

Att använda andra generationens antipsykotika. Evidens och praktiska aspekter

Mats Berglund och Lennart Lundin

För SBU-gruppen "Läkemedelsbehandling av schizofreni"
(ordförande Eva Lindström).

Patientens delaktighet vid autismspektrumtillstånd (AST), ADHD och schizofreni

Frågor:

- Kan personer med en så komplex sjukdom som schizofreni formulera synpunkter på sin behandling och på vårdens organisation?
- Hur uppfattar patienter med autismspektrumtillstånd, ADHD och schizofreni den vård och behandling de får och deras möjlighet till delaktighet?
- Hur upplever patienter, anhöriga och personal att omgivningen ser på patienterna?
- Hur påverkar anhöriga och personal patientens vård och delaktighet i behandlingen?

Slutsatser

- Personer med schizofrenisjukdom är i högsta grad kapabla att ge goda och användbara synpunkter.
- Metoder för detta finns idag men måste vidareutvecklas.

Schizofreni

- ❑ Patientens och de närståendes egna åsikter ska tas tillvara när vården planeras, inte minst av etiska skäl. Det är viktigt att inte underskatta denna möjlighet till delaktighet.
- ❑ 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 aktivt motverka den diskriminering och det utanförskap som många personer med schizofreni upplever, i viss mån även deras närstående.

- 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.

Betydande kunskapsluckor

Det finns betydande kunskapsluckor när det gäller patientens roll som rådgivare, t ex hur nätverk och stödfunktioner runt patienten skulle kunna underlätta för en större delaktighet.

Metoder för att ta tillvara patientens röst bör utvecklas och utvärderas. Till exempel nyttan av en patientkonsult, som skulle kunna vara en länk mellan patienten och vården.

Genusaspekter behöver också belysas, både vad gäller patienterna och deras anhöriga.

Långtidsförlopp

Viktig kunskap för att kunna ge patienter och anhöriga rekommendationer om medicinering under långa perioder

- Äldre studier har mycket stora metodbrister
- Många nyare studier är tillfredsställande men har ett kortare tidsspänn (2 – 10 år). 32 studier med ca 16 000 patienter.

Diagnossystem

- Varaktighetskravet mycket avgörande
- Äldre definitioner mycket oreliabla
- Skillnad mellan DSM-III/ICD-9 och DSM-III-R/DSM-IV/ICD-10
- Samma patientgrupp med olika system:

ICD-9:128

ICD-10:105

DSM-IV:94

Utfallsmått

- Äldre studier har ofta mycket vagt definierade mått. (“a good life”)

Nyare studier:

- Symtomremission
- Social funktion
- Arbete / studier
- Boende
- Livskvalitet
- Behandling / sjukhusinläggningar
- Sammanslaget mått
- Kognition

Design

- Cohortstudier av mycket skiftande kvalitet
- Ofta omöjligt att förstå hur gruppen har tagits ut
- Ofta omöjligt att förstå hur bortfallet ser ut
- Birth cohort-studier bäst men sällsynta

Bortfallet

- Gigantiska bortfall i många studier:

Vägrar deltagande

Inte återfunna

Döda

Hur hantera döda

- Inom övrig medicinsk forskning är död oftast ett oönskat utfall
- Inom psykiatrisk prognosforskning är död inte ett utfall utan ett bortfall som man inte tar med i sina beräkningar
- Detta är tveksamt då överdödligheten är betydande och ej slumpmässig

Äldre studier

- Visar på ett bra utfall för 40-50% av de överlevande patienterna
- Gigantiska bortfall
- Mycket vittgående slutsatser dras av någon / några få procent kvarvarande patienter av ursprungsgruppen
- Oklara diagnoser
- Oklar design
- SBU har beslutat att inte alls överväga dessa studier i sin sammanställning

Krav på studier i SBU:s sammanställning

- Nyare diagnos (DSM-III-R / DSM-IV / ICD-10)
- Klart redovisad design
- Redovisat bortfall
- Standardiserade utfallsmått
- 32 studier (publicerade efter 2000) hittades som uppfyllde dessa krav (16000 patienter)
- Uppföljningstid 2 – 15 år (enstaka längre)

Resultat: Kognition 1

- Helt samstämmig forskning visar att gruppen har betydande nedsättningar både på enskilda domäner och på allmän begåvning
- Dessa finns ofta hos gruppen redan som barn
- Uppkommer tidigt i sjukdomsförloppet och finns redan då de första psykossymtomen visar sig

Resultat: Kognition 2

- Kognition har en stark korrelation till funktion
- Korrelation till återfall
- Stabilt över tid hos personer som fått schizofrenidiagnos som vuxna
- Försämring hos dem som fått diagnos innan 18 års ålder

Resultat: Kognition 3

- Ingen forskning antyder förbättring / återhämtning av kognition vare sig på kort eller lång tid

Resultat: Symptomremission

- RS-S har blivit den allmänt accepterade standarden
- Stor variation mellan olika studier
- Inte stabilt tillstånd
- Nyinsjuknade: 0 – 35% (EPPIC 28,9)
- Långtidssjuka: 8 – 50 (35% vanligast)
- En majoritet har symptom som stör beteende och välbefinnande

Resultat: Funktion

- Inga allmänt accepterade eller använda mått
- Sökande efter proxy-mått
- Extremt kontextberoende (ex. anställning varierar 0-85%)
- En mycket stor majoritet visar bestående och stora funktionshinder

Resultat: Beroende av vård och stöd

- En mycket stor andel är under behandling vid uppföljningens slut
- Graden av annat samhällsstöd varierar efter kontext. I länder med utbyggt stöd har en stor andel patienter samhällsstöd
- Anhöriga förefaller stå för det mesta stödet även i utvecklade samhällen

Resultat: Recovery 1

- OBS ! Ordet här använt i traditionell betydelse (efter bedömerskattning)
- Sammansatta mått av symtom, funktion, sociala roller, yrke, beroende av andra, självskattad livskvalitet / välbefinnande
- Kognition inte med i någon studie som vi hittat

Resultat: Recovery 2

- Det finns patienter som uppnår recovery även om det är osäkert hur stabilt detta är
- Nyinsjuknadegruppen visar siffror på 1.7 – 18% (EPPIC 14,9)
- Långtidssjuka 0 – 10%
- Om kognition skulle tas med, hur skulle siffrorna då se ut ?

Livslängdsgapet har ökat

- I många europeiska länder lever personer med schizofreni ca 20 år kortare än normalbefolkningen
- Gapet har ökat stort de senaste 20 åren
- Dödsorsakerna är suicid, hjärta-kärlsjukdomar och livstilssjukdomar
- Medicinering förefaller öka överlevnaden

Långtidsuppföljning

1. Stabil kognitiv reduktion +++O
2. 60–70 procent kvarstående symtom +++O
3. 90 procent bestående funktionsnedsättningar +++O
4. 80–90 procent kontakt med sjukvården +++O
5. 10-15 procent i recovery (sammansatt mått) +++o

Sammanfattande analys och bedömning

Kan överdödligheten reduceras?

Livslängd i Danmark 2000–2006

| | | |
|------------------|---------|---------|
| Schizofreni | Män | 57,8 år |
| | Kvinnor | 64,6 år |
| Total population | Män | 76,5 år |
| | Kvinnor | 80,9 år |

forts Sammanfattande analys och bedömning

Vilka dödsorsaker är ökade?

- | | |
|-----------------------------|---------|
| 1. Suicid | -4,7 år |
| 2. Kardiovaskulär dödlighet | -2,0 år |
| 3. Övrig dödlighet | -7,4 år |

(Laursen 2011)

forts Sammanfattande analys och bedömning

Övriga dödsorsaker:

1. Stroke och TIA
2. Diabetes mellitus
3. Neoplasm

Huvudfråga:

Är andra generationens antipsykotiska läkemedel bättre än första generationens antipsykotiska läkemedel?

Förkortningar av första och andra generationens antipsykotiska läkemedel:

- First generation antipsychotics (FGA)
- Second generation antipsychotics (SGA)

SGA

| | Användning |
|---------------|------------|
| Amisulprid | - |
| Aripiprazol | 6% |
| Klozapin | 22% |
| Olanzapin | 33% |
| Quetiapin | 5% |
| Risperidon | 29% |
| Sertindole | 1% |
| Ziprasidon | 1 % |
| Zotepin | - |
| (Paliperidon) | - |

Den systematiska litteraturoversikten

- I princip endast "bästa" systematiska översikt (SÖ) av randomiserade kontrollerade studier (RCT) och primärstudier som publicerats senare.
- Varje frågeställning separat "bästa" SÖ.
- Totala antalet "bästa SÖ" omkring 15.

SÖ med högst kvalitet

- Icke-publicerade studier inkluderade
- Separat analys av dubbelblinda studier
- Inga språkrestriktioner
- Metaanalyser med sensitivitetsanalys och metaregression
- SÖ publicerade i ledande vetenskapliga tidskrifter
- Fullständig transparens

Den systematiska litteraturoversikten

- Endast RCT – studier inkluderades med 2 undantag.
- Tiihonens studie från 2009 som är en kohortstudie under 11 år med 66 000 patienter med schizofreni inkluderande 16 000 dödsfall. Studien visade att patienter behandlade med klorzapin hade lägre total dödlighet liksom lägre dödlighet i suicid
- SBU genomförde en registerstudie för att bekräfta detta fynd

Studier (patienter) SGA mot placebo

Effekt 38 (7 323)

Avbrott 40 (6 941)

Biverkningar:

Extrapyramidala 30 (4 645)

Studier (patienter) SGA mot FGA

Effekt 150 (21 533)

Avbrott 57 (-)

Livskvalitet 17 (2 956)

Biverkningar:

Extrapyramidala 64 (11 685)

Studier (patienter) SGA mot SGA

Effekt 78 (13 558)

Avbrott 66 (13 624)

Biverkningar:

Extrapiramidala 54 (11 422)

Viktökning 48 (10 827)

SGA mot placebo

Effekt

Bättre effekt med varje enskilt SGA än med placebo

SGA mot FGA

Effekter

Följande SGA ger bättre effekt än FGA:
Klozapin, amisulprid, olanzapin, risperidol

SGA mot FGA

Biverkningar

- Alla SGA ger färre extrapyramidala biverkningar än haloperidol
- Följande SGA ger mer sedation än haloperidol:
 - Klozapin, quetiapin, (aripiprazol mindre sedation)
- Följande SGA ger större viktökning än haloperidol:
 - Alla utom aripiprazol och ziprasidon

SGA mot SGA

Effekter

Klozapin >zotepin

Olanzapin >quetiapin, risperidon och ziprasidon

Risperidon >quetiapin och ziprasidon

SGA mot SGA

Extrapyramidala biverkningar

- Aripiprazol >olanzapin
- Olanzapin >quetiapin
- Risperidon >klozapin, olanzapin, quetiapin och ziprasidon
- Ziprasidon >olanzapin

SGA mot SGA

Viktökning

- Klozapin >risperidon
- Olanzapin >amisulprid, aripiprazol, quetiapin, risperidon och ziprasidon
- Risperidol >amisulprid
- Sertindol >risperidon

Kritik SGA studier

- Dålig effekt: SGA 41%, Placebo 24% NNT 6
- Cole 1964: FGA 63%, Placebo 22% NNT 2
- Haloperidol inte optimalt jämförelsepreparat
- Omkring 10% av tillgängliga patienter inkluderades

Effectiveness-studier

1. Vida inklusionskriterier
2. Långa uppföljningstider
3. Så lik den kliniska situationen som möjligt med rigoröst randomiserad design
4. Ej sponsrade av läkemedelsindustrin

forts Effectiveness-studier

1-3 initialstudier, 4-5 studier av behandlingsresistenta patienter med klozapin

- | | |
|---------------------|----------------|
| 1. CATIE 1 (2005) | N=1 493 (USA) |
| 2. CUtLASS 1 (2006) | N=227 (UK) |
| 3. EUFEST (2008) | N=498 (Europa) |
| 4. CATIE 2 (2006) | N=99 (USA) |
| 5. CUtLASS 2 (2006) | N=136 (UK) |

CATIE 1

1. Dubbelblind studie
2. Randomisering till olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon (alla SGA) eller perfenazin (FGA)
3. 18 månaders behandlingstid

CUtLASS

1. Öppen randomiserad studie med blindade bedömningar
2. Randomisering till FGA eller SGA. Behandlande läkare valde ett preparat i varje grupp. Vanligast sulpirid respektive olanzapin
3. 12 månaders behandlingstid. Möjligheter att byta preparat

EUFEST

1. Öppen randomiserad studie
2. Randomisering till amisulprid, olanzapin, quetiapin, ziprasidon (alla SGA) och haloperidol (FGA)
3. 12 månaders behandlingstid

Effectiveness-studier

Resultat

1. PANSS förändring SGA = FGA
2. Livskvalitet SGA = FGA
3. Tid till avbrott SGA > haloperidol
SGA = perfenazin

Olanzapin längst tid till avbrott

Effectiveness-studier

Behandlingsresistenta patienter

Klozapin mot SGA

1. Förändringar av PANSS

klozapin >SGA

Terapirefraktär schizofreni (klozapin ej tillräcklig effekt)

- | | |
|--------------------------------|------|
| 1. Klozapin + litium | +000 |
| 2. Klozapin + sulpirid | ++00 |
| 3. Klozapin + sulpirid långtid | +000 |
| 4. Klozapin + lamotrigin | ++00 |
| 5. Klozapin + risperidon | +000 |

Beredningsformer

- | | |
|--|------|
| 1. Effekt risperidon depå mot peroralt | +000 |
| 2. Följsamhet risperidon depå mot peroralt | +000 |
| 3. Effekt olanzapin depå mot peroralt | +000 |

Tidig intervention

Tidig behandling med antipsykotiska läkemedel av patienter vid första episod av schizofreni:

- minskar symtom, återinsjuknande och inläggningar på sjukhus +000
- ökar patienttillfredsställelse och livskvalitet +000

Missbruk

1. Effekt missbruk SGA >FGA ++OO
2. Effekt missbruk SGA depå mot
FGA depå eller peroralt SGA >FGA ++OO
3. Effectiveness-studier schizofrena
symtom SGA = FGA +++O

Registerstudie

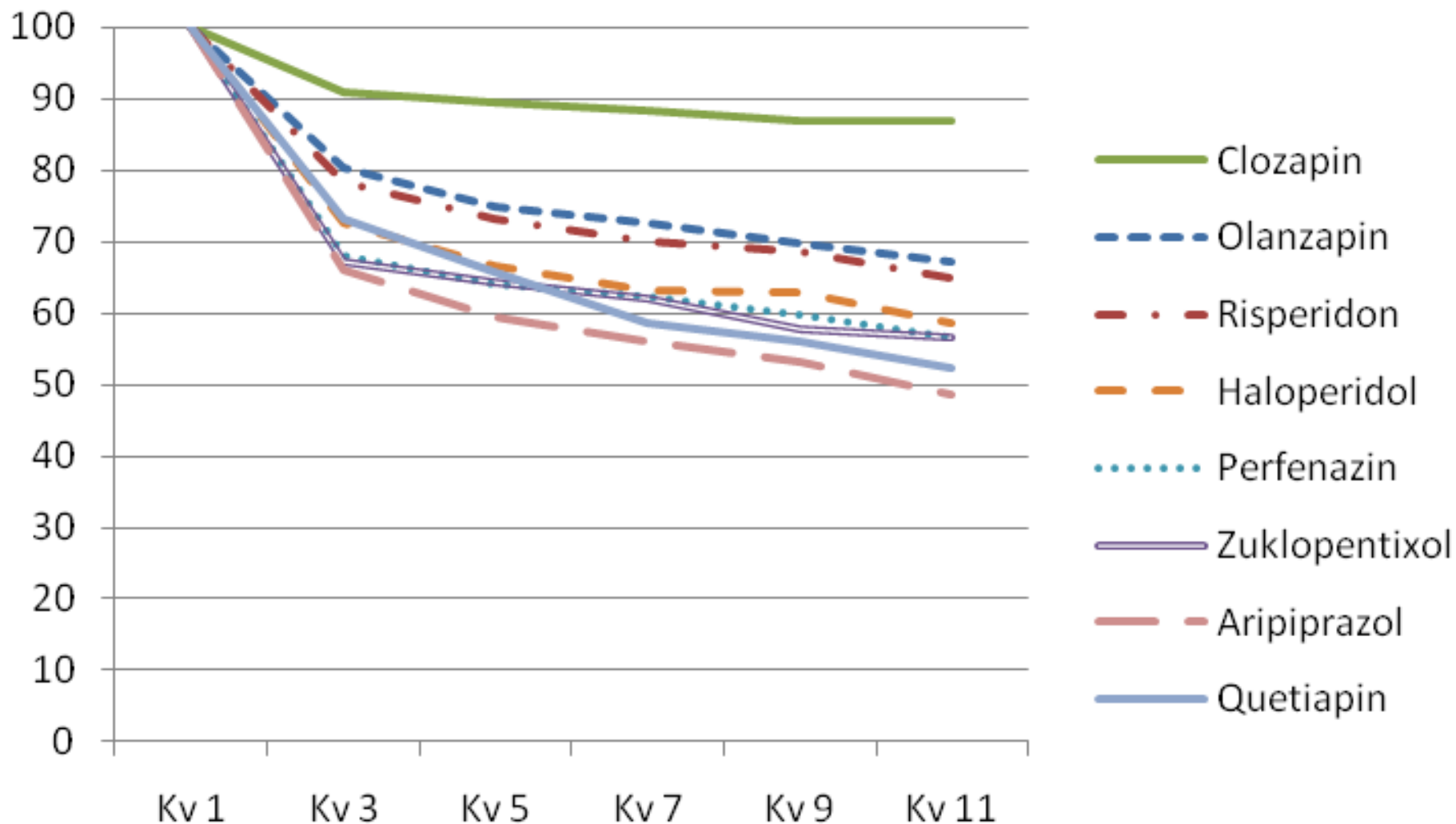
Gunilla Ringbäck Weitoft, Måns Rosén

Population

- Vårdade för schizofreni (ICD10: F20) någon gång åren 2005–2007
- Medelålder 48,2 år (40 kvinnor, 60% män)
- I slutenvård (24%) eller öppen specialiserad vård (76%)

N = 16 579

Samma läkemedel (mono/polyterapi) över tid (3 år)



Suicidförsök

Clozapin

OR 0,47 (95%CI 0,23; 0,94)

Mortalitet

Har antipsykotika OR=1

Saknar antipsykotika

Ett kvartal OR=2,3 (95% CI 1,4; 4,0)

Två kvartal OR=3,1 (95% CI 1,9; 5,3)

Sammanfattande analys och bedömning

Kan överdödligheten reduceras?

| | | |
|--------------|----------|-----|
| FIN11 | 1996 SGA | 13% |
| | 2006 SGA | 64% |

Ökad livslängd 1996–2006:

| | |
|---------------------------|---------|
| Patienter med schizofreni | +4,9 år |
| Normalbefolkningen | +2,4 år |

forts Sammanfattande analys och bedömning

Kan klozapin minska suicidfrekvensen?

Fin11 suicidfrekvens kohortstudie:
klozapin <perfenazin HR 0,34

Meltzer (2003) suicidförsök RCT:
klozapin <olanzapin HR 0,76

SBU (2011) suicidförsök kohortstudie:
klozapin <haloperidol OR 0,47

forts Sammanfattande analys och bedömning

Vad göra åt den ökade kardiovaskulära dödligheten?

1. Lägre frekvens aktiva kardiologiska interventioner
2. Högre frekvens rökning
3. Högre frekvens övervikt
4. Oftare kroppslig passivitet
5. Oftare kardiomyopati och rytmrubbningar

Systematisk monitorering av dessa riskfaktorer

Användande av klozapin vid samtidigt beroendetillstånd

Randomiserade studier saknas

Brunette (2006). Första missbruksfria halvåret av kohortstudie. Därefter prospektiv studie av återfall klozapin mot övriga läkemedel under ett år. Återfall i missbruk 8 procent mot 40 procent, $p=0,003$

Sammanfattning/slutsatser

- SGA är inte en enhetlig grupp
- Av SGA har endast klozapin, olanzapin och risperidon bättre effekt på psykotiska symtom vid schizofreni än FGA. Typen av biverkningar varierar mellan olika SGA och FGA och är ofta dosberoende
- Klozapin har bäst effekt på patienter med svårbehandlad schizofreni och minskar sannolikt risken för självmordsbeteende och möjligen samtidigt missbruk. Klozapin kan ge allvarlig blodbiverkan som ökar infektionsrisken (agranolycytos).
- Olanzapin kan ge kraftig viktökning. Risperidon kan ge ökad risk för stelhet, skakningar (extrapyramidala biverkningar) och på lång sikt ofrivilliga rörelser (tardiv dyskinesi).



forts Sammanfattning/slutsatser

- Valet av SGA/FGA bör ske i samarbete med patienten, individuellt och baserat på effekt, dos och biverkningar
- Schizofreni är en allvarlig och oftast livslång sjukdom med hög risk för förtidig död i självmord, hjärt-kärlsjukdom och livsstilssjukdomar. Livsstilssjukdomar är kopplade till rökning, beroende av alkohol och droger samt nedsatt fysisk aktivitet och ensidig kost. Förutom behandling av grundsjukdomen är det därför viktigt att systematiskt förebygga, behandla och följa upp riskbeteenden