (21, 22). Anhedoni kan også ses ved depression, men hvor anhedoni/hypehedoni ved depressionen aftager/forsvinder, når depressionen er remitteret, er anhedoni/hypehedoni som primært negativt symptom ved skizofreni konstant og globalt forekommende med kun få og små fluktuationer over tid.

Med **asocialitet** (engelsk: asociality) menes, at patienten, grundet manglende interesse og behov for at skabe og indgå i sociale relationer, trækker sig fra kontakten med andre, søger ensomhed og derved isolerer sig socialt (5, 21, 22). Manglende interesse og behov for at skabe og indgå i sociale relationer kan også ses ved andre psykiske lidelser, bl.a. skizoid personlighedsstruktur og autismspektrumforstyrrelse.

Social tilbagetrækning kan også ses som sekundært symptom udløst af f.eks. paranoia, hallucinationer, mistroiskhed, angst eller depression. I disse tilfælde vil patienten imidlertid ofte føle sig ensom og have bevaret behov og interesse for at indgå i relation med andre, men magter det ikke grundet f.eks. frygt eller manglende overskud (21).

Med **sprogfattigdom**, **alogia** eller **alogi** (engelsk: alogia) menes, at patientens verbalt udtrykte sprog forringes kvantitativt. Patienten bliver tavs og mindre spontant talende, sætningerne gøres kortere og mere simple (5, 21, 22). Sprogfattigdom (alogia) som negativt symptom skal ikke forveksles med sproglige/formelle tankeforstyrrelser, idet disse udgør et andet og selvstændigt symptom ved skizofreni. Bemærk: I BNSS (bilag 2 og 3) anvendes alogia i stedet for sprogfattigdom, men de to termer dækker det samme.

Med **initiativløshed** (engelsk: **avolition**) menes, at patientens evne til at tage initiativ til samt fastholde målrettet aktivitet er væsentligt aftaget grundet manglende motivation, således at patienten fremstår træg, sløv, passiv og uden fremdrift (5, 21, 22). I klinikken er der oftere tale om initiativsvækkelse end helt ophævet evne til at tage initiativ. Bemærk: I BNSS (bilag 2 og 3) anvendes avolition i stedet for initiativløshed, men de to termer dækker det samme.

Med **affektaffladning** eller **dæmpet affekt** (engelsk: blunted affect) menes, at patientens evne til at udtrykke følelser via kropssprog såsom ansigtsmimik, stemmeføring og gestikulation er reduceret. Patienten fremstår uden emotionelt medsving (5, 21, 22). Bemærk: I BNSS (bilag 2 og 3) anvendes dæmpet affekt i stedet for affektaffladning, men de to termer dækker det samme.

Bilag 2:

[BNSS Manual Dansk v2.0 2025.pdf](#)

Bilag 3:

[BNSS skorningsark 2025.pdf](#)

Bilag 4:

[Calgary depressions scala - Dansk](#)

[Calgary depressions scala – Dansk - Scoring](#)

UDKAST

8. Om denne kliniske retningslinje

Regionernes sundhedsdirektører og psykiatridirektører har besluttet, at der skal arbejdes systematisk med at udvikle kvaliteten på psykiatriområdet, og at arbejdet med fordel kan organiseres og gennemføres med inspiration fra kræftområdet (Danske Multidisciplinære Cancer Grupper - DMCG'erne). I forlængelse heraf har direktørkredsen besluttet, at der skal udvikles nye evidensbaserede retningslinjer inden for psykiatriområdet med bistand fra Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut og med anvendelse af den model, der anvendes der. Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper (DMPG) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMPG. Funktionen for Kliniske Retningslinjer i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet.

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på psykiatriområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens (typisk systematiske reviews og randomiserede studier) og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens (ekspertkonsensus). Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)".

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).