

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V01220051

Nonfarmakologiske behandlinger har effekt ved skizofreni

Marie Kejser Starzer, Dorte Nordholm, Helene Gjervig Hansen & Merete Nordentoft

Forskningsenheden ved Psykiatrisk Center København

Ugeskr Læger 2022;184:V01220051

HOVEDBUDSKABER

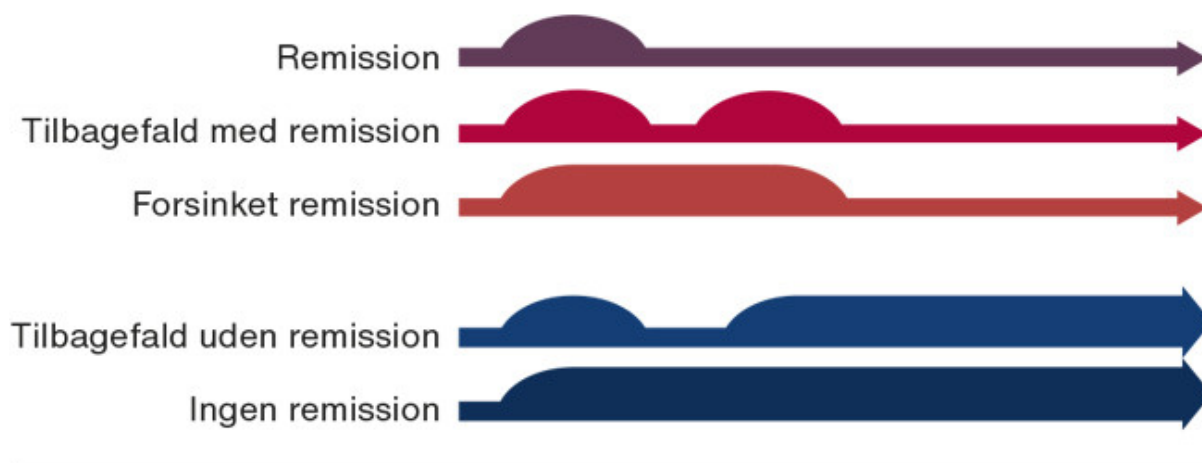
- Familieinterventioner, psykoedukation og kognitiv adfærdsterapi i tillæg til antipsykotisk behandling virker bedst i forebyggelsen af relaps af psykose.
- Vi er langt fra den nationale målsætning på, at 90% af patienter med skizofreni behandles med psykosociale interventioner.
- Opsøgende behandling af unge med psykosesymptomer virker også post implementering.

Skizofreni og skizofrenilignende psykoser er nogle af de sværeste psykiske lidelser, vi kender til. At være diagnosticeret med skizofreni har store omkostninger for den syge, de pårørende og samfundsmæssigt. Det estimeres, at skizofreni årligt koster 2,6 mia. kr. i udgifter til behandling og pleje, og dertil kommer omkostninger på 5,6 mia. kr. i tabt produktion, sygedagpenge og førtidspension [1], fordi patienterne mister evnen til at passe et arbejde, ofte allerede fra en tidlig alder.

På landsplan lever der i dag ca. 50.000 mennesker med en psykoselidelse inden for det skizofrene spektrum, og det anslås, at omkring 1,5% af den danske befolkning bliver diagnosticeret med en sådan lidelse på et tidspunkt i deres liv [2]. Typisk udvikles skizofreni i 20-årsalderen [3]. Skizofreni er kendetegnet ved psykotiske symptomer, f.eks. hallucinationer, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser, samt negative symptomer. Især negative symptomer og nedsat kognitiv funktion ledsages af et dårligt psykosocialt funktionsniveau [4]. Negative symptomer og funktionsnedsættelser sætter ofte ind, allerede inden der udvikles psykose [5].

Sygdomsforløbet ved skizofreni varierer meget, og kun en mindre gruppe får et kronisk forløb med vedvarende behandlingskrævende symptomer. Nogle patienter opnår komplet remission efter første psykotiske episode, andre patienter oplever periodiske tilbagefald [6], men det anslås, at én ud af syv patienter bliver helt rask [7]. I det danske opsøgende behandling af unge med psykosesymptomer (OPUS)-studie har man undersøgt dette for en gruppe patienter og har som resultat identificeret fem overordnede forløb af psykotiske symptomer på lang sigt [8]. Hvert tilbagefald kan have alvorlige konsekvenser for patienten pga. risiko for tab af både job, uddannelse og sociale relationer, og det kan øge risikoen for selvmord [9]. I denne artikel vil vi undersøge, hvilke psykosociale interventioner der i tillæg til antipsykotisk behandling kan forebygge tilbagefald (**Figur 1**).

FIGUR 1 Fem forskellige forløb af psykotiske symptomer over tid. Figuren er baseret på [8].



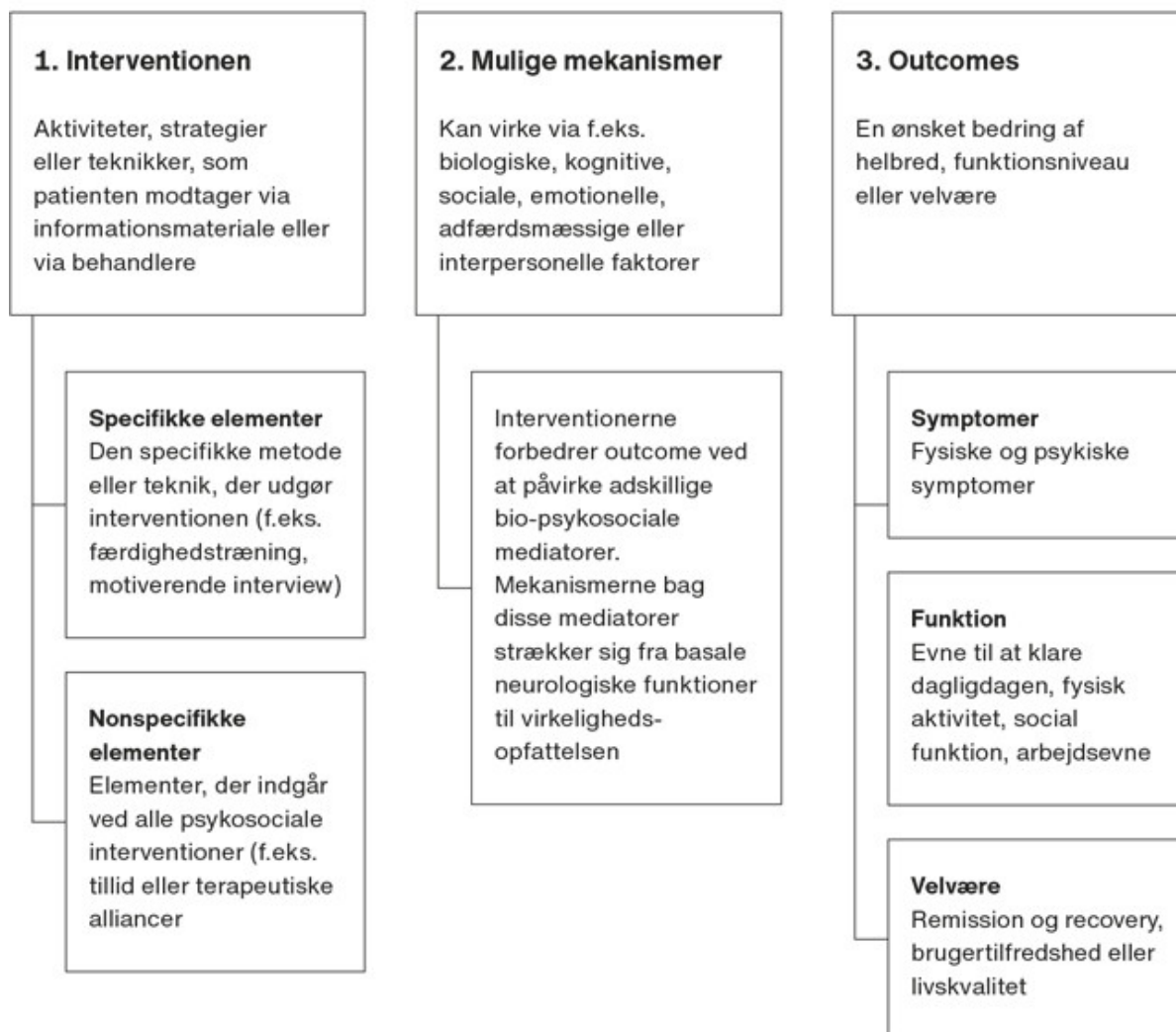
FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Behandlingen af skizofreni med antipsykotisk medicin hjælper til at dæmpe de psykotiske symptomer som hallucinationer og vrangforestillinger. For de fleste af patienterne reducerer behandlingen psykotiske symptomer, og nogle patienter bliver helt symptomfri [10]. En forudsætning for effekt er, at medicinen tages fast. Desuden er medicinsk behandling kun i nogen grad virksomt i forhold til tab af funktionsevne.

PSYKOSOCIALE INTERVENTIONER

De nonfarmakologiske interventioner kaldes også psykosociale interventioner. De kan defineres som interpersonelle eller informative behandlinger, der gennem en række forskellige mediatorer kan forbedre patienternes helbred, funktionsniveau eller velvære (Figur 2) [11].

FIGUR 2 En skematisk oversigt over nogle af de delelementer, der indgår i psykosociale interventioner.



Der er evidens for god effekt af flere psykosociale interventioner, som er udviklet til behandlingen af skizofreni og andre psykoser (Tabel 1). Der er opnået gode resultater med at varetage koordineringen af patienternes behandlingstilbud og sociale aktiviteter inden for et assertive community treatment (ACT)-team. Teamet består af 5-15 fagpersoner, som er ansvarlige for behandling af hver 10-15 patienter. Det er teamets opgave at have løbende kontakt til patienterne og sørge for psykiatrisk behandling, social indsats, sundheds- og misbrugshjælp samt varetagelse af de psykosociale interventioner. De vigtigste elementer ved ACT-tilgangen er, at personalet indgår i et tværfagligt samarbejde, så man kan tilbyde den enkelte patient den relevante behandling. Teamet påtager sig også et større ansvar end vanligt i ambulans behandling for at opretholde kontakt, f.eks. gennem gentagne henvendelser, inddragelse af familien og tilbud om hjemmebesøg. I metaanalyser er det påvist, at ACT-tilgangen reducerer antallet af tilbagefald, fastholder patienter med skizofreni i behandlingsforløb, øger deres funktionsniveau, aflaster de pårørende og giver større brugertilfredshed [12, 13].

TABEL 1 De hyppigst anvendte psykosociale interventioner.

Interventioner	Indhold
<i>Strukturelle: organisering af behandling</i>	
ACT: OPUS- og F-ACT-team	En model hvor et tværfagligt team står for den samlede indsats til patienten Teamet sørger for løbende opfølgning af patientens tilstand, sagsbehandling, psykologhjælp/psykiatrisk hjælp, sundheds- og misbrugshjælp, hjælp mhp. uddannelse, beskæftigelse, boligforhold, familiestøtte og social færdighedstræning
Casemanagement	I denne model får patienten en fast støtte-kontakt-person Denne har løbende kontakt til patienten og sørger for at koordinere sociale indsatser og behandling men vil typisk henvise til disse tilbud og ikke kunne stå for alle selv Det er således ikke en integreret indsats på samme måde som ACT
<i>Individuelle: psykosociale interventioner målrettet patienten</i>	
Psykoedukation til patient	I Danmark benyttes manualiseret psykoedukation der er en systematisk og struktureret undervisningsaktivitet i skizofreni og dennes behandling Det foregår både i grupper og individuelt Målet med aktiviteterne er at forbedre livskvalitet og understøtte evner til at mestre hverdagen Patienten bliver opmærksom på tidlige tegn på tilbagefald og hvordan man kan forebygge at sygdommen evt. forværres Der er stort fokus på at inddrage patientens pårørende i forløbet da disse bidrager med stor støtte og hjælp
Social færdighedstræning	Dette er en terapeutisk metode til udvikling og fastholdelse af sociale færdigheder Her forsøger man at træne patientens sociale kompetencer så vedkommende kan fungere i samfundet Det er et undervisnings- og træningsforløb hvor der fokuseres på problem- og konfliktløsning, samtalekompetencer og symptomstrategier, gerne med rollespil Således øges den enkeltes kognitive evner og sociale handlemuligheder I social færdighedstræning støttes patienten i at mestre symptomer, forbedre kommunikative færdigheder og opdage tidlige tegn på psykose Kan udføres som gruppetilbud
Rehabilitering og recovery	Et tilbud der skal hjælpe patienten til at genvinde, udvikle eller vedligeholde funktionsevnen svarende til det aktuelle behov, muligheder og ønsker Man forsøger at facilitere patientens opfattelse af at leve et selvstændigt og meningsfuldt liv Man forsøger at undgå at fastholde patienten i en afhængighed af professionelle støttesystemer og i stedet finde den bedste vej tilbage i samfundet Fokus bør være på patienten så denne oplever at blive mødt, set og hjulpet af den fagprofessionelle indsats så det bliver en recoveryunderstøttende rehabilitering
Kognitiv remediering	Denne intervention er målrettet patienten med kognitive deficienser Her forsøger man med målrettet kognitiv træning at forbedre opmærksomhed, hukommelse og sprog og ved problemløsning at bevare eller forbedre de kognitive funktioner
Kognitiv adfærdsterapi, herunder Acceptance and Commitment Therapy	Psykoterapi med udgangspunkt i patientens tanker og erindringer I terapien arbejdes med tanker og følelser der kan påvirke patientens liv negativt, og hvordan vedkommende kan lære at tænke og handle anderledes og styrke sit selvværd Der er fokus på forbedring af patientens allerede eksisterende mestringsstrategier og hjælp til at udvikle nye samt forsøg på at ændre troen på vrangforestillinger og hallucinationer Kan foregå som gruppeterapi
Motivational interviewing	Tilbydes ofte patienten med komorbide stofmisbrug Det er en samarbejdsbaseret intervention med fokus på at frembringe patientens egen motivation for at foretage forandringer Med fokus på patientens egen ambivalens forsøges der at finde frem til den forandring, vedkommende ønsker Man skal fremkalde motivation snarere end at forsøge at tilføre motivation
Støttende psykoterapi	Fokus er på de problemer som patienten selv er mest opmærksom på Man forsøger gennem anerkendelse og bekræftelse af patienten, normalisering af dennes følelser og opmuntring at hjælpe vedkommende til en bedre forståelse af sin egen sygdom Det kan bedre selvværdet og lette sygdomsbyrden Kan udføres i grupper
Psykodynamisk psykoterapi/ psykodynamisk psykoseterapi	Udspringer fra psykoanalysen Her er stort fokus på patientens fortid Terapien hjælper patienten til at opnå forståelse af sig selv og skabe sammenhæng med omgivelserne ved at hjælpe patienten til at tænke, forstå og formulere sine indtryk og oplevelser så de bliver mindre forvirrende
<i>Familiemæssige: psykosociale interventioner målrettet pårørende</i>	
Familieinterventioner	Dette kan være forskellige indsatser med det fælles formål at involvere patientens pårørende Man tilstræber at opnå en alliance med pårørende og forbedre deres evne til at forudse og løse problemer hos patienten og samtidig tilpasse deres forventninger til patientens formål og forløb Man forsøger at sætte fokus på kritisk eller negativ adfærd over for patienten og derved opnå en positiv og støttende familieatmosfære
Familierettet psykoedukation	Også en manualiseret psykoedukation med systematisk og struktureret undervisningsaktivitet i skizofreni og dennes behandling Her giver man pårørende viden om sygdommen og behandlingsmuligheder De får indsigt i hvordan familie og netværk kan støtte patienten i sit forløb men også i at sætte grænser ift. deres egen situation De lærer hvor man kan søge hjælp ved krise og samtidig får de muligheden for at udveksle erfaringer med andre i lign. situation
Pårørendegrupper	Pårørendegrupper er en effektiv metode til at støtte og hjælpe pårørende i psykiatrien I gruppen kan de give gensidig støtte og hjælpe hinanden med genkendelse og almindeliggørelse af de frustrationer og lidelser der opleves når man er pårørende til en person med skizofreni Det kan give nye handlemuligheder og et bedre indblik i behandlingsmulighederne i psykiatrien

ACT = Assertive Community Treatment; F = fleksibel; OPUS = opfølgende behandling af unge med psykosesymptomer.

Andre psykosociale interventioner med god evidens er kognitiv adfærdsterapi, psykoedukation samt inddragelse og psykoedukation af pårørende. Kognitiv adfærdsterapi er et redskab til at forbedre patienternes allerede eksisterende mestringsstrategier, men også til at hjælpe patienterne til at udvikle nye strategier. Det er påvist, at kognitiv adfærdsterapi kan mindske psykotiske og negative symptomer, forbedre samarbejdet om medicinsk behandling og øge patientens livskvalitet [14]. Der er også god evidens for, at psykoedukation forbedrer samarbejdet om behandlingen, mindsker risikoen for tilbagefald og medfører færre indlæggelsesdage [15].

Psykosociale familieinterventioner er ligeledes vigtige, de indebærer kontakt mellem behandlingsteamet og patientens nærmeste pårørende. Det er påvist, at man ved at give de pårørende muligheder for at samarbejde

med behandlingssystemet kan optimere deres håndtering af patienternes sygdom. Derigennem lindres symptomerne, og patienternes risiko for tilbagefald kan mindskes. De involverede familiemedlemmer har stor gavn af især gruppetilbud, hvor de kan spejle sig i andre pårørende, og familien oplever, at belastningen reduceres [13, 16].

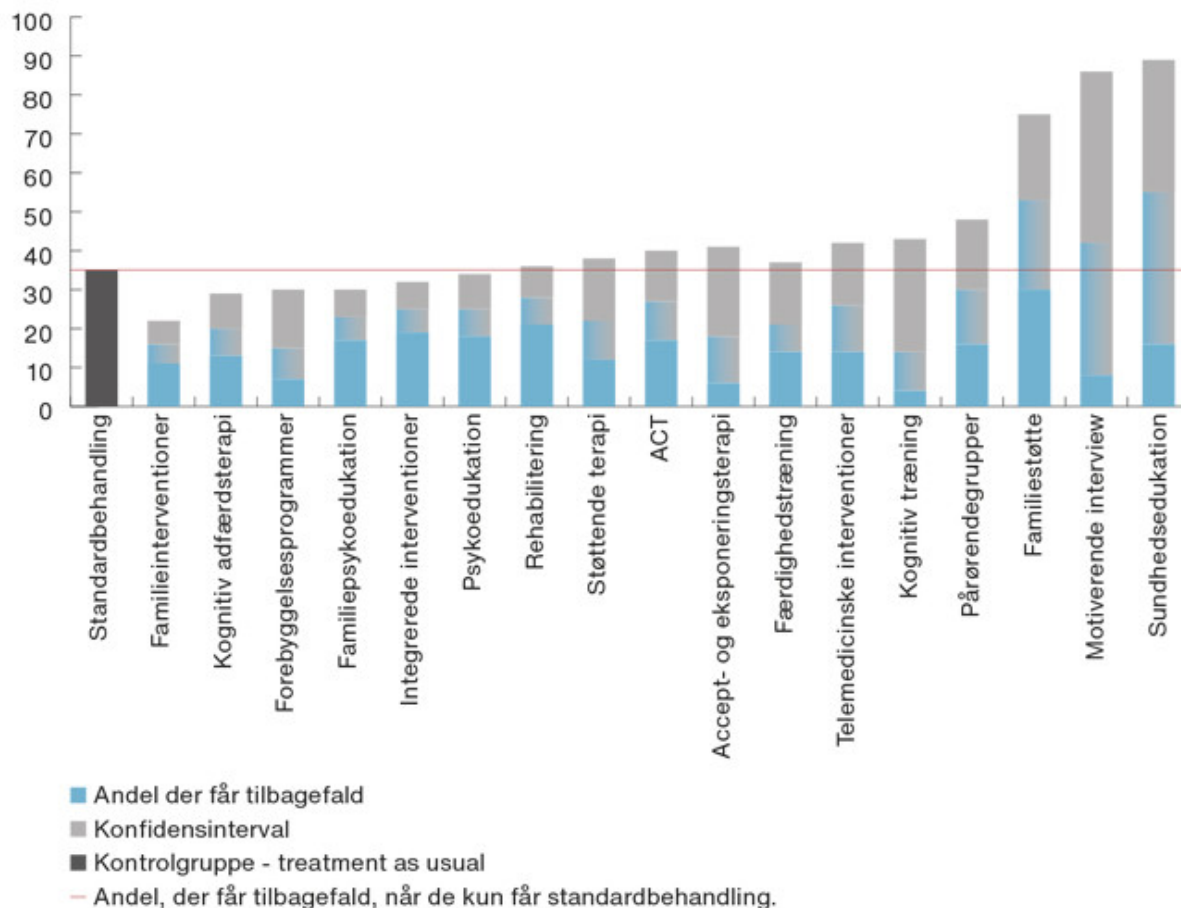
SAMMENLIGNING AF INTERVENTIONERNE

I en ny netværksmetaanalyse bragt i The Lancet i oktober 2021 [17] har man for første gang sammenlignet 20 psykosociale interventioner. I en netværksmetaanalyse, også kaldet multiple-treatments meta-analysis, har man mulighed for at sammenligne mange forskellige behandlinger. Dette gøres ved at sammenligne de inkluderede studier både parvist og med en fælles standardbehandling. Standardbehandlingen, som interventionerne blev sammenlignet med, blev defineret som behandling med antipsykotisk medicin, og de psykosociale interventioner blev alle givet i tillæg til antipsykotisk medicin.

I analysen anslås det, at omkring hver tredje patient, der udelukkende fik antipsykotisk medicin, oplevede tilbagefald inden for 12 måneder, og ud fra dette blev det vurderet, hvilke supplerende psykosociale interventioner der bedst kunne forebygge tilbagefald. Hos de patienter, der havde modtaget familieinterventioner, var det kun ca. hver sjette, der oplevede tilbagefald. De, der fik kognitiv adfærdsterapi, klarede sig også godt, idet kun hver femte fik tilbagefald. Ved brug af familie-psykoedukation eller de integrerede interventioner reduceredes risikoen for tilbagefald også, idet kun ca. hver fjerde fik tilbagefald (hvh. 23% og 25%). **Figur 3** viser effekten af hver af de undersøgte interventioner på hyppigheden af tilbagefald. Det fremgår af figuren, at en del af de psykosociale interventioner havde konfidensintervaller, der overlappede med effekten af standardbehandlingen, hvorfor man ikke kan fastslå, om de havde effekt [18].

Analyser af interventionernes effekt på funktionsniveau, sociale funktioner og sværhedsgraden af skizofrenisymptomer viste, at stort set alle psykosociale interventioner i tillæg til antipsykotika var signifikant bedre end antipsykotika alene. Dette stemmer overens med de metaanalyser, hvor man allerede har undersøgt effekterne af de enkelte interventioner. I denne netværksmetaanalyse var det især familieinterventioner, der både reducerede risikoen for tilbagefald, forbedrede patienternes funktionsniveau og reducerede skizofrenisymptomer. Det samme gjorde sig gældende for familie- og patientrettet psykoedukation samt kognitiv adfærdsterapi.

FIGUR 3 Effekten af hver af de undersøgte interventioner på hyppigheden af tilbagefald [18].



ACT = assertive community treatment.

Netværksmetaanalysen viste også, at ACT-tilgangen har bedre effekt efter seks måneder end efter 12. Overordnet set lader det ikke umiddelbart til, at ACT-tilgangen forebygger tilbagefald bedre, end andre interventioner gør. I subgruppeanalyser havde implementeringen af ACT dog alligevel den bedste forbyggende effekt på tilbagefald hos de patienter med den sværeste sygdomsgrad. I tidligere studier har man påvist, at ACT-tilgangen er bedst til at forhindre indlæggelser hos de sygeste patienter. Når man samlet vurderer resultaterne af netværksanalysen, er det derfor vigtigt, at man tager højde for, at effekten af de psykosociale interventioner kan variere afhængigt af sværhedsgraden af patientens symptomer. Men overordnet ser det ud til, at familieinterventioner, psykoedukation og kognitiv adfærdsterapi har størst effekt for den samlede patientgruppe.

DE DANSKE BEHANDLINGSSTRATEGIER

I Danmark har vi en standardiseret behandlingspakke til incidentte patienter med skizofreni gældende for alle regioner. De første to år af behandlingen varetages af de såkaldte OPUS-team. Efterfølgende overgår patienterne til andre ambulante tilbud, f.eks. fleksibel ACT, distriktspsykiatri og opsøgende psykiatriske team. Ud over medicinsk behandling er de tre vigtigste elementer i OPUS-behandlingen inddragelse af pårørende, social færdighedstræning og ACT. Behandlingen varetages af tværfaglige team, der yder integreret, helhedsorienteret og vedvarende støtte. Behandlingen indeholder både individuelle tilbud og gruppetilbud bestående af kognitiv adfærdsterapi, behandling af misbrug, psykoedukation, inddragelse af pårørende, social færdighedstræning og

kognitiv træning [19].

I 2016 blev det første fidelitystudie af det landsdækkende OPUS-program udført. Her viste det sig, at 59% af de eksisterende behandlingsteam fulgte modellen for OPUS. De 41%, der ikke levede op til den forventede standard, havde ikke sikret tilstrækkelig oplæring af nye teammedlemmer, og teammedlemmerne modtog ikke opfølgende videreuddannelse og supervision. Det tyder på, at der pga. forskellig politik i forhold til uddannelse af personalet kan være forskel på behandlingstilbud og kvaliteten af behandling landet over [20]. Der er sparsom information om, hvilke typer psykosociale interventioner der benyttes mest. I Den Nationale Skizofreni Database anvendes psykoedukation og familieinterventioner som indikatorer for behandling. Ifølge årsrapporten modtager kun 55% af patienterne med nydiagnosticeret skizofreni en pårørendesamtale. Det er lavt set i lyset af en national målsætning på 90%. Den lave andel skyldes delvist underrapportering, men i Region Midtjylland, hvor man er sikker på tallet, fordi den elektroniske patientjournal automatisk indrapporterer de indikatorer, der er valgt, til skizofrenidatabasen, er andelen kun 61% og endda faldende de seneste par år. Dette understreger et behov for at sikre en mere konsekvent implementering af familieinvolvering. Kun 34% af patienterne modtager manualiseret psykoedukation, i Region Midtjylland er tallet 54%, og her ses igen en faldende tendens [21]. Ud over data fra denne rapport er det ikke muligt at få et overblik over, hvilke behandlingsformer der gives, og om man i de forskellige regioner lever op til den nationale målsætning.

De færreste psykosociale interventioner er testet i fase 4-forsøg, såkaldte postimplementeringsstudier, så man ved reelt ikke så meget om deres effekt i den virkelige verden. Et studie er gennemført i Danmark efter OPUS-implementeringen. I det oprindelige OPUS-studie blev deltagerne behandlet i et tværfagligt team i en modificeret ACT-model, og deltagerne blev tilbudt social færdighedstræning og familieinvolvering [22]. Undersøgelsen viser, at patienter, der modtager OPUS-behandlingen som standardbehandling efter implementering af modellen, har lige så gode og på visse områder bedre behandlingsresultater end i det oprindelige studie [23].

Den nye netværksanalyse understreger, at familieinterventioner, kognitiv adfærdsterapi og psykoedukation bør prioriteres højt hos patienter med skizofreni, dvs. alle de former for interventioner, der styrker patienternes netværk. Vi er desværre langt fra det nationale mål på 90%. Skizofreni medfører både samfundsmæssige og personlige omkostninger, så hver eneste indsats, der har vist sig at have en god effekt, er berettiget. Det er også vigtigt at prioritere opgaven med at få indberettet interventionerne, så vi kan klarlægge, hvor der er brug for en ekstra indsats. Dermed kan vi sikre den bedste behandling for patienter med skizofreni.

Korrespondance Marie Kejser Starzer. E-mail: marie.starzer@regionh.dk

Antaget 10. maj 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. juli 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V01220051

SUMMARY

Non-pharmacological therapies show effect in the treatment of schizophrenia

Marie Kejser Starzer, Dorte Nordholm, Helene Gjervig Hansen & Merete Nordentoft

Ugeskr Læger 2022;184:V01220051

Ugeskr Læger 2022;184:V01220051

Side 7 af 9

Treating schizophrenia requires both antipsychotic medication and psychosocial interventions. This review summarises the current knowledge in this area. A mixed treatment meta-analysis has recently concluded that family interventions, psychoeducation and cognitive behavioural therapy show the greatest effect in preventing relapse and reducing symptoms. These are included in the Danish OPUS treatment, but far from all patients receive these treatment options. This needs to be prioritised, if we want to ensure the best treatment for all patients suffering from schizophrenia.

REFERENCER

1. Sygdomsbyrden i Danmark. Sygdomme. Sundhedsstyrelsen, 2015. https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/~/_/media/00C6825B11BD46F9B064536C6E7DFBA0.ashx (12. nov 2021).
2. Thorup A, Waltoft BL, Pedersen CB et al. Young males have a higher risk of developing schizophrenia: a Danish register study. *Psychol Med.* 2007;37(4):479-484.
3. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71(5):573-581.
4. Kaneko K. Negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: two key symptoms negatively influencing social functioning. *Yonago Acta Med.* 2018;61(2):91-102.
5. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OC. Schizophrenia – an overview. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(2):201–10.
6. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013;13(1):50.
7. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2013;39(6):1296-1306.
8. Austin SF, Mors O, Budtz-Jørgensen E et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr. Res.* 2015;168(1–2):84-91.
9. Kane JM. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 14:27-30.
10. Zhu Y, Krause M, Huhn M et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(9):694-705.
11. England MJ, Butler AS, Gonzalez ML, red. Psychosocial interventions for mental and substance use disorders. National Academies Press, 2015.
12. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998;2:CD001089.
13. Herdelin AC, Scott DL. Experimental studies of the program of assertive community treatment (PACT): a meta-analysis. *J Disabil Policy Stud.* 1999;10(1):53-89.
14. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry.* 2014;204(1):20-29-.
15. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;6:CD002831.
16. Sin J, Norman I. Psychoeducational interventions for family members of people with schizophrenia: a mixed-method systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(12):e1145-62.
17. Li T, Puhan MA, Vedula SS et al. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med.* 2011;9:79.
18. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(11):969-80.
19. Danske Regioner september 2017 Incident skizofreni (DF20) Voksenpsykiatri Tidsforbrug: 2 årigt forløb incident skizofreni, 2017. https://www.sundhed.dk/content/cms/58/75758_pakkeforloeb-for--incident-skizofreni.pdf (16. nov 2021).
20. Melau M, Albert N, Nordentoft M. Programme fidelity of specialized early intervention in Denmark. *Early Interv Psychiatry* 2019;13(3):627-32.
21. Den Nationale Skizofrenidatabase. <https://www.rkkp.dk/kvalitetsdatabaser/databaser/Den-Nationale-Skizofrenidatabase> (19. nov 2021).
22. Bertelsen M, Jeppesen P, Peter L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention

vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness&; The OPUS trial. Arch Gen Psychiatry 2008;65(7):762-71.

23. Posselt CM, Albert N, Nordentoft M, Hjorthøj C. The Danish OPUS early intervention services for first-episode psychosis: a phase 4 prospective cohort study with comparison of randomized trial and real-world data. Am J Psychiatry. 2021;178(10):941-51.