

# Schizofreni

## Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation

---

En systematisk litteraturöversikt

*November 2012*



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering  
*Swedish Council on Health Technology Assessment*

# SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

*Denna utvärdering publicerades år 2012. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat.*

## **Denna rapport (nr 213) kan beställas från:**

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm  
Besöksadress: Olof Palmes Gata 17  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
[www.sbu.se](http://www.sbu.se) • E-post: [registrator@sbu.se](mailto:registrator@sbu.se)

Grafisk produktion av Åsa Isaksson, SBU  
Tryckt av Elanders, 2012

Rapportnr: 213 • ISBN 978-91-85413-50-8 • ISSN 1400-1403

# Schizofreni

## Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation

---

### En systematisk litteraturöversikt

#### Projektgrupper

##### **Läkemedelsbehandling vid schizofreni:**

Eva Lindström (ordförande), Derya Akcan (informationsspecialist), Mats Berglund, Thomas Davidson (hälsoekonom), Anniqa Foldemo, Kickan Håkanson (projekt-assistent), Lennart Lundin, Rurik Löfmark, Annika Nilsson, Mikael Nilsson (projektledare), Anders Norlund (hälsoekonom), Gunilla Ringbäck Weitoft, Måns Rosén, Carl-Olav Stiller, Sofia Tranæus (biträdande projektledare)

##### **Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykos:**

Lars Borgquist (ordförande), Maria Ahlberg (projektassistent), Derya Akcan (informationsspecialist), Thomas Davidson (hälsoekonom), Nasim Farrokhnia (projektledare maj 2010–november 2010), Per Nettelbladt, Agneta Pettersson (projektledare november 2010–oktober 2012), Sofia Tranæus (biträdande projektledare)

##### **Patientens delaktighet vid schizofreni:**

Bengt Mattson (ordförande), Elisabeth Gustafsson (projektassistent), Svenny Kopp (t o m 2011-07-23), Lennart Lundin, Rurik Löfmark, Sofia Tranæus (biträdande projektledare), Sophie Werkö (projektledare)

#### Externa granskare

##### **Läkemedelsbehandling vid schizofreni:**

Marja-Liisa Dahl, Lena Flyckt, Sonia Lillrank, Lars Lindholm, Ulf Malm

##### **Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykos:**

Mona Eklund, Lena Flyckt, Lars Hansson, Henrika Jormfeldt, Elisabeth Wentz

##### **Patientens delaktighet vid schizofreni:**

Annika Nilsson, Bengt Svensson



# Innehåll

---

<b>SBU:s sammanfattning och slutsatser</b>	<b>17</b>
<b>1. Inledning</b>	<b>53</b>
Läkemedelsbehandling vid schizofreni	53
Diagnostiska system	56
Bedömningsinstrument av symtomförbättring vid kliniska studier	57
PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)	59
Remissionsskattningsskalan	59
Ekvivalenta doser av andra generationens antipsykotika	60
Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser	61
Case management and Assertive community treatment intensive case management	61
ICM har drag av både CM och ACT	61
Patientens delaktighet vid schizofreni	62
Referenser	66
<b>2. Metodbeskrivning</b>	<b>69</b>
Litteratursökning	69
Granskningsprocessen	69
Systematiska översikter	71
Bedömning av det vetenskapliga underlaget	73
Kvantitativ studiedesign	73
Kvalitativ studiedesign	75
Kvalitetsbedömning av kvalitativa studier	77
Kvalitetsbedömning av hälsoekonomiska studier	78
Referenser	79
<b>3. Den systematiska litteraturöversikten –     Läkemedelsbehandling vid schizofreni</b>	<b>81</b>
Slutsatser	81
Kapitlets disposition	82
Statistik	85

3.1	Livskvalitet	89
	Bakgrund	89
	Evidensgraderade resultat	90
	Frågeställningar	91
	Inklusions- och exklusionskriterier	92
	Resultat av litteratursökningen och urval av studier	92
	Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	92
	Diskussion	92
	Referenser	98
3.2	Effekt på symtom vid behandling med första och andra generationens antipsykotika	99
	Bakgrund	99
3.2.1	Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) samt haloperidol (ett första generationens antipsykotika (FGA)) jämfört med placebo	99
	<i>Sammanfattning</i>	99
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	100
	<i>Frågeställning</i>	100
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	100
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	100
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	101
	<i>Diskussion</i>	106
3.2.2	Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med första generationens antipsykotika (FGA)	107
	<i>Sammanfattning</i>	107
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	107
	<i>Frågeställning</i>	110
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	110
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	111
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	111
	<i>Diskussion</i>	115
3.2.3	Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA)	116
	<i>Sammanfattning</i>	116
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	116

	<i>Frågeställning</i>	117
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	118
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	118
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	119
	<i>Diskussion</i>	128
	Referenser	138
3.3	Biverkningar vid behandling med första och andra generationens antipsykotika	141
	Bakgrund	141
3.3.1	Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo	141
	<i>Sammanfattning</i>	141
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	141
	<i>Frågeställning</i>	142
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	142
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	142
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	142
	<i>Diskussion</i>	143
3.3.2	Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med första generationens antipsykotika (FGA)	144
	<i>Sammanfattning</i>	144
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	144
	<i>Frågeställning</i>	147
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	147
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	148
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	148
	<i>Diskussion</i>	149
3.3.3	Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA)	149
	<i>Sammanfattning</i>	149
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	150
	<i>Frågeställning</i>	153
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	153
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	153
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	153
	Referenser	162

3.4	Behandlingsavbrott (drop-out)	165
	Bakgrund	165
3.4.1	Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo	165
	<i>Sammanfattning</i>	165
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	165
	<i>Frågeställningar</i>	172
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	172
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	173
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	173
	<i>Diskussion</i>	176
3.4.2	Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med första generationens antipsykotika (FGA)	177
	<i>Sammanfattning</i>	177
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	178
	<i>Frågeställningar</i>	181
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	181
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	181
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	181
	<i>Diskussion</i>	184
3.4.3	Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA)	185
	<i>Sammanfattning</i>	185
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	185
	<i>Frågeställningar</i>	191
	<i>Inklusions- och exklusionskriterier</i>	191
	<i>Resultat av litteratursökningen och urval av studier</i>	191
	<i>Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller</i>	191
	<i>Diskussion</i>	195
	Referenser	204
3.5	Behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården (effectiveness)	207
	Bakgrund	207
	Evidensgraderade resultat	208



Frågeställningar	211
Inklusions- och exklusionskriterier	211
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	211
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	212
<i>CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)</i>	212
<i>CUtLASS (The UK Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)</i>	215
<i>EUFEST (European First-Episode Schizophrenia Trial)</i>	217
Diskussion	218
Referenser	226
3.6 Läkemedelsbehandling vid terapirefraktär schizofreni där klopazin inte har tillräcklig effekt	229
Bakgrund	229
Evidensgraderade resultat	229
Frågeställningar	232
Inklusions- och exklusionskriterier	232
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	232
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	232
Diskussion	234
Referenser	238
3.7 Beredningsformer	239
Bakgrund	239
Evidensgraderade resultat	239
Frågeställningar	240
Inklusions- och exklusionskriterier	240
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	241
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	241
Diskussion	242
Referenser	246
3.8 Tidig intervention vid prodromala symtom vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd	247
Bakgrund	247
Evidensgraderade resultat	247
Frågeställningar	248
Inklusions- och exklusionskriterier	248
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	248
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	248

Diskussion	250
Referenser	254
3.9 Behandling av äldre med antipsykotika	255
Bakgrund	255
Evidensgraderade resultat	255
Frågeställningar	256
Inklusions- och exklusionskriterier	256
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	256
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	256
Diskussion	257
Referenser	262
3.10 Antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende	263
Evidensgraderade resultat	263
Frågeställningar	264
Inklusions- och exklusionskriterier	264
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	265
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	265
<i>CATIE och beroendetillstånd</i>	267
<i>CUtLASS och beroendetillstånd</i>	268
<i>EUFEST och beroendetillstånd</i>	268
<i>Övriga studier</i>	270
<i>Primärstudier publicerade efter CATIE, CUtLASS och EUFEST</i>	270
Diskussion	271
Referenser	280
3.11 Långtidsuppföljningar vid schizofrenisjukdom	283
Bakgrund	283
Evidensgraderade resultat	283
Inklusions- och exklusionskriterier	285
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	285
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	285
<i>Kognition</i>	285
<i>Symptomremission</i>	286
<i>Social och yrkesmässig funktion</i>	287
<i>Beroende av vård och stöd</i>	289
<i>Sammanlaget mått på samtidig återhämtning i flera domäner (recovery)</i>	289

Diskussion	290
<i>Metodfrågor</i>	291
<i>Utfallsmått</i>	291
<i>Studiedesign</i>	292
<i>Bortfall</i>	293
<i>Diagnos</i>	294
Referenser	330
3.12 Hälsoekonomiska aspekter	337
Bakgrund	337
Evidensgraderade resultat	337
Frågeställningar	338
Inklusions- och exklusionskriterier	338
Resultat av litteratursökning och urval av studier	339
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	339
<i>Läkemedelsbehandling</i>	339
<i>Organisatoriska aspekter</i>	343
Diskussion	344
Referenser	358
3.13 Sammanfattande analys och bedömning	361
Kan dödligheten reduceras?	361
<i>Total dödlighet</i>	361
<i>Reducerad livslängd relaterad till olika dödsorsaker</i>	361
<i>Förändringar av reducerad livslängd över tid</i>	362
<i>FIN11-studien</i>	363
Suicid och suicidförsök	363
<i>Evidensgraderade resultat</i>	363
<i>Effekt på självmordsbeteende vid behandling med antipsykotika</i>	364
<i>Självmordsförsök vid användning av antipsykotiska läkemedel i Sverige</i>	365
<i>Andra kohortstudier som undersökt självmord och självmordsförsök</i>	368
Somatisk dödlighet och sjuklighet	369
<i>Schizofreni och kardiovaskulär dödlighet</i>	369
<i>Schizofreni och cerebrovaskulära biverkningar, stroke och TIA (transitorisk ischemisk attack)</i>	372

<i>Schizofreni och diabetes mellitus</i>	372
<i>Schizofreni och cancer</i>	373
<i>Tardiv dyskinesi</i>	374
<i>Malignt neuroleptikasyndrom</i>	375
Kan insjuknande och återfall i schizofrenisjukdom förhindras?	375
<i>Prodromalsymtom</i>	375
<i>Farmakologisk återfallsprevention</i>	375
Kan behandlingseffektiviteten förbättras med hjälp av SGA?	376
<i>NICE guidelines för schizofreni</i>	377
<i>Oregon University</i>	381
<i>Tiihonen och medarbetare</i>	382
Ska förskrivningen av klopazin öka?	383
Hur ska behandlingen förbättras hos personer med schizofreni och samtidigt beroende?	384
Mäter vi sjukdomsförloppet på rätt sätt?	386
<i>Vad kan vara viktigt att följa på lång sikt mer än symtom?</i>	386
<i>Könsskillnader</i>	387
<i>Antipsykotiska läkemedel under graviditet</i>	388
<i>Det metabola syndromet och monitorering (kontroll) av det metabola syndromet</i>	390
Referenser	391

#### **4. Den systematiska litteraturöversikten – Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser** **397**

Bakgrund	397
Evidensgraderade resultat	397
Frågeställningar	399
Inklusionskriterier	399
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	400
Kvalitetskriterier	400
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	401
Utvärdering av ICM inklusive ACT	401
Beskrivning av studier	401

Bedömning av sammanvägd effekt	403
Bedömning av evidensstyrka	403
Utvärdering av CM	403
Bedömning av evidensstyrka	404
Slutenvård psykiatri jämfört med öppenvård psykiatri	404
Bedömning av evidensstyrka	405
Modern kommunikationsteknik	405
Sammanvägda resultat och bedömning av evidensstyrka	406
Diskussion	406
Referenser	416
<b>5. Den systematiska litteraturöversikten –</b>	<b>419</b>
<b>Patientens delaktighet vid schizofreni</b>	
Slutsatser	419
Evidensgraderade resultat	419
Kvalitativ analysmetod	419
Tredje nivåns tema: Tilltro och förtroende är grundläggande. Möjligheter kan skapas	421
Tredje nivåns tema: Ljusning möjlig på sikt, framsteg kräver humankapital	423
Tredje nivåns tema: Förutsättningar för gynnsam utveckling. Personalens människointresse och upprätthållande av goda relationer	425
Tredje nivåns tema: Anhöriga har ett livsåtagande, sjukdomen en utdragen kris	426
Tredje nivåns tema: Förtroendeunderskott som behöver utvecklas	427
Tredje nivåns tema: Utanförskap och särbehandling hos alla aktörer	428
Bakgrund	429
Frågor	432
Inklusionskriterier och avgränsningar	432
Resultat av litteratursökningen och urval av studier	433
Kvalitativ analysmetod	436
Beskrivningar av studier och resultat, inklusive tabeller	436
Ämnesområde 1a: Patientens perspektiv på kort sikt	440
Ämnesområde 1b: Patientens perspektiv på längre sikt	442

Ämnesområde 2: Patient och personal	444
Ämnesområde 3: Patient och anhöriga	446
Ämnesområde 4: Anhöriga och personal	447
Ämnesområde 5: Stigma/diskriminering	448
Diskussion	449
Återkommande teman	450
<i>Behovet av kontakt/kommunikation</i>	450
<i>Patienter kan uttrycka önskemål och synpunkter som har relevans</i>	450
<i>Önskan om social upprättelse och stöd</i>	451
<i>Familjens roll är viktig</i>	452
Kvantitativ analysmetod	452
Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller	452
Ämnesområde 1a: Patientens perspektiv på kort sikt	453
Ämnesområde 2: Patient och personal	453
Ämnesområde 3: Patient och anhöriga	454
Ämnesområde 4: Anhöriga och personal	454
Diskussion	455
Om behovet av kontakt/kommunikation	455
Patienterna uttrycker relevanta önskemål och synpunkter på vården	455
Önskan om social upprättelse och stöd	455
Familjens roll är viktig	456
Om metoder	456
Referenser	500

## **6. Etiska, sociala och genusrelaterade aspekter 505**

Vad menas med etiska aspekter?	505
Etiska problem	507
Etisk anslysmo­dell	508
Vad menas med sociala aspekter?	508
Vad menas med genusaspekter?	508
Etiska och sociala aspekter på läkemedelsbehandling vid schizofreni	509
Medellivslängdsgapet	509

Tvångsvård	510
Läkemedelsforskning	510
Information, förståelse, värderingar och beslutsfattande	511
Patienters och läkares valmöjligheter	511
Tid till diagnos och behandling	512
Graviditet	512
Sociala aspekter och genusaspekter, kulturella frågor	513
Referenser	514
<b>7. Hälsoekonomisk diskussion</b>	<b>515</b>
Modellanalys för Storbritannien	515
Enkel modellanalys för svenska förhållanden	519
Diskussion	524
Referenser	526
<b>8. Självmordsförsök och risker för död och återinläggning vid användning av antipsykotiska läkemedel i Sverige – en registerstudie</b>	<b>527</b>
Beskrivning av den studerade gruppen och de metoder som användes	528
Följsamhet	532
Risk för återinläggning	533
Risker för totaldödlighet, självmordsdödlighet och självmordsförsök	535
Totaldödlighet	536
Självmord	537
Självmordsförsök	539
Diskussion	543
Appendix 8.1 Metodbeskrivning	547
<b>9. Kunskapsluckor</b>	<b>555</b>
9.1 Läkemedelsbehandling vid schizofreni	555
9.2 Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser	563
9.3 Patientens delaktighet vid schizofreni	564
Referenser	566

**10. Ordlista** **569**

**11. Projektgrupp, externa granskare,  
bindningar och jäv** **583**

**Bilaga 1. Sökstrategier**

Publicerade på [www.sbu.se/213\\_bilagor](http://www.sbu.se/213_bilagor)

**Bilaga 2. Granskningsmallar**

Publicerade på [www.sbu.se/213\\_bilagor](http://www.sbu.se/213_bilagor)

**Bilaga 3. Exkluderade artiklar**

Publicerade på [www.sbu.se/213\\_bilagor](http://www.sbu.se/213_bilagor)



# SBU:s sammanfattning och slutsatser

---



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering  
*Swedish Council on Health Technology Assessment*



# SBU:s sammanfattning och slutsatser

---

Schizofreni är i de flesta fall en kronisk och invalidiserande psykisk sjukdom. Antipsykotiska läkemedel (neuroleptika) är namnet på den grupp läkemedel som är avsedd att lindra de psykotiska symtomen som uppstår vid schizofreni. Antipsykotiska läkemedel kan indelas i första generationens antipsykotika och andra generationens antipsykotika. Denna litteraturöversikt kompletterar SBU:s systematiska översikt från år 1997 med en granskning av andra generationens antipsykotika. I översikten ingår också ett kapitel om den kunskap man idag har om hur personer med schizofreni upplever sin medverkan och sin delaktighet i behandling och vård. Dessutom ingår ett kapitel där man undersökt värdet av integrerade vårdformer för personer med olika psykiatriska tillstånd där huvuddelen av dem har schizofreni.

## SBU:s slutsatser – Läkemedelsbehandling vid schizofreni

- ❑ För personer med schizofreni kan bättre läkemedelsbehandling rädda liv. Av andra generationens läkemedel har klozapin, olanzapin och risperidon bättre effekt på psykotiska symtom vid schizofreni än första generationens läkemedel. Därför bör rekommendationerna om läkemedelsbehandling vid schizofreni ses över. Förekomsten av såväl allvarliga som mindre allvarliga biverkningar är olika hos olika läkemedel. Biverkningarna är vanligen dosberoende. Läkemedelsbehandling är generellt sett kostnadseffektivt, men det brister i jämförelser mellan enskilda preparat.
- ❑ För personer med svårbehandlad schizofreni är klozapin det läkemedel som har bäst effekt. Det minskar risken för självmordsbeteende och möjligen även för samtidigt missbruk. Hos omkring 1 procent av patienterna ger dock klozapin biverkningar i form av

drastiskt minskat antal vita blodkroppar (agranulocytos) vilket ökar infektionsrisken och kan vara livshotande. Klozapin och olanzapin kan ge betydande viktökning, särskilt hos personer som insjuknar för första gången. Risperidon ökar risken för stelhet, skakningar (extrapyramidala biverkningar) och på lång sikt ofrivilliga rörelser (tardiv dyskinesi) jämfört med de flesta av andra generationens antipsykotiska läkemedel.

- ❑ Det är viktigt att vården förebygger rökning, beroende av alkohol och droger samt låg fysisk aktivitet och ensidig kost hos personer med schizofreni. Sådana riskbeteenden är vanliga i denna grupp. Idag lever personer med schizofreni i genomsnitt 20 år kortare än befolkningen som helhet. Orsaken är självmord, hjärt- och kärlsjukdom och andra livsstilssjukdomar.

## **SBU:s slutsatser – Patientens delaktighet vid schizofreni**

- ❑ Det vetenskapliga underlaget understryker att patientens och de närståendes egna åsikter ska tas tillvara när behandling planeras. Det är viktigt att inte underskatta denna möjlighet till delaktighet. God kontakt, medinflytande, kontinuitet och respekt i förhållande till vårdpersonalen kan vara avgörande för personer med schizofreni. Förbättringar i kommunikationen mellan personal, patienter och närstående, samt i vårdens kontinuitet har stor betydelse. Relationen till närstående och personal är särskilt viktig för återhämtning.
- ❑ Patienter, såväl som anhöriga och personal, uttrycker att mediciner är nödvändiga men otillräckliga. Allt som vården kan göra för att stimulera till sociala kontakter och stöd från omgivningen är värdefullt. Vården måste dessutom aktivt motverka den diskriminering och det utanförskap som många personer med schizofreni upplever och i viss mån även deras närstående.

## Bakgrund och syfte

Tillgängliga läkemedelsbehandlingar vid schizofreni har ändrats markant sedan år 1997 då ett flertal nya läkemedel introducerades. Dessa så kallade andra generationens antipsykotiska läkemedel står idag för en stor andel av läkemedelsförskrivningen. Syftet med denna utvärdering är att på ett systematiskt sätt sammanställa det vetenskapliga underlaget för effekt av behandling med andra generationens antipsykotiska läkemedel och de biverkningar som kan relateras till de olika läkemedlen samt att belysa behandlingarna ur ett etiskt, socialt och hälsoekonomiskt perspektiv.

Ytterligare ett syfte är att klarlägga den vetenskapliga kunskap man idag har om hur patienter med schizofreni upplever sin medverkan och sin delaktighet i behandling och vård. Under senare år har ökade kunskaper om schizofreni och nya behandlingsalternativ kommit fram. Tillstånden karakteriseras av en skör och ibland svag autonomi och patientens delaktighet kan vara svår att synliggöra. En periodvis påverkad verklighetsuppfattning och neuropsykologiska funktionsnedsättningar föreligger i stor omfattning. Möjligheten till medbestämmande måste därför granskas noga.

## Uppdraget

Denna litteraturoversikt avser att granska andra generationens antipsykotiska läkemedel avseende:

- effekt på symtom
- biverkningar
- behandlingsavbrott
- livskvalitet
- behandling i allmänt bruk i sjukvården
- behandling vid teraporefraktär schizofreni där klozapin inte har tillräcklig effekt
- beredningsformer
- tidig intervention
- behandling av äldre
- behandling vid samtidigt missbruk/beroende

- långtidsuppföljningar
- hälsoekonomiska aspekter.

Vidare har syftet varit att i två separata projekt utvärdera:

- organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser
- patientens delaktighet vid schizofreni.

Psykosociala insatser har inte inkluderats då denna fråga utretts av Socialstyrelsen inom ramen för arbetet med nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreniliknande tillstånd.

## Metod

SBU har en noggrann och systematisk metodik där all relevant litteratur söks i tillgängliga databaser för den fråga som studeras. Varje inkluderad studie har kvalitetsgranskats och tabellerats enligt särskild metodik.

Granskningen omfattade en värdering av studiernas ämnesrelevans och metodologiska kvalitet, studiedesign, intern validitet (rimligt skydd mot systematiska fel), analys av resultat, statistisk styrka och generaliserbarhet.

Studier med kvalitativ metodik (endast Kapitel 5) kvalitetsgranskades enligt ett särskilt protokoll. Resultaten i de utvalda studierna vägdes samman i en sekundär kvalitativ analys. Genom den fortsatta analysen sammanfördes data från studierna till flera teman, som redovisas som syntetiserade resultat. Kvalitetsgranskningen av de hälsoekonomiska artiklarna (Kapitel 3.12) har gjorts i samarbete med en medicinsk expert och en hälsoekonom. Resultaten evidensgraderades sedan utifrån det vetenskapliga underlaget.

För läkemedelsstudier inkluderades främst randomiserade kontrollerade studier (RCT). Om några RCT inte fanns, inkluderades andra kliniska studier med en kontrollgrupp. För vissa frågeställningar inkluderades populationsbaserade långtidsstudier. Det gällde främst vid långtidseffekter som återinsjuknande, biverkningar och dödlighet.

I denna rapport är det vetenskapliga underlaget i huvudsak baserat på systematiska översikter. Primärstudier publicerade efter de systematiska översikterna har sedan identifierats och inkluderats i analysen.

## Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

### **Kvantitativ studiedesign**

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

**Evidensstyrkan** är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos–respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

**Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○).** Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○).** När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsäggande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

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

*Faktarutan fortsätter på nästa sida*

## Faktabruta 1 fortsättning

### **Kvalitativ studiedesign**

Evidensstyrkan i resultatet bedöms enligt följande:

**Vetenskapligt stöd föreligger.** Slutsatser kan dras eftersom identifierade studier har tillräcklig kvalitet och relevans.

**Otillräckligt vetenskapligt stöd föreligger.** Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier saknar tillräcklig kvalitet och relevans.

### **Slutsatser**

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

## **Evidensgraderade resultat – Läkemedelsbehandling vid schizofreni**

### **Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) samt haloperidol (ett första generationens antipsykotika) jämfört med placebo**

Personer med schizofreni får bättre effekt med SGA än placebo.

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med SGA i jämförelse med placebo ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).



## Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med första generationens antipsykotika (FGA)

Personer med schizofreni får bättre effekt med klozapin, amisulprid, olanzapin och risperidon än FGA mätt som förändringar i PANSS. Zotepin, aripiprazol, quetiapin, ziprasidon och sertindol ger inte bättre effekt än FGA.

**Tabell 1** Behandlingseffekt med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med första generationens antipsykotika (FGA).

<i>SGA ger <b>bättre effekt</b> jämfört med FGA i form av minskade totala symtom mätt med PANSS</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Klozapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	FGA	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	FGA	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger <b>bättre effekt</b> jämfört med FGA i form av mer än 50 procents förbättring av totala symtom mätt med PANSS</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Klozapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	FGA	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	FGA	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger <b>inte bättre effekt</b> jämfört med FGA i form av minskade totala symtom mätt med PANSS</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Zotepin	FGA	⊕⊕⊕○
Aripiprazol	FGA	⊕⊕⊕○
Quetiapin	FGA	⊕⊕⊕○
Ziprasidon	FGA	⊕⊕⊕○
Sertindol	FGA	⊕⊕⊕○

PANSS = Positive and negative syndrome scale

## Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA)

Personer med schizofreni får bättre effekt med olanzapin än med risperidon, quetiapin eller ziprasidon i form av minskade totala symtom mätt med PANSS. Risperidon ger bättre effekt än quetiapin och ziprasidon.

**Tabell 2** Behandlingseffekt för olika andra generationens antipsykotika (SGA).

SGA ger **bättre effekt** jämfört med annat SGA mätt som minskade totala symtom mätt med PANSS

SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Olanzapin	Aripiprazol	⊕⊕⊕○
Olanzapin	Quetiapin	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Risperidon	⊕⊕⊕○
Olanzapin	Ziprasidon	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Quetiapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Ziprasidon	⊕⊕⊕⊕
Klozapin	Zotepin	⊕○○○

PANSS = Positive and negative syndrome scale

## Effekt på självmordsbeteende vid behandling med antipsykotika

Klozapin är bättre för att förhindra självmordsförsök än perfenazin, haloperidol eller olanzapin.

**Tabell 3** Effekt på självmordsbeteende vid behandling med antipsykotika.

<i>Klozapin ger mindre risk för självmordsförsök jämfört med andra antipsykotiska läkemedel</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Klozapin (1 RCT)	Olanzapin	⊕⊕○○
Klozapin (2 kohort)	Perfenazin, haloperidol	⊕⊕⊕○
<b>Sammanvägd bedömning</b>		
Klozapin	Olanzapin, perfenazin, haloperidol	⊕⊕⊕○

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning; SGA = Andra generationens antipsykotika

### **Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo**

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni som behandlas med SGA inte behöver behandlas med anti-parkinson-läkemedel oftare än personer som behandlas med placebo (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att SGA i jämförelse med placebo ökar risken för sedation (dagtrötthet) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

### **Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med första generationens antipsykotika (FGA)**

Andelen patienter med minst en extrapyramidal biverkning är lägre vid behandling med amisulprid, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, sertindol och zotepin än med haloperidol. Dessa läkemedel ger dock mer viktökning än haloperidol. Klozapin och quetiapin är mer sederande än haloperidol, medan aripiprazol är mindre sederande än haloperidol.

**Tabell 4** Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med första generationens antipsykotika (FGA).

<i>SGA ger <b>mindre risk</b> för extrapyramidala symtom jämfört med FGA</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
SGA	Haloperidol <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○
Klozapin	FGA (högdos <sup>2</sup> )	⊕⊕⊕○
Olanzapin	FGA (högdos)	⊕⊕⊕○
Risperidon	FGA (högdos)	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger <b>större risk</b> för sedation (dagtrötthet) jämfört med FGA</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Klozapin	Haloperidol	⊕⊕⊕○
Quetiapin	Haloperidol	⊕⊕⊕○
Klozapin	FGA (högdos)	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger <b>mindre risk</b> för sedation (dagtrötthet) jämfört med haloperidol</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Aripiprazol	Haloperidol	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger <b>större risk</b> för viktökning jämfört med haloperidol</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Klozapin	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Sertindol	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Zotepin	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Quetiapin	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger <b>inte större risk</b> för viktökning jämfört med haloperidol</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Aripiprazol	Haloperidol	⊕⊕⊕○
Ziprasidon	Haloperidol	⊕○○○

<sup>1</sup> Läkemedel med låg effekt per mg, dvs måste ges i högre mg-dos.

<sup>2</sup> Läkemedel med hög effekt per mg, dvs måste ges i lägre mg-dos.

## Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA)

Klozapin ger kraftigare viktökning än risperidon. Olanzapin ger kraftigare viktökning än amisulprid, aripiprazol, quetiapin, risperidon och ziprasidon. Risperidon ger kraftigare viktökning än amisulprid. Sertindol ger kraftigare viktökning än risperidon.

Risperidon ger oftare extrapyramidala biverkningar än klozapin, olanzapin, quetiapin och ziprasidon. Ziprasidon ger oftare extrapyramidala biverkningar än olanzapin. Aripiprazol ger oftare extrapyramidala biverkningar än olanzapin.

**Tabell 5** Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med annat SGA.

<i>SGA ger <b>större risk</b> för viktökning jämfört med annat SGA</i>		
<b>Läkemedel</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Klozapin	Risperidon	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Amisulprid	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Aripiprazol	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Quetiapin	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Risperidon	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Ziprasidon	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Amisulprid	⊕⊕⊕○
Sertindol	Risperidon	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger <b>större risk</b> för extrapyramidala symtom jämfört med annat SGA</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Aripiprazol	Olanzapin	⊕⊕⊕○
Olanzapin	Quetiapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Klozapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Quetiapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Ziprasidon	⊕⊕⊕⊕
Ziprasidon	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕

Några SGA har som biverkan viktuppgång vilket också är en riskfaktor för utveckling av hjärt-kärlsjukdom. För att minska utveckling av hjärt-kärlsjukdom och diabetes bör program implementeras för att förändra riskbeteenden som rökning, beroende av alkohol och droger samt låg fysisk aktivitet och ensidig kost hos personer med schizofreni samt öka tillgången till effektiv läkemedelsbehandling.

## **Jämförelse av behandlingsavbrott mellan andra generationens antipsykotika (SGA) och placebo**

Personer med schizofreni som behandlas med quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, och paliperidon har signifikant färre behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo.

Personer med schizofreni som behandlas med olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, amisulprid, sertindol, zotepin och paliperidon har färre behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt jämfört med placebo.

Behandlingsavbrott pga biverkningar är lika vanligt hos de som behandlas med olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, amisulprid, sertindol, zotepin och paliperidon som hos de som behandlas med placebo.

Det vetenskapliga underlaget för klozapin avseende behandlingsavbrott jämfört med placebo är otillräckligt eftersom endast en studie är tillgänglig.

**Tabell 6** Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo.

<i>SGA ger <b>mindre risk</b> för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med placebo</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Quetiapin	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Ziprasidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Aripiprazol	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Klozapin	Placebo	⊕○○○
Paliperidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger <b>lika stor risk</b> för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med placebo</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Olanzapin	Placebo	⊕⊕○○
Amisulprid	Placebo	⊕⊕○○
Sertindol	Placebo	⊕⊕○○
Zotepin	Placebo	⊕⊕○○
<i>SGA ger <b>mindre risk</b> för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) jämfört med placebo</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Olanzapin	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Quetiapin	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Ziprasidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Aripiprazol	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Sertindol	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Zotepin	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Klozapin	Placebo	⊕○○○
Paliperidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 6** fortsättning

SGA ger **lika stor risk** för behandlingsavbrott (pga biverkningar) jämfört med placebo

<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Olanzapin	Placebo	⊕⊕○○
Risperidon	Placebo	⊕⊕○○
Quetiapin	Placebo	⊕⊕○○
Ziprasidon	Placebo	⊕⊕○○
Aripiprazol	Placebo	⊕⊕○○
Amisulprid	Placebo	⊕⊕○○
Sertindol	Placebo	⊕⊕○○
Zotepin	Placebo	⊕⊕○○
Klozapin	Placebo	⊕○○○
Paliperidon	Placebo	⊕⊕○○

## Jämförelse av behandlingsavbrott mellan andra generationens antipsykotika (SGA) och första generationens antipsykotika (FGA)

För olanzapin, amisulprid och risperidon är risken för behandlingsavbrott, oberoende av orsak, signifikant lägre än med FGA. Däremot är risken för behandlingsavbrott, oberoende av orsak, för quetiapin, aripiprazol, klozapin och ziprasidon samma som för FGA.

Risken för behandlingsavbrott, oberoende av orsak, för quetiapin, ziprasidon, risperidon eller klozapin är jämförbar med FGA i normaldos<sup>3</sup>. Risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak är mindre för olanzapin än för FGA i normaldos. För aripiprazol och amisulprid saknas studier jämfört med normaldos av FGA.

<sup>3</sup> I flera studier som jämför FGA med SGA har man använt onödigt höga doser av FGA, vilket ökar risken för så kallade extrapyramidala eller parkinsonlika biverkningar. Delvis kan dosvalet motiveras med olika terapitraditioner i framför allt USA och Europa. I sin metaanalys har Rabinowitz och medarbetare exkluderat så kallade excessiva doser för att se om skillnaderna kvarstår (se Kapitel 3.4).



**Tabell 7** Behandlingsavbrott vid behandling med första generationens antipsykotika (FGA) jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA).

<i>SGA ger <b>mindre risk</b> för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med FGA</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Olanzapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	FGA	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	FGA	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger <b>lika stor risk</b> för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med FGA</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Quetiapin	FGA	⊕⊕○○
Aripiprazol	FGA	⊕⊕○○
Klozapin	FGA	⊕⊕○○
Ziprasidon	FGA	⊕⊕○○
<i>SGA ger <b>mindre risk</b> för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med FGA i normaldos</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Olanzapin	FGA i normaldos	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger <b>lika stor risk</b> för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med FGA i normaldos</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Quetiapin	FGA i normaldos	⊕⊕⊕○
Ziprasidon	FGA i normaldos	⊕⊕⊕○
Risperidon	FGA i normaldos	⊕⊕⊕○
Klozapin	FGA i normaldos	⊕⊕⊕○

## Jämförelse av behandlingsavbrott mellan olika andra generationens antipsykotika (SGA)

Risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt är likartad för flera SGA såsom amisulprid, aripiprazol, sertindol, ziprasidon, risperidon, quetiapin och paliperidon. Olanzapin, klozapin och möjligen även amisulprid skiljer sig något från denna grupp då risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt är lägre än för quetiapin, risperidon och ziprasidon.

**Tabell 8** Behandlingsavbrott för andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med annat SGA.

<i>SGA ger <b>mindre risk</b> för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) jämfört med annat SGA</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Klozapin	Risperidon	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Quetiapin	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Risperidon	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Ziprasidon	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger <b>ökad risk</b> för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) jämfört med annat SGA</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Quetiapin	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Klozapin	⊕⊕⊕⊕
Ziprasidon	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger <b>lika stor risk</b> för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) jämfört med annat SGA</i>		
<b>SGA</b>	<b>Jämfört med</b>	<b>Evidensstyrka</b>
Amisulprid	Olanzapin	⊕⊕⊕○
Amisulprid	Risperidon	⊕⊕⊕○
Aripiprazol	Risperidon	⊕⊕⊕○
Klozapin	Olanzapin	⊕⊕⊕○
Olanzapin	Paliperidon	⊕⊕⊕⊕
Quetiapin	Risperidon	⊕⊕⊕○
Quetiapin	Ziprasidon	⊕⊕⊕○
Risperidon	Sertindol	⊕⊕⊕○
Risperidon	Ziprasidon	⊕⊕⊕○
Paliperidon	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕

## Livskvalitet

Schizofreni resulterar i försämrad livskvalitet, ofta även för de anhöriga. Det finns idag otillräcklig kunskap om SGA ger bättre effekt på livskvalitet än FGA.

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende effekt på livskvalitet vid

behandling med olanzapin i jämförelse med FGA hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende effekt på livskvalitet vid behandling med quetiapin och risperidon i jämförelse med FGA hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan amisulprid, aripiprazol, klozapin, sertindol, ziprasidon och zotepin i jämförelse med FGA när det gäller effekt på livskvalitet hos personer med schizofreni (⊕○○○).

## **Behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården (effectiveness)**

I effectiveness-studier skiljer sig resultaten från sedvanliga efficacy-studier. Inga skillnader finns mellan SGA och FGA vad gäller förbättring av symtom och livskvalitet. Följsamheten vid behandling är bättre för SGA än för haloperidol medan inga skillnader finns mellan SGA och perfenazin. Olanzapin har genomgående längst tid i behandling. Vid behandlingsresistens är minskningen av symtomen större vid behandling med klozapin än med övriga SGA. Behandling med olanzapin ger större viktökning än med övriga SGA och FGA.

### **Effekt**

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende förändring av symtom vid behandling med SGA (inte klozapin) i jämförelse med FGA (haloperidol och perfenazin) mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin pga behandlingsresistens i jämförelse med övriga SGA (inte signifikant jämfört med olanzapin) ger större minskning av symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende förändring av livskvalitet vid behandling med SGA (inte klozapin) i jämförelse med FGA mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med SGA i jämförelse med haloperidol ger bättre behandlingsföljsamhet hos personer med schizofreni. De som behandlas med olanzapin har genomgående längst tid i behandling (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende behandlingsföljsamhet vid behandling med SGA i jämförelse med perfenazin hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

### **Biverkningar**

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med andra SGA eller FGA ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

### **Dödlighet**

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med andra antipsykotiska läkemedel minskar risken för total dödlighet hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med antipsykotiska läkemedel i jämförelse med ingen behandling minskar risken för total dödlighet hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med andra antipsykotiska läkemedel minskar risken för dödlighet i självmord hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

## Läkemedelsbehandling vid terapirefraktär schizofreni där klozapin inte har tillräcklig effekt

Vid bristfällig symtomlindring med klozapin kan tillägg av psykotropa läkemedel provas i kombinationsbehandlingar. Men kunskapsunderlaget för kombinationsbehandlingar är otillräckligt.

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller förbättring av symtom vid behandling med litium som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin mätt som förändringar i PANSS hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕○○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att korttidsbehandling med sulpirid som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin ger förbättring av symtom mätt som förändring av Clinical Global Impression Scale (CGI) hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller förbättring av symtom vid långtidsbehandling med sulpirid som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin mätt som förändring av CGI hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕○○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med lamotrigin som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin ger förbättring av symtom mätt som förändringar i PANSS och Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller förbättring av symtom vid behandling med risperidon som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin mätt som förändring i BPRS hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕○○○).

## Beredningsformer

Antipsykotiska läkemedel ges vanligen peroralt men vid bristande behandlingsföljksamhet kan långverkande injektioner (depåberedningar) förskrivas för att tillförsäkra att en patient tar sitt ordinerade läkemedel. Men kunskapsläget är fortfarande otillräckligt när det gäller skillnader i effekt och biverkningar mellan orala beredningsformer och långverkande injektioner.

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan risperidon i depåform jämfört med risperidon i oral beredning när det gäller förbättring av symtom mätt som förändring av CGI hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan risperidon i depåform i jämförelse med risperidon i oral beredning avseende behandlingsföljksamhet mätt som behandlingsavbrott hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan olanzapin i depåform i jämförelse med olanzapin i oral beredning avseende förbättring av symtom mätt som förändring i BPRS hos personer med schizofreni (⊕○○○).

## Tidig intervention vid prodromala symtom vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd

Det finns idag inget vetenskapligt underlag för att tidig läkemedelsintervention kan förhindra insjuknandet i schizofreni.

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om behandling med antipsykotiska läkemedel för patienter med tidiga tecken på schizofreni kan ge minskning av symtom, minska återinsjuknande, ge färre inläggningar på sjukhus, öka patienttillfredsställelse eller öka livskvaliteten (⊕○○○).

## Behandling av äldre med antipsykotika

Det finns idag otillräcklig kunskap om det finns skillnader i behandlingseffekt och biverkningar mellan SGA och FGA vid behandling av äldre personer (+65 år) med schizofreni.

### Effekt

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller förbättring av symtom hos äldre (+65 år) i jämförelse med vuxna (icke-äldre) med schizofreni vid behandling med FGA eller SGA (⊕○○○).

### Biverkningar

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller biverkningar hos äldre (+65 år) i jämförelse med vuxna (icke-äldre) med schizofreni vid behandling med FGA eller SGA (⊕○○○).

## Antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende

Det finns visst stöd för att SGA ger bättre effekt än FGA hos personer med schizofreni och samtidigt drogsug eller droganvändande. Depåberedning med SGA kan ha större effekt än övriga behandlingsalternativ hos personer med både schizofreni och missbruk jämfört med de utan missbruk. I effectiveness-studier svarar personer med schizofreni och missbruk lika bra på SGA som på perfenazin och haloperidol.

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att SGA ger bättre effekt än FGA hos personer med schizofreni och med samtidigt drogsug (craving) eller droganvändande (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk minskar alkohol- och droganvändande mera efter injektion med depåberedning av risperidon jämfört med peroralt risperidon eller injektion med depåberedning av FGA (⊕⊕○○).

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk svarar lika bra på SGA (klozapin inte studerat) som på perfenazin och haloperidol vad gäller minskning av psykiska symtom (⊕⊕⊕○).

## Långtidsuppföljningar vid schizofrenisjukdom

Det finns måttligt starkt vetenskapligt stöd för att en stor majoritet av personer med schizofrenisjukdom har stora funktionsnedsättningar, kognitiva svårigheter, en stor symtombelastning och ett stort beroende av vård och stöd. Dessa förändringar är relativt stabila över tid.

### Kognition

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att de kognitiva funktionsnedsättningarna som finns vid debut av en psykos, förbättras marginellt vid remission och sedan är stabila under lång tid. Män har något större kognitiva svårigheter. Schizofrenisjukdom som debuterar före 18 års ålder förefaller ge större kognitiva funktionsnedsättningar. Ingen forskning tyder på återhämtning av kognition vare sig på kort eller på lång sikt (⊕⊕⊕○).

### Symptomremission

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att en majoritet (cirka 60–70 %) av personer med schizofreni har symtom i sådan utsträckning att det stör deras beteende och välbefinnande. Män har något större svårigheter (⊕⊕⊕○).

### Social och yrkesmässig funktion

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att en majoritet av personer med schizofreni i Sverige visar bestående funktionsnedsättningar. Cirka 10 procent har arbete, 10 procent studerar och 75 procent har mycket låg aktivitetsgrad. Män har större svårigheter (⊕⊕⊕○).



## Beroende av vård och stöd

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att en majoritet (cirka 80–90 %) av personer med schizofreni är i kontakt med sjukvården och under behandling. Graden av annat socialt stöd varierar mycket med kultur och sammanhang. Anhöriga står för en mycket stor stödinsats. Män har något större beroende av vård och stöd, men resultaten är inte entydiga (⊕⊕⊕○).

## Sammanslaget mått på återhämtning (recovery)

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att vissa personer med schizofreni återhämtar sig helt från schizofrenisjukdomen. Cirka 15 procent för nyinsjuknadegruppen i jämförelse med 0–10 procent för de som varit sjuka längre. Det kan dock inte bedömas hur varaktig denna återhämtning är (⊕⊕⊕○).

## Hälsoekonomi

Schizofreni resulterar i försämrad livskvalitet, ofta även för de anhöriga. Schizofreni medför svårigheter att komma in på arbetsmarknaden, och personer med schizofreni behöver stora resursinsatser från såväl sjukvården som andra offentliga insatser (kommun, kriminalvård m fl). En metaanalys av studier som beskriver samhällskostnaderna för schizofreni anger att sjukdomens andel av de nationella kostnaderna för sjukvård uppgår från 1,5 till 3 procent. En svensk studie har visat att läkemedelskostnaderna vid behandling av schizofreni motsvarar 7 procent av de totala kostnaderna medan de indirekta kostnaderna (produktionsförlust pga sjukfrånvaro, risk för förtida död, förtidspension, anhörigas ledigheter då de är hemma och tar hand om sina sjuka närstående etc) uppgår till 43 procent. Detta stämmer relativt väl med motsvarande beräkningar från USA där andelen för läkemedelskostnader skattas till 8 procent och indirekta kostnader till 52 procent. Av denna anledning har läkemedlens pris endast en mindre påverkan på de totala kostnaderna.

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra vilket av läkemedlen olanzapin respektive risperidon som är mer kostnadseffektivt vid behandling av schizofreni (⊕○○○).

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att olanzapin är kostnadseffektivt i jämförelse med haloperidol vid behandling av schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra vilken organisationsform som är kostnadseffektiv vid behandling av schizofreni (⊕○○○).

## **Evidensgraderade resultat – Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykos**

Utvecklingen inom psykiatri har, liksom för de somatiska sjukdomarna, gått mot öppnare vårdformer. Antalet sjukhussängar har minskat från 35 000 till 4 000 sedan 1960-talet, samtidigt som de stora mentalsjukhusen har avvecklats.

Avvecklingen har dock medfört att många patienter tappat kontakten med vårdsystemet och det nya systemet har inte kunnat möta de komplexa behov av psykiatriska och sociala åtgärder som många patienter har. För att tillgodose kontinuiteten behövde därför tillgängligheten och samordningen av vårdåtgärderna förbättras. Det ledde till att nya, integrerade, vårdformer utvecklades som t ex case management (CM), assertive community treatment (ACT) och intensive case management (ICM). Distinktionen mellan de olika vårdformerna är i många fall oskarp.

Det finns många studier om integrerade vårdformer och det finns också många sammanställningar i form av systematiska översikter. Översiktterna har undersökt värdet av integrerade vårdformer för personer med olika psykiatriska tillstånd även om huvuddelen av dem har schizofreni.

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att ICM, som bygger på modeller med samverkansteam (ACT och assertive outreach) eller på samordningsansvariga (CM med högst 20 klienter), signifikant minskar antalet dagar på sjukhus per månad (MD 0,86 dagar

(95 % KI, -1,37 till -0,34)) jämfört med sedvanlig kommunal vård och omsorg för personer med svår psykisk sjukdom (⊕⊕○○).

- Det finns måttligt vetenskapligt underlag för att det inte finns någon signifikant skillnad i mortalitet som följd av självmord mellan ICM och sedvanlig kommunal vård och omsorg för personer med svår psykisk sjukdom (RR 0,71; 95 % KI, 0,34 till 1,51) (⊕⊕⊕○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att ICM medför att färre personer med svår psykisk sjukdom, framför allt schizofreni, förlorar kontakten med vården jämfört med CM med mer än 20 klienter per samordningsansvarig (RR 0,72; 95 % KI, 0,52 till 0,99) (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att ICM inte är överlägset CM för personer med svår psykisk sjukdom, framför allt schizofreni, med avseende på mortalitet (⊕⊕○○).
- Det finns måttligt vetenskapligt underlag för att ICM inte är överlägset CM för personer med svår psykisk sjukdom, framför allt schizofreni, med avseende på sjukhusinläggningar (⊕⊕⊕○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om öppenvårdspsykiatri jämfört med slutenvårdspsykiatri förändrar symtombörda, funktionsförmåga eller vårdkostnader för personer med schizofreni eller psykoser. Det finns för få studier med tillräcklig kvalitet (⊕○○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om datoriserat beslutsstöd ökar följsamheten till riktlinjer om handläggning av personer med schizofreni eftersom det finns för få studier med tillräcklig kvalitet (⊕○○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om modern kommunikation kan stödja ökad följsamhet till behandling för personer med schizofreni eftersom det finns för få studier med tillräcklig kvalitet (⊕○○○).

## Evidensgraderade resultat – Patientens delaktighet vid schizofreni

Det är viktigt att planera vården så att patienter med schizofreni och deras närståendes möjlighet till delaktighet tas tillvara. Många personer med schizofreni upplever utanförskap och diskriminering och är periodvis av sin sjukdom mycket beroende av anhöriga. Patienter, anhöriga och personal uttrycker att mediciner är nödvändiga men otillräckliga.

- Det finns vetenskapligt stöd för att patienter med schizofreni, trots sin sjukdom, kan uttrycka egna behov och ge goda förslag på hjälp. Viktiga önskemål är: att få en social förankring, att vara delaktig, att få en god relation till personal, att behandlingen inte begränsas till enbart mediciner och att man får ett inflytande som syftar till delat beslutsfattande.
- Det finns vetenskapligt stöd för att patienter med schizofreni under gynnsamma villkor kan lämna sitt psykostillstånd och återfinna tidigare funktioner. Särskilt viktigt är att familje- och personalstöd präglas av respekt, intresse och tillgänglighet, och att både formella och informella sociala kontakter uppmuntras. I detta sammanhang ses mediciner som nödvändiga men otillräckliga av patienter och anhöriga. Återhämtningsfasen går över tid och förloppet präglas av perioder av bakslag och framgångar.
- Det finns vetenskapligt stöd för att patienter med schizofreni i sin kontakt med vårdpersonal, högt värdesätter en kontakt som har kontinuitet och bredd (grundläggande psykosociala inslag vid sidan om medicinskt stöd) och där förtroende kan spira och autonomi utvecklas. Personalens tillgänglighet, tillit och ärlighet har stort värde. Patienter kan öka sin följsamhet till mediciner om relationen till vårdgivare förbättras.
- Det finns vetenskapligt stöd för att patienter med schizofreni under perioder av sin sjukdom är mycket beroende av anhöriga, ibland under en hel livstid. Patienterna behöver stöd (ofta både emotionellt och praktiskt) av sina närstående och sjukdomsförloppets variationer

präglar anhörigas, särskilt mödrars, livsvillkor (krisperioder omväxlande med perioder av lugn och sinnesro).

- Det finns vetenskapligt stöd för att relationen mellan personal och anhöriga till personer med schizofreni, indirekt påverkar patientens välbefinnande. Det finns ett ömsesidigt beroende av varandra (anhöriga–personal). Familjestrukturens karaktär är viktig att ta hänsyn till och fördelaktiga patienteffekter kan uppnås om kontakten är tydlig och informationen klar. Frågor om sekretess (hur mycket man ska berätta för varandra om patientens situation) kräver särskild uppmärksamhet.
- Det finns vetenskapligt stöd för att personer med schizofreni upplever sig diskriminerade på flera områden i livet och upplever ett utanförskap. Detta gäller även anhöriga och vårdpersonal, men i mindre omfattning.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma hur patienter upplever tvångsåtgärder.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekter av patientstöd under och efter vårdtiden.

## **Etiska och sociala aspekter**

Det saknas systematiska genomgångar av etiska, sociala och genusrelaterade aspekter vad avser läkemedelsbehandling vid schizofreni. Små observationsstudier belyser att det finns både reella och formella brister när det gäller patientkunskap, information, säkerställande av patienters kompetens och delat beslutsfattande.

Medellivslängden hos personer med schizofreni är betydligt lägre än hos normalbefolkningen. Detta beror inte sällan på potentiellt åtgärdbara tillstånd som samhället skulle kunna anslå resurser till att motverka genom en mer proaktiv inställning. Vissa studier visar att antipsykotisk läkemedelsbehandling kan göra personer med schizofreni bättre tillgängliga för olika åtgärder och därigenom minska skillnaden i dödlighet.

Missbruk är vanligare hos män än hos kvinnor. Första generationens invandrare har kraftigt ökad risk att insjukna medan andra generationens invandrare inte har det. Detta kan tolkas så att psykosociala faktorer kan bidra till insjuknandet.

## Registerstudie

Inom ramen för projektet om läkemedelsbehandling vid schizofreni genomförde SBU en svensk registerstudie. Syftet var att studera följsamheten till behandling med antipsykotiska läkemedel samt självmordsförsök, död och återinläggningar i slutenvård. Registerstudiens olika delar bygger på data från det svenska patientregistret, läkemedelsregistret och dödsorsaksregistret.

Registerstudien visade att klozapin innebar signifikant lägre risk för självmordsförsök jämfört med haloperidol. Risken för återinläggning på sjukhus var också lägre för klozapin. Klozapin innebar även signifikant lägre risk för fullbordade självmord, men enbart i jämförelser där hänsyn inte tagits till tidigare självmordsförsök och vårdtider. Däremot var skillnaderna i dödlighet, i alla orsaker, mellan klozapin och haloperidol inte statistiskt signifikanta. Förklaringen till detta kan ha varit kortare uppföljningstid och färre patienter jämfört med den finska kohortstudien FIN11 (se Kapitel 3.8). Resultaten visar också att de som använde klozapin hade bäst följsamhet.

Mot fördelen att minska risken för självmord står risken för att behandling med klozapin kan ge agranulocytos. Risken för att få agranulocytos ligger runt 1 procent. Risken för att dö i agranulocytos är mycket liten jämfört med det fatala utfallet självmord. Bland vårdade för schizofreni åren 2006–2009 inträffade under en uppföljningsperiod fram till år 2010, ett fall med agranulocytos som underliggande dödsorsak mot 222 självmord och 831 självmordsförsök. Sammanlagt 23 patienter hade någon gång vårdats för agranulocytos. Beräkning av andelen självmordsförsök som kunnat undvikas om de som behandlats med första generationens antipsykotika hade haft samma frekvens självmordsförsök som klozapinanvändare visar att cirka 11,5 procent av fallen, dvs 95 fall hade kunnat undvikas under uppföljningstiden.

## **Kunskapsluckor och behov av framtida forskning**

Schizofreni är en kronisk sjukdom som går i skov. Många patienter är multisjuka och behandlas med olika läkemedel samtidigt, i regel i kombination med psykosocial behandling. Missbruk är vanligt förekommande. Risk för självmordsförsök och självmord måste beaktas. Behandling av äldre patienter kompliceras av att vissa antipsykotiska läkemedel kan försämra kognition och minne.

### **Kunskapsluckor – Läkemedelsbehandling vid schizofreni**

- Kunskapen är otillräcklig om vilka antipsykotiska läkemedel som har den bästa effekten och minst biverkningar under behandling som pågår mer än två år.
- Kunskapen är otillräcklig om vilka antipsykotiska läkemedel och i vilka doser eller kombinationer som bäst kan förhindra risken för återfall.
- Kunskapen är otillräcklig om optimal individuell dosering och optimal plasmakoncentration för antipsykotiska läkemedel.
- Det är otillräckligt undersökt vilka beredningsformer som medför minst biverkningar och ger det bästa skyddet mot återfall och den bästa effekten på livskvaliteten.
- Evidensläget är bristfälligt för vilka antipsykotiska läkemedel som bör kombineras hos patienter i monoterapi med otillräcklig effekt av antipsykotiska läkemedel.
- Kunskapen är bristfällig om kliniskt relevanta förbättringar av sjukdomsspecifik livskvalitet under behandling med antipsykotiska läkemedel liksom hur det optimala användandet av antipsykotiska läkemedel och psykosociala insatser ska integreras.
- Kunskapen är begränsad om effekt och biverkningar av antipsykotiska läkemedel hos äldre och multisjuka personer med schizofreni.

- Kunskapen är bristfällig om de optimala självmordsförebyggande insatserna vid schizofreni.
- Kunskapen är otillräcklig om handläggning av samsjuklighet vid schizofreni och beroendetillstånd.
- Kunskapen är otillräcklig om optimal integrering av antipsykotisk behandling med olika specifika psykosociala insatser i olika vårdstrukturer.

### **Kunskapsluckor – Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser**

- Det är angeläget med mera kunskap om vilka komponenter som är verksamma i olika former av integrerade team. De stora kunskapsluckorna skulle kunna belysas i kvalitativa studier riktade till behandlare, patienter och anhöriga.
- Svenska praxisundersökningar är angelägna för att få klarhet i vad som fungerar och inte fungerar i vården av den utsatta grupp som personer med schizofreni eller psykoser utgör.

### **Kunskapsluckor – Patientens delaktighet vid schizofreni**

- Antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni sker i regel integrerat med specifika psykosociala insatser, olika typer av vårdstrukturer och sociala insatser samt arbetsmarknadsåtgärder. Kunskapen om optimal integrering av dessa är otillräckligt studerat.
- Det saknas i stor utsträckning studier som utvärderar nya projekt och program som syftar till att stärka patienternas och de närståendes möjligheter till medverkan och delaktighet.
- Den skillnad i perspektiv och synsätt som finns mellan grupperna patienter–anhöriga–personal, behöver synliggöras och problematiseras. Det saknas kunskap om vilken betydelse kulturella skillnader



i synen på familjens involvering och i betonandet av individens valfrihet har.

- Studier som utvärderar effekter av patientstöd under vårdtiden och under tiden därefter saknas i stor utsträckning men bör genomföras. Vilka metoder finns för patient-till-patientstöd?
- Metoder för patienters möjlighet till delaktighet under tvångsvård behöver utvecklas och utvärderas. Det saknas studier om hur patienter upplever tvångsåtgärder och vilka konsekvenser detta har på kort och lång sikt. Genusaspekter behöver belysas. Mäns och kvinnors olika upplevelser av allvarlig psykisk sjukdom behöver belysas.
- Utvärdering av metoder för att öka patienters och närståendes involvering i vården behövs. Olika former av stöd till anhöriga (närstående) under patienters vårdepisoder (och mellan vårdtillfällen), bör utvecklas och utvärderas. Studier som beskriver hur familjen utgör en resurs och ett stöd bör genomföras. Det är tydligt att det är kvinnliga anhöriga som engagerar sig mest. Metoder för att stödja manliga närstående behöver utvecklas.
- Det är viktigt att studera hur ökad förståelse för patienternas villkor hos personal skapas och hur personalens attityder påverkas.
- Det finns få studier om patienters deltagande i forskningsprojekt. Är det förenat med bibehållen autonomi och frivillighet att delta i läkemedelsstudier och vilka hinder finns?
- Om stödgruppers (brukarorganisationer) betydelse för vården saknas kunskaper. Vad spelar organisationerna för roll för den enskilde och hur kan dessa bidra till en bättre patientdelaktighet i vården?

# Sammanfattande diskussion och konsekvensanalys

## Läkemedelsbehandling vid schizofreni

Det finns många viktiga aspekter som har konsekvenser både för de personer som är sjuka i schizofreni och för samhället i övrigt. En är den förkortade livslängden jämfört med resten av befolkningen. Personer med schizofreni lever i genomsnitt cirka 20 år kortare än normalbefolkningen. De vanligaste dödsorsakerna vid schizofreni är självmord, cancer och hjärt-kärlsjukdom.

Genomgången av olika antipsykotiska läkemedel pekar på att det kan finnas anledning att öka användandet av olanzapin och klozapin. Klozapin är idag på många håll ett tredjehandsalternativ. Läkemedlet kan ge biverkningar i form av drastiskt minskat antal vita blodkroppar (agranulocytos), vilket ökar infektionsrisken och kan vara livshotande. Idag görs regelbundna kontroller av patienter som behandlas med klozapin, vilket har resulterat i färre fall av agranulocytos. Registerstudier genomförda i Finland och Sverige visar att dessa läkemedel medför lägre dödlighet och lägre självmordsrisk samt färre återinläggningar än de flesta andra antipsykotiska läkemedel. Nyttan av behandling är generellt större än riskerna.

Behandling med antipsykotiska läkemedel minskar dödligheten jämfört med ingen behandling alls. Den ökade dödligheten i hjärt-kärlsjukdom har olika orsaker, inkluderande dietära och beteendemässiga faktorer. Riskbeteenden som rökning, beroende av alkohol och droger samt låg fysisk aktivitet och ensidig kost är vanliga hos personer med schizofreni och bör förebyggas.

Genomgången visade att alla SGA minskade behandlingsavbrotten jämfört med placebo. En del SGA visade en moderat förbättring jämfört med haloperidol (endast statistiskt säkerställt för risperidon) men det finns inte tillräckligt kunskapsunderlag för att rekommendera något specifikt preparat.

I en översikt studerades effektivitet och biverkningar av: aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon och ziprasidon avseende könsskillnader. Skillnader mellan män och kvinnor har visats vad gäller aktiviteten av cytokrom P450. Denna könsskillnad har bara noterats kliniskt för olanzapin och klozapin där kvinnor får högre koncentrationer än män vid samma dosering.

Könsskillnader vad beträffar läkemedelsbiverkningar har inte studerats systematiskt, men vissa biverkningar som viktuppgång, hyperprolaktinemi (överproduktion av hormonet prolaktin, ett mjölkproducerande hormon) och effekter på hjärtat har rapporterats vara vanligare bland kvinnor. De flesta studier har visat att klozapin och olanzapin ger mer viktuppgång än andra antipsykotika och att mer allvarliga biverkningar som metabolt syndrom, inkluderande bukfetma, hyperglykemi (förhöjda blodsockervärden) och dyslipidemi (förändrad blodfettssammansättning) är mer frekvent hos kvinnor än hos män vid behandling med SGA.

Kunskapen om risker kontra vinster vid behandling av gravida och ammande kvinnor är begränsad. Risken med antipsykotiska läkemedel för fosterutvecklingen baseras på epidemiologiska data som t ex det medicinska födelseregistret. En bra registrering kan medföra ett bättre beslutsunderlag.

## **Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser**

Utvecklingen inom psykiatrin har, liksom för de somatiska sjukdomarna, gått mot öppnare vårdformer. Vid slutet av 1960-talet fanns 35 000 sjukhussängar inom psykiatrin. De har idag minskat till cirka 4 000 samtidigt som de stora mentalsjukhusen har avvecklats.

Avvecklingen medförde ett antal problem. Återinläggningarna på sjukhusen ökade, många patienter tappade kontakten med vårdsystemet och det nya systemet kunde inte möta de komplexa behov av psykiatriska och sociala åtgärder som många patienter har. För att tillgodose kontinuitet i vården behövde därför tillgänglighet och samordning av vårdåtgärderna förbättras vilket lett till att nya vårdformer utvecklats.

Denna systematiska genomgång utmynnade oftast i att det vetenskapliga underlaget var otillräckligt pga att det fanns för få studier med tillräcklig kvalitet. Undantaget var integrerade vårdformer av mer intensiv karaktär. Den systematiska översikten av Dieterich och medarbetare visade att det fanns små men signifikanta skillnader med avseende på längden av sjukhusvård och andel patienter som inte avslutade sina kontakter med psykiatrisk vård. För ett stort antal andra utfallsmått, t ex mortalitet och grad av psykisk sjukdom, sågs inga skillnader.

## **Patientens delaktighet vid schizofreni**

Studier visar att om behandling görs med större patientmedverkan (shared decision making eller integrated care) och patientens villkor uppmärksammas blir det goda effekter – ökad patienttillfredsställelse och ökad kunskap om sjukdomen. I dessa behandlingsmodeller framkommer behovet av kontakt och en god kommunikation.

Patienterna kan, även tidigt efter intagning, medverka i planering av behandlingen. Om hela personalen arbetar i samma riktning, och har täta kontakter med patient och anhöriga samt om socioterapeutiska inslag är tillgängliga, uppmuntras patienternas intresse för medverkan.

I flera studier återkommer fokus på att de sociala villkoren var lika viktiga som de kliniska för personer med schizofreni. Önskan om social upprättelse och stöd var stort, och att etablera nya sociala kontakter var viktigt, bokstavligen en överlevnadsfråga. Vårdpersonalens roll som en länk till livet utanför var viktig. Patienter med bristande social förmåga och de mest sjuka fick minst uppmärksamhet av personalen. Det fanns ingen skillnad på etnicitet eller kön när det gällde behov av socialt stöd.

Relationen mellan patient och anhörig är viktig och har betydelse för återfall. Familjen och/eller närstående utgör vanligtvis ett viktigt fäste för patienten. Familjens roll är viktig.

# 1. Inledning

---

Regeringen gav SBU i uppdrag år 2009 att ta fram systematiska översikter inom området psykiatrisk vård, behandling och rehabilitering. Avsikten var att komplettera SBU:s översikt från 1997 ”Behandling med neuroleptika” [1]. Följande genomgång har systematiskt sammanställt kunskap om schizofreni rörande behandling med antipsykotiska läkemedel och biverkningar som kan relateras till de olika läkemedlen. I SBU:s övergripande regeringsuppdrag ingår också att belysa ämnesområdet ur ekonomisk, etisk och social synvinkel. Därför berörs även dessa aspekter i rapporten. Vidare ingår ett kapitel om patientens delaktighet vid schizofreni samt ett kapitel om organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni eller psykos.

## Läkemedelsbehandling vid schizofreni

Schizofreni är i de flesta fall en kronisk och invalidiserande psykiatrisk sjukdom. Den årliga incidensen är 15 individer på 100 000, punktprevalensen är cirka 4,5 i en population på 1 000 individer och risken för att insjukna i schizofreni är ungefär 0,7 procent [2].

De vanligaste manifestationerna vid schizofreni är positiva symtom, såsom hallucinationer och vanföreställningar samt negativa symtom såsom apati och viljestörning. Funktionsförlusten vid schizofreni är betydande, vilket innebär att 80–90 procent inte har förvärvsarbete. Överdödligheten är hög, både i naturliga och onaturliga dödsorsaker.

Antipsykotiska läkemedel eller neuroleptika är namnet på en grupp läkemedel som är avsedda att lindra psykotiska symtom vid framför allt schizofreni och schizofreniliknande tillstånd. Det första neuroleptiska läkemedlet, som introducerades i början på 1950-talet, var klorpromazin (Hibernal). Kort efter introduktionen genomfördes ett stort antal kliniska prövningar för att kartlägga läkemedlets effekter vid psykotiska sjukdomar. Då fann man, förutom en ospecifik dämpning och sedation,

också en specifik antipsykotisk effekt. Neuroleptika visade god effekt på positiva psykotiska symtom såsom hallucinationer och vanföreställningar. Effekten var dock sämre på negativa symtom såsom affektiv avflackning och passiv apatisk tillbakadragenhet. De tidiga läkemedelsstudierna visade också att behandling med neuroleptika kunde ge upphov till extrapyramidala biverkningar (ofrivilliga rörelser), viktuppgång och rörelsestörningar (dystoni och dyskinesi).

Att neuroleptika hade antipsykotiska egenskaper var till att börja med en klinisk iakttagelse och det var inte klarlagt vetenskapligt vad det var hos neuroleptika som ledde till symtomförbättring hos personer med psykotiska sjukdomar. Idag har man identifierat många olika signalämnen i det centrala nervsystemet, men endast för en bråkdel av dessa har verkningsmekanismerna och utbredningsområdena börjat klarläggas. Dopamin är det signalämne som tillhör de mest klarlagda. Dopamin har betydelse för bl a känslolivet, intellektet, motorisk koordination och kropps rörelser. Neuroleptika binder bl a till dopaminreceptorer, främst dopamin D2-receptorn, och utövar därigenom en antipsykotisk effekt. Den antipsykotiska effekten kan med största sannolikhet inte helt förklaras av dopaminblockaden men alla idag registrerade antipsykotiska läkemedel har förmåga att blockera dopamin D2-receptorn.

Senaste årens fokus på kognitiva symtom vid schizofreni har lett till en alternativ hypotes. Schizofreni tros kunna vara en "glutamatsjukdom". Forskning de senaste åren pekar på att en koppling kan finnas till signalsubstansen glutamat och att NMDA-receptorn som glutamat binder till kan ha reducerad funktion. Bakom teorin ligger att man hos avlidna med schizofreni har upptäckt att nivåerna av receptorn för glutamat är abnormt låga [3]. Andra studier har visat att läkemedel, t ex drogen ketamin, som motverkar glutamat kan orsaka schizofreniliknande symtom som hallucinationer. Vidare har det visat sig att reducerad funktion runt glutamat också försämrar kognitiv förmåga [3].

En annan hypotes är den neuronala utvecklingsmodellen vid schizofreni. En normal utveckling av hjärnbarken involverar proliferation, migration, bildning av bansystem och myelinisering. De första två processerna sker främst under den prenatala utvecklingsfasen och de

senare två under de första 20 levnadsåren. Vid schizofreniutveckling skulle det då t ex kunna ske en ökad proliferation av excitatoriska bansystem och en minskning av utvecklingen av inhibitoriska bansystem och ge en obalans av det excitatoriska–inhibitoriska samspelet. En minskad myelinisering kan påverka kontakten mellan nervcellerna. Även om vissa data stöder dessa olika mekanismer finns det idag ingen evidens för att en neuronal utvecklingsrubbing orsakar schizofreni [4].

Antipsykotiska läkemedel brukar idag indelas i ”typiska”, dvs äldre läkemedel med ”typiska” biverkningar och ”atypiska”, dvs nyare läkemedel med ett annat biverkningsmönster. De kallas även ”första” respektive ”andra” generationens antipsykotika. I denna rapport har de senare uttrycken valts då den anglosaxiska litteraturen i huvudsak använder dessa uttryck.

Första generationens antipsykotika karakteriseras av en specifik anti-psykotisk effekt, en specifik dämpande effekt, en ospecifik dämpande effekt samt framkallande av extrapyramidala biverkningar. Vid den inledande behandlingen kan man se dämpning av de psykotiska symtomen efter några dagar. Den huvudsakliga antipsykotiska effekten kommer först efter tre till fyra veckor. Enligt en metaanalys från år 2006 finns det ett linjärt samband mellan symtomreduktion och antipsykotisk medicinering i adekvat dosering under de första fyra veckorna av behandlingen, därefter avtar symtomreduktionen [5]. Detta tyder på att den antipsykotiska effekten sätter in relativt omgående och pågår under den första månaden för att sedan avta.

När ett läkemedel utvecklas sker noggranna prövningar av preparatet i olika steg. Detta sker dels för att studera önskad effekt, dels för att studera oönskad effekt, dvs biverkningar. Under de senare stegen i läkemedelsprövningen får först friska frivilliga inta läkemedlet. Om det faller väl ut får sedan intresserade personer med den sjukdom läkemedlet är utvecklat för, delta i en studie. De personer med schizofreni som inkluderas i läkemedelsstudier ska uppfylla speciella inklusionskriterier som t ex lämplig ålder, diagnosen schizofreni och inte vara terapirefraktära med avseende på antipsykotiska läkemedel liknande det som ska prövas. Det finns också rigorösa exklusionskriterier, t ex att inte ha kroppsliga

sjukdomar som kan förvärras av det läkemedel som ska prövas, inte ha några andra psykiatriska problem än schizofreni och i många studier inte ha någon form av missbruk. Inklusions- och exklusionskriterier kan innebära att de patienter, som uppfyller bägge typerna av kriterier och som kan ingå i studien, kanske inte blir representativa för den stora population som sedan kommer att behandlas i kliniken. När läkemedlet väl kommer ut på marknaden kan det förskrivas till en långt större grupp; gamla, unga, kroppsligt sjuka osv. I denna fas kan både nya effekter och nya bieffekter upptäckas efter en tid med det nya preparatet på marknaden. Att fortsätta att studera läkemedel, efter att de genomgått de obligatoriska kontrollerna som läkemedelsföretag och myndigheter kräver, är därför viktigt ur patientsäkerhetssynpunkt.

## Diagnostiska system

I Sverige används ibland två delvis konkurrerande system vid diagnostisering av psykiatrisk problematik. DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition) är amerikanska psykiatriska föreningens diagnostiska manual som, utöver i USA, används i de flesta länder i den industrialiserade världen [6]. DSM-IV är kriteriebaserad, vilket underlättar att diagnoser sätts på samma grund (symtom- och förloppskriterier) i olika länder. För att få diagnosen schizofreni enligt DSM-IV ska man ha uppvisat minst två listade schizofrena symtom under varje dag, större delen av dagen (om inte framgångsrikt behandlad) under en period på minst en månad. Detta är symtomkriteriet.

ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th version) är WHO:s diagnostiska manual [7]. Utöver psykiatriska diagnoser och diagnoskoder innehåller den diagnoskoder även för kroppsliga sjukdomar.

En undersökning som leddes av Socialstyrelsen och Diagnostiska gruppen i Svenska psykiatriska föreningen, visade i mitten på 1990-talet att de flesta svenska psykiatrer satte sin diagnos enligt kriterierna i DSM-IV och sedan konverterade diagnoskoden till ICD-10:s diagnoskod, den som ska rapporteras in till Socialstyrelsen.



DSM-IV och ICD-10 är lika varandra i det att bägge systemen är ateoretiska och kriteriebaserade. Som t ex att etiologin till en personlighetsstörning inte är känd. Man kan således inte ha en bakomliggande orsak till personlighetsstörningen som grund för diagnosen. Istället har man listat ett antal kriterier som är vanligt förekommande vid den aktuella personlighetsstörningen. Om patienten uppfyller både general-kriteriet, funktionsförlust och/eller lidande, är det "bara" att räkna antal kriterier som är uppfyllda. Diagnosen kan t ex kräva att 7 av 11 kriterier ska vara uppfyllda för diagnos.

För schizofrenidiagnostik är kriterielistorna i DSM-IV och ICD-10 snarlika. ICD-10 innehåller fler exempel på symtom. Det beror med största sannolikhet på att alla psykiatrer och patienter, oavsett landstillhörighet och kultur, ska känna igen sig här. På kriteriesidan finns således ingen större skillnad. Vad som skiljer systemen är att DSM-IV kräver, utöver en månad med produktiva symtom, en funktionsförlust på sex månader. Det betyder att man enligt ICD-10 kan sätta en schizofrenidiagnos fem månader tidigare än enligt DSM-IV där man måste vänta i en plus fem månader innan schizofrenidiagnos sätts.

När man läser studier är det viktigt att notera vilket diagnostiskt system som använts. I en studie där ICD-10 varit diagnostiskt instrument kan, utöver schizofreni, kortvariga psykoser ha inkluderats. Då kortvariga psykoser definitionsmässigt ska vara utläkta inom en månad kan detta påverka t ex prognos på lång sikt (fler blir helt återställda) eller svaret på behandling med antipsykotika vid en läkemedelsstudie (flera blir helt symtomfria inom en månad).

## **Bedömningsinstrument av symtomförbättring vid kliniska studier**

Hur kan vi säkert veta att ett nyintroducerat läkemedel är lika effektivt som de som redan finns på marknaden? Information om ett läkemedels effektivitet och att den behandlade personen förbättras över tid kräver att strukturerade bedömningsinstrument används. Både under de kliniska prövningarna som föregår ett godkännande av ett nytt läkemedel och i den kliniska vardagen. Två ofta använda bedömningsinstrument vid

kliniska prövningar vid schizofreni är Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [8] eller Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) [9]. Då man som klinisk prövare väljer att arbeta med ett visst bedömningsinstrument är det viktigt att instrumentet (skattningsskalan) uppfyller vissa kvalitetskrav. För att en skattningsskala ska betraktas som tillförlitlig ska den mäta rätt och ha en hög precision i mätningen. Det kallas för reliabilitet och brukar definieras som en skattningsskalias förmåga att ge samma resultat vid upprepade mätningar. En skattningsskala måste också vara valid, dvs den mäter vad vi önskar att den ska mäta, t ex schizofrena symtom. I detta fall avser man förmågan att fånga upp psykotiska symtom. Sensitiviteten hos en skattningsskala är ett mått på dess förmåga att hitta sant positiva fall medan specificiteten anger dess förmåga att hitta sant negativa fall. Utöver att använda sig av en skattningsskala vid det första tillfälle som man träffar en person med ett psykiatriskt lidande kan man göra upprepade mätningar för att följa ett förlopp. Det kan t ex vara att på ett strukturerat sätt följa symtomreduktion efter det att man har förskrivit läkemedelsbehandling.

Det är också av vikt att skilja på strukturerade, semistrukturerade och ”fria” intervjuer. Vid användandet av en strukturerad intervju är alla frågor man behöver ställa för att göra sin bedömning nedskrivna och det är bara att läsa upp dem, gradera och skriva ned svaret. Vid en semistrukturerad intervju finns nedskrivna hjälpfrågor. Man får dock gå utanför protokollet och finna på egna frågor när det behövs, för att bäst kunna bedöma förekomst av psykopatologiska symtom. En fri intervju har inga nedskrivna frågor utan man får konstruera frågorna själv för att kunna göra en bedömning. Vad är då styrkor och svagheter med olika intervjumetoder? En helt strukturerad intervju har som styrka att den ger en bättre interbedömarreliabilitet än en fri intervju. Det innebär att om flera personer symtomskattar samma patient, blir överensstämmelsen mellan skattarna högre än om de använder en fri intervjuteknik. Kritik mot den strukturerade intervjun är att den kan uppfattas som tråkig, både för intervjuare och den intervjuade, samt att man kan förlora information. Den strukturerade utfrågningen gör att man inte får någon spontan information från den intervjuade; han eller hon har fullt upp med att besvara de redan nedskrivna frågorna.

## PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

PANSS är en skattningsskala som används mycket i världen vid bedömning av schizofreni och schizofren symtomatologi [8]. Den finns både i en strukturerad form (varje fråga som ska ställas till patienten finns nedtecknad i skalan och ställs innan man bedömer det aktuella symtomet) och en semistrukturerad form (vissa av frågorna finns nedtecknade). Via forskning på området är det känt att en strukturerad bedömning ger bättre interbedömarreliabilitet (överensstämmelse mellan olika skattare).

PANSS består av 30 frågor eller så kallade items. Varje item kan poängsättas från ett till sju där ett betyder att symtomet inte förekommer och sju betyder att det aktuella symtomet inte kan bli allvarigare. Skattningen går till så att man ber patienten berätta om sig själv och sin situation. Därefter går man över till att ställa sina strukturerade frågor. Sju av frågorna i PANSS belyser förekomst av positiva schizofrena symtom. Exempel på positiva schizofrena symtom är hallucinationer och vanföreställningar. Sju frågor belyser förekomst av negativa symtom, som t ex känslolöshet, minskad initiativförmåga och tillbakadragenhet. Sexton frågor är av allmän karaktär och belyser depressivitet, ångest och kroppsliga vanföreställningar. Den kritik som brukar framföras mot symtomskattningsskalor är att de är tidskrävande, de styr samtalet så mycket att man missar spontan information från patienten samt att de kräver utbildning. En PANSS-skattning tar ungefär en timme.

## Remissionsskattningsskalan

Denna är en annan och ofta använd skattningsskala för schizofren symtomatologi [10]. Den bygger på PANSS och innehåller åtta items [8]. Dessa valdes ut enligt följande: En välrenommerad schizofreniforskare samlade ett antal experter. Dessa genomförde faktoranalyser på de mest använda och validerade symtomskattningsskalorna; Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) [11], Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) [11], PANSS [8] och BPRS [9]. Tre dimensioner av psykopatologi identifierades; den negativa, den desorganiserade och psykotism-dimensionen. Dessa tre kombinerades med DSM-IV:s fem kriterier för schizofrenidiagnos. Resultatet blev remissionsskattningsskalan med följande åtta items: Vanföreställningar, ovanligt tankein-

nehåll, hallucinationer, konceptuell desorganisation, manerlighet, avtrubbade affekter, social tillbakadragenhet och bristande spontanitet. För att en patient ska anses vara i remission (sjukdomen finns kvar, men symtomen är under kontroll och de påverkar inte nämnvärt vardagslivet) får de inte ha högre än tre poäng på något av de åtta symtomen. Denna stabilitet måste föreligga under minst sex månader. Både PANSS och remissionskattningsskalan kräver utbildning innan de börjar användas.

## Ekvivalenta doser av andra generationens antipsykotika

Både i klinik och forskning är det värdefullt med sammanställningar där man kan få en uppfattning om hur man kan jämföra olika läkemedel dosmässigt, så kallade ekvipotenstabeller. De första ekvipotenstabellerna är från mitten av 1970-talet, och då det sedan dess har introducerats nya antipsykotika finns behov av nya, uppdaterade ekvipotensberäkningar [12].

Woods gjorde en litteratursökning för att finna rapporter som beskriver minsta effektiva dos för andra generationens antipsykotika samt för haloperidol, i placebokontrollerade studier med fixa doser [13]. Han räknade därefter ut ekvipotensen av andra generationens antipsykotika jämfört med haloperidol och klorpromazin. Han fann att 100 mg per dygn av klorpromazin motsvarades av 2 mg för risperidon, 5 mg för olanzapin osv (se Tabell 1.1).

**Tabell 1.1** Rapporterade minsta effektiva doser (MEND) och klorpromazin dosekvivalenter (CPEQ) för haloperidol och andra generationens antipsykotika [13].

Antipsykotika	MEND (mg/dygn)	CPEQ (100 mg/dygn)
Haloperidol	4	2
Risperidon	4	2
Olanzapin	10	5
Quetiapin	150	75
Ziprasidon	120	60
Aripiprazol	15	7,5

## **Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser**

Utvecklingen inom psykiatrin har, liksom för de somatiska sjukdomarna, gått mot öppnare vårdformer. Vid slutet av 1960-talet fanns 35 000 sjukhussängar inom psykiatrin. De har idag minskat till cirka 4 000 samtidigt som de stora mentalsjukhusen har avvecklats.

Avvecklingen medförde ett antal problem. Återinläggningarna på sjukhusen ökade, många patienter tappade kontakten med vårdsystemet och det nya systemet kunde inte möta de komplexa behov av psykiatriska och sociala åtgärder som många patienter har. För att tillgodose kontinuitet i vården behövde därför tillgänglighet och samordning av vårdåtgärderna förbättras vilket lett till att nya vårdformer utvecklats.

### **Case management och Assertive community treatment**

Case management (CM) innebär att en ansvarig person utses för att samordna insatserna för en person med allvarlig psykisk sjukdom. Assertive community treatment (ACT) bygger på samverkan inom ett team som ska tillgodose individens behov av vård och stöd. Teamet arbetar med få klienter, vanligen 10–15 per medlem. Både psykiatrisk behandling och psykosociala åtgärder (inklusive krisinterventioner) finns tillgängliga och genomförs i stor utsträckning av teamet i personens vardagsmiljö. Modellen bygger på aktivt uppsökande.

### **Intensive case management**

Intensive case management (ICM) bygger på modeller med samverkans-team (ACT, assertive outreach) eller på samordningsansvariga (CM med högst 20 klienter).

### **ICM har drag av både CM och ACT**

De olika integrerade vårdformerna har fått genomslag i Sverige och i andra länder. Som flera systematiska översikter har påpekat, bl a av Burns och medarbetare, är distinktionen mellan de olika vårdformerna i många fall oskarp [14].

## Patientens delaktighet vid schizofreni

Historiskt sett har det funnits brister i involverandet av patienter i vården. Vårdgivare har tvekat inför patienters grundläggande förmåga att bidra med relevanta synpunkter. Vikten av ökad patientmedverkan i vården har uppmärksammats internationellt på senare år. Under rubriken *Welcome to the century of the patient*, skriver BMJ i en översiktsartikel den 9 april 2011 att det behövs nya kunskaper och nya attityder hos både patienter och vårdgivare för att patientmedverkan ska optimeras [15]. Vid ett seminarium i Salzburg – The Salzburg statement on Shared Decision Making – förtydligades dessa idéer och uttrycket *Nothing about me, without me* speglar den betydelse man vill ge åt patientens medverkan i vård och behandling [16].

Patientens eget deltagande kan sägas öka öppenheten och delaktigheten i ett samhälle, men det är också känt att kvaliteten på vården blir bättre med större patientmedverkan. Det möjliggör en bättre anpassning av den enskildes förutsättningar och för en individualisering av terapiinsatser [17–19]. Termerna person- och patientcentrerad vård används omväxlande i litteraturen [20,21]. Personcentrerad vård definieras som en inriktning där ”vårdgivaren försöker att kliva in i patientens värld och se sjukdomen genom patientens ögon” [19,20]. Begreppet omfattar också en inriktning mot att ge ökad information och att involvera patienten i beslutsfattande vad gäller behandling [21].

Möjligheten till patientdelaktighet varierar beroende på tillståndets karaktär och omfattning samt på vårdpersonalens attityder. Är patientens självbestämmande påverkat av tillståndet eller av dess behandling, kan förutsättningen och möjligheten att delta i planläggning och behandling vara nedsatt. Barn och ungdomar som inte har egen självbestämmanderätt får en ställning som gör att vederbörandes vårdnadshavare får fatta beslut och ta ansvar.

Hur en patient värderar sin egen medverkan och sitt inflytande är mycket beroende på de förväntningar och erfarenheter han eller hon har. Det finns ett brett spektrum av föreställningar och önskemål om vad delaktighet innebär, allt ifrån att få enkel information till att ha ett kontinuerligt och aktivt inflytande i diagnostik och behandling.

Både förväntan på patientens egen hälsoutveckling och på vad vården kan eller ska kunna göra påverkar graden av medverkan och delaktighet.

När vi i denna rapport skriver vårdpersonal avses samtliga yrkeskategorier som patienten möter inom vården. Det är viktigt för all vårdpersonal att i alla ställningstaganden som berör patienten, se vilka förutsättningar för medverkan som finns och inte utgå ifrån att tillståndet med automatik hindrar patientmedverkan.

Intresseorganisationer och patientföreningar ger idag uttryck åt patienters uppfattningar och önskemål. De som är medlemmar i föreningarna är, förutom patienterna själva, ofta anhöriga och närstående. Lärdomar om vad som är eftersatt och önskvärt i vården fås genom dessa föreningar och organisationer. Kunskapsvinster kan göras om deras erfarenheter efterfrågas. Hur man som patient blir lyssnad på och hur åsikter och önskningar tas hänsyn till kan ske på olika sätt. Ett sätt att beskriva de olika mötena mellan vårdpersonal och patient har beskrivits av Hermerén [22].

- A. Vårdpersonalen lyssnar inte på patientens åsikter, bedömningar och värderingar – vägrar lyssna på patienten.
- B. Vårdpersonalen lyssnar men vägrar diskutera patientens åsikter; något samråd och informationsutbyte förekommer inte.
- C. Vårdpersonalen diskuterar med patienten men bryr sig inte om vad patienten säger; patientens åsikter, bedömningar och värderingar påverkar inte vårdpersonalens handlande.
- D. Vårdpersonalen bryr sig om vad patienten säger, men handlar bara delvis efter patientens åsikter, bedömningar och värderingar.
- E. Vårdpersonalen handlar helt i enlighet med patientens åsikter, önskningar och värderingar.

Personalen måste ta med i beräkningen vem som berörs av de åsikter och värderingar som förs fram av patienten. Om uppfattningarna berör

andra personers välbefinnande blir det en annan bedömning än om frågorna gäller patienten enbart [22].

Det kan finnas anledning att påpeka att personer med schizofreni i olika situationer och tidpunkter kan betraktas som ”personer” eller ”patienter”. Benämningen kommer därför att varieras och förhoppningen är att därigenom undvika stigmatisering eller diskriminering. I denna rapport definieras ett antal centrala begrepp enligt Faktaruta 1.1.



## Faktaruta 1.1 Centrala definitioner.

**Patient** är en person som erhåller eller är registrerad för att erhålla hälso- och sjukvård. Personen utreds eller har utretts för en sjukdomsdiagnos, funktionsnedsättning eller ett beteendeproblem.

**Patientens delaktighet/medverkan** innebär medverkan/delaktighet i beslutsprocesser som rör patientens hälsa. Termen är dock beroende av sitt sammanhang och innebär olika grader av aktivitet; från lyssnande och accepterande utan eget tillägg till ett verksamt inflytande i skeendet. Omfattningen och karaktären av deltagandet framgår inte alltid av beskrivningarna i texterna.

**Patientens röst** beskriver framför allt ett perspektiv; att patientens egna åsikter och uppfattningar om vård och behandling får komma till uttryck. Uttrycket innebär inte enbart verbala synpunkter utan även inställningar och attityder ur patientens perspektiv.

**Anhörig** är en person inom familjen eller bland de närmaste släktingarna.

**Närstående** är en person som den enskilde anser sig ha en nära relation till. Det behöver inte vara en anhörig.

**Brukare** är en samhällsmedborgare som använder offentliga tjänster; ingen benämning på en person utan på en roll i förhållande till en verksamhet – verksamheten brukas. Begreppet betonar en starkare rätt till inflytande jämfört med begrepp som patient.

**Stigmatisering** innebär att bli föremål för nedvärderande och nedsättande attityder. En stigmatiserad person föraktas eller fruktas för någon egenskap som han eller hon felaktigt utpekats ha. Exempel är att personer med psykisk sjukdom utpekats som farliga.

**Diskriminering** innebär att orättvist och orättfärdigt bli förvägrad sina rättigheter t ex på grund av stigmatisering.

## Referenser

1. SBU. Behandling med neuroleptika. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1997. SBU-rapport nr 133/1+2.
2. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e31660.
3. Pannese R, Minichino A, Pignatelli M, Delle Chiaie R, Biondi M, Nicoletti F. [Evidences on the key role of the metabotropic glutamatergic receptors in the pathogenesis of schizophrenia: a "breakthrough" in pharmacological treatment]. *Riv Psichiatr* 2012;47:149-69.
4. Yang Y, Fung SJ, Rothwell A, Tianmei S, Weickert CS. Increased interstitial white matter neuron density in the dorsolateral prefrontal cortex of people with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 69:63-70.
5. Sherwood M, Thornton AE, Honer WG. A meta-analysis of profile and time-course of symptom change in acute schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9: 357-66.
6. Diagnostic and Statistical Manual, DSM-IV. Washington DC. American Psychiatric Association (APA); 1994.
7. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. WHO, 2007.
8. von Knorring L, Lindstrom E. The Swedish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Construct validity and interrater reliability. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:463-8.
9. Overall J, Gorham, DR. The brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
10. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162:441-9.
11. Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Miner CR. Positive and negative syndrome typology in schizophrenic patients with psychoactive substance use disorders. *Compr Psychiatry* 1994; 35:91-8.
12. Davies J. Dose equivalents of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res* 1974;11:65-9.
13. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 663-7.
14. Burns T, Knapp M, Catty J, Healey A, Henderson J, Watt H, et al. Home treatment for mental health problems: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5:1-139.
15. Gulland A. Welcome to the century of the patient. *BMJ* 2011;342:d2057.
16. Salzburg statement on shared decision making. *BMJ* 2011;342:d1742. doi: 10.1136/bmj.d1745.

17. Flanagan EH, Davidson L, Strauss JS. Issues for DSM-V: incorporating patients' subjective experiences. *Am J Psychiatry* 2007; 164:391-2.
18. Mead N, Bower P. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. *Soc Sci Med* 2000;51:1087-110.
19. Swedberg K. [Person-centered care – the clinician's comeback. The anamnesis and patient's symptoms in focus again]. *Lakartidningen* 2010; 107:320-1.
20. Balint E. The possibilities of patient-centered medicine. *J R Coll Gen Pract* 1969;17:269-76.
21. McWhinney I. *A textbook of family medicine*. Oxford University Press, USA; 1997.
22. Hermeren G. *Kunskapens pris (The cost of knowledge)*. Stockholm: HSNR; 1986.



## 2. Metodbeskrivning

---

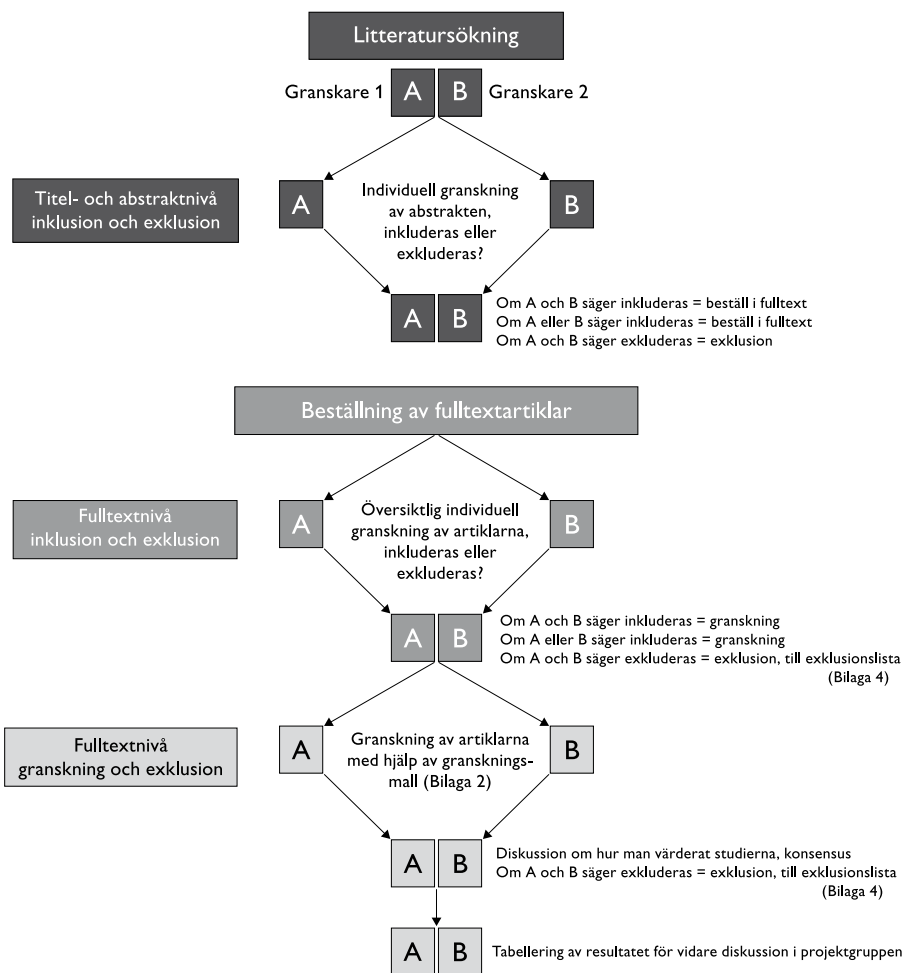
### Litteratursökning

Litteratursökning utfördes i databaserna PubMed, CINAHL, Embase, PsycInfo, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Reviews, HTA, DARE, Campbell Collaboration, HEED och NHSEED. Sökstrategierna konstruerades utifrån de övergripande frågeställningarna. Litteratursökningen har utförts tillsammans med informationsspecialister från SBU. Ytterligare studier har sökts via de vetenskapliga artiklarnas referenslistor samt i översiktsartiklar. Detaljerade sökstrategier presenteras i Bilaga 1. Där finns specificerat i vilka databaser litteratursökningar utfördes för de tre separata kapitlen; Läkemedelsbehandling vid schizofreni, Patientens delaktighet vid schizofreni samt Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni eller psykoser. Sista uppdaterade sökningen gjordes i maj 2011.

### Granskningsprocessen

De vetenskapliga artiklarnas sammanfattningar lästes och granskades av två bedömare, oberoende av varandra. Målet var att identifiera studier som var relevanta för frågeställningarna. Resultaten från de oberoende granskarna jämfördes, och artiklar vilka identifierades som ”möjligen relevanta” av en eller båda granskarna beställdes i fulltext. Båda bedömarna granskade artiklarna i fulltext, oberoende av varandra, för att inkludera de som befanns relevanta. Anledningarna för exklusion noterades. Tidigare fastställda inklusions- och exklusionskriterier tillämpades för att en studie skulle inkluderas till tredje fasen av litteratursökningen. De studier som någon av granskarna bedömde uppfylla, eller möjligen uppfylla, inklusionskriterierna togs med till den slutliga granskningen (Figur 2.1).

Granskningen omfattade värdering av studiernas relevans för projektets frågeställningar och metodologiska kvalitet – studiedesign, intern validitet (rimligt skydd mot systematiska fel), analys av resultat, statistisk styrka och generaliserbarhet. För att tillförsäkra enhetlig, transparent och reproducerbar bedömning med begränsade subjektiva inslag, användes granskningsmallar, specifika för olika studiedesign och frågeställningar, se SBU:s metodbok [1]. Efter bedömning gavs varje enskild studie ett mått på metodologisk kvalitet (hög, medelhög, låg). Vid olika uppfattning om kvaliteten hos en studie, bedömdes artikeln av hela projektgruppen. I de fall granskningen gällde en artikel där någon av medlemmarna i projektgruppen är författare eller har annan form av bindning till artikelns innehåll deltog hela projektgruppen i den slutliga värderingen av artikeln. Slutligen sammanställdes viktiga fakta från de inkluderade studierna i tabellform.



**Figur 2.1** Flödesschema för litteratursökning och granskningsprocess.

## Systematiska översikter

I denna rapport är det vetenskapliga underlaget i Kapitel 3 och 4 i huvudsak baserat på tidigare publicerade systematiska översikter. Kapitel 5 innehåller framför allt primärstudier med kvalitativ analysmetod.

Under de senaste 15 åren har antalet publicerade systematiska översikter och metaanalyser ökat kraftigt [2]. Systematiska översikter avseende behandling vid schizofreni utgör inget undantag. Att basera nya översikter på befintliga översikter är ett område under utveckling. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) i USA har i sin metodbok redovisat en modell som SBU har använt i denna rapport [3]. I huvuddrag innebär arbetssättet att publicerade översikter identifieras genom normalt litteratursökningsförfarande. I första hand bedöms om översikterna är relevanta för frågeställningen. Därefter värderas kvaliteten med hjälp av en validerad mall för kvalitetsbedömning av systematiska översikter [4–6]. För att ytterligare säkerställa kvaliteten utförs kvalitetsbedömningar (stickprovskontroller) av enskilda primärstudier som ingår i de utvalda översikterna. Om det för frågeställningarna finns relevanta översikter av hög kvalitet bestäms om den senast publicerade ska användas och om fler än en översikt behöver beaktas för att besvara varje enskild fråga. I denna rapport har översikter av hög kvalitet använts. Urvalet har baserats på översiktens relevans, kvalitet och fullständighet samt transparens i rapportering.

I princip har endast systematiska översikter med randomiserade studier inkluderats då dessa har högst värde. Efter att de olika systematiska översikterna har identifierats har primärstudier inom området, som publicerats efter den systematiska översikten, identifierats och presenterats.

Ett avsteg har gjorts. Ungefär samtidigt som vi inledde vårt arbete publicerade Tiihonen och medarbetare en stor kohortstudie som inkluderade schizofrena patienter (n=66 000) som följdes under 11 år [7]. Efter 11 år hade 16 000 individer avlidit. Antalet dödsfall var mer än dubbelt så många som totalt ingått i alla tidigare kohortstudier med motsvarande uppläggning. Dödsfallen relaterades till användandet av antipsykotisk medicinering. Tiihonen och medarbetare visade att patienter som behandlats med klorzapin hade en lägre frekvens av total dödlighet liksom dödlighet i självmord. En tidigare randomiserad studie (n=980) visade en lägre frekvens suicidalt beteende hos de som hade behandlats med klorzapin jämfört med olanzapin [8].



För övrigt finns inga randomiserade kontrollerade studier med suicidal beteende som förloppsmått.

Då död i självmord är en av huvudorsakerna till den minskade livslängden hos personer med schizofreni valde vi dels att inkludera Tiihonen och medarbetares studie i analysen, dels att själva initiera en registerstudie om död och suicidal beteende hos personer med schizofreni relaterade till typ av använt läkemedel. Båda dessa studier inkluderas i samma avsnitt som Meltzers studie som diskuteras i Kapitel 3.13 under rubriken Suicid och suicidförsök.

Övriga kohortstudier inkluderas i Kapitel 3.13 Sammanfattande analys och bedömning. Selektionen är baserad på två andra systematiska översikter inom området som publicerades år 2010 (NICE och Oregon University) [9–10].

Resultatredovisningen i denna rapport har i huvudsak följt resultatpresentationen i de inkluderade översikterna, t ex presenteras både weighted mean difference (WMD) och Hedge's g trots att dessa effektmått kan räknas om till ett gemensamt mått. Hedge's g visar skillnaden i storlek på de jämförda förändringarna. Vanligtvis uppfattas 0,2–0,5 som en liten skillnad, 0,5–0,8 som en måttlig skillnad och >0,8 som en stor skillnad.

## **Bedömning av det vetenskapliga underlaget**

### **Kvantitativ studiedesign**

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

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss frågeställning på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE [11]. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller

förstärkande faktorer som t ex studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data eller risk för publikationsbias. Generellt ställs högre kvalitetskrav på studier som visar ”lika stor” effekt av testade interventioner. För att kunna testa så kallad non-inferiority är det viktigt att definiera och motivera vad som är en kliniskt relevant effekt. Studier som från början är designade för att testa överlägsenhet (superiority) är ofta inte tillräckligt stora eller av tillräckligt god kvalitet för att även testa non-inferiority. Då utfallet dessutom testas för sekundära utfallsvariabler, där antalet händelser ofta är färre än för den primära, accentueras dessa problem. Eftersom slutsatser om likhet (non-inferiority) således blir påtagligt osäkrare än slutsatser om överlägsenhet har avdrag gjorts med minst ett kvalitetspoäng vid gradering av evidens för slutsatser om likhet (non-inferiority) såvida inte konfidensintervall varit påtagligt små och studiekvaliteten i övrigt mycket god.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

**Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

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

## Faktaruta 2.1 Kategorisering av evidensstyrka enligt GRADE.

Evidens	Studiedesign	Sänk gradering om	Höj gradering om
Stark ⊕⊕⊕⊕	RCT	Brister i studiekvalitet (maximalt -2)	Stora effekter och inga sannolika confounders (maximalt +2)
Måttligt stark ⊕⊕⊕○		Bristande överensstämmelse mellan studierna (maximalt -2)	Tydligt dos-responssamband (maximalt +1)
Begränsad ⊕⊕○○	Observationsstudie	Brister i överförbarhet/relevans (maximalt -2)	"Confounders" borde leda till bättre behandlingsresultat i kontrollgruppen (maximalt +1)
Otillräcklig ⊕○○○		Bristande precision (maximalt -1)	
		Hög sannolikhet för publikationsbias (maximalt -1)	

Slutligen sammanvägs alla faktorer i en rimlighetsbedömning.

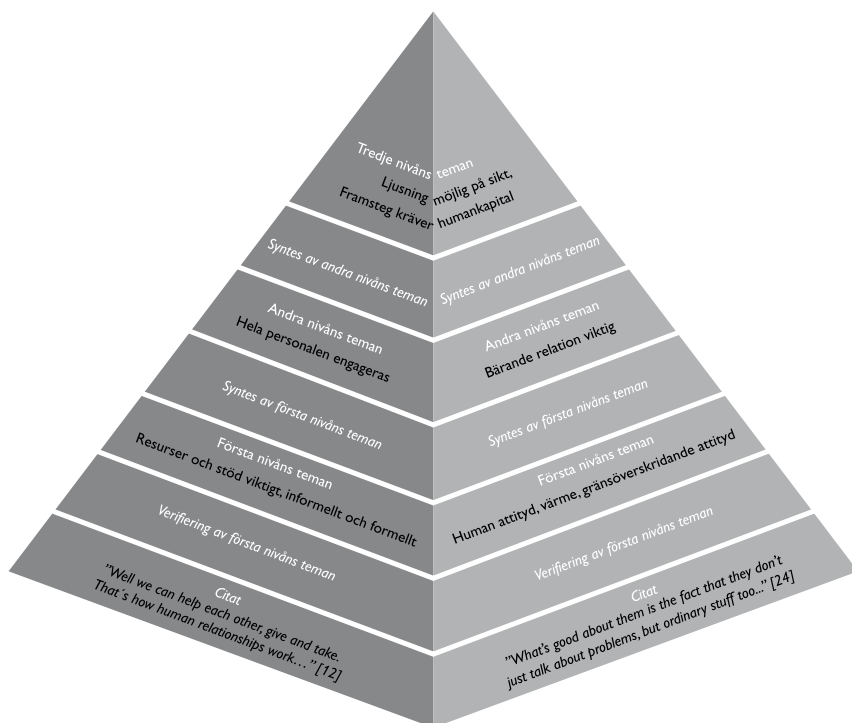
## Kvalitativ studiedesign

Efter granskningsprocessen grupperades studierna enligt metod- eller forskningsdesign. Resultat i form av teman, koder, kategorier och subkategorier från de inkluderade studierna verifierades genom sina citat och beaktades sedan under utvecklandet av *första nivåns teman*. Besläktade första nivåns teman syntetiserades sedan till *andra nivåns teman*. Besläktade andra nivåns teman syntetiserades slutligen till övergripande *tredje nivåns teman*. En samlad bedömning av det vetenskapliga underlaget gjordes och slutsatser formulerades (se SBU:s metodbok [1]).

Evidensstyrkan i slutsatserna bedömdes enligt följande:

- **Det finns vetenskapligt stöd.** Slutsatser kan dras eftersom identifierade studier har tillräcklig kvalitet och relevans.
- **Det vetenskapliga stödet är otillräckligt.** Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier saknar tillräcklig kvalitet och relevans.

I Figur 2.2 visas exempel på hur de olika temanivåerna utvecklades.



**Figur 2.2** Syntesprocessen för studier med kvalitativ analys. Exempel på hur de olika temanivåerna utvecklades: Verifiering av första nivåns tema: Resurser och stöd viktigt, informellt och formellt samt Human attityd, värme, gränsöverskridande attityd. Första nivåns teman syntetiserades sedan till andra nivåns teman: Hela personen engageras samt Bärande relation viktig. Slutligen syntetiserades Hela personen engageras tillsammans med de övriga andra nivåns teman till det övergripande tredje nivåns tema: Ljusning möjlig på sikt, framsteg kräver humankapital.

## Kvalitetsbedömning av kvalitativa studier

Följande kriterier avgjorde vilken vetenskaplig kvalitet en studie bedömdes ha.

### Faktaruta 2.2 Kriterier för bedömning av vetenskaplig kvalitet [1].

Hög kvalitet	Medelhög kvalitet	Låg kvalitet
<ul style="list-style-type: none"><li>• Klart beskrivet sammanhang (kontext)</li><li>• Väldefinierad frågeställning</li><li>• Välbeskriven urvalsprocess, datainsamlingsmetod, transskriberingsprocess och analysmetod</li><li>• Dokumenterad metodisk medvetenhet</li><li>• Systematisk, stringent presentation av data</li><li>• Tolkningars förankring i data påvisad</li><li>• Diskussion om tolkningarnas trovärdighet och tillförlitlighet</li><li>• Kontextualisering av resultat i tidigare forskning</li><li>• Implikationer för relevant praktik välformulerade</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sammanhanget ej beskrivet tydligt</li><li>• Frågeställning ej beskriven tydligt</li><li>• Några otydligheter i beskrivningen av urvalsprocess, datainsamlingsmetod, transskriberingsprocess och analysmetod</li><li>• Några otydligheter i den dokumenterade metodiska medvetenheten</li><li>• Otydligheter i presentationen av data</li><li>• Några otydligheter om tolkningars förankring i data</li><li>• Några otydligheter om tolkningarnas trovärdighet och tillförlitlighet</li><li>• Otydlig kontextualisering av resultat i tidigare forskning</li><li>• Implikationer för relevant praktik är otydligt beskrivna</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oklart beskrivet sammanhang (kontext)</li><li>• Vagt definierad frågeställning</li><li>• Otydligt beskriven urvalsprocess, datainsamlingsmetod, transskriberingsprocess och analysmetod</li><li>• Dåligt dokumenterad metodisk medvetenhet</li><li>• Osystematisk och mindre stringent dataredovisning</li><li>• Otydlig förankring av tolkningarna i data</li><li>• Diskussion om tolkningarnas trovärdighet och tillförlitlighet är bristfällig eller saknas</li><li>• Kontextualisering av resultat i tidigare forskning saknas eller är outvecklad</li><li>• Implikationer för relevant praktik saknas eller är otydliga</li></ul>

Fynd vid kvalitativa studier kan inte generaliseras som vid kvantitativa studier. Det är inga fakta eller bevis som presenteras som är sanningar för den grupp som studerats. Fynden är istället beskrivningar och tolkningar. Resultaten måste sättas i relation till sin rimlighet och hur tydligt och logiskt de har presenterats. De måste förstås av andra och uppfattas som trovärdiga. Begreppet överförbarhet används i kvalitativa sammanhang och är jämförbart med generaliserbarhet. I den kvantitativa studien är det forskaren som går i god för en möjlig generaliserbarhet. I den kvalitativa studien är det läsaren som själv måste avgöra om studiens sammanhang är tillräckligt lika för att resultaten ska kunna överföras till andra sammanhang. Överförbarheten har alltid begränsningar. Därför är urvalsstrategin en viktig förutsättning som bidrar till att läsaren kan bestämma var gränserna går [1].

## **Kvalitetsbedömning av hälsoekonomiska studier**

De hälsoekonomiska studier som har inkluderats i Kapitel 3.12 granskades med avseende på vetenskaplig kvalitet och relevans för projektet. Kvalitetsbedömningen gjordes av två personer (en expert och en hälsoekonom i projektgruppen) oberoende av varandra med hjälp av ett granskningsformulär (se Bilaga 2). Granskarna enades därefter om ett av betygen hög kvalitet, acceptabel kvalitet eller inte acceptabel kvalitet för varje studie.

Den hälsoekonomiska studiens kvalitet och relevans bygger dels på bedömningen av den hälsoekonomiska analysen, dels på studiens undersökning av de medicinska effekterna. Om den hälsoekonomiska analysen bedöms hålla en inte acceptabel kvalitet, exkluderas den oberoende av betyget för den medicinska delen.

En del av de inkluderade hälsoekonomiska studierna är så kallade modellanalyser. Dessa bygger ofta på data från flera kliniska studier respektive kostnadsredovisningssystem och har ibland karaktären av prognostiska räkneexempel. Sådana analyser kan ge ett viktigt underlag för bedömning av olika metoders kostnadseffektivitet och därmed vara av stort intresse som beslutsunderlag. Detta förutsatt att de bygger på relevanta och tillförlitliga data och bedöms vara av hög eller acceptabel kvalitet.

## Referenser

1. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2012-02-01. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. 221 s.
2. Booth A, Clarke M, Ghersi D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. An international registry of systematic-review protocols. *Lancet* 2011;377:108-9.
3. White CM, Ip S, McPheeters M, et al. Using existing systematic reviews to replace de novo processes in conducting Comparative Effectiveness Reviews. In: Agency for Healthcare Research and Quality. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews* [posted September 2009]. Rockville, MD. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm?infotype=rr&ProcessID=60>.
4. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One* 2007;2:e1350.
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
6. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
7. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
8. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
9. NICE. Guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Number 82. pages 1-494. National Collaborating Centre for Mental Health. The British Psychological Society, Leicester UK and The Royal College of Psychiatrists, London UK; 2010.
10. McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug class review: Atypical antipsychotic drugs: Final update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010 Jul.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.





### 3. Den systematiska litteraturöversikten – Läkemedelsbehandling vid schizofreni

---

#### Slutsatser

- ❑ För personer med schizofreni kan bättre läkemedelsbehandling rädda liv. Av andra generationens läkemedel har klozapin, olanzapin och risperidon bättre effekt på psykotiska symtom vid schizofreni än första generationens läkemedel. Därför bör rekommendationerna om läkemedelsbehandling vid schizofreni ses över. Förekomsten av såväl allvarliga som mindre allvarliga biverkningar är olika hos olika läkemedel. Biverkningarna är vanligen dosberoende. Läkemedelsbehandling är generellt sett kostnadseffektivt, men det brister i jämförelser mellan enskilda preparat.
- ❑ För personer med svårbehandlad schizofreni är klozapin det läkemedel som har bäst effekt. Det minskar risken för självmordsbeteende och möjligen även för samtidigt missbruk. Hos omkring 1 procent av patienterna ger dock klozapin biverkningar i form av drastiskt minskat antal vita blodkroppar (agranulocytos) vilket ökar infektionsrisken och kan vara livshotande. Klozapin och olanzapin kan ge betydande viktökning, särskilt hos personer som insjuknar för första gången. Risperidon ökar risken för stelhet, skakningar (extrapyramidala biverkningar) och på lång sikt ofrivilliga rörelser (tardiv dyskinesi) jämfört med de flesta av andra generationens antipsykotiska läkemedel.
- ❑ Det är viktigt att vården förebygger rökning, beroende av alkohol och droger samt låg fysisk aktivitet och ensidig kost hos personer med schizofreni. Sådana riskbeteenden är vanliga i denna grupp. Idag lever personer med schizofreni i genomsnitt 20 år kortare än befolkningen som helhet. Orsakerna är självmord, hjärt-kärlsjukdom och andra livsstilssjukdomar.

## Kapitlets disposition

Kapitel 3.1–3.4 inkluderar randomiserade kontrollerade studier vid läkemedelsbehandling med andra generationens antipsykotika vid schizofreni jämfört med placebo eller första generationens antipsykotika oberoende av patientkaraktistika. Effekt har mätts som förändring av livskvalitet (Kapitel 3.1), förändring av symtom (Kapitel 3.2), frekvens av biverkningar (Kapitel 3.3) samt frekvens av behandlingsavbrott (Kapitel 3.4). Endast biverkningar baserade på randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i Kapitel 3.3. Resultat av kohortstudier och motsvarande presenteras i sammanfattande analys och bedömning (Kapitel 3.13).

Kapitel 3.5–3.10 tar upp aspekter för särskilda patientgrupper eller beredningsformer baserade på systematiska översikter av hög kvalitet. Dessa kapitel är:

- behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården (effectiveness) (Kapitel 3.5)
- läkemedelsbehandling vid terapirefraktär schizofreni (Kapitel 3.6)
- beredningsformer (Kapitel 3.7)
- tidig intervention vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd (Kapitel 3.8)
- behandling av äldre med antipsykotika (Kapitel 3.9)
- antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende (Kapitel 3.10).

De avslutande kapitlen berör långtidsuppföljningar vid schizofreni-sjukdom (Kapitel 3.11), hälsoekonomiska aspekter (Kapitel 3.12) samt en sammanfattande analys och bedömning (Kapitel 3.13). De är inte baserade på systematiska översikter.

De ingående systematiska översikterna är alla av hög kvalitet med i regel följande karakteristika:

- opublicerade studier inkluderade
- separat analys av dubbelblinda studier
- inga språkrestriktioner
- metaanalyser med sensitivitetsanalys och metaregression
- systematiska översikter publicerade i ledande vetenskapliga tidskrifter.

**Tabell 3.1** Ingående systematiska översikter i Kapitel 3, uppdelade avsnittsvis. I flera av avsnitten tillkommer även primärstudier (se respektive avsnitt).

<b>Kapitel Ingående systematiska översikter</b>	
<b>3.1</b>	<b>Livskvalitet</b>
	Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. <i>Lancet</i> 2009;373:31-41.
<b>3.2</b>	<b>Effekt på symptom vid behandling med första och andra generationens antipsykotika</b>
	Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Mol Psychiatry</i> 2009;14:429-47.
	Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. <i>Lancet</i> 2009;373:31-41.
	Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. <i>Am J Psychiatry</i> 2009;166:152-63.
	Nussbaum AM, Stroup TS. Oral paliperidone for schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369. DOI: 10.1002/14651858.CD006369.pub2.
<b>3.3</b>	<b>Biverkningar vid behandling med första och andra generationens antipsykotika</b>
	Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Mol Psychiatry</i> 2009;14:429-47.
	Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. <i>Lancet</i> 2009;373:31-41.
	Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. <i>Schizophr Res</i> 2010;123:225-33.
	Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. <i>Schizophr Bull</i> 2012;38:167-77.
	Nussbaum AM, Stroup TS. Oral paliperidone for schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369. DOI: 10.1002/14651858.CD006369.pub2.

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.1** fortsättning

---

<b>Kapitel</b>	<b>Ingående systematiska översikter</b>
<b>3.4</b>	<b>Behandlingsavbrott (drop-out)</b>
	Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. <i>Mol Psychiatry</i> 2009;14:429-47.
	Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. <i>Lancet</i> 2009;373:31-41.
	Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. <i>Am J Psychiatry</i> 2009;166:152-63.
	Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O, Davidov O. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. <i>Schizophr Bull</i> 2009;35:775-88.
	Nussbaum AM, Stroup TS. Oral paliperidone for schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369. DOI: 10.1002/14651858.CD006369.pub2.
<b>3.5</b>	<b>Behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården (effectiveness)</b>
	Endast randomiserade kontrollerade studier.
<b>3.6</b>	<b>Läkemedelsbehandling vid terapirefraktär schizofreni där klozapin inte har tillräcklig effekt</b>
	Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2007, Issue 3. Art. No.: CD003834. DOI: 10.1002/14651858.CD003834.pub2.
	Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares BGO. Sulpiride augmentation for schizophrenia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010, Issue 1. Art. No.: CD008125. DOI: 10.1002/14651858.CD008125.pub2.
	Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. <i>Schizophr Res</i> 2009;109:10-4.
	Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> 2006;256:350-5.

---

*Tabellen fortsätter på nästa sida*

**Tabell 3.1** fortsättning

<b>Kapitel</b>	<b>Ingående systematiska översikter</b>
<b>3.7</b>	<b>Beredningsformer</b>  Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD004161. DOI: 10.1002/14651858.CD004161.
<b>3.8</b>	<b>Tidig intervention vid prodromala symtom vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd</b>  Bola J, Kao D, Soydan H, Adams CE. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD006374. DOI: 10.1002/14651858.CD006374.pub2.
<b>3.9</b>	<b>Behandling av äldre med antipsykotika</b>  Marriott R, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005580. DOI: 10.1002/14651858.CD005580.
<b>3.10</b>	<b>Antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende</b>  Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder – reviewing the evidence and clinical recommendations. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:1375-85.
<b>3.11</b>	<b>Långtidsuppföljningar vid schizofrenisjukdom</b>  Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? Acta Psychiatr Scand 2009;120:253-64.
<b>3.12</b>	<b>Hälsoekonomiska aspekter</b>  Burns T, Knapp M, Catty J, Healey A, Henderson J, Watt H, et al. Home treatment for mental health problems: a systematic review. Health Technol Assess 2001;5:1-139.

## Statistik

Många personer med schizofreni avbryter behandlingen tidigt. Bortfallet är ofta 40–60 procent under det första året vilket innebär svårigheter när behandlingseffekterna ska beräknas. Intention to treat-principen används vid beräkning av effekterna. Det innebär att alla patienter som randomiserats och inlett terapi ska ingå i beräkningarna. För att beskriva

förändringar av symtom vid behandling används i de flesta studier principen om last observation carried forward. Det innebär att den sista observationen som gjorts innan patienten avbrutit behandlingen används som slutvärde av behandlingens effekt. Detta är förknippat med flera felkällor. Bland annat kan patientens symtom bli starkare samtidigt som han avbryter behandlingen, vilket inte framkommer i analysen. I de metaanalyser som redovisas i Kapitel 3 används beräkningar baserade på last observation carried forward. I studier från senare år används en annan beräkningsform baserad på så kallad mixed model-analys där både det sista värdet och den generella utvecklingen under behandlingen ingår. En sådan teknik används i denna rapport vid redovisning av många primärstudier.

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) mäter totalsymtom samt positiva respektive negativa symtom. Skalan har använts i de flesta studier, och förändringar av totala symtom är i regel det primära effektmåttet. Skillnaderna mellan medelvärdena av de två behandlingsgrupperna (mean differences), används i flera av de redovisade metaanalyserna. De forskare som genomfört dessa analyser menar att skillnader i effekt uttrycks direkt i skalenheter och är därför möjliga att förstå för läsare som har erfarenhet av att använda skalorna. Dessa värden kan direkt överföras till standardiserade effektstorlekar som kan vara svårare att konkret förstå för läsaren.

Effekter som är dikotoma som t ex avbrott eller inte avbrott anges som relativ risk (RR) eller oddskvot (OR). Relativ risk anger hur mycket risken är ökad. Oddskvot ger liknande men inte så konkret information.

Vi har valt att också inkludera mått som är mer intuitivt begripliga. Risk difference (RD) är skillnaden mellan antalet patienter uttryckt i procent som inte förbättras vid behandling. I vår rapport definieras förbättring enligt PANSS som en minskning av symtom med >50 procent. Om preparat A har 50 procent icke förbättrade och preparat B har 30 procent icke förbättrade är  $RD\ 50\ \% - 30\ \% = 20\ \%$  eller 0,20.

Number needed to treat (NNT) anger antalet individer som behöver behandlas för att en person ska förbättras i experimentgruppen jämfört med kontrollgruppen. Dessa två senare värden kan inte beräknas via mean differences eller standardized effect size. Beräkningarna måste ha publicerats i de aktuella artiklarna, och antalet studier där vi kan redovisa dessa data är färre än för de senare värdena. Vi har dock valt att inkludera dessa värden för att göra effekterna mer kliniskt förståeliga.





## 3.1. Livskvalitet

### Bakgrund

Att studera livskvalitet i samband med psykosjukdomar har fått allt större utrymme i senare års forskning. I och med förändrade vårdformer har behovet ökat av att undersöka andra faktorer än patienters medicinska behov, för att utvärdera resultatet av vården. Att mäta livskvalitet skapar möjligheter att på flera olika plan undersöka patienters välbefinnande [1].

God livskvalitet är ett viktigt mål i all vård. Framför allt i sammanhanget kroniska sjukdomar, där ett totalt tillfrisknande är osannolikt. Det finns ingen konsensus vad gäller definitionen av livskvalitet, men att det är ett multidimensionellt koncept med olika aspekter av välbefinnande är man dock överens om. WHO har definierat livskvalitet som individens upplevelser av sitt liv i ett sammanhang av den kultur och det värdesystem hon lever i och i relation till egna mål och förväntningar [2]. Begreppet hälsorelaterad livskvalitet, Health related quality of life (HRQL) används vanligen för att betona att intresset ligger på att studera om livskvaliteten påverkas av sjukdom, skada eller funktionsnedsättning. I såväl kliniska prövningar som befolkningsstudier och hälsoekonomiska undersökningar kan HRQL vara väsentliga resultatmått. Fördelen med att mäta HRQL kan vara att det möjliggör att fånga upp effekterna av en behandling ur ett mer mångfasetterat perspektiv. Kliniska effektmått är inte alltid relaterade till patientens upplevda hälsa och ibland uppstår svårigheter med att bedöma om det faktiskt föreligger en hälsovinst till följd av en medicinsk åtgärd. Nyttan av åtgärden kan exempelvis genom biverkningar leda till hälsoförsämringar i andra avseenden [3].

Målet med att behandla schizofreni med antipsykotiska läkemedel är inte enbart att påverka symtom av sjukdomen utan också att förbättra personens HRQL. Det finns studier som påvisar sådana resultat men det saknas dock långtidsstudier. Det har pågått en debatt om att en stabil patient med en god symtomkontroll skulle ha en bättre HRQL om patienten inte hade en långtidsbehandling med antipsykotika [4]. HRQL är komplext och påverkas av många sociala, psykologiska och

kliniska faktorer. Det inkluderar såväl patientens ålder och kön, som sjukdomsinsikt, svårighetsgrad av de behandlade symtomen och biverkningar av medicineringen [5]. Ett annat problem med att studera HRQL som ett resultat av antipsykosbehandling är att personer med schizofreni ofta byter läkemedel och inte alltid är kontinuerliga i sitt intag av läkemedlet. Det innebär att det är svårt att koppla förändringar av livskvalitet till effekten av ett speciellt läkemedel. Det krävs också en djupare analys av förändringen i HRQL som även bör inkludera flera ytterligare komponenter, t ex behandlingshistoria, tidigare behandling och patientens relation till behandlare [6]. Hälsorelaterad livskvalitet är ett viktigt resultatmått men det behövs ytterligare metodologisk utveckling för att minska systematiska fel i framtida studier.

## Evidensgraderade resultat

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende effekt på livskvalitet vid behandling med olanzapin i jämförelse med första generationens antipsykotika (FGA) hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende effekt på livskvalitet vid behandling med quetiapin och risperidon i jämförelse med FGA hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan amisulprid, aripiprazol, klozapin, sertindol, ziprasidon och zotepin i jämförelse med FGA när det gäller effekt på livskvalitet hos personer med schizofreni (⊕○○○).

**Tabell 3.1.1** Effekt på livskvalitet av behandling med första generationens antipsykotika (FGA) eller andra generationens antipsykotika (SGA).

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt Hedge's g (95% KI)	Vetenskapligt underlag
Skattningsskala (QLS) Olanzapin mot FGA	1 450 (5)	Olanzapin = FGA -0,07 (KI, -0,23; 0,09) p=0,398	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Skattningsskala (QLS) Quetiapin mot FGA	166 (2)	Quetiapin = FGA 0,12 (KI, -0,18; 0,43) p=0,432	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Skattningsskala (QLS) Risperidon mot FGA	330 (4)	Risperidon = FGA -0,02 (KI, -0,23; 0,20) p=0,887	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Skattningsskala (QLS, FSQ) Amisulprid mot FGA	194 (1)	Amisulprid > FGA -0,31 (KI, -0,60; -0,03) p=0,030	⊕○○○ 1 studie
Skattningsskala (QLS) Aripiprazol mot FGA	206 (1)	Aripiprazol = FGA 0,06 (KI, -0,22; 0,33) p=0,683	⊕○○○ 1 studie
Skattningsskala (QLS) Klozapin mot FGA	311 (1)	Klozapin > FGA -0,24 (KI, -0,46; -0,01) p=0,039	⊕○○○ 1 studie
Validerad skattningsskala Sertindol mot FGA	105 (1)	Sertindol > FGA -0,44 (KI, -0,83; -0,05) p=0,027	⊕○○○ 1 studie
Validerad skattningsskala Ziprasidon mot FGA	72 (1)	Ziprasidon = FGA 0,03 (KI, -0,43; 0,49) p=0,905	⊕○○○ 1 studie
Validerad skattningsskala Zotepin mot FGA	122 (1)	Zotepin = FGA -0,27 (KI, -0,63; 0,09) p=0,138	⊕○○○ 1 studie

FSQ = Functional status questionnaire; KI = Konfidensintervall; QLS = Quality of life scale

## Frågeställningar

- Finns det skillnader i hur första generationens antipsykotika (FGA) och andra generationens antipsykotika (SGA) påverkar livskvaliteten hos personer med schizofreni, mätt med skattningsskala?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	Antipsykotiska läkemedel
<b>Kontroll</b>	Antipsykotiska läkemedel, placebo, aldrig behandlade med antipsykotiska läkemedel
<b>Utfall/risk</b>	Förändringar av livskvalitet utifrån validerad skattningsskala.

Studier som inkluderade individer med annan diagnos än schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10 har exkluderats.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Inom området identifierades 230 abstrakt. Av dessa bedömdes 13 artiklar i fulltext, se Figur 3.1.1. En systematisk översikt kunde slutligen inkluderas.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

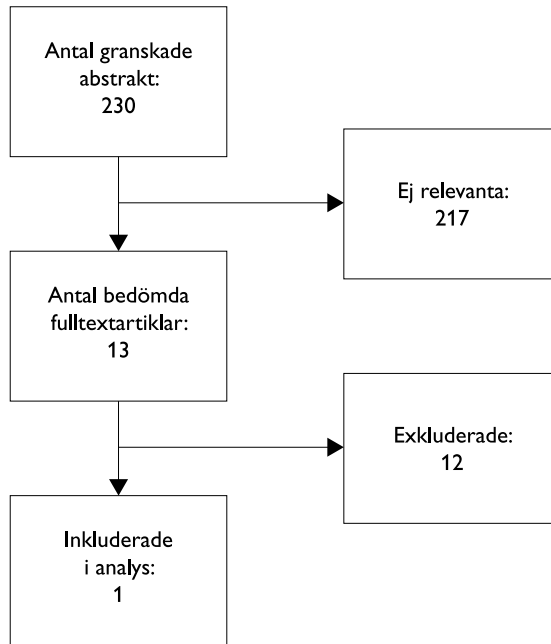
Leucht och medarbetare visade i sin metaanalys av 17 dubbelblinda studier att i gruppen SGA var det endast amisulprid, klozapin och sertindol som visade högre HRQL än i gruppen FGA [7]. Det var dock bara olanzapin, quetiapin och risperidon som hade undersökts i fler än en studie. I dessa studier kunde man inte finna några signifikanta skillnader mellan FGA och dessa preparat. I tre ytterligare studier med olanzapin fann man inga signifikanta skillnader avseende patientattityder till behandling ( $n=171$ ,  $-0,36$ ; 95 % KI,  $0,90$  till  $0,21$ ,  $p=0,21$ ).

## Diskussion

I den här översikten har effekten av antipsykotisk läkemedelsbehandling på HRQL av personer med schizofreni studerats. De ingående systematiska översikterna har inte på ett tydligt sätt kunnat svara på om läkemedelsbehandlingen påverkar HRQL. Det finns ett fåtal studier med små urval som visar på skillnader mellan FGA och SGA och mellan

olika SGA. Äldre systematiska studier visar inga skillnader i HRQL mellan t ex behandling med aripiprazol och perfenazin [8]. Jayaram och medarbetare visade också i sin systematiska översikt att det inte var någon skillnad i livskvalitet när man jämförde behandling med risperidon och olanzapin [9]. Motsatt resultat visades i en äldre internationell multicenterstudie med 1 996 patienter, där de rapporterade att olanzapin i jämförelse med haloperidol signifikant ökade HRQL utifrån skattningsskalan som mäter livskvalitet: Short Form-36 (SF-36) [10].

Väldigt få studier har kontrollgrupper utan antipsykotisk läkemedelsbehandling, vilket skulle kunna ge svar på frågan om läkemedelsbehandling påverkar HRQL [9]. Ritsner och medarbetare beskrev dock resultatet från en studie med 112 personer med schizofreni som aldrig fått någon antipsykotisk läkemedelsbehandling. Dessa matchades med två andra urvalsgrupper. Grupperna bestod av en med kroniskt sjuka personer med schizofreni som hade antipsykotisk läkemedelsbehandling, samt en grupp med friska kontrollpersoner [11]. Resultatet visade att det inte var någon skillnad i livskvalitet mellan grupperna. Författarna i de ingående artiklarna tar också upp problemen med att HRQL definieras på olika sätt, att det är ett komplext begrepp som man mäter med olika instrument. Det finns enligt författarna inte heller något existerande instrument som mäter alla aspekter av begreppet HRQL. Leucht och medarbetare tog upp att man borde mäta HRQL hos personer med schizofreni med instrument speciellt utformade för denna grupp, vilket sällan är fallet [7]. Ett annat problem som också tas upp i artiklarna är att patientens symtom kan påverka hur behandlare skattar patientens livskvalitet. Självrapporterad HRQL kan i sin tur påverkas av stämningsläget, ingen sjukdomsinsikt och olika aktuella livshändelser. Författarna i ingående artiklar är överens om att HRQL är ett viktigt effektmått, men det måste utvecklas när det gäller definition och sjukdomsspecifika mätinstrument.



**Figur 3.1.1** Flödesschema över litteratursökning.



**Table 3.1.2** Quality of life. Systematic reviews.

Author Year Reference Country	Study design	Number of studies (number of patients)	Intervention	Results	Study quality Comments
Leucht et al 2009 [7] Germany	RCT	17 (2 956)	FGA vs SGA 95 studies SGA vs haloperidol  FGA vs olanzapine	SGA (amisulpride, clozapine, sertindole) better than FGA  SGA (olanzapine) not signi- ficantly better than FGA, -0.36 (95% CI, 0.90; 0.21), p=0.21	High  Only olanzapine, quetiapine and risperidone have been investigated in more than 1 single study. There were no statistically significant differences between FGA and these SGA drugs

CI = Confidence interval; FGA = First generation antipsychotics; RCT = Randomised controlled trial; SGA = Second generation antipsychotics



## Referenser

1. Heider U, Fleissner C, Zavrski I, Kaiser M, Hecht M, Jakob C, et al. Bone markers in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42:1544-53.
2. The World Health organization Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med* 1995;42:1403-9.
3. Henriksson M. Att mäta hälsorelaterad livskvalitet – en beskrivning av instrumentet EQ-5D. CMT-rapport 2002:1.
4. Beasley CM, Jr., Sutton VK, Taylor CC, Sethuraman G, Dossenbach M, Naber D. Is quality of life among minimally symptomatic patients with schizophrenia better following withdrawal or continuation of antipsychotic treatment? *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:40-4.
5. Hofer A, Kemmler G, Eder U, Edlinger M, Hummer M, Fleischhacker WW. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin Psychiatry* 2004;65:932-9.
6. Haro G, Calabrese JR, Larsson C, Shirley ER, Martin E, Leal C, et al. The relationship of personality traits to substance abuse in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2007;22: 305-8.
7. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
8. El-Sayeh HGG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004578. DOI: 10.1002/14651858.CD004578.pub3.
9. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup TS. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005237. DOI: 10.1002/14651858.CD005237.pub2.
10. Hudson TJ, Sullivan G, Feng W, Owen RR, Thrush CR. Economic evaluations of novel antipsychotic medications: a literature review. *Schizophr Res* 2003;60:199-218.
11. Ritsner M, Kurs R. Impact of antipsychotic agents and their side effects on the quality of life in schizophrenia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2002;2:347-56.

## **3.2 Effekt på symtom vid behandling med första och andra generationens antipsykotika**

### **Bakgrund**

I många länder i Europa och USA har andra generationens antipsykotika (SGA) blivit de första läkemedel som sätts in vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd. Frågor har då uppstått om SGA är effektivare än första generationens antipsykotika (FGA) samt om effektiviteten skiljer sig mellan olika SGA.

Primärt effektmått är förändringar i Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). I Meltzer och medarbetares studie [1] (som ingår i översikten av Leucht och medarbetare [2]) är det primära effektmåttet suicidalt beteende. Denna studie presenteras därför separat i Avsnitt 3.2.3 under rubriken Suicidalt beteende.

Vi har inkluderat samtliga SGA som presenterats i de systematiska översikterna även om de inte är registrerade i Sverige. Samtliga kan förskrivas som licensläkemedel.

Primärstudier som tillkommit efter den systematiska översiktens senaste sökdatum samt resultaten av randomiserade kontrollerade studier vad gäller paliperidon presenteras efter genomgången av de systematiska översikterna. Paliperidon är den aktiva huvudmetaboliten i risperidon. Läkemedlet godkändes i Sverige år 2008 och en depåberedning godkändes i Sverige år 2011. Paliperidon har inte inkluderats i de valda systematiska översikterna.

### **3.2.1 Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) samt haloperidol (ett första generationens antipsykotika (FGA)) jämfört med placebo**

#### **Sammanfattning**

Personer med schizofreni får bättre effekt med SGA än med placebo, mätt i form av förändringar i Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

## Evidensgraderade resultat

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med SGA i jämförelse med placebo ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

**Tabell 3.2.1.1** Effekt av behandling med SGA jämfört med placebo.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Förändring PANSS totalt SGA mot placebo	5 568 (35)	SGA > placebo Hedge's g 0,51	⊕⊕⊕⊕

PANSS = Positive and negative syndrome scale; SGA = Andra generationens antipsykotika

## Frågeställning

- Finns det skillnad i behandlingseffekt hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med placebo mätt i form av förändringar i PANSS eller motsvarande validerad skala?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, 17 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA eller haloperidol
<b>Kontroll</b>	Placebo
<b>Utfall</b>	Förändringar av symtom mätt med PANSS eller motsvarande validerad skala.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 418 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 62 i fulltext. En systematisk översikt och en randomiserad kontrollerad studie kunde slutligen inkluderas, se Figur 3.2.3.1. I beskrivningen av primärstudierna presenteras både effekt och biverkningar.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### Systematiska översikter (Tabell 3.2.3.4)

Analysen är baserad på en systematisk översikt av Leucht och medarbetare [3]. Den kompletterades med senare primärstudier. Haloperidol som är ett FGA har inkluderats i denna jämförelse då läkemedlet är det FGA som använts i de flesta jämförelser mellan SGA och FGA. En jämförelse mellan SGA och FGA presenteras senare i kapitlet. I den systematiska översikten identifierades 38 randomiserade dubbelblinda studier varav sex inte var publicerade.

Primärt effektmått är förändringar i PANSS eller annan motsvarande skala. Sekundära effektmått som presenteras är positiva symtom i PANSS, negativa symtom i PANSS, depressiva symtom och antalet individer som inte svarar på läkemedlet (<50 % reduktion från initialt PANSS-värde eller motsvarande). Metodiken last observation carried forward används i analyserna, vilket innebär att sista tillgängliga resultat används för dem som avbryter studien. Analyser av livskvalitet och behandlingsavbrott presenteras i Kapitel 3.1 och 3.4.

PANSS totala symtom, positiva symtom, negativa symtom och depression presenteras som förändringsmått baserat på Hedge's g vilket visar skillnaden i storlek på de jämförda förändringarna (Tabell 3.2.1.2). Vanligtvis uppfattas 0,2–0,5 som en liten skillnad, 0,5–0,8 som en måttlig skillnad och >0,8 som en stor skillnad.

**Tabell 3.2.1.2** Effekt på symtom SGA och haloperidol jämfört med placebo.

	Antal studier	Antal deltagare	Hedge's g (95% KI)	p-värde
<b>Amisulprid</b>				
Totala symtom	1	241	-0,54 (-0,81; -0,27)	0,0001
Positiva symtom	3	402	-0,16 (-0,58; 0,26)	0,4569
Negativa symtom	5	603	-0,56 (-0,73; -0,39)	0,0000
Depression	2	261	-0,50 (-0,75; -0,24)	0,0001

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.1.2** fortsättning

	Antal studier	Antal deltagare	Hedge's g (95% KI)	p-värde
<b>Aripiprazol</b>				
Totala symtom	7	1 556	-0,41 (-0,51; -0,31)	0,0000
Positiva symtom	6	1 489	-0,36 (-0,46; -0,25)	0,0000
Negativa symtom	7	1 556	-0,33 (-0,43; -0,22)	0,0000
Depression	0	0		
<b>Klozapin</b>				
Totala symtom	1	22	-1,64 (-2,61; -0,68)	0,0009
Positiva symtom	0	0		
Negativa symtom	1	22	-0,42 (-1,27; 0,42)	0,3259
Depression	1	22	-0,39 (-1,24; 0,45)	0,3613
<b>Olanzapin</b>				
Totala symtom	6	992	-0,59 (-0,83; -0,35)	0,0000
Positiva symtom	5	668	-0,56 (-0,72; -0,41)	0,0000
Negativa symtom	5	733	-0,44 (-0,60; -0,20)	0,0000
Depression	3	479	-0,28 (-0,47; -0,10)	0,0024
<b>Quetiapin</b>				
Totala symtom	5	735	-0,42 (-0,72; -0,13)	0,0051
Positiva symtom	5	735	-0,41 (-0,67; -0,16)	0,0015
Negativa symtom	5	652	-0,35 (-0,73; 0,02)	0,0658
Depression	2	333	-0,08 (-0,31; 0,14)	0,4803
<b>Risperidon</b>				
Totala symtom	7	977	-0,59 (-0,78; -0,39)	0,0000
Positiva symtom	5	828	-0,83 (-1,13; -0,53)	0,0000
Negativa symtom	6	935	-0,42 (-0,59; -0,26)	0,0000
Depression	2	459	-0,06 (-0,44; 0,32)	0,7614
<b>Sertindol</b>				
Totala symtom	3	629	-0,42 (-0,58; -0,25)	0,0000
Positiva symtom	3	629	-0,38 (-0,54; -0,21)	0,0000
Negativa symtom	3	614	-0,28 (-0,44; -0,11)	0,0011
Depression	1	98	-0,30 (-0,69; 0,10)	0,1413

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.1.2** fortsättning

	Antal studier	Antal deltagare	Hedge's g (95% KI)	p-värde
<b>Ziprasidon</b>				
Totala symtom	4	584	-0,48 (-0,65; -0,32)	0,0000
Positiva symtom	4	584	-0,52 (-0,78; -0,26)	0,0001
Negativa symtom	4	584	-0,42 (-0,58; -0,25)	0,0000
Depression	3	404	-0,33 (-0,52; -0,13)	0,0011
<b>Zotepin</b>				
Totala symtom	3	304	-0,55 (-0,89; -0,21)	0,0013
Positiva symtom	1	79	-0,27 (-0,71; 0,17)	0,2338
Negativa symtom	3	304	-0,26 (-0,50; -0,02)	0,0366
Depression	1	79	-0,48 (-0,92; -0,03)	0,0349
<b>Haloperidol (FGA)</b>				
Totala symtom	11	1 540	-0,53 (-0,64; -0,43)	0,0000
Positiva symtom	9	1 367	-0,54 (-0,65; -0,43)	0,0000
Negativa symtom	11	1 527	-0,30 (-0,41; -0,20)	0,0000
Depression	2	299	-0,33 (-0,56; -0,11)	0,0039

KI = Konfidensintervall; p-värde = Uttryck för graden av statistisk signifikans

Antalet individer som inte svarar på läkemedlet presenteras som riskskillnader och antalet individer som behöver behandlas för att en ska förbättras presenteras som NNT (Tabell 3.2.1.3).

**Tabell 3.2.1.3** Andel individer som inte svarar på SGA jämfört med placebo.

	N	n	SGA %	Placebo %	Riskskillnad (95% KI)	p-värde	NNT (KI)
Amisulprid	3	487	50	77	-0,25 (-0,35; -0,15)	0,0000	4 (3; 7)
Aripiprazol	5	1 123	64	79	-0,15 (-0,20; -0,10)	0,0000	7 (5; 10)
Klozapin	0	0					
Olanzapin	4	582	53	73	-0,14 (-0,22; -0,06)	0,005	7 (5; 16)

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.1.3** fortsättning

	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>SGA</b> %	<b>Placebo</b> %	<b>Riskskillnad</b> <b>(95% KI)</b>	<b>P-värde</b>	<b>NNT</b> <b>(KI)</b>
Quetiapin	5	750	57	66	-0,09 (-0,19; 0,01)	0,0748	
Risperidon	7	997	44	70	-0,28 (-0,39; -0,18)	0,000	4 (3; 6)
Sertindol	3	661	83	89	-0,08 (-0,17; 0,02)	0,1077	
Ziprasidon	3	291	66	80	-0,15 (-0,25; -0,05)	0,0042	7 (4; 22)
Zotepin	2	227	56	76	-0,21 (-0,45; 0,04)	0,1036	
Haloperidol (FGA)	10	1 440	71	81	-0,12 (-0,17; 0,07)	0,000	9 (6; 15)

KI = Konfidensintervall; N = Antal studier; n = Antal deltagare; NNT = Number needed to treat; Placebo % = Andel som inte svarar i placebogruppen; p-värde = Uttryck för graden av statistisk signifikans; SGA = Andra generationens antipsykotika; SGA % = Andel som inte svarar i SGA-gruppen

Dessa variabler är statistiskt mindre kraftfulla men är lättare att förstå för användaren. Dessutom anges p-värden som är lätta att förstå, men som är beroende av antalet individer i undersökningen (i motsats till Hedge's g).

I Tabell 3.2.1.2 redovisas resultaten av symtomskattningarna. Vad gäller PANSS totala symtom är alla SGA signifikant bättre än placebo. Skillnaderna är av måttlig storlek med en genomsnittlig effektstorlek (Hedge's g) på 0,51. Klozapinstudien har högre effektstorlek, men endast en studie med 22 patienter ingår.

Alla SGA utom amisulprid och zotepin har signifikant bättre effekt än placebo vad gäller positiva symtom (inga data från klozapin). Variationen var större än för totala symtom med effektstorlekar från 0,36 (aripiprazol) till 0,83 (risperidon). Vad gäller negativa symtom hade alla läkemedel utom klozapin (1 studie) och quetiapin bättre effekt än placebo. Den genomsnittliga effektstorleken var något högre för positiva symtom (0,48) än för negativa symtom (0,39).

Färre studier (n=15) har analyserat effekten på depression. Amisulprid, olanzapin, ziprasidon och zotepin hade signifikant bättre effekt än placebo. Den genomsnittliga effektstorleken var 0,26. Haloperidol hade signifikanta effekter jämfört med placebo för alla fyra måtten. Effektstorlekarna skilde sig inte från motsvarande medelvärden för SGA.

Tabell 3.2.1.3 redovisar resultaten för antalet patienter som inte svarade på behandling i relation till placebo. Resultaten är baserade på PANSS totalmätt (mindre än 50 % förbättring). Alla preparat utom quetiapin, sertindol och zotepin hade signifikant färre patienter som inte svarade på behandlingen jämfört med placebo. SGA visade totalt 41 procent förbättrade patienter jämfört med 24 procent för placebo. För att få en patient att svara på behandlingen (så kallat NNT) med SGA måste man behandla sex patienter.

Skillnaden (SGA och placebo) mellan hur många patienter som svarar på behandlingen varierar mellan 6 procent och 27 procent (amisulprid 27 %, risperidon 26 %, olanzapin 20 %, zotepin 20 %, aripiprazol 15 %, ziprasidon 14 %, haloperidol 10 %, quetiapin 9 %, sertindol 6 %).

För att analysera publikationsbias utförde Leucht och medarbetare en funnel plot [3]. Denna visade en signifikant asymmetri som kan tyda på att fler studier med negativa än positiva resultat är opublicerade.

#### *Primärstudier (Tabell 3.2.3.5)*

Kahn och medarbetare studerade olika beredningsformer för quetiapin jämfört med placebo i en sex veckor lång dubbelblind randomiserad studie [4]. Totalt ingick 588 patienter och 446 (76 %) fullföljde studien. Den genomsnittliga åldern var 34 år. Trettionio centra i Bulgarien, Grekland, Indien, Indonesien, Filippinerna, Ryssland, Rumänien och Sydafrika deltog. AstraZeneca stödde studien. Quetiapin XR (extended release en gång dagligen) i doserna 400, 600 och 800 mg/dag, quetiapin IR (sedvanlig beredning, två gånger dagligen) 400 mg/dag och placebo jämfördes. De randomiserades till fem lika stora grupper. Antalet avbrott var 28,0 procent, 26,5 procent, 18,6 procent, 25,6 procent respektive 22,0 procent. Förändringarna mätt med PANSS totalt jämfört med placebo var för XR 400 mg -6,0 (p=0,039), XR 600 mg -11,9 (p <0,001),



xR 800 mg  $-12,9$  ( $p < 0,001$ ) och 1R  $-8,1$  ( $p = 0,005$ ). Samtliga medicin-grupper förbättrades signifikant jämfört med placebo vad gäller PANSS positiva symtom och xR 600 mg och xR 800 mg också för PANSS negativa symtom. Det fanns ingen ökning av extrapyramidala symtom i medicingrupperna jämfört med placebo. Den vanligaste biverkningen i medicingrupperna var sömnhet och yrsel.

Resultaten stämmer väl överens med den systematiska översiktens resultat. En skillnad på 10 poäng mellan grupper för PANSS motsvarar en effektstorlek (Hedge's g) på 0,50. I tidigare placebostudier har effektstorleken varit 0,42.

#### *Paliperidon (Tabell 3.2.3.4)*

I en Cochrane-översikt genomförde Nussbaum och medarbetare en analys vad gällde behandling med oralt paliperidon vid schizofreni [5]. Åtta studier med 2 567 patienter jämförde paliperidon och placebo. Patienter som behandlades med paliperidon uppvisade oftare en global förbättring jämfört med placebo ( $n=1\ 420$ , 4 RCT, RR 0,69, 95 % KI, 0,63 till 0,75, NNT 5, 95 % KI, 4 till 6). Global förbättring definierades som en minskning av PANSS med minst 30 procent. Förändring av PANSS var också signifikant bättre i paliperidongruppen än i placebogrupperna ( $n=1\ 395$ , 7 RCT, WMD (weighted mean difference)  $-7,80$ , 95 % KI,  $-8,38$  till  $-7,22$ ).

## **Diskussion**

Leucht och medarbetare diskuterade utförligt sina resultat av meta-analysen [3]. De var överraskade av den relativt låga effekten av SGA jämfört med placebo; en effektstorlek på 0,51, en förbättring på 41 procent vid SGA mot 24 procent vid placebo och ett NNT på 6. I en ytterligare analys fann de att skillnaderna mellan behandling och placebo var betydligt lägre vid senare studier jämfört med tidigare. De ställde frågan om tidigare effekter av antipsykotika har överskattats. I en ofta citerad studie av Cole med 344 patienter var antalet patienter som svarade på behandling 61 procent jämfört med 22 procent i placebogrupperna vilket innebär ett NNT på 2 [6]. Hälften av dessa patienter var nydebuterade i schizofreni, medan det i senare studier som ingår i den systematiska översikten är huvudsakligen patienter i en kronisk fas av sjukdomen som ingår.

I Coles studie var medelåldern 28,2 år medan den i den systematiska översikten var 37,5 år [6]. Det är känt att patienter som inte har kommit in i den kroniska fasen har bättre effekt av antipsykotika än mer kroniska patienter. Vidare inkluderades bara 10–15 procent av alla tillgängliga schizofrena patienter i randomiserade kontrollerade studier [7,8]. I Kapitel 3.5 diskuteras resultaten av så kallade effectiveness-studier där försök görs att inkludera en hel population av schizofrena patienter i en randomiserad design.

### **3.2.2 Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med första generationens antipsykotika (FGA)**

#### **Sammanfattning**

Personer med schizofreni får bättre effekt med klozapin, amisulprid, olanzapin och risperidon än FGA mätt som förändringar i Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Zotepin, aripiprazol, quetiapin, ziprasidon och sertindol ger inte bättre effekt än FGA.

#### **Evidensgraderade resultat**

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med FGA ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med amisulprid i jämförelse med FGA ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med FGA ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med FGA ger bättre effekt i form av

minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med FGA ger bättre effekt i form av mer än 50 procents förbättring avseende totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med amisulprid i jämförelse med FGA ger bättre effekt i form av mer än 50 procents förbättring avseende totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med FGA ger bättre effekt i form av mer än 50 procents förbättring avseende totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni får bättre effekt med risperidon än FGA i form av mer än 50 procents förbättring avseende totala symtom mätt som förändringar i PANSS (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte finns kliniskt betydelsefulla skillnader vid behandling med zotepin i jämförelse med FGA i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte finns kliniskt betydelsefulla skillnader vid behandling med aripiprazol i jämförelse med FGA i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte finns kliniskt betydelsefulla skillnader vid behandling med quetiapin i jämförelse med FGA i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte finns kliniskt betydelsefulla skillnader vid behandling med ziprasidon i jämförelse med FGA i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte finns kliniskt betydelsefulla skillnader vid behandling av sertindol i jämförelse med FGA i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

**Tabell 3.2.2.1** Behandlingseffekt med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med första generationens antipsykotika (FGA).

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Förändring PANSS totalt Klozapin mot FGA	1 997 (23)	Klozapin > FGA Hedge's g 0,52	⊕⊕⊕⊕
Förändring PANSS totalt Amisulprid mot FGA	1 017 (13)	Amisulprid > FGA Hedge's g 0,31	⊕⊕⊕⊕
Förändring PANSS totalt Olanzapin mot FGA	4 966 (28)	Olanzapin > FGA Hedge's g 0,28	⊕⊕⊕⊕
Förändring PANSS totalt Risperidon mot FGA	4 173 (34)	Risperidon > FGA Hedge's g 0,13	⊕⊕⊕⊕
>50% förbättring PANSS totalt Klozapin mot FGA	1 914 (19)	Klozapin > FGA RD 0,14 (KI 0,08; 0,21) NNT 7	⊕⊕⊕⊕
>50% förbättring PANSS totalt Amisulprid mot FGA	924 (10)	Amisulprid > FGA RD 0,17 (KI 0,10; 0,23) NNT 6	⊕⊕⊕⊕
>50% förbättring PANSS totalt Olanzapin mot FGA	3 887 (15)	Olanzapin > FGA RD 0,09 (KI 0,04; 0,14) NNT 11	⊕⊕⊕⊕

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.2.1** fortsättning

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
>50% förbättring PANSS totalt Risperidon mot FGA	3 328 (27)	Risperidon > FGA RD 0,07 (KI 0,03; 0,11) NNT 15	⊕⊕⊕⊕
Förändring PANSS totalt Zotepin mot FGA	1 125 (15)	Zotepin = FGA Hedge's g 0,10	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Förändring PANSS totalt Aripiprazol mot FGA	2 049 (5)	Aripiprazol = FGA Hedge's g 0,05	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Förändring PANSS totalt Quetiapin mot FGA	2 412 (11)	Quetiapin = FGA Hedge's g -0,04	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Förändring PANSS totalt Ziprasidon mot FGA	980 (5)	Ziprasidon = FGA Hedge's g -0,04	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Förändring PANSS totalt Sertindol mot FGA	1 344 (4)	Sertindol = FGA Hedge's g -0,02	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet

KI = Konfidensintervall; NNT = Number needed to treat; PANSS = Positive and negative syndrome scale; RD = Risk difference

## Frågeställning

- Finns det skillnad i behandlingseffekt hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med FGA mätt i form av förändringar i PANSS eller en motsvarande validerad skala?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, 17 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA
<b>Kontroll</b>	FGA
<b>Utfall</b>	Förändringar av symtom mätt med PANSS eller en motsvarande validerad skala.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 418 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 62 i fulltext. En systematisk översikt och två randomiserade kontrollerade studier kunde slutligen inkluderas, se Figur 3.2.3.1. I beskrivning av primärstudierna presenteras både effekt och biverkningar.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### *Systematiska översikter (Tabell 3.2.3.4)*

Analysen är baserad på en systematisk översikt av Leucht och medarbetare, kompletterad med senare primärstudier [9]. I den systematiska översikten identifierades 150 randomiserade dubbelblinda studier varav fem inte var publicerade. Förändring av PANSS totalt användes som primärt effektmått. Analyser av livskvalitet och behandlingsavbrott presenteras i Avsnitt 3.1 och 3.4.

SGA jämfördes med haloperidol i 95 studier, klorpromazin i 28 studier, perfenazin i fem studier, flufenazin i fyra studier, flupentixol och perazin i vardera tre studier, tioridazin och levomepromazin i vardera två studier samt ytterligare åtta läkemedel enstaka studier. Trettiofem studier hade genomförts i Asien, 121 (81 %) varade i 12 veckor eller mindre, 17 (11 %) upp till sex månader och 12 (8 %) längre än sex månader. Medelåldern var 36,2 år och den schizofrena sjukdomen hade pågått i genomsnitt 11,8 år.

De 150 randomiserade och dubbelblinda studierna jämfördes med 65 randomiserade enkelblinda eller randomiserade öppna studier. Effekterna med SGA jämfört med FGA var betydligt större i de öppna och enkelblinda studierna än i de dubbelblinda. Skillnaderna blev signifikanta för negativa symtom ( $p=0,0005$ ), användande av antiparkinson-medicin ( $p=0,0192$ ) och sedation ( $p=0,0441$ ). På grund av dessa skillnader inkluderade Leucht och medarbetare enbart studier med dubbelblind design i den fortsatta analysen [9].

Tabell 3.2.2.2 redovisar resultaten av symtomskattningarna. Endast fyra SGA var effektivare än FGA, klozapin (Hedge's  $g$  0,52), amisulprid (Hedge's  $g$  0,31), olanzapin (Hedge's  $g$  0,28) och risperidon (Hedge's  $g$  0,13) vad gäller förändring av PANSS totalt.

**Tabell 3.2.2.2** Symtomskattningar andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med första generationens antipsykotika (FGA).

	Antal studier	Antal deltagare	Hedge's g (95% KI)	p-värde
<b>Amisulprid</b>				
Totala symtom	13	1 017	-0,31 (-0,44; -0,19)	<0,0001
Positiva symtom	4	703	-0,22 (-0,37; -0,06)	0,005
Negativa symtom	10	929	-0,27 (-0,40; -0,14)	0,0001
Depression	9	900	-0,37 (-0,51; -0,24)	<0,0001
<b>Aripiprazol</b>				
Totala symtom	5	2 049	-0,05 (-0,14; 0,05)	0,326
Positiva symtom	4	1 983	0,03 (-0,06; 0,12)	0,508
Negativa symtom	5	2 049	-0,09 (-0,19; 0,01)	0,079
Depression	1	1 278	-0,12 (-0,24; -0,01)	0,040
<b>Klozapin</b>				
Totala symtom	23	1 997	-0,52 (-0,75; -0,29)	<0,0001
Positiva symtom	10	1 080	-0,36 (-0,56; -0,16)	<0,0001
Negativa symtom	17	1 603	-0,27 (-0,42; -0,13)	<0,0001
Depression	6	426	-0,51 (-0,87; -0,14)	0,006
<b>Olanzapin</b>				
Totala symtom	28	4 966	-0,28 (-0,38; -0,18)	<0,0001
Positiva symtom	24	4 189	-0,15 (-0,21; -0,09)	<0,0001
Negativa symtom	24	4 187	-0,32 (-0,47; -0,16)	<0,0001
Depression	12	2 893	-0,27 (-0,35; -0,19)	<0,0001
<b>Quetiapin</b>				
Totala symtom	11	2 412	0,04 (-0,04; 0,12)	0,308
Positiva symtom	9	1 742	0,14 (0,03; 0,26)	0,013
Negativa symtom	10	1 926	0,00 (-0,09; 0,09)	0,928
Depression	4	442	-0,23 (-0,41; -0,04)	0,016
<b>Risperidon</b>				
Totala symtom	34	4 173	-0,13 (-0,22; -0,05)	0,002
Positiva symtom	28	3 286	-0,13 (-0,20; -0,05)	0,001
Negativa symtom	30	3 455	-0,13 (-0,21; -0,06)	<0,0001
Depression	11	1 611	-0,10 (-0,23; 0,03)	0,145

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.2.2** fortsättning

	<b>Antal studier</b>	<b>Antal deltagare</b>	<b>Hedge's g (95% KI)</b>	<b>p-värde</b>
<b>Sertindol</b>				
Totala symtom	4	1 344	0,02 (-0,13; 0,16)	0,836
Positiva symtom	3	1 145	0,17 (-0,03; 0,36)	0,089
Negativa symtom	4	1 198	-0,11 (-0,22; 0,01)	0,068
Depression	2	574	-0,04 (-0,22; 0,14)	0,680
<b>Ziprasidon</b>				
Totala symtom	5	980	0,04 (-0,08; 0,17)	0,483
Positiva symtom	4	728	0,03 (-0,20; 0,26)	0,813
Negativa symtom	3	691	-0,09 (-0,29; 0,11)	0,384
Depression	3	691	0,01 (-0,14; 0,16)	0,910
<b>Zotepin</b>				
Totala symtom	15	1 125	-0,10 (-0,27; 0,06)	0,212
Positiva symtom	2	192	0,12 (-0,16; 0,40)	0,409
Negativa symtom	5	450	-0,23 (-0,46; 0)	0,050
Depression	2	134	-0,14 (-0,48; 0,20)	0,413

KI = Konfidensintervall; p-värde = Uttryck för graden av statistisk signifikans

Klozapin, amisulprid, olanzapin och risperidon var också effektivare än FGA vad gäller förändring av positiva respektive negativa symtom. Övriga fem läkemedel hade ingen ökad effekt på positiva respektive negativa symtom jämfört med FGA. Fem SGA hade bättre effekt på depression än det använda FGA: klozapin (Hedge's g 0,51), amisulprid (Hedge's g 0,37), olanzapin (Hedge's g 0,27), quetiapin (Hedge's g 0,23) och aripiprazol (Hedge's g 0,12). Risperidon hade ingen ökad effekt (Hedge's g 0,10).

I Tabell 3.2.2.3 redovisas resultaten för antalet patienter som inte svarade på behandling. Observera att dessa resultat är baserade på PANSS totalmätt (mindre än 50 % förbättring). Endast fyra SGA hade bättre effekt än det använda FGA: amisulprid (SGA 62 %, FGA 45 %, NNT 6), klozapin (SGA 51 %, FGA 38 %, NNT 7), olanzapin (SGA 53 %, FGA 41 %, NNT 11) och risperidon (SGA 57 %, FGA 52 %, NNT 15).



**Tabell 3.2.2.3** Andel individer som inte svarar på andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med första generationens antipsykotika (FGA).

	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>SGA</b> %	<b>FGA</b> %	<b>Riskskillnad</b> <b>(95% KI)</b>	<b>p-värde</b>	<b>NNT</b> <b>(KI)</b>
Amisulprid	10	924	38	55	-0,17 (-0,23; -0,10)	0,0000	6 (4; 10)
Aripiprazol	5	2 094	42	49	-0,03 (-0,07; 0,01)	0,1596	
Klozapin	19	1 914	49	62	-0,14 (-0,21; -0,08)	0,0000	7 (5; 13)
Olanzapin	15	3 887	47	59	-0,09 (-0,14; -0,04)	0,004	11 (7; 24)
Quetiapin	9	2 006	51	56	-0,05 (-0,10; 0,00)	0,0724	
Risperidon	27	3 328	43	48	-0,07 (-0,11; -0,03)	0,0008	15 (9; 36)
Sertindol	3	1 190	76	79	-0,01 (-0,06; 0,05)	0,8752	
Ziprasidon	3	644	72	77	-0,05 (-0,12; 0,02)	0,1537	
Zotepin	11	991	66	72	-0,11 (0,28; 0,06)	0,2079	

FGA % = Andel som inte svarar i FGA-gruppen; KI = Konfidensintervall; N = Antal studier; n = Antal deltagare; NNT = Number needed to treat; p-värde = Uttryck för graden av statistisk signifikans; SGA % = Andel som inte svarar i SGA-gruppen

För att analysera publikationsbias utfördes en funnel plot. Denna var utan anmärkning vilket talar emot att publikationsbias skulle finnas.

Vidare jämförde Leucht och medarbetare studier som var sponsrade av läkemedelsindustrin med dem som inte var det [9]. Ett tillräckligt antal icke-sponsrade studier fanns endast för klozapin, olanzapin, quetiapin och risperidon. Det enda signifikanta sambandet som fanns var effekten av klozapin för positiva symtom på PANSS som var mindre för icke-sponsrade studier. Sambanden mellan olika FGA-jämförelseläkemedel respektive doser av haloperidol (över och under 12 mg/dag) och skillnader i effekt visade inte något konstant mönster.

### **Primärstudier (Tabell 3.2.3.5)**

Ruhrmann och medarbetare jämförde i en non-inferiority-analys effekten av flupentixol och risperidon på negativa symtom hos personer med schizofreni (medelålder 40 år) i stabil fas med minst två års var-

aktighet och höga poäng på negativa symtom i PANSS [10]. Tjugosju centra i Tyskland och tre centra i Österrike ingick. Sponsor var Bayer Vital GmbH. En grupp på 144 patienter randomiserades till 25 veckors behandling med flupentixol (4–12 mg/dag) eller risperidon (2–6 mg/dag). Endast de som fullföljde behandlingen under åtta veckor inkluderades i analysen (flupentixol 51/76 eller risperidon 56/77), 41 av 76 respektive 43 av 77 fullföljde studien. Det förelåg inga skillnader mellan läkemedlen på PANSS negativa symtom. Biverkningar rapporterades av 75 procent i flupentixolgruppen och av 60 procent i risperidongruppen ( $p=0,038$ ), och antikolinerga preparat användes i 49 respektive 25 procent av grupperna ( $p < 0,01$ ). Studien visade, i enlighet med tidigare studier, att det använda FGA gav mer extrapyramidala biverkningar än SGA. Designen på studien avvek från övriga studier genom att enbart inkludera de som var kvar i behandlingen efter åtta veckor. I denna population fanns inga skillnader i effekt av läkemedlen.

Möller och medarbetare studerade effekten av risperidon (3,8/1,5 mg/dag) jämfört med haloperidol (3,7/1,5 mg/dag) på 289 förstagsinsjuknade personer med schizofreni (medelålder 30 år) [11]. Studien var randomiserad och dubbelblind och pågick under åtta veckor vid 13 centra i Tyskland. Den var inte finansierad av läkemedelsindustrin. Primärt effektmått var PANSS negativa symtom. Primära och sekundära effektmått skilde inte mellan grupperna. Extrapyramidala symtom var vanligare i haloperidolgruppen (51,5 % mot 36,5 %  $p=0,005$ ). Haloperidol hade också en högre avbrytandefrekvens än risperidon (51,5 % mot 38,5 %,  $p=0,009$ ). Studien visar i enlighet med tidigare studier att risperidon ger mindre extrapyramidala symtom än haloperidol. Reduktionen i PANSS är däremot inte signifikant skild mellan grupperna i motsats till tidigare jämförelser mellan risperidon och haloperidol. Frekvensen avbrytande var dock signifikant högre i haloperidolgruppen liksom frekvensen av extrapyramidala biverkningar.

## Diskussion

Leucht och medarbetare sammanfattade huvudfynden på följande sätt [9]. Fyra SGA: amisulprid, klopazin, olanzapin och risperidon var effektivare än FGA. Övriga fem var inte effektivare än FGA, inte heller för negativa symtom. Den aktuella översikten inkluderade enbart dubbel-

blinda studier pga skillnader mot andra randomiserade kontrollerade studier. Här skiljer sig översikten från många andra systematiska översikter och metaanalyser som också inkluderar icke dubbelblinda studier (alla Cochrane-översikter och många andra). Att inkludera också icke dubbelblindade studier kan medföra en falskt ökad effektstorlek.

### **3.2.3 Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA)**

#### **Sammanfattning**

Personer med schizofreni får bättre effekt med olanzapin än med risperidon, quetiapin eller ziprasidon i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Risperidon ger bättre effekt än quetiapin och ziprasidon.

#### **Evidensgraderade resultat**

##### ***Effekt minskade totala symtom mätt med PANSS***

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med aripiprazol ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med quetiapin ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med risperidon ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med ziprasidon ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med quetiapin ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med ziprasidon ger bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan klozapin och zotepin i form av minskade totala symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕○○○).

### ***Effekt suicidalt beteende***

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och med ökad suicidrisk som behandlas med klozapin har färre suicidförsök än de som behandlas med olanzapin (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och ökad suicidrisk som behandlas med klozapin kräver färre akuta interventioner för suicidrisk än de som behandlas med olanzapin (⊕⊕⊕○).

### **Frågeställning**

- Finns det skillnad i behandlingseffekt hos personer med schizofreni som behandlas med olika SGA mätt i form av förändringar i PANSS eller motsvarande validerad skala?

**Tabell 3.2.3.1** Behandlingseffekt för olika andra generationens antipsykotika (SGA).

Effektmått	Antal patienter (antalet studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Förändring PANSS totalt Klozapin mot zotepin	59 (1)	Klozapin > zotepin WMD 6,0 (KI 2,2; 9,8)	⊕○○○ 1 studie
Förändring PANSS totalt Olanzapin mot quetiapin	1 449 (10)	Olanzapin > quetiapin WMD 3,7 (KI 1,9; 5,4)	⊕⊕⊕⊕
Förändring PANSS totalt Olanzapin mot risperidon	2 404 (15)	Olanzapin > risperidon WMD 1,9 (KI 0,6; 3,3)	⊕⊕⊕○ -1 precision
Förändring PANSS totalt Olanzapin mot ziprasidon	1 294 (4)	Olanzapin > ziprasidon WMD 8,3 (KI 5,6; 11,0)	⊕⊕⊕⊕
Förändring PANSS totalt Risperidon mot quetiapin	1 953 (9)	Risperidon > quetiapin WMD 3,2 (KI 1,1; 5,4)	⊕⊕⊕⊕
Förändring PANSS totalt Risperidon mot ziprasidon	1 016 (3)	Risperidon > ziprasidon WMD 4,4 (KI 1,7; 7,6)	⊕⊕⊕⊕
Minskade suicidförsök Klozapin mot olanzapin	980 (1)	Klozapin > olanzapin Klozapin 6,9% Olanzapin 11,2% p=0,03	⊕⊕○○ -1 precision
Minskade akuta interventioner Klozapin mot olanzapin	980 (1)	Klozapin > olanzapin Klozapin 24,1% Olanzapin 31,6%	⊕⊕○○ -1 precision

KI = Konfidensintervall; WMD = Weighted mean difference

### Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, 17 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA
<b>Kontroll</b>	SGA
<b>Utfall</b>	Förändringar av symtom mätt med PANSS eller motsvarande validerad skala. Suicidalt beteende som primärt utfallsmått.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 418 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 62 i fulltext. En systematisk översikt och tre randomiserade kontrollerade studier kunde slutligen inkluderas, se Figur 3.2.3.1.

I beskrivningen av primärstudierna presenteras både effekt och biverkningar.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### *Systematiska översikter (Tabell 3.2.3.4)*

Analysen är baserad på en systematisk översikt av Leucht och medarbetare som jämfört SGA med andra SGA [2]. Den är kompletterad med redovisning av senare primärstudier. I den systematiska översikten identifierades 78 randomiserade dubbel- eller enkelblinda studier varav tre inte var publicerade. Förändring av PANSS totalt användes som primärt effektmått. Biverkningar presenteras i Kapitel 3.3. Analyser av livskvalitet och behandlingsavbrott presenteras i Kapitel 3.1 respektive 3.4. Fyrtio studier sponsrades av läkemedelsindustrin och 22 hade oberoende finansiering (i sju fall var finansieringen oklar). De flesta patienter befann sig i en kronisk fas av sjukdomen med en genomsnittlig ålder på 35 år. Fem studier inkluderade bara förstagsångsinsjuknade.

Tabell 3.2.3.2 redovisar resultaten av symtomskattningarna. Varje läkemedel ingår två gånger i tabellen, en gång vardera under respektive läkemedel. Resultaten anges som weighted mean difference (WMD) som uttrycker skillnaden i förändringar mellan de två läkemedlen. Det är möjligt att överföra resultaten till Hedge's g om antalet individer också är känt. Orsaken varför WMD har använts är att det skulle vara lättare att förstå resultaten än motsvarande för Hedge's g som använts i de två första avsnitten. En skillnad på 5 innebär 5 poängs skillnad på PANSS.

Förändringar i PANSS totalpoäng var det primära effektmåttet. Sju jämförelser redovisade signifikanta skillnader. Klozapin var bättre än zotepin (WMD 6,0), olanzapin var bättre än aripiprazol (WMD 5,0), risperidon (WMD 1,9), quetiapin (WMD 3,7) och ziprasidon (WMD 8,3). Risperidon var bättre än quetiapin (WMD 3,2) och risperidon bättre än ziprasidon (WMD 4,4).

Signifikanta förändringar i PANSS positiva symtom fanns för de studier som hade signifikant skillnad för PANSS totalpoäng förutom att olanzapin inte var bättre än risperidon. Signifikanta förändringar för PANSS negativa symtom fanns bara för en jämförelse; quetapin var bättre än klorzapin. Denna skillnad var baserad på två små kinesiska studier av förstagsångsinsjuknade schizofrena patienter.

Man studerade betydelsen av stöd från läkemedelsindustrin, samt betydelsen av enkel- eller dubbelblinda studier, lågkvalitetsstudier, effektivitetsstudier, studier av förstagsångsinsjuknade och kinesiska studier. Ingen av dessa faktorer påverkade de initiala resultaten. En funnel plot-analys genomfördes vilken inte visade tecken på publikationsbias.

### *Suicidalt beteende*

Den enda randomiserade studien som haft suicidalt beteende som primär resultatvariabel har genomförts av Meltzer och medarbetare [1]. Det var en öppen randomiserad studie med blindade förloppsbedömningar under två år där klorzapin jämfördes med olanzapin hos 980 patienter från 11 länder. Personer med schizofreni eller schizoaffectiva tillstånd, som bedömdes ha hög suicidrisk (tidigare självmordsförsök eller aktuella självmordstankar), inkluderades. Frekvensen behandlingsavbrott var 40 procent. Resultat från studien har också rapporterats av Potkin och medarbetare [12] och Altamura och medarbetare [13].

Suicidalt beteende var mindre vanligt hos de som behandlades med klorzapin än hos de med olanzapin (hazard ratio (HR) 0,76; 95 % KI, 0,58 till 0,97;  $p=0,03$ ). Färre klorzapinbehandlade gjorde suicidförsök (34 mot 55,  $p=0,03$ ), färre lades in på sjukhus (82 mot 107,  $p=0,05$ ), färre behövde akut omhändertagande pga suicidalt beteende (118 mot 155,  $p=0,01$ ), färre behövde samtidig behandling med antidepressiva läkemedel (221 mot 258,  $p=0,01$ ) eller ångestdämpande medicinering (301 mot 331,  $p=0,03$ ). Fem patienter behandlade med klorzapin och tre med olanzapin begick självmord under behandlingsperioden. Författarna konkluderade att klorzapin gav en signifikant minskning av suicidalt beteende för denna typ av patienter.

Potkin och medarbetare analyserade faktorer som kunde förutsäga självmordsförsök under studieperioden [12]. De fann först att profilen var densamma i grupperna som behandlades med klorzapin och olanzapin. I en multivariatanalys blev följande faktorer signifikanta: sjukhusvård de senaste 36 månaderna ( $p=0,0001$ ), antalet suicidförsök under livet ( $p=0,0001$ ), Calgary depression scale ( $p=0,002$ ), symtom på extrapyramidala biverkningar ( $p=0,015$ ) och pågående drogmissbruk ( $p=0,042$ ).

Altamura och medarbetare analyserade geografiska skillnader mellan faktorer som predicerade suicidalt beteende [13]. Resultaten från olika platser i Nordamerika, Europa, Östeuropa, Sydafrika och Sydamerika jämfördes. Droghmissbruk och cigarettökning hade ett positivt samband med självmordsförsök i alla regionerna.

### ***Primärstudier (Tabell 3.2.3.5)***

Sacchetti och medarbetare studerade effekten av ziprasidon jämfört med klorzapin i en 18 veckor lång randomiserad, dubbelblind studie [14]. Man gav flexibla doser (ziprasidon 80–160 mg/dag, klorzapin 250–600 mg/dag) till behandlingsresistenta personer med schizofreni. Studien stöddes av Pfizer. Etthundrafyrtiosju (73/74) patienter med en genomsnittlig ålder av 40 år inkluderades och 38,4 procent (38,4/38,4) avbröt behandlingen. Totala PANSS-förändringar var lika stora  $-25,0$  (95 % KI  $-30,2$  till  $-19,8$ ) och  $-24,5$  (95 % KI  $-29,7$  till  $-19,2$ ) i de två grupperna. Antalet individer som svarade på behandling (PANSS-förändring  $>40$  %) var 16 procent i båda grupperna, vilket var mindre än för de siffror som redovisas i Tabell 3.2.3.2. Vikten minskade i genomsnitt med 2,6 kg hos dem som behandlades med ziprasidon medan den ökade med 0,8 kg hos dem som fick klorzapin ( $p < 0,001$ ).

Resultaten stämmer överens med den enda jämförelse mellan preparaten som tidigare gjorts. Hur stora doser av klorzapin som i genomsnitt använts anges inte men möjligheter att öka till 600 mg förelåg, vilket är mer än i de flesta andra studier (se nedan).

Kane och medarbetare jämförde effekten av olanzapin ( $n=281$ ) och aripiprazol ( $n=285$ ) i en 28 veckors dubbelblind studie vid 60 centra i Nordamerika, Sydamerika och Australien [15]. Studien stöddes av



Eli Lilly. Genomsnittlig ålder var 38 år. Primärt effektmått var tid till avbrott (alla orsaker). Behandlingsgrupperna skilde sig inte åt vad gällde tid till avbrott ( $p=0,067$ ) eller till frekvens av avbrott (olanzapin 42,7 %; aripiprazol 50,2 %  $p=0,053$ ). De som behandlades med olanzapin hade signifikant längre tid till avbrott pga bristande effekt ( $p < 0,001$ ) och en signifikant lägre frekvens av avbrott pga bristande effekt (olanzapin 8,9 %; aripiprazol 16,8 %  $p=0,006$ ). De som behandlades med olanzapin hade en signifikant minskning last observation carried forward av PANSS totalpoäng jämfört med dem som fick aripiprazol ( $-30,2$  mot  $-25,9$   $p=0,014$ ). I olanzapingruppen svarade 47,7 procent på behandling och i aripiprazolgruppen svarade 40,7 procent på behandling (50 % förbättring på PANSS totalpoäng). Denna skillnad är inte signifikant. Viktuppgången var större för de som fick olanzapin än för de andra ( $+3,4$  kg mot  $+0,3$  kg,  $p < 0,001$ ).

I den aktuella systematiska översikten av Leucht och medarbetare rapporterades två studier med fördel för olanzapin [2]. Skillnader i förändringen av PANSS totalpoäng var 5,0 mot 4,3 i den aktuella studien. Olanzapin är effektivare än aripiprazol vad gäller förbättring av symtom.

Fleischhacker och medarbetare studerade aripiprazol och olanzapin vid schizofreni med akut återfall i en dubbelblind randomiserad non-inferiority-studie under sex veckor med en fortsatt underhållsfas under 46 veckor [16]. Den genomsnittliga åldern var 36 år och den genomsnittliga dosen av aripiprazol var 23,0 mg/dag och av olanzapin 15,4 mg/dag. Studien genomfördes vid 119 centra i Australien, Europa och Sydafrika. Sponsorer var Bristol-Myers Squibb och Otsuka Pharmaceutical Company. Primära effektmått var skillnader i PANSS totalmått efter sex veckor och viktuppgång efter 26 veckor.

I studien avbröt totalt 61 procent i aripiprazolgruppen och 53 procent i olanzapingruppen innan 52 veckor ( $p < 0,05$ ). Efter sex veckor var olanzapin 4,9 enheter bättre än aripiprazol i PANSS total ( $p < 0,05$ , Hedge's  $g$  0,39). Enligt den aktuella non-inferiority-designen skulle det krävas minst 6,0 enheter mellan läkemedlen för att dessa skulle bedömas ha olika effekt, och slutsatsen blev att de var likvärdiga ur

effektsynpunkt. Däremot hade fler patienter ökad viktuppgång (>7 %) i olanzapingruppen 40 procent mot 21 procent i aripiprazolgruppen ( $p < 0,05$ ).

Skillnaden mellan grupperna var 4,9 enheter på PANSS-skalan. I två tidigare studier var motsvarande förändring 5,0 enheter. Studien stödjer att olanzapin har en bättre effekt än aripiprazol. Skillnaden i viktuppgång är också av samma storlek som beskrivits i tidigare studier.

#### ***Paliperidon (Tabell 3.2.3.4)***

Nussbaum och medarbetare genomförde en analys vad gällde behandling med oralt paliperidon vid schizofreni [5]. Tre studier med 1 692 deltagare jämförde paliperidon med olanzapin 10 mg per dag. Det var ingen skillnad mellan preparaten vad gällde återfall i psykos ( $n=1\ 327$ , 3 RCT, RR 1,07; KI 0,64 till 1,76). Det var heller inga skillnader vad gällde andelen globalt förbättrade. (PANSS-resultaten förbättrades minst 30 %.)

**Tabell 3.2.3.2** Symtomskattningar andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med SGA.

SGA mot SGA	PANSS totala symtom	PANSS positiva symtom	PANSS negativa symtom	p-värde	Antal studier	Antal deltagare	WMD (95% KI)	p-värde	Antal studier	Antal deltagare	WMD (95% KI)	
	Antal studier	Antal deltagare	WMD (95% KI)									Antal studier
<b>Amisulprid mot</b>												
Olanzapin	4	701	1,6 (-2,9; 6,1)	0,494	4	701	0,7 (-0,6; 1,9)	0,287	4	698	0,3 (-0,6; 1,2)	
Risperidon	2	291	0,4 (-4,6; 5,3)	0,880	3	519	-0,03 (-1,3; 1,2)	0,966	3	519	-1,0 (-2,1; 0,1)	
Ziprasidon	1	122	-2,7 (-8,9; 3,5)	0,397					1	122	-0,8 (-3,0; 1,4)	
<b>Aripiprazol mot</b>												
Olanzapin	2	794	5,0 (1,9; 8,1)	0,002								
Risperidon	2	372	1,5 (-3,0; 6,0)	0,509	2	372	1,3 (-0,3; 2,8)	0,103	2	372	-0,5 (-1,8; 0,9)	
<b>Klozapin mot</b>												
Olanzapin	7	619	1,3 (-1,3; 4,0)	0,327	6	593	0,2 (-1,2; 0,9)	0,744	6	593	0,6 (-0,4; 1,6)	
Quetiapin	4	232	0,5 (-1,9; 2,9)	0,679	2	142	0,7 (-0,7; 2,1)	0,320	2	142	2,2 (1,0; 3,5)	
Risperidon	5	466	-0,04 (-5,1; 5,0)	0,987	4	541	0,7 (-2,4; 1,0)	0,412	4	541	-0,4 (-1,8; 1,0)	
Ziprasidon	1	146	0,5 (-6,7; 7,7)	0,892	1	144	-1,0 (-3,4; 1,4)	0,411	1	144	1,5 (-0,6; 3,6)	
Zotepin	1	59	-6,0 (-9,8; -2,2)	0,002								
<b>Olanzapin mot</b>												
Amisulprid	4	701	-1,6 (-6,1; 2,9)	0,494	4	701	-0,7 (-1,9; 0,6)	0,287	4	698	-0,3 (-1,2; 0,6)	
Aripiprazol	2	794	-5,0 (-8,1; -1,9)	0,002								
Klozapin	7	619	-1,3 (-4,0; 1,3)	0,327	6	593	-0,2 (-0,9; 1,2)	0,744	6	593	-0,6 (-1,6; 0,4)	
Quetiapin	10	1 449	-3,7 (-5,4; -1,9)	<0,001	6	646	-1,9 (-2,7; -1,1)	<0,001	6	646	-0,4 (-1,2; 0,3)	
Risperidon	15	2 404	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,006	12	1 545	-0,3 (-0,8; 0,3)	0,332	12	1 545	-0,5 (-1,1; 0,03)	
Ziprasidon	4	1 291	-8,3 (-11,0; -5,6)	<0,001	2	730	-3,1 (-4,3; -1,9)	<0,001	2	730	-0,7 (-3,8; 2,5)	
<b>Quetiapin mot</b>												
Klozapin	4	232	-0,5 (-2,9; 1,9)	0,679	2	142	-0,7 (-2,1; 0,7)	0,320	2	142	-2,2 (-3,5; -1,0)	
Olanzapin	10	1 449	3,7 (1,9; 5,4)	<0,001	6	646	1,9 (1,1; 2,7)	<0,001	6	646	0,4 (-0,3; 1,2)	
Risperidon	9	1 953	3,2 (1,1; 5,4)	0,003	7	1 264	1,8 (1,2; 2,5)	<0,001	7	1 264	-0,3 (-1,9; 1,3)	
Ziprasidon	2	710	-0,1 (-6,4; 6,1)	0,974	1	198	0,0 (-2,2; 2,2)	1,000	1	198	1,6 (-0,3; 3,5)	

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.2.3.2** fortsättning

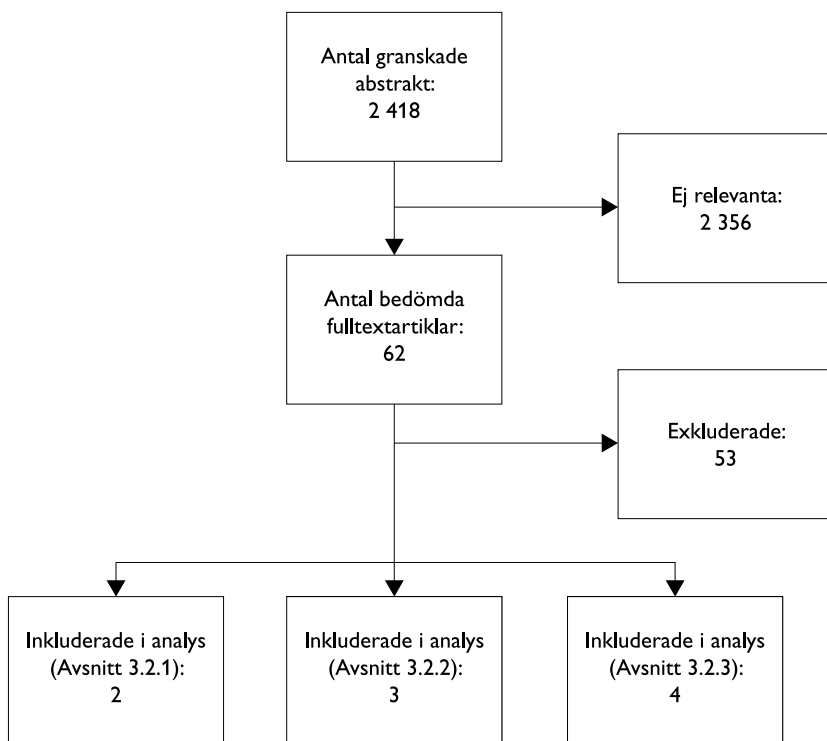
SGA mot SGA	PANSS totala symtom	PANSS positiva symtom	PANSS negativa symtom	p-värde	Antal studier	Antal deltagare	WMD (95% KI)	p-värde	Antal studier	Antal deltagare	WMD (95% KI)	
	Antal studier	Antal deltagare	WMD (95% KI)									p-värde
<b>Risperidon mot</b>												
Amisulprid	2	291	-0,4 (-5,3; 4,6)	0,880	3	519	0,03 (-1,2; 1,3)	0,966	3	519	1,0 (-0,1; 2,1)	
Aripiprazol	2	372	-1,5 (-6,0; 3,0)	0,509	2	372	-1,3 (-2,8; 0,3)	0,103	2	372	0,5 (-0,9; 1,3)	
Klozapin	5	466	0,04 (-5,0; 5,1)	0,987	4	541	-0,7 (-1,0; 2,4)	0,412	4	541	0,4 (-1,0; 1,8)	
Olanzapin	15	2 404	1,9 (0,6; 3,3)	0,006	12	1 545	0,3 (-0,3; 0,8)	0,332	12	1 545	0,5 (-0,03; 1,1)	
Quetiapin	9	1 953	-3,2 (-5,4; -1,1)	0,003	7	1 264	-1,8 (-2,5; -1,2)	<0,001	7	1 264	0,3 (-1,3; 1,9)	
Sertindol	2	493	-2,0 (-12,2; 8,2)	0,704	1	172	0,8 (-1,4; 3,0)	0,467	1	172	1,3 (-0,5; 3,1)	
Ziprasidon	3	1 016	-4,4 (-7,6; -1,7)	0,002	1	204	-2,5 (-4,6; -0,4)	0,021	2	500	-0,04 (-1,2; 1,1)	
<b>Sertindol mot</b>												
Risperidon	2	493	2,0 (-8,2; 12,2)	0,704	1	172	-0,8 (-3,0; 1,4)	0,467	1	172	-1,3 (-3,1; 0,5)	
<b>Ziprasidon mot</b>												
Amisulprid	1	122	2,7 (-3,5; 8,9)	0,397					1	122	0,8 (-1,4; 3,0)	
Klozapin	1	146	-0,5 (-7,7; 6,7)	0,892	1	144	1,0 (-1,4; 3,4)	0,411	1	144	-1,5 (-3,6; 0,6)	
Olanzapin	4	1 291	8,3 (5,6; 11,0)	<0,001	2	730	3,1 (1,9; 4,3)	<0,001	2	730	0,7 (-2,5; 3,8)	
Quetiapin	2	710	0,1 (-6,1; 6,4)	0,974	1	198	0,0 (-2,2; 2,2)	1,000	1	198	-1,6 (-3,5; 0,3)	
Risperidon	3	1 016	4,4 (1,7; 7,6)	0,002	1	204	2,5 (0,4; 4,6)	0,021	2	500	0,04 (-1,1; 1,2)	
<b>Zotepin mot</b>												
Klozapin	1	59	6,0 (2,2; 9,82)	0,002								

KI = Konfidensintervall; PANSS = Positive and negative syndrome scale; p-värde = Uttryck för graden av statistisk signifikans; WMD = Weighted mean difference

## Diskussion

Hur stora är skillnaderna mellan olika SGA? WMD är mellan 1,9 och 8,3, omräknat till Hedge's  $g$ , 0,11 till 0,29, vilket visar obetydliga till små effekter. SGA mot placeboskillnaden som rapporterats i Avsnitt 3.2.1 var 0,51, vilket motsvarar 10 poäng på PANSS. Om antalet förbättrade används istället för förändringar på PANSS så förbättrades 41 procent i gruppen SGA och 24 procent i placebogruppen (se Kapitel 3.2). Skillnaden mellan olika SGA kan då röra sig om bara ett par procent.

Klozapinresultaten var oväntat låga i jämförelse med andra studier. Författarna påpekade att detta kunde bero på att mycket låga klozapindoser används. I fem studier användes doser under 210 mg/dag och i sju studier högst 400 mg/dag. I de få studier som använde mer än 400 mg/dag var klozapin mer effektivt än risperidon. I två klassiska studier var medeldoserna 600 mg/dag och 523 mg/dag [17,18]. I en studie som jämförde olika doser var 600 mg/dag den optimala dosen [19]. Leucht och medarbetare föreslog att en ny randomiserad studie av klozapin i höga doser skulle genomföras för att kunna fastställa den optimala effekten av läkemedlet [2].



**Figur 3.2.3.1** Flödesschema över litteratursökning.

**Table 3.2.3.4** Treatment effects, risks, and side effects, FGA versus SGA. Systematic reviews.

Author Year Reference Country	Study design Number of studies/ number of patients	Intervention	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Leucht et al 2009 [3] Germany	RCT, double-blind 38/7 323	SGA and haloperidol vs placebo, change of PANSS total score from baseline		All SGA better than placebo	High
Leucht et al 2009 [9] Germany	RCT, double-blind 150/21 533	SGA vs FGA, change of PANSS total score from baseline		Amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone better than FGA	High
Leucht et al 2009 [2] Germany	RCT, single- and double-blind 78/13 558	SGA vs SGA, change of PANSS total score from baseline		Olanzapine better than aripiprazole, quetiapine, risperidone and ziprasidone  Risperidone better than quetiapine and ziprasidone  Clozapine better than zotepine and risperidone (doses >400 mg/day)	High
Nussbaum et al 2008 [5] USA	RCT 8/2 567	Paliperidone vs placebo  Paliperidone vs olanzapine		Paliperidone better than placebo (Improvement in global state). Paliperidone not better than olanzapine (drop-out n=1 332, 3 RCTs, RR 1.04 CI 0.89; 1.21)	High  Paliperidone at doses 6 mg/ day or higher comparability in efficacy to olanzapine 10 mg/day

CI = Confidence interval; FGA = First generation antipsychotics; PANSS = Positive and negative syndrome scale; RCT = Randomised controlled trial; SGA = Second generation antipsychotics

**Table 3.2.3.5** Treatment effects, risks, and side effects, FGA vs SGA. RCT.

Author Year Reference Country	Study design Number of patients	Intervention	Follow-up period Drop-out rate	Results
Meltzer et al 2003 [1] USA	RCT, flexible dose, not therapy resistant population, open study (1991–1996)  85 patients with schizophrenia	24 months clozapine  n=40 (dose mean 12 months 343 mg/day)  FGA: n=45 (haloperidol n=13 dose mean, 9 mg/day, perphenazine n=9 and additionally 6 drugs)	24 months  Clozapine: n=9 (22.5%) FGA: n=19 (42.2%) p=0.05	Relapse Clozapine: n=4, times=11 FGA: n=10, times=19  Completers 24 months Relapse Clozapine: n=3/31 (9.7%) FGA: n=8/26 (30.9%) p=0.04  No significant differences BPRS, QoL  Weight +7% Clozapine 80.7% FGA 50% p=0.015 Clozapine +30 lbs FGA +10 lbs
Möller et al 2008 [11] Germany	RCT, double-blind, flexible dose, first-episode  289 patients with schizophrenia  Mean age: 30 years	8 weeks  Risperidone: n=143 (max 8 mg, mean 3.8 mg/day)  Haloperidol: n=146 (max 8 mg, mean 3.7 mg/day)	8 weeks  <u>Drop-out rate</u> Risperidone: n=55 (38.5%) Haloperidol: n=79 (51.5%) p=0.009  <u>Insufficient response</u> Risperidone: n=7 Haloperidol: n=13	PANSS total, negative, positive Risperidone = haloperidol SAS haloperidol + extrapyramidal side effects (Simpson Angus scale) Risperidone: 36.5% Haloperidol: 51.5%
Ruhrmann et al 2007 [10] Germany	RCT, double-blind, flexible dose, high score negative symptoms PANSS. Non-inferiority design  144 patients with schizophrenia of at least 2 years duration	25 weeks  Flupenthixol: 4–12 mg/day n=51/76, remaining after 8 weeks from start  Risperidone: 2–6 mg/day n=56/77	Flupenthixol: n=41/76 Risperidone: n=43/77	Analysis of those remaining after 8 weeks. Negative symptoms flupenthixol = risperidone. Adverse effect flupenthixol 75%, risperidone 60% (p=0.038). Anticholinergic drugs flupenthixol 49%, risperidone 25% (p<0.01)

The table continues on the next page



Table 3.2.3.5 continued

Author Year Reference Country	Study design Number of patients	Intervention	Follow-up period Drop-out rate	Results
Sacchetti et al 2009 [14] Italy	RCT, 18 weeks, (central), flexible dose, double-blind, double dummy, equivalence study  147 patients with schizophrenia  Therapy resistant (at least 3 unsuccessful treatment regimens)  PANSS score at least 80 and CGI-S score at least 4	Ziprasidone: n=73 (80–160 mg/day)  Clozapine: n=74 (250–600 mg/day)	18 weeks  <u>Drop-out rate, total</u> Ziprasidone: n=28 (38.4%) Clozapine: n=28 (38.4%)  <u>Drop-out rate, insufficient response</u> Ziprasidone: n=3 Clozapine: n=2	<u>PANSS total</u> Ziprasidone: –25.0/22.0 Clozapine: –4.2/22.5  <u>PANSS positive</u> Ziprasidone: –6.0/7.8 Clozapine: –7.0/7.2  <u>PANSS negative</u> Ziprasidone: –7.6/6.7 Clozapine: –6.1/6.5  <u>SAS</u> Ziprasidone: –0.21 (–0.30; –0.12) Clozapine: –0.06 (–0.14; 0.02)  <u>Weight</u> Ziprasidone: –2.6/4.7 kg Clozapine: +0.8/4.6 kg
Fleischhacker et al 2009 [16] 119 centra in Australia, Europe, South Africa	RCT, double-blind, effectiveness study, 6 weeks, maintenance study week 7–52  703 patients with schizophrenia, 522 of these entered the maintenance study  18–65 years  Patients with CGI 1–3 or 20% reduction in PANSS total score, could enter maintenance study	Olanzapine: n=348 (10–20 mg/day)  Aripiprazole: n=35 (15–30 mg/day)	<u>Week 6</u> Olanzapine: n=77 (22.1%) Aripiprazole: n=104 (29.3%)  <u>Week 52</u> Olanzapine: n=183 (53%) Aripiprazole: n=218 (61%) p=0.05  <u>Drop-out due to insufficient effect</u> Olanzapine: n=41 Aripiprazole: n=53	PANSS total  <u>Week 6</u> Olanzapine: –29.5 Aripiprazole: –24.6 Significant difference from week 2  Week 6 Hedge's g 0.39  Week 2–52 Hedge's g 40–53  <u>Weight</u> Olanzapine: +4.30 kg Aripiprazole: +0.13 kg p=0.000

The table continues on the next page

Table 3.2.3.5 continued

Author Year Reference Country	Study design Number of patients	Intervention	Follow-up period Drop-out rate	Results
Kane et al 2009 [15] 60 centra in USA, Canada, South America, Australia	RCT, 28 weeks, double-blind 566 patients with schizophrenia 18–65 years	Olanzapine: n=281 (10–20 mg/day)  Aripiprazole: n=285 (10–30 mg/day)	<u>28 weeks drop-out</u> Olanzapine: n=120 (42.7%) Aripiprazole: n=143 (50.2%)  <u>Drop-out due to insufficient effect</u> Olanzapine: n=10 (8.9%) Aripiprazole: n=3 (16.8%)	<u>PANSS total</u> Olanzapine: –31.5/24.8 Aripiprazole: –27.3/25.0 p=0.014  <u>PANSS positive</u> Olanzapine: –6.2/4.9 Aripiprazole: –5.4/5.2 p=0.025  <u>PANSS negative</u> Olanzapine: –9.3/9.0 Aripiprazole: 7.9/8.8 p=0.053  <u>SAS mean change</u> Olanzapine: –1.2 Aripiprazole: –0.9 p=0.126  <u>Weight</u> Olanzapine: +3.4 kg Aripiprazole: +0.3 kg p=0.001
Meltzer et al 2003 [1] Potkin et al 2003 [12] Altamura et al 2007 [13] 67 sites 11 countries	RCT, 2 years, open design with masked ratings	Clozapine: n=490 Mean dosage: 274 mg/day	2 years  40% drop-out rate	Suicidal behaviour clozapine > olanzapine Hazard ratio 0.76 p=0.03

BPRS = Brief psychiatric rating scale; CGI-S = Clinical global impression scale – severity;  
FGA = First generation antipsychotics; n = Number of participants; PANSS = Positive  
and negative syndrome scale; QoL = Quality of life; RCT = Randomised controlled trial;  
SAS = Simpson angus scale; SGA = Second generation antipsychotics

## Referenser

1. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
2. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-63.
3. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.
4. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:832-42.
5. Nussbaum AM, Stroup TS. Oral paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369. DOI: 10.1002/14651858.CD006369.pub2.
6. Cole J. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10:246-61.
7. Hofer A, Hummer M, Huber R, Kurz M, Walch T, Fleischhacker WW. Selection bias in clinical trials with antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:699-702.
8. Riedel M, Strassnig M, Muller N, Zwack P, Moller HJ. How representative of everyday clinical populations are schizophrenia patients enrolled in clinical trials? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:143-8.
9. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
10. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, Schmauss M, Seemann U, Philipp M. Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1012-22.
11. Moller HJ, Riedel M, Jager M, Wickelmaier F, Maier W, Kuhn KU, et al. Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:985-97.
12. Potkin SG, Alphas L, Hsu C, Krishnan KR, Anand R, Young FK, et al. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. *Biol Psychiatry* 2003;54:444-52.
13. Altamura AC, Mundo E, Bassetti R, Green A, Lindenmayer JP, Alphas L, et al. Transcultural differences in suicide attempters: analysis on a high-risk population of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2007;89:140-6.

14. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res* 2009;113:112-21.
15. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, Xu W, Stauffer VL, Watson SB, et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:572-81.
16. Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swanink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:510-7.
17. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
18. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997; 337:809-15.
19. Simpson GM, Josiassen RC, Stanilla JK, de Leon J, Nair C, Abraham G, et al. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1744-50.



## 3.3 Biverkningar vid behandling med första och andra generationens antipsykotika

### Bakgrund

I många länder i Europa och USA har andra generationens antipsykotika (SGA) blivit det första läkemedel som sätts in vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd. En av orsakerna till detta är färre biverkningar jämfört med första generationens antipsykotika (FGA). Denna fråga belyses samt om det finns skillnader i biverkningsprofil för olika SGA.

### 3.3.1 Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo

#### Sammanfattning

Personer med schizofreni som behandlas med SGA upplever mer sedation (dagtrötthet) än personer som behandlas med placebo.

#### Evidensgraderade resultat

##### *Biverkningar*

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni som behandlas med SGA inte behöver behandlas med antiparkinson-läkemedel oftare än personer som behandlas med placebo (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att SGA i jämförelse med placebo ökar risken för sedation (dagtrötthet) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

**Tabell 3.3.1.1** Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Extrapyramidala biverkningar SGA mot placebo	4 645 (30)	SGA = placebo SGA 14% Placebo 13%	⊕⊕⊕⊕
Sedation SGA mot placebo	3 363 (21)	SGA > placebo RD 0,08 (KI 0,04; 0,11) NNT = 13	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet

KI = Konfidensintervall; NNT = Number needed to treat; RD = Risk difference;  
SGA = Andra generationens antipsykotika

## Frågeställning

- Finns det skillnad i biverkningar hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med placebo?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, 17 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA eller haloperidol
<b>Kontroll</b>	Placebo
<b>Utfall</b>	Frekvens av biverkningar.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 418 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 62 i fulltext. En systematisk översikt kunde slutligen inkluderas, se Figur 3.3.3.3.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### *Systematiska översikter (Tabell 3.3.3.2)*

Analysen är baserad på en systematisk översikt av Leucht och medarbetare [1]. I den identifierades 38 randomiserade dubbelblinda studier varav sex inte var publicerade.

Inget SGA uppvisade ökade extrapyramidala symtom jämfört med placebo, både mätt som användning av antiparkinson-läkemedel och som resultat från skattningsskalor. Vad gällde sedering och enskilda läkemedel fanns signifikant ökning bara för aripiprazol och quetiapin jämfört med placebo. Totalt hade alla SGA tillsammans en ökad sedering jämfört med placebo. Riskskillnad = 0,08 (95 % KI, 0,04 till 0,11) och NNT = 13 (95 % KI, 9 till 25).

### ***Paliperidon (Tabell 3.3.3.2)***

Nussbaum och medarbetare genomförde en analys vad gällde behandling med oralt paliperidon vid schizofreni [2]. Paliperidon gav oftare takykardi än placebo (n=1 638, 5 RCT, RR 1,88; 95 % KI, 1,28 till 2,76, NNH 21; 95 % KI, 11 till 90) och gav också högre prolaktinvärden (ng/mL) för både män (n=413, 4 RCT, WMD 27,68; 95 % KI, 23,66 till 31,69) och kvinnor (n=252, 4 RCT, WMD 87,39; 95 % KI, 74,27 till 100,51). De som fick paliperidon hade oftare extrapyramidala biverkningar (n=1 680, 6 RCT, RR 2,27; 95 % KI, 1,31 till 3,95, NNH 28 KI, 12 till 111) och viktökning (n=769, 4 RCT, WMD 1,07; 95 % KI, 0,65 till 1,49) än de som fick placebo.

## **Diskussion**

Våra resultat är baserade på 30 randomiserade studier med 4 645 patienter t ex vad gäller extrapyramidala symtom. Det är inte sannolikt att det i framtiden kommer att göras många ytterligare placebokontrollerade studier både av etiska och praktiska skäl. Våra slutsatser rör också SGA-gruppen som en helhet. Vi kan inte utesluta att enstaka SGA har en annorlunda biverkningsprofil då SGA:s profiler varierar mycket.

Ett sådant exempel redovisas i Avsnitt 3.3.3. Där jämfördes olika SGA med varandra, och då fann vi att de som tog risperidon också tog antiparkinson-läkemedel signifikant oftare än övriga SGA. Dessa jämförelser är baserade på 31 studier med över 5 000 patienter.

Sådana detaljerade analyser har endast kunnat göras för användande av antiparkinson-medicinering och viktuppgång. Vad gäller övriga symtom är underlaget för närvarande alltför bristfälligt för en analys på läkemedelnivå.



### 3.3.2 Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med första generationens antipsykotika (FGA)

#### Sammanfattning

Andelen patienter med minst en extrapyramidal biverkning är lägre vid behandling med amisulprid, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, sertindol och zotepin än med haloperidol. Dessa läkemedel ger dock mer viktökning än haloperidol. Klozapin och quetiapin är mer sederande än haloperidol, medan aripiprazol är mindre sederande än haloperidol.

#### Evidensgraderade resultat

##### *Extrapyramidala biverkningar*

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med SGA i jämförelse med haloperidol (lågdos-FGA<sup>1</sup>) minskar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med högdos-FGA<sup>2</sup> minskar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med högdos-FGA minskar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med högdos-FGA minskar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

##### *Sedation*

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med haloperidol ökar risken för sedation hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

---

<sup>1</sup> Läkemedel med låg effekt per mg, dvs måste ges i högre mg-dos.

<sup>2</sup> Läkemedel med hög effekt per mg, dvs måste ges i lägre mg-dos.

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med quetiapin i jämförelse med haloperidol ökar risken för sedation hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med aripiprazol i jämförelse med haloperidol ökar risken för sedation hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med högdos-FGA ökar risken för sedation hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

### ***Viktökning***

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med haloperidol ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med haloperidol ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med sertindol i jämförelse med haloperidol ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med zotepin i jämförelse med haloperidol ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med haloperidol ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med quetiapin i jämförelse med haloperidol ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med amisulprid i jämförelse med haloperidol ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad när det gäller risken för viktuppgång vid behandling med aripiprazol i jämförelse med haloperidol hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns en kliniskt betydelsefull skillnad när det gäller risken för viktökning vid behandling med ziprasidon i jämförelse med haloperidol hos personer med schizofreni (⊕○○○).

**Tabell 3.3.2.1** Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med första generationens antipsykotika (FGA).

Effektmått	Antal patienter (antalet studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Extrapyramidala biverkningar SGA mot haloperidol	11 685 (64)	SGA < haloperidol RR 0,17–0,59	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet
Extrapyramidala biverkningar Klozapin mot högdos-FGA	775 (11)	Klozapin < FGA RR 0,66 (KI 0,48; 0,91)	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet
Extrapyramidala biverkningar Olanzapin mot högdos-FGA	152 (2)	Olanzapin < FGA RR 0,53 (KI 0,32; 0,89)	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet
Extrapyramidala biverkningar Risperidon mot högdos-FGA	108 (2)	Risperidon < FGA RR 0,47 (KI 0,22; 0,99)	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet
Sedation Klozapin mot haloperidol	655 (6)	Klozapin > haloperidol RR 1,50 (KI 1,01; 2,23)	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet
Sedation Quetiapin mot haloperidol	970 (4)	Quetiapin > haloperidol RR 2,07 (KI 1,01; 4,27)	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet
Sedation Aripiprazol mot haloperidol	1 602 (2)	Aripiprazol < haloperidol RR 0,65 (KI 0,45; 0,95)	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet
Sedation Klozapin mot högdos-FGA	928 (9)	Klozapin > FGA RR 1,32 (KI 1,10; 1,59)	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.3.2.1** fortsättning

Effektmått	Antal patienter (antalet studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Viktökning Klozapin mot haloperidol	170 (3)	Klozapin > haloperidol 3,4 kg (KI 2,0; 4,9)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Olanzapin mot haloperidol	2 952 (9)	Olanzapin > haloperidol 3,3 kg (KI 2,2; 4,4)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Sertindol mot haloperidol	779 (2)	Sertindol > haloperidol 3,3 kg (KI 0,2; 6,4)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Zotepin mot haloperidol	321 (3)	Zotepin > haloperidol 2,7 kg (KI 1,7; 3,7)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Risperidon mot haloperidol	1 366 (9)	Risperidon > haloperidol 1,7 kg (KI 0,9; 2,4)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Quetiapin mot haloperidol	945 (3)	Quetiapin > haloperidol 1,4 kg (KI 0,7; 2,1)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Amisulprid mot haloperidol	373 (2)	Amisulprid > haloperidol 0,9 kg (KI 0,2; 1,6)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Aripiprazol mot haloperidol	1 598 (2)	Aripiprazol = haloperidol 0,6 kg (KI -0,1; 1,2)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Viktökning Ziprasidon mot haloperidol	301 (1)	Ziprasidon = haloperidol 0,1 kg (KI -1,2; 1,3)	⊕○○○ 1 studie

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

### Frågeställning

- Finns det skillnad i biverkningar hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med FGA?

### Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, 17 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA
<b>Kontroll</b>	FGA
<b>Utfall</b>	Frekvens av biverkningar.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 418 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 62 i fulltext. En systematisk översikt inkluderades, se Figur 3.3.3.3.

### Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

#### *Systematiska översikter (Tabell 3.3.3.2)*

Analysen är baserad på en systematisk översikt [3]. I den identifierades 150 randomiserade dubbelblinda studier varav fem inte var publicerade.

SGA jämfördes med haloperidol i 95 studier, klorpromazin i 28 studier, perfenazin i fem studier, flufenazin i fyra studier, flupentixol och perazin i vardera tre studier, tioridazin och levomepromazin i vardera två studier samt ytterligare åtta läkemedel i enstaka studier. Trettiofem studier hade genomförts i Asien, 121 studier (81 %) varade i 12 veckor eller mindre, 17 studier (11 %) upp till sex månader och 12 studier (8 %) längre än sex månader. Patienternas medelålder var 36,2 år och den schizofrena sjukdomen hade pågått i genomsnitt 11,8 år.

De 150 randomiserade och dubbelblinda studierna jämfördes med 65 randomiserade enkelblinda eller randomiserade öppna studier. Effekterna av SGA var betydligt större för de öppna och enkelblindade studierna än för de dubbelblindade jämfört med effekterna av FGA. Skillnaderna blev signifikanta för negativa symtom ( $p=0,0005$ ), användande av anti-parkinson-medicin ( $p=0,0192$ ) och sedation ( $p=0,0441$ ). På grund av dessa skillnader inkluderade Leucht och medarbetare enbart studier med dubbelblind design i den fortsatta analysen [3].

Biverkningar studerades separat för FGA högdospreparat respektive FGA lågdospreparat då lågdospreparat enligt litteraturen har mer biverkningar. Alla SGA hade lägre frekvens av extrapyramidala symtom än haloperidol (lågdosantipsykotika). I jämförelse med högdosantipsykotika hade bara klozapin, olanzapin och risperidon signifikant mindre biverkningar.

Sambanden mellan olika jämförelsepreparat för FGA respektive doser av haloperidol (över och under 12 mg/dag) och skillnader i effekt visade inte något konstant mönster:

- Högre doser av haloperidol och högdosantipsykotika medförde i regel fler extrapyramidala symtom.
- Sju SGA gav kraftigare viktökning än haloperidol (amisulprid, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, sertindol och zotepin) medan två inte gav det (aripiprazol och ziprasidon). Däremot fanns inga skillnader mellan SGA och FGA högdosantipsykotika.
- Vad gällde sedation var klozapin och quetiapin mer sederande än haloperidol medan aripiprazol var mindre sederande. I jämförelse med högdosantipsykotika var endast klozapin mer sederande.

## **Diskussion**

SGA gav mindre extrapyramidala biverkningar än haloperidol. Några skillnader mellan de flesta SGA och högdosantipsykotika inom FGA-gruppen har däremot inte visats. De flesta SGA (utom aripiprazol och ziprasidon) gav kraftigare viktökning än haloperidol. Däremot fanns inga skillnader mellan FGA-högdos och SGA.

### **3.3.3 Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA), jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA)**

#### **Sammanfattning**

Klozapin ger kraftigare viktökning än risperidon. Olanzapin ger kraftigare viktökning än amisulprid, aripiprazol, quetiapin, risperidon och ziprasidon. Risperidon ger kraftigare viktökning än amisulprid. Sertindol ger kraftigare viktökning än risperidon.

Risperidon ger oftare extrapyramidala biverkningar än klozapin, olanzapin, quetiapin och ziprasidon. Ziprasidon ger oftare extrapyramidala biverkningar än olanzapin. Aripiprazol ger oftare extrapyramidala biverkningar än olanzapin.

## Evidensgraderade resultat

### *Viktuppgång*

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med risperidon ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med amisulprid ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med aripiprazol ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med quetiapin ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med risperidon ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med ziprasidon ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med amisulprid ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med sertindol i jämförelse med risperidon ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

### *Extrapyramidala biverkningar*

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med aripiprazol i jämförelse med olanzapin ökar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med quetiapin ökar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med klozapin ökar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med olanzapin ökar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med quetiapin ökar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med ziprasidon ökar risken för extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med ziprasidon i jämförelse med olanzapin ökar risken för extrapyramidala biverkningar för personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

**Tabell 3.3.3.1** Risken för biverkningar för olika andra generationens antipsykotika (SGA).

Effektmått	Antal patienter (antalet studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Viktökning Klozapin mot risperidon	459 (4)	Klozapin > risperidon 2,9 kg (KI 1,1; 4,7)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Olanzapin mot amisulprid	671 (3)	Olanzapin > amisulprid 2,1 kg (KI 1,3; 2,9)	⊕⊕⊕⊕

Tabellen fortsätter på nästa sida



**Tabell 3.3.3.1** fortsättning

Effektmått	Antal patienter (antalet studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag
Viktökning Olanzapin mot aripiprazol	656 (2)	Olanzapin > aripiprazol 3,9 kg (KI 1,6; 6,2)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Olanzapin mot quetiapin	1 173 (7)	Olanzapin > quetiapin 2,7 kg (KI 1,1; 4,3)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Olanzapin mot risperidon	2 302 (16)	Olanzapin > risperidon 2,4 kg (KI 1,6; 3,3)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Olanzapin mot ziprasidon	1 659 (5)	Olanzapin > ziprasidon 3,8 kg (KI 3,0; 4,7)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Risperidon mot amisulprid	585 (3)	Risperidon > amisulprid 1,0 kg (KI 0,4; 1,6)	⊕⊕⊕⊙ -1 precision
Viktökning Sertindol mot risperidon	328 (2)	Sertindol > risperidon 1,0 kg (KI 0,1; 1,9)	⊕⊕⊕⊙ -1 precision
Extrapyramidala biverkningar Aripiprazol mot olanzapin	703 (1)	Aripiprazol > olanzapin RR 1,8 (KI 1,2; 2,7) NNT 14	⊕⊕⊕⊙ -1 kvalitet
Extrapyramidala biverkningar Olanzapin mot quetiapin	1 090 (6)	Olanzapin > quetiapin RR 2,1 (KI 1,3; 3,3) NNT 25	⊕⊕⊕⊕
Extrapyramidala biverkningar Risperidon mot klozapin	304 (6)	Risperidon > klozapin RR 2,6 (KI 1,5; 4,5) NNT 6	⊕⊕⊕⊕
Extrapyramidala biverkningar Risperidon mot olanzapin	2 599 (13)	Risperidon > olanzapin RR 1,3 (KI 1,1; 1,6) NNT 17	⊕⊕⊕⊕
Extrapyramidala biverkningar Risperidon mot quetiapin	1 715 (6)	Risperidon > quetiapin RR 2,0 (KI 1,2; 3,4) NNT 20	⊕⊕⊕⊕
Extrapyramidala biverkningar Risperidon mot ziprasidon	822 (2)	Risperidon > ziprasidon RR 1,4 (KI 1,0; 2,0) NNT 17	⊕⊕⊕⊕
Extrapyramidala biverkningar Ziprasidon mot olanzapin	1 732 (4)	Ziprasidon > olanzapin RR 1,4 (KI 1,0; 2,0) NNT 20	⊕⊕⊕⊕

KI = Konfidensintervall; NNT = Number needed to treat; RR = Relativ risk

## Frågeställning

- Finns det skillnad i biverkningar hos personer med schizofreni som behandlas med olika SGA?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, 17 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA
<b>Kontroll</b>	SGA
<b>Utfall</b>	Frekvens av extrapyramidala biverkningar och viktuppgång.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 418 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 62 i fulltext. Två systematiska översikter inkluderades, se Figur 3.3.3.3.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### *Systematiska översikter (Tabell 3.3.3.2)*

Analysen är baserad på två systematiska översikter. Den ena genomförde en systematisk översikt om viktökning och metabola störningar vid behandling med SGA [4] och den andra om extrapyramidala biverkningar vid behandling med SGA [5].

I tabellerna jämfördes de olika läkemedlen med varandra två gånger; rubrikpreparat och jämförelsepreparat. I jämförelsen med t ex olanzapin och risperidon finns samma resultat (med ombytta tecken) både under olanzapinrubriken och risperidonrubriken. Om rubrikpreparatet visar störst effekt är effekten positiv (värde över 0 vad gäller viktförändringar respektive 1 vad gäller användandet av antiparkinson-medicinering).

I Figur 3.3.3.1 som redovisar viktökning är också konfidensintervallen presenterade. Om dessa inte skär o-linjen är skillnaderna signifikanta. Då värdena är redovisade med skillnad i kilo bör detta vara en enkel information för både behandlare och patient. Olanzapin ger t ex 2,44 kg viktökning jämfört med risperidon.

## *Viktökning och metabola störningar*

Rummel-Kluge och medarbetare fann 48 randomiserade studier som jämförde olika SGA vad gällde minst ett av effektmåten [4]. Viktökning var primärt effektmått och förändringar av glykos och kolesterol sekundära effektmått. I Figur 3.3.3.1 redovisas resultaten av det primära effektmåttet. Observera att varje studie ingår två gånger i tabellen. Tabellen har också en grafisk beskrivning av viktförändringar och deras konfidensintervall för att förenkla läsningen av tabellen.

I Figur 3.3.3.1 framgår att klozapin ger kraftigare viktökning än risperidon. Olanzapin ger kraftigare viktökning än amisulprid, aripiprazol, quetiapin, risperidon och ziprasidon. Risperidon ger kraftigare viktökning än amisulprid, och sertindol kraftigare viktökning än risperidon.

Vad gäller kolesterolförändringar (inte tabellerat) gav olanzapin kraftigare ökning än aripiprazol, risperidon och ziprasidon. Quetiapin gav kraftigare ökning än risperidon och ziprasidon. Risperidon gav kraftigare ökning än aripiprazol och ziprasidon. Övriga jämförelser var inte signifikant skilda. Vad gäller glykosförändringar (inte tabellerat) gav olanzapin kraftigare ökning än amisulprid, aripiprazol, quetiapin, risperidon och ziprasidon. Övriga jämförelser var inte signifikant skilda.

För att undersöka heterogenitet i analysen genomfördes en metaregression. Denna visade att en del av heterogeniteten förklarades av längden på studien, dosen av läkemedlet och sponsorförhållanden. Längre studier och studier med högre doser gav en kraftigare metabol påverkan, men riktningen på sambanden var densamma och resultaten av korttids- och långtidsstudier var konsistenta. I jämförelser för tre olika läkemedel var viktuppgången lägre om läkemedlet stöddes av läkemedelsföretag än om sponsorn var neutral eller annat läkemedelsföretag.

Sammanfattningsvis visade de tre variablerna viktuppgång, kolesterolförändringar och glykosförändringar fyra likartade kluster med olanzapin och klozapin med de kraftigaste ökningarna, quetiapin, risperidon och sertindol med intermediära ökningarna, och aripiprazol samt amisulprid med intermediära till låga ökningarna och slutligen ziprasidon med de lägsta ökningarna.

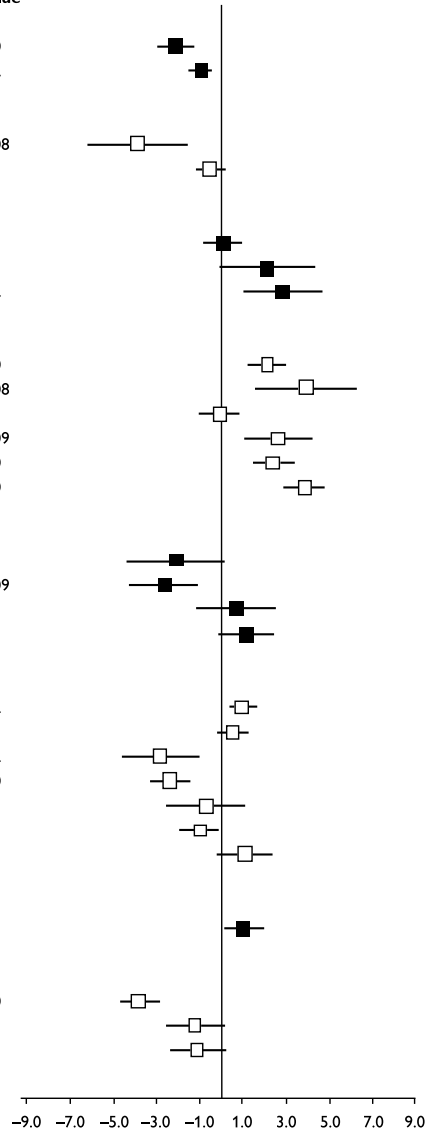
### *Extrapyramidala biverkningar*

Rummel-Kluge och medarbetare fann 54 randomiserade dubbelblinda studier som jämförde olika SGA vad gällde minst ett av effektmått [5]. Användande av antiparkinson-läkemedel minst en gång användes som primärt effektmått. Sekundära effektmått var förändring i Barnes Akathasia Scale (BAS) respektive Simpson Angus Scale (SAS). I Figur 3.3.3.2 redovisas resultaten av det primära effektmåttet. Observera att varje studie ingår två gånger i tabellen.

I Figur 3.3.3.2 framgår att risperidon oftare gav extrapyramidala biverkningar än övriga preparat med undantag av amisulprid och aripiprazol. Ziprasidon gav oftare biverkningar än olanzapin och quetiapin. Zotepin gav oftare biverkningar än klozapin, och aripiprazol oftare än olanzapin.

**SGA vs SGA**

		Weight change (kg)		
N	n	WMD (95% CI)	p-value	
<i>Amisulpride vs</i>				
	3	671	-2.11 (-2.94 to -1.29)	0.000
Olanzapine	3	585	-0.99 (-1.61 to -0.37)	0.002
Risperidone				
<i>Aripiprazole vs</i>				
	2	656	-3.9 (-6.19 to -1.62)	0.0008
Olanzapine	2	383	-0.54 (-1.24 to 0.15)	0.12
Risperidone				
<i>Clozapine vs</i>				
	8	611	0.05 (-0.85 to 0.95)	0.91
Olanzapine	1	27	2.11 (-0.08 to 4.3)	0.06
Quetiapine	4	459	2.86 (1.07 to 4.65)	0.002
Risperidone				
<i>Olanzapine vs</i>				
	3	671	2.11 (1.29 to 2.94)	0.000
Amisulpride	2	656	3.9 (1.62 to 6.19)	0.0008
Aripiprazole	8	611	-0.05 (-0.95 to 0.85)	0.92
Clozapine	7	1 173	2.68 (1.10 to 4.26)	0.0009
Quetiapine	16	2 302	2.44 (1.61 to 3.27)	0.000
Risperidone	5	1 659	3.82 (2.96 to 4.69)	0.000
Ziprasidone				
<i>Quetiapine vs</i>				
	1	27	-2.11 (-4.3 to 0.08)	0.06
Clozapine	7	1 173	-2.68 (-4.26 to -1.10)	0.0009
Olanzapine	7	1 446	0.71 (-1.04 to 2.47)	0.43
Risperidone	1	466	1.2 (-0.05 to 2.45)	0.06
Ziprasidone				
<i>Risperidone vs</i>				
	3	585	0.99 (0.37 to 1.61)	0.002
Amisulpride	2	383	0.54 (-0.15 to 1.24)	0.12
Aripiprazole	4	459	-2.86 (-4.65 to -1.07)	0.002
Clozapine	16	2 302	-2.44 (-3.27 to -1.61)	0.000
Olanzapine	7	1 446	-0.71 (-2.47 to 1.04)	0.43
Quetiapine	2	328	-0.99 (-1.86 to -0.12)	0.03
Sertindole	1	461	1.1 (-0.15 to 2.35)	0.08
Ziprasidone				
<i>Sertindole vs</i>				
	2	328	0.99 (0.12 to 1.86)	0.03
Risperidone				
<i>Ziprasidone vs</i>				
	5	1 659	-3.82 (-4.69 to -2.96)	0.000
Olanzapine	1	466	-1.2 (-2.45 to 0.05)	0.06
Quetiapine	1	461	-1.1 (-2.35 to 0.15)	0.08
Risperidone				



**Figur 3.3.3.1 Viktförändring.**

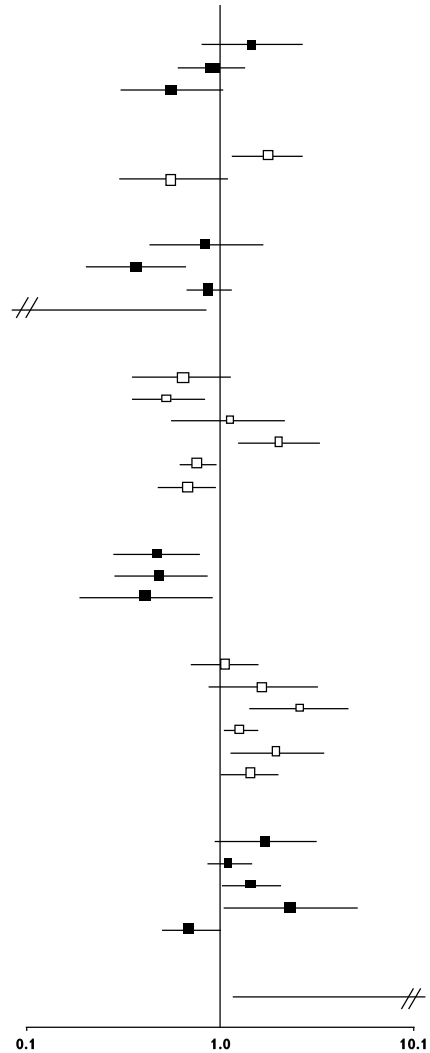
Vad gäller förändringarna i BAS (inte tabellerat) gav aripiprazol mer akatasi än olanzapin, och klozapin mer akatasi än ziprasidon. Risperidon gav mer akatasi än sertindol och ziprasidon. Vad gäller förändringar i SAS (inte tabellerat) gav risperidon mer extrapyramidala biverkningar än quetiapin och ziprasidon. I metaregressionen påverkade inte typ av sponsor resultaten.

Sammanfattningsvis var huvudresultaten att patienter behandlade med risperidon oftare använde antiparkinson-läkemedel än övriga SGA med undantag av amisulprid och aripiprazol. Om alla risperidonstudier med en medeldos över 6 mg exkluderades blev skillnaderna för jämförelserna med olanzapin och ziprasidon inte signifikanta. Detta stödjer att extrapyramidala biverkningar med risperidon är dosberoende.

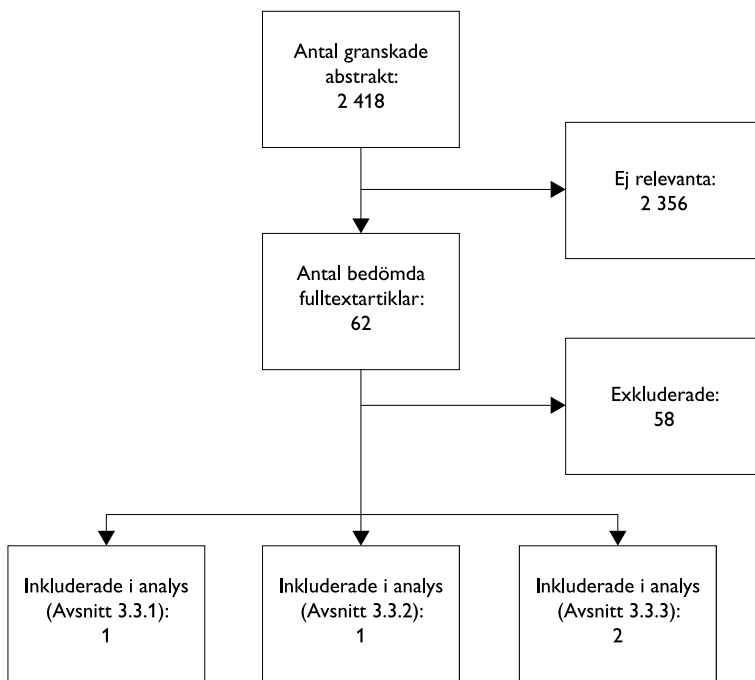
### ***Paliperidon (Tabell 3.3.3.2)***

Nussbaum och medarbetare genomförde en analys vad gällde behandling med oralt paliperidon vid schizofreni [2]. Tre studier med 1 692 deltagare jämförde paliperidon med 10 mg olanzapin per dag. Paliperidon hade mindre viktökning än olanzapin (n=660, 3 RCT, WMD -0,88, KI -1,38 till -0,37) men oftare extrapyramidala biverkningar. En studie under en vecka fann inga skillnader i biverkningar mellan paliperidon och risperidon. En studie jämförde paliperidon (medeldos 9,8 mg dagligen) med quetiapin (medeldos 599,1 mg dagligen) under sex veckor. De som fick paliperidon hade högre frekvens hypertoni (n=317, 1 RCT, RR 3,19, KI 1,31 till 7,77, NNH 13, KI 4 till 86) och tremor (n=317, 1 RCT, RR 2,60, KI 1,39 till 4,88, NNH 9, KI 4 till 34).

SGA vs SGA	Risk ratio			
	N	n	RR	p-value
<i>Amisulpride vs</i>				
Olanzapine	1	377	1.52 (0.85 to 2.71)	0.15
Risperidone	3	586	0.94 (0.94 to 1.38)	0.75
Ziprasidone	1	123	0.59 (0.33 to 1.07)	0.08
<i>Aripiprazole vs</i>				
Olanzapine	1	703	1.8 (1.19 to 2.72)	0.005
Risperidone	1	83	0.59 (0.32 to 1.12)	0.11
<i>Clozapine vs</i>				
Olanzapine	6	561	0.87 (0.46 to 1.67)	0.69
Risperidone	6	304	0.39 (0.22 to 0.68)	0.0009
Ziprasidone	1	149	0.9 (0.7 to 1.15)	0.39
Zolepine	1	59	0.05 (0.0 to 0.85)	0.04
<i>Olanzapine vs</i>				
Amisulpride	1	377	0.66 (0.37 to 1.17)	0.15
Aripiprazole	1	703	0.55 (0.37 to 0.84)	0.005
Clozapine	6	561	1.14 (0.6 to 2.19)	0.69
Quetiapine	6	1 090	2.05 (1.26 to 3.32)	0.004
Risperidone	13	2 599	0.78 (0.65 to 0.95)	0.01
Ziprasidone	4	1 732	0.7 (0.5 to 0.97)	0.03
<i>Quetiapine vs</i>				
Olanzapine	6	1 090	0.49 (0.3 to 0.79)	0.004
Risperidone	6	1 715	0.5 (0.3 to 0.86)	0.01
Ziprasidone	1	522	0.43 (0.2 to 0.93)	0.03
<i>Risperidone vs</i>				
Amisulpride	3	586	1.07 (0.72 to 1.57)	0.75
Aripiprazole	1	83	1.68 (0.89 to 3.17)	0.11
Clozapine	6	304	2.57 (1.47 to 4.48)	0.0009
Olanzapine	13	2 599	1.28 (1.06 to 1.55)	0.01
Quetiapine	6	1 715	1.98 (1.16 to 3.39)	0.01
Ziprasidone	2	822	1.42 (1.03 to 1.96)	0.03
<i>Ziprasidone vs</i>				
Amisulpride	1	123	1.7 (0.94 to 3.07)	0.08
Clozapine	1	146	1.11 (0.87 to 1.42)	0.39
Olanzapine	4	1 732	1.43 (1.03 to 1.99)	0.03
Quetiapine	1	522	2.32 (1.07 to 5)	0.03
Risperidone	2	822	0.7 (0.51 to 0.97)	0.03
<i>Zolepine vs</i>				
Clozapine	1	59	18.75 (1.17 to 301.08)	0.04



**Figur 3.3.3.2** Extrapyramidala biverkningar SGA jämfört med SGA.



**Figur 3.3.3.3** Flödesschema över litteratursökning.



**Table 3.3.3.2** Treatment effects, risks, and side effects, FGA versus SGA.  
Systematic reviews.

Author Year Reference Country	Study design Number of studies/ number of patients	Intervention	Follow-up period Drop-out rate	Results
Leucht et al 2009 [6] Germany	RCT, double-blind 38/7 323	SGA and haloperidol vs placebo, change of PANSS total score from baseline		All SGA better than placebo
Leucht et al 2009 [3] Germany	RCT, double-blind 150/21 533	SGA vs FGA, change of PANSS total score from baseline		Amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone better than FGA
Leucht et al 2009 [6] Germany	RCT, single- and double-blind 78/13 558	SGA vs SGA, change of PANSS total score from baseline		Olanzapine better than aripiprazole, quetiapine, risperidone and ziprasidone  Risperidone better than quetiapine and ziprasidone  Clozapine better than zotepine and risperidone (doses >400 mg/day)
Rummel-Kluge et al 2010 [4] Germany	RCT 48/22 454	SGA vs SGA, weight change (kg)		Olanzapine more weight gain than amisulpride, aripiprazole, quetiapine, risperidone and ziprasidone  Risperidone more weight gain than amisulpride and sertindole more than risperidone
Rummel-Kluge et al 2012 [2] Germany	RCT 54/22 785	SGA vs SGA, antiparkinson medication		Risperidone more EPS than other SGA except amisulpride and aripiprazole  Ziprasidone more EPS than olanzapine and quetiapine  Zotepine more EPS than clozapine. Aripiprazole more EPS than olanzapine
Nussbaum et al 2008 [2] USA	RCT 8/2 567	Paliperidone vs placebo  Paliperidone vs olanzapine		Paliperidone better than placebo (Improvement in global state). Paliperidone not better than olanzapine (drop-out n=1 332, 3 RCTs, RR 1.04 CI 0.89; 1.21)

CI = Confidence interval; EPS = Extrapyramidal symptoms; FGA = First generation antipsychotics; PANSS = Positive and negative syndrome scale; RCT = Randomised controlled trial; SGA = Second generation antipsychotics

## Referenser

1. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.
2. Nussbaum AM, Stroup TS. Oral paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369. DOI: 10.1002/14651858.CD006369.pub2.
3. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
4. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123:225-33.
5. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012;38:167-77.
6. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-63.
7. Meltzer HY, Bobo WV, Lee MA, Cola P, Jayathilake K. A randomized trial comparing clozapine and typical neuroleptic drugs in non-treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:286-93.
8. Moller HJ, Riedel M, Jager M, Wickelmaier F, Maier W, Kuhn KU, et al. Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:985-97.
9. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, Schmauss M, Seemann U, Philipp M. Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1012-22.
10. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res* 2009;113:112-21.
11. Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swanink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:510-7.
12. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.

13. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.

14. Potkin SG, Alphs L, Hsu C, Krishnan KR, Anand R, Young FK, et al. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizo-

ffective patients in a prospective two-year trial. *Biol Psychiatry* 2003;54:444-52.

15. Altamura AC, Mundo E, Bassetti R, Green A, Lindenmayer JP, Alphs L, et al. Transcultural differences in suicide attempters: analysis on a high-risk population of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2007;89:140-6.



## 3.4 Behandlingsavbrott (drop-out)

### Bakgrund

Inför valet av antipsykotiska läkemedel kan information om förekomsten av behandlingsavbrott i de kliniska studierna hjälpa till att få en uppfattning om sannolikheten att kunna fullfölja behandlingen.

### 3.4.1 Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo

#### Sammanfattning

Personer med schizofreni som behandlas med quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol och paliperidon har signifikant färre behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med placebo.

Personer med schizofreni som behandlas med olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, amisulprid, sertindol och zotepin har färre behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt jämfört med placebo.

Behandlingsavbrott pga biverkningar är lika vanliga hos de som behandlas med olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, amisulprid, sertindol och zotepin som hos de som behandlas med placebo.

Det vetenskapliga underlaget för klozapin avseende behandlingsavbrott jämfört med placebo är otillräckligt eftersom endast en studie är tillgänglig.

#### Evidensgraderade resultat

##### *Risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak*

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med olanzapin i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med quetiapin i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med ziprasidon i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med aripiprazol i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad avseende risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med amisulprid i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnader mellan klozapin och placebo när det gäller risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad avseende risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med sertindol i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad avseende risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med zotepin i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med paliperidon i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

***Risk för behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt hos personer med schizofreni***

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med quetiapin i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med ziprasidon i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med aripiprazol i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med amisulprid i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med sertindol i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med zotepin i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnader mellan klozapin och placebo när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med paliperidon i jämförelse med placebo minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

### ***Risk för behandlingsavbrott pga biverkningar***

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med olanzapin i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med risperidon i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med quetiapin i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).



- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med ziprasidon i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med aripiprazol i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med amisulprid i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med sertindol i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med zotepin i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnader mellan klozapin och placebo när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det saknas en skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) vid behandling med paliperidon i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).

**Tabell 3.4.1.1** Behandlingsavbrott oberoende av orsak vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo.

	<b>Antal patienter (antal studier)</b>	<b>Effekt (95% KI)</b>	<b>Vetenskapligt underlag</b>
<b>Behandlingsavbrott oberoende av orsak</b>			
Olanzapin mot placebo	1 088 (6)	Olanzapin = placebo RR 0,70 (KI 0,46; 1,05)	⊕⊕○○ –1 kvalitet –1 precision
Quetiapin mot placebo	750 (5)	Quetiapin < placebo RR 0,79 (KI 0,68; 0,92)	⊕⊕⊕⊕
Risperidon mot placebo	955 (6)	Risperidon < placebo RR 0,70 (KI 0,57; 0,86)	⊕⊕⊕⊕
Ziprasidon mot placebo	598 (4)	Ziprasidon < placebo RR 0,73 (KI 0,63; 0,84)	⊕⊕⊕⊕
Aripiprazol mot placebo	1 615 (7)	Aripiprazol < placebo RR 0,80 (KI 0,72; 0,89)	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid mot placebo	618 (5)	Amisulprid = placebo RR 0,69 (KI 0,48; 1,00)	⊕⊕○○ –1 kvalitet –1 precision
Klozapin mot placebo	24 (1)	Klozapin < placebo RR 0,40 (KI 0,22; 0,76)	⊕○○○ 1 studie
Sertindol mot placebo	661 (3)	Sertindol = placebo RR 0,96 (KI 0,83; 1,10)	⊕⊕○○ –1 kvalitet –1 precision
Zotepin mot placebo	312 (3)	Zotepin = placebo RR 0,94 (KI 0,64; 1,38)	⊕⊕○○ –1 kvalitet –1 precision
Paliperidon mot placebo	1 926 (7)	Paliperidon < placebo RR 0,68 (KI 0,61; 0,75)	⊕⊕⊕⊕
<b>Behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt</b>			
Olanzapin mot placebo	1 088 (6)	Olanzapin < placebo RR 0,42 (KI 0,25; 0,69)	⊕⊕⊕⊕
Risperidon mot placebo	729 (5)	Risperidon < placebo RR 0,34 (KI 0,24; 0,49)	⊕⊕⊕⊕
Quetiapin mot placebo	521 (4)	Quetiapin < placebo RR 0,60 (KI 0,49; 0,75)	⊕⊕⊕⊕

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1.1** fortsättning

	<b>Antal patienter (antal studier)</b>	<b>Effekt (95% KI)</b>	<b>Vetenskapligt underlag</b>
Ziprasidon mot placebo	598 (4)	Ziprasidon < placebo RR 0,59 (KI 0,46; 0,74)	⊕⊕⊕⊕
Aripiprazol mot placebo	1 615 (7)	Aripiprazol < placebo RR 0,61 (KI 0,48; 0,77)	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid mot placebo	514 (4)	Amisulprid < placebo RR 0,48 (KI 0,33; 0,69)	⊕⊕⊕⊕
Klozapin mot placebo	24 (1)	Klozapin < placebo RR 0,05 (KI 0,00; 0,78)	⊕○○○ 1 studie
Sertindol mot placebo	661 (3)	Sertindol < placebo RR 0,68 (KI 0,54; 0,86)	⊕⊕⊕⊕
Zotepin mot placebo	312 (3)	Zotepin < placebo RR 0,29 (KI 0,17; 0,49)	⊕⊕⊕⊕
Paliperidon mot placebo	1 677 (5)	Paliperidon < placebo RR 0,4 (KI 0,33; 0,48)	⊕⊕⊕⊕
<b>Behandlingsavbrott pga biverkningar</b>			
Olanzapin mot placebo	914 (5)	Olanzapin = placebo RR 0,83 (KI 0,18; 3,84)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Risperidon mot placebo	599 (4)	Risperidon = placebo RR 0,86 (KI 0,35; 2,13)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Quetiapin mot placebo	521 (4)	Quetiapin = placebo RR 1,10 (KI 0,27; 4,38)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Ziprasidon mot placebo	598 (4)	Ziprasidon = placebo RR 2,49 (KI 0,33; 18,89)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Aripiprazol mot placebo	1 615 (7)	Aripiprazol = placebo RR 0,73 (KI 0,49; 1,08)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Amisulprid mot placebo	514 (4)	Amisulprid = placebo RR 0,59 (KI 0,20; 1,78)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1.1** fortsättning

	<b>Antal patienter (antal studier)</b>	<b>Effekt (95% KI)</b>	<b>Vetenskapligt underlag</b>
Klozapin mot placebo	24 (1)	Klozapin = placebo RR 0,50 (KI 0,04; 7,00)	⊕○○○ 1 studie
Sertindol mot placebo	661 (3)	Sertindol = placebo RR 1,86 (KI 0,96; 3,60)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Zotepin mot placebo	312 (3)	Zotepin = placebo RR 1,88 (KI 0,61; 5,85)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Paliperidon mot placebo	1 926 (7)	Paliperidon = placebo RR 1,04 (KI 0,69; 1,57)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

### Frågeställningar

- Skiljer sig risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med placebo?
- Skiljer sig risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med placebo?
- Skiljer sig risken för behandlingsavbrott pga biverkningar hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med placebo?

### Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA
<b>Kontroll</b>	Placebo
<b>Utfall/risk</b>	Behandlingsavbrott.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 567 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 76 i fulltext. Två systematiska översikter kunde slutligen inkluderas, se Figur 3.4.3.1.

### Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Leucht och medarbetare publicerade en systematisk översikt av hög kvalitet som jämförde SGA mot placebo och som redovisade de totala behandlingsavbrotten, behandlingsavbrott pga biverkningar och behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt [1]. Avseende data för paliperidon användes en Cochrane-analys uppdaterad år 2010 [2]. Gemensamt för samtliga listade SGA var att det var färre behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt och lika många behandlingsavbrott pga biverkningar som med placebo. Jämfört med placebo var den relativa risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak signifikant lägre för aripiprazol, klozapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon och paliperidon. Konfidensintervallet för den relativa risken för behandlingsavbrott för amisulprid nådde ett och skillnaden var sannolikt inte statistiskt signifikant.

Jämfört med placebo var den relativa risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak inte signifikant lägre med olanzapin, sertindol, zotepin eller paliperidon. Risken för behandlingsavbrott i gruppen SGA varierade mellan 29 procent för risperidon och amisulprid och 54 procent för sertindol. Behandlingsavbrott i placebogruppen varierade mellan 40 procent (i studier som utvärderade zotepin) och 100 procent (i studien som utvärderade klozapin).

Behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt förekom inte hos någon av patienterna som behandlades med klozapin (detta var dock endast en liten studie) och varierade mellan 9 och 10 procent för risperidon, amisulprid och zotepin och 31 procent för quetiapin. I placebogruppen varierade andelen patienter som avbröt pga otillräcklig medicinsk effekt mellan 25 och 62 procent.

**Tabell 3.4.1.2** Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med placebo (oberoende av orsak, otillräcklig medicinsk effekt och biverkningar).

	N	n	SGA %	Placebo %	Relativ risk (KI)	p-värde	NNT (KI)
<b>Amisulprid</b>							
Oberoende av orsak	5	618	29,1	47,0	0,69 (0,48; 1,00)	0,0523	8 (4; 68)
Otillräcklig medicinsk effekt	4	514	9,9	28,2	0,48 (0,33; 0,69)	0,0001	8 (6; 17)
Biverkningar	4	514	5,8	9,4	0,59 (0,20; 1,78)	0,3474	
<b>Aripiprazol</b>							
Oberoende av orsak	7	1 615	46,5	59,0	0,80 (0,72; 0,89)	0	8 (6; 14)
Otillräcklig medicinsk effekt	7	1 615	13,2	25,2	0,61 (0,48; 0,77)	0	11 (6; 43)
Biverkningar	7	1 615	7,1	9,1	0,73 (0,49; 1,08)	0,1194	
<b>Klozapin</b>							
Oberoende av orsak	1	24	37,5	100,0	0,40 (0,22; 0,76)	0,0045	2 (1; 3)
Otillräcklig medicinsk effekt	1	24	0	62,5	0,05 (0,00; 0,78)	0,0324	2 (1; 3)
Biverkningar	1	24	6,3	12,5	0,50 (0,04; 7,00)	0,6067	
<b>Olanzapin</b>							
Oberoende av orsak	6	1 088	36,0	52,4	0,70 (0,46; 1,05)	0,0815	
Otillräcklig medicinsk effekt	6	1 088	15,3	36,7	0,42 (0,25; 0,69)	0,0007	6 (4; 10)
Biverkningar	5	914	3,7	6,4	0,83 (0,18; 3,84)	0,8069	

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1.2** fortsättning

	N	n	SGA %	Placebo %	Relativ risk (KI)	p-värde	NNT (KI)
<b>Paliperidon</b>							
Oberoende av orsak	7	1 926	33,0	45,0	0,68 (0,61; 0,75)		
Otillräcklig medicinsk effekt	5	1 677	14,0	33,0	0,40 (0,33; 0,48)		
Biverkningar	7	1 926	5,0	5,0	1,04 (0,69; 1,57)		
<b>Quetiapin</b>							
Oberoende av orsak	5	750	37,8	49,8	0,79 (0,68; 0,92)	0,0027	11 (6; 46)
Otillräcklig medicinsk effekt	4	521	31,1	48,5	0,60 (0,49; 0,75)	0	5 (4; 9)
Biverkningar	4	521	3,5	3,4	1,10 (0,27; 4,38)	0,8974	
<b>Risperidon</b>							
Oberoende av orsak	6	955	29,4	47,1	0,70 (0,57; 0,86)	0,0009	6 (4; 18)
Otillräcklig medicinsk effekt	5	729	9,0	30,2	0,34 (0,24; 0,49)	0	4 (3; 11)
Biverkningar	4	599	7,7	9,5	0,86 (0,35; 2,13)	0,7466	
<b>Sertindol</b>							
Oberoende av orsak	3	661	54,2	55,7	0,96 (0,83; 1,10)	0,5509	
Otillräcklig medicinsk effekt	3	661	25,9	37,6	0,68 (0,54; 0,86)	0,0012	8 (5; 22)
Biverkningar	3	661	8,7	4,6	1,86 (0,96; 3,60)	0,0643	22 (13; 107)

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.1.2** fortsättning

	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>SGA %</b>	<b>Placebo %</b>	<b>Relativ risk (KI)</b>	<b>p-värde</b>	<b>NNT (KI)</b>
<b>Ziprasidon</b>							
Oberoende av orsak	4	598	45,7	63,1	0,73 (0,63; 0,84)	0	6 (4; 14)
Otillräcklig medicinsk effekt	4	598	23,3	40,9	0,59 (0,46; 0,74)	0	6 (4; 10)
Biverkningar	4	598	5,0	2,3	2,49 (0,33; 18,89)	0,3773	
<b>Zotepin</b>							
Oberoende av orsak	3	312	39,4	39,5	0,94 (0,64; 1,38)	0,7709	
Otillräcklig medicinsk effekt	3	312	9,0	30,6	0,29 (0,17; 0,49)	0	
Biverkningar	3	312	12,3	5,1	1,88 (0,61; 5,85)	0,2742	

KI = Konfidensintervall; N = Antal studier; n = Antal deltagare; NNT = Number needed to treat; Placebo % = Avbrottsfrekvens i placebogrupp; SGA = Andra generationens antipsykotika; SGA % = Avbrottsfrekvens i SGA-grupp

## Diskussion

När det gäller risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak visade den systematiska översikten att det generellt var färre avbrott med aktiv behandling med SGA än med placebo. Risken för behandlingsavbrott i gruppen SGA varierade mellan 29 procent för risperidon och amisulprid och 54 procent för sertindol. Behandlingsavbrott i placebogrupperna varierade mellan 40 och 100 procent. Den stora skillnaden i behandlingsavbrott i placeboarmarna kan tyda på att studierna mellan de olika SGA och placebo inte direkt kan jämföras pga olika studielängd eller studiebetingelser. Utifrån data sammanställt i den systematiska översikten kunde man dra slutsatsen att var tredje till var tionde patient riskerade att avbryta sin behandling med SGA pga otillräcklig effekt.



NNT för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt varierade mellan 4 för risperidon och 11 för aripiprazol, dvs om fyra patienter behandlas med risperidon istället för med placebo förhindras ett behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt. För klozapin var NNT 2, dock var underlaget från randomiserade kontrollerade studier för litet för att vara säkert.

Eftersom det var färre behandlingsavbrott med SGA än med placebo överväger fördelarna med behandlingen mot biverkningarna i alla fall på kort sikt eftersom de flesta studierna mot placebo var relativt korta.

### **3.4.2 Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med första generationens antipsykotika (FGA)**

#### **Sammanfattning**

För olanzapin, amisulprid och risperidon är risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak signifikant lägre än med FGA. Däremot är risken för behandlingsavbrott, oberoende av orsak för quetiapin, aripiprazol, klozapin och ziprasidon i samma storleksordning som för FGA.

Risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak för quetiapin, ziprasidon, risperidon eller klozapin är jämförbar med FGA i normaldos. För aripiprazol och amisulprid saknas studier jämfört med normaldos av FGA. Cochrane-översikten på paliperidon listar inga studier som jämför paliperidon med FGA [2]. Även litteratursökning avseende randomiserade kliniska prövningar på paliperidon var utan resultat.

Eftersom dosen FGA i många studier är högre än nödvändigt, i jämförelse med SGA, ökar risken för behandlingsavbrott av FGA pga biverkningar. Därför analyserades även de studier som använde sig av normaldos av FGA. Endast för olanzapin finns det starkt vetenskapligt underlag för att risken för behandlingsavbrott, oberoende av orsak, är lägre än för FGA i normaldos [3]. Davis och medarbetare identifierade den mest effektiva dosen, dvs den tröskeldos som krävdes för att uppnå de positiva kliniska effekterna för varje läkemedel. Till exempel var den effektiva dosen för klorpromazin 450 mg/dag och för risperidon 4 mg/dag.

## Evidensgraderade resultat

### *Risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak hos personer med schizofreni*

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med FGA minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med amisulprid i jämförelse med FGA minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med FGA minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad avseende risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med quetiapin i jämförelse med FGA hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad avseende risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med aripiprazol i jämförelse med FGA hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad avseende risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med klozapin i jämförelse med FGA hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad avseende risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med ziprasidon i jämförelse med FGA hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).

***Risk för behandlingsavbrott oberoende av orsak hos personer med schizofreni (SGA jämfört med FGA i normaldos)***

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med FGA i normaldos minskar risken för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med quetiapin i jämförelse med FGA i normaldos hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med ziprasidon i jämförelse med FGA i normaldos hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med risperidon i jämförelse med FGA i normaldos hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) vid behandling med klozapin i jämförelse med FGA i normaldos hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

**Tabell 3.4.2.1** Behandlingsavbrott vid behandling med första generationens antipsykotika (FGA) jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA).

	<b>Antal studier</b>	<b>Effekt (95% KI)</b>	<b>Vetenskapligt underlag</b>
<b>Behandlingsavbrott oberoende av orsak</b>			
FGA mot olanzapin	17	FGA > olanzapin OR 1,62 (KI 1,35; 1,93)	⊕⊕⊕⊕
FGA mot amisulprid	6	FGA > amisulprid OR 1,66 (KI 1,3; 2,13)	⊕⊕⊕⊕
FGA mot risperidon	16	FGA > risperidon OR 1,36 (KI 1,05; 1,76)	⊕⊕⊕⊕ -1 överensstämmelse
FGA mot quetiapin	6	FGA = quetiapin OR 1,2 (KI 0,79; 1,81)	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet -1 överensstämmelse
FGA mot aripiprazol	3	FGA = aripiprazol OR 1,15 (KI 0,65; 2,04)	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet -1 överensstämmelse
FGA mot klozapin	6	FGA = klozapin OR 1,48 (KI 0,77; 2,85)	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet -1 överensstämmelse
FGA mot ziprasidon	3	FGA = ziprasidon OR 1,08 (KI 0,67; 1,76)	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet -1 överensstämmelse
<b>Behandlingsavbrott oberoende av orsak FGA i normaldos jämfört med SGA</b>			
FGA mot olanzapin	8	FGA > olanzapin OR 1,74 (KI 1,38; 2,2)	⊕⊕⊕⊕
FGA mot quetiapin	3	FGA = quetiapin OR 1,04 (KI 0,58; 1,87)	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet
FGA mot ziprasidon	2	FGA = ziprasidon OR 0,93 (KI 0,65; 1,34)	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet
FGA mot risperidon	5	FGA = risperidon OR 1,3 (KI 0,88; 1,93)	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet
FGA mot klozapin	3	FGA = klozapin OR 0,97 (KI 0,49; 1,92)	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet

KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot

## Frågeställningar

- Skiljer sig risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med FGA?
- Skiljer sig risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med FGA i normaldos?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA
<b>Kontroll</b>	FGA
<b>Utfall/risk</b>	Behandlingsavbrott.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 567 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 76 i fulltext. Två systematiska översikter och fyra primärstudier kunde slutligen inkluderas (Figur 3.4.3.1).

Sökningar av randomiserade kontrollerade studier på risperidon, klopazapin, olanzapin och quetiapin (dvs de läkemedel med den största användningen i Sverige) under de senaste fem åren gav 149 abstrakt. Av dessa exkluderades 104 och 45 kvalitetsgranskades i fulltext. Fyra studier inkluderades i denna genomgång.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Två systematiska översikter av hög kvalitet som jämförde FGA med SGA identifierades [4,5]. Rabinowitz och medarbetare [5] redovisade skillnader i behandlingsavbrott mellan FGA och SGA medan Leucht och medarbetare [4] endast redovisade behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt.

Höga doser av FGA medför ofta extrapyramidala eller parkinsonliknande biverkningar som kan resultera i avbrott. I översikten av Rabinowitz och medarbetare [5] tog man hänsyn till det och redo-

visade om onödigt höga doser (excessive dose) av FGA [3] kunde ha påverkat omfattningen av behandlingsavbrott. Resultaten indikerade att risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak var lägre med olanzapin än med FGA. Studierna var homogena, dvs pekade åt samma håll, och skillnaden kvarstod även efter exklusion av de studier som använde sig av excessiva doser av FGA.

Risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak med FGA i jämförelse med risperidon förefaller högre, men studierna är inte homogena och efter exklusion av studier med excessiva doser av FGA fanns det ingen skillnad längre. Även inklusionen av ytterligare två randomiserade kontrollerade studier som jämförde risperidon med FGA (haloperidol) i låg dos gav ingen entydig bild [6,7]. Den mer omfattande, men kortare studien [7], visade färre avbrott med risperidon, medan ingen skillnad rapporterades i den längre studien på färre patienter [6]. Inga ytterligare relevanta publikationer hittades som jämförde FGA och quetiapin eller aripiprazol.

Ziprasidon jämfördes med haloperidol i en långtidsstudie [8]. Någon skillnad i behandlingsavbrott mellan läkemedlen kunde inte ses varken under de första 40 veckorna eller under förlängningen av studien till 196 veckor. En randomiserad kontrollerad studie jämförde klozapin med FGA [9]. Någon skillnad i behandlingsavbrott mellan dessa två behandlingsgrupper fanns inte.

**Tabell 3.4.2.2** Behandlingsavbrott vid behandling med första generationens antipsykotika (FGA) jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA).

	FGA mot SGA		FGA normaldos mot SGA	
	Antal studier	Oddsquot (95% KI)	Antal studier	Oddsquot (95% KI)
<b>Behandlingsavbrott</b>				
FGA mot quetiapin	6	1,2 (0,79; 1,81)	3	1,04 (0,58; 1,87)
FGA mot olanzapin	17	1,62 (1,35; 1,93)	8	1,74 (1,38; 2,2)
FGA mot ziprasidon	3	1,08 (0,67; 1,76)	2	0,93 (0,65; 1,34)
FGA mot aripiprazol	3	1,15 (0,65; 2,04)		
FGA mot amisulprid	6	1,66 (1,3; 2,13)		
FGA mot risperidon	16	1,36 (1,05; 1,76)	5	1,3 (0,88; 1,93)
FGA mot klozapin	6	1,48 (0,77; 2,85)	3	0,97 (0,49; 1,92)

KI = Konfidensintervall

**Tabell 3.4.2.3** Behandlingsavbrott vid behandling med första generationens antipsykotika (FGA) jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA). Studier mer än 10 veckor och mer än 100 patienter/studiearm.

Studie-omfattning	Antal studier	FGA antal patienter	FGA avbrott % intervall	SGA antal patienter	SGA avbrott % intervall
FGA mot quetiapin	1	261	75	337	67
FGA mot olanzapin	4	640	46–75	785	32–64
FGA mot ziprasidon	2	414	58–75	333	55–79
FGA mot aripiprazol	1	433	70	861	57
FGA mot amisulprid	2	224	44–52	464	26–45

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.2.3** fortsättning

Studie- omfattning	Antal studier	FGA antal patienter	FGA avbrott % intervall	SGA antal patienter	SGA avbrott % intervall
FGA mot risperidon	4	726	36–75	798	42–74
FGA mot klozapin	1	218	72	205	43

## Diskussion

Med tanke på att behandling av schizofreni pågår under mycket lång tid är det anmärkningsvärt få långtidsstudier som jämför FGA med SGA och dessutom med begränsat patientantal. Även de bäst dokumenterade läkemedlen hade endast maximalt fyra studier med en längd som översteg 10 veckor och färre än 800 patienter per studiearm. I flera studier som jämför FGA med SGA har man använt onödigt höga doser av FGA, vilket ökar risken för så kallade extrapyramidala eller parkinson-liknande biverkningar. Dosvalet kan delvis motiveras med olika terapitraditioner i framför allt USA och Europa. I sin metaanalys har Rabinowitz och medarbetare exkluderat så kallade excessiva doser för att se om skillnaderna kvarstår [5].

Signifikant färre behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med FGA noterades för olanzapin, amisulprid och risperidon. Studierna på risperidon uppvisade en signifikant heterogenitet och efter exklusion av studier med för hög dos av FGA fanns ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan risperidon och FGA. De två studier [6,7] som jämförde risperidon med FGA som tillkom vid sökning av primärstudier redovisade färre behandlingsavbrott med risperidon än med haloperidol i den korta studien (åtta veckor) [7], medan ingen skillnad i behandlingsavbrott upptäcktes i studien som varade ett år [6].

Avseende behandlingsavbrott oberoende av orsak mellan FGA och SGA var det endast studier på olanzapin som visade signifikant färre avbrott än FGA även efter det att studier med för höga doser FGA hade exklu-



derats i analysen. Det kan dock vara problematiskt att betrakta alla FGA som en enhetlig grupp. Det illustreras i en systematisk översikt av Beasley och medarbetare som visade att risken för behandlingsavbrott med olanzapin var lägre än med haloperidol, men jämförbar med flufenazin eller perfenazin [10].

Att det inte var färre behandlingsavbrott med klozapin jämfört med FGA i en randomiserad kontrollerad studie från år 2010 skulle delvis kunna bero på att patienterna var mycket motiverade i studien [9]. Man fick också intrycket av att en individuell dosoptimering verkade kunna minska risken för behandlingsavbrott.

### **3.4.3 Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med andra generationens antipsykotika (SGA)**

#### **Sammanfattning**

Risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt är likartad för flera SGA såsom amisulprid, aripiprazol, sertindol, ziprasidon, risperidon, quetiapin och paliperidon. Olanzapin, klozapin och möjligen även amisulprid skiljer sig något ifrån denna grupp då risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt är lägre än för quetiapin, risperidon och ziprasidon.

#### **Evidensgraderade resultat**

##### *Amisulprid*

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) vid behandling med amisulprid jämfört med olanzapin hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) vid behandling med amisulprid jämfört med risperidon hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

### *Aripiprazol*

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) vid behandling med aripiprazol jämfört med risperidon hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

### *Klozapin*

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) vid behandling med klozapin jämfört med olanzapin hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) vid behandling med klozapin i jämförelse med ziprasidon hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med risperidon minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

### *Olanzapin*

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med quetiapin minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med risperidon minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med ziprasidon minskar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med olanzapin i jämförelse med amisulprid hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med olanzapin i jämförelse med klozapin hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med olanzapin i jämförelse med paliperidon hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

### *Quetiapin*

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med quetiapin i jämförelse med olanzapin ökar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med quetiapin i jämförelse med risperidon hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det saknas en skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med quetiapin i jämförelse med ziprasidon hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnader mellan quetiapin och paliperidon när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕○○○).

## *Risperidon*

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med olanzapin ökar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med klozapin ökar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med risperidon i jämförelse med amisulprid hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med risperidon i jämförelse med aripiprazol hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med risperidon i jämförelse med quetiapin hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med risperidon i jämförelse med sertindol hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med risperidon i jämförelse med ziprasidon hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

### ***Sertindol***

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med sertindol i jämförelse med risperidon hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

### ***Ziprasidon***

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med ziprasidon i jämförelse med olanzapin ökar risken för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnader mellan ziprasidon och klozapin när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med ziprasidon i jämförelse med quetiapin hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med ziprasidon i jämförelse med risperidon hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

### ***Paliperidon***

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) vid behandling med paliperidon i jämförelse med olanzapin hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnader mellan paliperidon och quetiapin när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig effekt) hos personer med schizofreni (⊕○○○).

**Tabell 3.4.3.1** Behandlingsavbrott vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med SGA pga otillräcklig effekt.

	<b>Antal patienter (antal studier)</b>	<b>Effekt (95% KI)</b>	<b>Vetenskapligt underlag</b>
<b>Behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt</b>			
Amisulprid mot olanzapin	724 (4)	Amisulprid = olanzapin RR 1,19 (KI 0,71; 1,99)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Amisulprid mot risperidon	538 (3)	Amisulprid = risperidon RR 0,69 (KI 0,39; 1,21)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Aripiprazol mot risperidon	384 (2)	Aripiprazol = risperidon RR 1,13 (KI 0,52; 2,46)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Klozapin mot olanzapin	1 649 (10)	Klozapin = olanzapin RR 0,72 (KI 0,40; 1,30)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Klozapin mot risperidon	627 (8)	Klozapin < risperidon RR 0,40 (KI 0,23; 0,70)	⊕⊕⊕⊕
Klozapin mot ziprasidon	147 (1)	Klozapin = ziprasidon RR 0,66 (KI 0,11; 3,82)	⊕○○○ 1 studie
Olanzapin mot quetiapin	1 217 (7)	Olanzapin < quetiapin RR 0,60 (KI 0,47; 0,77)	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin mot risperidon	2 291 (12)	Olanzapin < risperidon RR 0,78 (KI 0,62; 0,98)	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin mot ziprasidon	1 937 (5)	Olanzapin < ziprasidon RR 0,64 (KI 0,51; 0,79)	⊕⊕⊕⊕
Quetiapin mot risperidon	1 851 (7)	Quetiapin = risperidon RR 1,26 (KI 0,99; 1,61)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Quetiapin mot ziprasidon	722 (2)	Quetiapin = ziprasidon RR 1,14 (KI 0,89; 1,47)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Risperidon mot sertindol	508 (2)	Risperidon = sertindol RR 0,76 (KI 0,46; 1,25)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Risperidon mot ziprasidon	1 029 (3)	Risperidon = ziprasidon RR 0,88 (KI 0,60; 1,27)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Paliperidon mot olanzapin	1 332 (3)	Paliperidon = olanzapin RR 1,06 (KI 0,81; 1,40)	⊕⊕⊕⊕
Paliperidon mot quetiapin	314 (1)	Paliperidon = quetiapin RR 0,3 (KI 0,08; 1,07)	⊕○○○ 1 studie

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

## Frågeställningar

- Finns det skillnad i behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt hos personer med schizofreni som behandlas med olika SGA?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA
<b>Kontroll</b>	SGA
<b>Utfall/risk</b>	Behandlingsavbrott.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 2 567 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 76 i fulltext. Två systematiska översikter och fyra primärstudier kunde slutligen inkluderas, se Figur 3.4.3.1.

Leucht och medarbetare ligger bakom en stor del av Cochrane-översikterna som publicerades under åren 2009 och 2010 och som jämförde olika SGA med varandra och rapporterade behandlingsavbrott oberoende av orsak [11]. För paliperidon användes en uppdaterad Cochrane-översikt från år 2010 [2]. Sökningar av randomiserade kontrollerade studier på risperidon, klozapin, olanzapin och quetiapin (dvs de läkemedel med den största användningen i Sverige) under de senaste fem åren gav 149 abstrakt. Av dessa exkluderades 104 och 47 kvalitetsgranskades i fulltext. Data från 4 studier presenteras i detta avsnitt.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

En systematisk översikt av hög kvalitet av Leucht och medarbetare valdes ut [11]. Översikten, som jämförde olika SGA mot varandra, redovisade inte den totala förekomsten av behandlingsavbrott utan endast behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt. Leucht och medarbetare står även bakom olika Cochrane-översikter från år 2010 där varje SGA jämförts med de övriga SGA. För vissa jämförelser mellan olika SGA fanns det endast en eller två randomiserade kontrollerade studier. Såväl Cochrane-översikterna som den kompletterande sökningen av randomiserade kontrollerade studier granskades

för att kunna se om slutsatserna överensstämde med dem av Leucht och medarbetare [11].

### ***Amisulprid mot ziprasidon***

Inga ytterligare studier identifierades i Cochrane-översikten för amisulprid. Den så kallade EUFEST-studien redovisade behandlingsavbrott för bl a amisulprid och ziprasidon under ett år [12]. Andelen patienter som avbröt behandlingen pga otillräcklig effekt var dubbelt så hög för ziprasidon jämfört med amisulprid, vilket stödjer slutsatsen i Leucht och medarbetares översikt (se Tabell 3.4.3.3) [11].

### ***Aripiprazol mot olanzapin***

Inga ytterligare studier identifierades i Cochrane-översikten för aripiprazol. En randomiserad kontrollerad studie studerade 566 vuxna patienter med schizofreni som randomiserades till aripiprazol eller olanzapin under 28 veckor [13]. Fler behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt rapporterades för aripiprazol jämfört med olanzapin (se Tabell 3.4.3.4). Denna information försvagar slutsatsen att det inte skulle finnas någon skillnad mellan dessa läkemedel [11]. Fyrtiotre procent avbröt behandlingen med olanzapin varav 3,5 procent pga otillräcklig effekt. I aripiprazolgruppen avbröt 50 procent och 11 procent pga otillräcklig effekt. I en randomiserad kontrollerad studie med 703 patienter jämfördes olanzapin mot aripiprazol [14]. Tolv procent avbröt pga otillräcklig effekt med olanzapin och 15 procent avbröt pga otillräcklig effekt med aripiprazol. Totalt avbröt 36 procent i olanzapingruppen och 41 procent i aripiprazolgruppen.

### ***Klozapin mot ziprasidon***

Inga ytterligare studier identifierades i Cochrane-översikten för klozapin. Sökningen av randomiserade kontrollerade studier identifierade en studie, den så kallade MOZART-studien, som jämförde klozapin med ziprasidon hos 147 patienter som inte svarade på olika antipsykotiska behandlingar [15]. Andelen patienter som avbröt behandlingen pga otillräcklig medicinsk effekt var jämförbar i båda grupperna. Denna information stödjer slutsatsen att det inte finns någon skillnad mellan klozapin och ziprasidon avseende behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt [11].



Det framkommer att SGA inte är homogent avseende behandlingsavbrott och att varje läkemedel måste bedömas var för sig. Dock intar klorzapin och olanzapin en särställning. Dessa två läkemedel ger färre behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt än risperidon. De övriga läkemedlen inom gruppen, dvs amisulprid, aripiprazol, quetiapin, sertindol och ziprasidon hade lika många behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt som risperidon. Bilden är något komplex eftersom flera läkemedel inom SGA inte heller skiljer sig ifrån olanzapin.

### *Paliperidon mot olanzapin*

Andelen patienter som avbryter behandlingen pga otillräcklig medicinsk effekt i korttidsstudier är jämförbar med paliperidon och olanzapin.

### *Paliperidon mot quetiapin*

Andelen patienter som avbryter behandlingen pga otillräcklig medicinsk effekt i den enda tillgängliga studien är lägre med paliperidon än med quetiapin, men skillnaden är inte statistiskt signifikant. Vid litteratursökningen återfanns inga ytterligare relevanta publikationer.

**Tabell 3.4.3.2** Behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt vid behandling med andra generationens antipsykotika (SGA) jämfört med SGA.

	N	n	Relativ risk (95% KI)	p-värde	NNT
<b>Amisulprid mot</b>					
Olanzapin	4	724	1,19 (0,71; 1,99)	0,596	
Risperidon	3	538	0,69 (0,39; 1,21)	0,194	
Ziprasidon	1	123	0,21 (0,05; 0,94)	0,040	8 (5; 50)
<b>Aripiprazol mot</b>					
Olanzapin	1	317	1,70 (0,91; 3,17)	0,099	
Risperidon	2	384	1,13 (0,52; 2,46)	0,759	
<b>Klorzapin mot</b>					
Olanzapin	10	1 649	0,72 (0,40; 1,30)	0,279	
Risperidon	8	627	0,40 (0,23; 0,70)	0,001	19 (9; 180)
Ziprasidon	1	147	0,66 (0,11; 3,82)	0,641	

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.4.3.2** fortsättning

	<b>N</b>	<b>n</b>	<b>Relativ risk (95% KI)</b>	<b>p-värde</b>	<b>NNT</b>
<b>Olanzapin mot</b>					
Amisulprid	4	724	0,84 (0,50; 1,40)	0,506	
Aripiprazol	1	317	0,59 (0,32; 1,10)	0,099	
Klozapin	10	1 649	1,38 (0,77; 2,47)	0,279	
Quetiapin	7	1 217	0,60 (0,47; 0,77)	<0,001	
Risperidon	12	2 291	0,78 (0,62; 0,98)	0,035	
Ziprasidon	5	1 937	0,64 (0,51; 0,79)	<0,001	16 (11; 34)
<b>Paliperidon mot</b>					
Olanzapin	3	1 332	1,06 (1,81; 1,40)		
Quetiapin	1	314	0,3 (0,08; 1,07)		9 (6; 43)
<b>Quetiapin mot</b>					
Olanzapin	7	1 217	1,66 (1,31; 2,11)	<0,001	
Risperidon	7	1 851	1,26 (0,99; 1,61)	0,058	NNH=20 (11; 123)
Ziprasidon	2	722	1,14 (0,89; 1,47)	0,290	
<b>Risperidon mot</b>					
Amisulprid	3	538	1,45 (0,83; 2,53)	0,194	
Aripiprazol	2	384	0,89 (0,41; 1,93)	0,759	
Klozapin	8	627	2,51 (1,43; 4,40)	0,001	NNH=19 (9; 180)
Olanzapin	12	2 291	1,29 (1,02; 1,62)	0,035	
Quetiapin	7	1 851	0,79 (0,62; 1,01)	0,058	20 (11; 123)
Sertindol	2	508	0,76 (0,46; 1,25)	0,280	
Ziprasidon	3	1 029	0,88 (0,60; 1,27)	0,489	
<b>Sertindol mot</b>					
Risperidon	2	508	1,32 (0,80; 2,18)	0,280	
<b>Ziprasidon mot</b>					
Amisulprid	1	123	4,73 (1,06; 20,98)	0,040	NNH=8 (5; 50)
Klozapin	1	147	1,52 (0,26; 8,84)	0,641	
Olanzapin	5	1 937	1,57 (1,27; 1,94)	<0,001	NNH=16 (11; 34)
Quetiapin	2	722	0,87 (0,68; 1,12)	0,290	
Risperidon	3	1 029	1,14 (0,79; 1,66)	0,489	

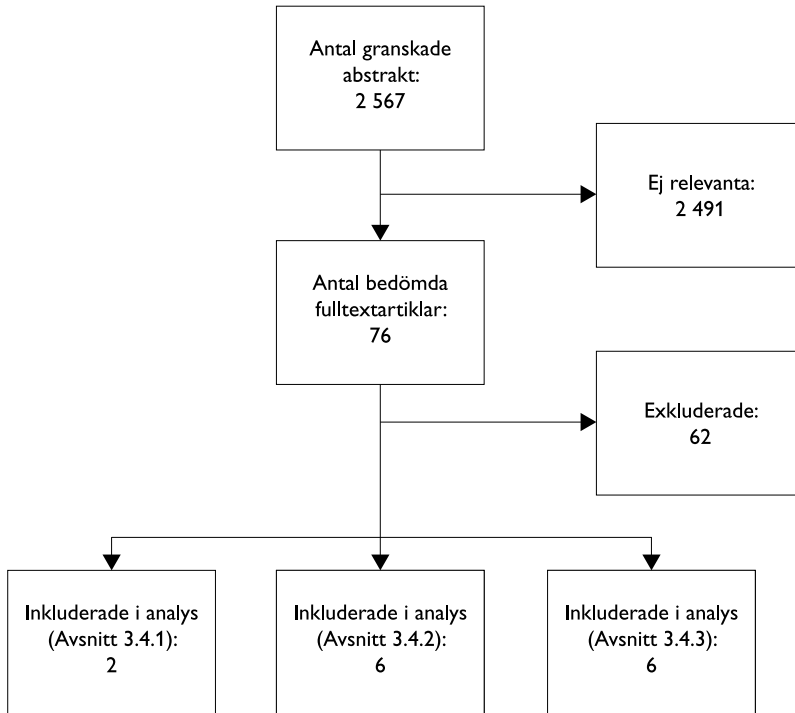
Relativ risk <1 lägre risk än jämförelsepreparatet, relativ risk >1 högre risk än jämförelsepreparatet; KI = Konfidensintervall; N = Antal studier; n = Antal deltagare; NNH = Number needed to harm; NNT = Number needed to treat

## Diskussion

Risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt är jämförbar bland flera SGA såsom amisulprid, aripiprazol, sertindol, ziprasidon, risperidon och quetiapin. Olanzapin och klozapin och möjligen även amisulprid skiljer sig något från denna grupp då risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt är lägre än för quetiapin, risperidon och ziprasidon.

Den relativa risken för behandlingsavbrott är dock inte så lätt att översätta till klinisk vardag och man bör komma ihåg att de ingående studierna inte nödvändigtvis har inkluderat exakt samma typ av patienter och att även andra studiebetingelser, såsom dosval och dositering och studielängd kan ha påverkat utfallet. Den ideala situationen är en så kallad head-to-head-jämförelse där patienterna randomiseras till de olika preparaten. Endast ett fåtal studier har jämfört fler än två preparat mot varandra. Den så kallade CATIE-studien hade ett sådant upplägg. Fynden från CATIE-studien, som pågick under 18 månader, stödjer resultaten från Leucht och medarbetare som visar att olanzapin medförde färre behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt än risperidon, quetiapin eller ziprasidon [11].

Således är inte andra generationens antipsykotika homogen avseende behandlingsavbrott, och varje preparat måste bedömas för sig. Fler omfattande randomiserade långtidsstudier som jämför olika preparat mot varandra behövs för att få en uppfattning om vilka preparat som minskar risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt.



**Figur 3.4.3.1** Flödesschema över litteratursökning.



**Table 3.4.3.3** Drop-out FGA, SGA, placebo. Systematic reviews.

Author Year Reference Country	Study design	Number of studies Number of patients	Intervention	Results	Study quality Comments
Leucht et al 2009 [1] Germany	RCT, double-blind	38 7 323	SGA and haloperidol vs placebo	All SGA lower drop-out rate (any reason) compared to placebo	High
Leucht et al 2009 [4] Germany	RCT, double-blind	150 21 533	SGA vs FGA	Drop-out (any reason) lower for amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone compared to FGA	High
Leucht et al 2009 [11] Germany	RCT, single- and double-blind	78 13 558	SGA vs SGA	Drop-out due to insufficient effect. Comparable risk for amisulpride, aripiprazole, sertindole, ziprasidone, risperidone och quetiapine  Olanzapine, clozapine and amisulpride lower risk than quetiapine, risperidone and ziprasidone	High
Nussbaum et al 2008 [2] USA	RCT	13 4 686	Paliperidone vs placebo  Paliperidone vs SGA	Comparable drop-out rate to olanzapine  Less drop-out to quetiapine, low evidence (only one study)	High
Rabinowitz et al 2009 [5] Israel	RCT, double-blind	93 26 686	FGA vs SGA	Meta-analytic random effects models showed that drop-out was higher for FGA than SGA (odds ratio 1.49, 95% confidence interval: 1.31–1.66). This advantage persisted after removing study arms with excessively high dosages, in flexible dose studies, studies of patients with symptom exacerbation, non- responder patients, inpatients, and outpatients	High

FGA = First generation antipsychotics; RCT = Randomised controlled trial; SGA = Second generation antipsychotics

**Table 3.4.3.4** Drop-out FGA, SGA. RCT.

Author Year Reference Country	Study design Number of patients	Intervention	Follow-up period	Results	Study quality Comments
Kahn et al 2008 [12] 50 centers Europe, Israel	RCT 498	Haloperidol Amisulpride Olanzapine Quetiapine Ziprasidone	1 year	Haloperidol: 48% Amisulpride: 14% Olanzapine: 14% Quetiapine: 40% Ziprasidone: 26%	High  Open randomisation
Kane et al 2009 [13] 60 centers USA, Canada, South America, Australia	RCT 566	Aripiprazole or olanzapine	28 weeks	Aripiprazole: 11% Olanzapine: 3.5%	High
Sacchetti et al 2009 [15] Italy	RCT 147	Ziprasidone Clozapine	18 weeks	Ziprasidone: 4% (3/73) Clozapine: 3% (2/74)	High  Treatment resistant
Potkin et al 2009 [8] 40 centers USA, Canada	RCT 599	Ziprasidone Haloperidol	40 weeks	Ziprasidone: 21–27% Haloperidol: 21%	High
Potkin et al 2009 [8] 40 centers USA, Canada	RCT 599	Ziprasidone Haloperidol	Extension to 196 weeks	Ziprasidone: 18–25% Haloperidol: 19%	High

*The table continues on the next page*

**Table 3.4.3.4** continues

Author Year Reference Country	Study design Number of patients	Intervention	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Meltzer et al 2010 [9] USA	RCT 86	Clozapine: n=40 (dose mean 12 months 343 mg/day) FGA: n=45 Haloperidol: n=13 (dose mean 9 mg/day) Perphenazine: n=9 and additionally 6 drugs	24 months	<i>Total drop-out</i> Clozapine: 22.5% FGA: 22.5%	High  Open study
Möller et al 2008 [7] Germany	RCT 296	Risperidone Haloperidol	8 weeks	Risperidone: 39% Haloperidol: 54%	
Gaebel et al 2007 [6] Germany	RCT 159	Risperidone Haloperidol 2–4 mg	1 year	Risperidone: 51% Haloperidol: 49%	
Fleischhacker et al 2009 [14] Austria	RCT 703	Olanzapine Aripiprazole	1 year	<i>Drop-out lack of efficiency</i> Aripiprazole: 15% Olanzapine: 12%  <i>Total drop-out</i> Aripiprazole: 41% Olanzapine: 36%	

FGA = First generation antipsychotics; RCT = Randomised controlled trial



## Referenser

1. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.
2. Nussbaum AM, Stroup TS. Oral paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006369. DOI: 10.1002/14651858.CD006369.pub2.
3. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24: 192-208.
4. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
5. Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O, Davidov O. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. *Schizophr Bull* 2009;35:775-88.
6. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1763-74.
7. Moller HJ, Riedel M, Jager M, Wickelmaier F, Maier W, Kuhn KU, et al. Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:985-97.
8. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD, Warrington LE, Watsky EJ, Siu CO. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:1233-48.
9. Meltzer HY, Bobo WV, Lee MA, Cola P, Jayathilake K. A randomized trial comparing clozapine and typical neuroleptic drugs in non-treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:286-93.
10. Beasley CM, Jr., Stauffer VL, Liu-Seifert H, Taylor CC, Dunayevich E, Davis JM. All-cause treatment discontinuation in schizophrenia during treatment with olanzapine relative to other antipsychotics: an integrated analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:252-8.
11. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-63.
12. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
13. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, Xu W, Stauffer VL, Watson SB, et al. A 28-week, randomized,

double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-81.

14. Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swanink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and

olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:510-7.

15. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P, Romeo F, Gorini B, Warrington L. Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART study. *Schizophr Res* 2009;113:112-21.



## 3.5 Behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården (effectiveness)

### Bakgrund

När klozapin introducerades för mer än 15 år sedan uppfattades det som ett revolutionerande antipsykotiskt läkemedel med bättre effekt än tidigare läkemedel [1]. Detta stimulerade utvecklingen av en serie nya läkemedel (andra generationens antipsykotika, SGA) som hade en betydligt reducerad risk för neurologiska biverkningar. SGA verkade ha betydande fördelar jämfört med första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA). De verkade ha bättre effekt på positiva och negativa symtom liksom på affektiva symtom. Dessutom förbättrades kognitiva symtom betydligt mer. Dessa initiala iakttagelser fick emellertid endast begränsat stöd i systematiska översikter och metaanalyser [1]. Mycket av de tidigare positiva resultaten för SGA jämfört med FGA var baserade på korttidsstudier som var sponsrade av läkemedelsindustrin och där patienterna var kraftigt selekterade, bortfallet högt och resultaten i huvudsak var baserade på symtomskattningar.

Dilemmat mellan å ena sidan kraftigt ökade kostnader för de nya medicinerna och å andra sidan avsaknad av tillfredsställande evidens för deras större effektivitet, gjorde att flera initiativ togs för en ny typ av pragmatiska eller praktiskt kliniska studier under senare delen av 1990-talet. Dessa studier skulle inte sponsras av läkemedelsindustrin. Pragmatiska studier karakteriseras av vida inklusionskriterier och långa uppföljningstider där upplägget skulle vara så lik den kliniska situationen som möjligt i en rigoröst randomiserad design. Avsikten var att studera effekterna av läkemedlen i en klinisk verklighet och med representativa patientpopulationer. Ibland används termen effectiveness-studier medan de tidigare studierna har rubricerats som efficacy-studier. Tre studier är inkluderade i den aktuella översikten CATIE, CUtLASS och EUFEST [2–6].

National Institute of Mental Health i USA stöttade CATIE-studien (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) och NHS Health Technology Assessment R&D Office i Storbritannien stöttade CUtLASS (The UK Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs

in Schizophrenia Study). En tredje studie med samma uppläggning, EUFEST (European First-Episode Schizophrenia Trial) har inkluderats i denna översikt även om studien sponsrats av AstraZeneca, Pfizer och Sanofi-Aventis.

Vi har också inkluderat en kohortstudie i detta avsnitt, FIN11-studien, som analyserar dödligheten hos schizofrena patienter relaterat till typ av läkemedel [7]. Materialet är mycket stort och antalet dödsfall är fler än som publicerats i samtliga tidigare studier. Övriga relevanta kohortstudier omnämns i Kapitel 3.13.

## Evidensgraderade resultat

### Effekt

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende förändring av symtom vid behandling med SGA (inte klozapin) i jämförelse med FGA (haloperidol och perfenazin) mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin pga behandlingsresistens i jämförelse med övriga SGA (inte signifikant jämfört med olanzapin) ger större minskning av symtom mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende förändring av livskvalitet vid behandling med SGA (inte klozapin) i jämförelse med FGA mätt som förändringar i PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med SGA i jämförelse med haloperidol ger bättre behandlingsföljsamhet hos personer med schizofreni. Patienter som behandlas med olanzapin har genomgående längst tid i behandling (⊕⊕⊕⊕).

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att det saknas en kliniskt betydelsefull skillnad avseende behandlingsföljsamhet vid behandling med SGA i jämförelse med perfenazin hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

### **Biverkningar**

- Det finns starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med andra SGA eller FGA ökar risken för viktuppgång hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

### **Dödlighet**

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med andra antipsykotiska läkemedel minskar risken för total dödlighet hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med antipsykotiska läkemedel i jämförelse med ingen behandling minskar risken för total dödlighet hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med andra antipsykotiska läkemedel minskar risken för dödlighet i självmord hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

**Tabell 3.5.1** Effekt av behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården (effectiveness avseende effektmått förbättring av PANSS, förbättring av livskvalitet, avbrott i behandlingen och viktförändring. Jämförelser mellan SGA och FGA (CATIE 1, CUtLASS 1 och EUFEST) samt klozapin mot övriga preparat (CATIE 2 och CUtLASS 2). Endast resultat som är baserade på minst två studier har inkluderats.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
<b>Effekt</b>			
Förändringar av PANSS totalt CATIE 1, CUtLASS 1, EUFEST	2 213 (3)	SGA = FGA	⊕⊕⊕⊕
Förändringar av PANSS totalt CATIE 2, CUtLASS 2	234 (2)	Klozapin > SGA (ej olanzapin)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 precision
Förbättring av livskvalitet CUtLASS 1, EUFEST	720 (2)	SGA = FGA	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Tid till avbrott totalt CATIE 1, EUFEST	1 991 (2)	SGA < haloperidol SGA = perfenazin Olanzapin längst tid till avbrott	⊕⊕⊕⊕
<b>Biverkningar</b>			
Viktökning CATIE 1, EUFEST	1 991 (2)	Olanzapin > övriga SGA/FGA	⊕⊕⊕⊕
<b>Mortalitet</b>			
FIN11	66 881 Dödsfall 19 735 (1)	Totalt klozapin < övriga FGA/SGA < 0 Suicid klozapin < övriga	⊕⊕⊕○

FGA = Första generationens antipsykotika; PANSS = Positive and negative syndrome scale; SGA = Andra generationens antipsykotika

## Frågeställningar

- Finns det skillnad i effekt hos personer med schizofreni som behandlas med SGA jämfört med FGA studerade med en vetenskaplig design baserad på randomisering men för övrigt med en uppläggning som motsvarar den behandling som ges i sjukvården, så kallade effectiveness-studier?
- Finns det skillnad i effekt om de som inte svarar på SGA erhåller klorazapin jämfört med byte till annat SGA?

## Inklusions- och exklusionskriterier

Systematiska översikter (där inkluderade studier uppfyllde inklusionskriterierna nedan) och primärstudier publicerade efter den systematiska översiktens sista sökdatum.

<b>Population</b>	Personer, 17 år eller äldre, med schizofreni diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	FGA eller SGA
<b>Kontroll</b>	FGA eller SGA
<b>Utfall</b>	Förändringar av symtom mätt med PANSS eller motsvarande validerad skala. Förändring av livskvalitet. Avbrott från behandling. Biverkningar.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Effectiveness-studier eller pragmatiska studier, har blivit ett särskilt begrepp för studier som analyserar effekten av SGA jämfört med FGA i ett naturligt kliniskt sammanhang med en randomiserad design [8,9]. På basen av dessa två referenser, kompletterad med en genomgång av de systematiska översikter som identifierades vid genomgången av effektstudier, identifierades tre ytterligare primärstudier [2,4,6]. Två av dessa, CATIE och CUtLASS, inkluderar också en andra randomiserad studie av patienter som inte svarat på den initiala behandlingen [10]. Här jämfördes behandling med klorazapin mot andra SGA. Se Figur 3.5.1.



## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)

#### *CATIE 1*

Lieberman och medarbetare studerade SGA jämfört med FGA-läkemedlet perfenazin med dubbelblind metodik [2]. Studien genomfördes från januari 2001 till december 2004. Totalt 1 493 patienter med schizofreni från 57 olika kliniker randomiserades till olanzapin (7,5–30 mg/dag), quetiapin (200–800 mg/dag), risperidon (1,5–6,0 mg/dag), ziprasidon (40–160 mg/dag) och perfenazin (8–32 mg/dag). Behandlingen pågick i upp till 18 månader.

Den primära målsättningen var att beskriva skillnader mellan dessa fem behandlingar vad gällde avbrott i behandlingen. Totalt avbröt 74 procent av patienterna läkemedelsbehandlingen före 18 månader (medianvärde 6 månader). För de enskilda läkemedlen förelåg följande siffror för avbrytande: olanzapin 64 procent, quetiapin 82 procent, risperidon 74 procent, ziprasidon 79 procent och perfenazin 75 procent. Skillnader vad gällde varaktigheten i behandlingen förelåg mellan olanzapin på ena sidan och quetiapin ( $p=0,000$ ), risperidon ( $p=0,002$ ), ziprasidon ( $p=0,028$ ) och perfenazin ( $p=0,021$ ) på andra sidan. Signifikant totalt  $p$ -värde var 0,013. Tiden till avbrott pga biverkningar skilde inte mellan grupperna, men frekvenserna skilde ( $p=0,04$ ). Olanzapin hade fler avbrott pga viktökning och metabola effekter, och perfenazin pga extrapyramidala biverkningar.

Ett sekundärt resultatmått var förändring i PANSS totalt som beräknades enligt en mixad modell (mixed model). Förändringen var initialt mest uttalad i olanzapingruppen men skillnaderna minskade med tid.

Patienter som behandlades med olanzapin hade färre intagningar på sjukhus pga återfall än de som behandlats med övriga preparat (11 % mot 15–20 %,  $p=0,000$ ). Patienter som behandlades med olanzapin ökade mer i vikt än de som fick annat preparat. Den genomsnittliga viktökningen i olanzapingruppen var 0,9 kg/månad. En större andel patienter i olanzapingruppen ökade minst 7 procent i vikt (30 % mot

7–16 %,  $p=0,000$ ). Hjärtbiverkningar (förlängt QT-intervall och torsades de pointes) eller nydebuterade katarakter var lika vanliga i de olika grupperna. Inte heller skilde grupperna sig åt för suicidförsök eller suicidtankegångar. Frekvensen tilläggsmedicin skilde sig åt för insatt medicin mot ångest. Olanzapin- och risperidongrupperna hade lägre frekvens än övriga (9 och 10 %, respektive 14 och 15 %). Färre patienter i quetiapingruppen erhöll antikolinergisk medicin (3 % mot 8–10 %).

Addington och medarbetare studerade effekten på depression av de olika preparaten i CATIE [11]. Graden av depression bedömdes med Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS). Skillnader mellan preparaten analyserades med mixed models. Samtliga grupper förbättrade det depressiva tillståndet signifikant men det var ingen skillnad mellan preparaten. Den enda signifikanta skillnaden i de fortsatta analyserna var att quetiapin var bättre än risperidon hos patienter med egentlig depression.

Det har diskuterats om viktökning och klinisk förbättring har ett kausalt samband. För att studera detta analyserades sambanden mellan viktökning och PANSS-förändringar i CATIE [10]. En mixed effect model användes för analysen. Det var ett signifikant samband mellan förändringar i PANSS och förändringar i BMI ( $p=0,001$ ) motsvarande 0,28 respektive 0,21 poängs minskning i PANSS totalmätt vid 1 procent ökning av BMI. Förändringar av BMI förklarade mindre än 3 procent av variansen för PANSS-förändringar. Inget tydde på att sambandet mellan förändringar av PANSS och BMI skilde sig mellan de olika preparaten. Storleken på sambandet av förändringar i PANSS och BMI bedömdes vara för svag för att vara kliniskt meningsfull.

## **CATIE 2**

De deltagare som avbröt studien pga bristande effektivitet med behandling med ett SGA erbjöds att delta i en fortsatt studie där deltagarna randomiserades till klozapin eller ett inte tidigare använt SGA [10]. Nittionio patienter inkluderades i studien där det primära effektmåttet var avbrott. Klozapinbehandlingen var inte blindad medan behandling med övriga SGA var blindad (klozapin  $n=49$ , olanzapin  $n=19$ , quetiapin  $n=15$  och risperidon  $n=16$ ).

Patienterna erbjöds att delta i CATIE 2 under sex månader alternativt sammanlagt 18 månader för CATIE 1 och 2 totalt. Andelen patienter som fullföljde behandlingen var för klozapin 44 procent, quetiapin 7 procent, risperidon 14 procent och olanzapin 29 procent. Tiden till behandlingsavbrott totalt var signifikant längre för klozapin (median = 10,5 månader), än för quetiapin (median = 3,3 månader) och risperidon (median = 2,8 månader) men inte för olanzapin (median = 2,7). Tiden till behandlingsavbrott pga otillfredsställande effekt var signifikant längre för klozapin än för övriga läkemedel. Symtom bedömda med PANSS hade minskat mer för klozapin än för quetiapin eller risperidon men inte för olanzapin. En patient i klozapingruppen utvecklade agranulocytos och en annan eosinofili, vilket föranledde avbrytande av behandlingen.

Stroup och medarbetare studerade effektiviteten av olanzapin, quetiapin, risperidon och ziprasidon hos patienter som avbrutit behandling med ett tidigare SGA [12]. De 444 patienter som avbrutit behandling med SGA under fas 1 randomiserades på nytt till dubbelblindbehandling med ett annat SGA (olanzapin, 7,5–30 mg/dag, n=66; quetiapin, 200–800 mg/dag, n=63; risperidon, 1,5–6,0 mg/dag, n=69; eller ziprasidon, 40–160 mg/dag, n=135).

Behandlingstiden fram till avbrott var längre för patienter behandlade med risperidon (median 7,0 månader) och olanzapin (6,3 månader) än för de med quetiapin (4,0 månader) och ziprasidon (2,8 månader). Bland de som avbröt föregående behandling pga bristande effekt (n=184) var olanzapin mer effektiv än quetiapin och ziprasidon, och risperidon mer effektiv än quetiapin. Det fanns inga skillnader i behandlingseffekt bland de som avbröt första gången pga biverkningar.

Stroup och medarbetare studerade effektiviteten av olanzapin, quetiapin och risperidon hos patienter som avbrutit behandling med perfenazin [13]. De 114 patienter som avbrutit behandlingen randomiserades på nytt till behandling med olanzapin, 7,5–30,0 mg/dag, n=38; quetiapin, 200–800 mg/dag, n=38; eller risperidon, 1,5–6,0 mg/dag, n=38. Behandlingen var dubbelblind och pågick längre för patienter som behandlades med quetiapin (median 9,9 månader) och olanzapin (7,1 månader) än med risperidon (3,6 månader). Det fanns inga skillnader när det

gällde orsak till avbrott under den första behandlingsfasen (bristande effektivitet och biverkningar).

### **CATIE 3**

Patienter som hade avbrutit behandling i fas 1 och fas 2 kunde delta i fas 3, vilken inte var randomiserad [14]. Patienterna kunde välja ett av nio antipsykotiska läkemedelsalternativ med hjälp av behandlande läkare. I fas 3 deltog 270 patienter. Behandlingsalternativen var monoterapi med oral aripiprazol, klozapin, olanzapin, perfenazin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, depåinjektion med flufenazin dekanooat, eller en kombination av två av dessa alternativ. Få patienter valde flufenazin dekanooat (n=9) eller perfenazin (n=4). Övriga alternativ valdes av ungefär lika många individer (n=33–41). Symtomen förbättrades i alla grupper. Avbrott pga biverkningar var ovanligt (7 procent). Totalt avbröt 39 procent av patienterna behandlingen.

### **CUtLASS (The UK Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)**

CUtLASS består av ett antal mindre studier som är randomiserade men öppna (inte blindande för patient eller behandlare).

#### **CUtLASS 1**

Jones och medarbetare jämförde FGA med SGA med undantag av klozapin [4]. CUtLASS 2 jämförde klozapin med övriga SGA [5]. Primärt resultatmått var livskvalitet efter ett års behandling. Sekundära resultatmått var förändringar av olika symtom. Bedömaren av förloppen kände inte till vilket preparat patienten behandlats med. Individer med beroendesjukdom exkluderades men de med missbruk inkluderades. Uppföljningsintervjuer gjordes efter 12, 26 och 52 veckor.

CUtLASS 1 inkluderade 227 personer med schizofreni som bedömdes på nytt pga att deras tidigare medicin inte gett tillfredsställande effekt eller gett kraftiga biverkningar [4]. Behandlande läkare valde före randomiseringen ett FGA och ett SGA (amisulprid, olanzapin, quetiapin, risperidon eller zotepin). Vid otillfredsställande effekt kunde byte ske i första hand till annat läkemedel inom samma grupp och i andra hand till ett preparat i den andra gruppen. Studien använde en avan-

cerad statistisk modell som undvek de felkällor som den traditionella analysmodellen last observation carried forward medför.

Uppföljningsfrekvensen efter ett år var 81 procent. Patienter som behandlades med ett SGA skilde sig inte signifikant från de som behandlades med ett FGA. Inte heller fanns någon skillnad mellan bedömda extrapyramidala biverkningar. Patienterna rapporterade inte heller subjektivt upplevda skillnader mellan SGA och FGA.

Fördelningen mellan de olika läkemedlen var följande: För SGA: olanzapin 50, quetiapin 23, risperidon 22 och amisulprid 13 och för FGA (endast läkemedel med åtta eller fler individer är inkluderade): sulpirid 58, trifluoperazin 23, klorpromazin 8 och haloperidol 8.

Ett betydande antal patienter bytte till ett läkemedel i den andra gruppen (SGA respektive FGA). Under de första 12 veckorna bytte 20/118 individer från FGA till SGA och 20/109 individer från SGA till FGA. Motsvarande siffror för perioden mellan 13 och 26 veckor var 14/98 respektive 10/89, och för perioden mellan 27 och 52 veckor 21/82 respektive 6/78.

## ***CUtLASS 2***

Lewis och medarbetare inkluderade 136 individer som inte hade svarat tillfredsställande på minst två tidigare preparat [5]. Uppföljning efter ett år genomfördes i 87 procent av patienterna. Livskvaliteten förbättrades inte signifikant för klorzapin jämfört med andra SGA ( $p=0,08$ ). Däremot förbättrades patienterna på klorzapin signifikant mer vad gällde symtom ( $p=0,013$ ) än övriga patienter på SGA. Det fanns också en tendens till färre extrapyramidala symtom i klorzapingruppen.

Ett betydande antal patienter bytte från andra SGA till klorzapin respektive från klorzapin till andra SGA. Under de första 12 veckorna bytte 20/69 från SGA till klorzapin och 20/67 från klorzapin till andra SGA. Motsvarande siffror för perioden mellan 13 och 26 veckor var 4/61 respektive 5/59, och för perioden mellan 27 och 52 veckor 8/59 respektive 5/59. Två patienter i den initiala SGA-gruppen bytte till-

baka till SGA, och tre patienter i den initiala klozapingruppen bytte tillbaka till klozapin.

### **EUFEST (European First-Episode Schizophrenia Trial)**

Kahn och medarbetare jämförde SGA med en låg dos haloperidol vid en första episod av schizofreni [6]. En öppen randomiserad studie genomfördes vid 50 platser i 14 länder. Patienterna skulle vara mellan 18 och 40 år och uppfylla kriterierna för schizofreni, schizofreniforma tillstånd eller schizoaffektiva tillstånd. 498 patienter randomiserades till haloperidol (1–4 mg/dag, n=103), amisulprid (200–800 mg/dag, n=104), olanzapin (5–20 mg/dag, n=105), quetiapin (200–750 mg/dag, n=104) och ziprasidon (40–160 mg/dag, n=82). Uppföljningstiden var ett år. Det primära effektmåttet var behandlingsavbrott. Patienterna och deras behandlare var inte blindade vad gällde typ av medicinering.

Antalet patienter som avbröt behandlingen var 63 [6]. Amisulprid (hazard ratio (HR) 0,37 (95 % KI, 0,24 till 0,57)), olanzapin (HR 0,28 (95 % KI, 0,18 till 0,43)), quetiapin (HR 0,52 (95 % KI, 0,35 till 0,76)), och ziprasidon (HR 0,51 (95 % KI, 0,32 till 0,81)) hade en lägre frekvens avbrott jämfört med haloperidol. Emellertid var symptomreduktionen densamma i alla grupperna, omkring 60 procent.

### ***FIN11***

FIN11-studien är den hittills största studien av dödlighet hos schizofrena patienter. Den analyserar också dödlighet i relation till typ av läkemedel. Tiihonen och medarbetare studerade mortaliteten hos 66 881 patienter som fått diagnosen schizofreni och jämförde den med data från den totala finska populationen (5,2 miljoner) mellan åren 1996 och 2006 [7]. Antalet dödsfall i schizofrenikohorten var 19 735. Data kopplades till användandet av antipsykotiska läkemedel. Materialet är mycket stort och antalet dödsfall är flera än som publicerats i samtliga tidigare studier. Studien är baserad på samkörning av följande register: National Hospital Discharge Register (NHDR, Statistics Finland dödsorsaker) och Social Insurance Institution of Finland (läkemedel).

Andelen som använde SGA ökade från 13 procent till 64 procent under uppföljningsperioden. Skillnaden i beräknad livslängd mellan de schizo-

frena patienterna och den allmänna befolkningen var 25, år 1996 och 22,5, år 2006. Klozapin hade den lägsta totala dödligheten jämfört med perfenazin (adjusted hazard ratio (HR) 0,74; 95 % KI, 0,60 till 0,91;  $p=0,0045$ ). I jämförelse med alla andra antipsykotika var klozapin överlägset ( $p=0,000$ ). Användning av läkemedel under totalt 7–11 år medförde en lägre dödlighet jämfört med dem som inte använde anti-psykotika (HR 0,81; 95 % KI, 0,77 till 0,84).

Klozapin hade samband med lägre suicidfrekvens än något annat läkemedel (HR 0,74; 95 % KI, 0,60 till 0,91) jämfört med perfenazin. Motsvarande siffror för olanzapin var HR=0,94; 95 % KI, 0,61 till 1,95 och för risperidon HR 1,12; 95 % KI, 0,11 till 1,44.

I FIN11-studien fanns inga uppenbara skillnader mellan typ av läkemedel och död i ischemisk hjärtsjukdom.

## Diskussion

I Leucht och medarbetares översikt över studier som jämförde effekten av FGA och SGA har endast CATIE 1 inkluderats [15]. Leucht och medarbetare exkluderade alla studier som inte genomfördes med dubbelblind metodik då dessa generellt visade högre effektstorlekar än de andra, och därför exkluderades CUtLASS och EUFEST.

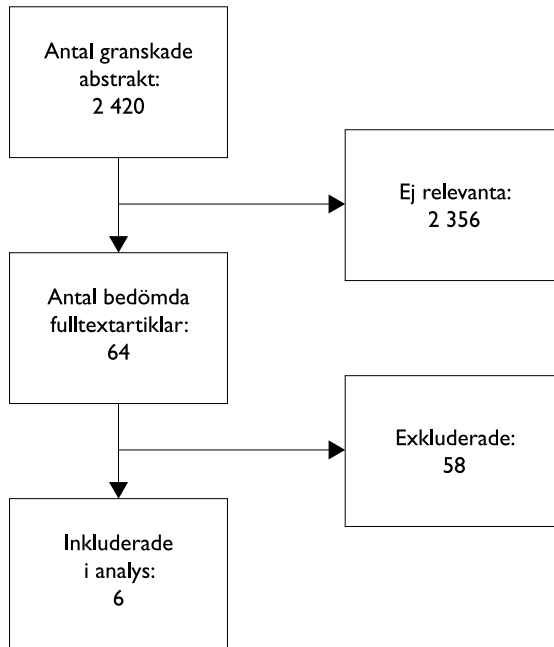
Lewis och medarbetare påpekade att det var mer avbrott i CATIE-studien pga extrapyramidala biverkningar än i CUtLASS [1]. Vidare var det ett större användande av antiparkinson-läkemedel i perfenazin-gruppen. Jämfört med deras metaanalys var skillnaderna i extrapyramidala biverkningar mindre än i tidigare studier som huvudsakligen använde haloperidol. Det var heller ingen skillnad mellan läkemedlen för skattade symtom av extrapyramidala biverkningar.

Leucht och medarbetare jämför EUFEST-studien med CATIE och CUtLASS [8]. De påpekar att alla studierna finner att olanzapin och amisulprid har de bästa resultaten för avbrott pga otillräcklig effekt. Frekvensen biverkningar var också likartad med resultaten från tidigare studier.

Lewis och medarbetare diskuterar de oväntade negativa resultaten vad gäller jämförelsen mellan FGA och SGA [1]. I CUtLASS 1 valde de behandlande läkarna sulpirid som FGA i 49 procent av fallen och haloperidol bara i 8 procent av fallen. Att klinikerna inte valde högpotenta FGA och använde moderata doser av FGA kan förklara avsaknaden av skillnader i frekvensen extrapyramidala biverkningar i grupperna. Ytterligare en faktor av betydelse kan vara att databearbetningen var mer avancerad än i tidigare studier. I tidigare studier, men inte i CUtLASS, har tekniken med last observation carried forward använts vilket kan ha gett felaktiga resultat.

Tiihonen och medarbetare diskuterade om den förväntade livslängden hos schizofrena patienter påverkades av introduktionen av SGA [7]. Den förväntade livslängden ökade med 2,5 år i normalbefolkningen och med 4,9 år i gruppen med schizofreni under åren 1996–2006. Samtidigt ökade användandet av SGA från 13 procent till 64 procent. Skillnader i livslängden var större i 20-årsåldern än i 40-årsåldern, vilket talar för att dödsfall i tidig ålder förklarar större delen av den minskade livslängden. Fyndet att de som använde antipsykotika hade en längre livslängd än de som inte använde det talar också för att adekvat farmakologisk behandling ökar livslängden.





**Figur 3.5.1** Flödesschema över litteratursökning.



**Table 3.5.2 Effectiveness of FGA and SGA.**

Author Year Reference Country	Study design Number of patients	Intervention	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Lieberman et al 2005 [2] USA CATIE 1	Double-blind randomised controlled trial n=1 493	Olanzapine: 336 Quetiapine: 337 Risperidone: 341 Ziprasidone: 185 Perphenazine: 261 Treatment up to 18 months	<u>Drop-out rate before 18 months</u> Olanzapine: 64% Risperidone: 74% Ziprasidone: 79% Quetiapine: 82% Perphenazine (FGA): 75% p=0.013	PANSS total SGA = perphenazine. The time to the discontinuation (main outcome variable) of treatment for any cause was significantly longer in the olanzapine group than in the quetiapine (p<0.001) or risperidone (p=0.002) group, but not in the perphenazine (p=0.021) or ziprasidone (p=0.028) group. Inpatient psychiatric treatment olanzapine < SGA/perphenazine. Weight gain olanzapine > SGA/perphenazine	High  No first episodes. No treatment resistant patients
McEvoy et al 2006 [3] USA CATIE 2	Patients from CATIE 1 who had discontinued treatment with a newer atypical antipsychotic. Randomised controlled trial between clozapine (open) and other SGA (blinded) n=99	Clozapine: 49 Olanzapine: 19 Quetiapine: 15 Risperidone: 16 Treatment up to 6 months or totally 18 months (phase 1 and 2)	<u>Drop-out rates up to 6 months or totally 18 months (second phase)</u> Clozapine: 56% Quetiapine: 93% Risperidone: 86% Olanzapine: 71%	At 3-months assessments, PANSS had decreased more in patients treated with clozapine than in patients treated with quetiapine or risperidone but not olanzapine. Drop-out rate clozapine < quetiapine, clozapine < risperidone	High
Jones et al 2006 [4] United Kingdom CUtLASS 1	Randomised (SGA vs FGA) controlled trial with blind assessment n=227	Choice of clinician of specific drug within SGA (not clonidine) and FGA, respectively. SGA (olanzapine 50, quetiapine 23, risperidone 22 etc). FGA (sulpiride 58, trifluoperazin 23 etc). Treatment up to 12 months	<u>After 12 months</u> 71/109 (65%) were remaining in SGA arm. 64/118 (54%) were remaining in FGA arm	PANSS total SGA = FGA. Quality of life (main outcome variable) SGA = FGA	High

*The table continues on the next page*

Table 3.5.2 continued

Author Year Reference Country	Study design Number of patients	Intervention	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Lewis et al 2006 [5] United Kingdom CUtLASS 2	Participants from CUtLASS 1 whose medication was being changed because of poor clinical response to 2 or more previous antipsychotic drugs. Randomised controlled trial between clozapine and other SGA chosen by the clinician (open design with blinded assessments) n=136	Clozapine: n=67 Other SGA: n=69	Clozapine, 36 (54%) remained on the drug after 1 year. Other SGA 39 (57%) remained on a SGA after 1 year	No statistically significant difference between clozapine and other SGA in Quality of Life score (main outcome variable) (3.63 points; CI: 0.46 to 7.71; p=0.08)  PANSS clozapine > SGAs (-4.93 points; CI: 8.82 to 1.05; p=0.013) during follow-up	High
Kahn et al 2008 [6] Europe EUFEST	Randomised controlled study (open) of first-episode schizophrenia n=498	Haloperidol: 103 Amisulpride: 104 Olanzapine: 105 Quetiapine: 104 Ziprasidone: 82	<u>Drop-out rate during 12 months</u> Haloperidol: 72% Amisulpride: 40% Olanzapine: 33% Quetiapine: 53% Ziprasidone: 45%	Comparisons with haloperidol showed lower risks for any-cause discontinuation (main outcome).  Amisulpride: HR 0.37 (95% CI, 0.24; 0.57) Olanzapine: HR 0.28 (95% CI, 0.18; 0.43) Quetiapine: HR 0.52 (95% CI, 0.35; 0.76) Ziprasidone: HR 0.51 (95% CI, 0.32; 0.81)  Change PANSS SGA = haloperidol. Quality of life SGA = haloperidol. Inpatient psychiatric treatment. Weight increase olanzapine > other SGA/haloperidol	High
Tiihonen et al 2009 [7] Finland FIN11	Cohort register study 1996–2006 Schizophrenia n=66 881 Cause specific mortality n=19 735 Antipsychotic drugs	Available antipsychotic drugs in Finland	1996–2006	<u>Total mortality</u> Clozapine < perphenazine (HR 0.74; 95% CI, 0.60; 0.91; p=0.0045). Clozapine < all other antipsychotic drugs (p=0.000). Antipsychotic treatment < no drug use (HR 0.81, 95% CI, 0.77; 0.84). <u>Suicid</u> Clozapine < perphenazine (HR 0.74; 95% CI, 0.60; 0.91). Clozapine < all other antipsychotic drugs	High

CI = Confidence interval; FGA = First generation antipsychotics; HR = Hazard ratio;  
PANSS = Positive and negative syndrome scale; SGA = Second generation antipsychotics

## Referenser

1. Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry* 2008;192:161-3.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
3. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
4. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-87.
5. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
6. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
7. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
8. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med* 2009;39:1591-602.
9. NICE guideline 2010. Schizophrenia. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Number 82. London, UK.
10. Hermes E, Nasrallah H, Davis V, Meyer J, McEvoy J, Goff D, et al. The association between weight change and symptom reduction in the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2011;128:166-70.
11. Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, Davis SM, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011;72:75-80.
12. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164:415-27.
13. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et

- al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163: 611-22.
14. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2009;107: 1-12.
15. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.



## 3.6 Läkemedelsbehandling vid terapirefraktär schizofreni där klozapin inte har tillräcklig effekt

### Bakgrund

Långtidsbehandling vid schizofreni med första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA) har sina begränsningar. Mellan 25 och 33 procent av de patienter som behandlas är terapirefraktära. Det innebär att de trots behandling med två antipsykotiska läkemedel av olika kemisk typ, i en effektiv dos och under tillräckligt lång tid (sex månader) inte får symtomlindring av behandlingen [1].

Klozapin är ett andra generationens antipsykotika (SGA) som i många studier visat sig ge bättre effekt vid terapirefraktär schizofreni än både FGA och andra SGA. Svenska psykiatriska föreningen skriver i sina kliniska riktlinjer att vid långtidsbehandling av schizofren psykos bör läkemedelsbehandling ske stegvis där man bör använda klozapin först efter att två andra kemiskt olika antipsykotiska läkemedel prövats utan terapeutisk effekt. Vid behandling av terapirefraktär schizofreni med klozapin kommer ytterligare en andel av de som drabbats att förbättras, cirka 50 procent av de tidigare terapirefraktära. De individer som inte heller får symtomlindring vid behandling med klozapin, förskrivs ofta tilläggsbehandlingar. Företrädesvis har man då provat att lägga till ett stämningsstabiliserande läkemedel eller ett annat antipsykotiskt läkemedel. Tanken bakom ett tillägg av ett stämningsstabiliserande läkemedel är att nyttja den stabiliserande effekten. Tillägg med ett annat antipsykotika ökar dopaminblockaden, som är förhållandevis låg vid behandling med klozapin (under 50 %). Målsättningen med tilläggsbehandlingen blir då att nå en dopamin-D2-blockad på mer än 60 procent där positronemissionsstudier visat att effekt kan erhållas på psykotiska symtom utan att patienten utvecklar extrapyramidala symtom.

### Evidensgraderade resultat

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller förbättring av symtom vid behandling med litium som tillägg till klozapin i jäm-



förelse med klozapin mätt som förändringar i Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕○○○).

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att korttidsbehandling med sulpirid som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin ger förbättring av symtom mätt som förändring av Clinical Global Impression (CGI) hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller förbättring av symtom vid långtidsbehandling med sulpirid som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin mätt som förändring av CGI hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕○○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med lamotrigin som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin ger förbättring av symtom mätt som förändringar i PANSS och Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕⊕○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller förbättring av symtom vid behandling med risperidon som tillägg till klozapin i jämförelse med klozapin mätt som förändring i BPRS hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕○○○).

**Tabell 3.6.1** Effekt av tilläggsbehandling till klozapin hos personer med terapirefraktär schizofreni som inte svarat på behandling med klozapin.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Vetenskapligt underlag
Förändring PANSS totalt Klozapin + litium mot klozapin	20 (1)	–	⊕○○○ 1 studie
Förändring CGI Klozapin + sulpirid mot klozapin Korttidsbehandling	193 (3)	RR 0,58 (KI 0,3; 1,09)	⊕⊕○○ –2 kvalitet
Förändring CGI Klozapin + sulpirid mot klozapin Långtidsbehandling	70 (1)	RR 0,67 (KI 0,42; 1,08)	⊕○○○ 1 studie
Förändring PANSS, BPRS totalt Klozapin + lamotrigin mot klozapin	161 (5)	SMD 0,57 (KI 0,25; 0,89) p<0,001  OR 0,19 (KI 0,09; 0,43) p<0,001  NNT 4 (KI 3; 6)  <u>Positiva symtom</u> SMD 0,34 (KI 0,02; 0,65)  <u>Negative symtom</u> SMD 0,43 (KI 0,11; 0,75)	⊕⊕○○ –2 kvalitet
Förändring BPRS Klozapin + risperidon mot klozapin	40 (1)	–	⊕○○○ 1 studie

BPRS = Brief psychiatric rating scale; CGI = Clinical global impression; KI = Konfidensintervall; NNT = Number needed to treat; OR = Oddsquot; PANSS = Positive and negative syndrome scale; RR = Relativ risk; SMD = Standardized mean difference

## Frågeställningar

- Finns det skillnad i behandlingseffekt hos personer som behandlas med klozapin i kombination med olika typer av tilläggsbehandling vid terapirefraktär schizofreni jämfört med patienter som behandlas med enbart klozapin, i form av minskade symtom mätt med PANSS eller annan validerad skala?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10 som inte svarat tillfredsställande på behandling med minst två kemiskt olika antipsykotiska läkemedel. De ska ha varit förskrivna i tillräckligt höga doser och minst åtta veckor för att man ska kunna utvärdera effekten på de psykotiska symtomen
<b>Intervention</b>	Behandling med klozapin i kombination med olika typer av tillägg av andra psykotropa läkemedel
<b>Kontroll</b>	Behandling med klozapin
<b>Utfall/risk</b>	Förändringar av positiva och negativa symtom mätt med PANSS eller BPRS.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 370 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 17 systematiska översikter i fulltext. Inga artiklar tillkom efter sökningar i referenslistor. Fyra systematiska översikter kunde slutligen inkluderas, se Figur 3.6.1.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Leucht och medarbetare publicerade en systematisk översikt där man gick igenom den litteratur som behandlar litiums effektivitet, både som enda behandling och som tillägg till antipsykotika, vid schizofreni och schizoaffektiv sjukdom [1]. De fann inga randomiserade studier som visade att litium ensamt är effektivt vid behandling av individer med schizofreni. En studie med 20 schizofrena och schizoaffektiva patienter undersökte om litium som tillägg till klozapin kunde förbättra

symtomkontrollen jämfört med klorzapin. Resultaten visade ingen skillnad mellan behandlingarna, och fler studier behöver göras för att eventuellt visa på en förbättring vid kombinationsbehandling med litium och klorzapin.

Sulpirid kan i vissa fall ge symtomlindring hos terapiresistenta patienter när läkemedlet ges som tillägg till andra antipsykotiska läkemedel. I en systematisk översikt av Wang och medarbetare inkluderades tre korttidsstudier och en långtidsstudie (n=221) där författarna jämförde effekten av placebo eller sulpirid som tilläggsbehandling till klorzapinbehandling [2]. De 221 patienterna hade alla diagnosen schizofreni och var terapiresistenta eller hade uttalat negativ symtomatologi. De individer som randomiserats till sulpirid plus klorzapin visade vid korttidsuppföljning tendens till bättre global förbättring av symtomatologin (3 RCT, n=193, RR 0,58; 95 % KI, 0,3 till 1,09) men mer rörelsestörningar och högre serumprolaktinvärden och mindre incidens av hypersalivation och viktuppgång. En långtidsuppföljning visade ingen signifikant global förbättring av symtomatologin (1 RCT, n=70, RR 0,67; 95 % KI, 0,42 till 1,08) och inte heller färre återfall i psykotiska skov (1 RCT, n=70, RR 0,85 95 % KI, 0,5 till 1,3). Författarnas slutsats var att sulpirid tillsammans med klorzapin kunde vara effektivare än klorzapin och ge klinisk förbättring hos vissa individer som var behandlingsresistenta mot andra antipsykotika inklusive klorzapin, men fler studier behövs.

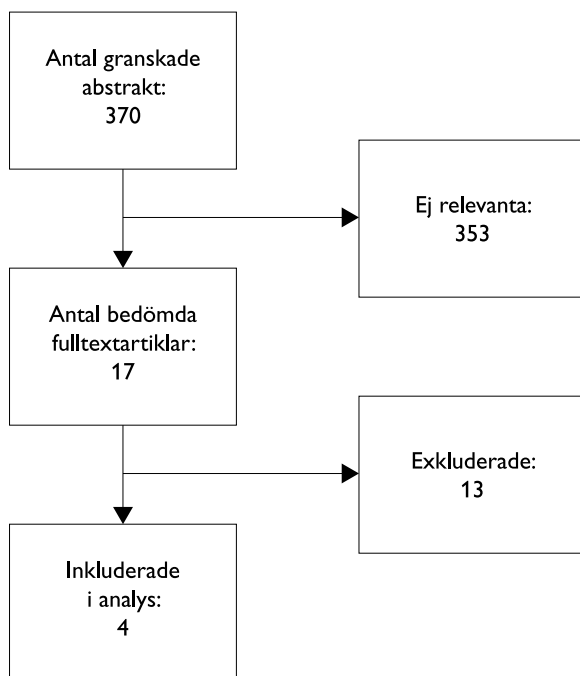
Lamotrigin är ett antiepileptiskt läkemedel vars effekt beror på natriumkanalsantagonism och inhibition av förhöjd glutamatfrisättning i hjärnan [3]. Lamotrigin ökar också GABA-frisättningen [4]. Tiuhonen och medarbetare studerade i en systematisk litteraturgenomgång effekten av tilläggsbehandling med lamotrigin vid klorzapinresistent schizofreni [5]. Alla randomiserade, placebokontrollerade studier som innefattade patienter som behandlades med klorzapin inkluderades i den statistiska analysen. Det primära utfallsmåttet var den totala mängden psykotiska symtom och det sekundära utfallsmåttet var mängden och allvarlighetsgraden av positiva och negativa schizofrena symtom. Fem kliniska prövningar på mellan 10 och 24 veckor med 161 patienter som randomiserats till respektive grupp (verksam substans eller placebo) inkluderades. Lamotrigin som tilläggsbehandling visade sig vara signifikant bättre än

tillägg av placebobehandling avseende det primära utfallsmåttet, totala mängden psykotiska symtom (SMD 0,57; 95 % KI, 0,25 till 0,89 p <0,001; OR 0,19; 95 % KI, 0,09 till 0,43, p <0,001; NNT 4; 95 % KI, 3 till 6). Även för de sekundära utfallsmåtten var lamotrigin effektivare än placebo, positiva symtom (SMD 0,34; 95 % KI, 0,02 till 0,65) och negativa symtom (SMD 0,43; 95 % KI, 0,11 till 0,75). Lamotrigin skulle möjligen kunna vara ett effektivt tillägg till patienter som behandlas med klozapin men som har kvarstående symtom.

SGA används ofta som tilläggsbehandling när en person med terapi-refraktär schizofreni inte får tillräcklig symtomlindring av behandling med klozapin. Kontaxakis och medarbetare har i en systematisk översikt analyserat risperidon som tilläggsmedicinering till terapi-refraktära patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom, som förskrivits klozapin [6]. En studie (n=40) med en uppföljning på 12 veckor rapporterade mer än 20 procents reduktion i BPRS totalmått hos 35 procent av patienterna med kombinationsbehandlingen risperidon och klozapin, och 10 procents reduktion hos patienter som randomiserats till klozapin [6].

## Diskussion

Vid behandling av personer med terapi-refraktär schizofreni är klozapin förstahandsval. Vid bristfällig symtomlindring med klozapin kan tillägg av andra psykotropa läkemedel provas i kombinationsbehandlingar där det finns evidens för att de kan ge effekt. Trots att kunskapsunderlaget är otillräckligt för kombinationsbehandlingar vid terapi-refraktära tillstånd är detta vanligt i klinisk praxis. Systematisk forskning inom detta område är av vikt.



**Figur 3.6.1** Flödesschema över litteratursökning.

**Table 3.6.2** Therapy resistance. Systematic reviews.

Author Year Reference Country	Study design	Number of studies (Number of patients)	Intervention	Results	Study quality Comments
Leucht et al 2007 [7] Germany	RCT	20 (611)	Lithium alone, placebo, lithium + antipsychotics, placebo + antipsychotics, antipsychotics alone	Lithium alone not effective. Lithium augmentation inconclusive	High  Schizophrenia/ schizoaffective/ schizophreniform  1 RCT lithium + clozapine vs clozapine
Wang et al 2010 [2] China	RCT	4 (221)	Sulpiride + any antipsychotic, placebo + any antipsychotic	Sulpiride + clozapine probably more effective than clozapine alone	High  Schizophrenia, treatment resistant or negative symptom
Tiihonen et al 2009 [5] Finland	RCT Double- blind	5 (161)	Lamotrigine + clozapine, clozapine	Lamotrigine + clozapine more effective than clozapine	High
Kontaxakis et al 2006 [6] Greece	RCT	2 (70)	Risperidone + clozapine; clozapine	More patients with $\geq 20\%$ reduction in total BPRS in risperidone + clozapine group	Low  Clozapine resistant schizophrenia  1 RCT less than 8 week duration

BPRS = Brief psychiatric rating scale; RCT = Randomised controlled trial

## Referenser

- Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD003834. DOI: 10.1002/14651858.CD003834.pub2
2. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares BGO. Sulpiride augmentation for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD008125. DOI: 10.1002/14651858.CD008125.pub2
3. Cousin MA, Nicholls DG, Pocock JM. Flunarizine inhibits both calcium-dependent and -independent release of glutamate from synaptosomes and cultured neurones. *Brain Res* 1993; 606:227-36.
4. Cunningham MO, Jones RS. The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro. *Neuropharmacology* 2000;39:2139-46.
5. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:10-4.
6. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:350-5.
7. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-63.



## 3.7 Beredningsformer

### Bakgrund

Effektiviteten av en farmakologisk behandling bestäms till stor del av patientens behandlingsfölsamhet, även benämnd adherence eller compliance. Antipsykotiska läkemedel ges vanligtvis peroralt men vid bristande behandlingsfölsamhet kan långverkande injektioner (depåberedningar) förskrivas för att tillförsäkra att en patient tar sitt ordinerade läkemedel. Dessa används ofta i ett försök att förbättra behandlingsfölsamhet hos personer med schizofreni.

### Evidensgraderade resultat

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan risperidon i depåform jämfört med risperidon i oral beredning när det gäller förbättring av symtom mätt som förändring av Clinical Global Impression Schizophrenia Scale (CGI) hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan risperidon i depåform jämfört med risperidon i oral beredning avseende behandlingsfölsamhet mätt som behandlingsavbrott hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan olanzapin i depåform jämfört med olanzapin i oral beredning avseende förbättring av symtom mätt som förändring i Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) hos personer med schizofreni (⊕○○○).

**Tabell 3.7.1** Effekt av behandling med SGA i depåform jämfört med SGA i tablettform.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Vetenskapligt underlag
<b>Effekt</b>			
Global förbättring (CGI) Risperidon depå mot risperidon peroral	640 (1)	RR 1,06 (KI 0,92; 1,22)	⊕○○○ 1 studie
Behandlingsföljsamhet (behandlingsavbrott) Risperidon depå mot risperidon peroral	640 (1)	RR 1,27 (KI 0,90; 1,78)	⊕○○○ 1 studie
Sjukdomsförsämring (ökning BPRS positiva symtom) Olanzapin depå mot olanzapin peroral	1 065 (1)	<u>Ej försämrade</u> 93% oral 95% depå 405 mg 90% depå 300 mg 84% depå 150 mg	⊕○○○ 1 studie

BPRS = Brief psychiatric rating scale; CGI = Clinical global impression scale;  
KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

## Frågeställningar

- Finns det skillnad i behandlingseffekt hos personer med schizofreni som behandlas med SGA i depåform jämfört med SGA i oral beredning, i form av minskade symtom mätt med PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) eller annan validerad skala?
- Ökar SGA i depåform behandlingsföljsamheten jämfört med peroral beredning vid låg följsamhet?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, 17 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA, depåberedning
<b>Kontroll</b>	SGA, peroral beredning
<b>Utfall/risk</b>	Förändringar av positiva och negativa symtom mätt med PANSS eller motsvarande validerad skala.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 155 abstrakt. En systematisk översikt och en primärstudie kunde slutligen inkluderas (se Figur 3.7.1).

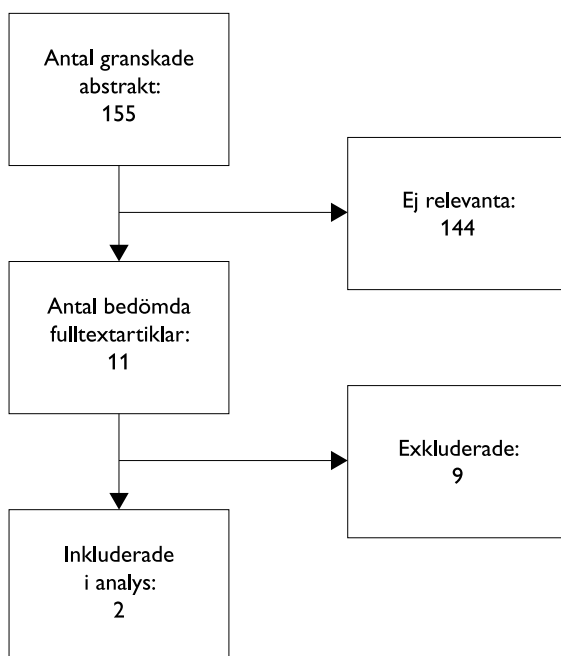
## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Litteraturgenomgången är baserad på en systematisk översikt [1] kompletterad med en senare primärstudie [2]. Cochrane-översikten inkluderade två randomiserade studier (n=1 042) som jämförde långverkande injektioner av risperidon med placebo eller peroralt risperidon under 12 veckor [1]. Primära effektmått var återfall, förändringar i CGI och förändringar i PANSS. Jämförelsen risperidon i depåform med placebo kunde inte påvisa några signifikanta skillnader i behandlingseffekt avseende primära effektmått. I den andra studien (n=640) som jämförde risperidon i depåform med risperidon i tablettform kunde man inte se någon skillnad mellan grupperna mätt som global outcome (RR ingen global förbättring 1,06; 95 % KI, 0,92 till 1,22). Det förelåg inte heller några skillnader mellan läkemedlen mätt som symtomförändringar med PANSS. Studien visade inte någon skillnad mellan läkemedlen avseende följsamhet mätt som avbrytande (RR 1,27; 95 % KI, 0,90 till 1,78).

Långverkande injektioner av olanzapin jämfördes mot olanzapin i tablettform i en 24-veckors dubbelblind multicenterstudie med 112 centra från 26 länder [2]. Det primära effektmåttet var försämring av sjukdomstillstånd mätt som ökning av BPRS positiva symtom. Patienter (n=1 065) som stabiliserats på oral olanzapinmedicinering randomiserades till långverkande injektioner; 150 mg eller 300 mg varannan vecka, 405 mg var fjärde vecka, en låg referensdos på 45 mg var fjärde vecka eller fortsatt stabiliserad oral olanzapinmedicinering. Studien visade att 93 procent av patienterna med oral medicinering inte uppvisade någon försämring av sjukdomstillståndet efter 24 veckor, mätt som ökning av positiva symtom med BPRS. Motsvarande siffror för övriga grupper var 95 procent (depå 405 mg), 90 procent (depå 300 mg), 84 procent (depå 150 mg) samt 69 procent (referensdos 45 mg). Mätning av symtom med PANSS totalmått visade en signifikant fördel för alla studerade doser jämfört med referensdos ( $p \leq 0,001$ ).

## Diskussion

Det är nu snart 60 år sedan det första antipsykotiska läkemedlet klorpromazin syntetiserades och marknadsfördes. Sedan dess har nya klasser av läkemedel och nya beredningsformer syntetiserats. Risperidon i depåform var det första SGA som licensierades. Ytterligare beredningar i depåform finns nu tillgängliga för SGA och fler är på gång. Men kunskapsunderlaget är fortfarande otillräckligt avseende skillnader i effekt och biverkningar mellan orala beredningsformer och långverkande injektioner. Det krävs studier som jämför SGA-depåberedningar med motsvarande orala beredningsformer. Vidare behövs det fler studier som direkt jämför olika SGA-depåberedningar med varandra. Personer med schizofreni är alla unika och ju fler antipsykotiska läkemedel som finns att tillgå, desto fler kan få symtomlindring. En fortsatt forskning inom detta område är av stor vikt, för trots alla de preparat som finns idag svarar 30 procent inte tillfredsställande på behandling eller har biverkningar som gör att de sätter ut sin medicinering.



**Figur 3.7.1** Flödesschema över litteratursökning.



**Table 3.7.2 Formulations. Systematic reviews.**

Author Year Reference Country	Study design	Number of studies Number of patients	Intervention	Follow-up	Results	Study quality Comments
Hosalli et al 2006 [1] USA	RCT	2 1 042	1. Risperidone depot (25, 50, 75 mg) vs risperidone oral (2, 4, 6 mg) + placebo injections  2. Risperidone depot (25, 50, 75 mg) vs placebo injections	12 weeks	RR no global improvement 1.06 (95% CI, 0.92 to 1.22)	High  High drop-out most global and mental state data unusable. Included only people stabilized on oral risperidone

CI = Confidence interval; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

**Table 3.7.3 Formulations. RCT.**

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Dropout	Results	Study quality Comments
Kane et al 2010 [2] USA	RCT, double-blind multicenter study  112 sites  26 countries	n=1 065 Outpatients 18–75 years with schizophrenia who had maintained stability on an oral regimen of olanzapine (10, 15, or 20 mg/day) for 4 to 8 weeks	24 weeks	At 24 weeks, the majority of oral olanzapine-treated patients (93%), as well as most olanzapine long-acting injection-treated patients receiving high (95%), medium (90%), low (84%), and very low doses (69%), remained exacerbation free, with the therapeutic 4-week regimen (medium dose) and pooled 2-week regimen (low and high doses) demonstrating efficacy similar to that of oral olanzapine as well as to each other	High

n = Number of participants; RCT = Randomised controlled trial

## Referenser

1. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD004161. DOI: 10.1002/14651858.CD004161.

2. Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167:181-9.

## 3.8 Tidig intervention vid prodromala symtom vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd

### Bakgrund

Schizofreni debuterar vanligtvis i tidig vuxenålder och kan leda till en funktionsförlust som varar större delen av livet. Symtomen vid fullt utvecklad schizofreni inkluderar bl a hallucinationer, vanföreställningar, tankestörningar och emotionell tillbakadragenhet. Det finns studier som talar för att en tidigt insatt behandling, innan schizofrenin är fullt utvecklad, ökar chanserna för ett mildare förlopp.

En tidig upptäckt av prodromala symtom anses idag vara av stor vikt då det finns studier som visar att tiden från uppkomsten av första symtom och tills behandling inleds (DUP – duration of untreated psychosis) är av stor vikt för hur det går på lång sikt [1]. Ju längre DUP, desto sämre prognos och desto större funktionsförlust. Det har dessutom uppmärksammats allt mer att första episoden representerar ett kliniskt tillstånd av schizofreni där effektiviteten av de terapeutiska interventionerna kan vara som störst och påverka utfallet på lång sikt.

Denna litteraturgenomgång gäller endast studier där antipsykotiskt läkemedel ingått som en intervention och där man behandlat personer i tidig fas av ett schizofreniinsjuknande.

### Evidensgraderade resultat

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om behandling med antipsykotiska läkemedel för patienter med tidiga tecken på schizofreni kan ge minskning av symtom, minska återinsjuknande, ge färre inläggningar på sjukhus, öka patienttillfredsställelse samt öka livskvalitet (⊕○○○).

### Frågeställningar

- Kan behandling med antipsykotiska läkemedel vid första episod/ tidiga episoder av schizofreni minska återfall, inläggningar på sjukhus samt öka patienttillfredsställelse och livskvalitet?



## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Individer i första episod/tidiga episoder av schizofreni och schizofreniliknande psykoser diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	Antipsykotiskt läkemedel vid första episod/tidiga episoder av schizofreni
<b>Kontroll</b>	Individer i första episod av schizofreni som erbjudits behandling i form av regelbundna läkarbesök samt läkemedelsförskrivning
<b>Utfall</b>	Symtomförändring mätt med Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) eller motsvarande validerad skala. Återfall. Inläggningar på sjukhus. Patienttillfredsställelse. Livskvalitet.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 140 abstrakt varav 117 bedömdes som icke relevanta. Tjugotre systematiska översikter bedömdes i fulltext. En av översikterna kunde slutligen inkluderas i analysen, se Figur 3.8.1.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

En systematisk översikt av hög kvalitet kunde inkluderas [2]. Den utvärderade behandlingen med första generationens antipsykotika (FGA) och andra generationens antipsykotika (SGA) vid tidig episod av schizofreni. Fem randomiserade studier (en dubbelblind och fyra singelblinda) ingick i översikten (totalt n=998).

Fyra av studierna (n=724) rapporterade att individer som behandlades med FGA hade färre studieavbrott än de som behandlades med placebo [3–6]. Tre av dessa studier (n=353) visade att klorpromazin hade bättre effekt än placebo (RR för tidigt behandlingsavbrott 0,4 KI 0,3 till 0,5, NNT 3,2) [3,6,8]. Även en studie med flufenazin (n=240) (RR för tidigt behandlingsavbrott 0,5 KI 0,3 till 0,8, NNT 5) respektive tioridazin (n=236) (RR för tidigt behandlingsavbrott 0,44 KI 0,3 till 0,7, NNT 4,3) visade en signifikant skillnad jämfört med placebo [3]. En behandlingsstudie med

trifluoperazin (n=94) visade ingen statistisk skillnad jämfört med placebo (RR för tidigt behandlingsavbrott 0,96 KI 0,3 till 3,6) [4].

Cole och medarbetare genomförde en sex veckors multicenterstudie (n=463) avseende akutbehandling för patienter med diagnosen första episoden akut schizofreni [3]. Studien var dubbelblind, med placebo jämfört med klorpromazin. Studien följdes upp ett år senare. May och medarbetare genomförde en jämförelse (n=228) mellan akutbehandlingar (oklar uppföljningstid), psykoterapi, trifluoperazin, psykoterapi plus trifluoperazin, ECT och social terapi, för personer med första episoden av schizofreni [4]. Den akuta behandlingen följdes upp till 10 år. Båda studierna bidrog med information om biverkningar hos patienter som behandlas med FGA jämfört med placebo [3,4]. I studien av May och medarbetare redovisades en jämförelse av trifluoperazin mot psykoterapi, i vilken trifluoperazingroupen (n=92, MD 5,8; 95 % KI, 1,6 till 0,0) visade bättre långsiktig förbättring [4]. Studien hade dock oklart beskriven population och stort bortfall.

Mosher och medarbetare genomförde en randomiserad kontrollerad studie (n=100) mellan sjukhusvård med antipsykotika och behandling med antipsykotika i ett övervakat boende för personer med första episod av schizofreni [5]. Uppföljningen varade i sex veckor med effektmåten Global rating: svårighetsgrad (n=89, MD 0,01; 95 % KI, -0,6 till 0,6) och Global rating: förbättring (n=89, MD -0,03; 95 % KI, -0,5 till 0,4). Inga signifikanta skillnader fanns mellan grupperna.

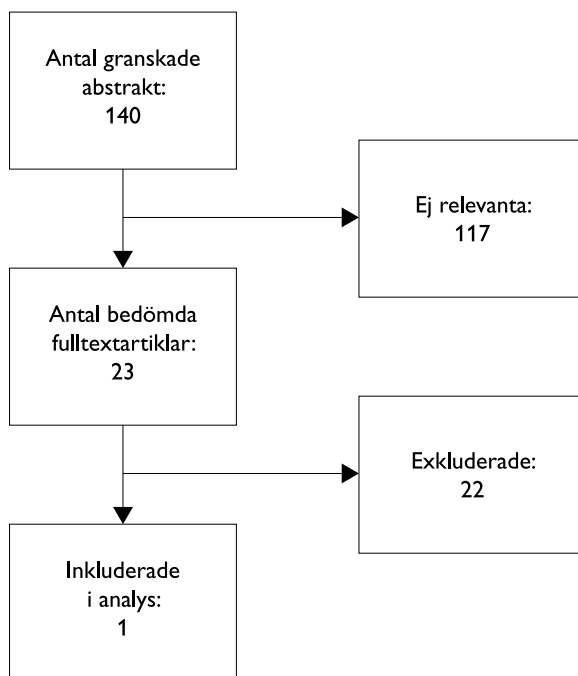
Rappaport och medarbetare utförde en randomiserad kontrollerad studie (n=127) avseende klorpromazin jämfört med placebo på sjukhusinlagda män med första episoden av schizofreni [6]. Längden på den första behandlingsperioden var oklar och en utskrivningsuppföljning gjordes tre år senare. Studien visade på en högre grad av återinläggning på sjukhus för dem som fick klorpromazin jämfört med placebo (n=80, RR 2,29; 95 % KI, 1,3 till 4,0, NNH 2,9). Högre behandlingsavbrott i placebogruppen har sannolikt medfört en överlevnadsbias i denna jämförelse, eftersom denna skillnad blir obetydlig i en känslighetsanalys på ITT (intention to treat) (n=127, RR 1,69; 95 % KI, 0,9 till 3,0).

Sammantaget bedömde författarna till den systematiska översikten att studiernas kvalitet var låg beroende på bristande blindning, högt behandlingsavbrott och inkomplett resultatrapportering. Detta gör att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

## **Diskussion**

Efter mer än 100 år av forskning kring schizofreni och schizofreniliknade tillstånd måste schizofreni fortfarande betraktas som ett av de mest allvarliga tillstånden inom psykiatrin. Tidig intervention kan vara betydelsefull ur ett etiskt perspektiv (individer får professionell hjälp tidigt i sjukdomsförloppet) och ett medicinskt perspektiv.

I Nice riktlinjer från 2010 rekommenderas att tidig intervention ska erbjudas alla individer, oavsett ålder och oavsett hur länge de uppvisat psykotiska symtom, då de för första gången kommer i kontakt med en vårdgivare [7]. Team för nyinsjuknade psykospatienter rekommenderas också kunna erbjuda relevanta farmakologiska, psykologiska, arbetsmässiga och studiemässiga interventioner för individer med schizofreni och schizofreniliknande tillstånd.



**Figur 3.8.1** Flödesschema över litteratursökning.

**Tabell 3.8.2** Early intervention with antipsychotic medication.  
Systematic review.

Author Year Reference Country	Study design	Number of studies Number of patients	Intervention	Results	Study quality Comments
Bola et al 2010 [2] HongKong	RCT	4 (5) 724	Oral antipsychotics	Individuals treated with a typical antipsychotic medication are less likely to leave the study early than those treated with placebo: Chlorpromazine: 3 RCT, n=353, RR 0.4 (95% CI, 0.3; 0.5), NNT 3.2 Fluphenaxine: 1 RCT, n=240, RR 0.5 (95% CI, 0.3; 0.8), NNT 5 Thioridazine: 1 RCT, n=236, RR 0.44 (95% CI, 0.3; 0.7), NNT 4.3 Trifluoperazine: 1 RCT, n=94, RR 0.96 (95% CI, 0.3; 3.6)	High  The included RCT have significant weaknesses, selection bias, high drop-out rate and unclear and incomplete reporting of results

CI = Confidence interval; NNT = Number needed to treat; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

## Referenser

1. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1183-8.
2. Bola J, Kao D, Soydan H, Adams CE. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD006374. DOI: 10.1002/14651858.CD006374.pub2.
3. Cole J, Goldberg, SC, Klerman, GL. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10:246-61.
4. May PR, Tuma AH, Dixon WJ. Schizophrenia – a follow-up study of results of treatment. I. Design and other problems. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:474-8.
5. Mosher LR, Vallone R, Menn A. The treatment of acute psychosis without neuroleptics: six-week psychopathology outcome data from The Soteria Project. *Int J Soc Psychiatry* 1995;41:157-73.
6. Rappaport M, Hopkins HK, Hall K, Belleza T, Silverman J. Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated? *Int Pharmacopsychiatry* 1978;13:100-11.
7. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults. National Clinical Guideline Number 82. British Psychological society & The Royal College of Psychiatrists; 2010. ISBN 978-1-1854334794.
8. Simon W, Wirt AL, Wirt RD, Halloran AV. Long-term follow-up study of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:510-5.

## 3.9 Behandling av äldre med antipsykotika

### Bakgrund

Antipsykotiska läkemedel används för att minska psykotiska symtom hos äldre (+65 år) med schizofreni [1]. Andelen äldre som behandlades i USA år 1999 ökade från 2,3 procent till 3,0 procent [2].

Storleken på dos är huvudsakligen baserad på studier av yngre patienter, vilket kan innebära att de inte är lämpliga för äldre patienter. Senare studier har visat en ökad dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar hos äldre som medicinerar med antipsykotika [3,4]. Äldre patienter är speciellt känsliga för biverkningar som ett resultat av åldrandeprocessens effekter på bl a farmakokinetiken.

Ökad dödlighet och sjuklighet kopplad till medicinering med antipsykotika innebär att doserna bör individualiseras så att det blir en balans mellan bästa möjliga symtomreduktion och bibehållen fysisk hälsa [5].

### Evidensgraderade resultat

#### Effekt

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller förbättring av symtom hos äldre (+65 år) i jämförelse med vuxna (icke-äldre) med schizofreni vid behandling med första generationens antipsykotika (FGA) eller andra generationens antipsykotika (SGA) (⊕○○○).

#### Biverkningar

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader när det gäller biverkningar hos äldre (+65 år) i jämförelse med vuxna (icke-äldre) med schizofreni vid behandling med FGA eller SGA (⊕○○○).

## Frågeställningar

- Finns det skillnad i behandlingseffekt hos äldre (+65 år) med schizofreni som behandlas med FGA eller SGA jämfört med vuxna (icke-äldre) mätt i form av förändringar i Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) eller motsvarande validerad skala?
- Finns det skillnad i biverkningar hos äldre (+65 år) med schizofreni som behandlas med FGA eller SGA jämfört med vuxna (icke-äldre)?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer, 65 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	FGA eller SGA
<b>Kontroll</b>	FGA eller SGA, placebo, ”never treated”
<b>Utfall/risk</b>	Förändringar av symtom och biverkningar mätt med PANSS eller motsvarande validerad skala.

Studier som inkluderat individer med annan diagnos än schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10, exkluderades.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 195 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades sju i fulltext. Två systematiska översikter kunde slutligen inkluderas varav en med hög och en med låg kvalitet, se Figur 3.9.1. Det framkom inga övriga primärstudier förutom de som ingick i de systematiska översikterna.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

I en systematisk översikt från år 2010 med hög metodologisk kvalitet undersöktes effekten och biverkningar av FGA och SGA vid behandling av äldre personer med schizofreni [6].

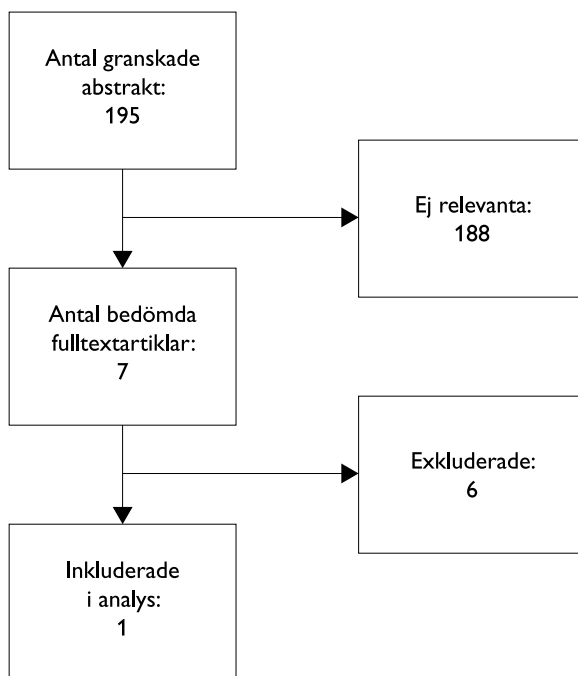
I översikten ingick tre randomiserade kontrollerade studier med 252 äldre personer med schizofreni [6]. Ingen användbar information om livskvali-



tet, tillfredsställelse, serviceanvändning eller ekonomiska resultat gick att få fram. En av studierna (n=18) jämförde tioridazin med remoxiprid (RR för tidigt behandlingsavbrott 1,0; 95 % KI, 0,07 till 13,6) [7]. Den andra studien (n=175) jämförde risperidon med olanzapin [8]. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna avseende funktionstestet Global State (n=171, RR 1,26; 95 % KI, 0,8 till 1,9). Även resultaten för utfallet total PANSS var tvetydiga (n=171, RR 0,98; 95 % KI, 0,76 till 1,26) liksom alla kognitiva funktionstester. Den tredje studien (subgrupp, n=59) jämförde olanzapin med haloperidol [9]. Förändringen avseende symtom var inte signifikant (BPRS WMD -3,60; 95 % KI, -10,8 till 3,6; PANSS WMD -6,00; 95 % KI, -18,3 till 6,3).

## Diskussion

De i översikten ingående randomiserade kontrollerade studierna hade dock stora svagheter såsom liten studiestorlek, för kort uppföljningstid (6–8 veckor), tidiga och stora bortfall samt otydlig och ofullständig resultatredovisning, vilket försvårar möjligheterna att dra några slutsatser. Det är också få studier som har fokus på äldre, och många studier omfattar urval med både yngre och äldre patienter där resultatet enbart för den äldre gruppen inte särredovisas. Dessutom definieras inte vilka åldersgrupper som ingår i begreppet äldre på olika sätt i studierna. Endast ett fåtal studier jämför effekter och biverkningar med en kontrollgrupp som inte läkemedelbehandlas. Eftersom befolkningen blir allt äldre och mycket forskning bygger på studier av yngre patienter med schizofreni så föreligger ett stort behov av forskning inom området.



**Figur 3.9.1** Flödesschema över litteratursökning.



**Table 3.9.1** Treatment of elderly with antipsychotics. Systematic review.

Author Year Reference Country	Study design	Number of studies (number of patients)	Intervention	Results	Study quality Comments
Marriott et al 2006 [6] United Kingdom	RCT	3 (252)	Oral antipsychotic effectiveness and adverse events	252 elderly people with schizophrenia in 3 studies: (n=18) compared thioridazine with remoxipride (RR leaving the study early 1.0; 95% CI, 0.07; 13.6). (n=175) compared risperidone with olanzapine. Global state "not improved/worse" was not significantly different between treatments (n=171, RR 1.26; 95% CI, 0.8; 1.9); mental state PANSS total endpoint scores were also equivocal (n=171, RR 0.98; 95% CI, 0.76; 1.26) as were all cognitive function tests. (Subset n=59) compared olanzapine with haloperidol and mental state change scores (BPRS WMD -3.60; 95% CI, -10.8; 3.6. PANSS WMD -6.00; 95% CI, -18.3; 6.3) were equivocal	High  The included RCT have significant weaknesses, small study size, short follow-up time (6–8 weeks), early and high drop-out rate and unclear and incomplete reporting of results

BPRS = Brief psychiatric rating scale; CI = Confidence interval; PANSS = Positive and negative syndrome scale; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk; WMD = Weighted mean difference

## Referenser

1. Jeste DV, Dolder CR, Nayak GV, Salzman C. Atypical antipsychotics in elderly patients with dementia or schizophrenia: review of recent literature. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13: 340-51.
2. Rapoport M, Mamdani M, Shulman KI, Herrmann N, Rochon PA. Antipsychotic use in the elderly: shifting trends and increasing costs. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:749-53.
3. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353: 2335-41.
4. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
5. Leon C, Gerretsen P, Uchida H, Suzuki T, Rajji T, Mamo DC. Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12: 28-33.
6. Marriott R, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005580. DOI: 10.1002/14651858. CD005580.
7. Phanjoo AL, Link C. Remoxipride versus thioridazine in elderly psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:181-5.
8. Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S, Grossman F, Gharabawi G. International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11:638-47. Erratum in: *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:49.
9. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.

## 3.10 Antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende

### Evidensgraderade resultat

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att andra generationens antipsykotika (SGA) ger bättre effekt än första generationens antipsykotika (FGA) hos personer med schizofreni och med samtidigt drogsug (craving) eller droganvändande (⊕⊕○○).
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk minskar alkohol- och droganvändande mera efter injektion med depåberedning av risperidon jämfört med peroralt risperidon eller injektion med depåberedning av FGA (⊕⊕○○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och samtidigt missbruk svarar lika bra på SGA (klozapin inte studerat) som på perfenazin och haloperidol vad gäller minskning av psykiska symtom (⊕⊕⊕○).

**Tabell 3.10.1** Behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med antipsykotika.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Missbruk effekt perorala studier SGA mot FGA	RCT 139 (5) Ej blindade	SGA > FGA 3 av 5 studier effekt på drogsug (craving) eller droganvändande	⊕⊕○○ –2 kvalitet
Missbruk effekt injektion med depåberedning av SGA-beredningar jämfört med peroral medicinering eller injektion med depåberedning av FGA-beredning	RCT 252 (2)	Injektion risperidon > injektion zuklopentixol  Injektion risperidon > peroral medicin (sekundäranalys)  Mindre alkohol- och droganvändande	⊕⊕○○ –1 precision –1 kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.10.1** fortsättning

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Veten- skapligt underlag
Effekt SGA mot FGA CATIE, EUFEST	RCT 697 (2)	SGA = FGA (perfenazin/haloperidol) Mindre psykiska symtom	⊕⊕⊕○ –1 kvalitet

CATIE = Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness; EUFEST = European first-episode schizophrenia trial; FGA = Första generationens antipsykotika; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; SGA = Andra generationens antipsykotika

## Frågeställningar

- Finns det skillnad i behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med SGA jämfört med FGA?
- Finns det skillnader i behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med injektion med depåberedning av SGA jämfört med injektion med depåberedning av FGA/peroral medicinering?
- Finns det skillnader i behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende mellan SGA och FGA jämfört med personer med schizofreni utan missbruk/beroende?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer 17 år eller äldre med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA jämfört med FGA, injektion med depåberedning av SGA jämfört med annan antipsykotisk medicin
<b>Utfall</b>	Förändring av psykostillståndet (symtomskattning, livskvalitet, avbrott, intagning på psykiatrisk klinik). Förändring av missbrukstillståndet (missbruk, drogsug).

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen gav 246 abstrakt. Fyra systematiska översikter lästes i fulltext [1–4]. Alla bedömdes vara av hög kvalitet. Wobrock och medarbetare inkluderade också kombinationsbehandling med läkemedel mot drogsug och antidepressiva läkemedel [3]. Därför valde vi att enbart inkludera denna systematiska översikt. Någon skillnad i slutsatser fanns inte mellan de olika översikterna. Primärstudier som publicerats efter sökningen av systematiska översikter inkluderades, liksom de effectiveness-studier som identifierats (CATIE, CUtLASS och EUFEST).

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Wobrock och medarbetare sammanfattade att den systematiska översikten, som huvudsakligen är baserad på fallstudier eller öppna studier, visade bättre effektivitet för SGA (aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin och risperidon) vad gäller psykopatologi, samt minskat drogsug och minskad användning av alkohol och droger jämfört med FGA [3]. De empiriska bevisen för att SGA är bättre än FGA är dock svaga med endast ett fåtal randomiserade kontrollerade studier. Tricykliska antidepressiva läkemedel kombinerat med antipsykotisk underhållsbehandling reducerade drogsug och användandet av alkohol och droger. Naltrexon minskade droganvändande.

De randomiserade kontrollerade studier som redovisats i den systematiska översikten av Wobrock och medarbetare kommer i korthet att presenteras. Berk och medarbetare jämförde olanzapin och haloperidol i en dubbelblind randomiserad studie (n=30, 4 veckor) [5]. Läkemedlens effekter var likvärdiga, men olanzapin medförde mindre extrapyramidala symtom.

Sayers och medarbetare jämförde olanzapin och haloperidol i en dubbelblind studie av patienter med dubbeldiagnos (n=24, 26 veckor) [6]. Olanzapin var inte bättre än haloperidol ur effektivitetssynpunkt men hade lägre frekvens av extrapyramidala symtom.

Smelson och medarbetare jämförde olanzapin med haloperidol i en randomiserad dubbelblindstudie vid behandling av personer med schizo-



freni och samtidigt kokainberoende (n=31, 6 veckor) [7]. Enda skillnaden var en signifikant större förbättring i olanzapingruppen på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale). Vad gäller effekt på beroendesymtomen visade Sayers och medarbetare att olanzapin minskade användandet av kokain mer än haloperidol, samtidigt som graden av drogsug ökade [6]. Smelson och medarbetare fann däremot motsatsen, dvs ett minskat drogsug jämfört med haloperidol [7].

Akerele och medarbetare jämförde olanzapin och risperidon hos personer med schizofreni och samtidigt kokainberoende i en dubbelblind randomiserad studie (n=28, 14 veckor) [8]. Det fanns en tendens i olanzapingruppen till färre positiva urinprover och således bättre effekt på kokainberoendet.

Brown och medarbetare studerade effekten av att randomiserat byta FGA till quetiapin (n=24, 12 veckor) [9]. Quetiapingruppen hade lägre drogsug men oförändrat droganvändande jämfört med FGA-gruppen.

Berk och medarbetare fann inga skillnader i en randomiserad studie mellan risperidon och haloperidol vid behandling av psykos utlösta av cannabis (n=30, 4 veckor) [10].

Rubio och medarbetare genomförde en öppen randomiserad studie av injektion med depåberedning av risperidon jämfört med en depåberedning av zuclopentixol (FGA) (n=115, 24 veckor) [11]. Bedömarna var blindade och fann signifikant lägre droganvändande i gruppen behandlad med SGA och längre tid till det första återfallet samt förbättringar av PANSS i SGA- än i FGA-gruppen. SGA-gruppen hade också färre extrapyramidala symtom och bättre följsamhet i behandlingen.

Petrakis och medarbetare undersökte naltrexon i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie (n=31, 12 veckor) [12]. De fann en signifikant minskning av antalet dagar med alkoholkonsumtion och mindre drogsug med naltrexon jämfört med placebo. Ingen försämring av de psykotiska symtomen observerades.

Antidepressiva läkemedel har använts vid behandling av personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende för att påverka beroendetillståndet. Ziedonis och medarbetare fann att desipramin i kombination med antipsykotisk medicinering kan minska drogsug (n=27, 12 veckor) [13]. Wilkins fann att det minskade kokainanvändande (n=80, 12 veckor) [14]. Siris och medarbetare gav imipramin till personer med schizofreni (n=11, 9 veckor) [15]. Personer med samtidigt kokainberoende minskade sitt användande av kokain medan de med cannabisberoende inte minskade sitt användande av cannabis jämfört med kontroller. Depressiva symtom förbättrades inte i någon av grupperna.

### CATIE och beroendetillstånd

Effectiveness-studierna inkluderade alla missbruk i motsats till de flesta tidigare randomiserade kontrollerade studierna. I CATIE som är den största av dessa studier använde ungefär 60 procent av patienterna alkohol och/eller droger [16]. Trettiosju procent uppfyllde kriterierna för diagnos på pågående missbruk/beroende. I Tabell 3.10.2 redovisas kön och övergripande sociala variabler för de tre grupperna [16].

**Tabell 3.10.2** CATIE – bakgrundskaraktistika för grupper med olika konsumtionsmönster för alkohol/droger (%) [16].

	Alkohol-/drogdiagnos	Endast användande av alkohol/droger	Ej användande av alkohol/droger
	n=544	n=337	n=579
Konsumtionsmönster	37,3	23,1	39,7
Män	85,1	71,2	64,9
Gift/sammanboende	18,2	20,8	18,8
Arbete	14,9	16,9	13,6

Användarna (med eller utan diagnos) jämförda med icke-användarna var oftare män, oftare afroamerikaner, hade lägre utbildning, hade nyligen haft en period av hemlöshet, hade oftare haft symtom på en uppförande-

störning i barndomen, oftare haft egentlig depression, lägre frekvens av negativa symtom och högre frekvens av positiva symtom på PANSS och oftare haft ett sent återfall i den schizofrena sjukdomen. Resultaten var baserade på en logistisk regressionsanalys. I en kompletterande logistisk regressionsanalys jämfördes användare med beroendediagnos och övriga användare. De med beroendediagnos var oftare män, hade oftare haft uppförandestörningar under ungdomen, hade högre värden för PANSS, positiva symtom och hade oftare haft ett sent återfall.

Swartz och medarbetare fann att i den gruppen som använde alkohol/droger utan att ha en beroendediagnos, använde 36 procent enbart alkohol, 28 procent använde marijuana och 23 procent kokain [17]. Bland de med beroendediagnos använde 87 procent enbart alkohol, 44 procent använde marijuana och 36 procent kokain. De som använde alkohol och droger hade en generellt bättre psykosocial funktionsnivå än de som inte använde alkohol eller droger. Detta gällde både de som hade en beroendediagnos, med undantag av kokainberoende, och de som inte hade någon beroendediagnos. Swartz och medarbetare fortsatte att studera skillnader i effekt av FGA och SGA hos individer som använde och inte använde illegala droger [18]. Det fanns inga skillnader i behandlingseffekt vad gällde individer som använde droger. Bland dem som inte använde droger var olanzapin signifikant bättre än perfenazin, risperidon eller quetiapin. Risperidon var bättre än quetiapin.

### **CUtLASS och beroendetillstånd**

Det finns få analyser om beroendetillstånd i CutLASS och ingen som analyserar sambanden med förloppskriterierna. I studien av Lewis och medarbetare anges siffror för aktuellt drog- och alkoholmissbruk [19]. I CUtLASS 1, FGA, har 27 procent drogmissbruk och 37 procent alkoholmissbruk och i CUtLASS 1, SGA, 23 procent drogmissbruk och 40 procent alkoholmissbruk [20]. I CUtLASS 2, klozapin, har 27 procent drogmissbruk och 40 procent alkoholmissbruk och CUtLASS 2, SGA, har 19 procent drogmissbruk och 45 procent alkoholmissbruk [21].

## **EUFEST och beroendetillstånd**

Boter och medarbetare rapporterade om beroendetillstånd i EUFEST [22]. De poängterade att de flesta randomiserade studier exkluderade patienter med samsjuklighet såsom självmordsbeteende och beroendediagnoser. Bas- och uppföljningsdata jämfördes för patienter med och utan självmordsbeteende/beroendediagnoser initialt. Dessa två tillstånd separerades inte i analysen.

Initialt hade 153 av 489 (31 %) av patienterna självmordsbeteende/beroendediagnoser. Endast få variabler skilde mellan grupperna. De med självmordsbeteende/beroendediagnoser var yngre (25,1 respektive 26,5 år gamla,  $p < 0,01$ ), mer sällan kvinnor (25 % mot 47 %;  $p < 0,001$ ) eller gifta (4 % mot 17 %;  $p < 0,001$ ), hade lägre utbildning (11,8 mot 12,8;  $p < 0,001$ ), lägre psykosocial funktionsnivå (Global Assessment of Functioning (GAF) 38,4 mot 40,8;  $p < 0,05$ ) och högre depressionsnivå (Calgary Depression Scale for Schizophrenia 6,1 mot 4,6;  $p < 0,001$ ) än övriga patienter. Vid uppföljningen hade patienter med självmordsbeteende/beroendediagnoser kortare tid fram till återinläggning och högre depressionsnivå än övriga (HR=2,02,  $p=0,004$  respektive  $\chi^2(7) = 17,25$ ,  $p=0,016$ ) medan övriga förloppsvariabler inte skilde mellan grupperna. Patienter med självmordsbeteende/beroendediagnoser som behandlades med SGA hade lägre avbrottsfrekvens än övriga ( $p=0,04$ ) medan inga skillnader fanns vid behandling med haloperidol. Författarna sammanfattar att man i framtida studier inte bör exkludera dessa grupper.

Patienter med pågående beroendetillstånd jämfört med de utan dubbel-diagnos var yngre (24,6 respektive 26,5 år,  $p=0,01$ ), oftare män (86 % mot 53 %,  $p=0,001$ ), oftare ogifta (99 % mot 83 %,  $p=0,001$ ), utan arbete (69 % mot 51 %,  $p=0,001$ ) och med lägre utbildningsnivå (11,6 mot 12,8 år,  $p=0,001$ ). Separata analyser kunde inte göras vad gällde förloppsdata och funktionsdata för de två grupperna med dubbel-diagnos (beroendetillstånd respektive självmordsbeteende) pga alltför små grupper.

Gaebel och medarbetare rapporterade frekvensen beroendetillstånd i en subgrupp på 228 individer där 118 genomförde behandlingsperioden på 12 månader (17,8 % av dessa hade beroendetillstånd) och 110 avbröt

(23,6 % av dessa hade beroendetillstånd) [23]. Skillnaderna var inte signifikanta.

## **Övriga studier**

Lieberman och medarbetare genomförde en ettårig studie på 400 förstagsångsinsjuknade patienter med schizofreni där patienter med beroendetillstånd också inkluderades [24]. Patienterna behandlades med olanzapin, quetiapin och risperidon i en randomiserad dubbelblind studie. Studien sponsrades av AstraZeneca.

Perkins och medarbetare studerade prediktorer för behandlingsavbrott och bristande intag av läkemedel under behandling (compliance) [25]. Erthundrafemton patienter som avbröt behandlingen mot läkares rekommendation och 119 patienter som fullföljde behandlingen jämfördes. Övriga patienter avbröt behandlingen av andra skäl eller så kunde deras grad av compliance inte bedömas och dessa exkluderades från analysen. I den första gruppen var frekvensen missbruk/beroende 8,7 procent, bland de som fullföljde behandlingen 9,2 procent och bland samtliga 11,3 procent.

Dålig behandlingseffekt mätt med PANSS och andra skalor ( $p=0,001$ ) och bristfällig behandlingsfölsamhet för läkemedel under behandling ( $p=0,02$ ) var oberoende prediktorer för behandlingsavbrott. Pågående missbruk, pågående depression och dålig behandlingseffekt predicerade alla dålig behandlingsfölsamhet ( $p=0,01$ ). Missbruk/beroende hade starkast påverkan ( $p=0,0001$ ) följt av bristande behandlingssvar ( $p=0,001$ ) och depression ( $p=0,002$ ). Någon direkt påverkan av missbruk/beroende på behandlingsavbrott fanns inte utan denna skedde indirekt via påverkan på behandlingsfölsamhet. Författarna påpekade vikten av att behandla beroendetillstånd med läkemedel för att förbättra behandlingsfölsamhet hos schizofrena patienter.

## **Primärstudier publicerade efter CATIE, CUtLASS och EUFEST**

Rosenheck och medarbetare studerade 369 schizofrena patienter från USA (Veterans Affairs) som hade vårdats inneliggande de senaste två åren eller varit akut sjuka [26]. Patienter som erhöll 25–50 mg av injek-

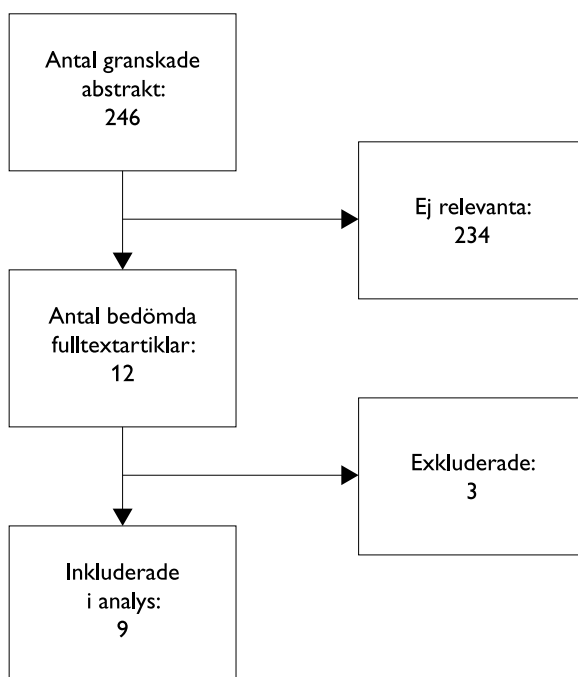
tion med depå av risperidol varannan vecka jämfördes med de som fick peroral medicinering enligt läkares rekommendation. Patienterna följdes upp under två år. Primär frågeställning var skillnader i andelen inlagda på psykiatriska kliniker. Det var inga skillnader mellan de som blev inlagda i de två grupperna (depå 39 % efter 10,8 månader, peroral medicinering 45 % efter 11,3 månader, HR 0,87; 95 % KI, 0,63 till 1,20). Övriga effektmått visade ingen skillnad. Gruppen med depåmedicinering hade mer biverkning vid injektionsstället och mer extrapyramidala biverkningar. Trettiosju procent av patienterna hade aktuella alkohol- eller drogproblem. Signifikanta förbättringar av Addiction Severity Index (ASI) alkohol ( $p=0,04$ ) och Drug Attitude Inventory ( $p=0,02$ ) skedde i gruppen med depåmedicinering i förhållande till gruppen med peroral medicinering. Sponsor var VA Cooperative Studies Program och Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs.

## Diskussion

I den systematiska översikten som inkluderar 11 randomiserade kontrollerade studier, de flesta små, samt ett antal öppna studier, visar SGA bättre effektivitet för aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin och risperidon vad gäller psykopatologi, minskat alkoholsug och minskad användning av alkohol och droger jämfört med FGA. De empiriska bevisen för att SGA är bättre än FGA, baserade på randomiserade kontrollerade studier, är dock svaga. Tricykliska antidepressiva läkemedel kombinerat med antipsykotisk underhållsbehandling reducerade drogsug och användandet av alkohol och droger. Naltrexon minskade droganvändande.

I effectiveness-studierna inkluderas patienter med missbruk/beroende. Huvuddelen av dessa artiklar utgörs av sekundäranalyser där effekter på patienter med och utan missbruk/beroende kan analyseras. Mest intressant är Perkins och medarbetares studie som visade att det sämre förloppet hos dem med missbruk/beroende kunde förklaras av en direkt påverkan på behandlingsfölsamhet för läkemedlet, medan direkta effekter på behandlingsavbrott pga missbruk inte kunde beläggas [25]. Några skillnader mellan effekterna av SGA och FGA kunde inte dokumenteras i subanalyserna av patienter med pågående missbruk/beroende. Däremot fanns sådana skillnader bland patienter utan missbruk/beroende.

Två studier visade möjligheter att påverka behandlingsföljksamheten med depåberedningar av läkemedlet hos personer med missbruk/beroende. Rubio och medarbetare kunde visa att injektion med depåberedning av risperidon var bättre än motsvarande FGA, med längre tid till första återfall, större förbättringar av psykiatriska symtom, mindre extrapyramidala symtom och bättre behandlingsföljksamhet [11]. Rosenheck och medarbetare fann att deras depåberedning hade signifikant positiv effekt på missbruket jämfört med peroral medicinering men ingen säker effekt på de psykiatriska symtomen [26]. Då injektion med depåberedning av antipsykotika antas förbättra behandlingsföljksamhet och då det sämre förloppet hos personer med missbruk/beroende har visats ha samband med låg behandlingsföljksamhet är detta resultat logiskt.



**Figur 3.10.1** Flödesschema över litteratursökning.





**Table 3.10.3** Antipsychotic drugs and misuse. Systematic review.

Author Year Reference Country	Study design Number of patients (Number of studies)	Interventions	Follow-up period Drop-out	Results	Study quality Comments
Wobrock et al 2008 [3] Germany	Only RCT included in the present report 451 (11)	SGA vs FGA (n=5) SGA vs SGA (n=1) Injection SGA vs injection FGA (n=1) Naltrexone (n=1) Antidepressants (n=3)		3/5 studies SGA better than FGA. Injection SGA better than injection FGA	High

FGA = First generation antipsychotics; RCT = Randomised controlled trial;  
SGA = Second generation antipsychotics

**Table 3.10.4** Antipsychotic drugs and misuse. Primary studies.

Author Year Reference Country	Study design Number of patients (Number of studies)	Interventions	Follow-up period	Results	Study quality Comments
CATIE Swartz et al 2006 [16] USA	RCT, double-blind, effectiveness study. Substance use diagnosis, present. n=544/1480 (37%). Alcohol: 87% Marijuana: 44% Cocaine: 36%	SGA vs perphenazine. Subanalysis of patients with present substance use disorders		Substance use diagnosis same level of functioning than the others but lower level of activity. Cocaine group worse level of functioning	High
Swartz et al 2006 [17] USA		SGA vs perphenazine. Present substance use disorders group vs all others/other users		Illicit drug users SGA = perphenazine	
Swartz et al 2008 [18] USA					
CUtLASS Lewis et al 2006 [19] United Kingdom	RCT, blinded assessments Alcohol use disorders: n=88/227 (39%) Drug use disorders: n=57/227 (25%)	No results presented		No results presented	High
EUFEST Boter et al 2010 [22] The Netherlands	RCT, no blinding. First episode. Substance use disorders/ suicidal behaviour: n=153/489 (31%). Substance use disorders about 21%	SGA vs haloperidol	Subanalysis. 118 completed study (18% substance use disorders). 110 dropped out (24% substance use disorders)	Substance use disorders/ suicidal behaviour group  SGA = haloperidol	High
Gaebel et al 2010 [23] Europe					

*The table continues on the next page*

**Table 3.10.4** continued

Author Year Reference Country	Study design Number of patients (Number of studies)	Interventions	Follow-up period	Results	Study quality Comments
Rosenheck et al 2011 [26] USA	RCT, blinded assessment. Substance use diagnosis, present 37%. n=369	Long-acting injectable risperidone (25–50 mg) every 2 weeks vs a psychiatrist's choice of an oral antipsychotic	2 years	The rate of hospitalization after randomisation (primary outcome) was not significantly lower among patients who received long-acting injectable risperidone than among those who received oral antipsychotics (39% vs 45%)  Substance use diagnosis group receiving injectable risperidone had better scores on alcohol and drug outcome than the others	High
Perkins et al 2008 [25] USA, Canada	RCT, double-blind study. Substance use diagnosis, present (11.2%). n=400	Olanzapin vs quetiapine vs risperidone  Comparison of atypicals in first episode schizophrenia	12 months	Substance use diagnosis reduced compliance which influence secondary drop-out rate. Substance use diagnosis no direct effect on drop-out	High

FGA = First generation antipsychotics; RCT = Randomised controlled trial;  
SGA = Second generation antipsychotics

## Referenser

1. San L, Arranz B, Martinez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res* 2007;13: 230-43.
2. Tiet QQ, Mausbach B. Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:513-36.
3. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder – reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1375-85.
4. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22:191-201.
5. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:177-80.
6. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, Mann SC, Cornish J, O'Brien C, et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:379-86.
7. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, Losonczy MF, Steinberg ML, Kaune M. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:9-12.
8. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. *Am J Addict* 2007;16:260-8.
9. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23: 384-8.
10. Berk M, Brook S, Nur F. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;14:177-80.
11. Rubio G, Martinez I, Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Lopez-Munoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry* 2006;51: 531-9.
12. Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:291-7.
13. Ziedonis D, Richardson T, Lee E, Petrakis I, Kosten T. Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abusing schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:309-14.
14. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull* 1997;23:215-28.
15. Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC, Shuwall MA, Aseniero MA. Adjunctive

- imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:127-33.
16. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Canive JM, et al. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:164-72.
17. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, McGee M, et al. Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. *Psychiatr Serv* 2006;57:1110-6.
18. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, Reimherr F, et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr Res* 2008;100:39-52.
19. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TR, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-xi, 1-165.
20. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-87.
21. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
22. Boter H, Derks EM, Fleischhacker WW, Davidson M, Kahn RS. Generalizability of the results of efficacy trials in first-episode schizophrenia: comparisons between subgroups of participants of the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry* 2010;71:58-65.
23. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M, Burns T, Derks EM, Kahn RS, et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: Results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:310-6.
24. Lieberman J, McEvoy JP, Perkins D et al. Comparison of atypicals in first-episode psychosis: a randomized 52-weeks comparison of olanzapine, quetiapine and risperidone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:525.
25. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM, Lieberman JA. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:106-13.
26. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364:842-51.



## 3.11 Långtidsuppföljningar vid schizofrenisjukdom

### Bakgrund

De råd en behandlare kan ge en person med schizofrenisjukdom om hur länge han eller hon ska behöva ta antipsykosmedicin och om risken för återfall, är naturligtvis avhängiga synen på prognosen och långtidsförloppet. Anser man att sjukdomen är episodisk och har ett benigt förlopp, blir rekommendationen annorlunda jämfört med om klinikern anser att sjukdomen har ett mycket långvarigt förlopp och att olika behandlingsinsatser kommer att behövas under lång tid. I denna översikt tas studier i huvudsak upp som studerat prognosen på kort och medellång sikt (2–5 år).

### Evidensgraderade resultat

#### Kognition

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att de kognitiva funktionsnedsättningarna som finns vid debut av en psykos, förättras marginellt vid remission och sedan är stabila under lång tid. Män har något större kognitiva svårigheter. Schizofrenisjukdom som debuterar före 18 års ålder förefaller ge större kognitiva funktionsnedsättningar. Ingen forskning tyder på återhämtning av kognition vare sig på kort eller på lång sikt (⊕⊕⊕○).

#### Symptomremission

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att en majoritet (cirka 60–70 %) av personer med schizofreni i Sverige har symptom i sådan utsträckning att det stör deras beteende och välbefinnande. Män har något större svårigheter (⊕⊕⊕○).

#### Social och yrkesmässig funktion

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att en majoritet av personer med schizofreni i Sverige visar bestående funktionsnedsättningar. Cirka 10 procent har arbete, 10 procent studerar och 75 procent har mycket låg aktivitetsgrad. Män har större svårigheter (⊕⊕⊕○).

## Beroende av vård och stöd

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att en majoritet (cirka 80–90 %) av personer med schizofreni är i kontakt med sjukvården och under behandling. Graden av annat socialt stöd varierar mycket med kultur och sammanhang. Anhöriga står för en mycket stor stödsats. Män har något större beroende av vård och stöd, men resultaten är inte entydiga (⊕⊕⊕○).

## Sammanslaget mått på återhämtning (recovery)

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att vissa personer med schizofreni återhämtar sig helt från schizofrenisjukdomen. Cirka 15 procent för nyinsjuknadegruppen i jämförelse med 0–10 procent för personer som varit sjuka längre. Det kan dock inte bedömas hur varaktig denna återhämtning är (⊕⊕⊕○).

**Tabell 3.11.1** Uppföljning av kognition, symtom, social funktion, beroende av vård och recovery.

Domän	Antal patienter (antal studier)	Resultat	Vetenskapligt underlag
Kognition	759 (8)	10–20 poäng lägre IQ	⊕⊕⊕○ +1 överens- stämmelse
Symtomremission	16 186 (18)	2 år: 36–37% 4–5 år: 28–37% 7 år: 29%	⊕⊕⊕○ +1 överens- stämmelse
Social funktion – i yrkesverksamhet	16 816 (23)	5 år: 22–29% 12 år: 29% 15 år: 17%	⊕⊕⊕○ +1 överens- stämmelse
Beroende av vård	1 161 (6)	5 år: 80% 12 år: 72%	⊕⊕⊕○ +1 överens- stämmelse
Recovery	11 621 (9)	2–3 år: 0–17% 5 år: 9–18% 7 år: 15%	⊕⊕⊕○ +1 överens- stämmelse



## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer med schizofreni, 17 år eller äldre, diagnostiserade enligt DSM-III-R, DSM-IV eller ICD-10. I vissa studier har schizofrenispektrumdiagnos använts. Om det har framgått hur stor andel som haft en schizofrenidiagnos och om resultaten för dessa särredovisats, har dessa resultat använts. Bortfallet ska vara beskrivet.
<b>Utfall</b>	Kognition, symptom, funktion, beroende av vård och sammanslaget mått på återhämtning har använts som domäner. Dessa domäner ska ha mätts med tydliga utfallsmått.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Denna översikt baseras huvudsakligen på primärstudier (kohortstudier). Valet att enbart använda studier som använt modernare diagnossystem har begränsat tillgången på systematiska översikter. Litteratursökningen gav 554 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 125 i fulltext. En systematisk översikt och 33 kohortstudier kunde slutligen inkluderas, se Figur 3.11.1.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### Kognition

Samstämmiga undersökningar har funnit måttliga till betydande kognitiva/neuropsykologiska försämringar hos personer med schizofreni. Dessa förändringar i neuropsykologisk funktion har en stark relation till funktion [1,2], är stabila och ger en förhöjd risk för återfall [3]. Dessa funktioner har dock hittills inte ingått i de mått på remission och recovery som använts i de uppföljningsstudier som refereras till i detta avsnitt. Kognitiva försämringar inträffar mycket tidigt i sjukdomsförloppet.

En birth cohort-studie visar att barn som vid vuxen ålder utvecklar schizofreni, har vid sju års ålder en signifikant nedsättning i flera neuropsykologiska domäner och även i IQ [4]. Gruppen försämrades sedan upp till 35 års ålder i uppmärksamhet, minne och exekutiv funktion. Vid

35 års ålder låg man 14,3 IQ-poäng lägre jämfört med friska kontroller. Denna försämring över tid har även noterats i studier som följt personer med en schizofrenidiagnos före 18 års ålder. Man finner en signifikant försämring, eller utebliven förväntad förbättring i jämförelse med friska kontroller, i verbalt minne, uppmärksamhet och processhastighet [5,6]. Detta överensstämmer med fortskridande ventrikelförstoring och kortikal grey matter-förlust i frontala och temporala områden under ungdomsåren hos patienter med debut i barnaåren. Detta i jämförelse med friska kontrollpatienter [7].

För personer som får schizofrenidiagnos efter 18 års ålder är bilden en annan. Ett flertal studier pekar på betydande påverkan på ett flertal domäner och allmän IQ vid första episoden men att denna förändring sedan är relativt stabil över tid [8–10]. Studier finns med 28 års uppföljningstid [4]. Flera studier visar en stabil förlust av cirka 10–15 IQ-poäng [4], men en studie visar en förlust hos förstagångsinsjuknade på cirka 20 IQ-poäng [11].

Rapporter finns om betydande Theory of Mind (mentalisering)-störningar hos förstagrads-släktingar, högrisk-för-insjuknande-personer, förstagångsinsjuknade, patienter i akut psykos och patienter i remission [8]. Theory of mind-störningar förefaller vara ett stabilt drag hos gruppen med schizofrenisjukdom.

## **Symtomremission**

Tidiga sammanställningar av forskning antydde ett svagt samband mellan diagnos, symtom och social funktion [12]. Senare forskning har starkt ifrågasatt denna slutsats, och nyare sammanställningar tyder på att symtom och kognition är de starkaste prediktorerna för förmåga till framtida arbete [2,13]. Av förstagångsinsjuknade patienter är en minoritet i symtomremission vid femårsuppföljningar.

En studie av förstagångspatienter noterade att 36 procent var i remission efter två års behandling i specialteam. Det var bättre än för gruppen med standardbehandling [14]. I en uppföljande studie av samma patientgrupp registrerades patienternas symtom regelbundet i fem år. Efter fem år var 37 procent i remission. Om patienten inte var i remission efter två

år var risken mycket stor att man inte var det vid fem år. Inga positiva behandlingseffekter fanns kvar jämfört med tvåårsuppföljningen [15]. Vid en sjuårsuppföljning av ett australiensiskt projekt med över 650 uppföljda patienter var 28,9 procent i remission [16]. Vid en multicenterstudie av ett stort antal förstagångsinsjuknade som följdes upp till fyra år, uppnådde 23,6 procent stabil remission. Denna genomgång visar att remissionen hos de flesta patienterna i de redovisade studierna inte var stabil utan mönstret förändrades över tid [17]. Något bättre resultat redovisades i en kanadensisk studie där 36,7 procent av patienterna uppnådde symtomremission efter cirka två år. Dock hade 30 procent av patienterna inte schizofrenidiagnos [18].

En holländsk femårsuppföljning av förstagångspatienter, som omfattade 104 patienter, redovisade 30 patienter med stabil symtomremission och 74 i icke-remission [19]. I en annan holländsk studie som följde förstagångspatienter hade ingen patient uppnått fullständig symtomremission efter 2,5 år [20]. I en finsk birth cohort-studie var 11,9 procent i gruppen med schizofreni i remission vid 35 års ålder [21]. I en studie av patienter med utpräglade positiva symtom vid studiens början var inga i stabil remission efter 12 år. Under uppföljningstiden hade 79 procent haft symtomatiska återfall [22].

I grupper av patienter med olika sjukdomslängd som följts över tid (2–15 år) i klinisk praxis varierade andelen i symtomremission mellan 8 och 47,2 procent [23–29].

I en helt ny sammanställning redovisas en variation av patienter i symtomremission på 17–88 procent [30]. Frågan om tecken på väsentliga förbättringar sent i sjukdomsförloppet (late recovery) togs upp i några studier, men man fann inga sena förbättringar [31,32].

## **Social och yrkesmässig funktion**

Vid uppföljning av funktion används som mått ofta förmågan till ett självständigt liv i olika avseenden. Det gäller förmåga att arbeta och studera, förmåga till självständigt boende, förmåga att försörja sig själv och fullföljandet av olika sociala roller. Det finns inte några allmänt accepterade standardiserade mått. Denna domän är extremt kultur- och kontextberoende.

I en grupp förstagångspatienter vid en tysk ungdomsklinik med diagnos innan 18 års ålder var 29 procent yrkesmässigt verksamma på öppna marknaden vid en 12-årsuppföljning. I gruppen var 57 procent oförmögna att fungera yrkesmässigt, 66 procent hade allvarliga sociala svårigheter och 75 procent var beroende av finansiellt understöd. Tjugo procent hade ingen eller minimal social dysfunktion [33]. I en uppföljning på 15 år av förstagångspatienter från sex olika europeiska länder var 17 procent fria från funktionsnedsättningar. Mellan 55 och 67 procent hade allvarliga funktionshinder på sociala domäner och 37 procent hade svårigheter med personlig hygien [34]. I en sjuårsuppföljning av australiska förstagångspatienter skattades 22,2 procent som socialt och yrkesmässigt återhämtade [16]. I en svensk grupp med förstagångs-insjuknade som följdes i fem år saknade 73 procent helt arbetsförmåga, och medel-GAF (Global Assessment of Functioning scale) låg på 50 [35]. En holländsk studie visade att 75 procent av förstagångspatienter som följdes i 2,5 år helt saknade strukturerad daglig aktivitet och 56 procent hade ett GAF lägre än 39 [20]. I en svensk studie arbetade 12 procent heltid och ytterligare 14 procent halvtid [28]. Tjugosex procent hade inga sociala kontakter. En dryg tredjedel hade mycket allvarlig inskränkning i social förmåga. I en skotsk studie var tre av 789 uppföljda patienter i arbete på öppna marknaden [27]. I en finsk birth cohort-studie arbetade 22 procent av personerna med schizofrenidiagnos minst halvtid vid 34 års ålder [36].

I en tysk studie som följde en grupp i två år uppnådde 26,6 procent funktionell remission [23]. En italiensk modellverksamhet för öppenvård följde sina patienter i tre år. Patienterna försämrades i symtom, uppfyllda behov och funktion; 23 procent av patienterna var stabila medan 47 procent försämrades [26]. I en grupp tyska förstagångspatienter visades efter 15 år att 14,4 procent inte hade några sociala funktionsnedsättningar medan svåra till mycket svåra sociala nedsättningar fanns hos 64 procent [37]. I en annan studie av tyska patienter som fått diagnos innan 18 års ålder visades efter en uppföljningstid på 9,5 år att 19,8 procent hade mycket god eller god funktion, 38,2 procent moderat eller dålig funktion och 42 procent mycket stora funktionsnedsättningar [38]. En amerikansk studie av äldre patienter i oberoende boende med en sjukdomslängd på i genomsnitt 28 år, visade att även de med symtom-

remission, dvs 8 procent av gruppen, hade allvarliga kognitiva störningar och funktionella nedsättningar. Detta resultat motsäger tidigare amerikanska uppföljningsstudier [25]. En skotsk studie redovisade försämring i funktionshinder över en treårsperiod [27]. En australisk treårsuppföljning visade en förbättring på GAF från 43,8 till 60,9 [24].

En positiv bild av utfallet i ett flertal sociala domäner presenterades i en amerikansk studie av patienter med psykos och samtidigt missbruk. Under en tioårsuppföljning förbättrades patienterna, men cirka hälften hade fortfarande betydande funktionshinder [39].

### **Beroende av vård och stöd**

I en svensk studie minskade andelen i självständigt boende från 83 procent till 71 procent över en femårsperiod [28]. En svensk femårsuppföljning av förstagångspatienter visade att 79 procent fortfarande var i aktiv behandling [35]. I en tysk 12-års uppföljning av en grupp förstagångsinsjuknade har 83 procent haft minst en sjukhusepisod, och 72 procent medicinerade [33]. I en studie av patienter med utpräglad positiv symptomatologi som följdes 7–12 år var ingen medicinfri vid uppföljningen. I denna grupp sågs en lätt försämring i sjukdomsförloppet [22].

En sammanställning tyder på att anhöriga står för en mycket stor stödinsats och att denna insats är betydligt större än den från olika samhällsinsatser [40].

### **Sammanlaget mått på samtidig återhämtning i flera domäner (recovery)**

En holländsk studie av förstagångsinsjuknade som följts i 2,5 år avseende symtom, funktion och yrke/studier visade att ingen var i fullständig samtidig remission [20]. En italiensk treårsuppföljning av en klinisk grupp hittade ingen som under denna tid samtidigt förbättrades avseende både symtom och funktion [26]. I en grupp svenska förstagångsinsjuknade som följdes i fem år avseende symtom, medicinering, sjukhusvistelse, förmåga att försörja sig och funktion bedömdes fyra patienter (9 %) som helt återhämtade [35]. En amerikansk uppföljning över fem år av förstaepisodspatienter med schizofreni och schizoaffektiva diagnoser visade att 47,2 procent uppnådde symptomremission, 25,5 procent adekvat social

funktion, och 13,7 procent uppfyllde kriterierna för fullständig recovery [41].

En finsk birth cohort-studie använde ett sammansatt mått (sjukdomsgrad, social funktion, symtom, sjukhusinläggningar, medicinering och arbetsförmåga) och fann att en av patienterna (1,7 %) var fullt återhämtad vid 34 års ålder [21]. En tvåårsuppföljning av en grupp patienter som följdes avseende symtom och funktion visade att 10 procent var i samtidig remission [42]. Det är samma resultat som en annan tysk treårsuppföljning där 8,1 procent var i återhämtning [43]. Det kan jämföras med en europeisk studie (dock med vissa metodsvagheter) över tre år där siffrorna var 33 procent, 13 procent och sammanlagd återhämtning 4 procent [44]. En tysk tvåårsuppföljning av en stor grupp patienter som utvärderades avseende symtom och funktion redovisade 12,8 procent i samtidig remission [23].

En dansk studie av ett modellprogram för förstagångsinsjuknade som följdes avseende symtom, boende och yrkesfunktion i två respektive fem år skattade efter två år 17 procent som fullständigt återhämtade [14]. Efter fem år var denna siffra i stort sett oförändrad (18 %) [45]. En uppföljning av ett australiskt modellprogram för nyinsjuknade visade efter sju år en samtidig remission hos 14,9 procent av patienterna avseende ett sammansatt mått (symtom, social- och yrkesfunktion) [16].

I en norsk studie följdes en liten grupp patienter som befunnits i fullt återhämtande i 20 år. Cirka 30 procent bedömdes fortfarande 20 år efter den initiala bedömningen vara i full återhämtning [46]. En utvärdering av WHO:s studie i Nottingham visar att kvinnligt kön är en positiv faktor för återhämtning [47]. En amerikansk studie med vissa metodbrister tyder på samma fördel för kvinnor [48].

## Diskussion

Frågan om prognos och långtidsförlopp av schizofrenisjukdomen har sysselsatt forskare och kliniker sedan tillståndet beskrevs första gången för mer än hundra år sedan [49]. Redan mycket tidigt ingick förloppskriterier i själva definitionen av sjukdomen.

Tidiga skandinaviska studier blev banbrytande och vida citerade [50–54]. I en amerikansk tradition blev sedan symtombild och intensitet viktigast. Detta fick stor betydelse för synen på långtidsförloppet [55].

## **Metodfrågor**

Vissa forskare tvivlar starkt på meningsfullheten att sammanföra resultat från studier som använder starkt skiftande diagnossystem [56]. Resultaten blir så skiftande och heterogena att de inte blir möjliga att tolka. De moderna diagnossystemen är cirka 10 år gamla. Använder man enbart studier som använt modern diagnostik kan slutsatser därför endast dras från studier som följt patienter under relativt korta perioder, i allmänhet cirka fem år. Undantaget är studier av kognition där goda studier med längre uppföljningstider hittades [57].

Den mycket kontroversiella och svårbedömda frågan om det är skillnad på prognos och resultat mellan utvecklingsländer och industrialiserade länder tas inte upp i denna översikt. Frågan om prognosfaktorer av olika slag tas inte heller upp. Undantag är kön som avhandlas på några ställen.

## **Utfallsmått**

En svårighet att tolka uppföljningsstudierna har sin grund i vaga, icke-operationaliserade och icke-standardiserade utfallsmått. En annan svårighet är att vissa mått är starkt kontextberoende. Några exempel är självständigt boende och graden av arbete på öppna marknaden. För patientgrupper som förefaller ha samma grad av symtombelastning och grad av funktionsnedsättning kan detta variera mellan 15 och 85 procent respektive 0,5 och 40 procent i olika länder.

Standardiseringen har gått längst vad gäller symtomskattning. Här finns några väl definierade och psykometriskt välundersökta skalor. Ett remissionsmått baserat på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) lanserades år 2005 och detta har mycket snabbt blivit gold standard [58]. Detta mått bygger på åtta items ur PANSS och anger att patienten, även om hon eller han fortfarande har positiva eller negativa symtom respektive desorganisationssymtom, så föreligger de

inte i en grad som påverkar patientens handlande eller beteende. Detta remissionsmått har visat sig korrelera med andra utfallsmått [30]:

- Sjukhusinläggningar och i vilken utsträckning patienten medicinerar har använts som mått på sjukdomsbelastning.
- Arbete eller studier är ett av måtten på social funktion.
- Självständigt boende är ett ofta använt mått på social förmåga.
- Förmågan att fullfölja sociala roller mäts ofta. Viss standardisering.
- Behov och graden av behovsuppfyllelse mäts på ett enhetligt sätt [59].
- Livskvalitet och grad av subjektivt välbefinnande finns ofta med. Här finns standardiserade skalor.

En växande trend är att använda patientsjälvskattande mått i uppföljningarna [27,39]. En svårighet är ofta att dessa är framtagna speciellt till den aktuella studien och inte låter sig jämföras med andra.

En översiktsartikel konstaterar att måtten för social funktion saknar gemensamma och allmänt accepterade definitioner och inte är förankrade i teoretiska modeller [60]. Man skiljer oftast inte på objektiva och subjektiva (patientdefinierade) mått. En stor komplikation är att de subjektiva måtten ofta korrelerar mycket svagt till objektiva mått men starkt till skattningar av sinnesstämning. I studierna som ingår i denna sammanställning har tämligen väldefinierade mått använts och det framgår tydligt hur data har inhämtats.

Ofta har de olika utfallsdimensionerna förts samman till ett sammanvägt återhämtningsmått (recovery) vilket har varit mycket svårt att entydigt definiera. Vissa författare avråder från att använda begreppet tills det blir tydligare definierat [61]. Man rekommenderar enbart kvantifierbara och väldefinierade utfallsmått. Dessa mått kan sedan kombineras men inte slås ihop.

## **Studiedesign**

Kvaliteten på studiernas design varierar mycket. I litteraturen finns studier där det är oklart hur ursprungspopulationen sett ut, hur studiegruppen valts ut eller vilka utfallsmått som använts [62,63]. Några studier är uppföljningar av patienter som vid ett visst tillfälle var pati-



enter vid ett visst sjukhus eller öppenvårdsverksamhet. Ett mycket känt exempel är uppföljningen av patienterna vid mönstersjukhuset Chestnut Lodge [64]. Denna design gör att generalisering till andra patientgrupper är vansklig. Några studier följer systematiskt upp patienter som deltagit i en läkemedelsstudie.

Den högsta kvaliteten (och mest sällsynta) är birth cohort-studier som följer alla barn som fötts i ett bestämt område fram till vuxen ålder samt noterar vilka som insjuknat och utfallet för dessa [65].

En viktig fråga är om vår bild av utfallet av schizofreni är präglad av selektionsbias, dvs om behandlare bara ser de patienter som det går dåligt för och formar sin bild efter det. Företeelsen kallas clinicians bias. Det finns få nyare studier på det. En finsk uppföljningsstudie tyder på motsatsen. Den visar att det finns ett selektionsbias i uppföljningsstudier av allvarlig psykisk sjukdom. Dock visade resultaten från den finska birth cohort-studien ett bias i motsatt riktning: det var de svårast sjuka som avböjde medverkan i uppföljningen. Detta snedvred resultaten i positiv riktning [66]. I WHO:s uppföljningsstudie var unga män med en dålig tvåårsuppföljning de patienter man hade svårast att hitta vid de senare uppföljningarna [31].

## **Bortfall**

Vissa studier har ett gigantiskt bortfall och i några av dem grundas vittgående slutsatser på några få procent av ursprungspopulationen [63,67]. I Ciompis långtidsuppföljning har 2,1 procent (vår uträkning från originaltabellerna) av ursprungspopulationen ett mycket gynnsamt förlopp [68]. I redovisningen i originalartikeln redovisas dock gruppen med mycket gynnsamt förlopp som andel av de överlevande och blir då 27 procent. Trots att dessa studier har mycket stora metodologiska brister har de fått stor uppmärksamhet [69].

Även WHO:s långtidsuppföljningar dras med dessa problem och tappar i vissa fall halva ursprungsgruppen [31]. Ofta finns ingen analys av bortfallet och där sådan finns inskränker den sig ofta till att man jämför några få basdata mellan bortfallsgruppen och den undersökta gruppen.

Även slutsatser från annars välgjorda studier av förstagångspatienter försvåras av stora bortfall [70].

Ett stort problem är att död sällan behandlas som ett utfall utan istället som ett bortfall. Detta bortfall redovisas sedan inte i utfallsgrupperna. I övrigt anses patientens överlevnad vara ett essentiellt utfallsmått, men vi har funnit en enda studie där det bland kraven på bästa möjliga utfall ingick att patienten var vid liv [71]. Detta sätt att förhålla sig är problematiskt då det är mycket tydligt att bortfallen i död är mycket stora i de flesta långtidsstudierna. Suicidsiffror på 10 procent är inte ovanliga och SMR (ett mått på för tidig död) som är förhöjda tre till fem gånger är vanliga [69,72–79].

I studier av förstaepisodspatienter finner man regelmässigt en överdödlighet i för tidig (premature) död [80,81]. Även en förhöjd risk för självmordsförsök finns noterat i denna grupp [82].

I vissa studier i utvecklingsländer har man bortfall som är mycket stora. I ett av de indiska studieställena för WHO:s stora uppföljningsstudie fann man i gruppen män med dålig tvåårsprognos att 47 procent hade avlidit 15 år senare [83]. Jämförbara siffror finns i ytterligare en indisk studie [84].

## **Diagnos**

Sättet att diagnostisera schizofrenisjukdom har varierat mycket de senaste 100 åren. Många av de klassiska uppföljningsstudierna använder vaga och sinsemellan svårjämförbara diagnostiseringstraditioner. En stor skiljelinje går mellan de diagnostraditioner som använder enbart symtom som anses speciellt utmärkande för sjukdomen och de som dessutom tar med sjukdomsförlopp. I en genomgång av några klassiska uppföljningsstudier konstateras att ”Bleulers eller Schneiders kriterier inte leder till en homogen grupp av patienter avseende uppkomst, förlopp och resultat vid schizofreni” [85]. Av de moderna diagnossystemen har DSM-III-R, DSM-IV och ICD-10 varaktighetskriterier i diagnosen, medan sådana saknas i DSM-III och ICD-9. En skillnad mellan ICD-10 och DSM-IV är att DSM-IV har ett krav på tydlig funktionsnedsättning. Detta gör att DSM-IV definierar en mer handikappad grupp.

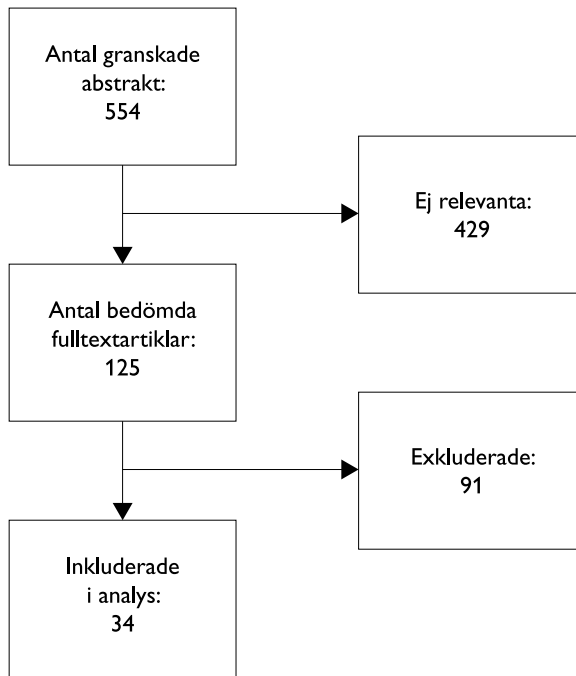
I en studie diagnostiserades samma patientgrupp enligt olika system. Enligt ICD-9 fick 128 i gruppen en schizofrenidiagnos, enligt ICD-10 fick 105 patienter samma diagnos och enligt DSM-IV fick 94 patienter denna diagnos [86]. I en studie jämförs den prediktiva validiteten (dvs hur bra diagnosen är på att förutsäga ett behandlingsvar) mellan DSM-III-R, ICD-10, ICD-9 och Catego S+ [87]. Man finner att sex månaders durationskriterier hos DSM-III-R ger det en överlägsen prediktiv validitet och stabilitet över en uppföljningstid av 13 år, men begränsar användbarheten i förstaepisodstudier. En etiopisk studie finner samma svårigheter med tidigare diagnossystem [88].

En studie granskar de mycket utförliga och välskrivna journalerna från Burghölzlisjukhuset som låg till grund för Manfred Bleulers mycket kända och citerade uppföljningsstudie [89]. Denna studie ger en tämligen positiv bild av långtidsprognosen. Vid en omdiagnostisering av patienterna med moderna diagnossystem, får cirka 30 procent en annan diagnos än schizofreni [90]. Detta medför att andelen schizofrenipatienter med återhämtning sjunker från Bleulers redovisade 22 procent till 12 procent.

En studie visar en liten skillnad mellan ICD-10 och DSM-IV där DSM-IV definierar en snävare, mer funktionsnedsatt grupp [91].

I en känd metaanalys av långtidsförloppet vid schizofreni förklaras de över tid skiftande återhämtningssiffrorna främst med skiftande diagnostraditioner [62]. Samma slutsats om diagnossystemets betydelse finner man i en amerikansk uppföljningsstudie [92] samt i en dansk studie [93].

Det är bättre prognos för en person med schizoaffektiv sjukdom än för en person med schizofreni [37].



**Figur 3.11.1** Flödesschema över litteratursökning.



**Table 3.11.2** Long-term studies of schizophrenia.

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Addington et al 2008 [18] Canada	Cohort study  First episode psychotic disorder  The remission criteria have a symptoms level (not more than 3 on 8 PANSS-items) and a time criteria (6 months)	n=240  DSM-IV  Schizophrenia: 168 Age: 24.5 years  60% male	26.4 months  Drop-out rate: 240 to 147 after 3 years	36.7% in sustained symptom remission. 19.6% met only severity criteria at last rating. 23.3% did not meet remission criteria  Those who achieved remission had lower levels of symptoms and higher functioning at baseline and at the final follow-up assessments, improved premorbid functioning, shorter duration of untreated psychosis and increased changes in symptoms over time	Moderate  High drop-out rate
Auslander et al 2004 [25] USA	Cohort study  Patients living independently  DSM-III-R/DSM-IV schizophrenia  Healthy controls	n=155  Mean duration of illness: 28 years  Mean age: 59 years  83% male  Outcome: Symptom, neurocognition, quality of well-being, every day function	6 years	8% met criteria for symptomatic remission  On cognition, quality of well-being and every day functioning, the group with sustained remission was intermediate between the normal and symptomatic groups and differed significantly from the normal controls in all aspects  Sustained remission can occur in older patients with very chronic illness, but its prevalence is lower than that in several published reports. The group in symptomatic remission displayed considerable disability	Moderate  The results differ from the Harding Vermont study

*The table continues on the next page*

**Table 3.11.2** continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Bertelsen et al 2009 [15] Denmark	Cohort study  A 5 year follow-up of a treatment trial for first episode patients  ICD-10 schizophrenia spectrum  Schizophrenia = 79%  Followed for remission (Andreasen), indepen- dent living, GAF >59, working/studying  All this = recovery  Followed at index, 2 years and 5 years	n=547  58% male  GAF at index: 40  Working/studying at index: 53%	5 years  n=265  No data on the drop-out cases are given (eg how many are still alive)	Recovery = 18%  No change in recovery rate or institutionalization between year 2 and year 5.  GAF (mean) for a subgroup labelled as "apsychotic" (best outcome group) 2 years before year 5 = 42  Women better outcome than men  Very large drop-out rate that are not accounted for. Large proportion non-schizophrenia patients	Moderate  No signs of progression/ late recovery in 5 years
Bonner-Jackson et al 2010 [10] USA	Cohort study  Patients followed for cognitive deficits (process speed and general knowledge) for 20 years  At index, year 2, year 4.5, year 7.5, year 10, year 15 and year 20	n=244  RDC-diagnosis  Schizophrenia: 84  Others are non-schizophrenia psychosis and depression	20 years  Drop-out rate: 25%	The schizophrenia group performed worse than all the other patient group at all assessments  At the index episode (in acute psychosis) very low but significant better at year 2  After that stable for 18 years  Processing speed deficits seem to be central in the schizophrenia syndrome  The acute phase of schizophrenia is often associated with considerable cognitive impairment	Moderate  Long follow-up time and a large number of patients

*The table continues on the next page*

Table 3.11.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Bora et al 2009 [8] Australia	Systematic review  (12 studies) of the cognitive function: Theory of Mind (ToM) and schizophrenia  Comparison with other diagnosis-groups and healthy controls	n=351  Cross-sectional assessments	Not relevant	ToM abnormalities exist at onset and continue throughout the course of schizophrenia, persist into remission and while less severe, are apparent in the high risk populations  Impairments are also observed in other forms of psychotic illness but to a lesser degree  ToM impairment is a trait in patients with schizophrenia	Moderate
Bottlender et al 2010 [37] Germany	Cohort study  Follow-up first admission. Schizophrenia spectrum ICD-10	n=177 with schizophrenia spectrum  Schizophrenia: 61  61% male  Social disability (AMDP)  Interpersonal and social roles	15 years  12% of patients dead  50% of original sample partici- pated in 5 years follow-up	<i>In the schizophrenia group</i> Severe/very severe social disability: 64% No social disability: 14.4%  Strong correlation between social disability and negative symptoms	Moderate
Carlsson et al 2006 [11] Sweden	Cohort study  Neuropsychological follow-up of first episode DSM-IV schizophrenia spectrum  Healthy controls. GAF followed	n=175  n=49 schizophrenia (31 months; 18 weeks)	3 years  Drop-out rate: 175 to 120	Patients with first episode psychoses have significant cognitive deficits in standard neuropsychological tests  The schizophrenia group has the lowest cognitive function  IQ in the schizophrenia group: 81.7  GAF at 2 years: 59  Cognition is a predictor for functional outcome	Moderate  Low substance and alcohol use in the group

The table continues on the next page



Table 3.11.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
de Haan et al 2008 [19] The Netherlands	Cohort study  First episode patients	n=110 psychotic disorders  93 men DSM-IV-R (69 schizophrenia)  Follow-up at 6 weeks, 6 months, 3 years and 5 years  Symptom-rating by PANSS  Subjective well-being was rated	6 weeks, 6 months, 3 years, 5 years  4 patients lost to follow-up. 2 by suicide	At 5 years 30 was in enduring symptomatic remission, 74 was not  No gender or age effect  Early improvement of subjective well-being is related to enduring symptomatic remission  Early improvement is a predictor for good outcome 5 years later	High
Drake et al 2006 [39] USA	Cohort study  Follow-up DSM-III-R schizophrenia spectrum + substance abuse  Symptoms, substance abuse, institutionalisation, functional status, quality of life  Also by clients chose indicators of recovery: a) Being able to control symptoms b) Actively attaining remissions from substance abuse c) Independent living d) Competitively employed e) Social contacts with non-substance users f) Overall life satisfaction	n=130  Schizophrenia: 91  76.2% male  Alcohol was the most common drug	10 years  9.5% dead	Significant improvements on symptoms, substance abuse, institutionalisation, functional status, quality of life  Percent better on client-chosen domains: a) 62.7% b) 62.5% c) 56.8% d) 41.4% e) 48.9% f) 58.3%  As a group still markedly disabled  Using client-chosen outcome domains	Moderate  The statistics do not give the proportions of individuals in recovery and this make comparisons with other studies impossible

The table continues on the next page

**Table 3.11.2** continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Emsley et al 2007 [17] South Africa	Cohort study  Follow-up 2–4 years after a drug-trial with first episode schizo- phrenia spectrum patients  DSM-IV  Symptomatic remission (severity and time) was the criteria	n=559  Schizophrenia: 78.0%	2–4 years  Drop-out rate: 216 (47%)	70% of the patients had at any point been in remission  23.6% fulfilled the complete criteria  Being in remission correlated positively with other outcome measures (but not with cognition)	Moderate  Multicenter study with a high drop-out rate
Fleischhaker et al 2005 [38] Germany	Cohort study  Follow-up of DSM-III-R schizophrenia patients who got their diagnoses before the age of 18 years  Incidence cohort  Followed for symptoms and function	n=101  52.5% male  Age at first schizo- phrenia symptom: 15.9 years	9.5 years  Drop-out rate: 19.8%  6 suicide (not included in the analysis)	Very good/good outcome: 19.8% Fair/poor: 38.2% Very poor/gross impairment: 42.0%  Compared to other studies, this is a somewhat better result as the middle-group was larger	High  The result would have been different if the suicides were counted as a bad result and not excluded  Very few studies include dead in the results
Henry et al 2010 [16] Australia	Cohort study  A first episode cohort (EPPIC) was followed for 7 years  Followed for symptoms, social function and work/ study	n=723  DSM-III-R/DSM-IV  Schizophrenia spectrum: 374 (57.5%)	Drop-out rate: 10%  Suicide rate from index: 2.3%	The schizophrenia spectrum group are at all assessments lowest on all measures  In symptomatic remission: 28.9% Social/vocational + symptom remission: 14.9%  No separate information on the schizophrenia group	Moderate

*The table continues on the next page*

Table 3.11.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Hoff et al 2005 [9] USA	Cohort study  Neurocognition follow-up. 10 years  DSM-III-R first episode schizophrenia patients  n=21  Healthy controls n=8	n=21  15 male	10 years  No analysis of drop-out	First episode patients have had considerable cognitive decline by the time of their first hospitalisation  This remains relatively stable through at least 10 years of illness  Reduction in psychiatric symptoms was uncorrelated with change or improvement in cognitive function	Moderate  An additional study showing relative stability over time on cognitive function  Not any better, not any worse
Hunter et al 2009 [27] Scotland	Cohort study  Follow-up measures: Objective (clinician rated): HoNOS subjective (patient rated): Avon  Also followed: Hospitalisations, self harm, compulsory care	n=1 015 (93% schizophrenia)  n=789  70% male  ICD-10 schizo- phrenia spectrum  A clinical cohort, chosen to be representative of the whole psychosis population	2 years  Drop-out rate: 22%	3 (0.4%) patients in competitive work  49% independent living  The self ratings improved 0.13 on a 0–4 scale (significant change)  Self harm, hospitalisations, and treatment order care significantly better – 30% had been in hospital in year 2 – 8% had any act of self harm – 17% was in prison/compulsory care  HoNOS subscale impairment: Significantly worse  No change on subscales on behaviour and symptoms  Improved social function.  “...despite the introduction of guidelines, new treatments, and new services, people with schizophrenia continues to have high levels of chronic disability”  “This model shows that it is possible to incorporate patient-reported assessments into routine care for schizophrenia”	Moderate  A good real life study of a representative sample of patients in care

The table continues on the next page

**Table 3.11.2** continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Kulkarni et al 2007 [24] Australia	Cohort study  A patient cohort in routine care was followed for 3 years  Rated symptoms, occupational and psychosocial functioning and quality of life	n=347  215 male  Mean age: 33.8 years  DSM-IV schizophrenia spectrum	3 years  Drop-out rate: 43%	For the group as a whole a reduction in symptoms and in mental health related disability  Improvement in quality of life  Mean GAF after 3 years was 54.3 (indicating an enduring lowering in function and enduring symptoms)  16% were employed  Changes in the different outcome measures over time were relatively independent from each other	Moderate  One of few real life follow-up studies
Lambert et al 2006 [23]	Cohort study  Follow-up from a drug trial  20% first episode patients  DSM-IV schizophrenia  Domains followed: a) Symptomatic remission b) Functional remission c) Subjective well-being d) Combined a+b+c	n=2 960  Age: 42.3 years  49.4% male  Duration of illness: 7.6 years	2 years  No drop-out rates are given	Remission rates: a) 47.2%; b) 26.6%; c) 42.2%; d) 12.8%  For 35.1% non of this was reached. Of those that early in the follow-up was not in remission, 8.7% reached this at endpoint  "Across studies, the high prevalence of incom- plete remission regardless of the criteria used is common"	Moderate  Real life follow-up of a re- presentative clinical cohort

*The table continues on the next page*

Table 3.11.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Lambert et al 2009 [43] Germany	Cohort study  A follow-up after drug trial  A clinical cohort, multicentre  DSM-IV/ICD-10  Subjective well-being main outcome measure  Also symptoms and function	n=2 842  49.5% male  Age mean: 42.1 years  Duration of illness: 7.7 years	3 years	Subjective well-being after 3 years: Stable low = 33%; stable moderate = 31%; stable high = 16%  Distinct initial improvement and the stable high = 20%  <i>In recovery at year 3</i> Symptomatic: 36% Functional: 20.8% Adequate subjective well-being: 34.2% Combined recovery: 8.1%  Long-term patterns of subjective well-being are stable and highly concordant with course of symptoms, functional level, and quality of life  For the stable low group on well-being the recovery rate at year 3: 0.6%	Moderate  Interesting to see correlation between well-being and other outcome measures
Lauronen et al 2005 [21] Finland	Cohort study  Birth cohort study	n=71  DSM-III-R schizophrenia (59) + schizophrenia spectrum (12)  57% male	8.8% of the cases had died at follow-up  Follow-up at the age of 35 years	<i>Recovery defined</i> – CGI no more than 2 – SOFAS at least 71 – PANSS no more than 36 (not more than 2 on positive/negative scale) – not in hospital last 2 years – no or low doses antipsychotics – working capacity  1 subject (1.7%) with schizophrenia and 3 (25%) with schizophrenia spectrum disorder fully recovered  1 schizophrenia and 2 schizophrenia spectrum patients experienced partial recovery	High  One of very few birth cohort studies  A very strict and compre- hensive recovery criteria

The table continues on the next page

**Table 3.11.2** continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Lay et al 2000 [33] Germany	Cohort study  Follow-up of a incidence first episode cohort of patients who got their diagnoses of DSM-IV schizophrenia before 18 years age  Followed for: Social functioning; Treatment status; Independent living; Occupational outcome	n=96  57.3% male	12 years  32% lost to follow-up  4 dead (3 suicide)	Occupationally impaired: 57%  Serious social disability: 66%  Financially dependent: 75%  At least one additional hospital episode: 83%  No contact with health care: 26%  Independent living: 26%  Great difficulties in school/work  No/minimal psychosocial dysfunction: 20%  No difference between men and women in any area of function  A strong correlation between psychoses symptoms and work and social function  Strong association between social disability and negative symptoms  No indication that patients with better outcomes were missed to follow-up  Since the dead patients were excluded the results may underestimate the severity of outcome	High  Large group followed for a long period

*The table continues on the next page*

**Table 3.11.2** continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Lindstrom et al 2007 [28] Sweden	Cohort study	n=225	5 years	GAF between 55 and 61	Moderate
	Follow-up after a drug trial	Schizophrenia: 158	Drop-out rate: 225 to 101 year 5	Independent living decreased from 83 to 71%	Real life study
	Symptoms, function and social contacts were monitored	DSM-IV schizo- phrenia spectrum		26% had no social contacts at all	High drop-out rate
	Routine clinical cohort			12% worked/studied full time, additional 14% part time	
	Tardiv dyskinesia was checked			75% were on sick leave or had disability pension	
				Tardiv dyskinesia fluctuated	
Miettunen et al 2007 [36] Finland	Cohort study	n=10 748	Mean follow-up time 10 years	56% pensioned	High
	Birth cohort study	59% male	At age 34 years	20% worked at least half-time	Better than comparable Swedish results
	Occupational status was studied at age 34	n=113 with schizo- phrenia spectrum	11 dead	Being single at onset of illness was a predictor for bad occupational outcome	
		Schizophrenia: 85			
		DSM-III-R			
Moller et al 2011 [86] Germany	The study investigates (in a part) the different diagnostic systems and effect on number of patients assigned to different diagnostic groups	n=197	Not relevant	The schizophrenia group with ICD-9 = 128, with ICD-10 = 105 and with DSM-IV = 94	High  One of few studies that com- pare the same patient population with the most commonly used diagnostic systems
	The same group of patients with schizo- phrenic or affective disorders were diagnosed with ICD-9, ICD-10 and DSM-IV				

*The table continues on the next page*

Table 3.11.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Novick et al 2009 [44] Spain	Cohort study  Follow-up from a clinical cohort  Multicenter in 10 European countries  Followed for: a) Long-lasting symptomatic remission b) Long-lasting functional remission c) Long-lasting adequate quality of life d) Recovery = all above	n=6 642  57.6% male  Mean age: 26.75 years	3 years          70% had schizophrenia	<u>Year 3</u> a) 33% b) 13% c) 27% d) 4%  For first episode patients in the cohort the recovery rate: 9.6%  Patients who not fulfilled any of the above criteria: 51.1%  The study started in outpatient care. This might have excluded some patients who initially were in a worse clinical state	Moderate  A very large sample of real life patients
Petersen et al 2008 [14] Denmark	Cohort study  First episode schizo- phrenia spectrum  ICD-10  Symptom-rating. GAF  <u>Good outcome</u> – Symptoms 2 or less on SAPS and SANS – Employed or studying – Living independently – No hospital stay during year 2  <u>Fully recovered</u> – Both symptoms remission and social and vocational recovery – Not in hospital year 2 – Antipsychotic medication accepted	n=547  58.3% male  Mean age: 26.75 years	2 years  Drop-out rate: 369 (67%) was followed-up  7 died, 5 suicide    70% had schizophrenia	In the schizophrenia group 14.7% was fully recovered (some on antipsychotic medication)  28.6% in symptomatic remission at year 2  “Some patients with schizophrenia do apparently recover”	Moderate  Medium drop-out rate

The table continues on the next page



Table 3.11.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Pillmann et al 2005 [22] Germany	Cohort study  Follow-up comparing patients with ICD-10 schizophrenia (with positive symptoms) with patients with acute and transient psychotic disorder  Followed for general functioning, relapse + medication	n=42 with acute and transient psychotic disorder  n=42 with positive schizophrenia  79% male	7 years after index episode or 12 years after the first episode  Drop-out rate: 12%. 3 patients dead	<i>Good function</i> No medication: Acute group: 12 out of 39 (31%) Positive schizophrenia group: 0 out of 38 (0%)  The group with positive schizophrenia had a slight deterioration in the long-term course of their illness  None could be regarded as being in longitudinally stable remission without medication	Moderate  High proportion of women  This usually leads to a better prognosis but not in this study
Ruggeri et al 2004 [26] Italy	Cohort study  Follow-up prevalence cohort with ICD  10 schizophrenia  Followed for symptoms (BPRS), function (GAF), needs (CAN) and quality of life (LQoLP)	n=141	3 years  Drop-out rate: 20%	Symptoms were significantly worse (especially negative symptoms)  Function slightly worse (GAF 56.5 to 53.4)  Needs worse  Quality of life no change  With combined measures 24% had a good outcome  8 patients were excluded because they "had such a severe psychopathological status that they were not able to participate in the assessment"	Moderate  Real life cohort in a model out-patient clinic  Worst outcome patients excluded because of their bad outcome
Rund et al 2007 [3] Norway	Cohort study  First episode psychosis DSM-IV patients were followed for 2 years for neurocognition	n=207  Schizophrenia spectrum  Schizophrenia: 58  58% male	2 years  Drop-out rate: 207 to 111 in year 2	As a group first episode patients are significantly cognitively impaired already at the index episode  This remains stable over 2 years  No correlation between DUP and cognition  Some cognitive dysfunctions (working memory + verbal learning) were associated with more relapses	Moderate  High drop-out rate

The table continues on the next page

**Table 3.11.2** *continued*

<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Study design</b>	<b>Population Patient characteristics</b>	<b>Follow-up period Drop-out rate</b>	<b>Results</b>	<b>Study quality Comments</b>
Seidman et al 2006 [4] USA	Cohort study  Prospective birth cohort study  Healthy controls  Neurocognition followed from age 7 years to 35 years  DSM-IV schizophrenia	n=11 889  n=26 schizo- phrenia  Controls: 59  Age from 7 years to 35 years		Persons who later developed schizophrenia were significantly impaired on IQ compared to controls at 7 years  At age 35, persons with schizophrenia had significant impairment and deterioration  The schizophrenia patients as a group had an IQ at approximately 90  After the initial marked drop in cognition (before onset of acute psychosis) the situation is relative stable  This for patients who had their first episode as adults  For patients very young at index there seem to be more of progression	Moderate  One of very few birth cohort studies on cognition

*The table continues on the next page*

**Table 3.11.2** *continued*

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Selten et al 2007 [20] The Netherlands	Cohort study  Follow-up of incidence cohort of all patients in the Hague with first episode psychotic disorder	n=181  n=125 DSM-IV schizophrenia  92% found  Separate analysis for men and women  Cannabis use checked  Outcome: GAF, clinical course and social function  Poor outcome = continuously psychotic or GAF below 39  75% male  Age at first psychosis: 24.5 years  DUP: 3.3 months	30 months  Drop-out rate: 8%	Poor outcome: 56%  No structural daily activity: 75%  In complete remission: 0%  Male sex was found to be an independent risk factor for poor early course and outcome  The association remained after adjusting for duration of pre-psychotic dysfunction, for duration of untreated psychosis and for heavy cannabis use during the follow-up period	High

*The table continues on the next page*

**Table 3.11.2** continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Svedberg et al 2001 [35] Sweden	Cohort study  First episode DSM-IV non affective psychosis  Incidence cohort in an catchment area  Followed for: Medication, general functioning, inpatient care, sickness benefit	n=43  Schizophrenia: 38	5 years  2 suicide (not included in analysis)	Recovered in schizophrenia group: 4 (9%)  Still in treatment: 34 (79%)  73% were considered unable to work  Mean GAF: 50  22% had a GAF over 60. 29 of the whole group had had compulsory care  42% were non-compliant or totally refusing medication  The incidence of first episode psychoses is higher than in other studies  In this study exclusively outpatient treated persons are also included	Moderate  A result in the lower end of positive results
Torgalsboen et al 2010 [46] Norway	Cohort study  6 patients (DSM-III schizophrenia) who were fully recovered were followed-up 20 years later  Fully recovered = recovered on symp- tomatic, social and vocational levels and not using antipsychotic medication	n=6	1 dead	2 were still fully recovered, 1 partially recovered, 1 in remission and 1 had a deteriorating course of illness  Full recovery was maintained in a minority of the subjects after 20 years	Low  A very small sample but interesting study

*The table continues on the next page*

Table 3.11.2 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality Comments
Wiersma et al 2000 [34] The Netherlands	Cohort study  6 European incidence cohorts assessed at onset, year 1, year 2, year 15  Social disability followed with WHO-DAS  Also followed with the Bleuler recovery criteria	n=349  ICD-9 schizo- phrenia spectrum (no duration criteria)  49% male	15 years  9% dead  Among those that could not be found at follow-up, slow onset and early severe disabili- ties were more common	No disability: 17%  Severe disability: 24%  A deteriorating course was more frequent that late improvement  Gender, age, onset, DUP, or type of remission did not predict long-term outcome  40% who fulfilled the Bleuler recovery criteria had "obvious to severe disabilities"  78% had some disability rated with WHO-DAS. 63% with a GAF over 60 had some disability	High  Part of the WHO ISoS-study. Large sample. Through investi- gation of social function
Oie et al 2010 [5] Norway	Cohort study  Neurocognition followed-up with an expensive battery	Adolescents with schizophrenia (n=15) Men: 10 Women: 5  Mean age at onset of schizophrenia: 14.8 years  ADHD (n=19) and healthy controls (n=30)  DSM-IV	13 years  Drop-out rate: 20%	Schizophrenia IQ: 92.6  Healthy controls IQ: 112.6  "Subjects with schizophrenia showed a significant decline or arrest in neurocognitive functioning, compared with the other two groups, particularly in verbal memory, attention and processing speed"  "The findings support the hypothesis of neuro- cognitive decline during post illness neurodevelop- ment in early-onset schizophrenia"  The findings are in contrast to those with adult-onset patients	High  A very good study of long term development of cognition

ADHD = Attention deficit hyperactivity disorder; AMDP = Methodology and documentation in psychiatry; Avon = Avon mental health measure; BPRS = Brief psychiatric rating scale; CAN = Care and needs scale; CGI = Clinical global impression rating scale; DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders; DSM-III-R = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition revised; DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition; DUP = Duration of untreated psychosis; EPPIC = The early psychosis prevention and intervention centre; GAF = Global assess-

ment of functioning scale; HoNOS = Health of the nation outcome scales; ICD = International classification of diseases; IQ = Intelligence quotient; LQoLP = Lancashire quality of life profile; n = Number of patients; PANSS = Positive and negative syndrome scale; RDC = Research diagnosis criteria; SANS = Scale for the assessment of negative symptoms; SAPS = Scale for the assessment of positive symptoms; SOFAS = Social and occupational functioning assessment scale; WHO-DAS = World Health Organization's (WHO) disability assessment scale

## Referenser

1. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153:321-30.
2. Tsang HW, Leung AY, Chung RC, Bell M, Cheung WM. Review on vocational predictors: a systematic review of predictors of vocational outcomes among individuals with schizophrenia: an update since 1998. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:495-504.
3. Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midboe LJ, et al. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res* 2007;91:132-40.
4. Seidman LJ, Buka SL, Goldstein JM, Tsuang MT. Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28:225-42.
5. Oie M, Sundet K, Rund BR. Neurocognitive decline in early-onset schizophrenia compared with ADHD and normal controls: evidence from a 13-year follow-up study. *Schizophr Bull* 2010;36:557-65.
6. Kremen WS, Vinogradov S, Poole JH, Schaefer CA, Deicken RF, Factor-Litvak P, et al. Cognitive decline in schizophrenia from childhood to midlife: a 33-year longitudinal birth cohort study. *Schizophr Res* 2010;118:1-5.
7. Gogtay N, Thompson PM. Mapping gray matter development: implications for typical development and vulnerability to psychopathology. *Brain Cogn* 2010;72:6-15.
8. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:253-64.
9. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;78:27-34.
10. Bonner-Jackson A, Grossman LS, Harrow M, Rosen C. Neurocognition in schizophrenia: a 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored knowledge. *Compr Psychiatry* 2010;51: 471-9.
11. Carlsson R, Nyman H, Ganse G, Cullberg J. Neuropsychological functions predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:102-11.
12. Anthony WA, Jansen MA. Predicting the vocational capacity of the chronically mentally ill. Research and policy implications. *Am Psychol* 1984; 39:537-44.
13. Hector WHea. Review on vocational predictors: a systematic review of predictors of vocational outcomes among individuals with schizophrenia: a update since 1998. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:495-504.
14. Petersen L, Thorup A, Oqhlenschlaeger J, Christensen TO, Jeppesen P, Krarup G, et al. Predictors of remission and recovery in a first-episode schizophrenia spectrum disorder sample: 2-year follow-up of the OPUS trial. *Can J Psychiatry* 2008;53: 660-70.

15. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Ohlenschlaeger J, Le Quach P, et al. Course of illness in a sample of 265 patients with first-episode psychosis – five-year follow-up of the Danish OPUS trial. *Schizophr Res* 2009;107:173-8.
16. Henry LP, Amminger GP, Harris MG, Yuen HP, Harrigan SM, Prosser AL, et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry* 2010;71:716-28.
17. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 2007;89:129-39.
18. Addington J, Addington D. Symptom remission in first episode patients. *Schizophr Res* 2008;106:281-5.
19. de Haan L, Nimwegen L, Amelsovoort T, Dingemans P, Linszen D. Improvement of subjective well-being and enduring symptomatic remission, a 5-year follow-up of first episode schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:125-8.
20. Selten JP, Veen ND, Hoek HW, Laan W, Schols D, van der Tweel I, et al. Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. *Schizophr Res* 2007;97:79-87.
21. Lauronen E, Koskinen J, Veijola J, Miettunen J, Jones PB, Fenton WS, et al. Recovery from schizophrenic psychoses within the northern Finland 1966 Birth Cohort. *J Clin Psychiatry* 2005;66:375-83.
22. Pillmann F, Marneros A. Longitudinal follow-up in acute and transient psychotic disorders and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005;187:286-7.
23. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, Schacht A, Karow A, Wagner T, et al. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1690-7.
24. Kulkarni J, de Castella AR, Filia KM, Filia SL, Marston N, Montgomery W, et al. Australian Schizophrenia Care and Assessment Programme: real-world schizophrenia: outcomes. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:969-79.
25. Auslander LA, Jeste DV. Sustained remission of schizophrenia among community-dwelling older outpatients. *Am J Psychiatry* 2004;161:1490-3.
26. Ruggeri M, Lasalvia A, Tansella M, Bonetto C, Abate M, Thornicroft G, et al. Heterogeneity of outcomes in schizophrenia. 3-year follow-up of treated prevalent cases. *Br J Psychiatry* 2004;184:48-57.
27. Hunter R, Cameron R, Norrie J. Using patient-reported outcomes in schizophrenia: the Scottish Schizophrenia Outcomes Study. *Psychiatr Serv* 2009;60:240-5.
28. Lindstrom E, Eberhard J, Levander S. Five-year follow-up during antipsychotic treatment: efficacy, safety, functional and social outcome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;5-16.
29. Haro JM, Novick D, Suarez D, Alonso J, Lepine JP, Ratcliffe M. Remission and relapse in the outpatient care of schizo-

- phrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:571-8.
30. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Lehloeny K. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:114-21.
31. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
32. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Croudace T. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISOs) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry* 1996;169:580-6.
33. Lay B, Blanz B, Hartmann M, Schmidt MH. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophr Bull* 2000;26:801-16.
34. Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganey K, Harrison G, An Der Heiden W, et al. Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med* 2000;30:1155-67.
35. Svedberg B, Mesterton A, Cullberg J. First-episode non-affective psychosis in a total urban population: a 5-year follow-up. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:332-7.
36. Miettunen J, Lauronen E, Veijola J, Koponen H, Saarento O, Taanila A, et al. Socio-demographic and clinical predictors of occupational status in schizophrenic psychoses--follow-up within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Psychiatry Res* 2007;150:217-25.
37. Bottlender R, Strauss A, Moller HJ. Social disability in schizophrenic, schizo-affective and affective disorders 15 years after first admission. *Schizophr Res* 2010;116:9-15.
38. Fleischhaker C, Schulz E, Tepper K, Martin M, Hennighausen K, Remschmidt H. Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:769-80.
39. Drake RE, McHugo GJ, Xie H, Fox M, Packard J, Helmstetter B. Ten-year recovery outcomes for clients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:464-73.
40. Awad AG, Voruganti LN. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics* 2008;26:149-62.
41. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473-9.
42. Wolter A, Preuss U, Krischke N, Wong JW, Langosch JM, Zimmermann J. [Recovery and remission in schizophrenia. Results from a naturalistic 2-year follow-up inpatient study]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78:468-74.
43. Lambert M, Schimmelmann BG, Schacht A, Karow A, Wagner T, Wehmeier PM, et al. Long-term patterns of subjective wellbeing in schizophrenia: cluster, predictors of cluster affiliation, and their relation



- to recovery criteria in 2842 patients followed over 3 years. *Schizophr Res* 2009;107:165-72.
44. Novick D, Haro JM, Suarez D, Vieta E, Naber D. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res* 2009;108:223-30.
45. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Ohlenschlaeger J, le Quach P, et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
46. Torgalsboen AK, Rund BR. Maintenance of recovery from schizophrenia at 20-year follow-up: what happened? *Psychiatry* 2010;73:70-83.
47. Harrison G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C, Medley I. Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychol Med* 1996;26:697-705.
48. Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry* 2008;49:523-9.
49. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia Edinburgh: ES Livingstone; 1913/1919.
50. Holmboe R, Astrup C. A follow-up study of 255 patients with acute schizophrenia and schizophreniform psychoses. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 1957;115:9-61.
51. Achte KA. The course of schizophrenic and schizophreniform psychosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1961;36:224-6.
52. Holmboe R, Noreik K, Astrup C. Follow-up of functional psychoses at two Norwegian mental hospitals. *Acta Psychiatr Scand* 1968;44:298-310.
53. Langfeldt G. The prognosis of schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. London: Melford; 1937.
54. Strömngren E. Episodiske psykoser. København: Munksgaard; 1940.
55. Stephens JH, Richard P, McHugh PR. Long-term follow-up of patients hospitalized for schizophrenia, 1913 to 1940. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:715-21.
56. Angst J. European long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14:501-13.
57. Kulhara P, Wig NN. The chronicity of schizophrenia in North West India. Results of a follow-up study. *Br J Psychiatry* 1978;132:186-90.
58. Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
59. Phelan M, Slade M, Thornicroft G, Dunn G, Holloway F, Wykes T, et al. The Camberwell Assessment of Need: the validity and reliability of an instrument to assess the needs of people with

- severe mental illness. *Br J Psychiatry* 1995;167:589-95.
60. Priebe S. Social outcomes in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 2007;50: s15-20.
61. Leucht S, Lasser R. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:161-70.
62. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
63. Harding CM, Zubin J, Strauss JS. Chronicity in schizophrenia: fact, partial fact, or artifact? *Hosp Community Psychiatry* 1987;38:477-86.
64. McGlashan TH. The Chestnut Lodge follow-up study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:586-601.
65. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull* 2009;35:603-23.
66. Haapea M, Miettunen J, Veijola J, Lauronen E, Tanskanen P, Isohanni M. Non-participation may bias the results of a psychiatric survey: an analysis from the survey including magnetic resonance imaging within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42:403-9.
67. Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long term. *Br J Psychiatry* 1980;136:413-20.
68. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull* 1980;6: 606-18.
69. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry* 2005;50: 892-900.
70. Reichert A, Kreiker S, Mehler-Wex C, Warnke A. The psychopathological and psychosocial outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:6.
71. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Dalkin T, Croudace T. Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *Br J Psychiatry* 1995;167:596-603.
72. Babidge NC, Buhrich N, Butler T. Mortality among homeless people with schizophrenia in Sydney, Australia: a 10-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:105-10.
73. Morgan MG, Scully PJ, Youssef HA, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL. Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. *Psychiatry Res* 2003; 117:127-35.
74. Bromet EJ, Naz B, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M. Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:639-49.

75. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:247-53.
76. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:231-5.
77. Brown S, Birtwistle J. People with schizophrenia and their families. Fifteen-year outcome. *Br J Psychiatry* 1998;173: 139-44.
78. Kelly C, McCreddie RG, MacEwan T, Carey S. Nithsdale schizophrenia surveys. 17. Fifteen year review. *Br J Psychiatry* 1998;172:513-7.
79. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196: 116-21.
80. Robinson J, Harris M, Cotton S, Hughes A, Conus P, Lambert M, et al. Sudden death among young people with first-episode psychosis: An 8-10 year follow-up study. *Psychiatry Res* 2010; 177:305-8.
81. Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennighausen K, Gutenbrunner C, et al. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm* 2007;114: 505-12.
82. Robinson J, Harris MG, Harrigan SM, Henry LP, Farrelly S, Prosser A, et al. Suicide attempt in first-episode psychosis: a 7.4 year follow-up study. *Schizophr Res* 2010;116:1-8.
83. Mojtabai R, Varma VK, Malhotra S, Mattoo SK, Misra AK, Wig NN, et al. Mortality and long-term course in schizophrenia with a poor 2-year course: a study in a developing country. *Br J Psychiatry* 2001;178:71-5.
84. Thara R. Twenty-year course of schizophrenia: the Madras Longitudinal Study. *Can J Psychiatry* 2004;49:564-9.
85. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28: 177-85.
86. Moller HJ, Jager M, Riedel M, Obermeier M, Strauss A, Bottlender R. The Munich 15-year follow-up study (MUFSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: Assessing courses, types and time stability of diagnostic classification. *Eur Psychiatry* 2011;26:231-43. Epub 2011 Feb 15.
87. Mason P, Harrison G, Croudace T, Glazebrook C, Medley I. The predictive validity of a diagnosis of schizophrenia. A report from the International Study of Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization and the Department of Psychiatry, University of Nottingham. *Br J Psychiatry* 1997;170: 321-7.
88. Alem A, Kebede D, Fekadu A, Shibre T, Fekadu D, Beyero T, et al. Clinical course and outcome of schizophrenia in a predominantly treatment-naive cohort in rural Ethiopia. *Schizophr Bull* 2009;35:646-54.

89. Bleuler M. The schizophrenic disorders; long-term patient and family studies. Stuttgart: Georg Thieme; 1978.
90. Modestin J, Huber A, Satirli E, Malti T, Hell D. Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2202-8.
91. Jager M, Bottlender R, Strauss A, Moller HJ. Classification of functional psychoses and its implication for prognosis: comparison between ICD-10 and DSM-IV. *Psychopathology* 2004;37:110-7.
92. Harrow M, Sands JR, Silverstein ML, Goldberg JF. Course and outcome for schizophrenia versus other psychotic patients: a longitudinal study. *Schizophr Bull* 1997;23:287-303.
93. Munk-Jorgensen P, Mortensen PB. Schizophrenia: a 13-year follow-up. Diagnostic and psychopathological aspects. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79:391-9.

## 3.12 Hälsoekonomiska aspekter

### Bakgrund

För en presentation av de hälsoekonomiska begrepp och metoder som används i denna del hänvisas till SBU:s metodbok, Kapitel 11 [1].

Schizofreni är en kronisk sjukdom som resulterar i försämrad livskvalitet, ofta även för de anhöriga. Schizofreni medför svårigheter att komma in på arbetsmarknaden, och personer med schizofreni behöver stora resursinsatser från såväl sjukvården som andra offentliga insatser (socialvård, kriminalvård m fl). En metaanalys av studier som beskriver samhällskostnader för schizofreni anger att sjukdomens andel av de nationella kostnaderna för sjukvård uppgår till mellan 1,5 och 3 procent [2]. En svensk studie har visat att läkemedelskostnaden vid behandling av schizofreni endast motsvarar 7 procent av de totala kostnaderna medan indirekta kostnader (produktionsförluster pga sjukfrånvaro) uppgår till 43 procent [3]. Detta stämmer relativt väl överens med motsvarande beräkningar från USA där andelen för läkemedelskostnader skattats till 8 procent och indirekta kostnader till 52 procent av totalt 62,7 miljarder amerikanska dollar för schizofreni för år 2002 [4].

### Evidensgraderade resultat

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra vilket av läkemedlen olanzapin respektive risperidon som är mer kostnadseffektivt vid behandling av schizofreni (⊕○○○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att olanzapin är kostnadseffektivt i jämförelse med haloperidol vid behandling av schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra vilken organisationsform som är kostnadseffektiv vid behandling av schizofreni (⊕○○○).

**Tabell 3.13.1** Kostnadseffektivitet vid behandling av schizofreni.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Kostnadseffektivitet av olanzapin mot risperidon	17 306 (2)	ICER dominant till dominerad	⊕○○○ -1 överens- stämmelse
Kostnadseffektivitet av olanzapin mot risperidon	150 (1)	ICER dominant	⊕⊕○○ -1 publikationsbias -1 överförbarhet
Kostnadseffektivitet av olanzapin mot haloperidol	1 092 (2)	ICER dominant	⊕⊕⊕○ -1 överförbarhet
Kostnadseffektivitet av ACT mot vård som vanligt	251 (1)	ICER (kostnad per procent förbättring i nöjdhet) 473 £	⊕○○○ -1 studiedesign -2 överförbarhet

ACT = Assertive community treatment; ICER = Inkrementell kostnadseffektkvot

## Frågeställningar

- Vilket eller vilka läkemedel är kostnadseffektiva vid behandling av schizofreni?
- Vilken organisationsform är kostnadseffektiv vid behandling av schizofreni?

## Inklusions- och exklusionskriterier

Studierna ska omfatta både kostnader och effekter, vara relevanta för svenska förhållanden och innehålla jämförelser med bästa alternativet för analys av kostnadseffektivitet.

## Resultat av litteratursökning och urval av studier

Litteratursökning med tillämpning av söktermer använda för de medicinska frågeställningarna, med tillägg för ekonomiska söktermer (costs and cost analyses), gav 1 912 abstrakt. Av dessa beställdes 135 artiklar i fulltext och 14 inkluderades, se Figur 3.12.1. En förteckning över exkluderade relevanta studier återfinns i Bilaga 3.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### Läkemedelsbehandling

#### *Empiriska studier*

En ettårig kohortstudie från Kanada använde sjukförsäkringsregister för beräkning av kostnader och effekter vid jämförelse mellan olanzapin (n=3 640) och risperidon (n=2 694) [5]. Behandlingen av schizofreni genomfördes i öppenvård varvid kostnadsanalysen utfördes från ett sjukvårdsperspektiv. Den kliniska indikatorn på effekt var behov av slutenvård eller inte. Beräknad genomsnittlig kostnad (standardiserad för ålder, kön, typ av schizofreni m fl) per behandlad patient i öppenvård under en ettårsperiod beräknades till 3 704 kanadensiska dollar för risperidon jämfört med 5 648 kanadensiska dollar för olanzapin, dvs en inkrementell kostnadsdifferens av 1 944 kanadensiska dollar lägre per patient för risperidon.

En jämförelse mellan första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA) och andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA) genomfördes i form av en pragmatisk randomiserad kontrollerad multicenterstudie, den så kallade CUtLASS-studien från England [6]. Randomiseringen skedde mellan FGA och SGA. Kostnader för resursutnyttjande beräknades prospektivt från ett sjukvårdsperspektiv. Livskvalitet mättes i quality-adjusted life years (QALY) vars vikter baserades på EQ-5D. Studien har dock inte justerat för skillnader i QALY-vikten vid start. Analysen visade att FGA (bl a haloperidol) var kostnadseffektivt jämfört med SGA (bl a risperidon, olanzapin och amisulprid) när även effekter på livskvalitet beaktades. Det behöver påpekas att förändringen av livskvalitet ingår vid beräkningen av kostnadseffektivitet trots att förändringen av livskvalitet inte var signifikant mellan grupperna och dessutom inte heller justerad för skillnad vid start. En

subgruppsanalys från samma studie har jämfört klozapin med andra läkemedel enligt SGA [7]. Kostnader beräknades från ett sjukvårdsperspektiv för en period av ett år. Den inkrementella kostnadseffektskvoten beräknades till 33 240 brittiska pund per QALY, dvs klozapin beräknades vara kostnadseffektivt givet en betalningsvilja motsvarande cirka 350 000 svenska kronor per QALY.

Den prospektiva pan-Europeiska SOHO-studien inkluderade över 10 000 personer med schizofreni från 10 länder [8]. Personerna behandlades i öppenvård. En delstudie av SOHO-studien avser beräkningar av såväl kostnader som nytta, där olanzapin jämfördes med risperidon och andra antipsykotiska läkemedel under en period av 12 månader. Av sjukvårdskostnaderna svarade de studerade läkemedlen för omkring 40 procent. Kostnaden för personer behandlade med risperidon var 3 034 brittiska pund och för dem som behandlats med olanzapin var kostnaden 3 259 brittiska pund. Den något oklara redovisningen av beräkningen av QALY visade att olanzapin gav motsvarande cirka 4 procent bättre utfall än risperidon. Det framgår inte om detta motsvarade en signifikant skillnad, men det är sannolikt inte fallet. På motsvarande vis som i CULASS-studierna räknar man med QALY-förändringar trots att de inte är signifikanta. Resultatet visar att om betalningsviljan hos sjukvårdshuvudmannen kan förväntas uppgå till motsvarande 30 000 brittiska pund per QALY, dvs en relativt hög kostnad per QALY men inom ramen för vad som brukar accepteras av svenska myndigheter, kan olanzapin förväntas vara kostnadseffektivt jämfört med risperidon.

I en randomiserad kontrollerad multicenterstudie studerades kostnadseffektivitet för olanzapin jämfört med haloperidol vid behandling av schizofreni [9]. Den studerade perioden omfattade ett år. Analysen utfördes från ett sjukvårdsperspektiv. Den kliniska effekten definierades utifrån förändringar enligt två skalor (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS; Clinical Global Impression, CGI). Resultatet visade att den kliniska effekten var bättre för olanzapin jämfört med haloperidol, men inte signifikant bättre. Kostnaderna per dag var lägre, dvs 618,7 franska franc för olanzapin jämfört med 756,3 franska franc för haloperidol, men med stora konfidensintervall, dvs skattningen av kostnader var något



osäker. Författarnas slutsatser var att olanzapin var dominant jämfört med haloperidol, dvs både billigare och hade bättre effekt.

Den prospektiva AMIRIS-studien, en randomiserad kontrollerad multicenterstudie, jämförde amisulprid med risperidon [10]. Den ekonomiska analysen omfattade sex månader och genomfördes från ett sjukvårdsperspektiv. Ingen signifikant medicinsk effektskillnad uppnåddes mätt med PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)-index. Kostnaderna i sjukvården var emellertid något lägre för amisulprid än för risperidon, men ingen beräkning finns inkluderad som visar att kostnadsskillnaden var signifikant lägre. Om inte biverkningarna skiljer sig åt mellan läkemedlen, borde slutsatsen därför bli att amisulprid och risperidon är jämbördiga.

I en randomiserad kontrollerad studie från USA jämfördes kostnader och kliniska effekter mellan olanzapin och haloperidol för personer med schizofreni [11]. Total studietid var 12 månader (sex veckors akut behandling och 46 veckors uppehållande behandling) och ett sjukvårdsperspektiv användes för kostnadsberäkningen. Olanzapin ledde till något lägre kostnader under den akuta behandlingsperioden, men inga skillnader mellan grupperna uppkom under resten av året. Olanzapin visade bättre klinisk effekt under den akuta behandlingsperioden men inga skillnader under återstående tid. Baserat på den här studien är därför olanzapin kostnadseffektivt jämfört med haloperidol för akut behandling av schizofreni, medan inga skillnader föreligger vid uppehållande behandling. Eftersom studien är från USA och har starka kopplingar till tillverkaren av olanzapin är det tveksamt om dess resultat går att överföra till svenska förhållanden.

I en prospektiv jämförelse av kostnader och effekter mellan olanzapin och risperidon följdes 150 personer med schizofreni upp i USA under 28 veckor [12]. Inga skillnader förelåg i kostnader per patient under uppföljningstiden mellan behandlingsgrupperna. Personerna som fick olanzapin hade bättre kliniska effekter än de som fick risperidon.

## *Modellstudier*

En modellstudie har beräknat kostnadseffektiviteten av långtidsbehandling med ziprasidon, olanzapin, quetiapin och risperidon hos personer med schizofreni i Kanada [13]. Modellstudien bygger på kliniska data från CATIE-studien, men modellen simulerar kostnadseffektiviteten under 5 år. Kostnader beräknas utifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och inkluderar samtliga direkta kostnader. QALY beräknas genom nyttovikter från tidigare studier. Studien visade att ziprasidon leder till både lägre kostnader och fler QALY än olanzapin och quetiapin. Däremot blev kostnaden per vunnet QALY för ziprasidon jämfört med risperidon mycket hög (218 060 kanadensiska dollar), en nivå som inte brukar uppfattas som kostnadseffektiv i Sverige. Probabilistisk analys och alternativa scenarion visar på robusta resultat.

En Markov-modell har utvecklats och analyserat kostnadseffektiviteten av olika atypiska läkemedel för behandling hos personer med schizofreni [14]. Modellen beräknar kostnadseffektiviteten för 12 alternativa strategier för en tidsperiod på tio år. Varje strategi inkluderar två atypiska läkemedel som följs av klozapin om de atypiska läkemedlen inte haft önskad effekt. Effektdata kommer till stor del från CATIE-studien, och primärt utfallsmått är QALY. Resultatet visade mycket små skillnader i kostnader och QALY mellan de 12 olika strategierna. Störst effekt uppkom vid strategin aripiprazol–risperidon–klozapin, varvid kostnaden per vunnet QALY beräknades till 9 440 brittiska pund jämfört med strategin risperidon–olanzapin–klozapin.

En HTA-rapport från Storbritannien har modellerat kostnadseffektiviteten av klozapin jämfört med haloperidol [15]. Modellen är en bearbetning av en modellstudie av Oh och medarbetare som kommenteras nedan [16]. Modellen är i form av ett beslutsträd och har en tidshorisont på ett år. Kliniska data i modellen kommer mestadels från Oh och medarbetare, medan kostnadsdata är kompletterat för att vara relevant för Storbritannien. Studien visade att klozapin leder till både bättre effekter och lägre kostnader jämfört med haloperidol.

En kostnadsnyttoanalys som bygger på en modell har jämfört läkemedelsbehandling hos personer med kronisk schizofreni under ett år

i Kanada [16]. Den är gjord utifrån ett samhällsekonomiskt perspektiv men utan att beakta indirekta kostnader. Data till modellen har hämtats från ett flertal olika källor, och de nyttovikter som används för att skapa QALY är framtagna genom standard gamble-teknik hos intervjuade personer. Studien visade att risperidon dominerade över haloperidol, vilket innebär att risperidon ledde till både lägre kostnader och bättre effekt (QALY).

### **Organisatoriska aspekter**

Den systematiska översikten av Dieterich och medarbetare som beskrivs i Kapitel 4 har även studerat kostnader för Intensive Case Management (ICM) i jämförelse med mindre intensiva former av case management (non-ICM) [17]. Översikten har identifierat fyra studier som beaktat kostnader, och totalt har dessa studier inkluderat 978 patienter. Två av studierna studerade direkta kostnader till följd av psykiatrisk vård på sjukhus, där den ena studien (n=60) visade på lägre totala kostnader för ICM jämfört med non-ICM, medan den andra studien (n=193) inte visade någon skillnad. De återstående två studierna (n=667 respektive n=58) tittade på direkta kostnader av all vård och ingen av dem hittade någon skillnad mellan alternativen. I samtliga studier har kostnadsdata varit skevt till följd av stor variation. I översikten dras slutsatsen att det inte finns starka bevis för att ICM leder till sänkta sjukvårdskostnader.

En studie från Storbritannien har studerat kostnadseffektiviteten av assertive community treatment (ACT) jämfört med vanlig vård genom community mental health teams [18]. Studien inkluderade 251 patienter med allvarlig psykiatrisk huvuddiagnos och studien följdes upp i 18 månader. Kostnadsberäkningen inkluderade alla vårdkostnader, eventuella kostnader för rättsväsendet samt informell vård given av närstående. Dock inkluderades inte läkemedelskostnader. Effekterna mättes i mått av "nöjdhet" (satisfaction). Detta mått var valt eftersom det brukar ge effekt på den här sortens behandlingsalternativ, och eftersom den kliniska studien som data bygger på (REACT [18]) inte kunde identifiera några kliniska utfallsmått som skilde sig mellan behandlingsalternativen. Kostnaden per patient varierade väldigt mycket mellan patienterna, oavsett vilken behandlingsgrupp de fått. Medelkostnaden var dock 4 031 brittiska pund högre för ACT, men denna skillnad var inte signifikant.

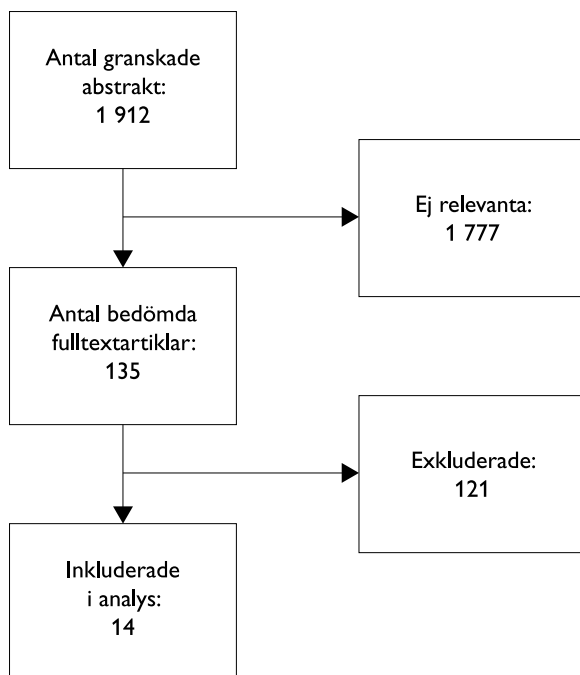
Graden av nöjdhet var 7,6 procentenheter högre (signifikant) för ACT. Den inkrementella kostnadseffektskvoten (ICER) beräknades utifrån medelvärdena för kostnader och effekter, och visade att kostnaden per procent förbättring i nöjdhet var 473 brittiska pund. Eftersom detta effektmått inte brukar användas för denna sorts studier går det inte att avgöra om det kan betraktas som kostnadseffektivt. Givet att 1 procent förbättring i nöjdhet motsvarar en QALY-viktsförbättring på 0,01 motsvarar detta en kostnad per vunnet QALY på 47 300 brittiska pund, dvs något över vad som brukar betraktas som kostnadseffektivt.

## Diskussion

De inkluderade empiriska studierna omfattade delvis olika design och olika läkemedel. Några av studierna angav motsatta resultat, vilket försvårade slutsatser om läkemedlens kostnadseffektivitet. Priserna för de olika läkemedlen kan också förändras i samband med att patentskydd löper ut, vilket kan medföra att äldre studiers beräkningar kan komma att sakna relevans för dagens situation.

Ett flertal modellstudier utöver de som inkluderats i denna systematiska översikt har identifierats men inte inkluderats i översikten, eftersom relevansen för svensk sjukvård kan vara svår att verifiera. Modellstudier är dessutom svåra att bedöma om man inte samtidigt har tillgång till respektive modell. I Kapitel 7 genomförs dock egna enkla modellberäkningar och i samband med det diskuteras flera alternativa studier.

För organisatoriska aspekter finns två studier av måttlig studie kvalitet men med olika utfallsmått och olika resultat, varför det inte går att dra slutsatser om vetenskapligt stöd.



**Figur 3.12.1** Flödesschema över litteratursökning.

**Table 3.12.2** Included studies.

Author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Female/male Age Drop-out rate	Intervention Follow-up time	Control Follow-up time	Results	Study quality Comments
<b>Pharmaceuticals</b>						
Cooper et al 2008 [5] Canada	Populationbased cohort data from Quebec  Cost-effectiveness analysis  Health care costs	Patients with schizophrenia  Olanzapine: n=3 640 Risperidone: n=2 694  All ages  Female: 42.8%	Olanzapine 13 mg daily  12 months follow-up	Risperidone 4.2 mg daily  12 months follow-up	<i>Adjusted estimates</i> <i>Hospitalized patients</i> Olanzapine: CAN\$9 880, 68% effective Risperidone: CAN\$7 129, 72% effective ICER: CAN\$86 918 per additional effective treatment per year  <i>Not hospitalized patients</i> Olanzapine: CAN\$5 648, 81% effective Risperidone: CAN\$3 704, 82% effective ICER: Olanzapine dominated by risperidone	Moderate  Reasonable rele- vance for Swedish health care  Retrospective but complete data on effectiveness
Davies et al 2007 [6] United Kingdom	RCT pragmatic  14 community psychiatric services  (CUtLASS)	Patients with schizophrenia in outpatient care n=118+109  Female: 32%  Ages: 18–65 years, average 40.5 and 40.9  Drop-out rate: n=48	Second generation antipsychotics (risperidone, olan- zapine, amisulpride, zotepine, quetiapine)  12 months follow-up	First generation antipsychotics (chlorpromazine, flupenthixol, halo- peridol, loxapine, metotrimeprazine, sulpiride)  12 months follow-up	Total annual cost of SGA was £20 118 and for FGA £18 858  FGA > SGA as concerns cost per QALY gained	Moderate
Davies et al 2008 [7] United Kingdom	RCT pragmatic  Multicentre secondary and primary care services  (CUtLASS)	Patients with psychosis n=67+69  Female: ?  Drop-out rate: n=7+11	Clozapine  12 months follow-up	Other SGA  12 months follow-up	Net cost of clozapine £1 662 and net QALY of clozapine 0.05 ie cost per QALY gained £33 240	Moderate

The table continues on the next page

Table 3.12.2 continued

Author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Female/male Age Drop-out rate	Intervention Follow-up time	Control Follow-up time	Results	Study quality Comments
Knapp et al 2008 [8] United Kingdom	Prospective observational 10 European countries  Cost utility analysis	Patients in outpatient care n=10 972  Female: 42%  Mean age: 40.1 years  Drop-out rate: 17%	Olanzapine, no data on doses  12 months follow-up	Risperidone, no data on doses  12 months follow-up	Adjusted average total treatment costs, olanzapine £3 259 vs risperidone £3 034 (NS)  Cost-effective at a threshold value of £30 000 per QALY gained	Moderate  Reasonable rele- vance for Swedish health care  Study financed by a drug company
Le Pen et al 1999 [9] France	Multicentre RCT  Patients in France  Cost-effectiveness analysis	Patients with schizophrenia of minimum 18 on the BPRS score  Olanzapine: n=185 Haloperidol: n=90  Males: 57%  Average age: 39.4 and 37.7 years Drop-out rate: 11% Analysis made in retrospect payer perspective	Olanzapine 12.9 mg daily  12 months follow-up	Haloperidol 11.5 mg daily  12 months follow-up	Response to treatment: 54% vs 40% (p=0.03)  Clinical effect: 69.2% vs 54.5% (p=0.02)  Costs per day FF: 618.7 vs FF 756.3 (p=0.033)  Olanzapine is dominant	Moderate  Reasonable relevance for Swedish health care  Study financed by a drug company
Nicholls et al 2003 [10] United Kingdom	Multicentre RCT, health care costs added in retrospect  Cost minimization analysis	Patients with para- noid, disorganised, undifferentiated or residual schizophrenia for more than 2 years  Amisulpride: n=101 Risperidone: n=97  Drop-out rate: 36%	Amisulpride 690 mg daily  6 months follow-up	Risperidone 7.13 mg daily  6 months follow-up	No significant difference as concerns symptom scale PANSS  Average costs: £12 673 vs £14 818  <u>Conclusion</u> Amisulpride was associated with significantly lower direct treatment costs than risperidone	Moderate

The table continues on the next page

Table 3.12.2 continued

Author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Female/male Age Drop-out rate	Intervention Follow-up time	Control Follow-up time	Results	Study quality Comments
Edgell et al 2000 [12] USA	Prospective RCT, multicentre  Cost analysis	Patients with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizo- affective disorder in the US  Age: 18–65 years, mean 39.4 and 39.6  Male: 69.3% and 68.0%  Olanzapine: n=75 Risperidone: n=75  Drop-out rate: 39% (no difference between the treat- ment groups). Last observation carried forward	Olanzapine 10–20 mg/day  28 weeks follow-up	Risperidone 4–12 mg/day  28 weeks follow-up	Olanzapine-treated patients were more likely to maintain response compared with risperidone-treated patients  No significant difference of total per patient medical costs	Moderate  Reasonable rele- vance for Swedish health care  Study financed by a drug company

The table continues on the next page



Table 3.12.2 continued

Author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Female/male Age Drop-out rate	Intervention Follow-up time	Control Follow-up time	Results	Study quality Comments
Hamilton et al 1999 [11] USA	RCT Multicentre  Cost analysis	Patients with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizo- affective disorder in the US  Age: >18 years, mean 39.4 and 38.8  Male: 76.0% and 74.1%  <u>Acute phase</u> Olanzapine: n=551 Haloperidol: n=266  <u>Maintenance phase</u> Olanzapine: n=270 Haloperidol: n=74  <u>Drop-out rate</u> Acute phase =? Last observation carried forward. Maintenance phase = 64% and 60%. Last observation carried forward	Olanzapine 5–20 mg/day  <u>Follow-up time</u> Acute phase: 6 weeks Maintenance phase: 46 weeks	Haloperidol 5–20 mg/day  <u>Follow-up time</u> Acute phase: 6 weeks Maintenance phase: 46 weeks	<u>Acute phase</u> Mean total medical costs: USD6 114 vs USD6 502 (p=0.033)  <u>Maintenance phase</u> USD15 594 vs USD16 230 (p=0.128)	Moderate  Reasonable rele- vance for Swedish health care  Study financed by a drug company
Davies et al 2008 [14] United Kingdom	Markov model  Many parameters from the CATIE trial	Patients with chronic stable or acutely psychotic schizophrenia	12 strategies each containing 2 atypical antipsychotics followed by clozapine  10 years follow-up	12 strategies each containing 2 atypical anti- psychotics followed by clozapine  10 years	Aripiprazole-risperidone was the most effective strategy. Incremental cost per QALY gained vs risperidone-olanzapine was £9 440  Minor differences between the 12 strategies	Moderate

The table continues on the next page

**Table 3.12.2** continued

<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Study design Setting</b>	<b>Population Number at baseline Female/male Age Drop-out rate</b>	<b>Intervention Follow-up time</b>	<b>Control Follow-up time</b>	<b>Results</b>	<b>Study quality Comments</b>
McIntyre et al 2010 [13] Canada	Markov model  Many parameters from the CATIE trial	Patients with schizophrenia  Female: 49%  Mean starting age: 40 years	Ziprasidone  5 years follow-up	Olanzapine, quetiapine and risperidone  5 years follow-up	Incremental cost per QALY gained: Ziprasidone dominant in comparison with olanzapine  Ziprasidone dominant in comparison with quetiapine  Ziprasidone in comparison with risperidone: CAN\$218 060	Moderate  Model study, based on the CATIE trial. QALY-weights from the literature. Study financed by a drug company
Greenhalgh et al 2005 [15] United Kingdom	Decision tree model	Moderate schizophrenia	Clozapine  1 year follow-up	Haloperidol  1 year follow-up	Clozapine dominant	Moderate  Model and analysis based on study by Oh et al [16]
Oh et al 2001 [16] Canada	Decision tree model	Patients with chronic schizophrenia	Risperidone  1 year follow-up	Haloperidol  1 year follow-up	Risperidone dominant	Moderate
<b>Organizational aspects</b>						
Burns et al 2001 [19] United Kingdom	Systematic review	Patients with mental health problems	Home treatment  Follow-up time: NA	Various other treatments  Follow-up time: NA	No evidence about the cost-effectiveness could be drawn	Moderate

*The table continues on the next page*

Table 3.12.2 continued

Author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Female/male Age Drop-out rate	Intervention Follow-up time	Control Follow-up time	Results	Study quality Comments
McCrone et al 2009 [18] United Kingdom	Cost-effectiveness analysis, based on a randomised trial (REACT)	251 patients with primary diagnosis of a serious mental illness and recent high use of inpatient care  <i>Drop-out</i> ACT: 2% CMHT: 4%	Assertive community treatment (ACT) 127 patients  18 months follow-up	Usual care from community mental health teams (CMHTs) 124 patients  18 months follow-up	Costs difference: £4 031 (NS)  Outcome difference (satisfaction): 7.6 points (CI 1.8 to 13.5)  ICER: £473 per one-unit improvement in satisfaction	Moderate

ACT = Assertive community treatment; BPRS = Brief psychiatric rating scale;  
CI = Confidence interval; CMHT = Community mental health team; FGA = First  
generation antipsychotics; ICER = Incremental cost-effectiveness ratio; n = Number  
of included patients; NA = Not applicable; NS = Not significant; QALY = Quality-  
adjusted life year; RCT = Randomised controlled trial; SGA = Second generation  
antipsychotics

## Referenser

1. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2012-02-01. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. 221 s.
2. Knapp M, King D, Pugner K, Lapuerta P. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 2004;184: 509-16.
3. Lindstrom E, Eberhard J, Neovius M, Levander S. Costs of schizophrenia during 5 years. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007: 33-40.
4. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1122-9.
5. Cooper D, Moisan J, Abdous B, Gregoire JP. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15:e385-97.
6. Davies LM, Lewis S, Jones PB, Barnes TRE, Gaughran F, Hayhurst K, et al. Cost-effectiveness of first- v. second generation antipsychotic drugs: results from a randomized controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *Br J Psychiatry* 2007; 191:14-22.
7. Davies LM, Barnes TR, Jones PB, Lewis S, Gaughran F, Hayhurst K, et al. A randomized controlled trial of the cost-utility of second-generation antipsychotics in people with psychosis and eligible for clozapine. *Value Health* 2008;11:549-62.
8. Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tzivelekis S, Haro JM, et al. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *Pharmacoeconomics* 2008; 26:341-58.
9. Le Pen C, Lilliu H, Allicar MP, Olivier V, Gregor KJ. [Economic comparison of olanzapine versus haloperidol in treatment of schizophrenia in France]. *Encephale* 1999;25:281-6.
10. Nicholls CJ, Hale AS, Freemantle N. Cost-effectiveness of amisulpride compared with risperidone in patients with schizophrenia (Structured abstract). *J Med Econ* 2003;31-41.
11. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics* 1999;15: 469-80.
12. Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2000; 18:567-79.
13. McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of the metabolic and economic

consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost-effectiveness analysis. *J Eval Clin Pract* 2010;16:744-55.

14. Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'Italien GJ, Sennfalt K, Baardewijk M. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3275-85. Epub 2008 Oct 22.

15. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess* 2005;9:1-156, iii-iv.

16. Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lanctot K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evalu-

ation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8:199-206.

17. Dieterich M, Irving CB, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD007906. DOI: 10.1002/14651858.CD007906.pub2.

18. McCrone P, Killaspy H, Bebbington P, Johnson S, Nolan F, Pilling S, et al. The REACT study: cost-effectiveness analysis of assertive community treatment in north London. *Psychiatr Serv* 2009;60:908-13.

19. Burns T, Knapp M, Catty J, Healey A, Henderson J, Watt H, et al. Home treatment for mental health problems: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5:1-139.



## 3.13 Sammanfattande analys och bedömning

### Kan överdödligheten reduceras?

#### Total dödlighet

Bushe och medarbetare gick år 2010 igenom litteraturen om dödlighet hos schizofrena patienter [1]. De konstaterade att omfattande datamaterial hade publicerats de senaste fem åren, vilket hade etablerat mortalitet som en mätbar och kliniskt användbar variabel. Fyra frågeställningar är viktiga:

- Ökar dödligheten hos personer med schizofreni jämfört med normalbefolkningen?
- Vilka är dödsorsakerna?
- Vilka effekter har antipsykotiska läkemedel?
- Kan databaser, som systematiskt mäter mortalitet, användas för att formulera strategier för att reducera dödligheten?

Resultaten från Bushe och medarbetare visade att skillnaden mellan livslängden hos den allmänna befolkningen och hos personer med schizofreni har ökat sedan 1970-talet men kan ha nått ett maximum i mitten av 1990-talet [1]. Huvudorsakerna var självmord, cancer och kardiovaskulär sjukdom. Antipsykotisk läkemedelsbehandling minskade dödligheten jämfört med ingen behandling, och andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA) tycktes inte öka den kardiovaskulära dödligheten jämfört med första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA).

#### Reducerad livslängd relaterad till olika dödsorsaker

Laursen och medarbetare studerade förväntad livslängd på samtliga danskar som behandlades i sluten- eller öppenvård under diagnosen schizofreni åren 2000–2006 jämfört med förväntad livslängd för den danska befolkningen under samma tidsperiod [2]. Personer med schizofreni hade en beräknad livslängd på 57,8 år för män och 64,6 år för kvinnor medan motsvarande siffror för den totala populationen var 76,5 år för män och 80,9 år för kvinnor.

Laursen och medarbetare studerade också effekten av att framgångsrikt kunna förhindra olika dödsorsaker och yttre våld (inklusive självmord) samt att kunna behandla kardiovaskulära och övriga sjukdomar [2]. Han bytte systematiskt ut frekvenserna för den schizofrena gruppen mot frekvenserna för normalbefolkningen (först kardiovaskulära sjukdomar, därefter övriga sjukdomar och till sist yttre våld (inklusive självmord)). Om överdödligheten i kardiovaskulära sjukdomar försvann var medellivslängden för en person med schizofreni 59,7 år (ursprungsvärde 57,8 år) för män och 66,6 år (ursprungsvärde 64,6 år) för kvinnor. Om överdödligheten i andra sjukdomar försvann var medellivslängden 65,1 år respektive 72,1 år och om överdödligheten orsakad av yttre våld inklusive självmord försvann var medellivslängden 61,8 år respektive 70,0 år. Medellivslängden skulle således vara betydligt reducerad även om man teoretiskt skulle kunna förhindra alla självmord eller andra orsaker till minskad livslängd.

### **Förändringar av reducerad livslängd över tid**

Capasso och medarbetare följde upp 319 personer med schizofreni från Minnesota under i genomsnitt 23,5 år [3]. Dödligheten totalt och uppdelad på dödsorsaker i gruppen med schizofreni var densamma som i en studie av patienter med schizofreni som genomfördes flera decennier tidigare [4]. Dessa resultat kontrasterar mot den ökning av livslängden som skett i normalbefolkningen under samma tidsperiod.

Saha och medarbetare genomförde en systematisk genomgång inklusive en metaanalys av studier av dödlighet hos personer med schizofreni [5]. Särskilt beaktade de förändringar av dödligheten över tid. Medianen för standardized mortality rate (SMR) var 2,58. Självmord hade högst SMR (12,86) men SMR var förhöjt för de flesta dödsorsaker. Siffrorna för kardiovaskulär sjukdom var 2,01 och för cancer 1,44. Författarna konkluderade att det fanns en betydande skillnad i medellivslängd. Denna skillnad har blivit mer uttalad under senare decennier.

Antipsykotisk läkemedelsbehandling kan orsaka endokrina avvikelser såsom diabetes och hyperprolaktinemi (överproduktion av hormonet



prolaktin, ett mjölkproducerande hormon) samt neurologiska avvikelser som tardiv dyskinesi (NICE guidelines) [6]. Antipsykotisk läkemedelsbehandling kan också orsaka metabola avvikelser såsom förhöjda lipidnivåer samt biverkningar från hjärt-kärlsystemet som förlängning av QT-intervallet (risk för hjärtrytmrubbning) [6].

### **FIN11-studien**

Den hittills största studien av dödlighet hos personer med schizofreni är FIN11-studien [7]. Den analyserar också dödlighet i relation till typ av läkemedel. Viktiga fynd är att klozapin har den lägsta totala dödligheten av samtliga använda preparat. Vidare medförde användande av anti-psykotiska läkemedel en lägre dödlighet jämfört med gruppen som inte använde det. Däremot fanns det inga skillnader mellan typ av läkemedel och död i ischemisk hjärtsjukdom.

I FIN11-studien diskuteras också om den förväntade livslängden hos personer med schizofreni påverkas av introduktionen av SGA. Den förväntade livslängden ökade med 4,9 år i gruppen schizofreni under åren 1996–2006, jämfört med 2,4 år hos normalbefolkningen. Samtidigt ökade användandet av SGA från 13 procent till 64 procent. Fyndet att de som använde antipsykotiska läkemedel hade en längre livslängd än de som inte använde det talar också för att adekvat farmakologisk behandling ökar livslängden. FIN11-studien presenteras utförligt i Kapitel 3.5.

## **Suicid och suicidförsök**

### **Evidensgraderade resultat**

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

**Tabell 3.13.1** Effekt på självmordsbeteende vid behandling med antipsykotika.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
Suicid, suicidförsök. Klozapin mot olanzapin	980 (1 RCT)	HR 0,76 (KI 0,58; 0,97)	(⊕⊕○○) –1 kvalitet –1 överför- barhet
Suicid, suicidrisk. Klozapin mot FGA/SGA	87 219 (2 kohort)	Stor effekt	(⊕⊕⊕○) +1 effekt- storlek
<b>Sammanvägd bedömning</b>			
Självmordsrisk. Klozapin mot FGA/SGA	980 (1 RCT) 87 219 (2 kohort)	Effektstorlek 0,34–0,76	(⊕⊕⊕○)

FGA = Första generationens antipsykotika; HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning; SGA = Andra generationens antipsykotika

### Effekt på självmordsbeteende vid behandling med antipsykotika

Den enda randomiserade studien som har suicidalt beteende som primär resultatvariabel genomfördes av Meltzer och medarbetare [8]. Studien presenteras utförligt i Avsnitt 3.2.3. Det är en öppen randomiserad studie med blindade förloppsbedömningar under två år, där klozapin jämfördes med olanzapin hos 980 personer med schizofreni eller schizoaffectiva tillstånd, som bedömdes ha hög suicidrisk (tidigare självmordsförsök eller aktuella självmordstankar).

Suicidalt beteende var mindre vanligt hos de som behandlades med klozapin än hos de med olanzapin. Färre klozapinbehandlade gjorde suicidförsök, färre lades in på sjukhus, färre behövde akut omhändertagande pga suicidalt beteende, färre behövde samtidig behandling med antidepressiva läkemedel eller ångestdämpande medicinering. Författarna konkluderade att klozapin gav en signifikant minskning av suicidalt beteende hos denna typ av patienter.

Kohort- eller fall–kontrollstudier har relevans för att utvärdera effekten av klozapin vid suicidala tillstånd då antalet randomiserade kontrollerade studier är begränsat. I FIN11-studien hade klozapin lägre suicidfrekvens än något annat läkemedel [7].

### **Självordsförsök vid användning av antipsykotiska läkemedel i Sverige**

Inom ramen för projektet om läkemedelsbehandling vid schizofreni initierade SBU en registerstudie där självordsförsök och dödlighet till följd av självord analyserades. Studien är presenterad i Kapitel 8. Syftet med studien var att studera följsamhet samt risker för självordsförsök, död och återinläggningar i slutenvård efter användande av olika antipsykotiska läkemedel. Följsamhet och risker för återinläggning i förhållande till användning av olika antipsykotiska läkemedel studerades i en kohortanalys och risker för död och självord med hjälp av fall–kontrollmetodik med data från en kohort med alla schizofrena patienter i Sverige från 2006 till 2009 (n=20 388). Jämförelser gjordes för klozapin, olanzapin, tioridazin, risperidon, aripiprazol, perfenazin och quetiapin med haloperidol som referens. Totalt hade patienter som behandlades med antipsykotiska läkemedel lägre självordsrisk än de som inte fick medicinering. Risken för självordsförsök var lägre hos patienter som använde klozapin och olanzapin jämfört med alla FGA.

Den svenska registerstudien visade ungefär samma resultat som studien av Meltzer och medarbetare [8] och den finska registerstudien FIN11 [7]. Både den randomiserade kontrollerade studien och den finska kohortstudien visade signifikant lägre självordsrisk för klozapin än för olanzapin (se Tabell 3.13.2).

**Tabell 3.13.2** Klozapin jämfört med andra FGA/SGA hos personer med schizofreni. Utfallsmått: självmord eller självmordsförsök.

Författare År Referens Land	Studiedesign	Population Patient- karaktäristika	Intervention	Uppföljning Bortfall	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Meltzer et al 2003 [8] USA	RCT	n=980  Personer med schizofreni	Klozapin jämfört med olanzapin	2 år	HR 0,76 (95% KI, 0,58; 0,97)	Hög  Effektmaßt: Självmordsbeteende (självmord + självmordsförsök)  Open label, begränsad uppföljning
Tiihonen et al 2009 [7] Finland	Kohort	n=66 881  Alla patienter med schizofreni i Finland 1996–2006	FGA/SGA jämfört med perfenazin. De med lägst risk presenterade nedan  Klozapin jämfört med perfenazin Olanzapin jämfört med perfenazin	11 år	<u>Klozapin mot perfenazin</u> HR 0,34 (95% KI, 0,20; 0,57)  <u>Olanzapin mot perfenazin</u> HR 0,94 (95% KI, 0,61; 1,45)	Hög  Effektmaßt: Självmord  Oselekerad och total population med schizofreni i Finland. Lång uppföljning. Ej randomiserat, men adekvata kontroller i en homogen population
Ringbäck et al 2012 [9] Sverige	Kohort med fall–kontroll-design	n=20 388  Alla patienter med schizofreni i Sverige 2006–2009  Alla fall och kontroller i kohorten studerades i fall–kontrollstudien	FGA/SGA jämfört med haloperidol. De med lägst risk presenterade nedan  Klozapin jämfört med haloperidol  Olanzapin jämfört med haloperidol	~4 år	<u>Klozapin mot haloperidol</u> OR 0,52 (95% KI, 0,32; 0,84)  <u>Olanzapin mot haloperidol</u> OR 0,54 (95% KI, 0,32; 0,93)	Medelhög  Effektmaßt: Självmordsförsök  Oselekerad och total population med schizofreni i Sverige. Ej randomiserat, men adekvat kontroll i en homogen population

FGA = Första generationens antipsykotika; HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Relativ risk; SGA = Andra generationens antipsykotika

## Andra kohortstudier som undersökt självmord och självmordsförsök

Flera mindre kohort- eller fall-kontrollstudier har också publicerats. Dessa har inte tidigare presenterats i rapporten. Haukka och medarbetare inkluderade alla patienter som hade vårdats på sjukhus i Finland för självmordsförsök 1997–2003 och som hade fått diagnosen schizofreni vid ett vårdtillfälle [10]. Totalt ingick 1 611 patienter och de följdes i genomsnitt under 4,3 år. Under uppföljningstiden gjorde 888 patienter minst ett nytt suicidförsök och 99 avled i suicid. Totalt avled 195 personer. Det fanns inga samband mellan typ av antipsykotisk terapi respektive antidepressiv terapi och självmordsförsök. Pågående användning av antipsykotiska läkemedel minskade suicidfrekvensen jämfört med icke-användning (HR 0,52; 95 % KI, 0,34 till 0,81) men inga specifika läkemedel hade någon signifikant effekt. Av de antidepressiva läkemedlen hade endast citalopram samband med signifikant låg suicidfrekvens.

Den europeiska SOHO-studien (n=10 204) rapporterade självmordsförsök vid sex månaders uppföljning [11]. Olanzapin hade en lägre frekvens jämfört med FGA depå (OR 0,40; 95 % KI, 0,16 till 0,98) och medicinering med mer än ett läkemedel (OR 0,48; 95 % KI, 0,23 till 0,97). Inga samband fanns med risperidon, quetiapin och klopazapin.

Barak och medarbetare rapporterade från en fall-kontrollstudie från Israel där 378 patienter hade gjort suicidförsök [12]. Dessa jämfördes med lika många som inte hade gjort suicidförsök. I gruppen som inte gjort suicidförsök hade 37 procent behandlats med SGA jämfört med 16 procent i gruppen som gjort suicidförsök (p=0,0001, OR 3,54; 95 % KI, 2,4 till 5,3).

Limosin och medarbetare rapporterade om en 10-årsuppföljning av 3 470 personer med schizofreni [13]. Initialt screenades populationen för alkoholproblem med hjälp av CAGE questionnaire. Personerna tillfrågades också om användning av illegala droger och självmordsförsök. Under uppföljningsperioden hade 141 personer avlidit i suicid. Fyra faktorer föll ut i en stegvis logistisk regressionsanalys av manligt kön (HR 2,03), drogmissbruk (HR 2,05), tidigare suicidförsök (HR 2,25) och kort varaktighet av sjukdomen (duration/år HR 0,98).

Nordentoft och medarbetare rapporterade från en dansk nationell kohort vad gällde suicid efter psykiatrisk kontakt [14]. Kohorten följdes som längst under 36 år och medellängden för uppföljningen var 18 år. Bland männen hade 422 personer med schizofreni suiciderat, vilket innebar en kumulativ incidens på 6,55 procent. Motsvarande siffror för kvinnor var 163 suicid och en kumulativ incidens på 4,91 procent. I gruppen män med schizofreni som suiciderat hade 170 en samtidig beroendesjukdom, och den kumulativa incidensen var 5,88 procent, dvs incidensen var lägre i den gruppen än i gruppen män med schizofreni utan beroendetillstånd. För alla andra diagnoser ökade en samtidig beroendesjukdom den kumulativa incidensen för suicid. För kvinnor med schizofreni hade 59 samtidig beroendesjukdom och den kumulativa incidensen var 6,88 procent.

Vad gällde andra diagnoser ökade samtidig unipolär affektiv sjukdom incidensen av suicid till 7,02 procent för män och 6,18 procent för kvinnor. För patienter med schizofreni som vårdades för självmordsförsök ökade incidensen till 10,26 procent för män och 10,85 procent för kvinnor.

## **Somatisk dödlighet och sjuklighet**

### **Schizofreni och kardiovaskulär dödlighet**

Laursen och medarbetare [15] och Laursen och Nordentoft [2] studerade dödligheten i hjärt-kärlsjukdom i Danmark under åren 1994–2006. Mellan 1994–1996 jämfört med 2005–2006 halverades dödligheten i hjärt-kärlsjukdom hos den allmänna befolkningen medan den i stort sett var oförändrad i gruppen personer med schizofreni. Däremot skedde betydligt färre kardiologiska interventioner i gruppen personer med schizofreni jämfört med den allmänna befolkningen. Under perioden ökade interventionerna från 2,8 procent till 11,0 procent i gruppen personer med schizofreni och från 7,3 procent till 22,7 procent hos den allmänna befolkningen. En del av förklaringen till den ökade dödligheten kan förklaras av mindre aktiva kardiologiska interventioner i gruppen personer med schizofreni, men metabola biverkningar av antipsykotika och högre frekvens av tobaksrökning var också viktiga faktorer.

Daumit och medarbetare studerade 1 125 patienter som ingick i CATIE-studien [16]. Förändringar av 10-årsrisken för CHD (coronary heart disease) jämfördes mellan de olika behandlingsgrupperna. CHD-risken skilde sig signifikant mellan behandlingarna. Olanzapin ökade med 0,5 procent och quetiapin med 0,3 procent medan perfenazin minskade med -0,5 procent, risperidon med -0,6 procent och ziprasidon med -0,6 procent. Skillnaden mellan olanzapin och risperidon var signifikant ( $p=0,004$ ).

I FIN11-studien fanns inga uppenbara skillnader mellan typ av läkemedel och död i ischemisk hjärtsjukdom [7].

I en svensk registerstudie, där dödligheten för personer med schizofreni jämfördes med dödligheten för normalbefolkningen, kunde man visa att dödligheten i hjärt-kärlsjukdom ökade med 4,7 gånger för män och med 2,7 gånger för kvinnor i gruppen med schizofreni [17]. Andra studier har också visat att det tar längre tid att få diagnos och behandling om personer med schizofreni får en hjärt-kärlsjukdom.

Dödligheten är högre i hjärtinfarkt, vilket kan hänga samman med livsstilsfaktorer som rökning, övervikt och fysisk inaktivitet. Vad beträffar rökning är andelen personer med schizofreni som röker betydligt högre än i normalbefolkningen, även om man tar hänsyn till socioekonomiska faktorer [18,19]. Det har föreslagits att den höga andelen som röker kan bero på terapeutiska effekter av nikotin på psykotiska symtom (främst negativa) och en minskning av biverkningar av antipsykotisk medicinering då rökning ökar nedbrytningen av antipsykotika [20]. Personer med schizofreni motionerar mindre och äter mer fett och mindre fibrer än normalbefolkningen [18,19]. Några SGA har som biverkan viktuppgång, vilket också är en riskfaktor för utveckling av hjärt-kärlsjukdom [21–23].

Den ökade sjukligheten och dödligheten i hjärt-kärlsjukdom har en mängd orsaker, inkluderande dietära och beteendemässiga faktorer. Livsstilsfaktorer spelar således en stor roll. Schizofrenisjukdomen i sig, med negativa och kognitiva symtom, kan bidra till en oförmåga att sköta sin kroppsliga hälsa. Det är också sannolikt att socioekonomiska faktorer

spelar en stor roll, såsom låg inkomst, svårigheter att sköta sin ekonomi samt socialt utanförskap.

I den uppdaterade Oregon-studien från år 2008 identifierades fem observationsstudier där man hade som målsättning att hitta kardiovaskulära riskfaktorer efter långtidsbehandling med SGA [24]. Man fann även två studier där man från korttidsuppföljningsdata uppskattade långtidsrisken för att utveckla hjärt-kärlsjukdom [24]. Studierna visade att sambandet mellan utveckling av myokardit eller kardiomyopati var starkare för klozapin än för andra undersökta SGA (olanzapin, quetiapin och risperidon). Det fanns inget signifikant samband mellan utveckling av myokardit och kardiomyopati och något av de övriga tre undersökta atypiska antipsykotiska läkemedlen. Man fann endast ett svagt, icke-signifikant samband, om alla tre SGA, utom klozapin, kombinerades.

I en australisk studie upptäcktes att bland 8 000 patienter, som påbörjade sin behandling med klozapin mellan åren 1993 och 1999, drabbades 33 patienter av kardiomyopati eller myokardit [25]. En tredjedel av de som insjuknat i hjärtbiverkningar avled. Myokarditen utvecklades tidigt efter insatt behandling, och kardiomyopatin utvecklades senare.

I en retrospektiv kohortstudie var incidensen av plötslig hjärtdöd högre vid behandling med risperidon än klozapin [26]. Risken för plötslig hjärtdöd vid behandling med klozapin var 2,2 på 1 000 patienter under ett års behandling (95 % KI, 1,3 till 3,4) att jämföra med 5,0 för risperidon (95 % KI, 3,7 till 6,6). Vid en treårsuppföljning visade aripiprazol lägre risk för hjärtinfarkt (OR -2,17; 95 % KI, 0,26 till 0,80) och kardiomyopati (OR -3,45; 95 % KI; 0,1 till 0,83) i jämförelse med FGA. Klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon och ziprasidon skilde sig inte från FGA. Risperidon visade lägre risk för arytmikutveckling (OR 1,96; 95 % KI, 0,31 till 0,83) och ziprasidon högre risk för hypertension (OR 1,91;  $p=0,01$ ) än FGA [27].

För att minska den höga hjärt-kärlsjukligheten vid schizofreni bör program implementeras för att förändra riskbeteenden då många av riskfaktorerna är modifierbara, samt öka tillgången till effektiv läkemedelsbehandling.



## **Schizofreni och cerebrovaskulära biverkningar, stroke och TIA (transitorisk ischemisk attack)**

År 2003 skickade amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (FDA) ut varningssignaler efter att rapporter inkommit om stroke och TIA-attacker hos äldre patienter med demensrelaterade psykoser som behandlats med risperidon. Därefter kom även varningar från Kanada att både risperidon och olanzapin kunde öka risken för stroke och TIA i denna patientgrupp. Varningarna baserades på studier gjorda av tillverkarna av respektive preparat. I en aktuell systematisk översikt har sambandet mellan patienter med demens och akuta cerebrovaskulära insjuknanden undersökts [24]. Översikten har inkluderat randomiserade kontrollerade studier, metaanalyser av randomiserade kontrollerade studier, observationsstudier och databasanalyser. Den systematiska översikten fann varierande resultat och kunde inte dra några säkra slutsatser om den relativa risken att få cerebrovaskulära biverkningar vid behandling med SGA eller om det fanns någon skillnad i risk mellan olika typer av SGA. I samma studie jämförde man också den relativa risken mellan haloperidol och olika typer av SGA. Man fann att risken var högre för risperidon jämfört med haloperidol. Risken var dock inte högre för klozapin, olanzapin eller quetiapin i jämförelse med haloperidol. I en av de inkluderade studierna tittade man på patienter som drabbats av stroke eller TIA och vad de behandlats med före insjuknandet. Där fann man en ökad risk om patienten behandlats med olanzapin (justerad OR 3,71; 95 % KI, 1,55 till 8,84), klozapin eller quetiapin (justerad OR 4,63; 95 % KI, 1,35 till 32,63) men inte om de behandlats med risperidon eller FGA [26].

Det är från dessa resultat inte möjligt att bedöma om det är ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar om äldre personer med schizofreni behandlas med SGA eller haloperidol.

## **Schizofreni och diabetes mellitus**

Tjugotvå observationsstudier har utvärderat sambandet mellan SGA och debut av diabetes mellitus [24]. Alla studier utom sex var retrospektiva databasstudier och inkluderade inte bara personer med schizofreni utan även personer med andra psykoser. Diabetes mellitus identifierades utifrån förskrivning av antidiabetika i samtliga studier. Fyra av studierna

bedömdes ha låg kvalitet då det var oklart hur länge patienten behandlats med antipsykotika innan diabetesdebuten. Tolv studier bedömdes ha god kvalitet men där hade man rapporterat data för mer än ett SGA i artikeln, vilket ansågs minska kvaliteten på data. Fem studier hade inkluderat patienter som inte behandlades med antipsykotika, tre studier hade använt samma databas och två studier hade överlappande data. Det fanns således en del att invända mot metodiken i observationsstudierna, men sammanfattningsvis tyckte man sig ändå kunna bedöma att det fanns en statistiskt signifikant ökad risk att utveckla diabetes mellitus vid behandling med klozapin (OR 1,18) och olanzapin (OR 1,03 till 5,8), men inte vid behandling med risperidon (OR 0,97 till 2,2) eller quetiapin (OR 0,99).

I en systematisk översikt innehållande 14 studier fann man ökad risk för utveckling av diabetes mellitus vid behandling med olanzapin (RR 1,28) [6]. Baserat på sex studier, inkluderande 63 000 patienter som behandlats med olanzapin i cirka 12 månader, fann man en ökad risk på 16 procent för insjuknande i diabetes mellitus (OR 1,16; 95 % KI, 1,0 till 1,31) jämfört med risperidon. Jämförbar evidens för risken att utveckla diabetes mellitus vid behandling med klozapin var svagare. Bara två direkt jämförande studier fanns och ingen av dessa kunde påvisa signifikanta skillnader mellan klozapin och olanzapin. En av studierna kunde inte heller visa någon signifikant skillnad mellan klozapin och risperidon.

Könsskillnader är inte undersökta med avseende på behandling med SGA och diabetesutveckling.

### **Schizofreni och cancer**

Under senare år har också en ökad frekvens av cancer uppmärksammats. Tran och medarbetare presenterade en 11-årsuppföljning av 3 470 personer med schizofreni från Frankrike [28]. Under observationsperioden avled 476 personer (14 %), vilket är en fyrfaldig ökning jämfört med befolkningen i övrigt. Etthundrafyrtiotre personer (4,2 %) avled i suicid, 74 (2,2 %) i cancer och 70 i kardiovaskulära sjukdomar. Standardized mortality rate (SMR) för cancer var signifikant förhöjd. Lungcancer var vanligast hos män (SMR 2,2) och bröstcancer hos kvinnor (SMR 2,8).

Dalton och medarbetare studerade frekvensen av lungcancer i Danmark [29]. Personer med schizofreni hade en högre incidens av lungcancer än totalbefolkningen. Incidence rate ratio (IRR) var 1,67 för män och 1,54 för kvinnor. Det fanns också en tendens att femårsöverlevnaden var lägre hos personer med schizofreni.

Bushe och medarbetare genomförde en systematisk genomgång av frekvensen av bröstcancer hos kvinnor med schizofreni [30]. Uppgifter om 6 000 patienter från 13 studier kunde dokumenteras. Resultaten var mycket varierande, men i sex av studierna rapporterades ökade frekvenser jämfört med normalbefolkningen. Författarna konkluderade att bröstcancer kan vara ökad hos kvinnor med schizofreni. Mekanismen är oklar, men minskad fruktsamhet och hyperprolategeni kan vara möjliga förklaringar. Det är viktigt att genomföra screening för bröstcancer hos kvinnor med schizofreni.

### **Tardiv dyskinesi**

I två stora icke-randomiserade förloppsstudier av personer med schizofreni; de internationella (n=5 833) och de europeiska (n=4 939) SOHO-studierna, rapporterades en högre frekvens av nyinsjuknande med tardiv dyskinesi hos dem som hade behandlats med risperidon jämfört med olanzapin [31,32]. Uppföljningarna skedde efter 6 respektive 36 månader. I den internationella studien var frekvensen för olanzapin 1 procent, för quetiapin 2 procent och för risperidon 3 procent. Olanzapin hade en signifikant lägre frekvens än risperidon ( $p=0,001$ ). I den europeiska studien var frekvensen för olanzapin 1,7 procent, risperidon 2,7 procent, quetiapin 1,3 procent och klozapin 3,3 procent. Olanzapin hade också i denna studie signifikant lägre frekvens än risperidon. Antalet personer med klozapin var betydligt lägre än för andra preparat varför skillnaderna till övriga preparat inte var signifikanta [24].

Dean och medarbetare undersökte mortaliteten hos schizofrena patienter med tardiv dyskinesi [33]. Totalt var inte mortaliteten ökad, men patienter som behandlades med FGA hade en fördubblad dödlighet jämfört med dem som behandlades med SGA.

## **Malignt neuroleptikasyndrom**

Inga studier har identifierats [24].

## **Kan insjuknande och återfall i schizofrenisjukdom förhindras?**

### **Prodromalsymtom**

Tidig intervention är ett arbetssätt där man tidigt vill identifiera och behandla personer med schizofreni och schizofreniliknade tillstånd. Orsaken till att man tidigt vill diagnostisera och behandla nyinsjuknade i schizofreni är att det idag är känt att prognosen på lång sikt då kan förbättras och en högre funktionsförmåga bevaras. Ju längre duration of psychosis (DUP) desto sämre prognos på lång sikt [34,35]. Att tidigt identifiera psykotiska sjukdomstillstånd kräver uppbyggnad av nya serviceenheter och mer uppsökande arbetssätt inom den psykiatriska verksamheten. Då schizofreni ofta debuterar i tidig ålder finns det även ett stort behov av utbildning i skolor (ungdomarnas arbetsplats) och i skolhälsovård för att lära både kamrater och anställda att känna igen tidiga tecken som är vanliga vid psykossjukdom samt få veta vart man kan vända sig för att få hjälp. Den serviceenhet som ska handha den diagnostiska processen samt medicinering och omvårdnad ska kunna erbjuda fas-specifik farmakologisk (och icke-farmakologisk) behandling för att största möjliga andel av de som insjuknar ska hamna i remission så snart som möjligt.

Det finns idag ingen evidens för att tidig intervention och tidigt insatt behandling av prodromalsymtom kan förhindra insjuknandet i schizofreni.

### **Farmakologisk återfallsprevention**

Antipsykotika används både för behandling av ett aktivt psykostillstånd och för att undvika återfall i psykos. Då många patienter inte når full återhämtning efter den akuta psykosen kan det vara svårt att separera det akuta psykostillståndet från postpsykotiska tillstånd. Vi har inte gjort denna uppdelning i vår analys förutom att betydelsen av akuta tillstånd och postpsykotiska tillstånd har studerats med hjälp av sensi-

tivitetsanalyser och metaregressioner. Dessa har redovisats på basen av analyser presenterade i de valda systematiska översikterna.

En viktig fråga är om SGA är bättre än FGA för att förhindra återfall eller om SGA medför färre biverkningar. En sådan analys har inte redovisats i vårt datamaterial men finns genomförd i NICE guidelines [6]. Där inkluderades totalt 17 randomiserade kontrollerade studier (n=3 535) som jämförde SGA och FGA (9 studier) eller SGA och placebo (8 studier). Författarna konkluderade att alla SGA reducerade återfallen jämfört med placebo (RR 0,41; 95 % KI, 0,30 till 0,57, n=1 498). En del SGA visade en moderat förbättring jämfört med haloperidol (endast signifikant för risperidon), men det fanns inte tillräcklig evidens för att rekommendera något specifikt preparat.

I en metaanalys studerade Uchida och medarbetare dosen av antipsykotika vid underhållsbehandling [36]. Doserna var uppdelade i standarddos (DDD), låg dos (0,5 till 1,0 DDD) och mycket låg dos (<50 % DDD). Totalt inkluderades 13 studier med 1 395 patienter. Lågdosgruppen skilde sig inte från standarddosgruppen vad gällde totala behandlingsmisslyckanden eller sjukhusinläggningar, men standardgruppen hade en tendens till mindre risk (p=0,05) för återfall. Gruppen med den lägsta dosen hade sämre resultat på alla förloppsvariabler. Resultaten kan tala emot att dosen vid återfallsprevention ska vara densamma som vid akutbehandling. Inga skillnader mellan FGA och SGA kunde rapporteras, men antalet studier var för få för att det skulle vara möjligt att dra säkra slutsatser.

## **Kan behandlingseffektiviteten förbättras med hjälp av SGA?**

Under arbetet med denna rapport har flera andra översikter jämfört SGA och FGA. Vi kommer att diskutera våra slutsatser med resultaten av NICE guidelines om schizofreni som publicerades år 2010 [6] och Atypical Antipsychotic Drugs som publicerades av Oregon University år 2010 [24]. Vi redovisar också en kohortstudie om läkemedel och förlopp av Tiihonen och medarbetare från år 2006 [37].

## NICE guidelines för schizofreni

NICE guidelines för schizofreni publicerades år 2010 i en uppdaterad version [6]. Den ursprungliga versionen publicerades år 2003. En systematisk litteraturgenomgång genomfördes under perioden 1 januari 2002 till 30 juni 2008. Metaanalytisk metodik användes om möjligt.

Studierna delades upp i antipsykotisk behandling initialt, under akut episod, som farmakologisk återfallsprevention och vid behandlingsresistens. Dessutom redovisades studier om depåmedicinering samt effectiveness-studier (CATIE och CUTLASS) [38–41].

De studier som inkluderades i SBU-genomgången för att jämföra SGA med FGA kan i NICE guidelines finnas i endera av de olika kategorierna; initial behandling, akut episod, farmakologisk återfallsprevention och behandlingsresistens. I Leucht och medarbetares analys, som SBU-resultaten är baserade på, analyseras initialt alla studier samtidigt. Inflytande av olika karakteristiska studeras sedan med statistiska metoder som metaregressioner och sensitivitetsanalys [42]. Klozapin förs i NICE guidelines till kategorin behandlingsresistenta studier då det är så preparatet för närvarande används i västerlandet (medan det i Kina är det första alternativet vid behandling av schizofreni). Alla klozapinstudier integreras i Leucht och medarbetares översikt.

**Tabell 3.13.3** Antalet RCT (antalet patienter) för de olika frågeställningarna och konklusioner i NICE guidelines [6].

Fråga	Preparat	Jmf haloperidol/ andra FGA	Jmf SGA	Konklusion
Initial behandling	Alla	9 (1 801)		Inga skillnader
	SGA/SGA	8		
	SGA/FGA	4		
Akut episod	Alla	72 (16 556)		Inga skillnader
	Olanzapin	9 (3 071)/4 (249)	13 (3 322)	
	Risperidon	14 (2 437)/2 (205)	9 (2 288)	
	Amisulprid	5 (921)/1 (132)		
	Aripiprazol	2 (1 708)	1 (256)	
	Quetiapin	4 (818)/1 (201)		
	Sertindol	1 (607)		
Zotepin	5 (386)/2 (146)			

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.13.3** fortsättning

Fråga	Preparat	Jmf haloperidol/ andra FGA	Jmf SGA	Konklusion
Farmakologisk återfallsprevention	Alla	17 (3 535)		Endast effekt aktivt preparat mot placebo
	SGA/placebo	8		
	SGA/FGA	9		
	SGA/SGA	2		
Behandlings-resistens	Alla	26 (3 932)		Klozapin bättre än FGA (18 studier)
	Negativa symtom	10 (1 200)		
	Klozapin	6 (252)		
	augmentation			
	Klozapin/FGA	7		
	Klozapin/SGA	10		
	SGA/FGA	10		
SGA/SGA	8			
Antipsykotika i depå	Alla	2		Inga säkra skillnader

FGA = Första generationens antipsykotika; SGA = Andra generationens antipsykotika

I SBU:s genomgång av SGA mot FGA finns fyra SGA med bättre effekt än FGA (se Kapitel 3.2, Tabell 3.2.2.1) vad gäller PANSS total nämligen amisulprid, klozapin, olanzapin och risperidon. I NICE-rapporten finns stöd för att klozapin har bättre effekt än FGA. Vad gäller metaanalyserna överensstämmer resultaten påfallande väl för amisulprid, olanzapin och risperidon mellan SBU:s genomgång och NICE-analyserna även om antalet studier är mycket större i SBU:s genomgång och att olika statistiska mått använts (se Tabell 3.13.4).

**Tabell 3.13.4** SGA jämfört med FGA. SBU:s rapport och NICE guidelines.

	Antal studier	Antal deltagare	Hedge's g (95% KI) (mean difference)
<b>Amisulprid</b>			
Totala symtom	13	1 017	-0,31 (-0,44; -0,19)
Positiva symtoms	4	703	-0,22 (-0,37; -0,06)
Negativa symtom	10	929	-0,27 (-0,40; -0,14)

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 3.13.4** fortsättning

	<b>Antal studier</b>	<b>Antal deltagare</b>	<b>Hedge's g (95% KI) (mean difference)</b>
Depression	9	900	-0,37 (-0,51; -0,24)
NICE guidelines totala akutpoäng	4	638	-3,42 (-6,26; -0,60) (mean difference) Hedge's g -0,19
<b>Klozapin</b>			
Totala symtom	23	1 997	-0,52 (-0,75; -0,29)
Positiva symtom	10	1 080	-0,36 (-0,56; -0,16)
Negativa symtom	17	1 603	-0,27 (-0,42; -0,13)
Depression	6	426	-0,51 (-0,87; -0,14)
NICE guidelines terapiresistens	6		-0,43 (-0,78; -0,08)
<b>Olanzapin</b>			
Totala symtom	28	4 966	-0,28 (-0,38; -0,18)
Positiva symtom	24	4 189	-0,15 (-0,21; -0,09)
Negativa symtom	24	4 187	-0,32 (-0,47; -0,16)
Depression	12	2 893	-0,27 (-0,35; -0,19)
NICE guidelines totala akutpoäng	5	2 346	-7,02 (-9,04; -5,00) (mean difference) Hedge's -0,28
<b>Risperidon</b>			
Totala symtom	34	4 173	-0,13 (-0,22 till 0,05)
Positiva symtom	28	3 286	-0,13 (-0,20 till -0,05)
Negativa symtom	30	3 455	-0,13 (-0,21 till -0,06)
Depression	11	1 611	-0,10 (-0,23 till 0,03)
NICE guidelines totala akutpoäng	6	1 888	-2,10 (-4,33 till -0,13) (mean difference) Hedge's g -0,11

I SBU:s genomgång används Hedge's g och i NICE guidelines mean differences för PANSS med undantag av klozapin. Det är möjligt att översätta alla värdena till samma statistiska mått och vi anger Hedge's g-värdena också för NICE guidelines. Dessa värden är påfallande överensstämmande för olanzapin (-0,28 respektive -0,28) och risperidon



(-0,13 respektive -0,11) men också relativt bra överensstämmande för amisulprid (-0,31 respektive -0,19) och klozapin (-0,52 respektive -0,43).

Totalt är antalet studier av amisulprid 13 för SBU:s genomgång och 9 för NICE guidelines, av olanzapin 28 mot 24 och av risperidon 34 mot 23. För SBU:s genomgång är det samtliga studier som redovisas i Tabell 3.13.4. För NICE guidelines tillkommer studier redovisade under initial behandling och under farmakologisk återfallsprevention.

Nästa steg i analysen var att studera förteckningen av artiklar i Leucht och medarbetare år 2009 som inkluderade amisulprid [42]. Fjorton artiklar redovisades. Tretton av dessa 14 artiklar var inkluderade i metaanalysen (se webbtabellden mmci i Lewis och medarbetare [41]). Då nästan alla studier ingick i metaanalysen utgick vi från studierna som presenterades i metaanalyserna. I referenstabellerna anges också vilka studier som inte är inkluderade i metaanalyserna. Därefter identifierade vi alla studier som var presenterade i NICE guidelines där jämförelser mellan SGA och FGA genomfördes för amisulprid, klozapin, olanzapin och risperidon (se Tabell 11, Tabell 13, Tabell 14, Tabell 15, Tabell 20, Tabell 23, Tabell 25 och Tabell 27 i NICE guidelines [6]). Denna lista jämfördes sedan med motsvarande lista för SBU:s genomgång [42].

På så sätt fick vi följande kategorier: studier som fanns i metaanalyser både hos Leucht och medarbetare samt i NICE guidelines, studier som fanns i Leucht och medarbetares metaanalyser men bara förtecknade i NICE guidelines, studier som fanns i Leucht och medarbetares metaanalys men inte i NICE guidelines och studier som fanns i NICE guidelines metaanalys respektive förtecknade i NICE guidelines men inte hos Leucht och medarbetare.

**Tabell 3.13.5** Överensstämmelse mellan studier presenterade i Leucht och medarbetare 2009 [42] och NICE guidelines 2010 [6].

Preparat	Meta-analyser Leucht /NICE	Meta-analyser Leucht /förtecknade NICE	Meta-analys Leucht	Meta-analys NICE	Förtecknade NICE	Totalt
Amisulprid	3	3	7	1	2	16
Klozapin	5	1	18	1	0	25
Olanzapin	2	7	19	5	10 (1 förtecknad Leucht)	44
Risperidon	10	9	14	3	6	42

I Tabell 3.13.5 ses en dålig överensstämmelse mellan de två översikterna; bara 6 av 16 för amisulprid, 9 av 44 för olanzapin och 19 av 42 för risperidon är inkluderade både hos Leucht och i NICE guidelines. Leucht har inkluderat betydligt fler studier än NICE guidelines. De övergripande resultaten i metaanalyserna är trots detta påfallande likartade. Detta talar för att en reliabel och valid teknik har använts hos Leucht och medarbetare och följaktligen också i SBU:s rapport.

NICE guidelines försiktiga tolkning av sina resultat måste ses mot bakgrunden av de få identifierade studierna liksom den initiala uppdelningen i olika grupper. På detta sätt förlorar man mycket statistisk kraft jämfört med Leucht och medarbetares uppläggningsmetoder med meta-regressioner och sensitivitetsanalyser.

### **Oregon University**

Oregon University publicerade sin uppdatering av Atypical Antipsychotic Drugs i juli år 2010 [24]. De konkluderade på följande sätt (översatt av projektgruppen):

Klozapin och olanzapin ger färre avbrott i behandling med läkemedel upp till två år även om skillnaderna mellan olika SGA vad gäller korttidseffekten inte är stor. Klozapinbehandling har lägre suicidfrekvens och suicidalt beteende hos patienter med hög suicidrisk men leder oftare till avbrott pga biverkningar än övriga preparat. I några studier har risperidon och långtidsverkande paliperidon (inte inkluderat i Leucht och medarbetare samt i SBU-rapporten) rapporterats ha högre frekvens av extrapyramidala symtom, men majoriteten av studierna finner ingen skillnad mellan de olika preparaten. Risperidon ger oftare upphov till symtom på sexuell dysfunktion eller medför mer uttalade symtom än quetiapin. Preparatet har liknande biverkningar som långtidsverkande paliperidon eller ziprasidon.

Mycket begränsade kunskaper finns vad gäller behandling med SGA på subgruppsnivå. Quetiapin är inte bättre än övriga SGA vad gäller behandling av tonåringar mätt med antalet som svarade på preparatet, medan effekten mätt med PANSS-skalan visar på bättre effekt av preparatet. Inga skillnader i effekter kan relateras till ras. Kvinnor har större förbättring än män av klozapin på en global skala och av olanzapin på en livskvalitetsskala.

Olanzapin medför en kraftigare viktökning jämfört med andra atypiska antipsykotika (2,7–5,9 kilo) och en ökad risk för nyinsjuknande i diabetes (OR 1,16, 95 % KI, 1,0 till 1,31) jämfört med risperidon. Risperidon resulterar i en ökad risk för nydebuterande tardiv dyskinesi (3 % jämfört med 1–2 % för övriga SGA). Klozapin har ett ökat samband med epileptiska anfall och agranulocytos. För övrigt dokumenteras inga betydande skillnader mellan allvarliga biverkningar.

### **Tiihonen och medarbetare**

Tiihonen och medarbetare studerade effekten av antipsykotiska läkemedel i Finland hos patienter som förstagångsvårdats för schizofreni och schizoaffektiva tillstånd [37]. Totalt inkluderades 2 230 personer som förstagångsvårdades mellan 1995 och 2001. Som förloppsmått användes avbrytande av behandling, inläggning på sjukhus och mortalitet i samband med monoterapi av de 10 vanligaste läkemedlen.

De fann att initial användning av klozapin (adjusted relative risk 0,17; 95 % KI, 0,10 till 0,29), perfenazin depå (0,24; 95 % KI, 0,13 till 0,47), och olanzapin (0,35; 95 % KI, 0,18 till 0,71) hade minsta antalet totala behandlingsavbrott jämfört med peroralt haloperidol. Under en genomsnittlig tid på 3,6 år hade 4 640 återinläggningar skett. Aktuellt användande av perfenazin depå (0,32; 95 % KI, 0,22 till 0,49), olanzapin (0,54; 95 % KI, 0,41 till 0,71), och klozapin (0,64; 95 % KI, 0,48 till 0,85) hade lägst risk för återinläggning. Dödligheten ökade kraftigt hos de som inte tog antipsykotika (12,3; 95 % KI, 6,0 till 24,1) och självmordsrisken var hög (37,4; 95 % KI, 5,1 till 276).

## Ska förskrivningen av klozapin öka?

I SBU:s genomgång av SGA mot FGA fanns fyra SGA med bättre effekt än FGA vad gäller PANSS total nämligen; amisulprid, klozapin, olanzapin och risperidon. I NICE-rapporten finns stöd för att klozapin har bättre effekt än FGA. Vad gäller metaanalyserna överensstämmer resultaten påfallande väl för amisulprid, olanzapin och risperidon mellan SBU:s genomgång och NICE-analyserna även om antalet studier är mycket större i SBU:s genomgång.

Klozapin var det första atypiska antipsykotiska läkemedlet, och det står sig fortfarande väl vad gäller effekt. I Sverige och övriga västvärlden är klozapin, trots sin effektivitet, ett tredjehandsläkemedel, beroende på dess biverkningsprofil.

Den första allvarliga biverkan som upptäcktes vid klozapinbehandling var agranulocytos. Risken att drabbas är cirka 1 procent. För att tidigt upptäcka denna biverkan görs regelbundna kontroller av vita blodkroppar en gång per vecka de första 18 veckorna efter insättning av preparatet. Därefter sker blodmonitorering varje månad så länge behandlingen fortgår. Andra allvarliga biverkningar är viktuppgång, diabetesutveckling samt EEG-förändringar som i vissa fall kan leda till krampstillstånd. De biverkningar som inte är lika allvarliga rent medicinskt, men som kan vara besvärande för den behandlade patienten, är förstoppning och ökad salivation. En ovanlig biverkan är ”benvikningar”, dvs att benen plötsligt inte bär.

Trots det redovisade biverkningspanoramat där åtminstone en av biverkningarna är potentiellt dödlig (agranulocytos) kan det finnas anledning att öka användandet av klozapin i Sverige. De som inte svarar tillfredsställande på FGA eller annat SGA bör erbjudas att få prova klozapinbehandling. Detsamma gäller personer som behandlas med FGA eller annan typ av SGA och har intolerabla biverkningar.

Konsekvenserna av detta skulle innebära något ökade kostnader pga blodprovsanalyser men den ökade kostnaden skulle med största sannolikhet uppvägas genom minskad användning av läkemedel mot biverkningar, jämfört med patienter som behandlas med FGA. Som tidigare diskuterats är klozapin det enda antipsykotiska läkemedel som positivt skiljer sig från övriga antipsykotiska läkemedel vad gäller antisuicidal effekt. Den ökade risken för viktuppgång och utveckling av metabolt syndrom (förändrad ämnesomsättning) och diabetes kan åtgärdas genom viktreducerande åtgärder.

Vinsten av ökad klozapinanvändning skulle vara bättre symtomkontroll hos de patienter som har kvarstående restsymtom med andra antipsykotiska läkemedel. Andra vinster för patienten skulle vara minskad risk för extrapyramidala biverkningar och minskad risk för död genom självmord.

Det finns kohortstudier som visar bättre effekt på missbruk av patienter som behandlats med klozapin jämfört med andra antipsykotika. Randomiserade kontrollerade studier saknas inom detta område och det är inte möjligt att dra slutsatser om användandet av klozapin för personer med både schizofreni och beroendetillstånd.

## **Hur ska behandlingen förbättras hos personer med schizofreni och samtidigt beroende?**

I kapitlet om behandling av schizofreni och samtidigt missbruk påpekades att flera icke-randomiserade studier hade rapporterat om positiva effekter av klozapin. En tidig sådan studie publicerades av Drake och medarbetare [43]. Drake har under många år utvecklat behandlingen av personer som både har schizofreni och en beroendediagnos.

Hans modell bygger på samtidig behandling av båda tillstånden under lång tid. Han rapporterade om förloppet efter tre år för patienter i hans behandlingsprogram [43]. Totalt ingick 151 patienter varav 36 erhöll klozapin på sedvanliga kliniska indikationer. Patienter med alkoholberoende hade 12,5 dagar med alkoholkonsumtion när de stod på klozapin jämfört med 54,1 dagar då de inte stod på klozapin. De som fick klozapin förbättrades vad gällde deras alkoholberoende också i större utsträckning. Vid slutet av studien var 79,0 procent av patienterna som behandlats med klozapin missbruksfria medan bara 33,7 procent av de som inte behandlats med klozapin. Resultaten för patienter med beroende av droger var också positiv, men denna grupp var mindre och slutsatserna därför mer osäkra.

Drake och medarbetare rapporterade om förloppet efter 10 år (n=130) [44]. Patienterna förbättrades successivt under 10-årsperioden vad gällde symtom, användande av alkohol och droger, institutionalisering, funktionstillstånd och livskvalitet. Efter 10 år kunde 62,7 procent kontrollera de schizofrena symtomen, 62,5 procent hade aktivt uppnått missbruksfrihet, 58,6 procent bodde själva, 41,4 procent var anställda i den öppna arbetsmarknaden, 48,9 procent hade regelbundna sociala kontakter med icke missbrukare och 58,3 procent rapporterade tillfredsställande livskvalitet. De sex förloppskriterierna var endast lågt korrelerade, vilket talar för att förbättring är ett multidimensionellt koncept. Dessa siffror talar för ett hoppfullt långtidsperspektiv för denna grupp av patienter.

Xie och medarbetare rapporterade från samma studie om patienter med alkoholdiagnoser (n=116) [45]. De flesta (86 %) hade minst en sexmånadersperiod utan missbruk eller beroendesymtom. En tredjedel återföll inte under uppföljningstiden och övriga återföll i genomsnitt tre år efter det missbruksfria halvåret. Det missbruksfria halvåret föregicks av deltagande i missbruksbehandling, minskning av alkohol och droger, minskning av psykiatriska symtom, arbete på den öppna arbetsmarknaden och ökning av livskvalitet. Prognosen var sämre för dem med alkoholberoende jämfört med dem med alkoholmissbruk, medan typ av drog inte påverkade förloppet.

Brunette och medarbetare rapporterade från samma studie om förloppet hos de som behandlats med klozapin och de som inte behandlats med klozapin [46]. Av metodologiska skäl valde man att studera förloppet efter den första missbruksfria halvårsperioden för att hålla kontroll över motivation och andra förväxlingsfaktorer (confounders). Patienter som behandlades med klozapin under sitt första missbruksfria halvår hade betydligt mindre risk att återfalla under det följande året än missbruksfria patienter som behandlades med andra antipsykotika (8 % mot 40 %,  $p=0,003$ ). Författarna konkluderade att klozapin kunde övervägas för behandling av personer med schizofreni och samtidig beroendediagnos för att undvika återfall i missbruk.

## **Mäter vi sjukdomsförloppet på rätt sätt?**

Hur kan vi på bästa sätt säkerställa att vi kan följa sjukdomsförloppet för den enskilda individen och gå in med lämpliga interventioner vid behov? Vad mäter vi idag? Är det rätt information vi samlar in eller borde vi fokusera på mer eller något annat?

Information om en behandlingseffektivitet och att den behandlade individen förbättras över tid kräver att strukturerade bedömningsinstrument används. Fyra vanligt använda bedömningsinstrument då man vill följa förloppet vid schizofreni är Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), remissionskattningsskalan, Clinical Global Impression (CGI) och Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Både PANSS-skalan och remissionskattningsskalan kräver utbildning innan de börjar användas.

## **Vad kan vara viktigt att följa på lång sikt mer än symtom?**

Biverkningar av läkemedelsbehandlingar behöver följas regelbundet på ett strukturerat sätt då besvärande och/eller oupptäckta biverkningar både kan leda till bristfällig behandlingsföljsamhet och kroppsliga komplikationer som tardiv dyskinesi, metabolt syndrom eller diabetes. Andra faktorer som är viktiga att följa är kroppslig hälsa som blodfetter, blodsocker och leverprover. Detta görs med regelbundna intervall (t ex en gång per år) för att man ska ha möjlighet att upptäcka avvikelser tidigt och kunna remittera patienten vidare till husläkare vid behov. Utöver blodprovstagning ger EKG-kontroller viktig information. Dels då vi vet

att översjukligheten i hjärt-kärlsjukdom är hög vid schizofreni, dels då vi vet att vissa av de läkemedel som förskrivs till personer med schizofreni kan påverka hjärtat på olika sätt.

Kognitiva svårigheter är vanliga hos personer med schizofreni och finns oftast före insjuknandet och innan medicineringen. Det är viktigt att följa utvecklingen av kognitiva svårigheter. Detta görs oftast inte regelbundet i kliniken. Då man idag har både kognitiva träningsprogram och kognitiva hjälpmedel kunde det vara en vinst att även följa utvecklingen av kognitiva symtom regelbundet. Vid försämring, som t ex kan inträffa efter ett psykotiskt skov, kan man sätta in kognitiv behandling i form av träningsprogram eller erbjuda hjälpmedel. Det är värt att nämna att de kognitiva träningsprogrammen som finns att tillgå är nyutvecklade, och kunskapen om vad de kan ge patienten på sikt inte kan anses evidensbaserad. Detta är ett arbetsfält under utveckling.

Även om både den psykotiska symtombördan och biverkningsbördan är låg är det viktigt att även följa depressiva symtom, självmordsnära beteende och livskvalitet. En låg symtombelastning ger ingen garanti för en acceptabel livskvalitet. En av personen upplevd låg livskvalitet, kanske beroende på sociala faktorer som ensamhet och utanförskap, kan vara grogrunden för depressivitet och självmord.

Konsekvensen av att följa fler faktorer i kliniken än vad som görs idag, är att det kommer att behövas fler anställda inom psykiatrin och att detta kommer att kosta mer pengar. Utfallet skulle kunna bli en ökad hälsa och en ökad livskvalitet för de som drabbas av schizofreni.

## **Könsskillnader**

I en översikt av Aichhorn och medarbetare har sex SGA (aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon och ziprasidon) studerats med avseende på könsskillnader vid effektivitet och biverkningar [47]. Könsskillnader har visats vad gäller aktiviteten av cytokrom P450. Denna könsskillnad har bara noterats kliniskt vad gäller olanzapin och klozapin där kvinnor får högre koncentrationer än män vid samma dosering.



Könsskillnader vad beträffar läkemedelsbiverkningar har inte studerats systematiskt, men vissa biverkningar som viktuppgång, hyperprolaktinemi (överproduktion av hormonet prolaktin, ett mjölkproducerande hormon) och effekter på hjärtat har rapporterats vara vanligare bland kvinnor. De flesta studier har visat att klozapin och olanzapin ger mer viktuppgång än andra antipsykotika och att mer allvarliga biverkningar som metabolt syndrom, inkluderande bukfetma, hyperglykemi (förhöjda blodsockervärden) och dyslipidemi (förändrad blodfettssammansättning) är mer frekvent hos kvinnor än hos män vid behandling med SGA.

De flesta studier har visat att hjärtbiverkningar är lika vanliga hos kvinnor som hos män. Män har dock större risk att dö i plötslig hjärtdöd och kvinnor har större risk för att utveckla förlängd QT-tid (risk för hjärtrytmrubbning).

Det finns viss evidens för att sexuell dysfunktion hos kvinnor kan relateras till höga prolaktinnivåer. Det finns ingen evidens för könsskillnader i utveckling av extrapyramidala biverkningar, akut dystoni (muskelkramp) eller andra rörelsestörningar vid behandling med SGA. Kunskapen om risker kontra vinster vid behandling av gravida och ammande kvinnor är begränsad.

### **Antipsykotiska läkemedel under graviditet**

Cirka 2 procent av alla kvinnor i åldern 16–44 år lider av en psykosjukdom [48]. Ungefär hälften kommer att bli gravida och föda barn. Varje gång ett läkemedel ges till en gravid kvinna måste eventuella effekter för fostret beaktas. Hastigheten med vilken läkemedlet passerar placentan varierar med avseende på faktorer som läkemedlets molekylstorlek, fettlöslighet, joniseringsgrad och proteinbindning. En liten molekylstorlek, hög fettlöslighet, låg joniseringsgrad och låg proteinbindning ger en hög passagehastighet över placentan. Som skydd för fostret finns en placenta-barriär bestående av de membraner som skiljer fostrets och moderns blod från varandra. Psykofarmaka, såsom antipsykotiska läkemedel, passerar lätt över såväl blod- och hjärnbarriären som placenta-barriären [49].

En graviditet är en påfrestning för kvinnan, både psykiskt och fysiskt. Personer med schizofreni är stresskänsliga, och om antipsykotiska läke-

medel regelmässigt sätts ut i samband med planerad graviditet ökar risken med största sannolikhet för återfall i psykos. Utöver vad det innebär i lidande för kvinnan, kan t ex bristande verklighetsförankring leda till svårighet att sköta matintag på rätt sätt, att missa viktiga kontroller på mödrahälsovården och riskera sin egen kroppsliga hälsa under graviditeten. Att utsättning av antipsykotika och återfall i psykos ökar risken för självmord är väl känt [50].

Gravida kvinnor med psykos behandlas ofta med antipsykotiska läkemedel [51]. Exponering för antipsykotiska läkemedel under graviditet är förenat med potentiella risker avseende förlossning, fosterskador, neurologiska effekter och neonatala toxicitetsrisker [50–52]. Dessa risker måste vägas mot riskerna med medicinskt obehandlad psykos (risk för död, självmord och återfall i psykos) för kvinnan och hennes förmåga att vara förälder. Forskningen är mycket begränsad avseende användningen av SGA under graviditet, vilket är bekymmersamt för patientgruppen och vården [53–57]. De publikationer som finns är huvudsakligen fallrapporter rörande olanzapin, klozapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol och ziprasidon.

I en kohortstudie av McKenna och medarbetare följdes kvinnor som var inskrivna vid ett program för riskpatienter, i detta fall gravida kvinnor med schizofreni som behandlades med SGA [51]. En jämförelse gjordes med obehandlade kvinnor. 151 graviditeter följdes där modern behandlades med olanzapin (n=60), risperidon (n=47), quetiapin (n=36) och klozapin (n=6). Av dessa 151 graviditeter föddes 110 levande barn. Resterande graviditeter resulterade i 22 spontana aborter, 15 medicinska aborter och 4 dödfödda barn. Av de barn som fötts levande var ett barn missbildat. Det var inga signifikanta skillnader mellan den grupp som behandlades med SGA och kontrollgruppen (obehandlade) med undantag av lägre födelsevikt i den grupp av barn som utsatts för antipsykotika i fosterlivet.

## **Det metabola syndromet och monitorering (kontroll) av det metabola syndromet**

År 1997 myntade Haller och kollegor termen metabolt syndrom bestående av övervikt, hyperlipidemi (förhöjda blodfetter), diabetes mellitus (sockersjuka) och högt blodtryck. Definitionen av det metabola syndromet enligt WHO är:

1. Diabetes mellitus eller glukosintolerans vid två timmars oral glukostoleranstest eller insulinresistens konstaterad med speciell laboratoriemetod.
2. Dessutom minst två av följande faktorer:
  - Ett förhöjt arteriellt blodtryck på 140/90 eller högre.
  - Förhöjda triglycerider på 1,7 mmol/l och/eller lågt HDL-kolesterol på 0,9 mmol/l för män eller 1,0 mmol/l för kvinnor eller lägre.
  - Central obesitas, hos män med WHR (midja och stusskvot) på 0,9 och hos kvinnor på 0,85 eller högre och/eller BMI över 30. Obesitas med BMI över 30.
  - Mikroalbuminuri med en albuminutsöndring på 20 mikrogram/minut (30 mg/l) eller mer.

I en artikel av Torres presenteras evidensbaserade kriterier för att följa det metabola syndromet hos personer med schizofreni [58]. Artikeln innehåller bl a två arbetsblad. Det första arbetsbladet listar vad som behöver monitoreras vid varje besök, och rekommendationen är att månatliga besök sker vid diagnostiserat metabolt syndrom. Det andra arbetsbladet listar vad som behöver monitoreras en gång per år. Rekommendationerna som ges i artikeln baseras på riktlinjer sammanställda av APA (American Psychiatric Association) och NCEP (National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel).

## Referenser

1. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol* 2010;24:17-25.
2. Laursen TM, Nordentoft M. Heart disease treatment and mortality in schizophrenia and bipolar disorder – changes in the Danish population between 1994 and 2006. *J Psychiatr Res* 2011;45:29-35.
3. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, St Sauver J. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-94.
4. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Causes of death in schizophrenia and manic-depression. *Br J Psychiatry* 1980;136:239-42.
5. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
6. NICE. Guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Number 82. pages 1-494. National Collaborating Centre for Mental Health. The British Psychological Society, Leicester UK and The Royal College of Psychiatrists, London UK; 2010.
7. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
8. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
9. Ringback Weitoft G, Berglund, M, Lindstrom, EA, Nilsson, M, Salmi, P, Rosen, M. Mortality, suicide attempts, re-hospitalisation and compliance with clozapine and other antipsychotic drugs in Sweden – a register-based study. Submitted 2012.
10. Haukka J, Tiihonen J, Harkanen T, Lonnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:686-96.
11. Haro JM, Edgell ET, Novick D, Alonso J, Kennedy L, Jones PB, et al. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:220-31.
12. Barak Y, Mirecki I, Knobler HY, Natan Z, Aizenberg D. Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175:215-9.

13. Limosin F, Loze JY, Philippe A, Casadebaig F, Rouillon F. Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2007;94:23-8.
14. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:1058-64.
15. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.
16. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175-87.
17. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
18. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:697-701.
19. Osborn DP, Nazareth I, King MB. Risk for coronary heart disease in people with severe mental illness: cross-sectional comparative study in primary care. *Br J Psychiatry* 2006;188:271-7.
20. Jeste DV, Gadsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22: 413-30.
21. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28 Suppl 1:83-96.
22. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
23. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 267-72.
24. McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs: Final Update 3 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010 Jul.
25. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-5.
26. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070.
27. Jerrell JM, McIntyre RS. Cerebro- and cardiovascular conditions in adults with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22:361-4.
28. Tran E, Rouillon F, Loze JY, Casadebaig F, Philippe A, Vitry F, et al.

- Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. *Cancer* 2009;115:3555-62.
29. Dalton SO, Steding-Jessen M, Engholm G, Schuz J, Olsen JH. Social inequality and incidence of and survival from lung cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 2008;44:1989-95.
30. Bushe CJ, Bradley AJ, Wildgust HJ, Hodgson RE. Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies. *Schizophr Res* 2009;114:6-16.
31. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M, Shaheen MO, Sunbol MM, Boland J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:312-21.
32. Novick D, Haro JM, Perrin E, Suarez D, Texeira JM. Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:542-50.
33. Dean CE, Thuras PD. Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index. *Br J Psychiatry* 2009;194:360-4.
34. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1183-8.
35. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
36. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2011;37:788-99.
37. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224.
38. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
39. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
40. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-87.

41. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
42. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
43. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000;26:441-9.
44. Drake RE, McHugo GJ, Xie H, Fox M, Packard J, Helmstetter B. Ten-year recovery outcomes for clients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:464-73.
45. Xie H, McHugo GJ, Fox MB, Drake RE. Substance abuse relapse in a ten-year prospective follow-up of clients with mental and substance use disorders. *Psychiatr Serv* 2005;56:1282-7.
46. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006;32:637-43.
47. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006; 29:587-98.
48. Ottosson J-O. *Psykiatri. Liber*, 6:e upplagan; 2004. ISBN 91-47-05228-7.
49. *Läkemedelsboken*. 2009/2010.
50. Trixler M, Gati A, Fekete S, Tenyi T. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005;65:1193-206.
51. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444-9; quiz 546.
52. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1342.
53. Pinkerton JV, Finnerty JJ, Lombardo PA, Rorty MV, Chapple H, Boyle RJ. Parental rights at the birth of a near-viable infant: conflicting perspectives. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:283-8; discussion 288-90.
54. Dickson RA, Hogg L. Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv* 1998;49:1081-3.
55. MacKay FJ, Wilton LV, Pearce GL, et al. The safety of Risperidone: a post-marketing study on 7684 patients. *Hum Psychopharmacol* 1998;13: 413-8.

56. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1265-71.
57. Usher K, Foster K. The use of psychotropic medications with breastfeeding women: applying the available evidence. *Contemp Nurse* 2006;21:94-102.
58. Torres DM. Evidence-based monitoring for metabolic syndrome in clients with chronic schizophrenia. *J Health Qual* 2007;29:48-56.





## 4. Den systematiska litteraturöversikten – Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser

---

### Bakgrund

Utvecklingen inom psykiatrin har, liksom för de somatiska sjukdomarna, gått mot öppnare vårdformer. Vid slutet av 1960-talet fanns 35 000 sjukhussängar inom psykiatrin. De har idag minskat till cirka 4 000 samtidigt som de stora mentalsjukhusen har avvecklats. Avvecklingen medförde ett antal problem. Återinläggningarna på sjukhusen ökade, många patienter tappade kontakten med vårdsystemet och det nya systemet kunde inte möta de komplexa behov av psykiatriska och sociala åtgärder som många patienter har. För att tillgodose kontinuitet i vården behövde därför tillgänglighet och samordning av vårdåtgärderna förbättras vilket lett till att nya vårdformer utvecklats.

### Evidensgraderade resultat

- Intensive case management (ICM) bygger på modeller med samverkansteam (assertive community treatment (ACT), assertive outreach) eller på samordningsansvariga (case management (CM) med högst 20 klienter). ICM minskar signifikant antalet dagar på sjukhus per månad (MD 0,86 dagar (95 % KI, -1,37 till -0,34)) jämfört med sedvanlig kommunal vård och omsorg för personer med svår psykisk sjukdom (⊕⊕○○).
- Det finns ingen signifikant skillnad i mortalitet som följd av självmord mellan ICM och sedvanlig kommunal vård och omsorg för personer med svår psykisk sjukdom (RR 0,71; 95 % KI, 0,34 till 1,51) (⊕⊕⊕○).

- ICM medför att färre personer med svår psykisk sjukdom, framför allt schizofreni, förlorar kontakten med vården jämfört med CM med mer än 20 klienter per samordningsansvarig (RR 0,72; 95 % KI, 0,52 till 0,99) (⊕⊕○○).
- ICM är inte överlägset CM för personer med svår psykisk sjukdom, framför allt schizofreni, med avseende på mortalitet (⊕⊕○○) och sjukhusinläggningar (⊕⊕⊕○).
- Det går inte att bedöma om öppenvård psykiatri jämfört med slutenvård psykiatri förändrar symtombörda, funktionsförmåga eller vårdkostnader för personer med schizofreni eller psykoser. Det finns för få studier med tillräcklig kvalitet (⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om datoriserat beslutsstöd ökar följsamheten till riktlinjer om handläggning av personer med schizofreni eftersom det finns för få studier med adekvat kvalitet (⊕○○○).
- Det går inte att bedöma om modern kommunikation kan stödja ökad följsamhet till behandling för personer med schizofreni eftersom det finns för få studier med adekvat kvalitet (⊕○○○).

**Tabell 4.1** Sammanvägda effekter av ICM jämfört med sedvanligt omhändertagande för personer med svår psykisk sjukdom, framför allt schizofreni (Källa: Dieterich och medarbetare [1]).

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Vetenskapligt underlag
Genomsnittligt antal dagar på sjukhus per månad vid 24 månader	3 595 (24)	RR 0,86 (0,34; 1,37)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 samstämmighet
Tidigt bortfall	2 766 (21)	RR 0,71 (0,59; 0,85)	⊕⊕○○ -1 kvalitet -1 samstämmighet

Tabellen fortsätter på nästa sida

**Tabell 4.1** fortsättning

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Vetenskapligt underlag
Mortalitet, alla orsaker, >12 månader	1 456 (9)	RR 0,84 (0,48; 1,47)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Mortalitet, självmord, >12 månader	1 456 (9)	RR 0,68 (0,31; 1,51)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet

KI = Konfidensintervall; RR = Relativ risk

## Frågeställningar

- Är integrerade team med ACT, ICM eller CM bättre än vård inom befintliga strukturer för personer med schizofreni och psykos?
- Ger öppenvård psykiatri likvärdiga resultat med slutenvårds psykiatri för personer med schizofreni eller psykos?
- Ger organisationsformer som bygger på kommunikation med modern teknik (datorer, mobiltelefon etc) likvärdiga resultat med organisationsformer som inte bygger på sådan kommunikation?

## Inklusionskriterier

Vi inkluderade kontrollerade studier och systematiska översikter på engelska eller skandinaviska språk publicerade senast i februari 2011.

- Population** Ungdomar och vuxna med schizofreni eller andra psykotiska störningar. Deltagarna skulle inte ha annan samsjuklighet än eventuellt missbruk. Vi accepterade studier där populationen hade ”allvarlig psykisk sjukdom” om huvuddelen av patienterna hade schizofreni.
- Intervention** Interventionen skulle kontrolleras mot befintlig organisation eller mot alternativa organisationsformer.

**Utfall** Vi accepterade ett flertal utfallsmått: skattning av funktion och sjukdomsgrad (inklusive återfall), sjukhusinläggningar, sysselsättning, skolresultat, livskvalitet, patientnöjdhet, kontinuitet samt kostnadseffektivitet.

## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

Inledningsvis sökte vi litteratur i databaserna Medline, Embase, Cinahl, PsycInfo samt Cochrane och Campbell Collaboration, vilket resulterade i 6 861 abstrakt. Sökstrategierna framgår i Bilaga 1.

Vi identifierade och inkluderade fyra systematiska översikter från Cochrane Collaboration. Huvuddelen av de primärstudier som uppfyllde inklusionskriterierna visade sig ingå i någon av översikterna. Fyra primärstudier som inte fanns med i översikterna inkluderades också, se Figur 4.1.

Den vanligaste orsaken till att studier exkluderades var att de inte utvärderade organisationsformer utan behandlingsformer i anslutning till psykiska sjukdomar.

## **Kvalitetskriterier**

Vi bedömde studiernas kvalitet med hjälp av de kriterier som utvecklats av Cochrane Collaborations EPOC-grupp ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)). För hög kvalitet skulle studierna uppfylla ett av de så kallade Widerkriterierna, dvs att interventionen ska vara så väl beskriven att den kan upprepas av andra [2]. Systematiska översikter har granskats enligt AMSTAR [3].

## Faktaruta 4.1 Definitioner av integrerade vårdformer.

### **Case management och Assertive community treatment**

Case management (CM) innebär att en ansvarig person utses för att samordna insatserna för en patient med allvarlig psykisk sjukdom. Assertive community treatment (ACT) bygger på samverkan inom ett team som ska tillgodose individens behov av vård och stöd. Teamet arbetar med få klienter, vanligen 10–15 per medlem. Både psykiatrisk behandling och psykosociala åtgärder (inklusive krisinterventioner) finns tillgängliga och genomförs i stor utsträckning av teamet i personens vardagsmiljö. Modellen bygger på aktivt uppsökande.

### **Intensive case management**

Intensive case management (ICM) bygger på modeller med samverkans-team (ACT, Assertive outreach) eller på samordningsansvariga (CM med högst 20 klienter).

### **ICM har drag av både CM och ACT**

De olika integrerade vårdformerna har fått genomslag i Sverige och i andra länder. Som flera systematiska översikter har påpekat, bl a av Burns och medarbetare, är distinktionen mellan de olika vårdformerna i många fall oskarp [4].

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### Utvärdering av ICM inklusive ACT

Vi inkluderade två systematiska översikter [1,5] och en randomiserad kontrollerad studie [6] som inte ingick i översikterna (se Tabell 4.2).

### Beskrivning av studier

Marshall och medarbetare utvärderade ACT i den ena systematiska översikten [5]. Studierna avsåg personer med svår psykisk sjukdom, vilket omfattade schizofreni, psykos, bipolära syndrom och depressioner

med psykotiskt inslag. Studierna var publicerade före år 1998. Översikten drogs tillbaka av Cochrane Collaboration i april 2011.

Våren 2010 publicerade Cochrane Collaboration en systematisk översikt som samlade flera integrerade vårdformer under begreppet ICM [1]. Dieterich och medarbetare definierade ICM som ett package of care, som karakteriserades av följande:

- Baserat på ACT-modellen, Assertive Outreach Model eller CM-modellen.
- Högst 20 klienter per ansvarig.

Dieterich och medarbetare [1] avgränsade populationerna på samma sätt som Marshall och medarbetare [5], dvs vuxna personer med schizofreni och bipolära syndrom och depression med psykotiska inslag. ICM jämfördes med mindre intensiva former av CM (non-ICM) och med kommunal rutinvård. Översikten omfattade 38 randomiserade studier med drygt 7 000 personer.

Dieterich och medarbetare fann att ICM minskade antalet vård dagar på sjukhus jämfört med sedvanligt kommunalt omhändertagande, ökade funktionsförmågan mätt med GAF och andelen i egen bostad [1]. Psykisk sjukdom, mortalitet och andel i arbete förbättrades dock inte. Däremot visade inte studierna signifikanta skillnader mellan ICM och CM.

Analysen pekade mot att ju mer ICM följde ACT-modellen desto mer förkortades vårdtiden på sjukhus. Skillnaden var dock inte signifikant om man tog hänsyn till skillnader i vårdbehov när studierna startade.

Vi inkluderade ytterligare en studie, av Rivera och medarbetare [6]. Dieterich och medarbetare tog upp den som ”studie som väntar på granskning”. Rivera och medarbetare jämförde ICM med rutinvård i en amerikansk studie som dessutom omfattade en grupp där vården var sjukhusbaserad. Drygt 200 vuxna patienter deltog. De hade varit inlagda på sjukhus med en psykotisk eller affektiv störning samt varit inlagda på psykiatrisk klinik två eller flera gånger under de två före-

gående åren. Samtliga grupper förbättrades vid uppföljning efter 12 månader men det fanns inga signifikanta skillnader mellan dem på något av de 14 utfallsmått som användes.

## **Bedömning av sammanvägd effekt**

Eftersom Marshall och medarbetares översikt inte längre finns tillgänglig beslutade vi att endast använda Dieterich och medarbetares översikt, kompletterat med Rivera och medarbetares studie som underlag.

Dieterich och medarbetare sammanställde metaanalyser för att bedöma sammanvägd effekt på flera utfallsmått. Resultaten redovisas i Tabell 4.1.

Rivera och medarbetares studie med 136 patienter jämförde ICM och standardvård [6]. Den visade inga skillnader på antalet vård dagar, men studien är för liten för att påverka metaanalyserna i Dieterich och medarbetares översikt [1].

## **Bedömning av evidensstyrka**

Dieterich och medarbetare bedömde evidensstyrkan med hjälp av GRADE [7]. Vi delade författarnas bedömning om styrka på det vetenskapliga underlaget (se Tabell 4.1).

## **Utvärdering av CM**

Vi identifierade en systematisk översikt av Marshall och medarbetare (se Tabell 4.2) [8]. De jämförde CM med sedvanligt kommunalt omhändertagande för personer med svåra psykiska sjukdomar, framför allt schizofreni och bipolära syndrom i en Cochrane-översikt [8]. De inkluderade 11 studier som visade att CM visserligen ledde till att fler klienter bibehöll kontakten med psykiatrin, men att antalet sjukhusinläggningar ökade. CM hade ingen effekt på sjukdomsbörda, social funktion eller livskvalitet. Författarna drog slutsatsen att det är tveksamt om CM bör erbjudas. Översikten inkluderade studier fram till år 1998 och den drogs tillbaka från Cochrane i april 2011. Översikten är därmed inte längre tillgänglig.



Den ovan nämnda översikten av Dieterich och medarbetare jämförde non-ICM med ICM, där de båda modellerna främst skilde sig ifråga om antal personer som varje case manager ansvarade för [1]. ICM minskade andelen personer som förlorade kontakten med vården (n=2 195 klienter från 9 RCT, RR 0,72; 95 % KI, 0,59 till 0,99). För övrigt sågs inga signifikanta skillnader mellan ICM och non-ICM.

## Bedömning av evidensstyrka

Vi delade Dieterich och medarbetares uppfattning om evidensstyrka för non-ICM. Det medför att det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att ICM leder till att färre personer med svår psykisk sjukdom tappar kontakten med vården jämfört med non-ICM (RR 0,72; 95 % KI, 0,52 till 0,99) (⊕⊕○○). ICM är inte överlägset CM för mortalitet (⊕⊕○○) och sjukhusinläggningar (⊕⊕⊕○).

## Slutenvårdspsykiatri jämfört med öppenvårdspsykiatri

En allmän tendens i dagens evidensbaserade psykiatri är att öppenvårdspsykiatri är att föredra framför slutenvården. Några skäl som anförs är att kostnaderna blir mindre, patienterna blir mindre stigmatiserade och inaktiva pga sjukhusmiljön och därigenom lättare kan återgå till vanliga liv. Ett alternativ till öppenvården är dagvård som kan erbjuda mer intensiv behandling.

En randomiserad kontrollerad studie av Wiersma och medarbetare och en systematisk översikt av Shek och medarbetare uppfyllde våra inklusionskriterier [9,10]. Studien av Wiersma och medarbetare bedömdes ha låg studiekvalitet och ingår inte i det vetenskapliga underlaget [9].

Shek och medarbetare utvärderade day hospital jämfört med continuing outpatient care för personer med svår psykisk sjukdom, i huvudsak schizofreni [10]. Fyra randomiserade kontrollerade studier inkluderades, samtliga publicerade före 1986. Författarna drog slutsatsen att underlaget var otillräckligt för att dra några slutsatser om värdet av dagvård.

## Bedömning av evidensstyrka

Det går inte att bedöma om öppenvård psykiatri jämfört med slutenvård psykiatri förändrar symtombörda, funktionsförmåga eller vårdkostnader för personer med psykos eller schizofreni eftersom det finns för få studier med adekvat kvalitet (⊕○○○).

Det går inte att bedöma om dagvård kan vara ett alternativ till öppenvård eftersom det finns för få studier med adekvat kvalitet (⊕○○○).

## Modern kommunikationsteknik

Den moderna kommunikationstekniken kan påverka vården. I begreppet ”modern kommunikationsteknik” har vi inkluderat såväl stöd för patienter som beslutsstöd till läkare.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd har påminnelser för att patienten ska komma till återbesök och ta ordinerad medicin bedömts ha evidensstyrka 2, dvs ett begränsat vetenskapligt stöd [11].

Vi sökte efter studier som hade publicerats efter 2007 för att uppdatera de sökningar som hade gjorts av Socialstyrelsen i de nationella riktlinjerna. Vi hittade inga nya studier som utvärderade påminnelser. Det medför att Socialstyrelsens underlag fortfarande är det mest aktuella. Två studier som handlade om andra former av modern kommunikationsteknik uppfyllde våra inklusionskriterier [12,13]. En av dem bedömdes ha hög studiekvalitet [12] och den andra medelhög [13] (Tabell 4.2).

Schmidt-Kraepelin och medarbetare undersökte om integrated care (IC) kunde minska behovet av slutenvård jämfört med sedvanlig vård [13]. Högkonsumenter av vård fördelades till en interventionsgrupp eller en matchad kontrollgrupp i samband med att de skrevs ut efter en sjukhusvistelse. Interventionen utgjordes av ett datoriserat beslutsstöd byggt på riktlinjer för behandling av schizofreni. Vid uppföljning efter 12 månader hade 41 procent av deltagarna i IC-gruppen lagts in på sjukhus igen jämfört med 64 procent i kontrollgruppen, en skillnad som var signifikant.

Priebe och medarbetare undersökte interventionen DIALOG [14]. Det är en datamedierad teknologi, som strukturerar kommunikationen mellan patient och key-worker samt bedömer patientens tillfredsställelse med åtta livsområden och tre behandlingsaspekter mätt via skalor. Studien var multinationell och genomfördes samtidigt i Sverige, Tyskland, Schweiz, Spanien, Storbritannien och Nederländerna. De drygt 500 deltagarna hade primärt schizofreni eller relaterad psykotisk sjukdom. Resultatet, mätt efter ett år, var att patienterna fick bättre livskvalitet och var mer nöjda med sin behandling.

## Sammanvägda resultat och bedömning av evidensstyrka

De två inkluderade studierna hade inga gemensamma utfallsmått och det gick därför inte att väga samman dem.

Det går inte att bedöma om datoriserat beslutsstöd ökar följsamheten till riktlinjer om handläggning av personer med schizofreni eftersom det finns för få studier med adekvat kvalitet (⊕○○○).

Det går inte att bedöma om modern kommunikationsteknik förbättrar livskvalitet och minskar återinläggning för personer med schizofreni eftersom det finns för få studier med adekvat kvalitet (⊕○○○).

## Diskussion

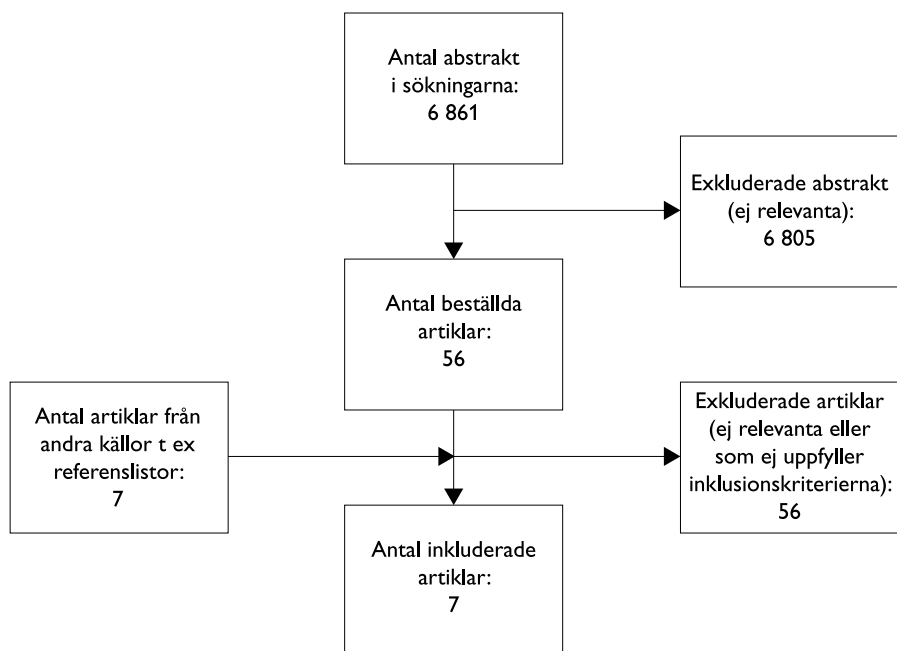
Våra granskningar utmynnade oftast i att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt pga att det fanns för få studier av tillräcklig kvalitet. Undantaget var integrerade vårdformer av mer intensiv karaktär. Den systematiska översikten av Dieterich och medarbetare visade att det fanns små men signifikanta skillnader med avseende på längden av sjukhusvård och andel patienter som inte avslutade sina kontakter med psykiatrisk vård [1]. För ett stort antal andra utfallsmått, t ex mortalitet och grad av psykisk sjukdom, sågs inga skillnader.

Den genomsnittliga vårdtiden på sjukhus minskade i Dieterich och medarbetares analys med 0,86 dagar per månad för ICM jämfört med rutinvård. Spridningen av antalet vårddagar i de enskilda studierna

var stor (större än medelvärdet) och den kliniska relevansen är därför tveksam. Granskning och analys försvårades av att många studier i praktiken utvärderade ett behandlingsprogram och att gränsdragningen blev problematisk. De studerade organisationsmodellerna var dessutom heterogena. En organisationsform i en studie motsvarades inte alltid av samma organisationsform i en annan studie även om beteckningen var densamma, t ex ICM.

Två av de stora Cochrane-översikter som utgjorde underlag för Socialstyrelsens riktlinjer, om ICM respektive ACT, har nyligen dragits tillbaka [5,8]. Dessa översikter omfattade studier publicerade före år 1999. Översikten av Dieterich och medarbetare är nypublicerad, men de har valt att lägga ihop studier om ACT och ICM och ställa dem mot rutinvård eller mindre intensiva integrerade vårdformer. Det gör att relevansen för svenskt vidkommande kan ifrågasättas. Översikterna omfattade också i praktiken ett bredare spektrum av patienter med svår psykisk sjukdom, så att andelen av populationerna som hade schizofreni låg på cirka två tredjedelar.

Studierna använde påfallande många olika mätinstrument. Det skulle innebära ett avsevärt framsteg om åtminstone ett eller två instrument ingick i samtliga studier. Måtten hade dessutom oftast en stark anknytning till sjukhusvård, t ex antal inläggningar och antal vård dagar vid slutna vårdinrättningar. Sådana effektmått förknippas med ett organisationsstadium som delvis är passerat i och med att öppna vårdformer föredras framför slutenvården. Därför är det angeläget att studera och använda mått som kan relateras till de öppna vårdformer som finns idag. Avslutade behandlingsepisoder skulle kunna vara ett sådant mått.



**Figur 4.1** Flödesschema över litteratursökning.



**Table 4.2** Organizational aspects on care of persons with psychosis and schizophrenia.

Author Year Reference Country	Design Setting Population Follow-up time	Intervention (I) Control (C) Drop-out rate	Result, process outcome (primary)	Result, patient outcome (primary)	Study quality Comments
Priebe et al 2007 [14] United Kingdom	<u>Design</u> Cluster RCT  <u>Setting</u> Community psychiatric services in Sweden, Germany, Switzerland, Spain, United Kingdom, the Netherlands  <u>Population</u> n=134 clinicians  <u>Follow-up time</u> 1 year	<u>Intervention</u> DIALOG, computer mediated procedure to structure patient- clinician dialogue in regular meetings every second month n=64 clinicians with 271 patients  <u>Control</u> TAU n=70 clinicians with 236 patients  <u>Drop-out rate at follow-up</u> DIALOG: 10% (n=28) TAU: 12% (n=28)		<u>MANSA (SQOL)</u> Effect size: 0.20 p=0.04  <u>CANSAS</u> Effect size: 0.27 p=0.01  <u>PANSS</u> Effect size: 0.20 p=0.04	High  Intervention well described and can be replicated
Rivera et al 2007 [6] USA	<u>Design</u> RCT  <u>Setting</u> A city hospital in New York  <u>Population</u> n=585 eligible patients. Psychotic or mood disorder, older than 18 years, at least 2 psychiatric hospitalization the previous 2 years  <u>Follow-up time</u> 6 and 12 months	<u>Intervention</u> Consumer assisted case management. n=70  <u>Control</u> Standard clinic-based care (use of indivi- dual contacts with professional staff). n=66  Non-consumer assisted case manage- ment (group and individual therapy; 24-hour telephone coverage not available). n=67  <u>Drop-out rate</u> 39%	All 3 treatments yielded similar outcomes over a 12 month period	All 3 programs yielded reliable improvements in outcomes (all p-values <0.05) for 7 of the 14 measures (symptoms, health care satisfaction, quality of life)	Moderate  Method of randomi- sation not described. Researchers blinded

The table continues on the next page

Table 4.2 continued

Author Year Reference Country	Design Setting Population Follow-up time	Intervention (I) Control (C) Drop-out rate	Result, process outcome (primary)	Result, patient outcome (primary)	Study quality Comments
Schmidt- Kraepelin et al 2009 [13] Germany	<p><u>Design</u> Unblinded, non-randomised controlled inter- ventional study</p> <p><u>Setting</u> 1 psychiatric clinic</p> <p><u>Population</u> Patients with schizo- phrenia, 18–65 years, a clinical status that justified ambulatory care, prior hospitali- zation 24 months before the index stay ("high utilising")</p> <p><u>Follow-up time</u> 6 and 12 months</p>	<p><u>Intervention</u> Treatment according to a computeri- zed "Schizophrenia Decision Support Module" (DCS) for 6 months. n=46</p> <p><u>Control</u> TAU n=47</p> <p><u>Drop-out rate</u> 0%</p>		<p><u>Rehospitalization rate</u> I: 41% C: 64% p=0.018</p> <p><u>Mean length of hospital stay</u> I: 24.6 days C: 43.6 days p=0.070</p>	<p>Moderate</p> <p>Intervention well described and can be replicated</p>
Shek et al 2009 [10] India	<p><u>Design</u> Systematic review</p> <p>4 RCT published before 1986</p> <p><u>Population</u> n=309 participants, adults with schizophrenia</p>	<p><u>Intervention</u> Day hospital</p> <p><u>Control</u> Outpatient care</p>		<p>Insufficient evidence to deter- mine whether hospital day care has substantial advantages over outpatient care</p>	<p>High</p>

The table continues on the next page



Table 4.2 continued

Author Year Reference Country	Design Setting Population Follow-up time	Intervention (I) Control (C) Drop-out rate	Result, process outcome (primary)	Result, patient outcome (primary)	Study quality  Comments
Dieterich et al 2010 [1] Italy	<u>Design</u> Systematic review and meta-analysis  38 RCT published before February 2009  <u>Population</u> n=7 328 participants, 18–65 years with severe mental illness	<u>Intervention</u> ICM  <u>Control</u> C1: TAU C2: CM (non-ICM)		<u>ICM vs TAU</u> <i>Length of hospitalization</i> MD: -0.86 (95% CI, -1.37; -0.34)  <i>Mortality (all causes)</i> RR: 0.84 (95% CI, 0.48; 1.47)  <u>ICM vs non-ICM</u> No significant differences	High

C = Control; CANSAS = Collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia; CI = Confidence interval; CM = Case management; I = Intervention; ICM = Intensive case management; MANSA = Manchester short assessment of quality of life; MD = Medium days; n = Number of participants; PANSS = Positive and negative syndrome scale; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk; SQOL = Subjective quality of life

## Referenser

1. Dieterich M, Irving CB, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD007906. DOI: 10.1002/14651858.CD007906.pub2.
2. Michie S, Fixsen D, Grimshaw JM, Eccles MP. Specifying and reporting complex behaviour change interventions: the need for a scientific method. *Implement Sci* 2009;4:40.
3. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
4. Burns T, Knapp M, Catty J, Healey A, Henderson J, Watt H, et al. Home treatment for mental health problems: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5:1-139.
5. Marshall M, Lockwood, A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998:CD001089. DOI: 10.1002/14651858.
6. Rivera JJ, Sullivan AM, Valenti SS. Adding consumer-providers to intensive case management: does it improve outcome? *Psychiatr Serv* 2007;58:802-9.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336: 924-6.
8. Marshall M, Gray A, Lockwood A, Green R. Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD000050. DOI: 10.1002/14651858.CD000050.pub2.
9. Wiersma D, Kluiters H, Nienhuis FJ, Ruphan M, Giel R. Costs and benefits of day treatment with community care for schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1991;17:411-9.
10. Shek E, Stein AT, Shansis FM, Marshall M, Crowther R, Tyrer P. Day hospital versus outpatient care for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD003240. DOI: 10.1002/14651858.CD003240.pub2.
11. Nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni eller schizofreni-liknande tillstånd. *Socialstyrelsen*; 2011.
12. Hansson L, Svensson B, Bjorkman T, Bullenkamp J, Lauber C, Martinez-Leal R, et al. What works for whom in a computer-mediated communication intervention in community psychiatry? Moderators of outcome in a cluster randomized trial. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:404-9.
13. Schmidt-Kraepelin C, Janssen B, Gaebel W. Prevention of rehospitalization in schizophrenia: results of an integrated care project in Germany.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci  
2009;259 Suppl 2:S205-12.

14. Priebe S, McCabe R, Bullenkamp J,  
Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R,

et al. Structured patient-clinician communication and 1-year outcome in community mental healthcare: cluster randomised controlled trial. Br J Psychiatry  
2007;191:420-6.



## 5. Den systematiska litteraturöversikten – Patientens delaktighet vid schizofreni

---

### Slutsatser

- ❑ Det vetenskapliga underlaget understryker att patientens och de närståendes egna åsikter ska tas tillvara när vården planeras. Det är viktigt att inte underskatta denna möjlighet till delaktighet. God kontakt, medinflytande, kontinuitet och respekt i förhållandet till vårdpersonalen kan vara avgörande för personer med schizofreni. Förbättringar i kommunikationen mellan personal, patienter och närstående, samt i vårdens kontinuitet har stor betydelse. Relationen till närstående och personal är särskilt viktigt för återhämtning.
- ❑ Patienter, såväl som anhöriga och personal, uttrycker att mediciner är nödvändiga men otillräckliga. Allt som vården kan göra för att stimulera till sociala kontakter och stöd från omgivningen är värdefullt. Vården måste dessutom aktivt motverka den diskriminering och det utanförskap som många personer med schizofreni upplever, i viss mån även deras närstående.

### Evidensgraderade resultat

#### Kvalitativ analysmetod

- Det finns vetenskapligt stöd för att patienter med schizofreni, trots sin sjukdom, kan uttrycka egna behov och ge goda förslag på hjälp. Viktiga önskemål är: att få en social förankring, att vara delaktig, att få en god relation till personal, att behandlingen inte begränsas till enbart mediciner och att man får ett inflytande som syftar till delat beslutsfattande.

- Det finns vetenskapligt stöd för att patienter med schizofreni under gynnsamma villkor kan lämna sitt psykostillstånd och återfinna tidigare funktioner. Särskilt viktigt är att familj- och personalstöd präglas av respekt, intresse och tillgänglighet och att både formella och informella sociala kontakter uppmuntras. I detta sammanhang ses mediciner som nödvändiga men otillräckliga av patienter och anhöriga. Återhämtningsfasen går över tid och förloppet präglas av perioder av bakslag och framgångar.
- Det finns vetenskapligt stöd för att patienter med schizofreni i sin kontakt med vårdpersonal högt värdesätter en kontakt som har kontinuitet och bredd (grundläggande psykosociala inslag vid sidan om medicinskt stöd) och där förtroende kan spira och autonomi utvecklas. Personalens tillgänglighet, tillit och ärlighet har stort värde. Patienter kan öka sin följsamhet till mediciner om relationen till vårdgivare förbättras.
- Det finns vetenskapligt stöd för att patienter med schizofreni under perioder av sin sjukdom är mycket beroende av anhöriga, ibland under en hel livstid. Patienterna behöver stöd (ofta både emotionellt och praktiskt) av sina närstående, och sjukdomsförloppets variationer präglar anhörigas, särskilt mödrars, livsvillkor (krisperioder omväxlande med perioder av lugn och sinnesro).
- Det finns vetenskapligt stöd för att relationen mellan personal och anhöriga till personer med schizofreni, indirekt påverkar patientens välbefinnande. Det finns ett ömsesidigt beroende av varandra (anhöriga–personal). Familjestrukturens karaktär är viktig att ta hänsyn till och fördelaktiga patienteffekter kan uppnås om kontakten är tydlig och informationen klar. Frågor om sekretess (hur mycket man ska berätta för varandra om patientens situation) kräver särskild uppmärksamhet.
- Det finns vetenskapligt stöd för att personer med schizofreni upplever sig diskriminerade på flera områden i livet och upplever ett utanförskap. Detta gäller även anhöriga och vårdpersonal, men i mindre omfattning.

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma hur patienter upplever tvångsåtgärder.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekter av patientstöd under och efter vårdtiden.

Tabell 5.1 till 5.14 beskriver de olika temanivåerna och studieunderlaget.

## Tredje nivåns tema: Tilltro och förtroende är grundläggande. Möjligheter kan skapas

**Tabell 5.1** Andra nivåns tema: Sociala kontakter stärker.

<b>Andra nivåns tema: Sociala kontakter stärker</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informerter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<u>Första nivåns teman</u> Social bas, viktigt att få fäste. Gruppen lindrar, självttillit återvinns, sociala kontakter gynnar	USA, Tyskland  2 av medelhög kvalitet  2 (161)	Personer med schizofreni är beroende av att symtomen minimeras för att kunna tänka klart och fungera i grupp. Sociala aktiviteter beskrivs som stimulerande och givande på många sätt, man håller sig informerad och träffar nya vänner. Förutsättningar beskrivs vara stöd från läkare, viloperioder och minskade återfall

**Tabell 5.2** Andra nivåns tema: Patientstöd (enskilt och i grupp) viktigt.

<b>Andra nivåns tema: Patientstöd (enskilt och i grupp) viktigt</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Social bas, viktigt att få fäste. Patientstöd förbättrar, tro på patienten. Gruppen lindrar, självtillit återvinns, sociala kontakter gynnar. Patientens medverkan i besluten är svagt. Åsidosatta	USA, Tyskland  4 av medelhög kvalitet  4 (265)	Att få stöd som patient inom schizofrenivården beskrivs som viktigt. Detta kan t ex ske genom ett utbyte av stöd och råd mellan patienter i grupp, men även individuellt och från läkare eller annan vårdpersonal. Stödet beskrivs bidra till att patienternas självförtroende förbättras. Grupptillhörigheten är viktig. Brister i patientstöd kan också leda till minskad delaktighet i beslutsfattandet för patienten

**Tabell 5.3** Andra nivåns tema: Förtroende för personal nödvändigt.

<b>Andra nivåns tema: Förtroende för personal nödvändigt</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Social bas, viktigt att få fäste. Ömsesidigt förtroende och trygghet mellan patient och personal. Mer än mediciner. Bred hjälp är viktig, expertis nödvändig	USA, Storbritannien, Tyskland, Sverige  1 av hög kvalitet, 3 av medelhög kvalitet  4 (308)	Att ha en bra relation till vårdpersonal beskrivs som viktigt för personer med schizofreni. Exempel som nämns är att inte hamna i konflikt, känna förtroende för personalen, inte känna rädsla för andra patienter. En stor del av behandlingen uppfattas utgöras av enbart läkemedel vilket skapar maktlöshet. Tvångsvård beskrivs som ett medicinskt beslut som ska fattas av läkaren, en vårdform som behövs för att skydda patienter och anhöriga



## Tredje nivåns tema: Ljusning möjlig på sikt, framsteg kräver humankapital

**Tabell 5.4** Andra nivåns tema: Hela personen engageras.

<b>Andra nivåns tema: Hela personen engageras</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informerter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<u>Första nivåns teman</u> Inre och yttre perspektiv, krisförlopp. Resurser och stöd är viktigt, både informellt och formellt. Process är mer viktigt än resultat. Kontakt med yttrevärlden. Mot insikt, alla mänskliga nivåer, inte bara symtomlindring. Familj och personal är viktiga	Nederländerna, USA, Kanada  3 av medelhög kvalitet  3 (32)	Både inre och yttre känslor av förlust beskrivs (att leva i en egen värld–att inte höra till). Kris, isolering och slutligen acceptans. Sjukdomssymtom finns närvarande av och till, återhämtning beskrivs som en process snarare än ett resultat. Återhämtning omfattar mer än endast eliminering av symtom. En bra kontakt och kommunikation med familj och stödpersoner är viktigt. Kontakten med vårdpersonalen varierar från att i början vara mer nära och regelbunden till att så småningom bli mer avlägsen och utglesad. Personer utanför sjukvården är också betydelsefulla, liksom den sociala och kulturella miljön, där omgivningen kan bidra till återhämtning

**Tabell 5.5** Andra nivåns tema: Brett kontaktmönster under processens gång.

<b>Andra nivåns tema: Brett kontaktmönster under processens gång</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Kontakt med yttrevärlden. Mot insikt, alla mänskliga nivåer. Inte bara symtomlindring. Familj och personal är viktiga. Långsam rörelse, fram och tillbaka. Från mörker till ljus	Kanada  1 av hög kvalitet, 1 av medelhög kvalitet  2 (26)	Återhämtning beskrivs som en process under successiv anpassning: Från djupt mörker, glimtar av hopp till insikt om möjligheter till förbättring. Återhämtning omfattar hela personen både fysiskt och psykiskt. Kontakt med familj och stödpersoner är viktigt; kommunikation, lyssnande, intresse och medkänsla är centralt. Återhämtningen började med att man kunde tänka bättre och fick nya kontakter med omgivningen. Familj och personal var viktiga. Mediciner gav kontroll över sjukdomen men påverkade tankeverksamheten. Kontakten med personal varierade

**Tabell 5.6** Andra nivåns tema: Bärande relation viktig.

<b>Andra nivåns tema: Bärande relation viktig</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Resurser och stöd är viktigt, både informellt och formellt. Process mer viktigt än resultat. Det råder en human attityd, värme och gränsöverskridande attityd	USA, Norge  2 av medelhög kvalitet  2 (27)	För att må bra är det viktigt att kunna handskas med svårigheter och att ha vissa materiella tillgångar. Det är också viktigt att ha kontakt med personer utanför sjukvården, både sociala och kulturella faktorer bidrar. Det beskrivs som särskilt viktigt med empati, respekt och personlig kontakt med stödjande personal, att bli sedd. Det krävs tillgänglig personal som kan skapa ett kreativt och gott samarbete med patienten

## Tredje nivåns tema: Förutsättningar för gynnsam utveckling. Personalens människointresse och upprätthållande av goda relationer

**Tabell 5.7** Andra nivåns tema: Relationen och kommunikationen i centrum.

Andra nivåns tema: Relationen och kommunikationen i centrum	Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)	Beskrivning
<p><u>Första nivåns teman</u> God följsamhet bygger på god relation och om denna finns spelar biverkningar mindre roll. God kommunikation och kontakt läker; värdighet och respekt måste kvarstå. Autonomi skapas genom stöd och god relation</p>	<p>USA, Australien, Nederländerna</p> <p>1 av hög kvalitet, 2 av medelhög kvalitet</p> <p>3 (47)</p>	<p>Om en god kontakt etablerats mellan vårdpersonal och patient, förbättras följsamheten till medicineringen och medicinens positiva effekter förmedlas. Vårdpersonalen lägger större vikt vid biverkningar än vad patienter gör. Patienter beskriver att kommunikationen och kontakten med vårdpersonalen är avgörande för tillfrisknandet, men brister inom många områden (vid diagnos, information, medicinering och behandling). Värdighet och respekt med viss makt och kontroll över sitt liv, beskrivs som viktigt. Vårdpersonal kan bidra till detta genom att vara mer av en konsult än en expert, vara tillgänglig och stödjande</p>

**Tabell 5.8** Andra nivåns tema: Människan lika viktig som sjukdomen.

Andra nivåns tema: Människan lika viktig som sjukdomen	Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)	Beskrivning
<p><u>Första nivåns teman</u> Behandlingsperspektiv som varierar. Samverkan, sammanhang i centrum. Förtroende och förbättrad hälsa genom hänsyn och kontinuitet i kontakter</p>	<p>Storbritannien, USA</p> <p>1 av hög kvalitet, 2 av medelhög kvalitet</p> <p>3 (149)</p>	<p>Klyftan mellan medicinsk vård, sociala perspektiv och anhöriga är stor och synen på schizofreni varierar mellan olika yrkesgrupper och perspektiv. Vården eftersträvar ett bättre samarbete med patienter i ett försök att uppnå tillit och kontinuitet. Tilliten beskrivs vara särskilt viktig. Även den fysiska hälsan förbättras om tillit skapas</p>

## Tredje nivåns tema: Anhöriga har ett livsåtagande, sjukdomen en utdragen kris

**Tabell 5.9** Andra nivåns tema: Nära och mödosam samexistens anhöriga/patienter.

<b>Andra nivåns tema: Nära och mödosam samexistens anhöriga/patienter</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Föräldrar känner av patientens variationer i sjukdomens karaktär. Livslångt föräldraskap i avskildhet. Börda. Separation, förälder –patient tar kraft	Tyskland 1 av hög kvalitet, 1 av medelhög kvalitet 2 (102)	Föräldrars uppgift beskrivs som livslång (genom emotionellt, praktiskt och finansiellt stöd), då patienter har svårt att klara sig själva. Mödrar känner särskild skuld och sorg och de är ofta socialt isolerade. Sjukdomsförloppet karaktär präglar föräldrarnas villkor. Svårt sjuka patienter ger föräldrarna stark oro och ökar belastningen

**Tabell 5.10** Andra nivåns tema: Sjukdomens faser frestar på alla inblandade.

<b>Andra nivåns tema: Sjukdomens faser frestar på alla inblandade</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Föräldrar känner av patientens variationer i sjukdomens karaktär. Livslångt föräldraskap i avskildhet. Börda. Separation, förälder –patient tar kraft. Föräldrastödet bräckligt men ofta bestående under sjukdomen. Plikt	Tyskland 2 av hög kvalitet, 1 av medelhög kvalitet 3 (154)	Föräldrarnas livskvalitet beskrivs påverkas negativt av sjukdomen. Trots sjukdomens tunga påfrestning på föräldrarna, består ofta äktenskapen. Sjukdomsförloppet karaktär styr föräldrarnas villkor, patientens oro belastar föräldrarna. Svårt sjuka patienter ger stark oro. Föräldrarnas livslånga uppgift att ta hand om sitt barn gör dem ofta socialt isolerade. Känslor av skuld och sorg är vanligt hos framför allt mödrar

## Tredje nivåns tema: Förtroendeunderskott som behöver utvecklas

**Tabell 5.11** Andra nivåns tema: Ömsesidigt beroende.

<b>Andra nivåns tema: Ömsesidigt beroende</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Anhöriga beroende av personal. Individuella familjemönster. Personliga bemötanden behövs. Kontaktbrist, förtroende ifrågasatt, tilltro som sviktar	Sverige, Nya Zeeland  2 av medelhög kvalitet  2 (19)	Relationen mellan anhöriga och personal beskrivs vara avgörande. Personalens stöd är viktigt i kontakten med anhöriga, patientens varierande tillstånd förmedlas via vårdpersonalen. En bra relation med anhöriga underlättar för personalen. Svårigheter för personalen kan vara tidsbrist, konfidentialitet och annan problematik hos familjen. Svårigheter för anhöriga kan vara brist på information, förtroende, dålig kommunikation och dåligt bemötande

**Tabell 5.12** Andra nivåns tema: Mer kontakt och tillit söks.

<b>Andra nivåns tema: Mer kontakt och tillit söks</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informanter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Anhöriga beroende av personal. Individuella familjemönster. Personliga bemötanden behövs. Kontaktbrist, förtroende ifrågasatt, tilltro som sviktar	Sverige, Nya Zeeland  2 av medelhög kvalitet  2 (19)	Kontakten mellan personal och anhöriga beskrivs som avgörande för att förtroende skapas. Föräldrar behöver känna att personalen ser och lyssnar på deras åsikter. Förutsättningar för en tillitsfull relation är att båda parter har tid, respekterar konfidentialitet, delar information och förstår varandras roller

## Tredje nivåns tema: Utanförskap och särbehandling hos alla aktörer

**Tabell 5.13** Andra nivåns tema: Social avskildhet och förlust.

<b>Andra nivåns tema: Social avskildhet och förlust</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informerter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Exklusion och utanförskap på flera arenor, både patient och familj. Inskränkning av rättigheter. Förutfattade meningar hos allmänheten som kan motverkas	Tyskland, Spanien  2 av hög kvalitet  2 (140)	Patienter och anhöriga upplever att psykisk sjukdom är nedsättande i sig och känner sig särbehandlade på flera områden i livet. De känner sig ensamma och isolerade från omgivningen. Sociala förluster beskrivs vara svårigheter att få jobb och diskriminering i sjukvården. Anhöriga tillskrivs samma särbehandling då de förknippas med patienten. Diskriminering beskrivs vara på flera nivåer. Bättre kommunikation, stöd, utbildning och handledning är exempel på åtgärder som kan motverka stigmatisering

**Tabell 5.14** Andra nivåns tema: Patienter, anhöriga och personal upplever sig särbehandlade i varierande grad.

<b>Andra nivåns tema: Patienter, anhöriga och personal upplever sig särbehandlade i varierande grad</b>	<b>Länder Studiekvalitet Antal studier (antal informerter)</b>	<b>Beskrivning</b>
<i>Första nivåns teman</i> Patienter, anhöriga och personal upplever sig särbehandlade i varierande grad	Tyskland  1 av hög kvalitet  1 (83)	Både vårdpersonal, patienter och anhöriga beskriver sig uppleva stigmatisering på flera olika sätt, strukturellt, socialt och människor emellan. Patienterna känner sig särskilt utanför i kontakten med personal och i sociala förhållanden. Personalen är mest kritisk mot allmänhet och media

## Bakgrund

Patientens eget deltagande kan sägas öka öppenheten och delaktigheten i ett samhälle, och det är också känt att kvaliteten på vården blir bättre med större patientmedverkan. Det möjliggör en bättre anpassning av den enskildes förutsättningar och medför en individualisering av terapiinsatser [1–3]. Termerna person- och patientcentrerad vård används omväxlande i litteraturen [4,5]. Personcentrerad vård definieras som en inriktning där ”vårdgivaren försöker att kliva in i patientens värld och se sjukdomen genom patientens ögon” [3,4]. Begreppet omfattar också en inriktning mot att ge ökad information och att involvera patienten i beslutsfattande vad gäller behandling [5].

Möjligheten till patientdelaktighet varierar beroende på tillståndets karaktär och omfattning samt på vårdpersonalens attityder. Är patientens självbestämmande påverkat av tillståndet eller av dess behandling, kan förutsättningen och möjligheten att delta i planläggning och behandling vara nedsatt. Barn och ungdomar som inte har egen självbestämmanderätt får en ställning som gör att vederbörandes vårdnadshavare får fatta beslut och ta ansvar.

Hur en patient värderar sin egen medverkan och sitt inflytande är mycket beroende på de förväntningar och erfarenheter han eller hon har. Det finns ett brett spektrum av föreställningar och önskemål om vad delaktighet innebär, allt från att få enkel information till att ha ett kontinuerligt och aktivt inflytande i diagnostik och behandling. Både förväntan på patientens egen hälsoutveckling och på vad vården kan eller ska kunna göra påverkar graden av medverkan och delaktighet.

När vi i denna rapport skriver vårdpersonal avses samtliga yrkeskategorier som patienten möter inom vården. Det är viktigt för all vårdpersonal att i alla ställningstaganden som berör patienten, se vilka förutsättningar för medverkan som finns och inte utgå ifrån att tillståndet med automatik hindrar patientmedverkan.

Intresseorganisationer och patientföreningar ger idag uttryck åt patienters uppfattningar och önskemål. De som är medlemmar i föreningarna är, förutom patienterna själva, ofta anhöriga och närstående. Lärdomar

om vad som är eftersatt och önskvärt i vården fås genom dessa föreningar/organisationer. Kunskapsvinster kan göras om deras erfarenheter efterfrågas.

Hur man som patient blir lyssnad på och hur åsikter och önskningsar tas hänsyn till kan ske på olika sätt. Ett sätt att beskriva de olika mötena mellan vårdpersonal och patient har beskrivits av Hermerén [6].

- A. Vårdpersonalen lyssnar inte på patientens åsikter, bedömningar och värderingar – vägrar lyssna på patienten.
- B. Vårdpersonalen lyssnar men vägrar diskutera patientens åsikter; något samråd och informationsutbyte förekommer inte.
- C. Vårdpersonalen diskuterar med patienten men bryr sig inte om vad patienten säger; patientens åsikter, bedömningar och värderingar påverkar inte vårdpersonalens handlande.
- D. Vårdpersonalen bryr sig om vad patienten säger, men handlar bara delvis efter patientens åsikter, bedömningar och värderingar.
- E. Vårdpersonalen handlar helt i enlighet med patientens åsikter, önskningsar och värderingar.

Personalen måste ta med i beräkningen vem som berörs av de åsikter och värderingar som förs fram av patienten. Om uppfattningarna berör andra personers välbefinnande blir det en annan bedömning än om frågorna enbart gäller patienten [6].

Det kan finnas anledning att påpeka att personer med schizofreni i olika situationer och tidpunkter kan betraktas som ”personer” eller ”patienter”. Benämningen kommer därför att variera i kapitlet och förhoppningen är att vi på detta sätt undviker stigmatisering eller diskriminering.

I denna rapport definieras ett antal centrala begrepp enligt Faktaruta 5.1.



## Faktaruta 5.1 Centrala definitioner.

**Patient** är en person som erhåller eller är registrerad för att erhålla hälso- och sjukvård. Personen utreds eller har utretts för en sjukdomsdiagnos, funktionsnedsättning eller beteendeproblem.

**Patientens delaktighet/medverkan** innebär medverkan/delaktighet i beslutsprocesser som rör patientens hälsa. Termen är beroende av sitt sammanhang och innebär olika grader av aktivitet; från lyssnande och accepterande utan eget tillägg till att ha verksamt inflytande i processen. Omfattningen och karaktären av deltagandet framgår inte alltid av beskrivningarna i texterna.

**Patientens röst** beskriver framför allt ett perspektiv; att patientens egna åsikter och uppfattningar om vård och behandling får komma till uttryck. Uttrycket innebär inte enbart verbala synpunkter utan även inställningar och attityder ur patientens perspektiv.

**Anhörig** är en person inom familjen eller bland de närmaste släktingarna. Närstående är en person som den enskilde anser sig ha en nära relation till. Behöver inte vara en anhörig.

**Brukare** är en samhällsmedborgare som använder offentliga tjänster; ingen benämning på en person utan på en roll i förhållande till en verksamhet – verksamheten brukas. Begreppet betonar en starkare rätt till inflytande jämfört med begrepp som patient.

**Stigmatisering** innebär att bli föremål för nedvärderande och nedsättande attityder. En stigmatiserad person föraktas eller fruktas för någon egen- skap som han/hon felaktigt utpekats att ha. Exempel är att personer med psykisk sjukdom utpekats som farliga.

**Diskriminering** innebär att orättvist och orättfärdigt bli förvägrad sina rättigheter t ex på grund av stigmatisering.

Detta kapitel fokuserar särskilt på hur patienterna aktivt medverkar i sin vård; hur de är delaktiga i beslut och avgöranden. Vilka möjligheter har man att påverka sin egen vårds utformning och genomförande?

I genomgången av artiklarna har vi också inkluderat de ”anhörigas och vårdpersonalens röster” om patienternas vård. Patienter med schizofrenisjukdom är beroende av dessa grupper och det blir naturligt att ta med deras syn på patientens medverkan i vård och behandling. Därtill visade det sig att många studier i sin design ofta inkluderar personal och anhöriga, ibland med och ibland utan patienter. Genom att ta med anhöriga och personal blir patienternas villkor belysta på ett mer indirekt vis.

## Frågor

- Hur uppfattar patienter med schizofreni sin vård och delaktighet i behandlingen?
- Hur påverkar anhöriga och vårdpersonal patientens vård och delaktighet i behandlingen?
- Hur uppfattar patienter, anhöriga och vårdpersonal att omgivningen ser på patienterna?

## Inklusionskriterier och avgränsningar

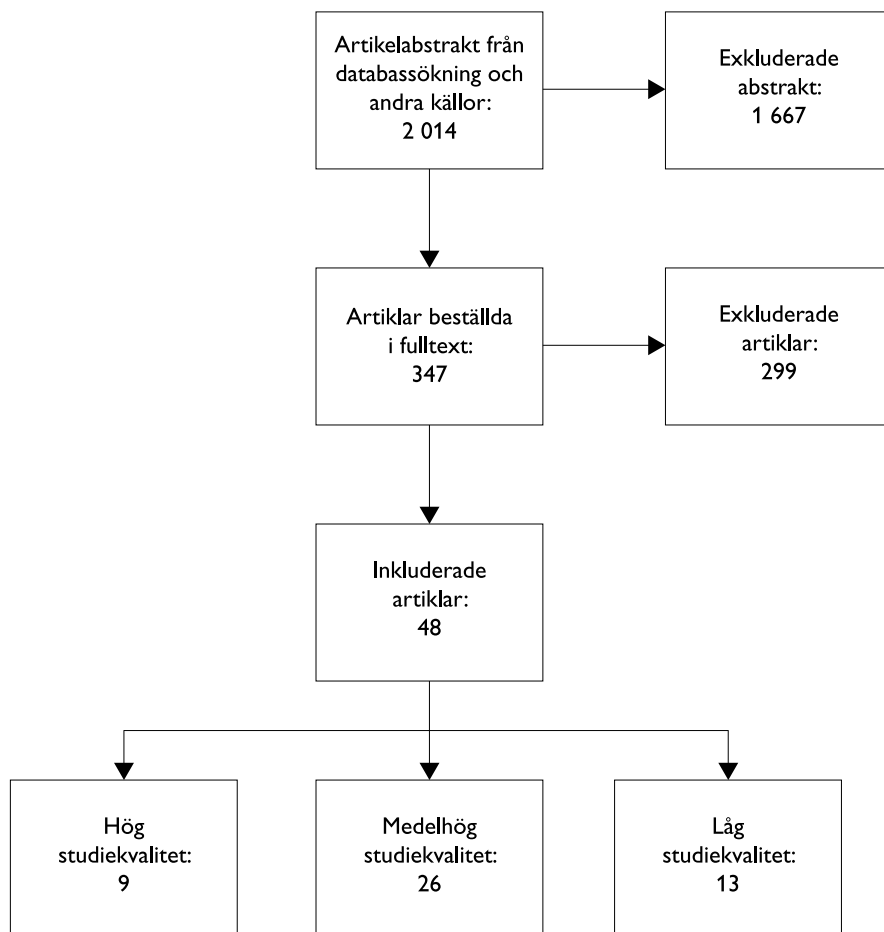
Följande kriterier fastställdes för urval av studier:

- Populationer** Patienter oavsett ålder med diagnostiserad schizofrenisjukdom och/eller anhöriga/närstående till denna grupp. I de fall där studiepopulationen innefattade flera diagnoser, ställde vi som krav att minst 70 procent av studiepopulationen skulle bestå av patienter med schizofrenisjukdom eller anhöriga/närstående till dessa patienter. Även vårdpersonalens och lärares perspektiv har tagits med i de fall där detta förekommit i inkluderade studier.
- Interventioner** Inga avgränsningar gjordes vad gäller interventioner. All form av behandling togs med (psykosocial behandling, läkemedelsbehandling m m). Även familjeaspekter har tagits med.

<b>Språk</b>	Enbart artiklar författade på engelska, tyska eller skandinaviska språk beaktades.
<b>Tid</b>	Endast studier publicerade efter år 1995 har tagits med.
<b>Studiestorlek</b>	Inga fallstudier inkluderades, men i övrigt sattes ingen nedre gräns för antal informanter/patienter/försökspersoner.
<b>Övrigt</b>	Studier där diagnosen inte var klart definierad exkluderades, liksom när bortfallet var stort eller när patientens röst inte specifikt uttrycktes.

## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

I Figur 5.1 redovisas litteraturflödet. Den vanligaste orsaken till exklusion av fulltextartiklar var att patientpopulationen inte var klart definierad. Andra skäl var en ofullständig eller oklar redovisning av urval eller att analysen och datainsamlingen inte var klart rapporterad.



**Figur 5.1** Flödesschema över litteratursökning<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Antalet beställda abstrakt inkluderar både schizofreni, ADHD och autism.  
Antalet beställda fulltextartiklar inkluderar endast schizofreni/psykos i detta sökträäd.

Samtliga ingående studier har ordnats enligt olika ämnesområden:

1. **Patientens perspektiv.** Patientens egen uppfattning om sin vård/ behandling:
  - a. **På kort sikt** – hur man värderar enskilda vårdtillfällen/enstaka episoder. Kvalitativ metod: [7–13]. Kvantitativ metod: [14–16].
  - b. **På längre sikt** – hur man värderar vården med perspektiv över längre tid. Hit hör studier med temat ”recovery” (återhämtning). Kvalitativ metod: [17–21].
2. **Patient och personal** – hur dessa grupper ser på patientens vård och sina inbördes roller. Kvalitativ metod: [22–27]. Kvantitativ metod: [28–30].
3. **Patient och anhöriga** – hur dessa grupper ser på patientens vård och sina inbördes roller. Kvalitativ metod: [31–33]. Kvantitativ metod: [34,35].
4. **Anhöriga och personal** – hur dessa grupper ser på patientens vård och på respektive stödgrupps roll i vården. Kvalitativ metod: [36,37]. Kvantitativ metod: [38].
5. **Stigma/diskriminering** – omgivningens syn på patienter med schizofrenisjukdom, deras anhöriga och vårdpersonal. Kvalitativ metod: [39–41].

# Kvalitativ analysmetod

## Beskrivningar av studier och resultat, inklusive tabeller

Tabell 5.15 Första, andra och tredje nivåns teman som ett resultat av analysen.

Referens	Första nivåns tema	Andra nivåns tema	Tredje nivåns tema
[7] [10]	Social bas, viktigt att få fäste Gruppen lindrar, självtillit återvinns, sociala kontakter gynnar	Sociala kontakter stärker	Tilltro och förtroende är grundläggande. Möjligheter kan skapas
[7] [9] [10] [13]	Social bas, viktigt att få fäste Patientstöd förbättrar, tro på patienten Gruppen lindrar, självtillit återvinns, sociala kontakter gynnar Patientens medverkan i besluten är svagt. Åsidosatta	Patientstöd (enskilt och i grupp) viktigt	
[7] [11] [12] [8]	Social bas, viktigt att få fäste Ömsidigt förtroende och trygghet mellan patient och personal Mer än mediciner Bred hjälp viktig, expertis nödvändig	Förtroende för personal nödvändigt	
[17] [19] [20]	Inre och yttre perspektiv, krisförlopp Resurser och stöd är viktigt, både informellt och formellt. Process är mer viktigt än resultat Kontakt med yttervärlden. Mot insikt, alla mänskliga nivåer. Inte bara symtomlindring. Familj och personal är viktiga	Hela personen engageras	Ljusning möjlig på sikt, framsteg kräver humankapital
[18] [20]	Långsam rörelse, fram och tillbaka. Från mörker till ljus Kontakt med yttervärlden. Mot insikt, alla mänskliga nivåer. Inte bara symtomlindring. Familj och personal är viktiga	Brett kontaktmönster under processens gång	
[19] [21]	Resurser och stöd viktigt, både informellt och formellt. Process är mer viktigt än resultat Det råder en human attityd, värme och gränsöverskridande attityd	Bärande relation viktig	Förutsättningar för gynnsam utveckling. Personalens människointresse och upprätthållande av goda relationer
[22] [24] [27]	God följsamhet bygger på god relation och om denna finns spelar biverkningar mindre roll God kommunikation och kontakt läker; värdighet och respekt måste kvarstå Autonomi skapas genom stöd och god relation	Relationen och kommunikationen i centrum	
[23] [25] [26]	Behandlingsperspektiv som varierar Samverkan, sammanhang i centrum Förtroende och förbättrad hälsa genom hänsyn och kontinuitet i kontakter	Människan lika viktig som sjukdomen	

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.15 fortsättning

Referens	Första nivåns tema	Andra nivåns tema	Tredje nivåns tema
[33] [31]	Föräldrar känner av patientens variationer i sjukdomens karaktär Livslångt föräldraskap i avskildhet. Börda. Separation, förälder–patient tar kraft	Nära och mödosam sam-existens anhöriga/patienter	Anhöriga har ett livs-åtagande, sjukdomen en utdragen kris
[33] [31]	Föräldrar känner av patientens variationer i sjukdomens karaktär Livslångt föräldraskap i avskildhet. Börda. Separation, förälder–patient tar kraft	Sjukdomens faser frestar på alla inblandade	
[32] [31]	Föräldrastödet bräckligt men ofta bestående under sjukdomsåren Plikt		
[36] [37]	Anhöriga beroende av personal. Individuella familjemönster. Personliga bemötanden behövs Kontaktbrist, förtroende ifrågasatt, tilltro som sviktar	Ömsesidigt beroende	Förtroendeunderskott som behöver utvecklas
[37] [36]	Kontaktbrist, förtroende ifrågasatt, tilltro som sviktar Anhöriga beroende av personal. Individuella familjemönster. Personliga bemötanden behövs	Mer kontakt och tillit söks	
[39] [40]	Exklusion och utanförskap på flera arenor, både patient och familj Inskränkning av rättigheter. Förutfattade meningar hos allmänheten som kan motverkas	Social avskildhet och förlust	Utanförskap och särbehandling hos alla aktörer
[41]	Patienter, anhöriga och personal upplever sig särbehandlade, i varierande grad	Patienter, anhöriga och personal upplever sig särbehandlade i varierande grad	

## Ämnesområde 1a: Patientens perspektiv på kort sikt

**Tabell 5.16** De olika nivåernas teman under tredje nivåns tema: Tilltro och förtroende är grundläggande. Möjligheter kan skapas.

<b>Tredje nivåns tema: Tilltro och förtroende är grundläggande. Möjligheter kan skapas</b>		
<b>Andra nivåns tema</b>	<b>Första nivåns tema</b>	
Sociala kontakter stärker	Social bas, viktigt att få fäste	[7]
	Gruppen lindrar, självtillit återvinns, sociala kontakter gynnar	[10]
Patientstöd (enskilt och i grupp) viktigt	Social bas, viktigt att få fäste	[7]
	Patientstöd förbättrar, tro på patienten	[9]
	Gruppen lindrar, självtillit återvinns, sociala kontakter gynnar	[10]
	Patientens medverkan i besluten är svagt. Åsidosatta	[13]
Förtroende för personal nödvändigt	Social bas, viktigt att få fäste	[7]
	Ömsesidigt förtroende och trygghet mellan patient och personal	[11]
	Mer än mediciner	[12]
	Bred hjälp viktig, expertis nödvändig	[8]

Analysen av detta ämnesområde baserar sig på en studie av hög och sex studier av medelhög kvalitet; tre från Tyskland [9,10,12], två från USA [7,13], en från Sverige [8] och en från Storbritannien [11].

Det visade sig att patienterna själva kunde ge relevanta beskrivningar på vilka mått man kunde ha på förbättringar och tillfrisknanden.

*"...I know from my previous life how I should behave...when I should smile to show happiness..." [7].*

Patienterna underströk särskilt vikten av en vidgad social arena och en stödjande läkarkontakt.



*"...When patients bring up an issue, then the physician should take it seriously and give information..." [7].*

Tvångsvård ansågs av patienterna själva (i post-psykotiskt tillstånd) vara nödvändigt, och att läkare skulle ha beslutanderätt. Patienter i god återhämtningsfas ansågs vara möjliga och lämpliga som "coacher" till patienter i sjukdomsfas, här föreslås stora möjligheter till nytänkande.

*"...Having patience and giving emotional support..." [9].*

Psykopedagogiska grupper inom ramen för delat beslutsfattande (shared decision making) har genomgående gett goda erfarenheter. Grupperna ger kunskaper och social stimulans, självförtroendet stimuleras och grupp-atmosfären och seminarierna berikar.

*"...and then you don't feel like being at someone's mercy so much. You can do something yourself..." [10].*

Att alltför mycket betona den medicinska behandlingen (vanligen tabletter eller injektion) var fel. Medicinsk dominans hindrade andra inslag i behandlingen och kan leda till uppgivenhet och maktlöshet.

*"...It's like being a sausage in a sausage machine, put in one end, processed, and put out in the other..." [11].*

Delat beslutsfattande som behandlingsmodell hade både för- och nackdelar. Det krävde att det i realiteten blev en patientmedverkan i processen – inte att en part (ofta vårdpersonalen) dominerade och fattade de avgörande besluten.

*"...How do you usually come up with plans? (interviewer)...I don't know. She decides and I say OK..." [13].*

## Ämnesområde 1b: Patientens perspektiv på längre sikt

**Tabell 5.17** De olika nivåernas teman under tredje nivåns tema: Ljusning möjlig på sikt, framsteg kräver humankapital.

<b>Tredje nivåns tema: Ljusning möjlig på sikt, framsteg kräver humankapital</b>		
<b>Andra nivåns tema</b>	<b>Första nivåns tema</b>	
Hela personen engageras	Inre och yttre perspektiv, krisförlopp	[17]
	Resurser och stöd är viktigt, informellt och formellt. Process mer än resultat	[19]
	Kontakt med yttervärlden. Mot insikt, alla mänskliga nivåer. Inte bara symtomlindring. Familj och personal är viktiga	[20]
Brett kontaktmönster under processens gång	Långsam rörelse, fram och tillbaka. Från mörker till ljus	[18]
	Kontakt med yttervärlden. Mot insikt, alla mänskliga nivåer. Inte bara symtomlindring. Familj och personal är viktiga	[20]
Bärande relation viktig	Resurser och stöd viktigt, både informellt och formellt. Process är mer viktigt än resultat	[19]
	Det råder en human attityd, värme och gränsöverskridande attityd	[21]

Analysen av detta ämnesområde baserar sig på en studie av hög och fyra studier av medelhög kvalitet; två från Kanada [18,20], en från USA [19], en från Nederländerna [17] och en från Norge [21].

Patienterna beskriver ofta insjuknandet som en kris; man utesluts ur den ”gemensamma världen”, och mörker, ensamhet och förluster finns initialt.

*”...For years I had been going around in a sort of circle. The circle got bigger and bigger; it turned into a cyclone. The storm was devastating...” [17].*

Övergången mot ljus och öppning kan ske genom en inre kamp under en lång tid.

*”...Sometimes when I have survived a heavy crisis, I feel rich...” [17].*

Processen går fram och åter, perioder av förbättring avlöses av sämre skeden; yttre bistånd är av vikt.

*”...That made me feel good and making those connections with the past gave me a sense of security...” [18].*

Hit hör mediciner som kan bidra till kontroll över sjukdomen men som också kan ha negativa effekter på tankeverksamhet och humör.

*”...Feelings of anxiety that sort of leaves a cloud over my head” (effects of medication) [20].*

Kontakten med personalen är viktig där empati, respekt och tillgänglighet är betydande ingredienser.

*”...well we can help each other, give and take. That’s how human relationships work...” [19].*

Återhämtningen är mer än symtomlindring; även fysiska och existentiella villkor kan och bör vara angelägna att beakta. Gott samarbetsklimat är viktigt och både formell och informell kontakt med personal stärker.

*”...What’s good about them is the fact that they don’t just talk about problems, but ordinary stuff too...” [21].*

## Ämnesområde 2: Patient och personal

**Tabell 5.18** De olika nivåernas teman under tredje nivåns tema: Förutsättningar för gynnsam utveckling. Personalens människointresse och upprätthållande av goda relationer.

---

**Tredje nivåns tema: Förutsättningar för gynnsam utveckling. Personalens människointresse och upprätthållande av goda relationer**

---

<b>Andra nivåns tema</b>	<b>Första nivåns tema</b>	
Relationen och kommunikationen i centrum	God följsamhet bygger på god relation och om denna finns spelar biverkningar mindre roll	[22]
	God kommunikation och kontakt läker; värdighet och respekt kvarstår	[24]
	Autonomi skapas genom stöd och god relation	[27]
Människan lika viktig som sjukdomen	Behandlingsperspektiv som varierar	[23]
	Samverkan, sammanhang i centrum	[25]
	Förtroende och förbättrad hälsa genom hänsyn och kontinuitet i kontakter	[26]

---

Analysen av detta ämnesområde baserar sig på två studier av hög kvalitet och fyra studier av medelhög kvalitet; en från Kanada [24], en från USA [26], två från Storbritannien [23,25], en från Nederländerna (i samarbete med flera europeiska länder) [22] och en från Australien [27].

Synen på följsamhet vid medicinering skiljer sig åt mellan personal och patienter. Personalen fäster större vikt vid biverkningar:

*"...knowing how to manage side effects..." [22].*

Patienterna tycker att det är mindre viktigt:

*"...the medication keeps you from feeling ill/relapsing..." [22].*

Viktigast för följsamhet enligt patienter är värdet av en hållbar, fast och kontinuerlig kontakt.

*"...My doctor allowed me to have my problems, to solve my problems. He helped to enhance my quality of life as a result..." [24].*

Om kontakt och kommunikation präglas av omtanke, ärlighet och respekt gynnas tillfrisknandet.

*"...We talk once a week about anything I want to talk about...She is more or less interested in my mental, and she worries about my physical condition too..." [26].*

Att inte ta all makt från patienter är också viktigt.

Vårdpersonal av olika kategorier tycks grunda sin vårdfilosofi på olika värderingar om den sjuka människan (medicinska, psykologiska och sociala betoningar) och alltför stora klyftor mellan olika uppfattningar komplicerar en läkande process.

*"...They (psychiatrists and community nurses) don't talk to you – have a conversation. Just say: How are you? How do you feel?..." [23].*

Att stimulera till autonomi och ökad självtillit är angeläget. En stödjande och uppmuntrande attityd gynnar framsteg.

## Ämnesområde 3: Patient och anhöriga

**Tabell 5.19** De olika nivåernas teman under tredje nivåns tema: Anhöriga har ett livsåtagande, sjukdomen är en utdragen kris.

Tredje nivåns tema: Anhöriga har ett livsåtagande, sjukdomen är en utdragen kris		
Andra nivåns tema	Första nivåns tema	
Nära och mödosam samexistens anhöriga/patienter	Föräldrar känner av patientens variationer i sjukdomens karaktär	[33]
	Livslångt föräldraskap i avskildhet. Börda. Separation, förälder–patient tar kraft	[31]
Sjukdomens faser frestar på alla inblandade	Föräldrar känner av patientens variationer i sjukdomens karaktär	[33]
	Livslångt föräldraskap i avskildhet. Börda. Separation, förälder–patient tar kraft	[31]
	Föräldrastödet bräckligt men ofta bestående under sjukdomsåren	[32]
	Plikt	[31]

Analysen av detta ämnesområde baserar sig på två studier av hög kvalitet och en studie av medelhög kvalitet; alla från Tyskland [31–33].

Patienterna får ofta svårt att ”stå på egna ben”. Det är vanligt med ett långvarigt ekonomiskt och emotionellt beroende till föräldrar (oftast till modern).

*”...Er hat ein sehr enges Verhältnis zu uns, das hat sich so durch die Krankheit ergeben. Als, er hat sehr viel Vertrauen zu uns gefasst...Also die Belastung ist immer noch da, und wir wissen noch nicht wie lange das dauert...”*

*”...Mir hat mal ne Ärztin gesagt: Also Frau L, wenn sie immer wieder hingeh’n und den immer wieder unterstützen, dann kann sich – ihr Sohn ja nie abkoppeln von Ihnen...” [31].*

Föräldrarna tenderar att bli isolerade och skuldkänslor kan uppstå. Frigörelse är ofta svår med blandade känslor (hos både anhöriga och patient). Anhöriga (särskilt föräldrar, men även make/maka) lever nära patienten, och variationer i sjukdomens förlopp sätter sin prägel på anhörigas livskvalitet. Om en partner blir sjuk finns tendens till samhörighet och solidaritet makarna emellan; relationen lever kvar trots svårigheter.

*"...I have married him with his illness, so to speak. He told me he was mentally ill...now he has someone standing by him. I can cope with this. But then there were phases I just couldn't manage..." [32].*

## Ämnesområde 4: Anhöriga och personal

**Tabell 5.20** Tredje nivåns tema: Förtroendeunderskott som behöver utvecklas.

Andra nivåns tema	Första nivåns tema	
Ömsesidigt beroende	Anhöriga beroende av personal. Individuella familjemönster. Personliga bemötanden behövs	[36]
	Kontaktbrist, förtroende ifrågasatt, tilltro som sviktar	[37]
Mer kontakt och tillit söks	Kontaktbrist, förtroende ifrågasatt, tilltro som sviktar	[37]
	Anhöriga beroende av personal. Individuella familjemönster. Personliga bemötanden behövs	[36]

Analysen av detta ämnesområde baserar sig på två studier av medelhög kvalitet; en från Sverige [36] och en från Nya Zeeland [37].

Det är viktigt med stöd till föräldrar och/eller anhöriga, och personalen har en betydelsefull roll som länk till föräldrarna. Patienten ska stödjas till oberoende och autonomi samtidigt som det finns en beroendeställning till både anhöriga och vårdpersonal. Det är svårt att balansera mellan båda dessa villkor, och om patientens förtroende brister för någon av parterna så riskerar sjukdomsprocessen att påverkas negativt.

”...Parents treat them (patienter), age inappropriately and this doesn't go down well...the patient can feel really disempowered...”; (familjemedlem):  
”...The psychiatrist wasn't remotely interested in anything I had to say about my daughter...” [37].

Det är för patientens bästa viktigt att finna balans och tydliga gränser för informationsutbyte mellan personal och anhöriga; (familjemedlem):

”You know that you can call them when you have problem. The nurse stands by and that is good...” [36].

Olika familjestrukturer kräver olika strategier från personalens sida, och för familjerna är informationsbrist och ignorans negativt.

## Ämnesområde 5: Stigma/diskriminering

**Tabell 5.21** De olika nivåernas teman under tredje nivåns tema: Utanförskap och särbehandling hos alla aktörer.

Tredje nivåns tema: Utanförskap och särbehandling hos alla aktörer		
Andra nivåns tema	Första nivåns tema	
Social avskildhet och förlust	Både patient och familj känner exklusion och utanförskap på flera arenor	[39]
	Inskränkning av rättigheter. Förutfattade meningar hos allmänheten som kan motverkas	[40]
Patienter, anhöriga och personal upplever sig särbehandlade i varierande grad	Patienter, anhöriga och personal upplever sig särbehandlade, i varierande grad	[41]

Analysen av detta ämnesområde baserar sig på tre studier av hög kvalitet; två från Tyskland [40,41] och en från Spanien [39].

Alla grupperna i triaden (patienter, personal och anhöriga), upplever sig mer eller mindre särbehandlade och/eller diskriminerade, men framför



allt patienter och anhöriga. Att ha en psykisk sjukdom är associerat med svaghet och karaktärlöshet, vilket uppfattas både direkt och indirekt.

*"...you are the cause of the illness..." "...it's all your fault..." [40].*

I media är psykisk sjukdom ofta länkat till våldsamt eller hotfullt beteende; (patient):

*"...The media, as soon as something happens...someone gets killed... it was a mentally disturbed person who had schizophrenia..." [39].*

Nyanser och fördjupningar som ger förståelse och insikt saknas många gånger. Särbehandlingen, som kan utgå från förutfattade meningar, upplevs både i enskilda kontakter (på ett personligt plan) och som ett gruppfenomen (på ett strukturellt plan).

*"...And then I told my neighbour that I had to go back to hospital... and the relationship with the neighbours changed completely..."*

*"...I tried to explain to my previous employer that I wasn't well and the like. We can't do anything for you they said..." [41].*

Bättre information, utbildning och en mer nyanserad mediebevakning är moment som skulle ge ökad förståelse och acceptans.

## Diskussion

I de inkluderade kvalitativa studierna har författarna använt olika analysmetoder. Resultaten presenteras i Tabell 5.23 och dessa har genom en manifest innehållsanalys analyserats vidare [43]. Detta har varit möjligt även om analysnivåerna haft olika djup i de olika metoderna. Den manifesta innehållsanalysen innebär att forskaren läser det som står i texten utan att göra tolkningar. Andra och tredje nivån i analyserna utgör en sammanfattning av vad som stått på den tidigare nivån.

Studierna har sina ursprung i skilda länder (huvudsakligen västerländska) och olika åldrar, kön samt sociala kontexter är representerade. Selektionen

av patienter har vanligtvis gjorts genom strategiska urval och därigenom har en bredd och en variation i materialet kunnat erhållas.

Den psykiatriska vården är olika i olika länder och synen på psykiskt sjuka och attityden till psykiatrisk vård har en del specifika nationella förtecken. Vi har dock inte funnit påtagliga skillnader mellan olika länder. Det är samma mönster som går igen från land till land. Det rör sig huvudsakligen om västerlandet och likheterna är sannolikt här större än om länder med andra sjukvårdskulturer hade inkluderats.

## **Återkommande teman**

### **Behovet av kontakt/kommunikation**

Det finns många beskrivningar om det relativa underskott på kontakt och kommunikation som personerna upplever. Det är framför allt i relation till personalen som man längtar efter mer förståelse, stöd och intresse. Det gäller såväl i de studier som undersökt korta vårdtillfällen som i de studier som utforskat personernas perspektiv på längre sikt (vid återhämtning/recovery).

Några typiskt återkommande önskemål är att få värdighet, att bli bättre lyssnad på, att det ges tid och intresse för patienten, att man tas på allvar som patient och att man får information på ett begripligt och sakenligt sätt. Även ur personalens perspektiv understryks vikten av god kommunikation. Den medicinska behandlingen anses i patienternas ögon ha en väl stor plats i vården – att det finns en bärande mänsklig relation, hållbar och fast över tid, är en lika viktig förutsättning som den medicinska behandlingen för att få terapeutisk framgång.

### **Patienterna kan uttrycka viktiga önskemål och synpunkter som har relevans**

Flera av studierna visar att personerna är väl kvalificerade och har rimliga och tänkvärda synpunkter på hur vården bör utformas. De uttrycker egna åsikter och uppfattningar som kan integreras i de alternativ till vård som erbjuds. Det finns erfarenheter som tyder på att om patientens röst tas tillvara så blir behandlingsresultaten bättre [44].

Patienter kan i vissa fall själva ange lämpliga mål och utfall, mått som används för att ”mäta” behandlingseffekten. Det är en viktig upplysning som kan integreras med vårdgivarnas syn på vilka utfall som ska användas. Det finns också exempel på andra patienters aktiva medverkan som ”coacher” i behandlingen. Redan i början av behandlingen kan patientstöd vara viktigt. Det gemensamma stöd som patienter ger varandra i psykopedagogiska grupper har betydelse för tillfrisknandet.

### **Önskan om social upprättelse och stöd**

Tillståndet upplevs vanligen som plågsamt och ovanpå detta kommer de sociala konsekvenser som det för med sig. Patienterna upplever särbehandling på flera områden i livet. Detta drabbar även anhöriga, och i viss mån även personalen.

Psykiska sjukdomar uppfattas av många som hotfulla och skrämmande; den som är sjuk kan vara oberäknelig och våldsam och inte att lita på. Det är vanligt med en attityd av avvaktan och skepsis inför personer med psykisk sjukdom. Dessa föreställningar underblåses inte sällan av media som tenderar att dramatisera och ge näring åt attityder av tvivel och ifrågasättande samt föreställningen att personer med schizofreni är potentiellt farliga.

I många studier framkommer att patienter har ett starkt behov av att bli tagna på allvar. Förutfattade meningar om vilka de är behöver korrigeras, och de önskar få en fullvärdig plats i den sociala gemenskapen. Anhöriga, och i viss mån personal, uttrycker liknande uppfattningar. Anhöriga och vårdpersonal klumpas ihop och deras uppfattningar jämföras med patienternas på ett onyanserat sätt. Gemensamt för grupperna är att man tror på att bättre kommunikation, stöd till dem som drabbats, utbildning till allmänheten och handledning är vägar som kan minska den sociala utanförkänslan.

I studierna om återhämtning går behovet av ett gott socialt stöd, både det professionella och det informella, som en röd tråd. Detta behövs särskilt i perioder av försämringar. Då är kravet på kontinuitet och stabilitet i kontakten särskilt viktigt.

## **Familjens roll är viktig**

Personen som är sjuk är beroende av stöd och hjälp under perioder. Professionellt finns vårdpersonal till hands men ett mer personligt, privat och intimt fäste, som kan vara lika viktigt, utgör familj eller anhöriga. Eftersom familjemedlemmarna periodvis själva har bekymmer och en oro som sammanhänger med sjukdomstillståndet, blir hjälpen ojämn, och stöd och bistånd kan svikta. Den bräckliga hjälpen tycks dock vara uthållig och långvarig; att ta avstånd från eller stöta bort personen som är psykiskt sjuk ur familjegemenskapen är ovanligt.

Om personliga förtroenden från en patient till en anhörig ska meddelas eller avslöjas för personal (eller omvänt), är en oklarhet som återkommer i studierna. Om uppgifter, som är avsedda som förtroenden, förs vidare finns risk för en upplevelse av svek och med försämring av tillståndet som följd. Personalen är samtidigt familjens viktigaste länk till den som är sjuk, vilket gör att det är nödvändigt med någon form av kontakt. Att båda parter – för patientens bästa – respekterar varandra är viktigt.

## **Kvantitativ analysmetod**

### **Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller**

Vi fann sammanlagt nio studier av medelhög kvalitet som använde kvantitativ analysmetod [14–16,28–30,34,35,38]. Dessa studier rymmer många av de perspektiv som kommer fram vid analys av studier med kvalitativ metod. Patienterna är beroende av personal och anhöriga, och information om patientens medverkan fås ibland genom dessa ”ombud”. Vissa artiklar tar enbart upp patientens egna upplevelser medan andra ser på patientens perspektiv i relation till personal och till anhöriga.

Studierna redovisas enligt de ämnesområden som vi fann vid analys av de kvalitativa studierna; indelningen blev relevant även för dessa studier. De med kvantitativ metod var dock betydligt färre än de med kvalitativ metod, och alla ämnesområden är inte representerade.

## Ämnesområde 1a: Patientens perspektiv på kort sikt

Tre studier av medelhög kvalitet ingår under denna rubrik [14–16]. De tar upp följsamhet vid medicinering och sociala behov i relation till kliniska symtom. Frågeställningarna är olika i studierna, metoder varierar (olika instrument) och populationerna är inte jämförbara (se Tabell 5.22).

Det framkommer att patienter som önskar aktivt medverka i medicineringen är de som har minst insikt i behovet av medicinering [14]. Brist på följsamhet förklarades också mest av biverkningar av mediciner och att det inte fanns några skillnader mellan första och andra generationens neuroleptika i följsamhetsavseende [16]. De sociala behoven var större ju mer kliniska symtom patienterna hade. Patienterna ser sina besvär lika mycket ur ett socialt som ur ett medicinskt perspektiv. Patienternas förmåga att medverka och ge trovärdig information framkom också [15].

## Ämnesområde 2: Patient och personal

Tre studier av medelhög kvalitet ingår [28–30]. Även här är frågeställningar, metoder och populationer olika i studierna och en samlad analys kan inte göras (se Tabell 5.22).

Två randomiserade kontrollerade studier tar upp delat beslutsfattande (shared decision making) i relation till rutinvård [28,29]. I den ena studien hade patienterna som deltog i interventionsgruppen bättre kunskap om sjukdomen, de deltog i medicinska beslut i större omfattning och kunde tillgodogöra sig utbildningsinsatser bättre [28]. Delat beslutsfattande tog inte mer tid för läkarna, och patienterna inkluderades i studien omedelbart efter intagningen på avdelningen, en del hade akuta tillstånd [28].

I den andra studien bedrevs integrated care (en variation på shared decision making) [29]. Där framkom att social funktionsförmåga och patienttillfredsställelse, var avsevärt större i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen.

I en nordisk multicenterstudie framkom att patienter och vårdpersonal var oense om vilka otillfredsställda behov patienterna hade [30]. Vårdpersonalen uppfattade att patienterna hade fler behov än vad patienterna själva tyckte. Det gällde främst behov som var knutna till en svår psykopatologi. Patienternas egna mest otillfredsställda behov rörde däremot mer en svår subjektiv livssituation.

### **Ämnesområde 3: Patient och anhöriga**

Två studier (båda av medelhög kvalitet och med delvis olika frågeställningar, metoder och populationer) ingår i detta ämnesområde [34,35] (se Tabell 5.22).

En studie belyser begreppet expressed emotion (EE) [34]. Det är ett mått på det emotionella svaret hos en person i relation till en person som är sjuk. Man skiljer på anhöriga med ”hög EE” (kan vara en kritisk och eller en fientlig attityd eller en hållning av att vara starkt känslomässigt indragen) respektive anhöriga med ”låg EE”. Där hög EE fanns var det en större skillnad på sjukdomssyn mellan patienten och den anhöriga (gällde bl a konsekvenser av sjukdomen, sjukdomens förlopp, synen på mediciner och vårdpersonalens roll).

I en prospektiv studie följdes patienter i över två år, och empatisk attityd hos föräldrar relaterades till patientens återfall i sjukdomen [35]. Ju lägre empatisk förmåga det fanns i familjen, desto fler patientåterfall (multivariat analys).

### **Ämnesområde 4: Anhöriga och personal**

En studie tar upp detta (se Tabell 5.22) [38]. En representativ grupp av anhöriga (medlemmar i Schizofreniförbundet som är en nationell anhörigorganisation) delgav sina erfarenheter av vårdpersonalens attityd. En majoritet av anhöriga beskrev negativa erfarenheter, främst brist på bekräftelse och samarbete. Anhöriga kände sig ofta maktlösa och isolerade.

## Diskussion

Studierna med kvantitativ metod gav en ofullständig belysning av undersökningsområdet. De använde alla olika mätinstrument, vilket gör att de inte kan sammanställas eller jämföras. De studier som avhandlade samma ämnesområde och med liknande frågeställningar som vi tidigare analyserat med kvalitativ metod, kompletterade dock varandra och inga fynd var motsägelsefulla. Några nya perspektiv togs upp.

### Om behovet av kontakt/kommunikation

Om behandling görs med större patientmedverkan (shared decision making eller integrated care) och patientens villkor uppmärksammas blir det goda effekter – ökad patienttillfredsställelse och ökad kunskap om sjukdomen [28,29]. I dessa behandlingsmodeller framkommer behovet av kontakt och god kommunikation. Patienter ges möjlighet att konstruktivt medverka i behandlingen och att ge relevant och viktig information.

I multicenterstudien framkommer en diskrepans mellan personal och patienter om vad man menar är den bästa hjälpen. Tvisten var framträdande på flera områden (både kliniska och sociala verksamheter). Studierna med shared decision making och integrated care bekräftar de erfarenheter som tidigare tecknats [28,29].

### Patienterna uttrycker relevanta önskemål och synpunkter på vården

Patienterna kan, även tidigt efter intagning, medverka i behandlingsuppbygg. Om hela personalen arbetar i samma riktning, har täta kontakter med patient och anhöriga, och socioterapeutiska inslag är tillgängliga, uppmuntras patienternas intresse för medverkan [28,29].

### Önskan om social upprättelse och stöd

I flera studier återkom patienternas fokus på att de sociala villkoren är lika viktiga som de kliniska [14,15,29]. Önskan om social upprättelse och stöd var stort och att etablera nya sociala kontakter var viktigt, bok-

stavligen en överlevnadsfråga. Vårdpersonalens roll som en länk till livet utanför var viktig. Patienter med bristande social förmåga samt de mest sjuka, fick minst uppmärksamhet av personalen. Det fanns ingen skillnad vad gäller etnicitet eller kön när det gällde behov av socialt stöd.

## **Familjens roll är viktig**

I två studier diskuterades betydelsen av EE (expressed emotions) [35,46]. Begreppet belyser relationen mellan patient och anhörig och har betydelse för återfall. Familj eller anhöriga utgör vanligtvis ett viktigt fäste för patienten, och EE speglar hur man inom familjen ser på interaktionen. Vid hög EE är skillnaden störst mellan patienten och anhöriga (man är mest oense) – låg EE är gynnsammare ur återfalls-synpunkt. Studierna sa inget om hög respektive låg EE är en reaktion på en svår sjukdom eller om det är tidiga personliga egenskaper hos patient och anhöriga som slår igenom [46]. Studien som visade ett samband mellan återfall och en lägre empatisk familjeattityd går i linje med andra EE-studier [35].

## **Om metoder**

Projektets syfte var att presentera en systematisk kunskapsöversikt över kunskaper man idag har om patientens medverkan och syn på vård och behandling av schizofreni. Huvuddelen av de utvalda studierna är genomförda med kvalitativ metodik (26 av 35 artiklar), och metoder för syntes är i den vetenskapliga litteraturen nya och delvis oprövade [47].

Vi presenterar analyserna (kvalitativa och kvantitativa) var för sig. Tidigt framträdde ett antal ämnesområden, och de ingående deltagarna (patienterna, anhöriga samt personalen) och deras inbördes relationer utgjorde fokus för analyserna. Huvudfokus är patientens eget perspektiv och hans eller hennes deltagande, men närstående och vårdpersonal ingår också.

I den kvalitativa analysen har vi använt oss av en manifest form av innehållsanalys [43]. Det innebär att vi undvikit tolkningar av det material som framkommit, och strävat efter att på ett systematiskt sätt få fram en saklig återgivning av resultaten. Genom kondensering och koncentrer



av de erhållna resultaten har vi via första och andra nivåns tema nått fram till en tredje nivåns tema som ger en sammanfattning av ämnesområdet. I Tabell 5.15 framgår hur detta förenande har gjorts och läsaren kan värdera relevansen av arbetet.

I den första inklusionen av möjliga artiklar kom flera studier av kvalitets-skäl att exkluderas. Ofta var patientgrupperna inte homogena, analysen var bristfällig eller urvalet otillräckligt beskrivet. Forskningsområdet patientens deltagande är ett förhållandevis ungt område, och metoder och tillvägagångssätt är ofta outvecklade och prövande i en inledande forskningsfas.

I de artiklar som var analyserade med kvantitativ metod fann vi olika frågeställningar och metoder; olika instrument var använda och skilda populationer beskrevs. Att göra en syntes av dessa studier gick därför inte och vi valde att separat redovisa resultaten. Dessa kunde dock fogas in i de ämnesområden som den initiala kvalitativa analysen gav.

**Table 5.22** Studies analysed with quantitative methods.

Author Year Reference Country	Study design	Population Number Gender	Patient characteristics	Assessments	Treatment Follow-up	Results	Study quality Comments
Ewertzon et al 2010 [38] Sweden	On experiences of family members' involvement in psychiatric care. Cross-sectional study, national randomised sample of family members, questionnaire on participation in care. Non-parametric statistical methods	379 individuals originally. Inclusion criteria defined, drop-outs analysed. 70 individuals (74% females) participated	Individuals associated to Schizofreniförbundet, a national Swedish organization for people supporting individuals with schizophrenia. 55 parents, 10 siblings and 4 children to patients. 18 of the patients were last 6 months cared for by coercion	Family involvement and alienation questionnaire, satisfactory validity and reliability. "Experiences of approach" and sub variables and "Feeling of alienation" and sub variables	–	Experiences of negative approach from the professionals, including lack of confirmation and cooperation, was most common. Relatives also felt powerlessness and social isolation giving feelings of alienation	Moderate  Findings in agreement with earlier qualitative studies. Sample size and representation are discussed; optimal according to prerequisites. Approved by regional ethics committee
Giron et al 1998 [35] Spain	Relationship between empathic family attitude and relapse. Prospective study	Patients: 88 (male 67%). Age 27.8 ±7.5. Relatives: 80 (male 25%). Age 55 (28–78)	Patients with schizophrenia. Relatives: Mainly mothers (65%)	Questionnaire on empathy (QUEM) at inclusion (10 minutes interaction between relative and patient). Poor empathic attitude (PEA) among relatives was calculated. 7 other factors (attitudinal, clinical, social) to predict relapse	Monthly during the first 9 months. 2 year follow-up	Patients living with relatives with PEA >0.50 relapsed 2.6 more often than relatives with PEA <0.50. (p=0.000). In a multivariate analysis the association between PEA and relapsed maintained (OR 6.4)	Moderate  The instrument (QUEM) sufficiently validated. No information on ethical approval is presented

*The table continues on the next page*

Table 5.22 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Number Gender	Patient characteristics	Assessments	Treatment Follow-up	Results	Study quality Comments
Hamann et al 2006 [28] Germany	Randomised controlled trial. Shared decision making (SDM) vs routine care among inpatients with schizophrenia on 12 acute psychiatric wards. The study evaluated the feasibility of SDM and the effects on patients' perceived involvement, knowledge and attitudes towards treatment patterns and physicians' perceptions	<u>Intervention (IG)</u> Patients screened: 156 Excluded 54 Early discharge: 48 Included in trial: 54 Included in the analysis: 49 Female: 41%  <u>Control (CG)</u> Patients screened: 146 Excluded 47 Early discharge: 40 Included in trial: 59 Included in the analysis: 48 Female: 53%	IG: Age: 35.5 (SD 11.9); Duration of illness: 8.8 (SD 8.6). Number of hospitalizations: 5.4 (SD 5.0). Involuntary admissions: 20. Duration of hospitalisation days: 48.9 (SD 34.0)  CG: Age: 39.6 (SD 10.8). Duration of illness: 9.5 (SD 8.5). Number of hospitalizations: 5.8 (SD 6.6). Involuntary admissions: 15. Duration of hospitalisation days: 45.3 (SD 31.5). No information of psychiatrists/nurses. They had attended 2 information sessions on SDM	Patients: Autonomy preference index; drug attitude inventory; questionnaire on patients' knowledge about their disease; combined outcome measure for risk communication and treatment decision effectiveness (COMRADE); questionnaire on patients' overall satisfaction (ZUF8)  Physicians: Positive and negative syndrome scale for schizophrenia (PANSS); Working alliance inventory; rating of patients' competencies; rating of physicians overall satisfaction	Patients were informed about treatment options ('planning talk'); an evaluated 16-page booklet (medication, psycho-education, socio-therapeutic intervention). Nurses were instructed in the decision aid, in answering all questions, encouraged patients to view any point of view contrary to that of the doctor. The psychiatrist met the patient after the nurse. The aim was to reach an agreement between the patient and the psychiatrist	The intervention studied was feasible for most of the patients and did not take up more of the doctors' time. Patients in the IG had a better knowledge about their disease (p=0.01) and a higher perceived involvement in medical decisions (p=0.03). The IG increased the uptake of the psycho-education (p=0.003)  SDM with acutely ill inpatients, is possible and improves important treatment patterns. This might help in de-stigmatizing this group of patients and improving schizophrenia-related health outcomes	Moderate  Patients are well described but the personnel (nurses/psychiatrists) are not delineated. Interest/motivation among the staff plays a certain role in the implementation of a psycho-educational programme. Approved by ethics committee

The table continues on the next page

Table 5.22 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Number Gender	Patient characteristics	Assessments	Treatment Follow-up	Results	Study quality Comments
Hamann et al 2010 [14] Germany	On patient participation in antipsychotic drug choice decisions. 3 days before discharge of an inpatient care episode patients answered various questionnaires on treatment participation and doctor-patient relationship. Psychiatrists independently supplied data on diagnoses, illness severity, and patient's participation in the antipsychotic drug decisions	300 patients Mean age 39.7 (SD 12.3) Males 58%. Number of hospitalisations, mean: 6.9 (SD 9.6)	All was diagnosed with schizophrenia	Drug attitude inventory, insight scale, questionnaire on therapeutic alliance. Preferred doctor-patient interactions according to 3 statements. Doctors stated the involvement of patients in the drug therapy decisions (3 alternatives)	–	3 major findings: 40% of the patients wished to participate in the clinical decisions. Doctors judged that 56% of the patients were willing to participate in the drug choice. Only 48% of those expressing a wish to participate in the clinical decisions were likely to participate. When working with patients exhibiting poor insight and negative drug attitudes psychiatrists use authoritative decision-making styles despite the patient's desire to participate	Moderate  Approved by ethics committee. By using preferences to statements as measures on attitudes are disputable
Hansson et al 2001 [30] Sweden	Multicentre Nordic cross-sectional study comparing key-workers and patients on needs (met and unmet) on living in the community. Representative samples of patients and key-workers (300 matched pairs) from 10 centres	300 pairs (patients vs key-workers/ staff) Male: 65%, female: 35%	Diagnosis of schizophrenia (ICD-10). GAF score 49 (SD 15); Living alone 56%; single 78%; duration of illness: 15 years (SD 9); hospitalized for mental illness past year 34%	Camberwell assessment of need interview (CAN) divided into met and unmet needs. Quality of life; symptom ratings (BPRS); social network self-report (ISSI)	–	Key-workers identified slightly more needs 6.17 vs 5.76 (p=0.011). Moderate or better agreement on the presence of a need in 17 of 22 life domains (CAN) but in only 11 concerning unmet needs. Disagreement whether the patient was given the right support. Disagreement mainly on physical health, social domains. In only 5 domains the agreement was moderate or better	Moderate  Disagreement between staff and patients on unmet needs is quite obvious. A consensus is a primary task in order to get a valid basis for service planning. No details about "the staff/key workers" – who were they? No information on ethical approval

The table continues on the next page

Table 5.22 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Number Gender	Patient characteristics	Assessments	Treatment Follow-up	Results	Study quality Comments
Klein et al 2007 [15] USA	On relationship between social needs, level of clinical symptoms, gender and ethnicity.  Cross-sectional study. Questionnaires given face-to-face	133 patients. 67 females; 85% Caucasian or African-American. Age between 18–68 years (55% >48 years). Years receiving outpatient treatment: Average 10 years. 98% need no benefit for financial support. >80% did not need any help with housing	All diagnosed with schizophrenia/schizo-affective disorders. Patients of New York State mental health facility. All discharged to the community	Camberwell assessment of need (CAN)  Symptom checklist-90-R (SCL-90-R)	–	Relationship between social needs and levels of clinical symptoms. No relationship between gender or ethnicity and reported social needs. Mental health professionals need to understand that clients are capable partners in the treatment process	Moderate  The relationship between needs and clinical symptoms are also reported in other studies. Consumers/families want to have an open dialogue with care providers. No information on ethical approval is presented
Lobban et al 2006 [34] United Kingdom	Observational study on the relationship between beliefs about mental health problems and Expressed emotions (EE) in family dyads	49 dyads of schizophrenic patients and close relatives. Patients: 33 males; 16 females Mean age: 35 years (18–62) Mean length of contact with mental health care: 9 years (1–21) Relatives: 19 males 30 females Mean age: 50 years (20–78)	DSM-IV diagnosis. Relatives: Spent 30 hours a week at least. Mothers 39%, wives/husbands/partners 30%, fathers 16%, children/sibling/other 15%	Patients: Positive and negative syndrome scale (PANSS), Illness perception questionnaire for schizophrenia (IPQS) and subscales  Relatives: 5 minutes speech sample, IPQS, relatives version	–	29 of the relatives rated high EE. Comparison of IPQS between patients and relatives in high and low EE showed no significant difference (p=0.09). Greater discrepancy between illness models of schizophrenia in high EE dyads than in low EE dyads (t= -2.58, p=0.013)	Moderate  Just FMSS used as a test of EE. Relatively small sample. No information on ethical approval is presented

The table continues on the next page

**Table 5.22** continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Number Gender	Patient characteristics	Assessments	Treatment Follow-up	Results	Study quality Comments
Loffler et al 2003 [16] Germany	Prospective follow-up study	307 patients. 50.2% male. Average age of inclusion: 44.2 years	Age range 18–64. Patients with schizo- phrenia (ICD-10: F20). Duration of illness: 16.0 (SD 10.2)	Rating of medication influences (ROMI) scale. 5 assessments (4 follow-ups, each after 6 months)	Neuroleptic treatment (first and second generation)	Reasons for compliance: Relapse prevention 88%; daily benefit from medication 79%; fear of rehospi- talisation 69%; positive relationship with the physician 41%  Reasons for noncom- pliance: Adverse side effect (50%); lack of insight 40%; no benefit from neuroleptics 33%  Stepwise logistic regression showed few significant socio- demographic correla- tions. No difference between conventional vs second generation neuroleptic	Moderate  No informa- tion on ethical approval

*The table continues on the next page*

Table 5.22 continued

Author Year Reference Country	Study design	Population Number Gender	Patient characteristics	Assessments	Treatment Follow-up	Results	Study quality Comments
Malm et al 2003 [29] Sweden	On efficacy of integrated care in the community. Randomised controlled study (in integrated care – IC vs rational rehabilitation – RR). Patients with a duration of illness longer than 10 years (n=53) the randomisation rate was 1:1	84 patients. (51 in IC, 33 in RR). 34 males in IC. 18 males in RR	DSM-IV diagnostics, patients with schizophrenia, schizoaffective or delusional disorders. No dual diagnosis  Age 18–55. All agreed to participate. No significant difference between the groups on socio-demographic characteristics or on clinical morbidity data	5 clinical outcome domains, 9 measures  Instruments: Clinical global impression scale, GAF-DSM-IV, Disability index, BPRS-24, UKU (side effect rating scale), WHO-DAS, UKU-ConSAat rating scale. 8 independent raters	<i>In both groups</i> Assertive individual case management, outreach team services, collaboration with a psychiatrist, coordinated treatment, crisis intervention. Antipsychotic medication. Psycho-educational intervention, social skills training  <i>In IC only</i> Stress management, cognitive behavioural approach. Shared decision making, structured communication and problem-solving training. Daily logs, yearly audits  <i>In RR only</i> Individual psychotherapy, body awareness training, vocational training, traditional clinical decision making, network meetings	Significantly improved social function and consumer satisfaction in favour of IC-group after 2 years. The main clinically important differences between the programmes were the procedures for shared decision making and patient empowerment	Moderate  IC seemed to improve social recovery and increased patient's consumer satisfaction. Approved by ethics committee

BPRS = Brief psychiatric rating scale; CAN = Camberwell assessment of need interview; CG = Control group; ConSAat = Consumers satisfaction rating scale; DSM-IV = Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition; F20 = Subgroup to schizophrenia according to ICD-10; FMSS = Five-minut speech sample; GAF = Global assessment of functioning scale; IC = Integrated care; ICD-10 = International statistical classification of diseases and related health problems; IG = Intervention group; IPQS =

Illness perception questionnaire for schizophrenia; ISSI = Interview schedule for social interaction; OR = Odds ratio; PANSS = Positive and negative syndrome scale; ROMI = Rating of medication influences; RR = Rational rehabilitation; SD = Standard deviation; SDM = Shared decision making; UKU-ConSAat = Utvalg for kliniske undersøgelser (Committee for clinical trial); WHO-DAS = World Health Organization disability assessment schedule

**Table 5.23** Studies analysed with qualitative methods.

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Angermeyer et al 2003 [40] Germany	Members of advocacy groups. 10 focus group sessions, 8–12 members in each. On subjective stigmatization experiences and suggestions for anti-stigma interventions. Audio- and video-taped and transcribed discussions. Analysed by means of inductive information of categories assisted by a computer programme	122 individuals. 67 mothers, 27 fathers, 11 wives, 9 husbands, 4 brothers, 4 daughters. 67% females	4 domains: Interpersonal interaction Structural discrimination Public images of mental illness Access to social roles  Suggested anti-stigma interventions: Communication measures, support for ill and relatives, changes in mental health care, education and training, control and supervision  Discrimination and disadvantages reached beyond the spheres of direct social interaction and access to social roles	Discrimination and disadvantages encountered by relatives of patients with schizophrenia reach far beyond the spheres of direct social interaction  The structural discrimination and public images of mental illness are especially experienced  Relatives could be included in the treatment process and the dialogue between professional and patients should be transformed into a dialogue	High  Difficulties for relatives to draw the line between negative reactions targeted at them and those aimed at the patients  The sample was mainly composed of relatives from advocacy groups. They might be particularly aware of stigma experiences  Mainly mothers were incorporated  No information on ethical approval is presented
Borg et al 2004 [21] Norway	Patients treated for severe mental illness (mainly schizophrenia). Considered them recovered or being in recovery  Interviews on what was helpful in recovery, phenomenological approach. Further in-depth questioning. Audio-taped, transcribed and returned to informants for renewal and approval	15 individuals (7 women, age 29–63). 9 persons with schizophrenia, 1 with schizoid personality, 2 with affective psychoses, 1 with borderline, 1 with schizoaffective disorder  No psychiatric care the last 2 years. All had stable housing, steady income, functioning well in everyday life according to own judgement. 12 still had outpatient contact	Most helpful was a human feature (empathy, respect, general person-to-person investment), regular contact and collaboration with supportive professionals. Being seen is important. Being available is vital. Breaking the rules, unexpected, surprising acts could be important. Knowing guidelines are not enough going beyond professional role, being human and create a true collaborative relationship increase recovery perspectives	Recovery-oriented professionals were those who dealt with complexities and the individuality of the change process and could use their professional skills in collaborative partnership	Moderate  The sampling procedure is not fully described  No information of ethical approval

*The table continues on the next page*



**Table 5.23** continued

<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Material Analysis method</b>	<b>Informants</b>	<b>Results</b>	<b>Summary</b>	<b>Study quality Comments</b>
Colombo et al 2003 [23] United Kingdom	Interviews on model-identifying (6 models) using a case vignette on all members of professional groups. Open-ended questions coded according to the models, test-retest were carried through. Interviews on critical decisions (critical incident technique)  Open-ended questions. Coding, coder reliability tested – a coefficient of high level of stability, implicit views of patients differed; 2 groups of patients were presented	100 individuals, 20 of each group psychiatrists, community psychiatric nurses, approved social workers, patients with long-term schizophrenia (patient group 1 and 2), and informal carers	6 models of definitions of mental disorders were outlined; medical, social, cognitive-behavioural, psycho-therapeutic, family interactions, conspiratorial. Psychiatrists and community psychiatric nurses clearly favour medical approach. Approved social workers favoured social approach. Patient group 1 supported medical approach. Patient group 2 supported psycho-therapeutic model. Informal carers were less committed to any approach, but most to medical and family interactions	Medical dominance in the field of mental health may be defined as resulting from occupational control over several other conflicting interest groups  The gap between mental health, social services and informal carers needs to be bridged	High  Team-work was often questioned among patients and a wide range of perspectives among each practitioner are supported  No formal ethical approval is made even if ethical issues are often commented on
Duggins et al 2006 [11] United Kingdom	Patients voluntarily admitted to an adult inpatient ward. Deep interviews, usually at home, mean 65 minutes  Method of analysis: Cognitive mapping and analytic induction	10 patients, 6 males. Age: 20–54 years	2 themes; External factors; fear of violence from other patients; communication with staff; lack of autonomy; ward routines  Internal factors; conceptions different from staffs' conceptions; low expectations seemed to increase satisfaction	The complexity of the concept of patient satisfaction should be respected in assessing experiences of people with schizophrenia	Moderate  Ethical approval is obtained  Small study but in agreement with other studies

*The table continues on the next page*

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Forchuk et al 2003 [20] Canada	<p>Patients with schizophrenia starting a new atypical neuroleptic treatment period</p> <p>Naturalistic design, ethnographic method. Interviews monthly for 6 months then at 6 and 12 months. Each person interviewed 9 times, altogether 90 interviews</p> <p>Open-ended questions were audio-taped, transcribed. Saturation was sought for. Qualitative software program was used. Broad themes were obtained</p>	<p>10 patients (7 males). Age 26–51 years. Had been psychotic in periods 8–15 years earlier</p>	<p>4 recovered greatly, 6 recovered to a degree and 2 did not recover. Recovery started with improvements in thinking and feeling extending to reconnections with the environment. Family and staff important agents. Thinking moved from the internal self to a larger world</p> <p>Negative effects of drugs were related to thinking and mood</p> <p>Positive effects of drugs were better control of thoughts and control over illness</p> <p>Relation with staff varied over time. Initially friendly, later more at a distance</p>	<p>Recovery from psychosis involves the entire self, bringing physical, emotional, mental and spiritual aspects of themselves into their experiences of life</p> <p>Recovery more than elimination of symptoms</p> <p>Connections with family, supportive others important</p> <p>Communication, listening and being compassionate is necessary</p>	<p>Moderate</p> <p>No notes on ethical considerations</p>
Gavois et al 2006 [36] Sweden	<p>Interviewing family members. Theoretical sampling. Audio-taped, transcribed and analysed according to grounded theory. Open, axial, selective coding and finally a model on mental health personnel support (MHP)</p>	<p>5 mothers, 2 fathers, 3 sisters, 1 brother, 1 grown-up child. Age 24–68 years</p> <p><i>Contact with MHP</i> 1–4 years (1) 6–10 years (4) 11–20 years (5) 21–30 years (2)</p>	<p>Support of MHP was poor. Initially a crisis. Important to be seen, listened to by MHP</p> <p>2 core categories: The family members' process from crisis to recovery; their interaction with MHP about mental illness and daily living of persons with mental illness</p> <p>4 MHP strategies: Being present, listening, sharing and empowering met the families' needs of support</p>	<p>Health in the family is related to the daily living and mental health for the patient and the support by MHP. Not just the individual but the whole family needs support; a shift in focus is sought for</p>	<p>Moderate</p> <p>Approved by ethical committee</p>

The table continues on the next page

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Gonzalez Torres et al 2007 [39] Spain	On stigma and discrimination. Theoretical sampling. Transcribed focus groups (3 groups with patients; 3 groups with family members). Field notes. Qualitative analysis (Krueger/Casey)	Patients (n=18, 9 females). Both long and short-term illness duration. Family members (n=26, 19 females) related to various forms of illness duration	6 categories of stigma expe- riences: Mental illness vs lack of will; Prejudice related to dangerousness; overprotection – infantiliza- tion; daily social discrimination; discrimination in health care; descendants; avoidance – social isolation  Data from relatives were in 3 sets: Discrimination towards the patients witnessed by relatives; discrimination suffered by the relatives; discrimination suffered by the relatives themselves and discrimination exerted by the relatives on the patients	Patients and relatives describe a great variety of stigma and discrimination experiences in all areas of life, including health care. Isolation and avoidance are common reactions	High  Publicizing these expe- riences could reduce stigmatizing and result in healthier reactions, favouring a better course of the illness  Mainly women among the family members  Unclear correspon- dence to average situation  No information on ethical approval is presented
Jungbauer et al 2004 [32] Germany	On the burden of spouses. Interviews in 3 sessions (30 minutes each), tape- recorded, transcribed. Grounded theory method taking concepts of theoretical relevance and theoretical saturation into consideration. The material was analysed in several stages and in the scope of consensus building discussions	52 spouses of patients with schizophrenia (inpatients, in day care and outpatients); 24 females. Age: 46.3 years (SD 11.6). Married: 73%. Joint children: 75%. Patients' age: 45 years (SD 10.9), in psychiatric care for 15 years (SD 9.9)	Schizophrenia seriously affects the couple's own life. Chronic burdens profoundly reduce quality of life and satisfaction with the partnership  Partnerships maintained in spite of risk of breakdown. Many spouses appreciate living together and steady partner- ships occur more often when the partner's impairment is perceived as moderate or moderately severe. Spouses with own impairment or mental problems often experience the partnership as an appropriate and satis- factory way of life	Burden of spouses are high. They not only face illness-specific burdens, but also burdens from their partnership and family role  Despite the burdens many spouses take positive stock of living together	High  The selection of patients is a bit scarce  The analysis and discussion is thorough and comprehensive  Ethical aspect: The patients agreed to the interviewing of the spouses. No information on ethical approval is presented

The table continues on the next page

**Table 5.23** continued

<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Material Analysis method</b>	<b>Informants</b>	<b>Results</b>	<b>Summary</b>	<b>Study quality Comments</b>
Jungbauer et al 2006 [31] Germany	Developmental problems in families with patients  Interviews by experienced psychologists at home visits. About 90 minutes, audio-taped. Main question: What has changed in the family after your daughter/son fell ill? Further deepening, clarifications and more targeted questions followed. Family situation and the parents relationship to the child was sought for  Selection and analysis according to grounded theory and thematic field analysis	42 mothers and 9 fathers to youths/children with schizophrenia  Average age of parents: 60 years (35–85). Average age of the patients: 33 years. Average years of treatment: 11 years	Patients often remain dependent on their parents' emotional, practical and financial support. Parents pass various phases of sorrow, fear and isolation. Child–parent relationship could be asymmetrical; the patients are referred to the parents support and the parents tend to be responsible for the sick daughter/son  Typically, the parent–child relation is re-intensified, often with a co-occurring loss of extra-familial social contacts. 41% of the patients still lived with their parents	Schizophrenia is often connected with permanent parenthood and lifelong parental help  The detachment of patients from parents is usually associated with mixed feelings	Moderate  No clear description of the sampling procedure  No information on ethical approval is presented

*The table continues on the next page*

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Jungbauer et al 2003 [33] Germany	<p>Burden development over 1 year in parents of patients. Parents were interviewed (non-directive method of narrative type) at home 3 times by qualified psychologists with intervals of 6 months (prospective design)</p> <p>Transcribed interviews analysed according to Typological process structure analysis. Case descriptions based on interviews and contact protocols were generated for all participants and categorized according to maximum and minimum contrasting</p> <p>6 developmental types were constructed representing the changes or invariance of subjective burden in parents over the year</p>	<p>42 mothers, 9 fathers. Average: 60 years (36–85). Relatives to patients from inpatients, day care and outpatient facilities. Patients' age: Average 33 years</p> <p>In psychiatric treatment for 11 years, 59% lived independently</p>	<p><i>6 developmental stages</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Constantly high level of burden (especially in parents with severe functionally impairments).</li> <li>2. Increased burden (especially where deterioration occurred).</li> <li>3. Reduced burden (usually after improvement of the patients' state)</li> <li>4. Shifting burden (usually fluctuations in the patients' health).</li> <li>5. Pre-eminence of other burdens (other existential issues, own illness, deaths, loss of job).</li> <li>6. Constantly low level of burden (patient less impaired by the disease, growing hope of recovery).</li> </ol> <p>About half of the informants reported changes of burdens, the other half invariance (constantly high or low)</p>	<p>Changes in parents' burdens level are closely connected with the illness curve of the patient. Almost 50% of the parents experienced a constantly high level of burden</p> <p>Parents of continuously and severely affected patients are overloaded with caring tasks</p>	<p>High</p> <p>Clearly and detailed presented material, analysis, results and limitations. Mainly mothers in the sample – does the mothers experience more burdens than the fathers?</p> <p>Ethical aspect: Patients are asked if the participation of the parents is okay. No information on ethical approval is presented</p>

The table continues on the next page

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Kikkert et al 2006 [22] The Netherlands (also United Kingdom, Italy, Germany)	Medication adherence in 4 countries (patients', carers', professionals' views)  Participants purposively selected. Patients were included if they had been unstable during previous year  Concept mapping technique; First stage – brainstorming (all participants) factors influencing medication adherence were sought for. Second stage – statements reviewed and reduced. Third stage – statements clustered and prioritized. Analysis in software package in different steps. The relative importance of each cluster was analysed	Patients (n=27, 59% male) were prescribed antipsychotic medication for 8.6 years (SD 8.2). Carers (n=29, 28% male) caring for patients with schizophrenia for an average of 12.6 years (SD 7.4)  Professionals (n=28, 46% male) working with patients with schizophrenia for an average of 11.4 years (SD 11.1)	10 clusters within 5 relevant themes were identified (medi- cation efficacy, external factors like patient support and thera- peutic alliance, insight, side effects and attitudes toward medication)  Importance of ratings differed significantly between patients, carers and professionals. The informants do not have a shared understanding of which factors are important in patients' medication adherence behaviour	Adherence was positively influenced if professionals focus on the positive aspects of medication, on enhancing insight and on fostering a positive therapeutic relationship with patients and carers  Side effects are highly ranked as a factor of non-adherence among professionals, while it is less important among patients	High  Professionals unknown  The study highlights some gaps between patients' and profes- sionals' attitudes to medication adherence – a gap that could be closer  Approved by ethical committee
Kilian et al 2003 [12] Germany	On empowerment/disempower- ment in the treatment process in patients with schizophrenia. Perceptions and evaluations of the treatment sessions were sought for. Interviews by trained psychologists in 90–180 minutes, usually at home. Analysed by content analysis  Relationships among categories were studied by homogeneity analysis and a latent dimension extracted was interpreted as a measure of empowered or disempowered perception	100 patients with schizophrenia. Outpatients, admitted at least 4 times to inpatient care. Age: 18–65 years	A majority described the treatment as reduced to drug treatment. They noticed mainly positive effects rather than mixed medication effects or positive effects of conversation and that they felt helpless or indifferent rather than involved in the treatment process. By means of regression analysis, higher satisfaction of general life situation, negative symptoms and getting depot medications were shown to be positively associated with a more dis- empowered perception of the treatment sessions	Just a minority of the patients perceived their treatment as an empowering process through which they gained control over decisions and actions affecting their health	High  Both qualitative and quantitative methods were used  Clear and comprehen- sive description of the methods used  Patients were asked to sign a consent form  No information on ethical approval is presented

The table continues on the next page

**Table 5.23** *continued*

<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Material Analysis method</b>	<b>Informants</b>	<b>Results</b>	<b>Summary</b>	<b>Study quality Comments</b>
Kinter et al 2009 [7] Germany/USA	Patient-relevant endpoints in patients with schizophrenia. Transcribed individual and focus group interviews. Purposively selected patients  Interpretative phenomenological analysis and ranking procedures	30 stable patients with schizophrenia (in remission) in 5 focus groups  Endpoints were identified in individual interviews and the endpoints were ranked  Mean age 36.6 (range 18–65)	13 endpoints emerged as important spanning side-effects, functional status, processes of care and clinical outcomes  Respondents could clearly identify relevant and irrelevant endpoints. Ranking were not arbitrary but justified from the persons' point of view	Patients with schizophrenia can clearly express preferences over endpoints. Qualitative methods can be used to identify such factors	Moderate  The discussion part a bit too scanty  The study is carried through in Germany (interviews in German) and the authors are mainly Americans  Approved by ethical committee
Leutwyler et al 2010 [26] USA	Physical health among elderly with schizophrenia from 3 various recruitment sites  Theoretical sampling to ensure variation. Interviews (60 minutes) and participant observation. Interviews transcribed and field notes were taken. Coding (axial and selective) for determining salient themes, a software program was used. Grounded theory principles. Theoretical and methodological notes during the process	28 individuals (22 men). Mean age 61 (55–76). 20 had diagnosis of schizophrenia, 8 schizoaffective	Trust-building and eroding trust among patients, providers and the health care system are important factors to understanding the health care disparities  Building trust (through respect, “really caring”, advocacy, consistency/continuity). Eroding trust (through disrespect, not being heard, lack of time, stigmatizing)	When trust is given and received between providers, the health care system and the older adult with schizophrenia, the adult's physical health outcomes may improve and health care disparities may decline	Moderate  The subject's approval from the university's committee on human research was obtained  Perspectives from just one region in the USA

*The table continues on the next page*

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Mauritz et al 2009 [17] The Netherlands	On loss and grief in patients with schizophrenia. Transcribed deep interviews  Grounded theory analysis method	10 patients with schizophrenia in rehabilitation phase. Mean duration of illness 3.45 years (0.5–7). 9 males, 1 female (6 in day treatment, 4 outpatients). Mean age 26.6 years (21–38)	All described feelings of loss, partly internal with decreased self-confidence (“living in a different world”) partly external with loss of autonomy (“not belonging”). Subsequently isolation, grief and finally “coming to terms”	The patients could identify important losses and verbalise their feelings. They went through an intensive grieving process that to a certain extent led to coming to terms  The nurses' contributions are highlighted. Nurses have prolonged and frequent contact with patients, can carefully observe and understand the personal reactions to loss	Moderate  Difficult to separate grief from depression – persons with clear depressive symptoms were excluded initially  No information on ethical approval is presented
McCann et al 2004 [27] Australia	On supporting self-determination in young persons with schizophrenia. Young clients with schizophrenia and community mental health nurses. Interviews in private environment, tape-recorded, transcribed. Observations of nurses at work in health centres  Grounded theory. Purposive and theoretical sampling. Saturation determined number of participants and time spent in the field. Open, axial and selective coding in the analysis	9 clients (5 male; 18–30 years old; none in paid employment; most living at home). 24 nurses, equal gender representation; 30–49 years old. Average clinical experience 12.8 years (3–30)	<u>2 categories emerged</u> Education: Necessary to increase knowledge, to change attitudes and behaviours. Integral to the promotion of wellness. 2 models: deficit and collaborative, the latter most important. Fostering self-control: A further dimension of advancing self-determination. Takes place throughout the period of care and necessitates a change of balance. Nurse from “expert” to be a consultant, listen to, work together and encourage client	Advancing self-determination needs, a mutual, trusting relationship (alliance) between clients and professionals	Moderate  Approved by ethical committee

The table continues on the next page



Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Nicholls E et al 2009 [37] New Zealand	On relationship between mental health professionals (MHP) and family caregivers (FC) Members of MHP-teams and FC were interviewed  Questions on factors behind positive and negative relationship. In-depth interviews, tape-recorded, transcribed. Analysed according to thematic analysis. Multiple readings of all authors and main themes and subthemes were identified	7 MHP (4 males, 5 nurses, 2 social workers), experience in mental care, average, 12 years  7 FC (all females, 6 mothers 1 sibling). All FC's from support organisations for families	<u>4 MHP themes</u> The need to involve families. Problems within mental health care – exchange of personnel, time constraints; Problems with some families. Problems with confidentiality  <u>5 FC themes</u> Growing distrust – difficult to get contact. Kept in the dark – seldom consulted or informed. Frustration, anger, fear – communication discontinued. Blamed and ignored Abandonment– left alone. Much about confidentiality – how to convey information to another part?	Institutional and work-related barriers together with problems of confidentiality resulted in perceptions of a potentially difficult relationship	Moderate  Findings with caution – small groups  The selection of the FC group needs to be taken into consideration  No information on ethical approval is presented
Noiseux et al 2008 [18] Canada	On recovery as perceived by patients, families and health professionals. A proposal of a theoretical explanation  Theoretical sampling from different settings (hospital psychiatry centre, self-help groups, community setting). Transcribed semi-structured interviews (45–90 minutes) with all informants (n=41). Throughout the study field notes  Grounded theory analysis (open coding, axial coding, and selective coding)	Patients with schizophrenia (n=16), 8 female. Mean age 35 years, mainly unmarried, living alone, on antipsychotic drugs, in daily activities and in a process of recovery (few hospitalisations during last year's)  Family members (n=5, 3 mothers, 1 sister, 1 spouse, mean 46 years). All higher education and a strong bond to the patient  Health professionals (n=20, 3 psychiatrists, 8 nurse, 9 educators), all with experience of schizophrenia	7 categories emerged from the analysis and conceptualisation: perceiving schizophrenia as a “descent into hell”; igniting a spark of hope; developing insight; activating the instinct to fight back; discovering the keys to well-being; maintaining a constant equilibrium between internal and external forces; finally seeing the light at the end of the tunnel  The categories are consolidated into a core category in which recovery is defined as a process involving intrinsic, non-linear progress in which the individual adopts to rebuild the sense self and to manage the imbalance between internal and external forces	The study of recovery of schizophrenia is conceptualised from a nursing perspective and is an initial middle-ranged theory based on nursing perspective, and on hard data from various perspectives and sources	High  The theory may guide researchers and clinicians who are interested in understanding this complex phenomenon based on human responses to disease. Approved by ethics committee

The table continues on the next page

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Rummel-Kluge et al 2008 [9] Germany	On peer-counselling in a psychiatric clinic  Evaluation by a validated questionnaire (STEPP with subscales), structured protocol and field notes. Descriptive statistics	Peer-counselling (patient to patient). The counsellor/patient had a schizoaffective disorder for over 20 years and was in a stable phase, trained in communication skills. He had 2–3 counselling sessions every week (20–30 minutes/session) and supervised by a psychiatrist  An invitation poster was posted on the ward	88 consultations in 1.5 year. Mean age of patients 37 years (18–68), 65% males. 85% patients with schizophrenia, 15% schizoaffective disorder. Mean hospitalization time 5 weeks. 31% took own initiative to the consultation, 69% were advised. 24% of the patients participated  The consultation were “helpful for the participant” in 64%, “not helpful” in 5% and 31% were “unsure”. 96% of the participants recommend other consumers to do so	Peer-counselling is feasible in schizophrenia. The counsellor was able to answer adequately, the patients felt well understood and obtained support  Peer-counselling is a potential useful and new tool for inpatients. Yet unattended needs could be met	Moderate  A kind of pilot-study carried through in a conscientious way  The outcome of the activity is very much depending of the competence and the ability of the individual counsellor  No information on ethical approval is presented
Schneider et al 2004 [24] Canada	On communication between patients and professionals. A participatory research project. Patients with schizo- phrenia interviewed each other after work-shops on research principles. Experiences in communi- cation with professionals were sought for  Interview transcripts analysed (thematic analysis) in cooperation with academic researchers. A theatre pre- sentation for professionals and research writing at the end (this publication)	11 interviews of patients with schizophrenia. Members of a support group run by the Patients with schizophrenia society  All had cared as in- and outpatients at psychiatric clinics	The issue of communication was central. 4 themes appeared – generally poor experiences in all areas: Diagnosis (unwilling- ness of doctors to discuss), medication (unwillingness of doctors to discuss), informa- tion/support (doctors rarely helpful in explaining), treatment (not always listened to). Yet, in all themes also examples of positive experiences. When good communication – good relationships. Patients treated with dignity and respect	Good communication with medical professionals is essential  <i>Important wishes</i> Your responsibility to communicate well. We have schizophrenia. Treat us with dignity and respect. Tell us what is wrong. Listen to our concerns about side-effects Don't take power and control away	Moderate  In all stages during the project under the umbrella of experienced research- er, which increases trustworthiness  Approved by Ethic Research Board  Unusual and rewarding research project

The table continues on the next page

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Schulze et al 2003 [41] Germany	On subjective experiences of stigma. Patients, relatives, mental health personnel included. Focus groups of purposefully selected participants from all 3 groups  12 focus group sessions, 3 issues: Stigmatization experiences; causes of stigmatization; suggestions for anti-stigma interventions. Audio- and video-taped recording. Transcribed. Analysed by inductive formation of categories. Computer programme assisted. Independently coding by 2 researchers	83 individuals. 25 patients, 31 relatives, 27 mental health personnel. From 4 German cities. 64% females	4 dimensions of stigma: 1. "Interpersonal interactions" 2. "Public images of mental illness" 3. "Structural discrimination" 4. "Access to social roles" Different weight in the 4 areas, most discrimination for all in (1). Then in (2) and (3) and (4). Yet relatives experienced a lot in (3) and patients in (4). Patients put most emphasis in (1) and personnel on (2) (media)  Information from patients and relatives could combat stigma	Patients, relatives and professionals stress that stigma goes beyond the individual level. Strategies to reduce stigma and discrimination address all four dimensions	High  Few patients in acute phase of the illness were included. Partly the same population as in the Angermeyer study [40]  No information on ethical approval is presented
Seale et al 2006 [25] United Kingdom	On psychiatrists experiences of shared decisions in anti-psychotic medication. 21 adult consultant psychiatrists were interviewed on perceptions of their role in consultations involving antipsychotic drugs (30–40 minutes), audio-taped, transcribed. Transcripts indexed with a coding scheme and key themes were identified in team discussions. Codes also developed independently by 2 researchers and software were used	21 doctors (17 males). Mean age 46 years (33–59). Mean years as psychiatrists 19 (7–33)	A general commitment to achieve patient-centred consultations and strategies to promote these. It differs from the picture of authoritarian practice sometimes reported. Interviewees described obstacles to achieve concordance (side-effects, patients motivation and anxieties), ways to conduct a therapeutic alliance (try to attain continuity and honesty, adopt a direct approach)	A strong preference for a co-operative therapeutic alliance is sought for in contrast to attitudes in earlier training. Democratic modes are clearly displayed	Moderate  The representative-ness of the sample is questioned. Direct observations of the doctors are not made. Patients' and psychiatrists' views differ. Some psychiatrists doubt whether they really know what is going on in the patients' minds  No information on ethical approval is presented

The table continues on the next page

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Sibitz et al 2007 [10] Austria	<p>On evaluation of participants' perceptions of a psycho-educational intervention, focused on wanted and unwanted effects</p> <p>Psychiatrists offered psycho-educational intervention to patients as an add-on component. Intervention: 9 weeks, once a week, two 30-minute sessions, 6–8 participants. Equal time for dealing with ways to improve quality of life as with illness-related problems. Meetings conducted by a psychiatrist. Self-reported questionnaire after the sessions. During the final session also a narrative feedback recorded verbatim and analysed with content analysis. One and half year later 2 focus groups were held; 10 participants who were most enthusiastic and 10 who were most critical</p> <p>Transcripts of audio-tapes analysed by inductive analysis</p>	<p>Nineteen 9-week seminars were conducted during 2 years</p> <p>131 patients (66% patients with schizophrenia, 34% schizo-affective; females n=56) took part in 5 or more sessions. The non-completer rate: ~21% Mean age: 36.2 (SD 9.3) Age of onset: 24.7 (SD 7.0) Duration of illness: 11.7 (SD 8.8)</p>	<p>A majority evaluated the seminars as very important or important before (82.7%) and as very useful or useful at the end (83.6%)</p> <p>Examples of positive feedback: General positive, information, getting to know people, effects on activity and social interaction. Negative feedback: One's own difficulties, seminar topics, shortcomings of the moderator</p> <p>Participation promoted self-confidence and empowerment. Statements were most related to quality of life issues, criticism arouse about the density of information and the focus on the biological model of illness and a loss of attention</p> <p>A pleasant group atmosphere and clinical stability were suggested as important determinants of success</p>	<p>Qualitative analyses of participants' views help to understand the potentials of a psycho-educational intervention in schizophrenia</p> <p>Yet, it is not possible to determine to which extent 'specific' factors (information about illness related and quality of life topics, motivation to be active) and 'non-specific factors (understanding, empathy, respect from moderator, support, social gathering) account for the success of the intervention</p> <p>To be in a clinically stable condition is a considerable prerequisite for being able to benefit from the patients' point of view</p>	<p>Moderate</p> <p>Mainly female took part in the focus groups while in the seminars the male/female ratio was more balanced</p> <p>No information on ethical approval is presented</p>

The table continues on the next page

Table 5.23 continued

Author Year Reference Country	Material Analysis method	Informants	Results	Summary	Study quality Comments
Topor et al 2006 [19] USA	Patients considered themselves recovered (or as being in recovery from mental illness). Not hospitalized last 2 years. Open-ended, narrative interviews focusing on experiences of living with and recovering from serious mental illness. Interviews were audio-taped and transcribed. Content analysis method	12 patients treated for psychosis (9 schizophrenia): 3 from USA, 3 from Italy 4 from Sweden, 2 from Norway. All patients had long, inpatient care periods; all had also current on-going contact with psychiatric services, yet low-frequently. 2 were divorced, 3 had children, none currently married, and 1 had a stable partner	<i>5 themes appeared</i> How the person deals with difficulties. The role of material resources. Various roles of formal and informal health systems. Roles of significant others. Social and cultural factors	Recovery is described more as a process than an outcome. It is not as clear-cut and categorical as in clinical literature  The process is an interweaving of areas of health with areas of illness like in many chronic illnesses	Moderate  The different mental health care acts in the countries involved, are discussed and the cultural variations within countries are taken into consideration  Informed consent by the informants was required
Wallsten et al 2008 [8] Sweden	On attitudes among patients and next-of-kin towards compulsory psychiatric care before (1991) and after (1997–1999) a new Civil Commitment Act  Interviews with fixed categories and open-ended questions. Descriptive statistics	In 1991, 84 compulsory admitted and consecutively chosen patients and 84 voluntary admitted and randomly chosen patients were interviewed (64% females, mean age 40 years)  After the new Act in 1997–1998, 118 compulsory admitted and consecutively chosen patients and 117 voluntary admitted and randomly chosen patients, were interviewed. 73 next-of-kin to the compulsory admitted patients and 89 of the voluntary admitted were interviewed	Few changes in attitudes were found between the study occasions. A majority (both compulsory and voluntary admitted patients) stated that it should be possible to compulsory admit patients (compulsory admitted 73% before the Act, 67% after, voluntary admitted 74% before, 84% after), and a great majority of the patients (74% before the Act, 84% after) and the mainstream of next-of-kin (85–95%) stated that decisions on compulsory decisions should be taken by doctors	Most patients and next-of-kin regarded decisions about involuntary psychiatric care mainly as a medical matter. Strong support for coercion in order to protect the patient and others was found among next-of-kin. The law reform was not reflected in attitudinal differences	Moderate  Fixed categories in the interviews affect the possibilities to vary the answers given  The study is published in 2008 but the material dates from early/middle of the 90'  Approved by ethical committee

The table continues on the next page

**Table 5.23** continued

<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Material Analysis method</b>	<b>Informants</b>	<b>Results</b>	<b>Summary</b>	<b>Study quality Comments</b>
Woltmann et al 2010 [13] USA	Shared decision making and “consumers” understanding of “shared” – in relation to case managers  Selective sample  Interviews, transcripts open coding – themes	16 patients (9 men). Average age: 45 (33–58). Patients with severe mental illness, mainly patients with schizophrenia	2 key findings. Sharing was interpreted as who has control over the decision. Focus is on whom, not how the decision is made. There is a verbal capitulation to the case manager. When disagreement arose and discord was voiced, consumers deferred to case managers, as their ideas were “better”	Consumers may have different views of decision making than the literature. Consumers may consciously defer to their case manager and remain silent about their preferences or wishes	Moderate  No information on ethical approval is presented

FC = Family caregivers; MHP = Mental health personnel; SD = Standard deviation;  
 STEPP = Stundenbogen für die Allgemeine und Differentielle Einzelpsychotherapie für  
 Patienten (evaluation form for a single session of general and differential single psycho-  
 therapy for patients)

## Referenser

1. Flanagan EH, Davidson L, Strauss JS. Issues for DSM-V: incorporating patients' subjective experiences. *Am J Psychiatry* 2007;164:391-2.
2. Mead N, Bower P. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. *Soc Sci Med* 2000;51:1087-110.
3. Swedberg K. Personcentrerad vård – klinikens comeback. *Läkartidningen* 2010;107:320-21.
4. Balint E. The possibilities of patient-centered medicine. *J R Coll Gen Pract* 1969;17:269-76.
5. McWhinney I. A textbook of family medicine, 2nd ed. New York, NY, USA. Oxford University Press; 1997.
6. Hermerén G. Kunskapens pris (The cost of knowledge). Stockholm: HSNR; 1986.
7. Kinter ET, Schmeding A, Rudolph I, dosReis S, Bridges JF. Identifying patient-relevant endpoints among individuals with schizophrenia: an application of patient-centered health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25:35-41.
8. Wallsten T, Ostman M, Sjöberg RL, Kjellin L. Patients' and next-of-kins' attitudes towards compulsory psychiatric care. *Nord J Psychiatry* 2008;62:444-9.
9. Rummel-Kluge C, Stiegler-Kotzor M, Schwarz C, Hansen WP, Kissling W. Peer-counseling in schizophrenia: patients consult patients. *Patient Educ Couns* 2008;70:357-62.
10. Sibitz I, Amering M, Gossler R, Unger A, Katschnig H. Patients' perspectives on what works in psychoeducational groups for schizophrenia: a qualitative study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42:909-15.
11. Duggins R, Shaw I. Examining the concept of patient satisfaction in patients with a diagnosis of schizophrenia: A qualitative study. *Psychiatric Bulletin* 2006;30:142-5.
12. Kilian R, Lindenbach I, Löbig U, Uhle M, Petscheleit A, Angermeyer MC. Indicators of empowerment and disempowerment in the subjective evaluation of the psychiatric treatment process by persons with severe and persistent mental illness: A qualitative and quantitative analysis. *Soc Sci Med* 2003;57:1127-42.
13. Woltmann EM, Whitley R. Shared decision making in public mental health care: perspectives from consumers living with severe mental illness. *Psychiatr Rehabil J* 2010;34:29-36.
14. Hamann J, Kruse J, Schmitz FS, Kissling W, Pajonk F-G. Patient participation in antipsychotic drug choice decisions. *Psychiatry Res* 2010;178: 63-7.
15. Klein E, Rosenberg J, Rosenberg S. Whose treatment is it anyway? The role of consumer preferences in mental health care. *Am J Psychiatr Rehabil* 2007; 10:65-80.

16. Loffler W, Kilian R, Toumi M, Angermeyer MC. Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and non-compliance with neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:105-12.
17. Mauritz M, van Meijel B. Loss and grief in patients with schizophrenia: on living in another world. *Arch Psychiatr Nurs* 2009;23:251-60.
18. Noiseux S, Ricard N. Recovery as perceived by people with schizophrenia, family members and health professionals: a grounded theory. *Int J Nurs Stud* 2008;45:1148-62.
19. Topor A, Borg M, Mezzina R, Sells D, Marin I, Davidson L. Others: the role of family, friends, and professionals in the recovery process. *Am J Psychiatr Rehabil* 2006;9:17-37.
20. Forchuk C, Jewell J, Tweedell D, Steinnagel L. Reconnecting: the client experience of recovery from psychosis. *Perspect Psychiatr Care* 2003;39:141-50.
21. Borg M, Kristiansen K. Recovery-oriented professionals: helping relationships in mental health services. *J Ment Health* 2004;13:493-505.
22. Kikkert MJ, Schene AH, Koeter MW, Robson D, Born A, Helm H, et al. Medication adherence in schizophrenia: exploring patients', carers' and professionals' views. *Schizophr Bull* 2006;32:786-94.
23. Colombo A, Bendelow G, Fulford B, Williams S. Evaluating the influence of implicit models of mental disorder on processes of shared decision making within community-based multi-disciplinary teams. *Soc Sci Med* 2003;56:1557-70.
24. Schneider B, Scissons H, Arney L, Benson G, Derry J, Lucas K, et al. Communication between people with schizophrenia and their medical professionals: a participatory research project. *Qual Health Res* 2004;14:562-77.
25. Seale C, Chaplin R, Lelliott P, Quirk A. Sharing decisions in consultations involving anti-psychotic medication: a qualitative study of psychiatrists' experiences. *Soc Sci Med* 2006;62:2861-73.
26. Leutwyler HC, Wallhagen MI. Understanding physical health of older adults with schizophrenia: building and eroding trust. *J Gerontol Nurs* 2010;36:38-45.
27. McCann TV, Clark E. Advancing self-determination with young adults who have schizophrenia. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2004;11:12-20.
28. Hamann J, Langer B, Winkler V, Busch R, Cohen R, Leucht S, et al. Shared decision making for in-patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:265-73.
29. Malm U, Ivarsson B, Allebeck P, Falloon IR. Integrated care in schizophrenia: a 2-year randomized controlled study of two community-based treatment programs. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:415-23.
30. Hansson L, Vinding HR, Mackeprang T, Sourander A, Werdelin G, Bengtsson-Tops A, et al. Comparison of key worker and patient assessment of needs in schizophrenic patients living in the community: a Nordic multicentre



- study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:45-51.
31. Jungbauer J, Stelling K, Angermeyer MC. ["He will never be able to stand on his own two feet": developmental problems in families with schizophrenia patients from the parents' perspective]. *Psychiatr Prax* 2006;33:14-22.
32. Jungbauer J, Wittmund B, Dietrich S, Angermeyer MC. The disregarded caregivers: subjective burden in spouses of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2004;30:665-75.
33. Jungbauer J, Wittmund B, Dietrich S, Angermeyer MC. Subjective burden over 12 months in parents of patients with schizophrenia. *Arch Psychiatr Nurs* 2003;17:126-34.
34. Lobban F, Barrowclough C, Jones S. Does Expressed Emotion need to be understood within a more systemic framework? An examination of discrepancies in appraisals between patients diagnosed with schizophrenia and their relatives. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41:50-5.
35. Giron M, Gomez-Beneyto M. Relationship between empathic family attitude and relapse in schizophrenia: a 2-year followup prospective study. *Schizophr Bull* 1998;24:619-27.
36. Gavois H, Paulsson G, Fridlund B. Mental health professional support in families with a member suffering from severe mental illness: a grounded theory model. *Scand J Caring Sci* 2006;20:102-9.
37. Nicholls E, Pernice R. Perceptions of the relationship between mental health professionals and family caregivers: Has there been any change? *Issues Ment Health Nurs* 2009;30:474-81.
38. Ewertzon M, Lützén K, Svensson E, Andershed B. Family members' involvement in psychiatric care: Experiences of the healthcare professionals' approach and feeling of alienation. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2010;17:422-32.
39. Gonzalez-Torres MA, Oraa R, Aristegui M, Fernandez-Rivas A, Guimon J. Stigma and discrimination towards people with schizophrenia and their family members. A qualitative study with focus groups. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42:14-23.
40. Angermeyer MC, Schulze B, Dietrich S. Courtesy stigma – a focus group study of relatives of schizophrenia patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:593-602.
41. Schulze B, Angermeyer MC. Subjective experiences of stigma. A focus group study of schizophrenic patients, their relatives and mental health professionals. *Soc Sci Med* 2003;56:299-312.
42. Weisman AG, Gomes LG, Lopez SR. Shifting blame away from ill relatives: Latino families' reactions to schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:574-81.
43. Graneheim UH, Lundman B. Qualitative content analysis in nursing research: concepts, procedures and measures to achieve trustworthiness. *Nurse Educ Today* 2004;24:105-12.
44. Stewart M, Belle Brown J, Wayne, et al. Patient-centred medicine: transforming

the clinical method. 2nd ed, Oxford, UK, Radcliffe Medical Press UK; 2006.

45. Hamann J, Mendel RT, Fink B, Pfeiffer H, Cohen R, Kissling W. Patients' and psychiatrists' perceptions of clinical decisions during schizophrenia treatment. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:329-32.

46. Rose LE, Mallinson RK, Walton-Moss B. Barriers to family care in psychiatric settings. *J Nurs Scholarsh* 2004;36:39-47.

47. Pope C, Mays N, Popay J. How can we synthesize qualitative and quantitative evidence for healthcare policy-makers and managers? *Health Manage Forum* 2006;19:27-31.



## 6. Etiska, sociala och genusrelaterade aspekter

---

I detta kapitel sammanfattas vad som avses med etiska, sociala och genusrelaterade aspekter. Därefter diskuteras dessa aspekter vid läkemedelsbehandling på personer med schizofreni. För etiska, sociala och genusrelaterade aspekter gällande de systematiska litteraturöversikterna ”Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykosor” och ”Patientens delaktighet vid schizofreni”, i den mån de har diskuterats, hänvisar vi till Kapitel 4 och 5.

### Vad menas med etiska aspekter?

Etiska aspekter rör i första hand frågor om vad som är rätt och fel, gott och ont och vad som kan gagna eller skada enskilda patienter, anhöriga och närstående, sjukvården eller samhället. Patientens autonomi och integritet och ett rättvist omhändertagande är centralt. Patienten har rätt att få hälso- och sjukvård enligt vetenskap och beprövad erfarenhet, men också rätt att avstå från sådan.

Utifrån en analys och bedömning av dessa aspekter kan man bättre ta ställning till olika handlingsalternativ. Som underlag för etiska avvägningar kan man använda följande etiska principer som ofta tillämpas inom medicinen [1]:

1. *Göra gott-principen* innebär att man bör sträva efter att alltid försöka hjälpa och tillgodose patientens medicinska behov.
2. *Inte skada-principen* utgår från att strävan att göra gott också ibland innebär ett förutsett risktagande för en patient och att man därför bör sträva efter att minimera risktagandet.

3. *Autonomiprincipen* innebär att man bör respektera patientens rätt att bestämma om sig själv. För att självbestämmandet ska anses optimalt måste patienten få adekvat information, förstå informationen och bearbeta den innan han eller hon fattar sitt beslut. Integritetsprincipen säger att man så långt det är möjligt bör visa respekt för en patients värderingar, önsknningar och åsikter. Alla ska erbjudas adekvat omhändertagande, samtidigt som man i grunden har rätt att avstå från behandling.
4. *Rättvisprincipen* säger att man bör behandla och bemöta alla patienter med samma behov lika, dvs att det är patientens medicinska behov som ska avgöra hur man handlar, inte patientens position i samhället eller andra icke medicinska aspekter.

Dessa principer återspeglas i såväl hälso- och sjukvårdslagen (HSL) som i riksdagens beslut om prioriteringar inom sjukvården.

De etiska principerna relaterar inte enbart till den enskilda patientens rättigheter. Även andra aktörer berörs, såsom andra patienter eller patientgrupper, sjukvårdspersonalen, sjukvården som helhet eller samhället. Eftersom dessa aktörer kan ha olika intressen kan det uppstå intressekonflikter.

Exempel på etiska frågeställningar som generellt sett kan vara angelägna att analysera är:

- Ges patienten utförlig och tydlig information och möjlighet att påverka vårdens utformning?
- Uppvägs risken för biverkningar och skador av den nytta behandlingen förväntas medföra?
- Kan ianspråktaga resurser ge mer och/eller rättvisare fördelad nytta i annan användning?

## Etiska problem

Etiska problem skiljer sig från naturvetenskapliga, psykologiska och juridiska problem, även om svaren på problem av dessa tre slag ofta har relevans för ställningstagandet till etiska problem. Utgångspunkterna är olika liksom metoderna. Etiska problem beror ofta på bakomliggande värdekonflikter och att kunskapsunderlaget oftast är tvärvetenskapligt – det hämtas från olika håll.

En ofta använd modell vid *analysen av etiska problem* ser ut så här:

1. Kunskapsunderlag
2. Normer och värderingar     $1 + 2 \rightarrow 3$
3. Slutsats.

Kunskapsunderlaget, som kan inkludera diagnos, prognos, lagbestäm-  
melser, praxis och de berördas inställning, kan variera i precision och  
innehåll. Självfallet är diagnos och prognos viktiga, men här finns inte  
sällan utrymme för olika bedömningar/värderingar. Människor är olika.  
Kvinnor och män har ibland olika erfarenheter och perspektiv. Det-  
samma gäller människor med olika kulturell och social bakgrund. Man  
kan därför inte låta män definiera vad som är normalt för kvinnor, lika  
litet som medelålders kan ange normen för vad som är normalt för barn  
eller äldre. Inte heller är det självklart att någon enskild specialitet, t ex  
psykiatri, ska definiera vad som är normalt eller inte.

Även de normativa utgångspunkterna varierar i precision och innehåll.  
Båda har betydelse för slutsatsen, nämligen det etiska ställningstagandet.  
Ska ett etiskt problem analyseras, måste kunskapsunderlaget och de nor-  
mativa utgångspunkterna redovisas. Likaså hur man steg för steg, genom  
att kombinera kunskapsunderlaget och de normativa utgångspunkterna,  
kommit fram till en slutsats. Det anses viktigt att försöka lyfta fram  
intressenternas olika värderingar.

## Etisk analysmodell

Svåra etiska problem gäller ofta konflikter mellan intressen eller värden, där värdena är allmänt accepterade och alla berörda parter intressen i viss mening är legitima. Om en parts intressen är uppenbart orimliga, kan man knappast stå inför något svårt etiskt problem.

En annan typ av svåra etiska problem aktualiseras av riskbedömningar av det slag som ibland förekommer i medicinska diagnoser och prognoser. Ibland kan riskbedömningarna vara osäkra pga luckor i våra kunskaper. I andra fall kan riskerna vara välkända, men det kan ändå vara kontroversiellt vilken risknivå och vilka risker som är acceptabla – både vilka risker som en patient får utsättas för och som en person själv bör få utsätta sig för.

En särskild typ av svårighet uppstår ibland därför att man inte vet tillräckligt om samband mellan mål och medel.

## Vad menas med sociala aspekter?

Med sociala aspekter avses sociala orsaker till sjukdom och sociala konsekvenser av sjukdom och funktionsnedsättning. Sociala aspekter omfattar både strukturella och individuella faktorer som påverkar personens hälsa och välbefinnande. Sociala konsekvenser berör vårdens insatser på individ-, grupp- och samhällsnivå. Det kan handla om personens möjligheter att leva ett normalt liv när det gäller boende, familjeliv, umgänge eller att välja sin egen livsstil. Det kan också handla om konsekvenser av olika åtgärder och politiska beslut om vårdstruktur och vårdutbud, och därmed i vissa avseenden ligga nära de ekonomiska aspekterna. Det finns även släktskap och överlappning med etiska aspekter.

## Vad menas med genusaspekter?

Kön och könsskillnad används i huvudsak när biologiska skillnader mellan kvinnor och män beskrivs eller när skillnader mellan grupperna beskrivs utan teoretisk förankring. Genus används för att beskriva

sociala konstruktioner av kvinnligt och manligt samt relationer mellan kvinnor och män, som vanligen relaterar till makt (SOU 2010:99) [2].

## **Etiska och sociala aspekter på läkemedelsbehandling vid schizofreni**

De etiska frågeställningarna vid utvärdering av medicinska metoder kan vara av många olika slag. Vilka konsekvenser medför metoden? Vilka risker och fördelar är kända? Hur fördelar sig falskt positiva och falskt negativa test när det gäller diagnostiken? Påverkas patientens autonomi? Påverkas basala mänskliga rättigheter, patientens integritet eller värdighet? Kan metoden i sig komma att bli tvingande? Kommer sociala värden eller fördomar att påverkas? Kan uppfattningar om vissa patientgrupper förändras? Påverkas religiösa, sociala eller kulturella övertygelser? Kan gällande lagar komma i konflikt med metoden. Hur påverkas patient–behandlarrelationen och tilliten till vården? Kan den professionella autonomin påverkas? Vilka ekonomiska eller andra intressen kan finnas hos patienter, läkare, forskare och producenter?

Vi har identifierat följande teman som särskilt relevanta att belysa:

- medellivslängdgapet
- tvångsvård
- läkemedelsforskning – representativitet, placebo, korta uppföljningar
- information, förståelse, värderingar och beslutsfattande
- patienters och läkares valmöjligheter
- tid till diagnos och behandling
- graviditet
- sociala aspekter och genusaspekter, kulturella frågor.

### **Medellivslängdsgapet**

Medellivslängden hos personer med psykos/schizofreni är betydligt lägre än hos den övriga befolkningen. Detta kan tolkas som ett orättvist omhändertagande, särskilt som den ökade dödligheten inte sällan beror på potentiellt åtgärdbara tillstånd: olycksfall, missbruk, hjärt- och kärlsjukdomar pga rökning, brister i kost och motion samt cancer och



själv mord. Allt detta skulle samhället kunna anslå resurser till för att motverka genom en mer proaktiv inställning. Studier visar att antipsykotisk medicinering kan göra patienter bättre tillgängliga för olika åtgärder och därigenom minska det så kallade medellivslängdsgapet, dvs skillnaden i dödlighet mellan friska och sjuka. Underliggande värderingar och synsätt, ekonomiska intressen och andra syften än patientens bästa kan orsaka orättvisor vid synliga eller osynliga prioriteringar.

## **Tvångsvård**

Viljan att göra gott kan ibland komma i konflikt med patientens önskan att fatta egna beslut. När patienten bedöms vara så pass sjuk att han eller hon obehandlad kan komma att utsättas för stora risker har de flesta moderna samhällen en särskild lagstiftning för tvångsvård vid psykisk sjukdom. Lagen om psykiatrisk tvångsvård (LPT 1991:1128) och lagen om rättspsykiatrisk tvångsvård (LRV 1991:1129) kan inkludera tvångsmedicinering. Tvångsvård är inte ovanligt när det gäller psykos/schizofreni. I regel har tvångsvården kommit till stånd pga att personen är psykotisk. Verklighetsförankringen har gått förlorad och personen är oförmögen att ge informerat samtycke och är kanske t o m negativ till vård och behandling. Här finns kollisioner mellan autonomiprincipen och principen att göra gott och inte minst många värdekonflikter mellan patienter, anhöriga och vårdpersonal. Kränkande och manipulerande behandling från vårdens sida bör kunna undvikas. Den svenska lagstiftningen medger vida tolkningar av vad som är frivillig vård och tvångsvård. Ibland tycks patienterna inte själva veta om de tvångsvårdas eller behandlas på frivillig väg.

## **Läkemedelsforskning**

Forskning kring läkemedelsbehandling av personer med psykos/schizofreni är nödvändig för att utveckla vården, och sådan förutsätter rigorösa kontroller. Läkemedelsforskning vid schizofreni är ofta problematisk eftersom patienternas autonomi kan vara nedsatt, vilket kan försvåra inhämtandet av informerat samtycke. De svårast sjuka patienterna, som är oförmögna att ta ställning till om de vill ingå i ett forskningsprojekt eller inte, kan inte inkluderas i läkemedelsstudier enligt nuvarande regelverk.

## Information, förståelse, värderingar och beslutsfattande

Frivillighet är centralt i hälso- och sjukvård samt i socialtjänst. Samtycke är självklart i studier, men inte i den kliniska vardagen. Förståelse överkattas och värderingar är underskattade. Intressekonflikter kan vara osynliga eller rentav osynliggjorda. Informationen om biverkningar ska vara saklig och beredskapen att upptäcka biverkningar i tid bör vara hög och inkluderas i den kliniska rutinen.

## Patienters och läkares valmöjligheter

Det finns ett stort antal läkemedel mot psykos och schizofreni, vilket medger vissa valmöjligheter avseende läkemedelsbehandling. Många patienter avbryter ändå behandlingen, oftast beroende på bristande effekt eller biverkningar. En svag effekt kan medföra att patienten får fler mediciner, vilket kan leda till fler biverkningar. Ett problem med dagens läkemedel vid schizofreni, som även uppmärksammades i den stora jämförande studien (CATIE), är att många avbryter sin behandling. Man tycks vara överens om att det behövs effektivare läkemedel med färre biverkningar.

Andra generationens antipsykotika (SGA) har bättre effekt än placebo, men den studerade behandlingstiden är i allmänhet mycket kort jämfört med sjukdomens ofta livslånga förlopp. Biverkningarna skiljer sig åt och effekten med olika SGA är inte alltid bättre än för första generationens antipsykotika (FGA). FGA har ofta studerats i mycket högre doser än nödvändigt, vilket innebär en ökad risk för biverkningar. Det är inte nödvändigtvis det specifika läkemedlet som är problemet. Det kan vara den individuella doseringen, monitoreringen av plasmakoncentration och uppföljningen av effekt och biverkningar som ofta brister. Priset för läkemedlet och regionala rekommendationer kan också påverka beslutet att välja ett visst läkemedel före ett annat. En intressant uppgift är att en svensk studie visar att läkemedelskostnaden för schizofreni endast uppgår till 7 procent av den totala behandlingskostnaden, medan de indirekta kostnaderna uppgår till 43 procent [4].

Ett viktigt mål med läkemedelsbehandling vid schizofreni är att uppnå en så god livskvalitet som möjligt. Antipsykotisk medicinering kan för-

bättra livskvaliteten i vissa fall, men registrering av livskvalitet ingår ofta inte i den kliniska rutinen. Inte minst vid behandling av äldre personer med schizofreni borde det vara naturligt att ta reda på huruvida läkemedelsbehandlingen medför en förbättrad livskvalitet. Ett annat problem för äldre patienter med schizofreni är att dessa patienter endast i liten utsträckning har ingått i de kliniska prövningarna och att det råder en viss osäkerhet angående effekten och biverkningsrisken i denna patientgrupp. Standarddoser av antipsykotiska läkemedel kan vara olämpliga för äldre, och det kan finnas en ökad risk för allvarliga biverkningar i denna grupp.

## Tid till diagnos och behandling

Ju längre personer med schizofreni går obehandlade, eller har prodromala symtom, desto sämre blir prognosen [5]. Nya läkemedel med mindre biverkningar har ökat intresset för tidig behandling, men först måste tecken och tidiga symtom på psykos definieras i naturalistiska och longitudinella studier. Man måste också definiera när behandlingen ska avbrytas om ingen schizofreni utvecklas, hur eventuella kognitiva problem av medicineringen ska hanteras och om antidepressiv behandling kan vara bättre än antipsykotisk i dessa lägen.

Flera etiska aspekter kan uppstå då man diskuterar försök med tidig behandling vid schizofreni. Målsättning, rättigheter och skydd mot risker måste hanteras, liksom avvägningen mellan nytta och risk. Den systematiska genomgången visar att det saknas stöd för att dra definitiva slutsatser angående värdet av tidig upptäckt och intervention, prevention och prognosförbättring.

## Graviditet

Behandling med antipsykotiska läkemedel under graviditet är förenat med potentiella risker avseende förlossning, fosterskador, neurologiska effekter och neonatala toxicitetsrisker. Dessa risker måste vägas mot riskerna med medicinskt obehandlad psykos för modern och hennes förmåga att vara förälder. Kunskapen om risken för fosterskador av antipsykotiska läkemedel baseras på fall-kontrollstudier som baserats bl a på det medicinska födelseregistret.

## **Sociala aspekter och genusaspekter, kulturella frågor**

Det finns sociala skillnader samt köns- och genuskillnader när det gäller psykos och schizofreni. Missbruk är vanligare hos män än hos kvinnor. En svensk studie har visat att första generationens invandrare hade tre- till fyrfaldigt ökad köns- och åldersjusterad risk att insjukna. Andra generationens invandrare hade ingen ökad risk. Detta kan tolkas så att psykosociala faktorer kan bidra till insjuknandet. En dansk studie visade att danska kvinnor var sjuka en längre tid före behandlingsstart och hade mer affektiva symtom än männen [6]. Männen var mer socialt isolerade och hade fler negativa symtom, liksom större alkohol- och drogmissbruk.

En svensk kohort från år 1953 studerades till 1983 med avseende på incidensen av psykisk sjukdom, föräldrarnas socioekonomiska status och intergenerationell förflyttning [7]. Man fann inga skillnader mellan män och kvinnor avseende behandling. Schizofreni och samtidigt missbruk var vanligare hos män. Associationen mellan föräldrarnas status och sjukdomsincidensen var svag utom för missbruk. Möjligen var sannolikheten högre att få en schizofrenidiagnos hos dem vars föräldrar hade en högre social status.

## Referenser

1. Laugharne J, Davies A, Arcelus J, Bouman WP. Informing patients about tardive dyskinesia: A survey of clinicians' attitudes in three countries. *Int J Law Psychiatry* 2004;27:101-8.
2. SOU. Flickor, pojkar, individer – om betydelsen av jämställdhet för kunskap och utveckling i skolan; 2010.
3. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:312-8.
4. Lindstrom E, Eberhard J, Neovius M, Levander S. Costs of schizophrenia during 5 years. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; 33-40.
5. Cornblatt BA, Lencz T, Kane JM. Treatment of the schizophrenia prodrome: is it presently ethical? *Schizophr Res* 2001;51:31-8.
6. Koster A, Lajer M, Lindhardt A, Rosenbaum B. Gender differences in first episode psychosis. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2008;43:940-6.
7. Timms D. Gender, social mobility and psychiatric diagnoses. *Soc Sci Med* 1998;46:1235-47.

## 7. Hälsoekonomisk diskussion

---

Den systematiska översikten visar att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat för flera hälsoekonomiska frågeställningar vid behandling av schizofreni (se Kapitel 3.12). Det finns flera studier som använt simuleringsmodeller för att skatta den långsiktiga kostnadseffektiviteten för läkemedelsbehandling vid schizofreni. Några av dessa som byggde på starkt underlag ingick i den systematiska översikten, men de kan ändå inte sägas utgöra evidens inom området. Många av modellerna har skapats i samarbete med det företag som tillhandahåller respektive läkemedel, vilket gör att det finns risk för snedvridning i resultaten. En modell har dock gjorts inom ramen för en rapport ifrån National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) i Storbritannien, och denna modell bedöms ha hög trovärdighet och presenteras därför i det här kapitlet [1]. Modellen är dock inte anpassad för svenska förhållanden avseende läkemedelsbehandlingen.

För att kunna diskutera och relatera till modellen från NICE, samt för att försöka ge svar på relevanta strategier i Sverige, genomförs även en enkel egen modell. Den egna analysen gör inte anspråk på att representera evidensen för de olika läkemedlens kostnadseffektivitet, utan syftar till att belysa förväntade kostnader och effekter givet den bristfälliga information vi har idag.

Generellt jämförs andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA) med första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA). Kort introduktion om hälsoekonomiska modeller ges i SBU:s metodbok, Kapitel 11 [2].

### Modellanalys för Storbritannien

NICE har gjort en rapport med riktlinjer för behandling av schizofreni, och den senaste uppdateringen är från år 2010 [1]. I denna rapport genomförs en avancerad modellstudie som beräknar kostnads-

effektiviteten för sju olika läkemedelsstrategier för behandling av personer med schizofreni.

De olika läkemedelsstrategierna som modelleras beskrivs i Tabell 7.1. De flesta inleder med SGA, förutom den sista strategin som inleder med haloperidol (FGA). Om behandlingen inte är framgångsrik prövas alternativ från FGA, förutom i strategin med haloperidol där SGA används istället. Samtliga strategier avslutar med depåbehandling om tidigare prövade behandlingar inte varit framgångsrika. I modelleringen är endast läkemedel, som är lämpliga som förstabehandling vid schizofreni inkluderade, vilket gör att klozapin inte är inkluderad i analysen.

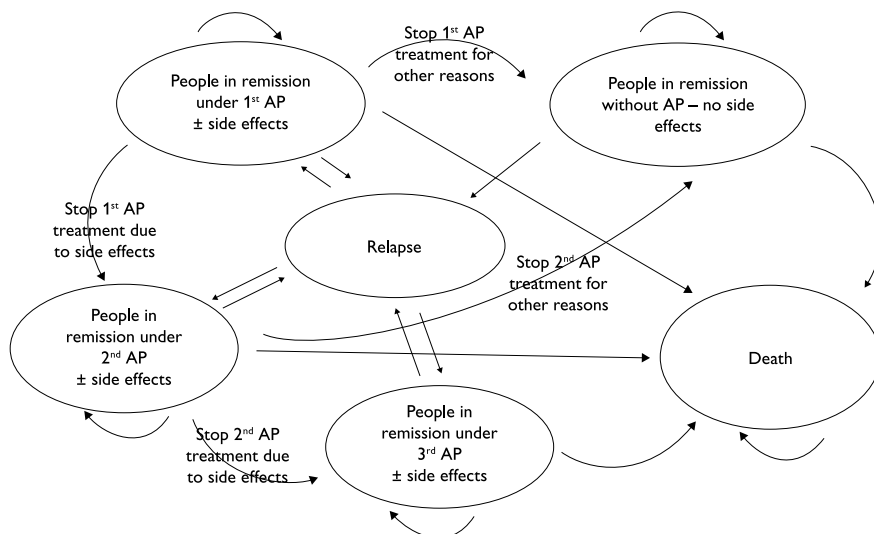
**Tabell 7.1** Behandlingsalternativ i modellen.

<b>Första behandling</b>	<b>Andra behandling</b>	<b>Tredje behandling</b>
Olanzapin	→ FGA	→ Antipsykotisk depåbehandling
Amisulprid	→ FGA	→ Antipsykotisk depåbehandling
Zotepin	→ FGA	→ Antipsykotisk depåbehandling
Aripiprazol	→ FGA	→ Antipsykotisk depåbehandling
Paliperidon	→ FGA	→ Antipsykotisk depåbehandling
Risperidon	→ FGA	→ Antipsykotisk depåbehandling
Haloperidol	→ SGA	→ Antipsykotisk depåbehandling

FGA = Första generationens antipsykotika

Källa: NICE guideline 2010 [1].

Modellen följer en så kallad Markov-struktur där patienterna befinner sig i ett givet hälsotillstånd. Med årliga sannolikheter kan patienterna byta tillstånd. Modellen simuleras för 10 år samt för patienternas livstid. Modellen beskrivs i Figur 7.1.



**Figur 7.1** Modellstrukturen i rapporten från NICE för att beräkna kostnads-effektiviteten av olika antipsykotiska (AP) läkemedel. Källa: NICE guideline 2010 [1].

Beslutsmodellen utgår från sjukvårdens perspektiv, och kostnaderna är beräknade för att vara relevanta för Storbritannien. Kliniska data bygger på en systematisk översikt inkluderande 17 randomiserade kontrollerade studier. Data från dessa studier användes för sannolikheten för återfall, andel som avbryter behandlingen, bieffekter samt mortalitet. Effektmåttet är kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och dess vikter baserades också på en systematisk översikt inkluderande sex studier, mestadels baserade på personer som inte själva har schizofreni.

Kostnadseffektiviteten för de olika läkemedelsalternativen vid en tids-horisont på 10 år visas i Tabell 7.2. I tabellen jämförs behandlingarna med varandra, och de olika strategierna är rangordnade med avseende på QALY, där zotepin är bäst och amisulprid sämst. Eftersom zotepin dessutom innebär lägsta kostnader är denna strategi dominant i jämförelse med de övriga. I tabellen går det exempelvis att utläsa att zotepin



är cirka 3 000 brittiska pund billigare än paliperidon samtidigt som den ger 0,04 fler QALY. Om zotepin inte kan användas är det ingen av de övriga som är dominant. Beräknade kostnadseffektskvoter mellan övriga behandlingar visar dessutom på kostnadseffektskvoter långt över de som brukar uppfattas som acceptabla, vilket gör att den billigaste strategin är att föredra. Det innebär att i första hand föredras zotepin, därefter olanzapin, och därefter paliperidon. Analysen har inte beräknat kostnader och effekter av att avstå behandling.

**Tabell 7.2** Antal QALY, kostnader samt kostnadseffektiviteten över jämförda strategier för en tidsperiod på 10 år.

Läke- medel	QALY	Kostna- der	Kostnad per vunnet QALY				
			Alla alter- nativ	Exkluderande zotepin	Exkluderande zotepin, paliperidon och olanzapin	Exkluderande zotepin, paliperidon, olanzapin och haloperidol	Exkluderande zotepin, paliperidon, olanzapin, haloperidol och aripiprazol
Zotepin	6,468	139 170 £	Dominant				
Paliperidon	6,427	142 173 £	Dominerad	150 159 £			
Olanzapin	6,420	141 212 £	Dominerad				
Risperidon	6,417	149 112 £	Dominerad	Dominerad	1 600 986 £	204 529 £	48 961 £
Haloperidol	6,413	143 406 £	Dominerad	Dominerad			
Aripiprazol	6,400	145 697 £	Dominerad	Dominerad	Dominerad		
Amisulprid	6,392	147 920 £	Dominerad	Dominerad	Dominerad	Dominerad	

QALY = Kvalitetsjusterade levnadsår

Källa: NICE guideline 2010, Tabell 47, s 228 [1].

När samma analyser genomfördes för patienternas livstid (visas inte i tabellen) var fortfarande zotepin dominant, medan paliperidon föreföll kostnadseffektivt om zotepin eller olanzapin inte kunde användas (kostnad per vunnet QALY = 11,458 brittiska pund). Resultaten visade dock på stor osäkerhet och ingen behandling visade sig säkerställt kostnadseffektiv i jämförelse med alternativen. Exempelvis var sannolikheten drygt 30 procent att zotepin var det kostnadseffektiva alternativet på lång sikt om betalningsviljan för QALY sattes till 500 000 kronor (för övriga behandlingar var sannolikheten mellan 5 och 15 procent).

## Enkel modellanalys för svenska förhållanden

Eftersom modellen, som gjorts inom ramen för NICE, inte fullt ut överensstämmer med den aktuella beslutssituationen i Sverige görs här en enklare modellanalys för svenska förhållanden. Exempelvis används inte zotepin i Sverige, depåbehandling är mindre vanligt förekommande än i Storbritannien, och det finns en önskan att även studera kostnadseffektiviteten av klozapin (dock inte som första behandlingsalternativ).

De olika antaganden som görs i modellen har gjorts i samråd med experter inom ramen för detta projekt för att vara så relevanta som möjligt utifrån ett svenskt perspektiv. Fyra olika läkemedelsstrategier för patienter med schizofreni jämförs i en simuleringsmodell. För alla strategierna gäller att respektive läkemedel prövas under tre månader. En viss andel patienter kommer att sluta med läkemedlet av olika anledningar och står då utan behandling under tre månader. Därefter upptar de samma behandling igen. Patienterna antas ha prövat någon behandling tidigare, vilket gör att klozapin är ett möjligt alternativ. De fyra strategierna ser ut som nedan:

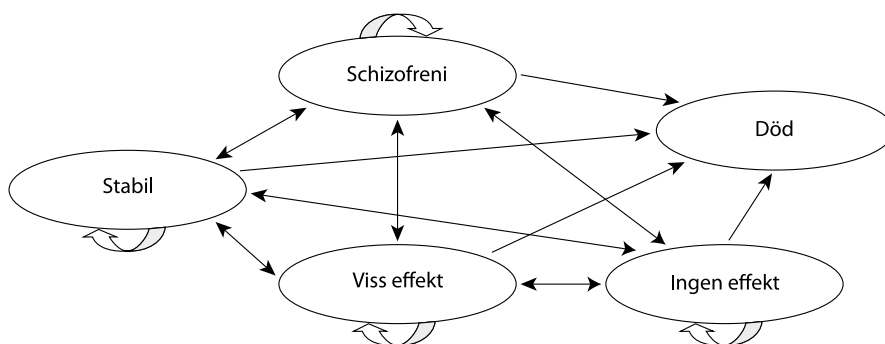
- Strategi 1: FGA (haloperidol)
- Strategi 2: SGA (risperidon/olanzapin)
- Strategi 3: SGA (aripiprazol)
- Strategi 4: SGA (klozapin)

I praktiken prövas ibland flera olika läkemedel i de fall patienten avbryter behandlingen. I simuleringen bortses dock från detta eftersom

det bedöms att de fyra strategier som studeras ändå visar på viktiga och vanliga beslutssituationer. Om ett läkemedel inte fungerar måste val av ny behandling göras, vilket är en ny beslutssituation. Att endast studera ett läkemedel i taget underlättar dessutom tolkningen och förståelsen av modellen, och påverkar inte heller rangordningen mellan de olika läkemedlens kostnadseffektivitet.

Simuleringsmodellen följer en Markov-struktur där varje cykel är tre månader. Totalt studeras en tidshorisont på sex år (vilket inkluderar 24 cykler). Visserligen är schizofreni en livslång diagnos, men en tidshorisont på sex år förväntas ändå kunna visa på de viktigaste hälsoekonomiska konsekvenserna. Förväntade kostnader och QALY under denna tid beräknas för att avgöra kostnadseffektiviteten för de olika strategierna.

I modellen simuleras att en patient har schizofreni, och därför påbörjas behandling med läkemedel enligt respektive strategi. Antingen visar sig läkemedlet göra patienten stabil, ge viss effekt eller ingen effekt. Dessutom kan en varierande grad av allvarliga bieffekter uppstå (bieffekterna är dock inget Markov-tillstånd, utan händelser som ger påverkan på kostnader och QALY). För varje tillstånd i modellen härleds kostnader och QALY. I praktiken kan bieffekterna vara av väldigt olika dignitet, men detta har inte kunnat justeras för i modellen.



**Figur 7.2** Modellstruktur, analys för beräkning av kostnadseffektiviteten för svenska förhållanden.

Största delen av den data som används i simuleringsmodellen är baserad på expertskattningar inom projektgruppen, vilket baseras på de resultat som framkommit i andra kapitel i rapporten. Även om skattningarnas absoluta värden i sig är osäkra så är rangordningen för de olika läkemedlens effekter i linje med resultaten från rapporten. Modellen är tänkt att användas som information om vilka aspekter som är viktiga och om hur kostnadseffektiviteten av de olika strategierna förväntas vara i relation till varandra.

I Tabell 7.3 visas förväntade effekter av läkemedlen. Generellt har det antagits att SGA ger bättre effekt än FGA och att bäst effekt nås med klozapin.

**Tabell 7.3** Förväntade effekter av läkemedel.

	Sannolikhet för stabil	Sannolikhet för viss effekt	Sannolikhet för ingen effekt	Andel med bieffekter
Haloperidol	40%	30%	30%	90%
Risperidon/ olanzapin	48%	26%	26%	70%
Aripiprazol	48%	26%	26%	70%
Klozapin	70%	15%	15%	60%

För de tre första strategierna antas att 15 procent av patienterna avbryter läkemedelsbehandlingen varje kvartal (detta motsvarar att cirka 50 % avbryter behandlingen inom ett år). Registerstudien som presenteras i Kapitel 8 har visat att färre patienter med klozapin avbryter behandlingen, och därför antas det i modellen att endast 10 procent av patienterna med klozapin avbryter behandlingen varje kvartal. För de patienter som avbryter behandlingen antas att de står obehandlade under en cykel (3 månader), och därefter påbörjar behandlingen på nytt.

Kostnader för de olika läkemedlen har beräknats utifrån prisuppgifter i FASS ([www.fass.se](http://www.fass.se), 111004). Kostnaden för klozapin inkluderar också

ett blodtest i månaden för 200 kronor. Kostnaden för vård vid återfall beräknas till 5 000 kronor per dag till följd av inläggning. Behandling vid återfall pågår i medel 28 dagar varför de direkta medicinska kostnaderna beräknas till 140 000 kronor per återfall. Till detta ska läggas kostnader för produktionsbortfall, men detta bortses från i den här beräkningen.

I modellen används QALY-vikter för normalpopulationen och därefter används sänkningar till följd av patientens tillstånd baserat på skattningar från den aktuella projektgruppen.

**Tabell 7.4** Viktiga data i modellen, 3 månader.

	Värde
<b>Risk för återfall inom cykeln</b>	
Från tillståndet "viss effekt"	10%
Från tillståndet "ingen effekt"	20%
<b>Kostnader</b>	
Kostnad haloperidol (4 mg)	237 kr
Kostnad risperidon/olanzapin (4 mg)	950 kr
Kostnad aripiprazol (15 mg)	4 000 kr
Kostnad klozapin (400 mg)	2 600 kr
Kostnad för återfall (inläggning per dag)	5 000 kr
Kostnad för återfall (inläggning 28 dagar)	140 000 kr
<b>QALY-vikter</b>	
QALY-vikt, normalpopulation, 40 år	0,83
QALY-viktsförlust till följd av schizofreni	0,5
QALY-viktsförlust till följd av "stabil"	0,13
QALY-viktsförlust till följd av "viss effekt"	0,25
QALY-viktsförlust till följd av biverkningar	0,1

QALY = Kvalitetsjusterade levnadsår

Modellen simuleras för en tidsperiod av sex år. Den genomsnittliga patienten i modellen är 40 år i början av simuleringen. Både kostnader och QALY diskonteras med 3 procent årligen.

Kostnadseffektiviteten av en strategi jämförs alltid med en annan strategi. I Tabell 7.5 har strategierna rangordnats med avseende på dess kostnad per patient för en tidsperiod av sex år. Strategin med klorzapin leder till både lägst kostnader och flest QALY, och dominerar därför över de andra strategierna. Eftersom klorzapin hos vissa patienter ger upphov till läkemedelsinducerad agranulocytos är den inte alltid genomförbar. Om klorzapin exkluderas är risperidon eller olanzapin de mest kostnadseffektiva strategierna, vilket till stor del beror på att deras pris är lägre än för många andra SGA.

**Tabell 7.5** Kostnadseffektivitet av jämförda strategier, 6 år.

	Kostnad (kr)	QALY	ICER (kostnad per vunnet QALY)	
			Alla alternativ	Om klorzapin exkluderas
Strategi 4: Klorzapin	178 923	2,997	Dominant	–
Strategi 2: Risperidon/ olanzapin	227 646	2,626	Dominerad	Dominant
Strategi 1: Haloperidol	245 834	2,432	Dominerad	Dominerad
Strategi 3: Aripiprazol	286 139	2,626	Dominerad	Dominerad

ICER = Inkrementell kostnadseffektkvot; QALY = Kvalitetsjusterade levnadsår

Modelleringen visar att kostnaden för läkemedlen är en mycket liten del av den totala kostnaden för behandling av schizofreni. En behandlings direkta kostnad ska därför inte vara avgörande vid val av behandling utan den kostnadseffektiva strategin är oftast den som har bäst effekt för patienten. I modellen förefaller klorzapin vara den mest kostnadseffektiva strategin, givet att den är genomförbar för patienten. Om klorzapin inte är genomförbar förefaller risperidon eller olanzapin vara de mest kostnadseffektiva alternativen.

Även vid användande av lägre effektivitetsgrad för klozapin framstår den som kostnadseffektiv. I beräkningarna ovan antogs 70 procent bli stabila med klozapin, mot 48 procent med risperidon. Om sannolikheten för att bli stabil med klozapin sjunker till 50 procent blir kostnaden per vunnet QALY i jämförelse med risperidon cirka 300 000 kronor; en nivå som brukar uppfattas som kostnadseffektiv.

## Diskussion

De två modellanalyser som diskuterats i detta kapitel har gjort olika antaganden och beräkningar, och ska ses som exempel över förväntade kostnader och effekter vid läkemedelsbehandling vid schizofreni. Modellanalyserna har inte använts för evidensgraderingar.

De olika läkemedlen har olika egenskaper, vilket kan passa olika patienter, och graden av biverkningar kan också variera. En generell slutsats är att priset på läkemedlet inte har så stor påverkan på den totala kostnaden, eftersom kostnaden för vård vid återfall och då alltså risken för återfall är den kostnadsdrivande posten. (I Kapitel 3.12 framkom att läkemedelskostnaden vid behandling av schizofreni endast var cirka 7–8 % av de totala kostnaderna, både i Sverige och i USA.) Vid läkemedel med samma verksamma substans är det dock det läkemedel som har lägre pris som är det kostnadseffektiva alternativet, eftersom effekterna förväntas vara desamma. Det senare var fallet i jämförelsen mellan risperidon/olanzapin och aripiprazol eftersom priset för de förra är betydligt lägre än för aripiprazol.

Kostnadsberäkningarna i modelleringarna har dessutom gjorts konservativt då kostnaden för produktionsbortfall inte är medräknade. Dessutom har inte de kostnader och det lidande som uppstår hos närstående till patienten inkluderats. Dessa aspekter visar än tydligare att vid val mellan olika behandlingar ska hänsyn främst tas till den kliniska effekten.

Modellanalysen, som är skapad inom ramen för rapporten från NICE, är mycket välgjord och metodologiskt stark. Däremot är det flera viktiga aspekter som inte är relevanta för svenska förhållanden, vilket var skälet till att modellanalysen i det här kapitlet kompletterades med en beräk-

ning för svenska förhållanden. De strategier som fanns med i både modellen från NICE och i den egna modellen fick samma rangordning avseende kostnadseffektiviteten, vilket stärker studiernas resultat. Rangordningen står sig också i känslighetsanalyser där kostnader och effekter varierar med 50 procent både uppåt och nedåt.

Att behandla personer med schizofreni med läkemedel är kostnadseffektivt, men det går inte att med säkerhet säga vilket av de olika läkemedlen som är att föredra ur kostnadseffektivitetssynpunkt. Detta gör att det är en fördel med många alternativa behandlingar som kan prövas om de första behandlingsalternativen inte visar sig fungera tillfredsställande.



## Referenser

1. NICE. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline 2010. Number 82. <http://>

[www.nice.org.uk/nicemedia/  
live/11786/43607/43607](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43607/43607).

2. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Version 2012-02-01. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012. 221 s.

## 8. Självmordsförsök och risker för död och återinläggning vid användning av antipsykotiska läkemedel i Sverige – en registerstudie

---

De flesta randomiserade kontrollerade studier (RCT) med antipsykotiska läkemedel har haft symtom, återfall i sjukdom eller biverkningar som utfallsmått. Ytterst få RCT har haft självmordsförsök, självmord och död som utfallsmått. Den enda RCT som haft självmordsbeteende som primär resultatvariabel genomfördes av Melzer och medarbetare [1]. Där var självmordsbeteende mindre vanligt hos patienter som behandlades med klozapin än med olanzapin (hazard ratio = 0,76; 95 % KI, 0,58 till 0,97).

En stor finsk registerstudie (FIN11) följde upp dödligheten för 66 881 personer med schizofreni som fått antipsykotiska läkemedel under 1996–2006 [2]. Resultaten visade att de som fick klozapin hade lägre dödlighet än de som fick andra antipsykotiska läkemedel. De som fick antipsykotiska läkemedel hade generellt lägre dödlighet än de som inte fick läkemedel. En tidigare finsk studie visade att frekvensen återinläggning på sjukhus var mycket lägre för de som fått perfenazin, klozapin eller olanzapin än de som fått haloperidol [3]. För närvarande är klozapin ett tredjehandsalternativ vid schizofreni medan haloperidol, perfenazin och olanzapin är ett förstahandsalternativ. Skälet till det har varit att man bedömt riskerna som högre med klozapin och då i första hand den allvarliga, men ovanliga, biverkningen agranulocytos [4]. En Cochrane-översikt visade däremot att klozapin gav en lägre frekvens av extrapyramidala biverkningar [3]. Mot bakgrund av de finska registerstudierna och deras viktiga utfallsmått av dödlighet kan prioriteringen behöva diskuteras. Inom ramen för SBU-projektet om läkemedelsbehandling vid schizofreni genomförde SBU en svensk registerstudie för att se om de finska resultaten även gällde för svenska förhållanden.

Syftet med studien var att studera följsamhet samt risker för självmordsförsök, död och återinläggningar i slutenvård efter användande av olika antipsykotiska läkemedel. Följsamhet och risker för återinläggning i förhållande till användning av olika antipsykotiska läkemedel studerades i en kohortanalys och risker för död och självmordsförsök med hjälp av fall-kontrollmetodik (för detaljerad beskrivning av population och metod, se Appendix 8.1). De nordiska länderna har unika möjligheter att göra långsiktiga uppföljningsstudier kring läkemedel vilket nästan inga andra länder kan göra. Registerstudiens olika delar bygger på data från det svenska patientregistret, läkemedelsregistret och dödsorsaksregistret.

## **Beskrivning av den studerade gruppen och de metoder som användes**

Den studerade gruppen utgjordes av alla personer som enligt patientregistret vårdats för schizofreni (ICD-10:F20) eller schizoaffektiva syndrom (F25) från januari 2006 t o m december 2009. Personerna hade vårdats någon gång under tidsperioden i slutenvård eller öppen specialiserad vård och var i åldrarna 18–79 år vid vårdtillfället. Sammanlagt 26 046 personer uppfyllde dessa kriterier varav 11 649 var kvinnor och 14 397 var män. Information om uttag av antipsykotiska läkemedel hämtades från läkemedelsregistret under sammanlagt 12 tremånadersperioder efter utskrivning från slutenvård eller vårdtillfälle i specialiserad öppenvård. De antipsykotiska läkemedel som expedierades de första 90 dagarna definierades som så kallade indexläkemedel. Dessa utgjorde sedan utgångspunkt för jämförelser av byten över tid och analys av återinläggningar. De som hade enbart ett antipsykotiskt läkemedel klassificerades enligt detta. För de som hade två eller fler läkemedel under tremånadersperioden kontrollerades även den närmast efterföljande perioden för att avgöra om det rörde sig om flera samtidigt använda eller byte av läkemedel. För de med schizofrenidiagnos hämtades även information om de hade vårdats i slutenvård under en åttaårsperiod innan det studerade vårdtillfället. Antal dagar i vård med diagnosen schizofreni, vård för övriga psykiatriska diagnoser liksom övrig ”somatisk” vård beräknades separat för vardera grupp av vårdorsaker. Information hämtades även om antal vårdtillfällen pga själv-

mordsförsök åtta år innan det studerade vårdtillfället samt uttag av antidepressiva läkemedel under tremånadersperioden efter utskrivning.

I jämförelser mellan användare av olika antipsykotiska läkemedel togs hänsyn till vårdhistoria och antidepressiva läkemedel. För en noggrannare beskrivning av metod, se Appendix 8.1. Tabell 8.1 visar andelen användare av olika antipsykotiska läkemedel 0–90 dagar efter utskrivning (så kallade indexläkemedel) och hur dessa kan beskrivas avseende köns- och åldersfördelning, tidigare vård och samtidig användning av antidepressiva läkemedel.

De flesta patienterna saknade uttag av läkemedel under de tre första månaderna efter vård (21,6 %), följt av de som hade fler än ett antipsykotiskt läkemedel. Det vanligaste läkemedlet som monoterapi var olanzapin. Det fanns inga stora skillnader i åldersfördelning mellan patienter som använde olika antipsykotiska läkemedel. Medelåldern var dock generellt högre bland dem som använde första generationens läkemedel (Tabell 8.1). Andelen som vårdats med schizofrenidiagnos under de åtta föregående åren var högst bland dem som använde fler än ett antipsykotiskt läkemedel, följt av användare av zuklopentixol. Bland dem som vårdats var vårdtiden längst bland dem som använt klozapin. Tidigare vård för självmordsförsök samt uttag av antidepressiva läkemedel 0–90 dagar efter det studerade vårdtillfället, var vanligast bland dem som använde quetiapin och ziprasidon (Tabell 8.1).

**Tabell 8.1** Förekommande antipsykotiska läkemedel (ATC N05A\*) 0–90 dagar efter vård med diagnosen schizofreni och schizoaffectiva syndrom, samt uppgifter om köns- och åldersfördelning, vård och självmordsförsök 8 år innan samt antidepressiva läkemedel efter vård för schizofreni, n=26 046.

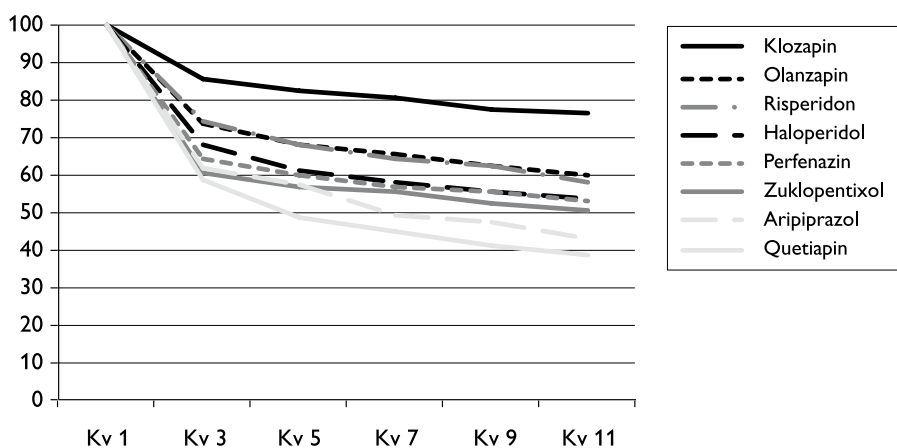
Antipsykotiskt läkemedel	Antal (%)	Andel kvinnor (%)	Medel-ålder	Andel tidigare vårdade för schizofreni (%) (mediantid antal dagar)*	Andel tidigare vårdade för övriga psykiatriska diagnoser (%) (mediantid antal dagar)*	Andel tidigare vårdade för somatiska diagnoser (%) (mediantid antal dagar)*	Andel tidigare vårdade för självmordsförsök (%)*	Andel med antidepressiva läkemedel 0–90 dagar efter vård (%)
Saknar	5 624 (21,6)	44,0	48,7	51,9 (71,0)	39,2 (39,0)	37,9 (6,0)	6,5	12,9
Polyterapi	4 157 (16,0)	41,0	46,7	61,8 (81,5)	37,3 (49,0)	39,0 (6,0)	9,2	33,2
Olanzapin	3 747 (14,4)	41,7	47,0	49,1 (50,0)	38,9 (35,0)	33,3 (6,0)	5,6	31,1
Risperidon	3 212 (12,3)	45,0	48,5	50,7 (51,0)	38,3 (41,0)	35,5 (6,0)	5,6	31,8
Klozapin	2 138 (8,2)	40,3	46,8	51,9 (100,0)	22,1 (50,0)	34,8 (6,0)	6,5	31,9
Zuklopentixol	1 704 (6,5)	50,9	52,3	59,6 (79,0)	34,3 (41,0)	40,8 (6,0)	7,0	21,0
Perfenazin	1 511 (5,8)	51,2	52,9	48,9 (48,0)	28,7 (34,0)	39,5 (6,0)	6,8	22,4
Haloperidol	1 181 (4,5)	46,5	52,5	52,5 (52,5)	34,9 (29,0)	42,3 (7,5)	6,4	21,0
Quetiapin	736 (2,8)	52,7	44,7	52,9 (54,0)	55,7 (51,0)	43,6 (6,0)	11,7	37,2
Aripiprazol	720 (2,8)	42,6	41,2	46,1 (58,5)	50,2 (37,5)	31,7 (4,0)	6,7	33,9
Flupentixol	669 (2,6)	54,7	53,2	37,4 (46,0)	25,0 (33,0)	34,8 (6,0)	4,9	26,6
Ziprasidon	397 (1,5)	58,4	45,4	49,9 (52,5)	44,1 (36,0)	40,3 (5,0)	10,3	44,0
Övriga**	250 (1,0)	46,8	58,5	27,2 (50,5)	15,2 (28,5)	46,0 (8,0)	4,0	23,2
<b>Samtliga</b>	<b>26 046 (100,0)</b>	<b>44,7</b>	<b>48,4</b>	<b>52,5 (64,5)</b>	<b>36,5 (40,0)</b>	<b>37,4 (6,0)</b>	<b>6,9</b>	<b>26,3</b>

\* Avser vård under åtta år innan det studerade vårdtillfället. Medianvärdet av antal dagar avser de som har vårdtid.

\*\* Flufenazin, klorpromazin, tioridazin, melperon, proklorperazin, sertindol, cyamemazin, pimozid, sulprid.

## Följsamhet

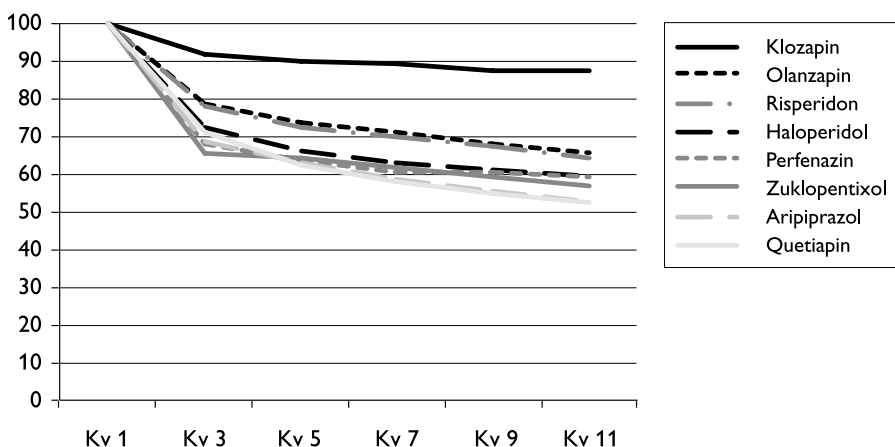
Vi analyserade följsamheten till olika antipsykotiska läkemedel under en treårsperiod i en subgrupp av vårdade patienter med schizofreni 2006–2008 (n=23 589) genom att beräkna andelen i procent som hade samma läkemedel under kvartal 1 (det så kallade indexläkemedlet) som under kvartal 3, 5, 7, 9 respektive 11. Följsamheten till olika antipsykotiska läkemedel visade att de som framför allt använde klozapin, men även olanzapin och risperidon, hade bäst följsamhet (se Figur 8.1 och 8.2).



**Figur 8.1** Andelar i procent av patienter med schizofreni som har samma läkemedel över tid som monoterapi (kvartal 1 till kvartal 11).

I ytterligare analyser mättes kontinuitet i behandlingen utan att skilja mellan mono- och polyterapi (se Figur 8.2). I detta fall mättes om individen över huvud taget hade hämtat ut ett läkemedel under ett kvartal, oavsett om läkemedlet förekommit ensamt eller tillsammans med ett eller flera andra. Även här visade klozapin bäst följsamhet följt av olanzapin och risperidon.

Siffrorna får tolkas försiktigt eftersom klozapin vanligtvis har varit ett tredjehandsalternativ, när inga andra alternativ fungerat, vilket också innebär att det är svårare att byta till något annat antipsykotiskt läkemedel.



**Figur 8.2** Andelar i procent över tid (kvartal 1 till kvartal 11) av patienter med schizofreni som tagit ut ett läkemedel oavsett om det förekommit som mono- eller polyterapi.

## Risk för återinläggning

Vi analyserade risk för inläggning i slutenvård med psykiatrisk diagnos (F00–F99). Vi analyserade också risk för, mer specifikt, inläggning med schizofrenidiagnos under andra halvåret efter vård med schizofrenidiagnos åren 2006–2009 i förhållande till uttag av antipsykotiska läkemedel 0–90 dagar efter utskrivning (för metodbeskrivning, se Appendix 8.1). Risker för återinläggning med psykiatrisk diagnos andra halvåret efter utskrivning i relation till läkemedelsbehandling visade på en statistiskt signifikant mindre risk när patienten använt klozapin eller olanzapin jämfört med haloperidol. Användning av quetiapin var förenat med en ökad risk (se Tabell 8.2). I jämförelserna togs också hänsyn till tidigare slutenvård för schizofreni och övrig psykiatrisk vård under en åttaårsperiod innan det studerade vårdtillfället, med syftet att göra användare av olika läkemedel jämförbara när det gällde sjukdomens svårighetsgrad. Efter att hänsyn tagits till dessa förhållanden kvarstod signifikanta skillnader endast för klozapin, med en lägre risk i förhållande till haloperidol (RR 0,71; 95 % KI, 0,58 till 0,87) och för quetiapin med en högre risk (RR 1,39; 95 % KI, 1,10 till 1,74).

När det gällde risk för inläggning i slutenvård för schizofrenidiagnos fanns samma mönster med signifikant lägre risk endast för klozapin när hänsyn tagits till tidigare psykiatrisk slutenvård (RR 0,79; 95 % KI, 0,63 till 0,98)]. Däremot fanns ingen signifikant överrisk för quetiapin-användare att läggas in med schizofrenidiagnos. Olanzapin och flupentixol uppvisade signifikanta underrisker i jämförelser med haloperidol när hänsyn tagits till ålder och tidsperiod, men inte efter justeringar för tidigare vård. Anledningen till att uppföljningen av återinläggningar börjar först under andra halvåret efter utskrivning är att klassificeringen av läkemedel baseras på information om både kvartal 1 och kvartal 2 (se Appendix 8.1, Metodbeskrivning).

**Tabell 8.2** Risker för inläggning i slutenvård. Antal och andelar med slutenvård ("återinläggningar") dag 183–365 i relation till behandling med olika antipsykotiska läkemedel dag 0–90 efter vård för schizofreni. Relativa risker (justerade) med 95 % konfidensintervall (referensläkemedel = haloperidol), n=25 744 (överlevare dag 183 efter utskrivning).

<b>All psykiatrisk slutenvård (F00–99)</b>			
<b>Läkemedel</b>	<b>Slutenvårdade dag 183–365 Antal (%)</b>	<b>RR* + 95% konfidensintervall</b>	<b>RR** + 95% konfidensintervall</b>
Saknar läkemedel	859 (15,6)	1,13 (0,95; 1,34)	1,13 (0,95; 1,35)
Polyterapi	708 (17,2)	<b>1,20 (1,01; 1,43)</b>	1,10 (0,92; 1,31)
Olanzapin	438 (11,8)	<b>0,80 (0,67; 0,96)</b>	0,85 (0,71; 1,03)
Risperidon	404 (12,7)	0,89 (0,74; 1,07)	0,92 (0,77; 1,11)
Klozapin	226 (10,7)	<b>0,72 (0,59; 0,89)</b>	<b>0,71 (0,58; 0,87)</b>
Zuklopentixol	249 (14,8)	1,13 (0,93; 1,39)	1,05 (0,86; 1,28)
Perfenazin	188 (12,6)	0,97 (0,79; 1,21)	1,01 (0,82; 1,25)
Aripiprazol	109 (15,2)	0,94 (0,74; 1,21)	1,04 (0,82; 1,34)
Flupentixol	69 (10,4)	0,78 (0,59; 1,03)	0,91 (0,69; 1,22)
Quetiapin	146 (20,0)	<b>1,36 (1,09; 1,71)</b>	<b>1,39 (1,10; 1,74)</b>
Ziprasidon	52 (13,1)	0,85 (0,62; 1,17)	0,91 (0,66; 1,25)
Övriga	21 (8,6)	0,72 (0,46; 1,14)	0,92 (0,58; 1,45)
<i>Haloperidol (ref)</i>	<i>152 (13,0)</i>	<i>1 (ref)</i>	<i>1 (ref)</i>
Samtliga	3 621 (14,1)		

Tabellen fortsätter på nästa sida



**Tabell 8.2** fortsättning

<b>Därav slutenvård för schizofreni (F20, F25)</b>			
	<b>Slutenvårdade dag 183–365 Antal (%)</b>	<b>RR* + 95% konfidensintervall</b>	<b>RR** + 95% konfidensintervall</b>
Saknar läkemedel	663 (12,0)	1,05 (0,87; 1,27)	1,05 (0,87; 1,27)
Polyterapi	609 (14,8)	<b>1,25 (1,04; 1,52)</b>	1,12 (0,93; 1,36)
Olanzapin	341 (9,2)	<b>0,76 (0,62; 0,93)</b>	0,82 (0,67; 1,01)
Risperidon	324 (10,1)	0,86 (0,70; 1,05)	0,90 (0,74; 1,11)
Klozapin	208 (9,8)	0,81 (0,65; 1,01)	<b>0,79 (0,63; 0,98)</b>
Zuklopentixol	205 (12,1)	1,10 (0,88; 1,37)	0,99 (0,79; 1,23)
Perfenazin	151 (10,1)	0,93 (0,73; 1,17)	0,98 (0,77; 1,24)
Aripiprazol	78 (10,9)	0,84 (0,63; 1,11)	0,95 (0,72; 1,26)
Flupentixol	52 (7,8)	<b>0,69 (0,50; 0,95)</b>	0,85 (0,61; 1,17)
Quetiapin	105 (14,4)	1,20 (0,93; 1,56)	1,24 (0,96; 1,60)
Ziprasidon	41 (10,33)	0,82 (0,58; 1,17)	0,89 (0,62; 1,26)
Övriga	14 (5,7)	<b>0,54 (0,31; 0,95)</b>	0,76 (0,43; 1,31)
<i>Haloperidol (ref)</i>	<i>128 (11,0)</i>	<i>1 (ref)</i>	<i>1 (ref)</i>
Samtliga	2 919 (11,3)		

\* Justerat för ålder, kön, utskrivningsår.

\*\* Justerat för ålder, kön, utskrivningsår samt slutenvård med schizofrenidiagnos respektive övriga psykiatriska diagnoser under en åttaårsperiod innan det studerade vårdtillfället.

## **Risker för totaldödlighet, självmordsdödlighet och självmordsförsök**

Analyser av risker för totaldödlighet, självmordsdöd och vård för självmordsförsök i förhållande till behandling med olika antipsykotiska läkemedel genomfördes med en fall-kontrollstudie inom ramen för populationen schizofrenivårdade år 2006–2009 (se Appendix 8.1, Metodbeskrivning).

Sammanlagt 2 284 patienter hade avlidit åren 2006 t o m 2011 efter vård för schizofreni åren 2006–2009. Dödsfall i självmord respektive vård för självmordsförsök följdes på samma sätt under åren 2006 t o m 2010.

Under perioden hade 222 personer avlidit i självmord och 831 vårdats för självmordsförsök i slutenvården efter vårdtillfälle med schizofreni-diagnos. Information om läkemedelsexponering hämtades för fallen under ett respektive två kvartal innan dödsdatum eller datum för vård för självmordsförsök. För kontrollerna (övriga patienter med schizofreni som inte avlidit, begått självmord, respektive vårdats för självmordsförsök) inhämtades samma information innan en referens tidpunkt (se Appendix 8.1, Metodbeskrivning). Analyserna är genomgående justerade för ålder, kön och utskrivningsår. I ytterligare analyser togs även hänsyn till patientens uttag av antidepressiva läkemedel 0–90 dagar innan död eller vård respektive innan referensdatum. Analyserna justerades även för tidigare slutenvård med schizofreni-diagnos, övrig psykiatrisk vård samt övrig somatisk vård. I analyser av självmord och självmordsförsök justerades även för antal tidigare vårdtillfällen för självmordsförsök. Mer fullständig redovisning av metodiken återfinns i Appendix 8.1, Metodbeskrivning.

## Totaldödlighet

Läkemedelsregistret i Sverige startade först vid halvårsskiftet 2005, vilket innebär att uppföljningstiderna är kortare i de svenska analyserna än i den finska FIN11-studien [2]. I jämförelser mellan specifika läkemedel när det gäller analyser av totaldödlighet var det några läkemedel som uppvisade skillnader som var signifikanta. Användare av aripiprazol hade signifikant lägre risker även när hänsyn tagits till tidigare vård (OR 0,47; 95 % KI, 0,29 till 0,78). Resultaten bör tolkas med försiktighet då gruppen är relativt liten och medelåldern betydligt lägre bland aripirazolanvändare än övriga, även om jämförelserna tagit hänsyn till åldersskillnader (se Tabell 8.1). De som använt mindre vanliga läkemedel, gruppen ”övriga”<sup>1</sup>, hade signifikant högre dödsrisker än användare av haloperidol. Dessa analyser visade inte, till skillnad från den finska registerstudien, att klozapin var förenat med lägre risk för dödlighet totalt sett.

---

<sup>1</sup> Flufenazin, klorpromazin, tioridazin, melperon, proklorperazin, sertindol, cyamemazin, pimozid, sulprid.

**Tabell 8.3** Totaldödlighet i relation till läkemedelsbehandling under en tremånadersperiod innan dödsfallet eller innan en referenstidpunkt. Specifika antipsykotika som monoterapi och polyterapi samt avsaknad av läkemedel jämförs med haloperidol som monoterapi. Antal och andel fall (%) samt oddskvoter (OR) med 95 % konfidensintervall (KI), n=26 044.

Läkemedel	Antal dödsfall totalt (%)	OR* + 95% KI	OR** + 95% KI
Saknar läkemedel	577 (8,2)	0,95 (0,76–1,18)	0,99 (0,79–1,24)
Polyterapi	423 (9,5)	1,20 (0,96–1,50)	1,11 (0,88–1,41)
Olanzapin	274 (8,4)	0,90 (0,71–1,14)	0,93 (0,72–1,19)
Risperidon	234 (8,6)	0,89 (0,70–1,13)	0,92 (0,72–1,19)
Klozapin	142 (6,7)	0,90 (0,69–1,18)	0,92 (0,70–1,22)
Zuklopentixol	165 (11,1)	1,02 (0,79–1,33)	1,04 (0,79–1,37)
Perfenazin	136 (10,3)	0,92 (0,70–1,21)	0,95 (0,72–1,27)
Aripiprazol	21 (2,8)	<b>0,47 (0,29–0,77)</b>	<b>0,47 (0,29–0,78)</b>
Flupentixol	51 (9,2)	0,81 (0,57–1,16)	1,04 (0,72–1,52)
Quetiapin	78 (10,3)	<b>1,46 (1,06–2,00)</b>	1,27 (0,91–1,77)
Ziprasidon	17 (5,1)	0,79 (0,46–1,35)	0,86 (0,49–1,50)
Övriga	46 (19,1)	<b>1,68 (1,12–2,50)</b>	<b>1,74 (1,14–2,66)</b>
Haloperidol (ref)	120 (11,6)	1 (ref)	1 (ref)
Samtliga	2 284 (8,8)		

\* Justerat för ålder, kön och utskrivningsår.

\*\* Justerat för ålder, kön, utskrivningsår samt slutenvård med schizofrenidiagnos, övriga psykiatriska diagnoser, övrig somatisk vård under en åttaårsperiod innan dödsfallet/ referenstidpunkten samt antidepressiva läkemedel 0–90 dagar innan samma tidpunkt.

## Själv mord

Antalet självmord var få under uppföljningstiden (222 stycken), och resultaten bör tolkas med försiktighet. Resultaten visar en signifikant lägre självmordsrisk för användare av aripiprazol, både i ålders- och tidsperiodsjusterade analyser och i den fulla modellen (med justeringar för tidigare vård, självmordsförsök och uttag av antidepressiva läkemedel) (OR 0,21; 95 % KI, 0,05 till 0,94). Även klozapin och zuklopentixol var förenat med lägre risk. När det gäller klozapin var underrisken signifikant enbart i ålders- och tidsperiodsjusterade analyser (OR 0,45; 95 % KI,

0,20 till 0,98). För zuklopentixol var underrisken signifikant (OR 0,38; 95 % KI, 0,15 till 0,98) först efter att grupperna gjorts jämförbara avseende tidigare vård, etc.

**Tabell 8.4** Död i självmord i relation till läkemedelsbehandling under en tremånadersperiod innan dödsfallet eller innan en referenstidpunkt. Specifika antipsykotika som monoterapi och polyterapi samt avsaknad av läkemedel jämförs med haloperidol som monoterapi. Antal och andel fall (%) samt oddskvoter (OR) med 95 % konfidensintervall (KI), n=25 318.

Läkemedel	Antal dödsfall (%)	OR* + 95% KI	OR** + 95% KI
Saknar läkemedel	82 (1,3)	1,03 (0,56; 1,90)	1,05 (0,57; 1,95)
Polyterapi	38 (0,9)	0,66 (0,34; 1,28)	0,62 (0,32; 1,20)
Olanzapin	19 (0,6)	<b>0,44 (0,21; 0,91)</b>	0,49 (0,24; 1,02)
Risperidon	19 (0,7)	0,53 (0,26; 1,10)	0,57 (0,27; 1,19)
Klozapin	13 (0,6)	<b>0,45 (0,20; 0,98)</b>	0,51 (0,23; 1,13)
Zuklopentixol	7 (0,5)	0,40 (0,16; 1,03)	<b>0,38 (0,15; 0,98)</b>
Perfenazin	12 (0,9)	0,77 (0,34; 1,73)	0,80 (0,35; 1,79)
Aripiprazol	2 (0,3)	<b>0,19 (0,04; 0,85)</b>	<b>0,21 (0,05; 0,94)</b>
Flupentixol	5 (0,9)	0,76 (0,27; 2,17)	0,97 (0,34; 2,80)
Quetiapin	9 (1,2)	1,00 (0,42; 2,40)	0,87 (0,36; 2,10)
Ziprasidon	2 (0,6)	0,46 (0,10; 2,08)	0,45 (0,10; 2,06)
Övriga	2 (0,9)	0,81 (0,18; 3,67)	1,01 (0,22; 4,60)
Haloperidol (ref)	12 (1,2)	1 (ref)	1 (ref)
Samtliga	222 (0,9)		

\* Justerat för ålder, kön och utskrivningsår.

\*\* Justerat för ålder, kön, utskrivningsår samt slutenvård med schizofrenidiagnos, övriga psykiatriska diagnoser, övrig somatisk vård, tidigare självmordsförsök under en åttaårsperiod innan dödsfallet/referenstidpunkten samt antidepressiva läkemedel 0–90 dagar innan samma tidpunkt.

Fördjupade analyser av dem som saknar antipsykotiskt läkemedel visar att de har en ökad risk för död i självmord, och risken ökar i viss mån ju längre tid patienten saknar läkemedel (Tabell 8.5).

**Tabell 8.5** Död i självmord i relation till om patienten saknar antipsykotiska läkemedel eller inte under en eller två tremånadersperioder innan självmordet eller innan en referenstidpunkt. Antal och andel fall (%) samt oddskvoter (OR) med 95 % konfidensintervall (KI), n=25 318.

Läkemedel	Antal dödsfall (%)	OR* + 95% KI	OR** + 95% KI
Saknar 1 kvartal	51 (1,1)	<b>1,62 (1,16; 2,25)</b>	<b>1,61 (1,15; 2,25)</b>
Saknar 2 kvartal	53 (1,3)	<b>1,86 (1,34; 2,58)</b>	<b>1,81 (1,29; 2,54)</b>
Har antipsykotika båda (ref)	118 (0,7)	1 (ref)	1 (ref)
Samtliga	222 (0,9)		

\* Justerat för ålder, kön och utskrivningsår.

\*\* Justerat för ålder, kön, utskrivningsår samt slutenvård med schizofrenidiagnos, övriga psykiatriska diagnoser, övrig somatisk vård, tidigare självmordsförsök under en åttaårsperiod innan dödsfallet/referenstidpunkten samt antidepressiva läkemedel 0–90 dagar innan samma tidpunkt.

## Självmordsförsök

Under uppföljningsperioden 2006–2010 vårdades 831 personer för självmordsförsök efter vård med schizofrenidiagnos år 2006–2009. Analyserna visar att behandling med klozapin är, i förhållande till övriga studerade antipsykotiska läkemedel, förenat med den lägsta risken för självmordsförsök i jämförelse med haloperidol (OR 0,44; 95 % KI, 0,28 till 0,70) i ålders- och tidsperiodsjusterade analyser (se Tabell 8.6). Även användare av olanzapin, risperidon och de som saknar antipsykotiskt läkemedel har signifikant lägre risker. När hänsyn tas till tidigare slutenvård, tidigare självmordsförsök och uttag av antidepressiva läkemedel uppvisar enbart klozapinanvändare signifikant lägre risker i jämförelse med dem som behandlats med haloperidol (OR 0,52; 95 % KI, 0,32 till 0,84). I analyser av patienter som hade använt samma antipsykotiska läkemedel under två kvartal (0–90 respektive 91–183 dagar innan självmordsförsök/referenstidpunkt), och med kontroll för tidigare vård, självmordsförsök och antidepressiva läkemedel, var det bara användande av klozapin som var förenat med en signifikant lägre risk i förhållande till kontinuerligt användande av haloperidol (OR 0,50; 95 % KI, 0,28–0,87, ej i tabell).

**Tabell 8.6** Självordsförsök i relation till läkemedelsbehandling under en tremånadersperiod innan självordsförsöket eller innan en referenstidpunkt. Specifika antipsykotika som monoterapi och polyterapi samt avsaknad av läkemedel jämförs med haloperidol som monoterapi. Antal och andel fall (%) samt oddskvoter (OR) med 95 % konfidensintervall (KI), n=25 325.

Läkemedel	Antal självordsförsök (%)	OR* + 95% KI	OR** + 95% KI
Saknar läkemedel	174 (2,8)	<b>0,64 (0,44; 0,93)</b>	0,78 (0,53; 1,16)
Polyterapi	189 (4,4)	0,98 (0,68; 1,42)	0,91 (0,61; 1,35)
Olanzapin	87 (2,6)	<b>0,61 (0,41; 0,91)</b>	0,75 (0,49; 1,15)
Risperidon	71 (2,5)	<b>0,60 (0,40; 0,91)</b>	0,72 (0,46; 1,11)
Klozapin	42 (2,0)	<b>0,44 (0,28; 0,70)</b>	<b>0,52 (0,32; 0,84)</b>
Zuklopentixol	60 (4,1)	1,19 (0,78; 1,82)	1,24 (0,79; 1,95)
Perfenazin	48 (3,6)	1,03 (0,66; 1,61)	1,22 (0,76; 1,96)
Aripiprazol	26 (3,6)	0,63 (0,38; 1,06)	0,81 (0,47; 1,41)
Flupentixol	17 (2,9)	0,83 (0,46; 1,50)	1,29 (0,69; 2,41)
Quetiapin	46 (6,1)	1,24 (0,79; 1,96)	1,13 (0,69; 1,84)
Ziprasidon	24 (6,5)	1,35 (0,79; 2,31)	1,32 (0,74; 2,37)
Övriga	11 (4,5)	1,61 (0,80; 3,23)	2,01 (0,96; 4,21)
Haloperidol (ref)	36 (3,4)	1 (ref)	1 (ref)
Samtliga	831 (3,3)		

\* Justerat för ålder, kön och utskrivningsår.

\*\* Justerat för ålder, kön, utskrivningsår samt slutenvård med schizofrenidiagnos, övriga psykiatriska diagnoser, övrig somatisk vård, tidigare självordsförsök under en åttaårsperiod innan vårdtillfället för självordsförsök/referenstidpunkten samt antidepressiva läkemedel 0–90 dagar innan samma tidpunkt.

I jämförelser med klassiska läkemedel sammantaget (zuklopentixol, haloperidol, perfenazin, flupentixol, flufenazin, cyamemazin, klorpromazin, tioridazin, proklorperazin, pimozid), och där hänsyn tagits till tidigare vård, självordsförsök och antidepressiva läkemedel, hade användare av framför allt klozapin, men även olanzapin och risperidon, signifikant lägre risker för självordsförsök. Att sakna antipsykotiskt läkemedel,

liksom att använda fler än ett, innebar också minskade risker. Men att använda något av de övriga atypiska antipsykotiska läkemedlen<sup>2</sup> verkade dock inte vara relaterat till en minskad risk i förhållande till användande av klassiska läkemedel (se Tabell 8.7).

**Tabell 8.7** Självordsförsök i relation till läkemedelsbehandling under en tremånadersperiod innan självordsförsöket eller innan en referenstidpunkt. Klozapin, olanzapin, risperidon och övriga atypiska läkemedel sammantaget som monoterapi, polyterapi, avsaknad av läkemedel jämförs med klassiska läkemedel sammantaget som monoterapi. Antal och andel fall (%) samt oddskvoter (OR) med 95 % konfidensintervall (KI), n=25 325.

Läkemedel	Antal självordsförsök (%)	OR* + 95% KI	OR** + 95% KI
Saknar läkemedel	174 (2,8)	<b>0,61 (0,49; 0,76)</b>	<b>0,67 (0,53; 0,84)</b>
Polyterapi	189 (4,4)	0,94 (0,76; 1,17)	<b>0,78 (0,61; 0,98)</b>
Olanzapin	87 (2,6)	<b>0,59 (0,45; 0,77)</b>	<b>0,64 (0,48; 0,85)</b>
Risperidon	71 (2,5)	<b>0,58 (0,43; 0,77)</b>	<b>0,61 (0,45; 0,83)</b>
Klozapin	42 (2,0)	<b>0,42 (0,30; 0,60)</b>	<b>0,44 (0,31; 0,64)</b>
Övriga atypiska läkemedel	103 (5,3)	1,00 (0,77; 1,30)	0,94 (0,71; 1,25)
Klassiska läkemedel	165 (3,6)	1 (ref)	1 (ref)
Samtliga	831 (3,3)		

\* Justerat för ålder, kön och utskrivningsår.

\*\* Justerat för ålder, kön, utskrivningsår samt slutenvård med schizofrenidiagnos, övriga psykiatriska diagnoser, övrig somatisk vård, tidigare självordsförsök under en åttaårsperiod innan vårdtillfället för självordsförsök/referenstidpunkten samt antidepressiva läkemedel 0–90 dagar innan samma tidpunkt.

Sambandet mellan olika antipsykotiska läkemedel och självordsförsök analyserades separat för män (n=13 983) respektive kvinnor (n=11 342) och bland yngre (18–44 år, n=10 028) och äldre (45–79 år, n=15 297) (se Tabell 8.8). Det var vanligare med självordsförsök bland yngre,

<sup>2</sup> Ziprasidon, sertindol, sulprid, paliperidon, quetiapin, melperon eller aripiprazol.

antalet var 496 vilket innebar att förekomsten var 4,9 procent i gruppen. Bland äldre utgjorde andelen 2,2 procent (335 självmordsförsök). Kvinnor hade en högre andel än män, 3,8 procent (431 självmordsförsök) i förhållande till 2,9 procent bland män (400 självmordsförsök).

I köns- och åldersstratifierade jämförelser, där hänsyn tagits till tidigare vård, självmordsförsök och antidepressiva läkemedel, visade det sig att behandling med klozapin, i jämförelse med haloperidol, var förknippat med lägre risk för självmordsförsök framför allt bland kvinnor (OR 0,30; 95 % KI, 0,14 till 0,65), och bland yngre personer (OR=0,41; 95 % KI, 0,21–0,79) (se Tabell 8.8). Bland män innebar ziprasidon en överrisk. Bland äldre fanns inga signifikanta skillnader.

**Tabell 8.8** *Självmordsförsök i relation till läkemedelsbehandling under en tre-månadersperiod innan självmordsförsöket eller innan en referens tidpunkt bland män respektive kvinnor samt bland yngre och äldre. Specifika antipsykotika som monoterapi, polyterapi, avsaknad av läkemedel jämförs med haloperidol som monoterapi. Oddsquoter (OR) med 95 % konfidensintervall (KI), n=25 325.*

Läkemedel	Kön	
	Kvinnor OR* + 95% KI	Män OR* + 95% KI
Saknar läkemedel	0,74 (0,42; 1,33)	0,81 (0,47; 1,39)
Polyterapi	0,92 (0,52; 1,64)	0,89 (0,52; 1,53)
Olanzapin	0,65 (0,35; 1,22)	0,84 (0,47; 1,48)
Risperidon	0,82 (0,44; 1,54)	0,63 (0,34; 1,17)
Klozapin	<b>0,30 (0,14; 0,65)</b>	0,74 (0,39; 1,39)
Zuklopentixol	1,55 (0,83; 2,89)	0,83 (0,40; 1,69)
Perfenazin	1,55 (0,81; 2,97)	0,85 (0,41; 1,74)
Aripiprazol	0,77 (0,34; 1,71)	0,86 (0,40; 1,86)
Flupentixol	1,37 (0,58; 3,22)	1,21 (0,48; 3,07)
Quetiapin	0,94 (0,47; 1,88)	1,43 (0,71; 2,89)
Ziprasidon	0,83 (0,35; 1,95)	<b>2,31 (1,03; 5,19)</b>
Övriga	2,24 (0,77; 6,47)	1,84 (0,64; 5,25)
Haloperidol (ref)	1 (ref)	1 (ref)

Tabellen fortsätter på nästa sida



**Tabell 8.8** fortsättning

Läkemedel	Ålder	
	18–44 år	45–79 år
	<b>OR* + 95% KI</b>	<b>OR* + 95% KI</b>
Saknar läkemedel	<b>0,56 (0,33; 0,97)</b>	1,14 (0,63; 2,07)
Polyterapi	0,71 (0,42; 1,22)	1,18 (0,64; 2,15)
Olanzapin	<b>0,55 (0,30; 0,98)</b>	1,09 (0,58; 2,05)
Risperidon	0,58 (0,32; 1,05)	0,92 (0,47; 1,78)
Klozapin	<b>0,41 (0,21; 0,79)</b>	0,69 (0,32; 1,46)
Zuklopentixol	0,91 (0,47; 1,80)	1,62 (0,84; 3,11)
Perfenazin	0,87 (0,43; 1,74)	1,79 (0,91; 3,50)
Aripiprazol	0,75 (0,38; 1,48)	0,48 (0,13; 1,76)
Flupentixol	1,28 (0,48; 3,41)	1,48 (0,63; 3,48)
Quetiapin	1,05 (0,55; 2,00)	1,07 (0,46; 2,45)
Ziprasidon	1,03 (0,47; 2,23)	1,73 (0,68; 4,38)
Övriga	2,43 (0,80; 7,40)	2,09 (0,72; 6,04)
Haloperidol (ref)	1 (ref)	1 (ref)

\* Justerat för ålder, kön, utskrivningsår samt slutenvård med schizofrenidiagnos, övriga psykiatriska diagnoser, övrig somatisk vård, tidigare självmordsförsök under en åttaårsperiod innan vårdtillfället för självmordsförsök/referenstidpunkten samt antidepressiva läkemedel 0–90 dagar innan samma tidpunkt.

## Diskussion

Den enda randomiserade studien som haft självmordsbeteende som primär resultatvariabel genomfördes av Meltzer och medarbetare [1]. Självmordsbeteende var mindre vanligt hos patienter som behandlades med klozapin än med olanzapin (hazard ratio = 0,76; 95 % KI, 0,58 till 0,97). Färre klozapinbehandlade gjorde självmordsförsök, lades in på sjukhus, behövde akut omhändertagande pga självmordsbeteende eller behövde samtidig behandling med antidepressiva eller ångstdämpande läkemedel. De finska kohortstudierna visade också lägre självmordsrisker och färre återinläggningar efter behandling med klozapin [2,3]. En studie av Haukka och medarbetare inkluderade alla patienter som

vårdats för schizofreni vid ett vårdtillfälle och fann inga samband mellan typ av antipsykotisk terapi och självmordsförsök [5]. Däremot innebar behandling med antipsykotiska läkemedel, i förhållande till att sakna behandling, generellt lägre självmordsfrekvens. Den registerstudie vi redovisar här visar ungefär samma resultat som den enda randomiserade studien och de finska kohortstudierna, men med vissa skillnader. Klozapinanvändare hade i studien som redovisas här signifikant lägre risker för självmordsförsök (OR 0,52; 95 % KI, 0,32 till 0,84] jämfört med haloperidolanvändare också när hänsyn tagits till tidigare psykiatrisk och somatisk vård, tidigare självmordsförsök och uttag av antidepressiva läkemedel. Risker för återinläggning på sjukhus var också lägre för klozapinanvändare liksom skillnaden i risk för självmord. I motsats till de finska kohortstudierna fann vi inget statistiskt signifikant samband mellan klozapinanvändning och lägre risk för totaldödlighet. En av förklaringarna till detta kan vara att vår studerade population var mindre och uppföljningstiden kortare, jämfört med den finska kohortstudien, vilket gjorde det svårare att hitta signifikanta skillnader. Våra resultat pekar dock på att behandling med klozapin verkar innebära lägre risk för självmordsförsök än de flesta andra antipsykotiska preparat.

I den finska studien var risken för död och självmord klart lägre för klozapin än för alla andra antipsykotiska läkemedel inklusive olanzapin. Denna studie pekar dock på att även användande av olanzapin innebär lägre risker i förhållande till haloperidol när det gäller återinläggning på sjukhus, självmordsdödlighet och självmordsförsök men signifikanta skillnader kvarstår inte efter justeringar för tidigare vård, tidigare självmordsförsök och uttag av antidepressiva läkemedel (de senare avser utfallen självmord/självmordsförsök). Riskerna förenade med klozapin är generellt lägre och en signifikant skillnad kvarstår även efter justeringar. Att även de som saknat läkemedel under en tremånadersperiod innan självmordsförsök har lägre risk än de som tog klassiska läkemedel kan verka förvånansvärt (Tabell 8.7). Det kan dock bero på att gruppen består dels av generellt friskare personer, dels personer som befinner sig i en så dålig period att de varken tar läkemedel eller har möjlighet att begå självmord. Att antipsykotiska läkemedel har betydelse för en minskad risk visar sig inte minst i att risken för fullbordat självmord var lägst för de patienter som hade tagit antipsykotiska läkemedel under

två kvartal och högre för dem som tagit antipsykotiska läkemedel under enbart ett kvartal samt högst bland dem som saknade uttag båda kvartalen (se Tabell 8.5).

Analyserna visar också att de som använder aripiprazol har signifikant lägre risker för både totaldödlighet (OR 0,47; 95 % KI, 0,29 till 0,78) och självmordsdödlighet (OR 0,21; 95 % KI, 0,05 till 0,94). Antalet användare av aripiprazol som monoteapi är få (n=720, dvs 2,8 procent av samtliga) liksom antalet dödsfall bland dessa. Totalt 21 dödsfall inträffade i gruppen, varav två pga självmord. Detta innebär att resultaten bör tolkas med försiktighet. Aripiprazol är ett relativt nytt läkemedel i Sverige och bör följas upp under längre tid innan säkrare slutsatser kan dras.

Fördelarna med registerstudierna är att de visar resultaten för en total och oselektad befolkning, dvs hela Sveriges och Finlands befolkning med schizofrenidiagnos. Vi bedömer heller inte att det finns någon risk för publikationsbias. Svårigheterna i registerstudier är kontrollen för alla tänkbara förväxlingsfaktorer (confounders). Dit kan höra att det finns skillnader i patientens sjuklighet, både avseende schizofrenisjukdomen och när det gäller annan sjuklighet som missbruk och somatisk ohälsa. I analyserna försökte vi komma åt skillnader mellan användare av olika läkemedel genom att ta hänsyn till tidigare slutenvård för psykiatriska och somatiska orsaker, liksom antal tidigare självmordsförsök i analyser av självmord/självmordsförsök. Socioekonomiska faktorer som skillnader i utbildningsnivå mellan dem som får vissa typer av läkemedel kan också ha betydelse för utfallen, men vi hade inga uppgifter om exempelvis utbildning. Många personer med schizofreni har fått sin sjukdom i unga år, vilket begränsar möjligheterna till högre utbildning, och förutsättningarna varierar när det gäller att vara verksam i det yrke man utbildats till. Det innebär att informationen om utbildningsnivå kan vara svår att tolka. Det faktum att klozapin för närvarande är ett tredjehandsalternativ i behandlingsstrategin kan innebära att de som behandlas är svårare sjuka och mer svårinställda än andra personer med schizofreni och detta talar för att de minskade risker vi fann inte kan förklaras med att klozapinanvändare generellt har mindre allvarlig sjukdom [4]. Till bilden hör även att klozapinanvändares förhöjda risk för agranulocytos innebär regelbundna kontroller och kontakt med hälso- och sjukvården vilket

i sig kan minska risker för självmordsförsök och självskadebeteende. Sannolikt kan såväl läkemedlet i sig som de regelbundna kontrollerna bidra till klozapinanvändares lägre självmordsrisk.

Risken för att patienter begår självmord efter självmordsförsök är hög [6]. De signifikant minskade riskerna för självmordsförsök framför allt bland patienter som använt klozapin speglar därför sannolikt också lägre risker för senare fullbordat självmord. Den svåra avvägningen blir därför sannolikt att väga nyttan i form av lägre dödlighet och självmordsrisk för klozapin mot eventuella biverkningar i form av agranulocytos. Risken för självmord bland personer med schizofreni är mycket hög, cirka 5–10 procent begår självmord [7,8] och en bedömning är att 85 procent kan förebyggas med klozapin [8]. Mot fördelen att minska risken för självmord står risken för att behandling med klozapin kan ge agranulocytos. Risken för att få agranulocytos ligger runt 1 procent [9,10]. Risken för att dö i agranulocytos är mycket liten jämfört med det fatala utfallet självmord. Bland vårdade för schizofreni åren 2006–2009 inträffade ett fall med agranulocytos som underliggande dödsorsak mot 222 självmord och 831 självmordsförsök. Sammanlagt 23 patienter i den studerade populationen hade någon gång vårdats för agranulocytos under uppföljningstiden antingen i slutenvård eller i öppen specialiserad vård. Av vårdade för agranulocytos hade 57 procent, dvs 13 fall, hämtat ut klozapin någon gång under halvåret innan vårdtillfället för agranulocytos (enbart eller tillsammans med annat antipsykotika). Vid beräkning av andelen självmordsförsök som kunnat undvikas om de som behandlats med klassiska läkemedel hade haft samma frekvens av självmordsförsök som klozapinanvändare (EF)<sup>5</sup> visar sig att cirka 11,5 procent av fallen, dvs 95 fall, hade kunnat undvikas under uppföljningstiden. Den här studien pekar liksom en del tidigare studier på att användningen av klozapin endast som ett tredjehandsalternativ bör omprövas.

---

<sup>5</sup>  $EF = ((RR - 1) / RR) \times \text{andelen av självmordsförsöken som är exponerade}$ . RR avser användare av klassiska läkemedel jämfört med klozapinanvändare,  $((2,36 - 1) / 2,36) \times 0,199$ .

## Appendix 8.1. Metodbeskrivning

---

### Beskrivning av kohortstudien

Uppgifter om vård för schizofreni har hämtats från Socialstyrelsens patientregister som omfattar både öppen specialiserad vård och slutenvård. Analyser har gjorts av vårdade för schizofreni (ICD-10: F20) eller schizoaffectiva syndrom (F25) som huvuddiagnos från januari år 2006 till och med december 2009 (alltså någon gång under fyra år) och omfattar de som antingen skrivits ut från den *slutna vården* eller de som vårdats i *öppen specialiserad vård* i åldrarna 18–79 år (n=26 046). Av dessa var 44,7 procent kvinnor och medelåldern var 48,4 år. Vid analyserna selekterades det första vårdtillfället för varje individ som vårdats under perioden 2006–2009, oavsett om detta utgjordes av ett slutenvårdstillfälle eller ett besök i öppen specialiserad vård. Utskrivningsdatum (om det rör sig om ett slutenvårdstillfälle) eller datum för besök (öppen specialiserad vård) utgjorde sedan startdatum för att hämta information om individens läkemedelsuttag. Analyser gjordes sedan av följsamheten till olika antipsykotiska läkemedel och inskrivningar i slutenvård i förhållande till uttag 0–90 dagar efter utskrivning. Datum för vård utgjordes även utgångspunkt för fallkontrollanalyser av totaldödlighet, självmord, självmordsförsök i förhållande till antipsykotiskt läkemedel. Tiihonen och medarbetare använde samma diagnoser, schizofreni (F20) och schizoaffectivt syndrom (F25) i sitt arbete från 2009 [2].

**Tabell 1** Beskrivning av hur första vårdtillfälle för undersökningspersonerna fördelar sig över tid och om första vårdtillfället 2006–2009 avser öppen specialiserad vård eller slutenvård. Män och kvinnor 18–79 år.

Vårdform	År				Totalt
	2006	2007	2008	2009	
Öppen vård	11 528 (77,4%)	3 861 (76,5%)	2 723 (74,5%)	1 681 (68,4%)	19 793 (76,0%)
Slutenvård	3 358 (22,6%)	1 186 (23,5%)	933 (25,5%)	776 (31,6%)	6 253 (24,0%)
Totalt	14 886 (100%)	5 047 (100%)	3 656 (100%)	2 457 (100%)	26 046 (100%)

## Läkemedelsinformation från läkemedelsregistret

Information om läkemedel kommer från läkemedelsregistret som på individnivå omfattar alla receptförskrivna läkemedel som expedierats på apotek i Sverige, dvs enbart förskrivna recept som hämtats ut av patienten. För individer som vårdats med schizofrenidiagnos inhämtades information om uttag av antipsykosläkemedel under sammanlagt 12 tremånadersperioder efter utskrivning (0–90, 91–182, 183–273, 274–365, 366–456, 457–548, 549–639, 640–730, 731–821, 822–913, 914–1 004, 1 005–1 095). Enligt 90-dagarsregeln om läkemedelsförmåner ska gälla, får inte en större mängd läkemedel expedieras än den mängd som motsvarar det beräknade behovet för 90 dagar.

De första 90 dagarnas expedierade antipsykosläkemedel definierades som personens så kallade *indexläkemedel*. De som hade enbart ett antipsykotiskt läkemedel dag 0–90 klassificerades enligt detta. I situationer när patienter hade två eller fler läkemedel under tremånadersperioden kontrollerades närmast efterföljande period för att kunna avgöra om det rörde sig om polyterapi eller om byte av läkemedel. För de som exempelvis hade läkemedel A och B första perioden och C nästa period definierades ”indexläkemedlet” som polyfarmaci oavsett enskilda läkemedel. För de som hade läkemedlen A och B dag 0–90, och enbart läkemedel B dag 91–180, definierades indexläkemedlet som A eftersom

ett byte till B verkade ha skett under perioden. För de som hade tre eller fler läkemedel under dag 0–90 definierades indexläkemedlet som polyterapi oavsett vad som tagits ut den andra perioden. På samma sätt klassificerades läkemedel för period 3 (183–273 dagar) med information om period 4 (274–365 dagar efter utskrivning) med syftet att kunna skilja på mono- och polyterapi, osv.

## Kontinuitet i läkemedelsterapi

I analyser av terapibyten mättes kontinuitet i läkemedelsbehandlingen, dvs om individen, i förhållande till uppgifter om första uthämtade läkemedlen (indexläkemedlet kvartal 1, dag 0–90 men med information om dag 91–182 för att avgöra mono-/polyterapi och på samma sätt som för övriga kvartal), hade samma läkemedel kvartal 3 (183–273 dagar efter utskrivning), kvartal 5 (366–456 dagar), kvartal 7 (549–639 dagar), kvartal 9 (731–821 dagar), och kvartal 11 (914–1004 dagar efter utskrivning). Enbart de som fanns i livet i slutet av respektive kvartal ingick i procentberäkningarna.

## Återinskrivningar/inskrivningar i slutenvård

I analyserna mättes indexläkemedlets relation till inskrivning i slutenvård med psykiatrisk diagnos (F00–F99) samt i en separat analys specifikt för schizofreni som huvuddiagnos (F20, F25) under andra halvan av året (dag 183–365) efter utskrivning/vård med schizofrenidiagnos. Återinskrivningen sattes i relation till den tid (antal dagar) som personer var under risk att vårdas, i detta fall antal dagar mellan uppföljningsperiodens början (dag 183) fram till vård eller död eller uppföljningstidens slut. Skillnader i förekomst av vård mellan grupper med olika läkemedel skattades med hjälp av relativa risker (RR) med Cox regression. Resultaten redovisas i två olika modeller. I den första gjordes justeringar för ålder, kön och utskrivningsår. I en ytterligare modell justerades även för om patienten hade slutenvårdats med schizofrenidiagnos respektive övriga psykiatriska diagnoser under åtta år innan vårdtillfället med schizofrenidiagnos. Antal vård dagar beräknades för respektive diagnos-

grupp, delades in i kategorier och lades till modellen indelad enligt antal dagar över och under medianvärdet för antal dagar, samt 0 dagar.

## **Totaldödlighet, självmordsdödlighet och självmordsförsök**

### **Totaldödlighet samt död i självmord**

När det gäller totaldödlighet följdes populationen personer med schizofreni med avseende på totaldödlighet från år 2006 till 2011. Självmordsdöd följdes till 2010 beroende på att uppgifter om dödsorsaker fanns till detta år. Totalt inträffade 2 284 dödsfall och 222 självmord (diagnos X60–X84, avsiktligt självdestruktiv handling som innefattar förgiftning eller annan självdestruktiv handling samt självmord eller självmordsförsök) eller Y10–Y34 (skadehändelser med oklar avsikt, där tillgänglig information är otillräcklig för att avgöra om skadan uppkommit genom olyckshändelse, om den är självtillfogad eller av annan person avsiktligt tillfogad).

**Fall:** För dödsfallen hämtades uppgift om läkemedelsexponering både för perioden 0–90 dagar innan dödsfallet, och för 91–182 dagar innan. För varje fall beräknades antal dagar mellan utskrivning med schizofrenidiagnos och datum för död.

**Kontroller:** Kontrollgruppen utgjordes i analyser av självmord av personer i populationen som inte avlidit pga självmord under perioden 2006–2010. I analyser av totaldödlighet utgjordes kontrollgruppen av dem som överlevt 2006–2011. I respektive kontrollgrupp slumpades för varje kontroll (stratifierat för utskrivningsår) uppgift om den tidsrymd som för fallen förflutit mellan utskrivning och död. Detta antal dagar lades till kontrollernas utskrivningsdatum (eller i fråga om öppenvårdsbesök till besöksdatum), för att få ett fiktivt datum för inhämtande av uppgifter om läkemedelsexponering bland kontrollerna. Kontrollgruppen avseende totaldödlighet kom att bestå av 23 760 individer (två exkluderades pga felaktigt utskrivningsdatum). Kontrollgruppen till självmordsfallen reducerades med de patienter som avled av andra



orsaker innan det fiktiva datumet, och dessa var 728 till antalet. Kontrollgruppen till självmordsfallen kom att bestå av 25 096 individer.

## Slutenvård för självmordsförsök

Populationen följdes med avseende på slutenvård för självmordsförsök från åren 2006 t o m 2010. Se ovan för selekterade diagnoskoder.

**Fall:** Självmordsförsöket skulle inträffa efter utskrivningstillfället med schizofreni, och sammanlagt 831 personer vårdades med självmordsförsök som huvuddiagnos. För fallen hämtades uppgift om läkemedelsexponering både 0–90 dagar innan, samt 91–182 dagar innan självmordsförsöket. För varje fall beräknades antal dagar mellan utskrivning med schizofrenidiagnos och datum för självmordsförsök.

**Kontroller:** Individer selekterades som inte vårdats för självmordsförsök under den studerade perioden. För varje kontroll slumpades (stratifierat för utskrivningsår) uppgift om den tidsrymd som för fallen förflutit mellan utskrivning och självmordsförsök och summerades till utskrivningsdatumet/datum för öppenvårdsbesök för schizofrenivård, för att få ett fiktivt datum för inhämtande av läkemedelsexponering bland kontrollerna. Individer som avlidit innan fiktivt datum (n=721) uteslöts. Den slutliga kontrollgruppen kom att bestå av 24 494 individer.

## Justeringar

Oddsquoterna är genomgående justerade för patientens ålder vid utskrivning med schizofrenidiagnos, kön samt utskrivningsår. Resultaten redovisas i två olika modeller. I en ytterligare modell justerades även för om patienten hade slutenvårdats med schizofrenidiagnos, övriga psykiatriska diagnoser, samt övrig somatisk vård (alla vårdtillfällen förutom vård för psykiatriska diagnoser, F00–F99 samt förlossningsvård, O80–O84) under åtta år innan dödsdatum/inskrivningsdatum för självmordsförsök/referensdatum. Antal vård dagar beräknades för respektive diagnosgrupp, delades in i kategorier och lades till modellen indelad enligt antal dagar över och under medianvärdet för antal dagar,

samt 0 dagar. I analyser av självmord och självmordsförsök togs även hänsyn till uttag av antidepressiva läkemedel (ATC: N06A) under samma period som registrering av uttagen av antipsykotiska läkemedel samt antal vårdtillfällen för självmordsförsök under åtta år innan dödsdatum/inskrivningsdatum för självmordsförsök/referensdatum. Antal självmordsförsök delades in i kategorier 0, 1, respektive 2 eller fler.

## Referenser

1. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
2. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
3. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224.
4. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD006633. DOI: 10.1002/14651858.CD006633.pub2.
5. Haukka J, Tiihonen J, Harkanen T, Lonnqvist J. Association between medication and risk of suicide, attempted suicide and death in nationwide cohort of suicidal patients with schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:686-96.
6. Tidemalm D, Langstrom N, Lichtenstein P, Runeson B. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. *BMJ* 2008;337:a2205.
7. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010; 24:81-90.
8. Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. *International Clozaril/Leponex Suicide Prevention Trial. J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:47-50.



# 9. Kunskapsluckor

---

## 9.1 Läkemedelsbehandling vid schizofreni

Schizofreni är ett långvarigt och allvarligt tillstånd som ofta kräver livslång behandling med läkemedel. Symtomen för schizofreni varierar över tid, och då symtomen blir mycket påtagliga talar man om skov. Många patienter är multisjuka och behandlas med olika läkemedel samtidigt, i regel i kombination med psykosocial behandling. Missbruk är vanligt förekommande. Risk för självmordsförsök och självmord måste beaktas. Behandling av äldre personer med schizofreni kompliceras av att vissa antipsykotiska läkemedel kan försämra kognition och minne.

Inom ramen för denna genomgång har följande kunskapsluckor identifierats:

1. Kunskapen är otillräcklig om vilka antipsykotiska läkemedel som har den bästa effekten och minst biverkningar under behandling som pågår mer än två år.
2. Kunskapen är otillräcklig om vilka antipsykotiska läkemedel, vilka doser eller kombinationer, som bäst kan förhindra risken för återfall.
3. Kunskapen är otillräcklig om optimal individuell dosering och optimal plasmakoncentration för antipsykotiska läkemedel.
4. Det är otillräckligt undersökt vilka beredningsformer som medför minst biverkningar och ger det bästa skyddet mot återfall och den bästa effekten på livskvaliteten.
5. Evidensläget är bristfälligt för vilka antipsykotiska läkemedel som bör kombineras hos patienter i monoterapi med otillräcklig effekt av antipsykotiska läkemedel.

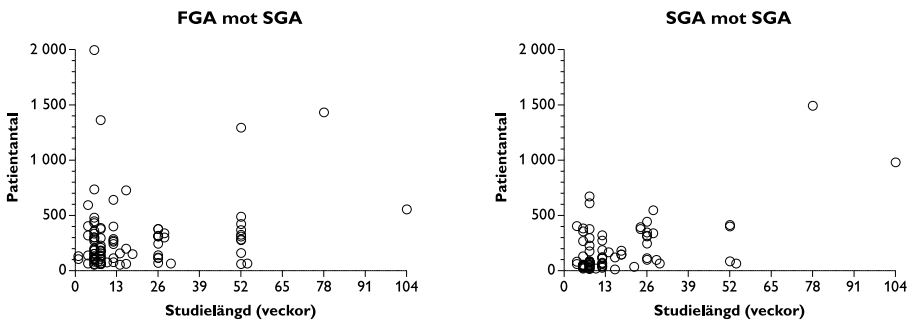
6. Kunskapen är bristfällig om kliniskt relevanta förbättringar av sjukdomsspecifik livskvalitet under behandling med antipsykotiska läkemedel liksom hur det optimala användandet av antipsykotiska läkemedel och psykosociala insatser ska integreras.
7. Kunskapen är begränsad om effekt och biverkningar av antipsykotiska läkemedel hos äldre och multisjuka personer med schizofreni.
8. Kunskapen är bristfällig om de optimala självmordsförebyggande insatserna vid schizofreni.
9. Kunskapen är otillräcklig om handläggning av samsjuklighet vid schizofreni och beroendetillstånd.
10. Kunskapen är otillräcklig om optimal integrering av antipsykotisk behandling med olika specifika psykosociala insatser i olika vårdstruktur.

### **Kunskapslucka 1: Kunskapen är otillräcklig om vilka antipsykotiska läkemedel som har den bästa effekten och minst biverkningar under behandling som pågår mer än två år**

Syftet med läkemedelsbehandling är att uppnå en minskning av symtomen i det akuta skedet samt att förhindra återfall på lång sikt. För att kunna ta ställning till vilket läkemedel som har den bästa effekten och minst biverkningar är det viktigt att man studerar samma typ av patienter. Detta görs bäst inom ramen för randomiserade och dubbelblinda studier där varken den behandlande läkaren eller patienten är medvetna om vilket preparat som har getts. Ju större studierna är, desto mindre blir risken för att skillnaderna mellan grupperna skulle bero på slumpen. Eftersom behandling med läkemedel vid schizofreni pågår under lång tid borde man kunna förvänta sig flera omfattande långtidsstudier. De flesta studierna är dock relativt korta. Det saknas i princip randomiserade studier som har pågått mer än två år och som jämfört effekt och biverkningar av olika antipsykotiska läkemedel. De flesta studier

jämför endast två preparat mot varandra. Ett fåtal oberoende studier har jämfört flera olika antipsykotiska läkemedel mot varandra, såsom EUFEST- och CATIE-studien [1,2].

I Figur 9.1 presenteras omfattning (totala patientantal) och studielängd för de studier som ingick i den systematiska översikten och som jämförde studieavbrott mellan första generationens antipsykotiska läkemedel (FGA) med andra generationens antipsykotiska läkemedel (SGA) [3].



**Figur 9.1** Patientantal och studielängd för studier som jämfört studieavbrott vid behandling med antipsykotika.

En närmare granskning av studierna som inkluderades i de systematiska översikterna visade att endast 11 av 93 studier som jämförde FGA med SGA hade en studielängd på ett år eller längre. Den så kallade CATIE-studien med nästan 1 500 patienter hade en uppföljningstid på 1,5 år (78 veckor) [2]. Den längsta studien varade två år och jämförde haloperidol med risperidon [4]. Den största studien med nästan 2 000 deltagare hade en duration på endast sex veckor [5]. Den systematiska översikten av FGA mot SGA, som inkluderade 150 studier, redovisade inga ytterligare långtidsstudier [6]. När det gäller jämförelse mellan olika preparat inom gruppen SGA hade endast sex av 78 studier en duration på minst

ett år [7]. Den längsta och största studien som jämförde SGA mot SGA var en studie som jämförde olanzapin mot klozapin avseende risken för självmord [8]. Den näst längsta studien är CATIE-studien [2].

Även skillnader i viktuppgång eller metabola biverkningar (som har noterats i rapporten) baseras på korta studier, och kunskapen om hur påtagliga dessa skillnader kan bli efter en längre tids behandling är oklar. Utifrån spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar känner man till ett flertal allvarliga biverkningar av antipsykotiska läkemedel. Dessa register är inte lämpade för att direkt jämföra incidensen av biverkningar mellan olika preparat som ibland inträffar efter lång tid (tardiva dyskinesier, hjärtrytmrubbningar och metabola störningar).

Endast tre randomiserade kontrollerade studier, som inkluderades i de mest omfattande och relevanta systematiska översikterna av effekterna av läkemedel vid schizofreni, var längre än ett år. Det innebär att skillnader avseende effekt eller biverkningar mellan FGA och SGA och mellan olika SGA framför allt baseras på korta studier.

## **Kunskapslucka 2: Kunskapen är otillräcklig om vilka antipsykotiska läkemedel, vilka doser eller kombinationer som bäst kan förhindra risken för återfall**

Den för patienterna mycket betydelsefulla effekten av läkemedel vid schizofreni är om återfall kan förhindras. Det saknas idag randomiserade studier som jämför olika antipsykotiska läkemedel under mer än två år och som mäter risken för återfall.

En systematisk översikt från år 2003 analyserade risken för återfall med antipsykotiska läkemedel jämfört med placebo och mellan FGA och SGA [9]. De längsta placebokontrollerade studierna var 52 veckor. Två studier som jämförde FGA med SGA pågick under 104 veckor och en under 130 veckor. En systematisk översikt från år 2011 jämförde effekten av lågdos och standarddos avseende återfallsprevention [10]. De fyra längsta inkluderade studierna studerade patienter under två år. Eftersom randomiserade dubbelblinda studier som jämför olika behandlingsalternativ endast i enstaka fall har pågått under två år eller längre, måste man förlita sig på observationella studier för att kunna besvara denna fråga.



Tolkningen av skillnaderna mellan olika preparat i dessa studier försvåras av att fördelningen mellan olika preparat inte är slumpmässig.

### **Kunskapslucka 3: Kunskapen är otillräcklig om optimal individuell dosering och optimal plasmakoncentration för antipsykotiska läkemedel**

Effekten av läkemedel vid schizofreni beror i stor utsträckning på den koncentration som läkemedlet har i plasma. I praktiken baseras det individuella dosvalet i stor utsträckning på hur väl ett preparat tolereras. I vissa fall skulle det kunna vara möjligt att även lägre doser med mindre biverkning kan vara effektiva, men det är otillräckligt undersökt. För cirka 20 år sedan visade man med hjälp av positrons emissions tomography (PET) att en 70-procentig blockad av dopamin D2-receptorer var tillräcklig för att uppnå en antipsykotisk effekt. Risken ökade dock för extrapyramidala biverkningar vid en receptorblockad överstigande 80 procent [11]. En historisk översikt inom detta fält har nyligen publicerats [12]. I en systematisk översikt från år 2011 redovisades sambandet mellan effekt på dopaminreceptor och plasmakoncentration [13].

De flesta antipsykotiska läkemedelsstudier har haft en design där man har gett samma dos eller likartad dositering till alla patienter oberoende av plasmakoncentrationen. Det innebär med stor sannolikhet att vissa patienter får otillräckliga doser medan andra löper ökad risk för koncentrationsberoende biverkningar. Randomisering av patienterna till specifika intervall avseende plasmakoncentration verkar inte ha genomförts. I de fall man har använt sig av plasmakoncentrationsbestämning har det mest varit för att kartlägga läkemedlens farmakokinetik.

### **Kunskapslucka 4: Det är otillräckligt undersökt vilka beredningsformer som medför minst biverkningar och ger det bästa skyddet mot återfall och den bästa effekten på livskvaliteten**

Antipsykotiska läkemedel kan ges på olika sätt. Det finns långverkande och kortverkande läkemedel och läkemedel för injektion och depå. Vilket administreringsätt man väljer beror på olika avvägningar mellan patient och förskrivande läkare. Utifrån epidemiologiska studier får man

intrycket att depåläkemedel har en bättre effekt mot t ex återfall [14]. Det är dock oklart om det beror på att man har en tätare uppföljning eller om man har valt ut vissa patienter för denna behandling.

### **Kunskapslucka 5: Evidensläget är bristfälligt för vilka antipsykotiska läkemedel som bör kombineras hos patienter i monoterapi med otillräcklig effekt av antipsykotiska läkemedel**

Vissa patienter svarar inte på antipsykotisk läkemedelsbehandling. Ibland kan det bero på en ökad läkemedelsmetabolism och då kan en plasmakoncentrationsmätning vara av värde. Vissa personer kan ha en ökad läkemedelsmetabolism, och om det är orsaken kan en dosökning resultera i att man får avsedd effekt. Ofta väljer man dock en kombination av olika läkemedel. Evidensläget för vilka läkemedel som bör kombineras och i vilka doser och till vilka patienter är bristfälligt. Här skulle omfattande långtidsstudier kunna ge de nödvändiga svaren. En systematisk översikt visar bättre effekt av kombinationsbehandling än monobehandling [15]. Det skulle dock vara bra att ta reda på vilka kombinationer som är effektivare än andra och vilka patienter som är mest lämpade för de olika kombinationerna.

### **Kunskapslucka 6: Kunskapen är bristfällig om kliniskt relevanta förbättringar av sjukdomsspecifik livskvalitet under behandling med antipsykotiska läkemedel, liksom hur det optimala användandet av antipsykotiska läkemedel och psykosociala insatser ska integreras**

Kunskapen är bristfällig kring livskvalitet och om behandling med antipsykotiska läkemedel medför kliniskt relevanta förbättringar av livskvaliteten mätt med sjukdomsspecifika livskvalitetsinstrument. Här skulle man vilja se omfattande randomiserade långtidsstudier för att ta reda på vilken behandling som resulterar i den största förbättringen av sjukdomsspecifik livskvalitet.

## **Kunskapslucka 7: Kunskapen är begränsad om effekt och biverkningar av antipsykotiska läkemedel hos äldre och multisyjuka personer med schizofreni**

Många äldre och multisyjuka behandlas med antipsykotiska läkemedel. Kunskapsunderlaget för behandling och dosval för denna grupp baserar sig framför allt på beprövad erfarenhet. Då äldre generellt är mer känsliga för biverkningar är det av stor vikt att läkemedel och doser särskilt studeras för denna patientgrupp. Även om det kan vara svårt att få till stånd kliniska prövningar är det viktigt att kunna optimera behandlingen eftersom läkemedlen kan ge biverkningar som liknar tillstånd som är vanliga hos äldre och man bör sträva efter att kartlägga patientnyttan. Inte minst en kartläggning av kognitiva biverkningar i denna åldersgrupp skulle vara av stor betydelse.

## **Kunskapslucka 8: Kunskapen är bristfällig om de optimala självmordsförebyggande insatserna vid schizofreni**

Personer med schizofreni löper en ökad risk för självmord. Olika metoder och tillvägagångssätt för att förhindra eller minska risken för självmord förekommer. Ofta används antipsykotiska läkemedel i kombination med andra läkemedel och psykosociala insatser. Någon vetenskaplig utvärdering avseende vilken kombination som har den bästa förutsättningen att lyckas saknas dock.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma vilken metod som är mest effektiv för att förhindra självmord hos personer med schizofreni.

## **Kunskapslucka 9: Kunskapen är otillräcklig om handläggning av samsjuklighet vid schizofreni och beroendetillstånd**

Enligt de så kallade effectiveness-studierna som inkluderar samtliga personer med schizofreni, inklusive de med ett aktuellt beroendetillstånd, har 35–40 procent också ett pågående beroendetillstånd. Dock

har man exkluderat personer med pågående missbruk i majoriteten av randomiserade kontrollerade studier (effektstudier).

Patienter med pågående missbruk är de mest svårbehandlade och har i många studier (men inte alla) en sämre prognos. I vår genomgång fann vi inga skillnader mellan FGA och SGA för de med aktivt missbruk. Det finns få kontrollerade studier på patienter med pågående beroende, som jämför olika antipsykotiska läkemedel kombinerat med läkemedelsbehandling för beroende och olika typer av psykosocial behandling. Det finns indikationer på att klozapin har en särskilt god effekt vid samtidigt beroende. Vi saknar dock randomiserade studier som jämför klozapin med andra FGA och SGA samt psykosocial behandling för denna patientgrupp. Den farmakologiska behandlingen av beroendetillstånd har expanderat, men få randomiserade studier jämför effekten av bl a metadon, buprenorfin, naltrexon, akamprosat och disulfiram under samtidig antipsykotisk läkemedelsbehandling.

Personer med schizofreni är ofta rökare. Det medför en betydande ökad mortalitet både för cancer, hjärt- och kärlsjukdom samt lungsjukdomar. Rökstoppbehandlingen har också expanderat med bl a många farmakologiska preparat och standardiserade psykosociala interventioner. Dessa behandlingar är dåligt utvärderade för personer med schizofreni. Hur förloppet att sluta röka ser ut är inte entydigt. Standardbehandlingen är omedelbart rökstopp, vilken kan planeras en tid i förväg för att maximera en eventuell farmakologisk effekt. Det finns studier som talar för att ett successivt minskande av rökning under flera månader kan ge bättre resultat än snabbt rökstopp. Viktigt är också att ytterligare studera skillnader på effekt av rökberoendet för olika typer av antipsykotiska läkemedel.

## **Kunskapslucka 10: Kunskapen är otillräcklig om optimal integrering av antipsykotisk behandling med olika specifika psykosociala insatser i olika vårdstrukturer**

Antipsykotisk behandling av schizofreni kan ske inom ramen för olika vårdstrukturer. Behandling sker i regel integrerat med specifika psykosociala och sociala insatser samt arbetsmarknadsåtgärder. Kunskaperna om vilken vårdstruktur som har den största förutsättningen att lyckas

för personer med schizofreni är otillräckligt undersökt. Vidare är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av specifika psykosociala insatser i kombination med läkemedelsbehandling vid schizofreni.

## **9.2 Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser**

Granskningen resulterade huvudsakligen i kunskapsluckor. Vi bedömer att det finns några områden som är mer angelägna att snabbt få mer kunskap om än övriga.

De integrerade vårdformer som utvärderats i kliniska studier är som tidigare nämnts heterogena, och det är oklart vilka komponenter som skulle kunna bidra till en positiv effekt. Kvalitativa studier riktade till behandlare, patienter och närstående kan ge viktig kunskap liksom kvalitativ analys av befintliga kliniska studier.

Praxisundersökningar och registerstudier behövs för att få en uppfattning om vad som fungerar respektive inte fungerar organisatoriskt i den svenska vården av personer med schizofreni och psykoser.

De granskade studierna berör endast verksamhetsnivån, dvs hur olika vårdnivåer påverkar variabler som kan relateras till patienter. I Sverige nämns ibland så kallade ”lyckade regionala organisationer”, t ex enskilda kommuner eller landsting som har integrerat sina enheter på ett effektivt sätt. Förvisso har verksamhetsnivån stor betydelse, men det är stora variationer regionalt vad det gäller fördelning av vårdresurser. Exempelvis kan vårddagar, vårdresurser och kostnader skilja sig geografiskt inom ett land och mellan länder. Hur landet organiserat sin vård på nationell nivå mellan exempelvis departement och statliga myndigheter har också stark påverkan på resursfördelning. Denna typ av organisationsstudier har inte alls behandlats här, vilket vore angeläget. Men det finns inga eller få studier som behandlar området. Nyligen har en rapport från Studieförbundet Näringsliv och Samhälle (SNS) visat på bristen på kunskap vad avser kvaliteten i både offentliga och privata organisationers verksamhet.

För svenska förhållanden är det uppdelade huvudmannskapet mellan kommuner och landsting/regioner en mycket viktig faktor i den dagliga vården av personer med schizofreni eller psykosdiagnos. Risken att hamna mellan de olika huvudmännens ansvarsområden är stor. Ansvarsområdena är tydligast definierade när det gäller bedömning och behandling, medan ansvaret för förebyggande, hälsofrämjande och rehabiliterande insatser är mer otydligt. Detta får ofta konsekvenser för delaktighet och kontinuitet i vårdens insatser. Viktiga komponenter för återhämtning från långvariga psykiska funktionsnedsättningar är arbete, sysselsättning och integrering i samhället. Det medför att myndigheter som Försäkringskassan och Arbetsförmedlingen blir viktiga samarbetspartners i vården.

En viktig aspekt, som inte ingick i vår granskning, är insatser för att främja somatisk hälsa. Somatisk sjuklighet i samband med schizofreni eller psykosdiagnos är ett omfattande problem som forskningen i betydande omfattning intresserat sig för under de senaste decennierna. Orsakerna bakom multisjukligheten kan vara inaktivitet, undermålig kost, rökning samt biverkningar relaterade till medicinsk behandling. Här blir även primärvård/första linjens vård en mycket viktig samarbetspartner. Att systematiskt beskriva dessa organisatoriska aspekter vore en angelägen forskningsuppgift.

### **9.3 Patientens delaktighet vid schizofreni**

Det saknas i stor utsträckning studier som utvärderar nya projekt och program som syftar till att stärka patienternas och de närståendes möjligheter till medverkan och delaktighet.

Den skillnad i perspektiv och synsätt som finns mellan grupperna patienter–anhöriga–personal behöver synliggöras och problematiseras. Det saknas kunskap om vilken betydelse kulturella skillnader har i synen på familjens involvering och i betoningen av individens valfrihet.

Studier som utvärderar effekter av patientstöd under vårdtiden och under tiden därefter saknas i stor utsträckning men bör genomföras. Vilka metoder finns för patient-till-patientstöd?

Metoder för patienternas möjligheter till delaktighet under tvångsvård behöver utvecklas och utvärderas. Det saknas studier om hur patienter upplever tvångsåtgärder och vilka konsekvenser detta har på kort och lång sikt. Genusaspekter behöver belysas. Mäns och kvinnors olika upplevelser av allvarlig psykisk sjukdom behöver belysas.

Utvärderingar av metoder för att öka patienters och närståendes involvering i vården behövs. Olika former av stöd till anhöriga/närstående under patienters vårdepisoder (och mellan vårdtillfällen), bör utvecklas och utvärderas. Studier som beskriver hur familjen utgör en resurs och ett stöd bör genomföras. Det är tydligt att det är kvinnliga anhöriga som engagerar sig mest. Metoder för att stödja manliga närstående behöver utvecklas.

Det är viktigt att studera hur ökad förståelse för patienternas villkor hos personal skapas och hur personalens attityder påverkas.

Det finns få studier om patienters delaktighet i forskningsprojekt. Är det förenat med bibehållen autonomi och frivillighet att delta i läkemedelsstudier och vilka hinder finns?

Om stödgruppers (brukarorganisationer) betydelse för vården saknas kunskaper. Vad spelar organisationerna för roll för den enskilde och hur kan dessa bidra till en bättre patientdelaktighet i vården?

## Referenser

1. Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
3. Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O, Davidov O. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. *Schizophr Bull* 2009;35:775-88.
4. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:947-53.
5. Tollefson GD, Beasley CM, Jr., Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
6. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
7. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-63.
8. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
9. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
10. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2011;37:788-99.
11. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.
12. Nord M, Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:97-103.
13. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Predicting dopamine D



receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:318-25.

14. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation

due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224.

15. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Anti-psychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443-57.



## 10. Ordlista

---

<b>Agranulocytos</b>	Ett akut sjukdomstillstånd av allvarlig leukopeni (för få vita blodkroppar). Det orsakas vanligen av brist på neutrofila leukocyter, vilket då kallas neutropeni. Agranulocytos kallas tillståndet när kroppen i mycket hög grad lider brist på något slag av infektionsbekämpande vita blodkroppar. Eftersom detta innebär att immunförsvaret är satt ur spel, finns en överhängande risk att personen inte kommer att kunna bekämpa främmande bakterier eller virus
<b>Baselinedata</b>	Egenskaper hos deltagare i vetenskaplig undersökning, fastställda vid undersökningens början. Exempel: ålder, kön, kroppsvikt, blodtryck, blodanalysvärden, tidigare eller aktuella sjukdomar
<b>Behandlingsföljksamhet</b>	En patients (eller frisk försökspersons) efterlevande av medicinska föreskrifter, t ex beträffande intag av läkemedel, under sin behandling
<b>Bias</b>	En systematisk snedvridning av de rapporterade resultaten från studier. Den kan ha många olika orsaker
<b>Birth cohort</b>	En grupp individer som följs från födseln upp till (oftast) vuxen ålder

- Blindning** Maskering, åtgärder för att hemlighålla vissa centrala omständigheter i en undersökning tills den är avslutad och resultaten ska bearbetas. Viktigaste exemplet: i en blindad klinisk behandlingsprövning är det okänt vilka deltagare som får den ena eller den andra av de prövade behandlingsformerna. En viktig upplysning är vilka av parterna som uppgifterna har hållits hemliga för; deltagare, försöksledare, prövningspersonal eller statistiker
- Bortfall** Personer (patienter eller friska försökspersoner) som har gått med på att delta i en undersökning men som lämnat denna innan den fullbordats. Termen bortfall används ibland också i form av ”primärt bortfall”, de personer som är lämpliga för att delta i en undersökning men som avböjer, är bosatta för långt borta m m
- Compliance** Följsamhet, samverkan. Att patienten följer ordination av t ex intag av läkemedel. Termen används både vid kliniska prövningar och i det ordinära sjukvårdsarbetet
- Confounding** Vilsedning när data från en studie tolkas. Det uppstår när ett orsakssamband som man studerar påverkas av en eller flera länkade störfaktorer (confounders) som inte beaktats. Exempel: om man studerar sambandet alkohol och cancer genom att jämföra antalet cancerfall bland högkonsumenter respektive lågkonsumenter av alkohol är rökvanorna en confounder, eftersom det sannolikt finns fler rökare bland högkonsumenterna och eftersom rökning ökar risken för cancer. Felaktig slutsats orsakad av confounding kan undvikas genom att studien konstrueras med hänsyn till confounders (t ex att alkoholstudien utförs enbart på icke-rökare) eller genom att den statistiska resultatbearbetningen innefattar korrektion för confounders

<b>Depåberedning</b>	Långverkande former av subkutana/intramuskulära injektioner för olika läkemedel. Medicinberedningen ger en förlängd/fördröjd effekt
<b>Dikotom</b>	Dikotomt tänkande (dikotomiskt tänkande, kategoriskt tänkande) är att se allting som antingen gott eller ont, antingen svart eller vitt. Varje tanke blir därmed enpolig och utesluter tanken på tvåpolighet eller annan komplexitet
<b>Dos-respons-samband</b>	Skaderisken ökar med dosen
<b>Drop-out</b>	Prövningsdeltagare som upphör att medverka i projektet, genom att t ex sluta ta prövningsläkemedlet och inte återkomma för uppföljning vid avtalad tidpunkt
<b>Dubbelblind studie</b>	En klinisk prövning där både försöksledaren och försökspersonen är ovetande om vilken behandling som ges. Avsikten är att undvika bias, en systematisk snedvridning av resultatet
<b>Duration</b>	Varaktighet, tidslängd
<b>Effectiveness-studier</b>	Visar hur väl en medicinsk åtgärd fungerar, som t ex behandling med ett visst läkemedel vid allmänt bruk i sjukvården. De genomförs under mer realistiska former och ger därmed också högre extern validitet
<b>Efficacy</b>	Hur väl en medicinsk åtgärd (t ex behandling med ett visst läkemedel) fungerar när den undersöks i en klinisk prövning

<b>Eosinofili</b>	Ett medicinskt tillstånd med förhöjt antal eosinofiler i blodet. En eosinofil är en typ av vita blodkroppar som vanligtvis är sammankopplade med allergiska reaktioner eller med parasitangrepp
<b>Etiologi</b>	Läran om sjukdomars orsak
<b>Evidens</b>	Något som bedöms tyda på att ett visst förhållande gäller (av latinets <i>evidentia</i> – tydlighet). I termen evidensbaserad sjukvård är evidens det sammanvägda resultatet av systematiskt insamlade och kvalitetsgranskade vetenskapliga observationer, vilka ska uppfylla bestämda krav på tillförlitlighet så att de sammantaget kan anses utgöra bästa tillgängliga bevis i en viss fråga
<b>Evidensstyrka</b>	Är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos–responssamband.
<b>Exklusionskriterie</b>	Omständigheter som förhindrar att en person föreslås delta i en undersökning, eller att en viss studie inte tas med i en systematisk granskning. Dessa kriterier ska vara angivna i undersökningens protokoll. Exempel: Personen har, förutom den sjukdom som ska studeras, också en annan sjukdom som kan väntas störa bedömningen. Graviditet är ett exklusionskriterium i nästan alla läkemedelsprövningar. Termen används även vid metaanalys och systematisk översikt och avser då omständigheter som gör att resultaten från en viss studie inte kan tas med

<b>Fall-kontroll-studie</b>	Studieupplägg för att studera orsaker till sjukdom. I en tänkt kohort (definierad grupp av individer som följs över tid) identifieras alla fall av sjukdomen. Men istället för att undersöka exponeringsförhållandena i hela kohorten görs det bara för ett stickprov, de så kallade kontrollerna. På så sätt kan man få ett mått på den relativa skillnaden i risk för sjukdom bland de exponerade jämfört med de som är oexponerade för den riskfaktorn man studerar
<b>Farmakokinetik</b>	Läran om läkemedlens omsättning i kroppen, dvs om hur halterna av ett läkemedel i kroppen förändras genom absorption, distribution (fördelning), metabolism och exkretion
<b>Funnel plot</b>	Funnel plot är en grafisk metod att avslöja publikationsbias, t ex vid metaanalyser, genom att illustrera betydelsen av de ingående studiernas storlek. Om det inte finns publikationsbias förväntas resultaten från mindre studier sprida sig normalfördelat omkring medelvärdet och de stora studierna ligga närmare medelvärdet
<b>GABA</b>	Ett ämne i hjärnan som hämmar nervcellerna att överföra impulser till varandra
<b>Generika</b>	Genus, kön, art, sort, slag. Läkemedel av samma slag
<b>Grey matter</b>	Komponent i vårt centrala nervsystem. Är involverad i kontrollen av våra muskler samt våra sinnen, som att se och höra, minne, känslor och tal
<b>Hazard ratio</b>	Statistiskt mått. Mäter över tid hur ofta en händelse inträffar i en grupp jämfört med en annan grupp

<b>Head-to-head-studie</b>	Studie där t ex två läkemedel med samma syfte jämförs. Används istället för en placebokontrollerad studie (där en överksam substans ges till kontrollgruppen) i fall detta inte är lämpligt
<b>Huvud-metabolit</b>	En metabolit är en nedbrytningsprodukt i kroppen av något ämne
<b>Incidens</b>	Statistisk term för insjuknandefrekvens, dvs antalet fall av en bestämd sjukdom
<b>Inhibitorisk</b>	En synapstyp som minskar sannolikheten för att en nervimpuls ska kunna utlösas
<b>Inklusions-kriterie</b>	De betingelser som ska föreligga för att en person ska kunna föreslås delta i en undersökning. Kriterierna, som ska vara angivna i projektplanen, kan gälla viss sjukdomsdiagnos, åldersgrupp m m. Att informerat samtycke givits är ett obligatoriskt inklusionskriterium. Deltagande i undersökningen kräver dessutom att inget av exklusionskriterierna finns. Termen inklusionskriterium används även vid metaanalys och systematisk översikt och avser då vilka villkor som en publicerad undersökning ska uppfylla för att dess data ska accepteras i analysen
<b>Inkrementell</b>	Incrementum – tillväxt. Inkrementell sägs en företeelse vara som baserar sig på en stegvis ökning av något slag
<b>Intention to treat-analys</b>	Resultatbearbetning (vid klinisk prövning) som tillämpar principen ”avsikt att behandla”, vilket innebär att resultat från alla deltagande patienter tas med, alltså bl a resultat från patienter som inte följt föreskrifterna (t ex slutat att ta provningsläkemedel efter någon tid). Intention to treat-analys är önskvärd, eftersom vissa deltagares resultat annars kan uteslutas på otillräckliga eller felaktiga grunder



<b>Interventionsstudie</b>	En undersökning där deltagarna utsätts för en intervention, dvs någon åtgärd som prövas, oftast sjukdomsbehandling (läkemedel, operation m m) eller sjukdomsförebyggande åtgärd
<b>Kohortstudie</b>	En studie där en grupp av försökspersoner följs över tid och olika parametrar mäts med jämna mellanrum
<b>Konfidensintervall</b>	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av t ex ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet
<b>Kontrollerad studie</b>	Studiedesign med en försöksgrupp och jämförelsegrupp (kontroll)
<b>Kontrollgrupp</b>	Utgör jämförelsegrupp i en kontrollerad studie
<b>Kortikal</b>	Begreppet syftar på företeelser som har att göra med (stor) hjärnbarken. Kortikal aktivitet = aktivitet i hjärnbarken
<b>Kostnads-effektanalys</b>	Cost-effectiveness analysis, hälsoekonomisk analys som beräknar kostnaden per uppnådd effekt för en viss behandling, t ex kostnad per vunnet levnadsår. Möjliggör jämförelser mellan behandlingsmetoder
<b>Kvalitativ undersökning</b>	Studier som inte i första hand besvarar frågor genom siffermässiga resultat utan som tolkar händelser och utvecklar begreppsmässiga strukturer. Det vanligaste arbetssättet är omfattande intervjuer

<b>Matchning</b>	Åtgärder för att åstadkomma maximal jämförbarhet i fall–kontrollundersökning. För varje ”fall” utses en eller flera matchade kontroller, som i flera avseenden ska ha stor likhet med fallen. I andra jämförande undersökningar utförs i regel inte matchning, jämförbarheten gäller där mellan grupper, och den blir oftast tillfredsställande
<b>Medelvärde</b>	Mean, genomsnitt, summan av samtliga observationstal dividerad med antalet observationer
<b>Mentalisering</b>	En förmåga att förstå sina egna och andras tankar, känslor och beteenden
<b>Metaanalys</b>	En metod att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat. Genom omfattande litteratursökning anskaffas allt publicerat material inom det valda området. Ibland försöker man också skaffa fram opublicerade data. Hela materialet granskas, och uppställda inklusions- och exklusionskriterier avgör vilka undersökningar som ska accepteras. Metaanalysen redovisar samtliga resultat i form av ett jämförande resultatmått (t ex oddskvot) med tillhörande konfidensintervall samt, genom en statistisk sammanslagning av resultaten, ett samlat resultatmått med tillhörande konfidensintervall. Proceduren ger en överblick över tillgängliga resultat och deras samstämmighet (homogenitet). De summerade jämförelsemåtten ger en sammanfattande uppfattning om huruvida publikationerna visat att en metod är bättre än en annan metod (eller bättre än ingen åtgärd alls)
<b>Mortalitet</b>	Dödlighet
<b>Multicenterstudie</b>	En klinisk undersökning som utförs vid ett flertal centra (kliniker, sjukhus) för att man inom rimlig tid ska kunna studera tillräckligt antal patienter

<b>Myelinisering</b>	Pålagring av isolerande fett runt nervtrådarna i hjärnan. Nödvändigt för nervimpulserna ska kunna gå fortare mellan nervcellerna
<b>Negativa symtom</b>	En grupp schizofrenisyntom som t ex bristande motivation, koncentrationssvårigheter och isolering från anhöriga och vänner. De här symtomen betraktas ibland vara svårare att behandla än positiva symtom och är ofta orsaken till mycket av den ensamhet och isolering som personer med schizofreni upplever. En del av de negativa symtomen tros vara kopplade till låga dopaminnivåer i vissa delar av hjärnan
<b>Non-inferiority-analys</b>	Studerar om en ny behandling inte är sämre än den kontroll man jämför med
<b>Number needed to treat (NNT)</b>	Antal personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt, eller uppnå en viss effekt (t ex förhindra behandlingsavbrott)
<b>Oddsquot (OR)</b>	En uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponeringen och sjukdomen
<b>Patologi</b>	Pathos lidande, logos lära, läran om sjukdomar och hur de diagnostiseras genom analys av molekyler, celler, vävnader och organ
<b>Placebo</b>	En behandling som avses vara biologiskt överksam och som används för jämförelse av effekter och biverkningar med dito hos aktiv behandling. Den vanligaste formen av placebo är överksamma läkemedelsberedningar (t ex ”blindtabletter”), men placeboåtgärder kan ibland användas vid prövning av kirurgi, sjukgymnastik m m

<b>Positiva symtom</b>	En grupp symtom som inkluderar hallucinationer (se, höra, smaka eller lukta saker som inte finns), vanföreställningar (tro på saker som absolut inte kan vara sanna) och förföljelsemani (extrem misstänksamhet). De här symtomen kan vara väldigt störande för personen som upplever dem, men de dämpas i allmänhet snabbt med antipsykotiska läkemedel
<b>Prevalens</b>	Sjukdomsförekomst: antalet personer som vid en viss tidpunkt har en viss sjukdom. Uttrycks t ex som antal sjuka per 1 000 personer eller som andel av hela landets befolkning
<b>Primärstudie</b>	En studie där data samlas in om individer. Termen används för att särskilja mot sekundärstudier som innebär analyser av tidigare insamlade studier
<b>Prodromal</b>	En period under inkubationstiden då ospecifika sjukdomssymtom kan manifesteras
<b>Proliferation</b>	Celldelning med nybildning av likartade celler
<b>Prospektiv</b>	En studie som går framåt i tiden, dvs man börjar samla in data om varje deltagare vid den tidpunkt han eller hon tas in i undersökningen
<b>Psykometrisk</b>	En statistisk disciplin som avser att kvalitetsgranska psykologiska tester
<b>Publikationsbias</b>	Snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att undersökare, ibland också tidskriftsredaktörer, föredrar att publicera undersökningar som givit positivt resultat, t ex visat att en behandling har effekt. Studier som inte visat någon effekt blir till stor del okända, och bilden av behandlingens värde blir omotiverat gynnsam

<b>Punktprevalens</b>	Latinets <i>praevalens</i> – överlägsenhet, dominans, är en epidemiologisk term som anger den andel individer i en population som har en given sjukdom eller ett givet tillstånd. Man skiljer mellan prevalensen vid en viss tidpunkt, punktprevalens och prevalensen under en period, periodprevalens
<b>Randomisering</b>	Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning. Randomiseringen är förutsättningen för att man med statistiska metoder ska kunna bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit genom slumpens verkan. Randomiseringen har dessutom förutsättningar att fördela okända störfaktorer (confounders) lika mellan grupperna samt göra grupperna önskvärt jämförbara i sin sammansättning; slumpen kan dock åstadkomma vissa skillnader. Randomisering utförs t ex genom att en dator genererar en slumpmässig sekvens (randomiseringskod) som avgör till vilken av undersökningens olika grupper varje ny deltagare ska föras. Randomisering ger tillsammans med blindning skydd mot selektionsbias
<b>Recovery</b>	Klinisk och funktionell återhämtning
<b>Referensdos</b>	Anger hur mycket en person kan inta av ett kemiskt ämne utan att några akuta hälsorisker ska uppstå
<b>Registerstudie</b>	En retrospektiv (eller kombinerat retro- och prospektiv) undersökning som gör bruk av data som finns i offentlig statistik, i medicinska databaser m m
<b>Regressionsanalys</b>	En form av statistisk analys av samvariation där det finns en oberoende och en beroende variabel

<b>Relativ risk (RR)</b>	En riskkvot, kvoten mellan en risk (t ex för sjukdom) bland exponerade individer och samma risk bland oexponerade
<b>Remission</b>	Ett mått på symtomlindring. Med remission menas att sjukdomen finns kvar, men symtomen är under kontroll och de påverkar inte nämnvärt vardagslivet
<b>Retrospektiv</b>	Tillbakablickande, som ger en överblick av det som varit
<b>Risikfaktor</b>	En egenskap eller ett förhållande som indikerar ökad risk för att en person ska få en eller flera sjukdomar. Exempel: Förekomst av ärftlig sjukdom i släkten; tobaksrökning
<b>Sensitivitets-analys</b>	Känslighetsanalys. Statistisk metod att bedöma hur ”stabila” undersökningsresultaten är. Man ändrar vissa förutsättningar, t ex utesluter vissa avvikande data och noterar hur detta påverkar resultatet. Används främst i metaanalyser och hälsoekonomiska analyser
<b>Systematisk översikt</b>	En översikt som avser en tydligt formulerad fråga och som använder systematiska och explicita metoder för att identifiera, välja ut och kritiskt bedöma relevanta studier samt för att samla in och analysera uppgifter från dessa. Statistiska metoder (metaanalys) används ibland för att analysera och sammanfatta resultaten av de inkluderade studierna
<b>Subgrupp</b>	Smågrupper som bildats från en stor grupp
<b>Syntetisera</b>	Framställa genom syntes (sammanställning eller sammanfattning till en enhet eller till något nytt)
<b>Takykardi</b>	Hjärtrusning. Onormal hög puls och att hjärtat slår för hårt

<b>Torsades de pointes</b>	En speciell variant av hjärtarytmi orsakad av läkemedel
<b>Tremor</b>	Darrningar eller skakningar, som orsakas av ofrivilliga, rytmiska muskelsammandragningar oftast i händerna, men tremor förekommer också i huvudet, stämbanden, bålen eller benen
<b>Validitet</b>	Tillförlitligheten hos en metod, t ex en diagnostisk procedur. I vidare mening: Egenskaper hos en undersökning. Intern validitet avser tillförlitligheten hos en undersöknings resultat, medan extern validitet gäller i vilken grad undersökningens resultat har bredare giltighet, t ex kan förmodas gälla alla personer med en viss sjukdom





# 11. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

---

## Projektgrupp

### Läkemedelsbehandling vid schizofreni

*Eva Lindström (ordförande)*

Docent, psykos- och rehabiliteringskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

*Derya Akcan (informationsspecialist)*

SBU, Stockholm

*Mats Berglund*

Professor emeritus, Beroendecentrum, MAS, Malmö

*Thomas Davidson (hälsoekonom)*

SBU, Stockholm

*Anniqa Foldemo*

Med dr, IMH Hälsouniversitetet, Linköping

*Kickan Håkanson (projektassistent)*

SBU, Stockholm

*Lennart Lundin*

Legitimerad psykolog, Psykiatri Psykos, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Mölndals sjukhus, Mölndal

*Carl-Olav Stiller*

Docent, Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

*Rurik Löfmark*

Docent, Centrum för hälso- och sjukvårdsetik, Karolinska Institutet,  
Solna

*Annikä Nilsson*

Patientsakkunnig, Göteborg

*Mikael Nilsson (projektledare)*

SBU, Stockholm

*Anders Norlund (hälsoekonom)*

SBU, Stockholm

*Gunilla Ringbäck Weitof*

Utredare, Socialstyrelsen, Stockholm

*Måns Rosén*

SBU, Stockholm

*Sofia Tranaeus (biträdande projektledare)*

SBU, Stockholm

### **Externa granskare**

*Marja-Liisa Dahl*

Professor, överläkare, klinisk farmakologi, Karolinska Universitets-  
sjukhuset, Stockholm

*Lena Flyckt*

Docent, överläkare, Norra Stockholm Psykiatri, Stockholm

*Sonia Lillrank*

Docent, psykiater, Georgetown university, counseling and psychiatric  
services, USA

*Lars Lindholm*

Professor, Umeå universitet, Umeå

*Ulf Malm*

Docent, legitimerad läkare, Göteborg

## **Organisatoriska aspekter på vård av personer med schizofreni och psykoser**

*Lars Borgquist (ordförande)*

Professor, Linköpings universitet, Linköping

*Maria Ahlberg (projektassistent)*

SBU, Stockholm

*Derya Akcan (informationsspecialist)*

SBU, Stockholm

*Thomas Davidson (hälsoekonom)*

SBU, Stockholm

*Nasim Farrokhnia (projektledare maj 2010–november 2010)*

SBU, Stockholm

*Per Nettelbladt*

Docent, psykiatri, Lund

*Agneta Pettersson (projektledare november 2010–oktober 2012)*

SBU, Stockholm

*Sofia Tranæus (biträdande projektledare)*

SBU, Stockholm

## **Extern granskare**

*Mona Eklund*

Professor, Lunds universitet, Lund

*Lena Flyckt*

Docent, överläkare, Norra Stockholms Psykiatri, Stockholm

*Lars Hansson*

Professor, Institutionen för hälsa, vård och samhälle, Lunds universitet, Lund

*Henrika Jormfeldt*

Lektor i omvårdnad, Sektionen för hälsa och samhälle, Högskolan, Halmstad

*Elisabeth Wentz*

Docent, överläkare, Gillbergcentrum, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg

## **Patientens delaktighet vid schizofreni**

*Bengt Mattsson (ordförande)*

Professor emeritus, Enheten för allmänmedicin, Göteborgs universitet

*Elisabeth Gustafsson (projektassistent)*

SBU, Stockholm

*Svenny Kopp (t o m 2011-07-23)*

Barnpsykiater, Barnneuropsykiatri (BNK), Sahlgrenska Universitets-sjukhuset, Göteborg

*Jonas Lindblom (informationsspecialist)*

SBU, Stockholm

*Lennart Lundin*

Legitimerad psykolog, Psykiatri Psykos, Sahlgrenska universitets-sjukhuset, Mölndals sjukhus, Mölndal

*Rurik Löfmark*

Docent, Centrum för hälso- och sjukvårdsetik, Karolinska Institutet,  
Solna

*Sofia Tranæus (biträdande projektledare)*

Docent, SBU, Stockholm

*Sophie Werkö (projektledare)*

SBU, Stockholm

## **Externa granskare**

*Bengt Svensson*

Docent, universitetslektor, Institutionen för hälsa, vård och samhälle,  
Lunds universitet

*Annika Nilsson*

Patientsakkunnig, Göteborg

## **Bindningar och jäv**

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklara-  
tioner avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekon-  
flikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning  
från part med intressen i vad gruppen kommit fram till. Gruppens ord-  
förande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständig-  
heter som skulle försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget  
och ger vid behov förslag till åtgärder.

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat  
deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgäng-  
liga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att jäv inte föreligger.

# Rapporter publicerade av SBU

## Gula rapporter (2007–2012)

- 
- Schizofreni – läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation (2012), nr 213
- 
- Metoder för diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom (2012), nr 212
- 
- Implementeringsstöd för psykiatrisk evidens (2012), nr 211
- 
- Arbetets betydelse för uppkomst av besvär och sjukdomar – nacken och övre rörelseapparaten (2012), nr 210
- 
- Godartad prostataförstoring med avflödes hinder (2011), nr 209
- 
- Medicinska och psykologiska metoder för att förebygga sexuella övergrepp mot barn (2011), nr 207
- 
- Blödande magsår (2011), nr 206
- 
- Tandförluster (2010), nr 204
- 
- Rotfyllning (2010), nr 203
- 
- Program för att förebygga psykisk ohälsa hos barn (2010), nr 202
- 
- Mat vid diabetes (2010), nr 201
- 
- Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp (2010), nr 200
- 
- Behandling av sömnbesvär hos vuxna (2010), nr 199
- 
- Rehabilitering vid långvarig smärta (2010), nr 198
- 
- Triage och flödesprocesser på akutmottagningen (2010), nr 197
- 
- Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
- 
- Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
- 
- Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
- 
- Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
- 
- Transkraniell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 192. *Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
- 
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
- 
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
- 
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
- 
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
- 
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. *Publiceras endast i elektronisk version på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)*
- 
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
- 
- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
- 
- Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
-

## **Vita rapporter (2003–2012)**

Volym och resultat (2011), nr 205

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

Volym och kvalitet (2005), nr 179

ADHD hos flickor (2005), nr 174

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

## **SBU Alert-rapporter (2007–2012)**

Vakuumassisterad sårbehandling, nr 2011-09

Perifert inlagd central venkateter (PICC), nr 2011-08

Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning, nr 2011-07

Molekylärdiagnostiska test för män med ökad sannolikhet för prostatacancer, nr 2011-06

Datorassisterad granskning inom mammografiscreening (CAD), nr 2011-05

Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer, nr 2011-04

Datortomografi för misstänkt kranskärlssjukdom, nr 2011-03

Perkutan vertebroplastik och ballongkyfoplastik vid ryggsmärta pga kotkompression som orsakats av osteoporos, nr 2011-02

Lasermedierad värmebehandling av levermetastaser, nr 2011-01

Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2010-06

Urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor, nr 2010-05

Hemblodtrycksmätning, nr 2010-04

Tidig och riktad ultraljudsundersökning efter fysiskt trauma, nr 2010-03

Silverförband vid behandling av kroniska sår, nr 2010-02

Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens), nr 2010-01

Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05

Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04

Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03

Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02

Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05

Screening för bukaortaanerysm, nr 2008-04

Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03

EEG-baserad anestesi-djupsmonitorering, nr 2008-02

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01

Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05

---

Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04

---

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03

---

Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02

---

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

---

### **Rapporter på engelska (2001–2012)**

---

Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease (2011), no 208E

---

Medical and Psychological Methods for Preventing Sexual Offences Against Children (2011), no 207E

---

Dementia (2008), three volumes, no 172E

---

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

---

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

---

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

---

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

---

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

---

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

---

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

---

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

---

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2

---