

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.

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 • E-post: 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 (projektassistent), 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

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 motsägande 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

Faktaruta 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 bättre effekt jämfört med FGA i form av minskade totala symtom mätt med PANSS</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Klozapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	FGA	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	FGA	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger bättre effekt jämfört med FGA i form av mer än 50 procents förbättring av totala symtom mätt med PANSS</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Klozapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	FGA	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	FGA	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger inte bättre effekt jämfört med FGA i form av minskade totala symtom mätt med PANSS</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
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>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Klozapin (1 RCT)	Olanzapin	⊕⊕○○
Klozapin (2 kohort)	Perfenazin, haloperidol	⊕⊕⊕○
Sammanvägd bedömning		
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 mindre risk för extrapyramidala symtom jämfört med FGA</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
SGA	Haloperidol ¹	⊕⊕⊕○
Klozapin	FGA (högdos ²)	⊕⊕⊕○
Olanzapin	FGA (högdos)	⊕⊕⊕○
Risperidon	FGA (högdos)	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger större risk för sedation (dagtrötthet) jämfört med FGA</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Klozapin	Haloperidol	⊕⊕⊕○
Quetiapin	Haloperidol	⊕⊕⊕○
Klozapin	FGA (högdos)	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger mindre risk för sedation (dagtrötthet) jämfört med haloperidol</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Aripiprazol	Haloperidol	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger större risk för viktökning jämfört med haloperidol</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Klozapin	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Sertindol	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Zotepin	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Quetiapin	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	Haloperidol	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger inte större risk för viktökning jämfört med haloperidol</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Aripiprazol	Haloperidol	⊕⊕⊕○
Ziprasidon	Haloperidol	⊕○○○

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

² 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 större risk för viktökning jämfört med annat SGA</i>		
Läkemedel	Jämfört med	Evidensstyrka
Klozapin	Risperidon	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Amisulprid	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Aripiprazol	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Quetiapin	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Risperidon	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Ziprasidon	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Amisulprid	⊕⊕⊕○
Sertindol	Risperidon	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger större risk för extrapyramidala symtom jämfört med annat SGA</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
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 mindre risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med placebo</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Quetiapin	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Ziprasidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Aripiprazol	Placebo	⊕⊕⊕⊕
Klozapin	Placebo	⊕○○○
Paliperidon	Placebo	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger lika stor risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med placebo</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Olanzapin	Placebo	⊕⊕○○
Amisulprid	Placebo	⊕⊕○○
Sertindol	Placebo	⊕⊕○○
Zotepin	Placebo	⊕⊕○○
<i>SGA ger mindre risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) jämfört med placebo</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
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

SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
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 normaldos³. 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.

³ 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 mindre risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med FGA</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Olanzapin	FGA	⊕⊕⊕⊕
Amisulprid	FGA	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	FGA	⊕⊕⊕○
<i>SGA ger lika stor risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med FGA</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Quetiapin	FGA	⊕⊕○○
Aripiprazol	FGA	⊕⊕○○
Klozapin	FGA	⊕⊕○○
Ziprasidon	FGA	⊕⊕○○
<i>SGA ger mindre risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med FGA i normaldos</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Olanzapin	FGA i normaldos	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger lika stor risk för behandlingsavbrott (oberoende av orsak) jämfört med FGA i normaldos</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
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 mindre risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) jämfört med annat SGA</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Klozapin	Risperidon	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Quetiapin	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Risperidon	⊕⊕⊕⊕
Olanzapin	Ziprasidon	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger ökad risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) jämfört med annat SGA</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
Quetiapin	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Klozapin	⊕⊕⊕⊕
Ziprasidon	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕
Risperidon	Olanzapin	⊕⊕⊕⊕
<i>SGA ger lika stor risk för behandlingsavbrott (pga otillräcklig medicinsk effekt) jämfört med annat SGA</i>		
SGA	Jämfört med	Evidensstyrka
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 (⊕⊕⊕○).

Symtomremission

- 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.