



---

# Läkemedelsbehandling vid schizofreni

Kapitel 3, den systematiska  
litteraturöversikten

2012-01-11

---

Observera att detta är en preliminär  
version. Ändringar kan komma att  
göras inför den slutliga tryckningen.



# Läkemedelsbehandling vid schizofreni

---

## En systematisk litteraturöversikt

### Projektgrupp

Eva Lindström

(ordförande)

Derya Akcan

(litteratursökning)

Mats Berglund

Thomas Davidson

(hälsoekonomi)

Lennart Lundin

Carl-Olav Stiller

Anniqa Foldemo

Kickan Håkanson

(projektassistent)

Rurik Löfmark

Annika Nilsson

Mikael Nilsson

(projektledare)

Anders Norlund

(hälsoekonomi)

Gunilla Ringbäck

Måns Rosén

Sofia Tranæus

(bitr projektledare)

# Innehåll

---

<b>3. Den systematiska litteraturöversikten</b>	<b>1</b>
3.1 Effekt på symtom vid behandling med första och andra generationens antipsykotika	5
3.2 Biverkningar vid behandling med första och andra generationens antipsykotika	33
3.3 Behandlingsavbrott (dropout)	61
3.4 Livskvalitet	93
3.5 Behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården ("effectiveness")	100
3.6 Läkemedelsbehandling vid terapirefraktär schizofreni där klozapin inte har tillräcklig effekt	116
3.7 Beredningsformer	123
3.8 Tidig intervention vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd	129
3.9 Behandling av äldre med antipsykotika	135
3.10 Antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende	140
3.11 Långtidsuppföljningar vid schizofrenisjukdom	154
3.12 Hälsoekonomiska aspekter	189

### 3. Den systematiska litteraturöversikten

Kapitel 3.1 till 3.4 inkluderar randomiserade kontrollerade studier (RCT) vid läkemedelsbehandling med andra generationens antipsykotika av schizofreni jämfört med placebo eller första generationens antipsykotika oberoende av patientkarakteristika. Effekt har mätts som förändring av symtom (3.1), frekvens av biverkningar (3.2), frekvens av avbrott (3.3) och livskvalitet (3.4). Endast biverkningar baserade på RCT-studier har inkluderats i detta avsnitt. Resultat av kohortstudier och motsvarande presenteras i kapitel 7 sammanfattande analys och bedömning.

Kapitel 3.5 till 3.10 tar upp aspekter för särskilda patientgrupper eller beredningsformer baserat på systematiska översikter av allra högsta kvalitet. Behandling med antipsykotika med allmänt bruk i sjukvården ("effectiveness") (3.5), läkemedelsbehandling vid terapirefraktär schizofreni (3.6), beredningsformer (3.7), tidig intervention vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd (3.8), behandling av äldre med antipsykotika (3.9) och antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende (3.10). De två avslutande kapitlen berör långtidsuppföljningar vid schizofrenisjukdom (3.11) och hälsoekonomiska aspekter (3.12) och är inte baserade på systematiska översikter.

De ingående systematiska översikterna (SÖ) är alla av högsta kvalitet med i regel följande karaktäristika.

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

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

Kapitel	Ingående systematiska översikter
3.1	Effekt på symtom vid behandling med första och andra generationens antipsykotika
3.2	Biverkningar vid behandling med första och andra generationens antipsykotika
	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.

	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.
	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> 2010.
	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>Behandlingsavbrott (dropout)</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>3.4</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>3.5</b>	<b>Behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården ("effectiveness")</b>
	Endast RCT
<b>3.6</b>	<b>Läkemedelsbehandling vid terapirefraktär schizofreni</b>
	Leucht S, McGraw J. Lithium for schizophrenia (Review). <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2009. Art. no: CD003834 2009.
	Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010:CD008125.
	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.
<b>3.7</b>	<b>Beredningsformer</b>
	Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2003:CD004161.
<b>3.8</b>	<b>Tidig intervention vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd</b>
	Bola J, Kao D, Soydan H. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2011;6:CD006374.
<b>3.9</b>	<b>Behandling av äldre med antipsykotika</b>
	Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2006: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. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> 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? <i>Acta Psychiatr Scand</i> 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

## Statistik

Många patienter med schizofreni avbryter behandlingen tidigt. Bortfallet är ofta 40–60 procent under det första året. Detta 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”. Den sista observationen som gjorts innan patienten avbrutit används som slutvärde av behandlingens effekt. Detta är förknippat med flera felkällor, bl a 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 ”mixed model analys” där både sista värdet och den generella utvecklingen under behandlingen ingår. En sådan teknik används i denna rapport vid redovisning av många primärstudier.

Positive and negative symptom 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. Skillnad 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 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 odds ratio (OR). Relativ risk anger hur mycket risken är ökad. Odds ratio 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 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 mindre än för de senare värdena. Vi har dock valt att inkludera dessa värden för att göra effekterna mer kliniskt förståeliga.



## 3.1 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 PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). I Meltzer och medarbetares studie [1] som ingår i Leucht och medarbetares översikt [2] är det primära effektmåttet suicidalt beteende. Denna studie presenteras därför separat i Avsnitt 3.1.3 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.

Paliperidon är den aktiva huvudmetaboliten i risperidon. Preparatet har godkänts i Sverige 2011. En depåberedning av preparatet kommer att godkännas i Sverige under 2011. Preparatet har inte inkluderats i de valda systematiska översikterna. Resultaten av RCT-studier vad gäller paliperidon kommer att presenteras efter genomgången av övriga läkemedel.

### 3.1.1 Effekt på symtom vid behandling med andra generationens antipsykotika samt haloperidol jämfört med placebo

#### Sammanfattning

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

#### Evidensgraderade resultat

##### Effekt

- 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 3.1.1.1** Effekt av behandling med SGA jämfört med placebo.

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

#### 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

**Population** Personer, 17 år eller äldre, med schizofreni diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD 10

**Intervention** SGA eller haloperidol

**Kontroll** Placebo

**Utfall** Förändringar av symtom mätt med PANSS eller motsvarande validerad skala

## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

Litteratursökningen avseende systematiska översikter gav 2 220 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 70 i fulltext. En systematisk översikt och en RCT-studie kunde slutligen inkluderas (Figur 3.1.1.1). I referatet från 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] kompletterad med senare primärstudier. Haloperidol som är ett första generationens antipsykotika (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 identifieras 38 randomiserade dubbelblinda studier varav sex inte är 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 procent 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 avbrytande presenteras i andra avsnitt.

PANSS totala symtom, positiva symtom, negativa symtom och depression (Tabell 3.1.1.2) presenteras som förändringsmått baserat på Hedge’s g vilket visar skillnaden i storlek på de jämförda förändringarna. Vanligtvis uppfattas 0,2–0,5 som en liten skillnad, 0,5–0,8 som en moderat skillnad och >0,8 som en stor skillnad.

**Table 3.1.1.2** Effekt på symtom SGA och haloperidol jämfört med placebo.

	N	n	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
<b>Aripiprazol</b>				
Totala symtom	7	1556	-0,41 (-0,51; -0,31)	0,0000
Positiva symtom	6	1489	-0,36 (-0,46; -0,25)	0,0000
Negativa symtom	7	1556	-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
<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</b>				
Totala symtom	11	1540	-0,53 (-0,64; -0,43)	0,0000
Positiva symtom	9	1367	-0,54 (-0,65; -0,43)	0,0000
Negativa symtom	11	1527	-0,30 (-0,41; -0,20)	0,0000
Depression	2	299	-0,33 (-0,56; -0,11)	0,0039
N= antal studier, n=antal deltagare, 95% KI= 95% konfidensintervall				

Antalet individer som inte svarar på preparatet (Tabell 3.1.1.3) presenteras som riskskillnader ("risk differences", RD) och antalet individer som behöver behandlas för att en ska förbättras ("number needed to treat", NNT).

**Table 3.1.1.3** Andel individer som inte svarar på SGA jämfört med placebo.

	N	n	SGA%	Placebo%	Risk skillnad (95% KI)	P värde	NNT (KI)
<b>Amisulprid</b>	3	487	50	77	-0,25 (-0,35; -0,15)	0,0000	4 (3; 7)
<b>Aripiprazol</b>	5	1123	64	79	-0,15 (-0,20; -0,10)	0,0000	7 (5; 10)
<b>Klozapin</b>	0	0					
<b>Olanzapin</b>	4	582	53	73	-0,14 (-0,22; -0,06)	0,005	7 (5; 16)
<b>Quetiapin</b>	5	750	57	66	-0,09 (-0,19; 0,01)	0,0748	EU
<b>Risperidon</b>	7	997	44	70	-0,28 (-0,39; -0,18)	0,000	4 (3; 6)
<b>Sertindol</b>	3	661	83	89	-0,08 (-0,17; 0,02)	0,1077	EU
<b>Ziprasidon</b>	3	291	66	80	-0,15 (-0,25; -0,05)	0,0042	7 (4; 22)
<b>Zotepin</b>	2	227	56	76	-0,21 (-0,45; 0,04)	0,1036	EU
<b>Haloperidol</b>	10	1440	71	81	-0,12 (-0,17; 0,07)	0,000	9 (6; 15)
N=antal studier, n=antal deltagare, SGA%= andel som inte svarar i SGA gruppen, Placebo%=andel som inte svarar i placebogruppern, KI= 95% konfidens intervall, NNT=number needed to treat, EU= ej utvärderat							

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

I Tabell 3.1.1.2 redovisas resultaten av symtomskattningarna. Vad gäller PANSS totala symtom är alla SGA signifikant bättre än placebo. Skillnaderna är av moderat 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 3.1.1.3 redovisar resultaten för antalet patienter som inte svarade på behandling i relation till placebo. Resultaten är baserade på PANSS totalmätt (mindre än 50 procent förbättring). Alla preparat utom quetiapin, sertindol och zotepin hade signifikant färre som inte svarade på behandlingen jämfört med placebo. SGA visade totalt 41 procent förbättrade jämfört med 24 procent förbättrade för placebo. För att få en patient att svara på behandlingen (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 procent, risperidon 26 procent, olanzapin 20 procent, zotepin 20 procent, aripiprazol 15 procent, ziprasidon 14 procent, haloperidol 10 procent, quetiapin 9 procent och sertindol 6 procent).

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.

Kahn och medarbetare studerade olika beredningsformer för quetiapin jämfört med placebo i en sex veckors dubbelblind randomiserad studie [4]. Totalt ingick 588 patienter och 446 (76 procent) fullföljde studien. Den genomsnittliga åldern var 34 år. Trettionio centra i Bulgarien, Grekland, Indien, Indonesien, Filipinerna, Ryssland, Rumänien och Sydafrika deltog. AstraZeneka 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 800mg -12,9 ( $p<0,001$ ) och IR -8,1 ( $p=0,005$ ). Samtliga medicingrupper 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 medicingrupporna jämfört med placebo. Den vanligaste biverkningen i medicingrupporna 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**

I en Cochraneöversikt 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 -7,80, 95% KI -8,38 till -7,22).

### **Diskussion**

Leucht och medarbetare diskuterade utförligt sina resultat av metaanalysen [3]. De var överraskade av den relativt låga effekten av SGA jämfört med placebo; en effektstorlek på 0,51, en förbättring av 41 procent vid SGA-behandling 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 jämfört med tidigare studier. 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 hade sitt första skov av schizofreni medan i senare studier som ingår i denna systematiska översikt är det huvudsakligen patienter i en kronisk fas av sjukdomen som ingår.

I Coles studie var medelåldern 28,2 år medan i denna systematiska översikt var medelåldern 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 inkluderas bara 10–15 procent av alla tillgängliga schizofrena patienter i randomiserade kontrollerade studier (Riedel et al 2005, Hofer et al 2000) (ref). I ett senare avsnitt kommer vi att diskutera resultaten av så kallade effectiveness-studier där försök görs att inkludera en hel population av schizofrena patienter i en randomiserad design.



### **3.1.2 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, amisulpirid, olanzapin och risperidon än FGA mätt i form av förändringar i PANSS. Zotepin, aripiprasol, quetiapin, ziprasidon och sertindol ger inte bättre effekt än FGA.

#### **Evidensgraderade resultat**

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

- 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 amisulpirid 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 (⊕⊕⊕○).

##### **Effekt mer än 50 procents förbättring av totala symtom mätt med PANSS**

- 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 (⊕⊕⊕⊕).

### **Effekt minskade totala symtom mätt med 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 ziprazidon 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 3.1.2.1** *Behandlingseffekt med andra generationens antipsykotika jämfört med första generationens antipsykotika.*

Effektmått	Antal patienter	Effekt	Vetenskapligt
------------	-----------------	--------	---------------

	(antal studier)		underlag
<b>Effekt</b>			
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	⊕⊕⊕⊕
>50% förbättring PANSS totalt Risperidon mot FGA	3 328 (27)	Risperidon>FGA RD 0,07 (KI 0,03; 0,11) NNT 15	⊕⊕⊕⊕ -1 precision
Förändring PANSS totalt Zotepin mot FGA	1 125 (15)	Zotepin=FGA Hedge's g 0,10	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet
Förändring PANSS totalt	2 049	Aripiprazol=FGA	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet

Aripiprazol mot FGA	(5)	Hedge's g 0,05	
Förändring PANSS totalt	2 412	Quetiapin=FGA	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Quetiapin mot FGA	(11)	Hedge's g -0,04	
Förändring PANSS totalt	980	Ziprasidon=FGA	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Ziprasidon mot FGA	(5)	Hedge's g -0,04	
Förändring PANSS totalt	1 344	Sertindol=FGA	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Sertindol mot FGA	(4)	Hedge's g -0,02	

## 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, 17 år eller äldre, med schizofreni 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 avseende systematiska översikter gav 2 220 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 70 i fulltext. Ytterligare x artiklar tillkom efter sökningar i referenslistor. En systematisk översikt och två randomiserade kontrollerade studier kunde slutligen

inkluderas (Figur 3.1.1.1). I referatet från primärstudierna presenteras både effekt och biverkningar.

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

### Systematiska översikter (Tabell 3.2.4a)

Analysen är baserad på en systematisk översikt av Leucht och medarbetare, kompletterad med senare primärstudier [7]. I den systematiska översikten identifieras 150 randomiserade dubbelblinda studier varav fem inte är publicerade. Förändring av PANSS totalt användes som primärt effektmått. Analyser av livskvalitet och avbrytande presenteras i avsnitt 3.3 och 3.4.

SGA jämfördes med haloperidol i 95 studier, klorpromazin i 28 studier, perfenazin i fem studier, flufenazin i fyra studier, flupentixol och perfenazin i vardera tre studier, tioridazin och levomepromazin i vardera två studier samt ytterligare åtta läkemedel i en studie vardera. Trettiofem studier var av orientaliskt ursprung, 121 (81 procent) varade i 12 veckor eller mindre, 17 (11 procent) upp till sex månader och 12 (8 procent) 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 dubbelblindade studierna jämfördes med 65 randomiserade enkelblindade eller randomiserade öppna studier. SGA-effekterna var betydligt större för de öppna och enkelblindade studierna än för de dubbelblindade studierna jämfört med FGA-effekterna. 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 [7].

Tabell 3.1.2.2 redovisar resultaten av symtomskattningarna. Endast fyra SGA var effektivare än FGA, klozapin (Hedge's  $g$  0,52), amisulprid (0,31), olanzapin (0,28) och risperidon (0,13) vad gäller förändring av PANSS totalt.

**Table 3.1.2.2** Symtomskattningar SGA jämfört med FGA.

	N	n	Hedges' $g$ (95% KI)	P värde
Amisulprid				

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
<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
N= antal studier, n=antal deltagare, 95% KI= 95% konfidensintervall				

Dessa fyra läkemedel 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 (0,51), amisulprid (0,37), olanzapin (0,27), quetiapin (0,23) och aripiprazol (0,12). Risperidon hade ingen ökad effekt (0,10).

I Tabell 3.1.2.3 redovisas resultaten för antalet patienter som inte svarade på behandling. Observera att dessa resultat är baserade på PANSS totalmätt (mindre än 50 procent förbättring). Endast fyra SGA hade bättre effekt än det använda FGA, amisulprid (SGA 62 procent, FGA 45 procent, NNT 6), klozapin (SGA 51 procent, FGA 38 procent, NNT 7), olanzapin (SGA 53 procent, FGA 41 procent, NNT 11) och risperidon (SGA 57 procent, FGA 52 procent, NNT 15).

**Table 3.1.2.3** Andel individer som inte svarar på SGA jämfört med FGA.

	N	n	SGA%	FGA%	Risk skillnad (95% KI)	P värde	NNT(KI)
<b>Amisulprid</b>	10	924	38	55	-0,17 (-0,23; -0,10)	0,0000	6 (4; 10)
<b>Aripiprazol</b>	5	2 094	42	49	-0,03 (-0,07; 0,01)	0,1596	EU
<b>Klozapin</b>	19	1 914	49	62	-0,14 (-0,21; -0,08)	0,0000	7 (5; 13)
<b>Olanzapin</b>	15	3 887	47	59	-0,09 (-0,14; -0,04)	0,004	11 (7; 24)
<b>Quetiapin</b>	9	2 006	51	56	-0,05 (-0,10; 0,00)	0,0724	EU
<b>Risperidon</b>	27	3 328	43	48	-0,07 (-0,11; -0,03)	0,0008	15 (9; 36)
<b>Sertindol</b>	3	1 190	76	79	-0,01 (-0,06; 0,05)	0,8752	EU
<b>Ziprasidon</b>	3	644	72	77	-0,05 (-0,12; 0,02)	0,1537	EU
<b>Zotepin</b>	11	991	66	72	-0,11 (0,28; 0,06)	0,2079	EU
N=antal studier, n=antal deltagare, SGA%= andel som inte svarar i SGA gruppen, Placebo%=andel som inte svarar i placebogruppen, 95% KI= 95% konfidens intervall, NNT=number needed to treat, EU= ej utvärderat							

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 [7]. Ett tillräckligt antal icke-sponsrade studier fanns endast för klorzapin, olanzapin, quetiapin och risperidon. Det enda signifikanta sambandet som fanns var effekten av klorzapin 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 per 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 patienter (medelålder 40 år) med schizofreni i stabil fas med minst 2 års varaktighet och höga poäng på negativa symtom i PANSS [8]. Tjugosju centra i Tyskland och tre centra i Österrike ingick. Sponsor var Bayer Vital GmbH. 144 patienter randomiserades till 25 veckors behandling med flupentixol (4–12 mg/dag) eller risperidon (2–6 mg/dag). Endast patienter som fullföljde behandlingen under 8 veckor inkluderades i analysen (flupentixol 51/76 eller risperidon 56/77). 41/76 respektive 43/77 fullföljde studien. Det förelåg inga skillnader mellan preparaten 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 ( $p<0,01$ ). Studien visar i enlighet med tidigare studier att det använda FGA ger mer extrapyramidala biverkningar än SGA. Designen på studien avviker från övriga studier genom att enbart inkludera de som är kvar i behandlingen efter åtta veckor. I denna population finns inga skillnader i effekten av preparaten.

Möller och medarbetare studerade effekten av risperidon (3,8/1,5 mg/dag) jämfört med haloperidol (3,7/1,5mg/dag) på 289 förstagsångsinsjuknande schizofrena patienter med en medelålder på 30 år [9]. 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 (52 procent mot 37 procent  $p=0,005$ ). Haloperidol hade också en högre avbrytandefrekvens än risperidon (54 procent mot 39 procent,  $p=0,009$ ). Studien visar i enlighet med tidigare studier att risperidon ger mindre extrapyramidala symtom än haloperidol. Reduktionen av PANSS är däremot inte



signifikant skillnad mellan grupperna i motsats till tidigare jämförelser mellan risperidon och haloperidol. Frekvensen avbrytande var dock signifikant högre i haloperidolgruppen liksom de extrapyramidala biverkningarna.

## **Diskussion**

Leucht och medarbetare sammanfattar huvudfynden på följande sätt [7]. Fyra SGA; amisulprid, klozapin, olanzapin och risperidon var effektivare än FGA. Övriga fem var inte effektivare än FGA, inte heller för negativa symtom. Den aktuella översikten inkluderade enbart dubbelblinda studier pga skillnader mot andra randomiserade kontrollerade studier. Många andra systematiska översikter och metaanalyser inkluderar också den senare typen av studier (alla Cochraneanalyser och många andra) vilket kan medföra större effektstorlekar.

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

#### **Sammanfattning**

Personer med schizofreni får bättre effekt med klozapin än zotepin i form av minskade totala symtom mätt med PANSS. Olanzapin ger bättre effekt än aripiprazol, risperidon, quetiapin och ziprasidon. Risperidon ger bättre effekt än quetiapin och ziprasidon.

#### **Evidensgraderade resultat**

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

- 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 med 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 med 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 med 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 med 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 med 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 med PANSS hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕⊕).

## Effekt suicidalt beteende

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att personer med schizofreni och ökad suicidrisk som behandlas med klozapin har färre individer med 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 har färre individer som kräver akut intervention 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 3.1.3.1** Behandlingseffekt för olika SGA.

Effektmått	Antal patienter (antalet studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
<i>Effekt</i>			
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	1294 (4)	Olanzapin>ziprasidon WMD 8,3 (KI 5,6; 11,0)	⊕⊕⊕⊕
Förändring PANSS totalt Risperidon mot quetiapin	1953 (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%	⊕⊕⊕○ -1 precision

		Olanzapin 11,2% p=0,03	
Minskade akuta interventioner Klozapin mot olanzapin	980 (1)	Klozapin>olanzapin Klozapin 24,1% Olanzapin 31,6%	⊕⊕⊕○ -1 precision

### **Inklusions- och exklusionskriterier**

<b>Population</b>	Personer, 17 år eller äldre med schizofreni, 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 avseende systematiska översikter gav 2 220 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 70 i fulltext. Ytterligare x artiklar tillkom efter sökningar i referenslistor. Tre systematiska översikter och tre randomiserade kontrollerade studier kunde slutligen inkluderas (Figur 3.1.1.1). I referatet från 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 kompletteras med redovisning av senare primärstudier. I den systematiska översikten identifieras 78 randomiserade dubbel- eller enkelblinda studier varav tre inte är publicerade. Förändring av PANSS totalt användes som primärt effektmått. Biverkningar presenteras i ett särskilt avsnitt efter effektafsnittet. Analyser av avbrytande och livskvalitet presenteras i avsnitt 3.3 respektive 3.4 .

Fyrtionio 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 förstagångsinsjuknade.

Tabell 3.1.3.2 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 preparaten. 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 (5,0), risperidon (1,9), quetiapin (3,7) och ziprasidon (8,3), risperidon var bättre än quetiapin (3,2) och risperidon bättre än ziprasidon (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, quetiapin var bättre än klozapin. Denna skillnad var baserad på två små kinesiska studier av förstgångsinsjuknande schizofrena patienter.

Betydelsen av stöd från läkemedelsindustrin, enkel- eller dubbelblinda studier, lågkvalitetsstudier, effektivitetsstudier, studier av förstgångsinsjuknande och kinesiska studier studerades. Ingen av dessa faktorer påverkade emellertid 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 genomfördes av Meltzer och medarbetare [1]. Det var en öppen randomiserad studie med blindade förloppsbedömningar under 2 år där klozapin jämfördes med olanzapin hos 980 patienter inkluderade från 11 länder. Patienter med schizofreni eller schizoaffectiva tillstånd som bedömdes ha hög suicidrisk (tidigare självmordsförsök eller aktuella självmordstankar) inkluderades. Drop-out frekvensen var 40 procent.

Suicidalt beteende var mindre vanligt hos patienter som behandlades med klorzapin än med olanzapin (hazard ratio (HR) 0.76; 95% KI, 0,58 till 0,97;  $p=0,03$ ). Färre klorzapinbehandlade patienter gjorde suicidförsök (34 mot 55,  $p=0,03$ ), lades in på sjukhus (82 mot 107,  $p=0,05$ , behövde akut omhändertagande pga suicidalt beteende (118 mot 155,  $p=0,01$ ), behövde samtidig behandling med antidepressiva (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 konkluderar att klorzapin ger en signifikant minskning av suicidalt beteende i denna typ av patienter.

I samma studie analyserade Potkin och medarbetare faktorer som predicerade självmordsförsök under studieperioden [10]. De fann först att profilen var densamma i grupperna som behandlats 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 (ESRS) ( $p=0,015$ ) och pågående drogmissbruk ( $p=0,042$ ).

I samma studie analyserade Altamura och medarbetare geografiska skillnader mellan faktorer som predicerade suicidalt beteende [11]. Resultaten från olika platser i Nordamerika, Europa, Östeuropa, Sydafrika och Sydamerika jämfördes. Drogmissbruk och cigarettökning hade ett positivt samband med självmordsförsök i alla regionerna.

### **Primärstudier (Tabell 3.2.3.6)**

Saccetti och medarbetare studerade effekten av ziprasidon jämfört med klorzapin i en 18 veckor lång randomiserad, dubbelblind, dubbeldummy studie med flexibla doser (ziprasidon 80–160 mg/dag, klorzapin 250–600 mg/dag) hos behandlingsresistenta patienter med schizofreni [12]. Studien stöddes av Pfizer. 147 (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 procent) 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 klorazepin 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 dubbelblindstudie vid 60 centra i Nordamerika, Sydamerika och Australien [13]. 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 procent; aripiprazol 50,2 procent p=0,053). Patienter behandlade 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 procent; aripiprazol 16,8 procent p=0,006). Patienterna behandlade med olanzapin hade en signifikant minskning ”last observation carried forward” (LOCF) av PANSS totalpoäng jämfört med dem som fick aripiprazol (-30,2 mot -25,9 p=0,014). 47,7 procent i olanzapingruppen och 40,7 procent i aripiprazolgruppen svarade på behandling (50 procent förbättring på PANSS totalpoäng). Denna skillnad är inte signifikant. Viktuppgången var större för dem 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 [14]. 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). Skillnad efter sex veckor var 4,9 enheter i PANSS total i olanzapin favör (p<0,05, Hedge’s g 0,39). Enligt den aktuella ”non-inferiority”-designen skulle det krävas minst 6,0 enheter mellan preparaten för att dessa skulle bedömas ha olika effekt och

slutsatsen blev att preparaten var likvärdiga ur effektsynpunkt. Däremot hade fler patienter ökad viktuppgång (7 procent) 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**

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%).



**Table 3.1.3.2** *Symtomskattningar SGA jämfört med SGA.*

SGA mot SGA	PANSS totala symtom				PANSS positiva symtom				PANSS negativa symtom		
	N	n	WMD (95% KI)	p-värde	N	n	WMD (95% KI)	p-värde	N	n	WMD (95% KI)
<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)
Ziprazidon	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)

<b>SGA mot SGA</b>	<b>PANSS totala symtom</b>				<b>PANSS positiva symtom</b>				<b>PANSS negativa symtom</b>		
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>Quetapin 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)
<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>											

SGA mot SGA	PANSS totala symtom				PANSS positiva symtom				PANSS negativa symtom			
Klozapin	1	59	6,0 (2,2; 9,82)	0,002								
N=antal studier, n=antal deltagare, 95% KI=95% konfidensintervall, WMD=weighted mean difference												

## Diskussion

Hur stora är skillnaderna mellan de olika SGA-läkemedlen? 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 - placebo skillnaden rapporterad ovan var 0,51 vilket motsvarar 10 PANSS-punkter. Om antalet förbättrade används i stället (se ovan) så var skillnaderna mellan SGA och placebo 41 procent mot 24 procent. NNT var 6. Det skulle innebära skillnader på ett par procent mellan de olika SGA-läkemedlen.

Klozapinresultaten var oväntat låga i jämförelse med andra studier. Författarna påpekar att detta kan bero på att mycket låga klozapindoser användes. 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 effektiv än risperidon. I två klassiska studier var medeldoserna 600 mg/dag och 523 mg/dag [15-16]. I en studie som jämförde olika doser (Simpson et al 1999) var 600 mg/dag den optimala dosen (ref). Leucht och medarbetare föreslår att en ny randomiserad studie av klozapin i höga doser genomförs för att kunna fastställa den optimala effekten av preparatet [2].

## **3.2 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 vid behandling med SGA jämfört med första generationens antipsykotika (FGA). Denna fråga belyses samt om det föreligger skillnader i biverkningsprofil för olika SGA.

### **3.2.1 Biverkningar vid behandling med andra generationens antipsykotika jämfört med placebo**

#### **Sammanfattning**

Personer med schizofreni som behandlas med andra generationens antipsykotika (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 antiparkinsonläkemedel oftare än personer som behandlas med placebo (⊕⊕⊕⊕).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att SGA i jämförelse med placebo ökar risken för sedation hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

**Tabell 3.2.1.1** *Biverkningar vid behandling med SGA jämfört med placebo.*

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
<b>Biverkningar</b>			
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

### Frågeställning

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

### Inklusions- och exklusionskriterier

**Population** Personer, 17 år eller äldre, med schizofreni diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD 10

**Intervention** SGA eller haloperidol

**Kontroll** Placebo

**Utfall** Frekvens av biverkningar.

### Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen avseende systematiska översikter gav 2 220 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 70 i fulltext. Ytterligare x artiklar tillkom efter sökningar i referenslistor. En systematisk översikt kunde slutligen inkluderas (Figur 3.1.1.1).

## **Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller**

### **Systematiska översikter (Tabell 3.2.3.4)**

Analysen är baserad på en systematisk översikt av Leucht [3]. I den systematiska översikten identifieras 38 randomiserade dubbelblinda studier varav sex inte är publicerade. Frekvens av olika typer av biverkningar presenteras.

Inget SGA uppvisade ökade extrapyramidala symtom jämfört med placebo både mätt som användning av antiparkinsonläkemedel och resultat från skattningsskalor. Vad gällde sedering och enskilda preparat förelåg 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 procent KI 0,04 till 0,11) och NNT = 13 (95 procent KI 9 till 25).

### **Paliperidon**

Nussbaum och medarbetare genomförde en analys vad gällde behandling med oralt paliperidon vid schizofreni [5]. Paliperidon gav oftare takykardi än placebo (n=1 638, 5 RCT, RR 1,88, KI 1,28 till 2,76, NNH 21 KI 11 till 90) och gav också högre prolaktinvärden (ng/mL) för både män (n=413, 4 RCT, WMD 27,68, KI 23,66 till 31,69) och kvinnor (n=252, 4 RCT, WMD 87,39, KI 74,27 till 100,51). Patienter som fick paliperidon hade oftare extrapyramidala biverkningar (n=1 680, 6 RCT, RR 2,27, KI 1,31 till 3,95, NNH 28 KI 12 till 111) och viktökning (n=769, 4 RCT, WMD 1,07, 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 Kapitel 3.2.3. Där jämfördes olika SGA sinsemellan och då fann vi att patienter som använde risperidon också använde antiparkinsonmedicin 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 antiparkinsonmedicinering och viktuppgång. Vad gäller övriga symtom är underlaget för närvarande alltför bristfälligt för en analys på preparatnivå.



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

#### **Sammanfattning**

Andelen patienter med minst en extrapyramidal biverkning var lägre med amisulprid, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, sertindol och zotepin än med haldoperidol. Dessa läkemedel ger dock mer viktökning i jämförelse med 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 (lågdosantipsykotika<sup>1</sup>) ger mindre ofta 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> ger mindre ofta extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med olanzapin i jämförelse med högdos-FGA ger mindre ofta extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med risperidon i jämförelse med högdos-FGA ger mindre ofta extrapyramidala biverkningar hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

---

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

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

## **Sedation**

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling med klozapin i jämförelse med haloperidol ökar risken för sedation hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- 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 första generationens högdosantipsykotika 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 3.2.2.1 Biverkningar vid behandling med SGA jämfört med FGA.**

Effektmått	Antal patienter (antalet studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
<b>Biverkningar</b>			
Extrapyramidala biverkningar SGA mot haloperidol	11 685 (64)	SGA<haloperidol RR 0,17-0,59	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Extrapyramidala biverkningar Klozapin mot FGA högdos	775 (11)	Klozapin< FGA RR 0,66 (KI 0,48; 0,91)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Extrapyramidala biverkningar Olanzapin mot FGA högdos	152 (2)	Olanzapin< FGA RR 0,53 (KI 0,32; 0,89)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
Extrapyramidala biverkningar Risperidon mot FGA högdos	108 (2)	Risperidon< FGA RR 0,47 (CI 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 FGA högdos	928 (9)	Klozapin>FGA RR 1,32	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet

		(KI 1,10; 1,59)	
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 (CI 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

## Frågeställning

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

## Inklusions- och exklusionskriterier

**Population** Personer, 17 år eller äldre, med schizofreni 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 avseende systematiska översikter gav 2 220 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 70 i fulltext. En systematisk översikt inkluderades (Figur 3.1.1.1).

## **Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller**

### **Systematiska översikter (Tabell 3.2.3.4)**

Analysen är baserad på en systematisk översikt [7]. I den systematiska översikten identifieras 150 randomiserade dubbelblinda studier varav fem inte är publicerade.

SGA jämfördes med haloperidol i 95 studier, klorpromazin i 28 studier, perfenazin i fem studier, flufenazin i fyra studier, flupentixol och perfenazin i vardera tre studier, tioridazin och levomepromazin i vardera två studier samt ytterligare åtta preparat i en studie vardera. Trettiofem studier var av orientaliskt ursprung, 121 (81 procent) varade i 12 veckor eller mindre, 17 (11 procent) upp till sex månader och 12 (8 procent) 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 dubbelblindade studierna jämfördes med 65 randomiserade enkelblindade eller randomiserade öppna studier. SGA-effekterna var betydligt större för de öppna och enkelblindade studierna än för de dubbelblindade studierna jämfört med FGA-effekterna. 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 [7].

Biverkningar studerades separat för FGA som var högdospreparat respektive lågdospreparat då lågdospreparat enligt litteraturen har mer biverkningar. Alla SGA hade lägre frekvens av extrapyramidala symtom än haloperidol (lågdospreparat). NNT var mellan två för klozapin

och fem för zotepin. I jämförelse med högdospreparat hade bara klozapin, olanzapin och risperidon signifikant mindre biverkningar.

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

- Högre doser av haloperidol och högdospreparat 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 högdospreparat (aripiprazol och ziprasidon).
- Vad gällde sedation var klozapin (NNT 5) och quetiapin (NNT 13) mer sederande än haloperidol medan aripiprazol (NNT 33) mindre sederande. I jämförelse med högdospreparat var endast klozapin (NNT 13) mer sederande.

## **Diskussion**

SGA gav mindre extrapyramidala biverkningar än haloperidol. Några skillnader mellan de flesta SGA och högdospreparat 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 högdospreparat och SGA.

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

#### **Sammanfattning**

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

Risperidon ger oftare extrapyramidala biverkningar än övriga preparat med undantag av amisulprid och aripiprazol. Ziprasidon ger oftare extrapyramidala biverkningar än olanzapin och quetiapin. Zotepin ger oftare extrapyramidala biverkningar än klozapin och aripiprazol oftare 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 amisulpirid 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 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 3.2.3.1 Risk för biverkningar för olika SGA.**

Effektmått	Antal patienter (antalet studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
<b>Biverkningar</b>			
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)	⊕⊕⊕⊕
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 (CI 1,6; 3,3)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Olanzapin mot ziprazidon	1 659 (5)	Olanzapin >ziprasidon 3,8 kg (KI 3,0; 4,7)	⊕⊕⊕⊕
Viktökning Risperidon mot amisulprid	585 (3)	Risperidon >amisulprid 1,0 kg (CI 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	⊕⊕⊕⊕

## Frågeställning

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

## Inklusions- och exklusionskriterier

**Population** Personer, 17 år eller äldre med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD 10.

**Intervention** SGA

**Kontroll** SGA

**Utfall** Frekvens av extrapyramidala biverkningar och viktuppgång.

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen avseende systematiska översikter gav 2 220 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 70 i fulltext. Ytterligare x artiklar tillkom efter sökningar i referenslistor.

Två systematiska översikter inkluderades (Figur 3.1.1.1).

## **Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller**

### **Systematiska översikter (Tabell 3.2.3.4)**

Analysen är baserad på två systematiska översikter. Rummel-Kluge och medarbetare genomförde en systematisk översikt om viktökning och metabola störningar vid behandling med SGA [17] och en systematisk översikt om extrapyramidala biverkningar vid behandling med SGA [18].

I tabellerna jämfördes de olika preparaten 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 antiparkinsonmedicinering).

I tabell som redovisar viktökning är också konfidensintervallen presenterade. Om dessa inte skär 0-linjen är skillnaderna signifikant. 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 kilos viktökning jämfört med risperidon.

### **Viktökning och metabola störningar**

Rummel-Cluge och medarbetare fann 48 randomiserade studier som jämförde olika SGA vad gällde minst ett av effektmåten [17]. Viktökning var primärt effektmått och förändringar av glykos och kolesterol sekundära effektmått. I Tabell 3.2.3.2 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 Tabell 3.2.3.2 framgår att klozapin ger kraftigare viktökning än risperidon. Olanzapin ger kraftigare ökning än amisulprid, aripiprazol, quetapin, risperidon och ziprasidon. Risperidon ger kraftigare ökning än amisulprid och sertindol kraftigare ökning än risperidon.

Vad gäller kolesterolförändringar (ej tabellerat) gav olanzapin kraftigare ökning än aripiprazol, risperidon och ziprasidon. Quetapin gav kraftigare ökning än risperidon och

ziprasidon. Risperidon gav kraftigare ökning än aripiprazol och ziprasidon. Övriga jämförelser var inte signifikant skilda. Vad gäller glykosförändringar (ej 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 preparat var viktuppgången lägre om preparatet stöddes av läkemedelsföretag än om sponsorn var neutral eller annat läkemedelsföretag.

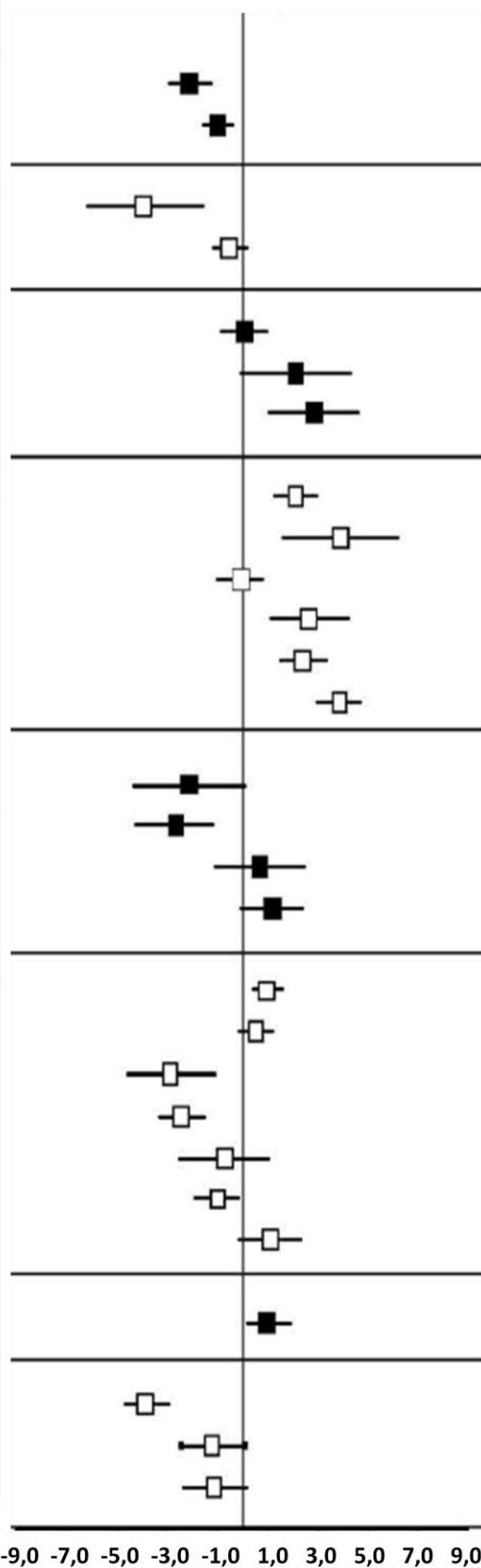
Sammanfattningsvis visade de tre variablerna viktuppgång, kolesterolförändringar och glykosförändringar tre likartade kluster med olanzapin och klozapin med kraftigaste ökningarna, quetiapin, risperidon och sertindol intermediära ökningarna, aripiprazol och amisulprid intermediära till låga ökningarna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

### **Extrapyramidala biverkningar**

Rummel-Cluge och medarbetare fann 54 randomiserade dubbelblinda studier som jämförde olika SGA vad gällde minst ett av effektmåten [18]. Användande av antiparkinsonläkemedel minst en gång användes som primärt effektmått. Sekundära effektmått var förändring i Barnes Akathasia Scale (BAS) respektive Simpson Angus Scale (SAS). I Tabell 3.2.3.3 redovisas resultaten av det primära effektmåttet. Observera att varje studie ingår två gånger i tabellen.

I Tabell 3.2.3.3 framgår att risperidon gav oftare 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 studies	N particip	WMD (95% CI)	p-value
<b>Amisulpride vs</b>				
Olanzapine	3	671	-2.11 (-2.94 to -1.29)	0.000
Risperidone	3	585	-0.99 (-1.61 to -0.37)	0.002
<b>Aripiprazole vs</b>				
Olanzapine	2	656	-3.9 (-6.19 to -1.62)	0.0008
Risperidone	2	383	-0.54 (-1.24 to 0.15)	0.12
<b>Clozapine vs</b>				
Olanzapine	8	611	0.05 (-0.85 to 0.95)	0.91
Quetiapine	1	27	2.11 (-0.08 to 4.3)	0.06
Risperidone	4	459	2.86 (1.07 to 4.65)	0.002
<b>Olanzapine vs</b>				
Amisulpride	3	671	2.11 (1.29 to 2.94)	0.000
Aripiprazole	2	656	3.9 (1.62 to 6.19)	0.0008
Clozapine	8	611	-0.05 (-0.95 to 0.85)	0.92
Quetiapine	7	1 173	2.68 (1.10 to 4.26)	0.0009
Risperidone	16	2 302	2.44 (1.61 to 3.27)	0.000
Ziprasidone	5	1 659	3.82 (2.96 to 4.69)	0.000
<b>Quetiapine vs</b>				
Clozapine	1	27	-2.11 (-4.3 to 0.08)	0.06
Olanzapine	7	1 173	-2.68 (-4.26 to -1.10)	0.0009
Risperidone	7	1 446	0.71 (-1.04 to 2.47)	0.43
Ziprasidone	1	466	1.2 (-0.05 to 2.45)	0.06
<b>Risperidone vs</b>				
Amisulpride	3	585	0.99 (0.37 to 1.61)	0.002
Aripiprazole	2	383	0.54 (-0.15 to 1.24)	0.12
Clozapine	4	459	-2.86 (-4.65 to -1.07)	0.002
Olanzapine	16	2 302	-2.44 (-3.27 to -1.61)	0.000
Quetiapine	7	1 446	-0.71 (-2.47 to 1.04)	0.43
Sertindole	2	328	-0.99 (-1.86 to -0.12)	0.03
Ziprasidone	1	461	1.1 (-0.15 to 2.35)	0.08
<b>Sertindole vs</b>				
Risperidone	2	328	0.99 (0.12 to 1.86)	0.03
<b>Ziprasidone vs</b>				
Olanzapine	5	1 659	-3.82 (-4.69 to -2.96)	0.000
Quetiapine	1	466	-1.2 (-2.45 to 0.05)	0.06
Risperidone	1	461	-1.1 (-2.35 to 0.15)	0.08



Tabell 3.2.3.2 Viktförändring.

Vad gäller förändringarna i BAS (ej tabellerat) så gav aripriazol mer akatasi än olanzapin och klozapin mer akatasi än ziprasidon. Risperidon gav mer akatasi än sertindol och ziprasidon. Vad gäller förändringar i SAS (ej 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 antiparkinsonläkemedel 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

Nussbaum och medarbetare genomförde en analys vad gällde behandling med oralt paliperidon vid schizofreni [5]. 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 (dos m=9,8mg dagligen) med quetiapin (dos m=599,1 mg dagligen) under sex veckor. Patienter som fick paliperidon hade högre frekvens hypertoni (n=317, 1 RCT, RR 3,19, KI 1,31 till 7,77, NNH 13 CI 4 to 86) och tremor (n=317, 1 RCT, RR 2,60, KI 1,39 to 4,88, NNH 9 KI 4 till 34).

**Table 3.2.3.3** Extrapyramidala biverkningarSGA jämfört med SGA.

SGA mot SGA	Användning av antiparkinsonläkemedel		
	N	n	Relativ risk (95% KI)
<b>Amisulprid mot</b>			
Olanzapin	1	377	1,52 (0,85; 2,71)
Risperidon	3	586	0,94 (0,64; 1,38)
Ziprasidon	1	123	0,59 (0,33; 1,07)
<b>Aripiprazol mot</b>			
Olanzapin	1	703	1,8 (1,19; 2,72)
Risperidon	1	83	0,59 (0,32; 1,12)
<b>Klozapin mot</b>			
Olanzapin	6	561	0,87 (0,46; 1,67)

Risperidon	6	304	0,39 (0,22; 0,68)
Ziprasidon	1	146	0,9 (0,7; 1,15)
Zotepin	1	59	0,05 (0,0; 0,85)
<b>Olanzapin mot</b>			
Amisulprid	1	377	0,66 (0,37; 1,17)
Aripiprazol	1	703	0,55 (0,37; 0,84)
Klozapin	6	561	1,14 (0,6; 2,19)
Quetiapin	6	1 090	2,05 (1,26; 3,32)
Risperidon	13	2 599	0,78 (0,65; 0,95)
Ziprasidon	4	1 732	0,7 (0,5; 0,97)
<b>Quetiapin mot</b>			
Olanzapin	6	1 090	0,49 (0,3; 0,79)
Risperidon	6	1 715	0,5 (0,3; 0,86)
Ziprasidon	1	522	0,43 (0,2; 0,93)
<b>Risperidon mot</b>			
Amisulprid	3	586	1,07 (0,72; 1,57)
Aripiprazol	1	83	1,68 (0,89; 3,17)
Klozapin	6	304	2,57 (1,47; 4,48)
Olanzapin	13	2 599	1,28 (1,06; 1,55)
Quetiapin	6	1 715	1,98 (1,16; 3,39)
Ziprasidon	2	822	1,42 (1,03; 1,96)
Amisulprid	1	123	1,7 (0,94; 3,07)
Klozapin	1	146	1,11 (0,87; 1,42)
Olanzapin	4	1 732	1,43 (1,03; 1,99)
Quetiapin	1	522	2,32 (1,07; 5)
Risperidon	2	822	0,7 (0,51; 0,97)
<b>Zotepin mot</b>			
Klozapin	1	59	18,75 (1,17; 301,08)

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

Systematic reviews				
Author Year Reference Country	Study design Number studies/ number patients	Intervention	Follow up period Dropout rate	Results
Leucht 2009a [2] Germany	RCT, double blind 38/7 323	SGA and Haloperidol versus placebo, change of PANSS total score from baseline		All SGA better than placebo
Leucht 2009b [7] Germany	RCT, double blind 150/21 533	SGA versus FGA, change of PANSS total score from baseline		Amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone better than FGA
Leucht 2009c [2] Germany	RCT, single and double blind 78/13 558	SGA versus 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 2010a [17] Germany	RCT 48/22 454	SGA versus 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 2010b [18] Germany	RCT 54/22 785	SGA versus 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.



Systematic reviews				
Author Year Reference Country	Study design Number studies/ number patients	Intervention	Follow up period Dropout rate	Results
				Aripiprazole more EPS than olanzapine

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

<b>RCT</b>				
<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Study design Number patients</b>	<b>Intervention</b>	<b>Follow up period Dropout rate</b>	<b>Results</b>
Meltzer 2010 [19] 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 343mg/d  FGA n=45 (haloperidol n=13 dose mean, 9 mg/d, perfenazine 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 2008 [9] Germany	RCT, double blind, variable dose, first-episode  289 patients with schizophrenia  Mean age 30 years	8 weeks  Risperidone n=143 (max 8 mg, mean 3.8 mg/d)  Haloperidol n=146 (max 8 mg, mean 3.7 mg/d)	8 weeks  Dropout Risperidone n=55 (38.5%) Haloperidol n=79 (51.5%) p=0.009  Insufficient response Risperidone n=7 Haloperidol n=13	PANSS tot, neg, pos Risperidone = Haloperidol SAS Haloperidol +

Ruhrmann [8]				
-----------------	--	--	--	--

**Table 3.2.3.6** Treatment effects, risks, and side effects, SGA vs SGA.

<b>RCT</b>				
<b>Author Year Country</b>	<b>Study design No patients</b>	<b>Intervention</b>	<b>Follow up period Dropout rate</b>	<b>Results</b>
Saccetti 2009 [12] 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/d)  Clozapine n=74 (250–600 mg/d)	18 weeks  Dropout total Ziprasidone n=28 (38.4%) Clozapine n=28 (38.4%)  Dropout, insufficient response Ziprasidone n=3 Clozapine n=2	PANSS total Ziprasidone -25.0/22.0 Clozapine -4.2/22.5  PANSS pos Ziprasidone -6.0/7.8 Clozapine -7.0/7.2  PANSS neg Ziprasidone -7.6/6.7 Clozapine -6.1/6.5  SAS Ziprasidone -0.21(-0.30,-0.12) Clozapine -0.06(-0.14, 0.02)  Weight Ziprasidone -2.6/4.7 kg Clozapine +0.8/4.6 kg
Fleischhacker 2009 [14] 119 centra in Austria, 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  De senare hade förbättrats CGI 1–3 eller 205 reduktion av	Olanzapine n=348 (10–20 mg/d)  Aripiprazole n=35 (15–30 mg/d)	Week 6 Olanzapine n=77 (22.1%) Aripiprazole n=104 (29.3)  Week 52 Olanzapine n=183 (53%) Aripiprazole n=218 (61%) p=0.05  Dropout due to insufficient effect Olanzapine n=41 Aripiprazole n=53	PANSS total Week 6 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  Weight

RCT				
Author Year Country	Study design No patients	Intervention	Follow up period Dropout rate	Results
	PANSS tot			Olanzapine +4.30 kg Aripiprazole 0.13 kg p=0.000
Kane 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/d  Aripiprazole n=285 (10–30 mg/d)	28 weeks dropout Olanzapine n=120 (42.7%) Aripiprazole n=143 (50.2%)  Dropout due to insufficient effect Olanzapine n=10 Aripiprazole n=3	PANSS tot Olanzapine -31.5/24.8 Aripiprazole -27.3/25.0 p=0.014  PANSS pos Olanzapine -6.2/4.9 Aripiprazole -5.4/5.2 p=0.025  PANSS neg Olanzapine -9.3/9.0 Aripiprazole 7.9/8.8 p=0.053  SAS mean change Olanzapine -1.2 Aripiprazole -0.9 p=0.126  Weight Olanzapine +3.4 kg Aripiprazole +0.3 kg p=0.000
Meltzer 2003 [1] Potkin 2003 [10] Altamura 2007 [11]	RCT, 2 years, open design with blinded	Clozapine n=490 Mean dosage 274	2 years 40% dropout rate	Suicidal behaviour clozapine >olanzapine HR 0,76 p=0.03

<b>RCT</b>				
<b>Author</b>	<b>Study design</b>	<b>Intervention</b>	<b>Follow up period</b>	<b>Results</b>
<b>Year</b>	<b>No patients</b>		<b>Dropout rate</b>	
<b>Country</b>				
67 sites 11 countries				

## 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 A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006369.
6. Cole J. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10:246-261.
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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
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. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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* 2010.
19. 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.



## 3.3 Behandlingsavbrott (dropout)

---

### 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.

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

#### Sammanfattning

Personer med schizofreni som behandlas med olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, amisulpirid, sertindol, zotepin klorzapin och paliperidon har signifikant färre behandlingsavbrott oberoende av orsak och färre behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt jämfört med placebo. Behandlingsavbrott pga biverkningar är lika vanligt hos patienter som behandlas med olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, amisulpirid, sertindol, zotepin klorzapin och paliperidon som med placebo. Det vetenskapliga underlaget för klorzapin 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 amisulpirid i jämförelse med placebo hos personer med schizofreni (⊕⊕OO).
- 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 (⊕OOO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 amisulpirid 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 (⊕OOO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).

- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns skillnader mellan klorzapin och placebo när det gäller risk för behandlingsavbrott (pga biverkningar) hos personer med schizofreni (⊕OOO).
- 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 (⊕⊕OO).

**Tabell 3.3.1.1** Behandlingsavbrott oberoende av orsak vid behandling SGA jämfört med placebo.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Vetenskapligt underlag
<b>Behandlingsavbrott oberoende av orsak</b>			
Olanzapin mot placebo	1 088 (6)	Olanzapin =placebo RR 0,70 (KI 0,46; 1,05)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Quetiapin mot placebo	750	Quetiapin<placebo	⊕⊕⊕⊕

	(5)	RR 0,79 (KI 0,68; 0,92)	
Risperidon mot placebo	955 (6)	Risperidon<placebo RR 0,70 (KI 0,57; 0,86)	⊕⊕⊕⊕
Ziprazidon mot placebo	598 (4)	Ziprazidon <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)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Klozapin mot placebo	24 (1)	Klozapin<placebo RR 0,40 (KI 0,22; 0,76)	⊕OOO 1 studie
Sertindol mot placebo	661 (3)	Sertindol=placebo RR 0,96 (KI 0,83; 1,10)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Zotepin mot placebo	312 (3)	Zotepin=placebo RR 0,94 (KI 0,64; 1,38)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Paliperidon mot placebo	1926 (7)	Paliperidon<placebo RR 0,68 (KI 0,61 ; 0,75)	⊕⊕⊕⊕
<b><i>Behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt</i></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)	⊕⊕⊕⊕
Ziprasidon mot placebo	598 (4)	Ziprazidon<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)	⊕OOO 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	1677 (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)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Risperidon mot placebo	599 (4)	Risperidon=placebo RR 0,86 (KI 0,35; 2,13)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Quetiapin mot placebo	521 (4)	Quetiapin=placebo RR 1,1 (KI 0,27; 4,38)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Ziprazidon mot placebo	598 (4)	Ziprazidon=placebo RR 2,49 (KI 0,33; 18,89)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Aripiprazol mot placebo	1 615 (7)	Aripiprazol=placebo RR 0,73 (KI 0,49; 1,08)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Amisulprid mot placebo	514 (4)	Amisulprid=placebo RR 0,59 (KI 0,2; 1,78)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Klozapin mot placebo	24	Klozapin=placebo	⊕OOO

	(1)	RR 0,5 (KI 0,04; 7)	1 studie
Sertindol mot placebo	661 (3)	Sertindol=placebo RR 1,86 (KI 0,96; 3,60)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Zotepin mot placebo	312 (3)	Zotepin=placebo RR 1,88 (KI 0,61; 5,85)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Paliperidon mot placebo	1926 (7)	Paliperidon=placebo RR 1,04 (KI 0,69 ; 1,57)	⊕⊕⊕⊕

### 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 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

**Population** Personer med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10

**Intervention** SGA

**Kontroll** Placebo

**Utfall/risk** Behandlingsavbrott

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen avseende systematiska översikter på behandlingsavbrott vid behandling av schizofreni gav 31 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 13 i fulltext. En systematisk översikt kunde slutligen inkluderas (Figur 3.3.1).

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Leucht har publicerat en systematisk översikt av hög kvalitet som jämförde SGA mot placebo och redovisar 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 läkemedel inom gruppen SGA är att det är 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 amisulpirid når 1 och skillnaden är 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 varierar mellan 29 procent för risperidon och amisulpirid 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 9–10 procent för risperidon, amisulpirid och zotepin och 31 procent för quetiapin. I placebogruppen varierade andelen patienter som avbröt pga otillräcklig medicinsk effekt mellan 25 och 62 procent.

**Tabell 3.3.1.2** *Behandlingsavbrott vid behandling med 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	EU
<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	EU
<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	EU
<b>Olanzapin</b>							
Oberoende av orsak	6	1 088	36,0	52,4	0,70 (0,46; 1,05)	0,0815	EU
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	EU
<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	EU
<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	EU
<b>Sertindol</b>							
Oberoende av orsak	3	661	54,2	55,7	0,96 (0,83; 1,10)	0,5509	EU
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)
<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	EU
<b>Zotepin</b>							
Oberoende av orsak	3	312	39,4	39,5	0,94 (0,64; 1,38)	0,7709	EU
Otillräcklig medicinsk effekt	3	312	9,0	30,6	0,29 (0,17; 0,49)	0	EU
Biverkningar	3	312	12,3	5,1	1,88 (0,61; 5,85)	0,2742	
N=antal studier; n=antal deltagare; SGA %= avbrottsfrekvens i SGA grupp; placebo %= avbrottsfrekvens i placebo grupp; KI= 95% konfidensintervall; NNT=number needed to treat (antal personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt); EU= ej utvärderat							

## Diskussion

När det gäller risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak så visar den systematiska översikten att det generellt är färre avbrott med aktiv behandling med SGA än med placebo. Risken för behandlingsavbrott i gruppen SGA varierar mellan 29 procent för risperidon och amisulpirid och 54 procent för sertindol. Behandlingsavbrott i placebogruppen 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

kan man dra slutsatsen att var tredje till var tionde patient riskerar att avbryta sin behandling med SGA pga otillräcklig effekt.

NNT för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt varierar mellan 4 för risperidon och 11 för aripiprazol, dvs om fyra patienter behandlas med risperidon istället för placebo så förhindras ett behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt. Den nominella siffran för klozapin var NNT 2, dock är underlaget utifrån randomiserade kontrollerade studier för litet för att vara säkert.

Eftersom det är 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 är relativt korta.

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

#### **Sammanfattning**

För olanzapin, amisulpirid, 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 amisulpirid 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 jämfört med SGA är högre än nödvändig, ökar risken för behandlingsavbrott pga biverkningar så analyserades även de studierna som använde sig av normaldos av FGA. Endast för olanzapin finns det starkt vetenskapligt underlag att risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak är lägre än med FGA i normaldos baserat på en metaanalys av Davis och medarbetare [3]. Denna metaanalys identifierade den mest effektiva dosen, dvs den tröskeldos som krävs för att uppnå de positiva kliniska effekterna för varje läkemedel. Till exempel är den effektiva dosen för klorpromazin 450 mg/dag och för risperidon är 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 amisulpirid 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).
- 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 (⊕⊕OO).

### **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 (⊕⊕⊕O).
- 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 (⊕⊕⊕O).
- 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 (⊕⊕⊕O).

- 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 3.3.2.1** Behandlingsavbrott vid behandling med FGA jämfört med SGA.

Effektmått	Antal studier	Effekt (95% KI)	Vetenskapligt underlag
<b>Behandlingsavbrott oberoende av orsak</b>			
FGA mot olanzapin	17	FGA>olanzapin OR 1,62 (KI 1,35; 1,93)	⊕⊕⊕⊕
FGA mot amisulpirid	6	FGA>amisulpirid 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 överensstämmelse -1 kvalitet
FGA mot aripiprazol	3	FGA=aripiprazol OR 1,15 (KI 0,65 ; 2,04)	⊕⊕○○ -1 överensstämmelse -1 kvalitet
FGA mot klozapin	6	FGA=klozapin OR 1,48 (KI 0,77; 2,85)	⊕⊕○○ -1 överensstämmelse -1 kvalitet
FGA mot ziprazidon	3	FGA=ziprasidon OR 1,08 (CI 0,67; 1,76)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet
<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 ziprazidon	2	FGA=ziprazidon OR 0,93	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet

		(KI 0,65; 1,34)	
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

## 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 avseende systematiska översikter på behandlingsavbrott vid behandling av schizofreni gav 31 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 13 i fulltext. En systematisk översikt kunde slutligen inkluderas (Figur 3.3.1).

För att undersöka om det har tillkommit relevanta studier gjordes sökningar av randomiserade kontrollerade studier på risperidon, klozapin, olanzapin och quetiapin (dvs de preparaten med den största användningen i Sverige) under de senaste fem åren. 149 abstrakt återfanns, varav 105 exkluderades och 39 kvalitetsgranskades i fulltext. Fyra studier rörde quetiapin. Sju studier rörde klozapin. Sjutton studier rörde olanzapin. Fjorton studier rörde risperidon eller

paliperidon. Om den systematiska översikten endast identifierade tre eller färre studier eller om studieresultaten inte var homogena kompletterades den med data ifrån senare studier. Fyra studier inkluderades i denna genomgång.

## **Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller**

Två systematiska översikter av hög kvalitet, som har jämfört FGA med SGA identifierades inför denna genomgång [4-5]. Rabinowitz och medarbetare [5] redovisar skillnader i behandlingsavbrott mellan FGA och SGA medan Leucht och medarbetare [4] endast redovisar 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] har man tagit hänsyn till detta och man redovisar om onödigt höga doser (*”excessive dose”*) av FGA [3] kan ha påverkat omfattningen av behandlingsavbrott. Resultaten indikerar att risken för behandlingsavbrott oberoende av orsak är lägre med olanzapin än för FGA. Studierna är homogena, dvs pekar åt samma håll och skillnaden kvarstår 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 föreligger det ingen skillnad längre. Även inklusionen av ytterligare två randomiserade kontrollerade studier som har jämfört risperidon med FGA (haloperidol) i låg dos ger ingen entydig bild [6-7]. Den mera omfattande, men kortare studien [7] visade färre avbrott med risperidon, medan ingen skillnad rapporterades i den längre studien på färre patienter [6]. Avseende jämförelse mellan FGA och quetiapin eller aripiprazol återfanns inga ytterligare relevanta publikationer.

Ziprasidon har jämförts mot haloperidol i en långtidsstudie [8]. Någon skillnad i behandlingsavbrott mellan dessa preparat kunde inte ses varken under de första 40 veckorna eller under förlängningen av studien till 196 veckor. En randomiserad kontrollerad studie som jämförde klopazipin med FGA [9]. Någon skillnad i behandlingsavbrott mellan dessa två behandlingsgrupper förelåg inte.



**Tabell 3.3.2.2** Behandlingsavbrott vid behandling med FGA jämfört med SGA.

Effektmått	FGA mot SGA		FGA normaldos mot SGA	
	Antal studier	Odds ratio (95% KI)	Antal studier	Odds ratio (95% KI)
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 )		EU
FGA mot amisulpirid	6	1,66 (1,3; 2,13 )		EU
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= 95% konfidensintervall, EU= ej utvärderat				

**Tabell 3.3.2.2** Behandlingsavbrott vid behandling med FGA jämfört med SGA. Studier mer än 10 veckor och mer än 100 patienter/studiearm.

Studieomfattning	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 Amisulpirid	2	224	44–52	464	26–45
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 med dessutom begränsat patientantal. Även de bäst dokumenterade preparaten hade endast maximalt fyra studier med en längd överstigande 10 veckor och färre än 800 patienter per studiearm.

Signifikant färre behandlingsavbrott oberoende av orsak jämfört med FGA noterades således för olanzapin, amisulpirid och risperidon. Studierna på risperidon uppvisade dock en signifikant heterogenitet och efter exklusion av studier med för hög dos av FGA förelåg ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan risperidon och FGA. De två studierna [6-7] som jämför risperidon med FGA som har tillkommit vid sökning av primärstudier redovisar färre behandlingsavbrott med risperidon än med haloperidol i den korta studien (åtta veckor) [7], medan ingen skillnad i behandlingsavbrott upptäcktes i den studien som varade ett år [6].

Avseende utfallsmåttet behandlingsavbrott oberoende av orsak mellan FGA och SGA är det endast studier på olanzapin som visar signifikant färre avbrott än FGA även efter det att studier med för höga doser FGA har exkluderats i analysen. Men det kan vara problematiskt att betrakta samtliga FGA som en enhetlig grupp. Detta illustreras i en systematisk översikt av Beasley och medarbetare som visar att risken för behandlingsavbrott med olanzapin är 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 2010 skulle delvis kunna bero på att patienterna i denna studie var mycket motiverade [9]. Man får också intrycket av att en individuell dosoptimering verkar kunna minska risken för behandlingsavbrott.

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

#### **Sammanfattning**

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

#### **Evidensgraderade resultat**

##### **Amisulpirid**

- 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 amisulpirid 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 amisulpirid 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 amisulpirid 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 klorazepat 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 amisulpirid hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att det inte är någon skillnad när det gäller 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 3.3.3.1** Behandlingsavbrott vid behandling med SGA jämfört med SGA pga otillräcklig effekt.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Vetenskapligt underlag
<i>Behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt</i>			
Amisulprid mot olanzapin	724 (4)	Amisulpirid=olanzapin RR 1,19 (KI 0,71; 1,99)	⊕⊕⊕○ -1 kvalitet

Amisulprid mot risperidon	538 (3)	Amisulpirid= 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)	⊕⊕⊕⊕⊕
Olanzapin mot paliperidon	1 332 (3)	Olanzapin=paliperidon	⊕⊕⊕⊕⊕
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
Quetiapin mot paliperidon	314 (1)	Quetiapin=paliperidon	⊕○○○ 1 studie
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	⊕⊕⊕⊕ -1 kvalitet

		(KI 0,60; 1,27)	
Paliperidon mot olanzapin	1332 (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

## Frågeställningar

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

- Finns det skillnad i behandlingsavbrott pga otillräcklig medicinsk effekt hos personer med schizofreni som behandlas med olika preparat inom 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 avseende systematiska översikter på behandlingsavbrott vid behandling av schizofreni gav 31 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 13 i fulltext. En systematisk översikt kunde slutligen inkluderas (Figur 3.3.1).

Leucht och medarbetare ligger bakom en stor del av Cochrane-översikterna som publicerades under 2009 och 2010 och som jämförde de olika preparaten inom SGA mot varandra och här rapporteras även behandlingsavbrott oberoende av orsak [11]. För paliperidon användes en uppdaterad Cochrane-översikt från 2010 [2]. För att undersöka om det har tillkommit relevanta studier efter den systematiska översikten av Leucht gjordes sökningar av



randomiserade kontrollerade studier på risperidon, klozapin, olanzapin och quetiapin (dvs de preparaten med den största användningen i Sverige) under de senaste fem åren. 149 abstrakt återfanns, varav 105 exkluderades och 39 kvalitetsgranskades i fulltext. Fyra studier rörde quetiapin. Sju studier rörde klozapin. Sjutton studier rörde olanzapin. Fjorton studier rörde risperidon eller paliperidon. Data från tre studier presenteras i detta avsnitt.

## **Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller**

En systematisk översikt av hög kvalitet av Leucht och medarbetare valdes ut för denna genomgång [11]. Denna analys 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 2010 där varje SGA jämförts mot de övriga SGA. För vissa jämförelser mellan olika SGA förelåg det endast en eller två randomiserade kontrollerade studier. Såväl Cochrane-analyserna som den kompletterande sökningen av randomiserade kontrollerade studier granskades för att kunna se om slutsatserna från översikten av Leucht och medarbetare stöds eller ej [11].

### **Amisulpirid mot ziprasidon**

Inga ytterligare studier identifierades i Cochrane-översikten för amisulpirid. Den så kallade EUFEST studien redovisar behandlingsavbrott för bl a amisulpirid och ziprasidon under ett år [12]. Andelen patienter som avbröt behandlingen pga otillräcklig effekt var dubbelt så hög för ziprasidon jämfört med amisulpirid (se Tabell 3.3.3.4) vilket stödjer slutsatsen i Leuchts översikt [11].

### **Aripiprazol mot olanzapin**

Inga ytterligare studier identifierades i Cochraneöversikten 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 3.3.3.4) denna information försvagar slutsatsen att det inte skulle föreligga någon skillnad mellan dessa preparat [11]. Fyrtiotre procent avbröt behandlingen med olanzapin och 3,5 procent pga otillräcklig effekt. I aripiprazolgruppen avbröt 50 procent och 11 procent pga otillräcklig effekt. I en RCT med 700 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 jämför klozapin med ziprasidon hos 147 patienter som inte svarar på olika antipsykotiska regimer [15]. Andelen patienter som avbröt pga otillräcklig medicinsk effekt var jämförbar i båda grupperna. Denna information stödjer slutsatsen att det inte föreligger någon skillnad mellan klozapin och ziprasidon avseende behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt [11].

Det framkommer att andra generationens antipsykotika inte är homogen avseende behandlingsavbrott och att varje preparat måste bedömas för sig. Dock intar klozapin och olanzapin en särställning. Dessa två preparat medför färre behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt än risperidon. De övriga preparaten inom gruppen dvs amisulpirid, aripiprazol, quetiapin, sertindol och ziprasidon hade lika många behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt som risperidon. Bilden är något komplex eftersom flera preparat inom gruppen SGA inte heller skiljer sig ifrån olanzapin.

### **Paliperidon mot olanzapin**

Andel patienter som avbryter pga otillräcklig effekt i korttidstudier är jämförbar mellan paliperidon och olanzapin.

### **Paliperidon mot quetiapin**

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

**Tabell 3.3.3.1** *Behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt vid behandling med SGA jämfört med SGA.*

	N	n	Relativ risk (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>Klozapin 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	NNT=19 (9; 180)
Ziprasidon	1	147	0,66 (0,11; 3,82)	0,641	
<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	NNT=16 (11; 34)
<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	NNT=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	
N=antal studier; n=antal deltagare; KI= 95% konfidensintervall;p-värde NNT=number needed to treat (antal personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem sannolikt ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt); EU= ej utvärderat. Relativ risk <1 lägre risk än jämförelsepreparatet, relativ risk >1 högre risk än jämförelsepreparatet.					

## Diskussion

Risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt är jämförbar bland flera SGA såsom amisulpirid, aripiprazol, sertindol, ziprasidon, risperidon och quetiapin. Olanzapin och klozapin och möjligen även amisulpirid skiljer sig något ifrån 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 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 över vilka preparat som minskar risken för behandlingsavbrott pga otillräcklig effekt.

**Table 3.3.3.3 Dropout FGA, SGA, placebo.**

Systematic reviews						
Author Year Reference Country	Study design	No studies No patients	Intervention	Results	Study quality and relevance	Comments
Leucht 2009a [1] Germany	RCT, double blind	38 7 323	SGA and haloperidol versus placebo	All SGA lower dropout rate (any reason) compared to placebo	High	
Leucht 2009b [4] Germany	RCT, double blind	150 21 533	SGA versus FGA	Dropout (any reason) lower for amisulpride, clozapine, olanzapine and risperidone compared to FGA	High	
Leucht 2009c [11] Germany	RCT, single- and double blind	78 13 558	SGA versus SGA	Dropout due to insufficient effect Comparable risk for amisulpride, aripiprazole, sertindole, ziprasidone, risperidone och quetiapine.  Olanzapine, clozapine and amisulpiride lower risk than quetiapine, risperidone and ziprasidone	High	
Rabinowitz 2009 [5] Israel	RCT, double blind	93 26 686	FGA vs SGA	Meta-analytic random effects models showed that dropout was higher for first- than second-generation drugs (odds ratio 5 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, nonresponder patients, inpatients, and outpatients.	High	

**Table 3.3.3.4** Dropout FGA, SGA.

<b>RCT</b>						
<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Study design No patients</b>	<b>Intervention</b>	<b>Follow up period Dropout rate</b>	<b>Results</b>	<b>Study quality and relevance</b>	<b>Comments</b>
Kahn 2008 [12] 50 centra Nederländerna Europa Israel	RCT 498	Haloperidole Amisulpirid e Olanzapine Quetiapine Ziprasidone	1 year	Haloperidole 48% Amisulpiride 14% Olanzapine 14% Quetiapine 40% Ziprasidone 26%	High	Open randomisation
Kane 2009 [13] 60 centra USA Kanda Sydamerika Australien	RCT 566	Aripiprazole or olanzapine	28 weeks	Aripiprazole 11% Olanzapine 3.5%	High	
Sachetti 2009 [15] Italy	RCT 147	Ziprasidone Clozapine	18 weeks	Ziprasidone 4% (3/73) Clozapine 3% (2/74)	High	Treatment resistant
Potkin 2009 [8] 40 centra USA Kanada	RCT 599	Ziprasidone Haloperidol	40 weeks	Ziprasidone 21–27% Haloperidol 21%	High	
Potkin 2009 [8] 40 centra USA Kanada	RCT 599	Ziprasidone Haloperidol	Extension to 196 weeks	Ziprasidone 18–25% Haloperidol 19%	High	

<b>RCT</b>						
<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Study design No patients</b>	<b>Intervention</b>	<b>Follow up period Dropout rate</b>	<b>Results</b>	<b>Study quality and relevance</b>	<b>Comments</b>
Meltzer 2010 [9] USA	RCT 86	Clozapin n=40 (dose mean 12 months 343 mg/d FGA n=45 (haloperidole n=13 dose mean, 9 mg/d, perfenazine n=9 and additionally 6 drugs)	24 months	Total dropout Clozapine 22.5% FGA 22.5%	High	Open study
Möller 2008 [7] Germany	RCT/296	Risperidon, haloperidol	8 weeks	Risperidon 39% Haloperidol 54%		
Gaebel 2007 [6] Germany	RCT/159	Risperidon Haloperidol 2–4 mg	1 year	Risperidon 51% Haloperidol 49%		
Fleischhacker 2009 [14] Austria	RCT/703	Olanzapin Aripiprazol	1 year	Dropout lack of efficiency Aripiprazol 15% Olanzapin 12%  Total dropout Aripiprazol 41% Olanzapin 36%		

## 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 A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006369.
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.



## 3.4 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, men 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, förväntningar och standards [2]. Begreppet hälsorelaterad livskvalitet (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 mångfacetterat 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].

Behandlingsmålet med att behandla schizofreni med antipsykotiska läkemedel är inte enbart att påverka symtom av sjukdomen utan också förbättra patientens 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 man inte hade en långtidsbehandling med antipsykotika [4]. HRQL är komplext och påverkas av många sociala, psykologiska och kliniska faktorer, detta inkluderar såväl patientens ålder och kön, patientens sjukdomsinsikt, svårighetsgraden hos de behandlade symtomen och sidoeffekter av medicineringen [5]. Ett annat problem med att studera HRQL som ett resultat av

antipsykosbehandling är att patienter med schizofreni ofta byter läkemedel och inte alltid är kontinuerliga i sitt intag av läkemedlet. Som ett resultat av detta är det svårt att koppla förändringar i resultatet till ett speciellt läkemedel eller skillnader i resultat endast till läkemedlet. Det krävs också en djupare analys av förändringen i HRQL som även bör inkludera flera ytterligare komponenter såsom 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 bias 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 hos personer med schizofreni (⊕⊕OO).
- 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 första generationens antipsykotika hos personer med schizofreni (⊕⊕OO).
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan amisulpirid, aripiprazol, klozapin, sertindol, ziprazidon och zotepin i jämförelse med första generationens antipsykotika när det gäller effekt på livskvalitet hos personer med schizofreni (⊕OOO).

**Tabell 3.4.1** 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
<i>Effekt</i>			
Amisulprid mot FGA	194 (1)	Amisulprid >FGA -0,31 (KI -0,60; -0,03) p=0,030	⊕OOO 1 studie
Aripiprazol mot FGA	206 (1)	Aripiprazol=FGA 0,06 (KI -0,22; 0,33) p=0,683	⊕OOO 1 studie
Klozapin mot FGA	311 (1)	Klozapin >FGA -0,24 (KI -0,46; -0,01) p=0,039	⊕OOO 1 studie
Olanzapin mot FGA	1 450 (5)	Olanzapin=FGA -0,07 (KI -0,23; 0,09)	⊕⊕OO -1 kvalitet - precision

		p=0,398	
Quetiapin mot FGA	166 (2)	Quetiapin=FGA 0,12 (KI -0,18; 0,43) p=0,432	⊕⊕○○ -1 precision -1 kvalitet
Risperidon mot FGA	330 (4)	Risperidon=FGA -0,02 (KI -0,23; 0,20) p=0,887	⊕⊕○○ -1 precision -1 kvalitet
Sertindol mot FGA	105 (1)	Sertindol >FGA -0,44 (KI -0,83; -0,05) p=0,027	⊕○○○ 1 studie
Ziprasidon mot FGA	72 (1)	Ziprasidon=FGA 0,03 (KI -0,43; 0,49) p=0,905	⊕○○○ 1 studie
Zotepin mot FGA	122 (1)	Zotepin=FGA -0,27 (KI -0,63; 0,09) p=0,138	⊕○○○ 1 studie

## 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>	Individer med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	Antipsykotiska läkemedel
<b>Kontroll</b>	Antipsykotiska läkemedel, placebo, ”never treated”
<b>Utfall/risk</b>	Förändringar av QoL 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 517 abstrakt. Av dessa lästes 13 fulltext artiklar se Figur 3.4.1. En systematisk översikt kunde slutligen inkluderas. Följande studier exkluderades [7-13].

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Leucht och medarbetare visade i sin metaanalys av 17 dubbelblinda studier att av SGA var det endast amisulprid, klozapin och sertindol som visade högre QoL än FGA [14]. 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 olanzapinstudier fann man inga signifikanta skillnader avseende patientattityder till behandling (n=171, -0,36 KI 0,90 till 0,21, p=0,21).

## Diskussion

I den här översikten har effekten av antipsykotisk läkemedelsbehandling på QoL av personer med schizofreni studerats. De ingående systematiska översikterna har inte på ett tydligt sätt kunnat svara på om läkemedelsbehandlingen påverkar QoL. 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 QoL mellan t ex behandling med aripiprazol och perfenazin [15]. Jayaram och medarbetare visade också i sin systematiska översikt att det inte var någon skillnad i livskvalitet när de jämförde behandling med risperidon och olanzapin [16]. Motsatt resultat visades från en äldre internationell multicenterstudie, n=1 996, där de rapporterade att olanzapin i jämförelse med haloperidol signifikant ökade QoL utifrån Short Form-36 (SF-36) [17].

Väldigt få studier har kontrollgrupper utan antipsykotisk läkemedelsbehandling vilket skulle kunna ge svar på frågan om läkemedelsbehandling påverkar QoL [16]. Ritsner beskrev dock resultat ifrån en studie av 112 patienter med schizofreni som aldrig fått antipsykotisk läkemedelsbehandling och två matchade urval av kroniskt sjuka patienter med schizofreni och friska kontroller [18]. Resultatet visade också att det inte var någon skillnad i livskvalitet mellan grupperna. Författarna i de ingående artiklarna tar också upp problemen med att QoL 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 QoL. Leucht och medarbetare tar upp att man borde mäta QoL hos patienter med schizofreni med instrument speciellt utformade för denna grupp vilket sällan är fallet [14]. Ett annat problem som också tas upp i artiklarna är att patientens symtom kan påverka hur behandlare skattar patientens livskvalitet. Självrapporterad QoL kan i sin tur påverkas av affektiv bias, ingen sjukdomsinsikt och olika aktuella livshändelser. Författarna i ingående

artiklar är överens om att QoL är ett viktigt effektmått men det måste utvecklas när det gäller definition och sjukdomsspecifika mätinstrument. Denna litteraturöversikt har också visat behov av flera framtida studier för fylla kunskapsluckor inom området. Framför allt saknas det studier som också inkluderar icke läkemedelsbehandlade som kontroller.

**Table 3.4.2** *Quality of Life.*

Systematic reviews						
Author Year Reference Country	Study design	No studies (No patients)	Intervention	Results	Study quality	Comments
Leucht 2009 [14] Germany	RCT	3 (17)	FGA vs SGA 95 studies SGA versus haloperidol  FGA versus olanzapine	SGA amisulpride, clozapine, sertindole better than FGA  SGA Olanzapine not significantly better than FGA, -0.36 CI 0.90 till 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

## 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. WHQOL. "The World Health organisation Quality of life Assessment " *Social Science and Medicine* 1995;42:1403-1409.
3. Henriksson M. Att mäta hälsorelaterad livskvalitet-en beskrivning av instrumentet EQ-5D. CMT rapport 2002;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. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2693-702.
8. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-83.
9. 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.
10. 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.
11. Liu-Seifert H, Adams DH, Ascher-Svanum H, Faries DE, Kinon BJ. Patient perception of medication benefit and early treatment discontinuation in a 1-year study of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2007;1:9-17.
12. Krystal AD, Thakur M, Roth T. Sleep disturbance in psychiatric disorders: effects on function and quality of life in mood disorders, alcoholism, and schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 2008;20:39-46.
13. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006369.
14. 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.
15. El-Sayeh Hany George G, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK; 2006.
16. Jayaram MB, Hosalli P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005237.
17. 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.
18. 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.

## 3.5 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 var i huvudsak 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 UK CUtLASS (The UK Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study). En tredje studie med samma upplägning, 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 7.

## **Evidensgraderade resultat**

### **Effekt**

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

## **Mortalitet**

- 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 suicid hos personer med schizofreni (⊕⊕⊕○).

**Tabell 3.5.1** Effekt av behandling med antipsykotika i allmänt bruk i sjukvården ("effectiveness") avseende effektmåten 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)	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Förbättring av livskvalitet CUtLASS 1, EUFEST	720 (2)	SGA=FGA	⊕⊕⊕O -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 preparat	⊕⊕⊕⊕
<b>Mortalitet</b>			
FIN11	66 881 Dödsfall 19 735 (1)	Totalt klozapin<övriga FGA/SGA<0 Suicid klozapin<övriga	⊕⊕⊕O

## 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 klozapin 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 klozapin mot andra SGA.

## **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 procent mot 15–20 procent  $p=0,000$ ). 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 procent mot 7–16 procent,  $p=0,000$ ). 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 procent, respektive 14 och 15 procent). Färre patienter i quetiapingruppen erhöll antikolinergisk medicin (3 procent mot 8–10 procent).

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 totalmått 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 klorzapin eller ett inte tidigare använt SGA [10]. Nittionio patienter inkluderades i studien där det primära effektmåttet var avbrott. Klorzapinbehandlingen var inte blindad medan behandling med övriga SGA var blindad (klorzapin  $n=49$ , 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 klorzapin 44 procent, quetiapin 7 procent, risperidon 14 procent och olanzapin 29 procent. Tiden till behandlingsavbrott totalt var signifikant längre för klorzapin (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 klorzapin än för övriga läkemedel. Symtom bedömda med PANSS hade minskat mer för klorzapin än för quetiapin eller risperidon men inte för olanzapin. En patient i klorzapingruppen 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 preparat [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 ånyo 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 för 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 decanoat, eller en kombination av två av dessa alternativ. Få patienter valde flufenazin decanoat (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 tillfredställande 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 till i första hand annat läkemedel inom samma grupp och i andra hand till ett preparat i den andra gruppen. Studien använde en avancerad 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 klozapin 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 tillbaka till SGA och tre patienter i den initiala klorzapingruppen bytte tillbaka till klorzapin.

### **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 18–40 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 procent KI 0,24–0,57]), olanzapin (HR 0,28 [0,18–0,43]), quetiapin (HR 0,52 [0,35–0,76]), och ziprasidon (HR 0,51 [0,32–0,81]) 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 millioner) 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 schizofrena patienterna och den allmänna befolkningen var år 1996, 25 år och år 2006, 22,5 år. Klozapin hade den lägsta totala dödligheten jämfört med perfenazin (adjusted hazard ratio (HR) 0,74, 0,60–0,91;  $p=0,0045$ ). 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 antipsykotika (0,81, 0,77–0,84).

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

I FINN11 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 EUFAST.

Lewis påpekade att det var mer avbrott i CATIE studien pga extrapyramidala biverkningar än i CUtLASS [1]. Vidare var det ett större användande av antiparkinsonläkemedel i perfenazingruppen. 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 EUFAST 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 två och ett halvt 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.

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

Author Year Country Reference	Study design No patients	Intervention	Follow up period Dropout rate	Results	Study quality
Lieberman 2005 US [2] CATIE 1	Double-blind randomized controlled trial. N=1,493 No first episodes. No treatment resistant patients.	Olanzapine:33 6 Quetiapine:33 7 Risperidone: 341 Ziprasidone: 185 Perphenazine: 261 Treatment up to 18 months.	Drop out rate before 18 months Olanzapine 64%, Risperidone 74% Ziprasidone 79% Quetiapine 82% Perphenazine (FGA) 75% p=0.013	PANSS total SGA=perphenazin 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
McEvoy 2006 US [3] CATIE 2	Patients from CATIE 1 who had discontinued treatment with a newer atypical antipsychotic Randomized controlled trial between clozapine (open) and other SGAs (blinded). N=99	Clozapine: 49 Olanzapine: 19, Quetiapine: 15 Risperidone: 16 Treatment up to 6 months or totally 18 months (phase 1 and 2)	Dropout rates up to 6 months or totally 18 months (second phase). Clozapine 56%, Quetiapine 93%, Risperidone 86% Olanzapine 71%,	At 3-month assessments, PANSS had decreased more in patients treated with clozapine than in patients treated with quetiapine or risperidone but not olanzapine Dropout rate clozapine<quetipine, clozapine<risperdole	High

Author Year Country Reference	Study design No patients	Intervention	Follow up period Dropout rate	Results	Study quality
Jones 2006 UK [4] CUtLASS 1	Randomized (SGA v 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	After 12 months 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
Lewis 2006 UK [5] CUtLASS 2	Participants from CUtLASS 1 whose medication was being changed because of poor clinical response to 2 or more previous antipsychotic drugs. Randomized controlled trial between clozapin and other SGAs chosen by the clinician (open design with blinded assessments N=136	Clozapine n=67 Other SGAs n=69	Clozapine, 36 (54%) remained on the drug after 1 year.  Other SGAs. 39 (57%) remained on an SGA after 1 year,	No statistically significant difference between clozapin and other SGAs in Quality of Life score (main outcome variable) (3.63 points; CI: 0.46–7.71; p = .08)  PANSS clozapine>SGAs (-4.93 points; CI: -.82 to -1.05; p = .013) during follow-up.	High

Author Year Country Reference	Study design No patients	Intervention	Follow up period Dropout rate	Results	Study quality
Kahn 2008 Europe [6] EUFEST	Randomized controlled study (open) of first-episode schizophrenia. N=498	Haloperidol: 103 Amisulpride: 104 Olanzapine : 105 Quetiapine: 104 Ziprasidone: 82	Dropout rate during 12 months. Haloperidol 72% Amisulpride 40% Olanzapine 33% Quetiapine 53% Ziprasidone 45%	Comparisons with haloperidol showed lower risks for any-cause discontinuation (main outcome)  Amisulpride (hazard ratio [13] 0.37, [95% CI 0.24–0.57]) Olanzapine (HR 0.28 [0.18–0.43]), Quetiapine (HR 0.52 [0.35–0.76]), Ziprasidone (HR 0.51 [0.32–0.81]).  Change PANSS SGA=haloperidol. Quality of life SGA=haloperidol Inpatient psychiatric treatment Weight increase Olanzapine > Other SGAs/haloperidol	High
Tiihonen 2009 Finland [7] FIN11	Cohort register study 1996-2006 Schizophrenia N=66881 Cause specific mortality N=19735 Antipsychotic drugs	Available antipsychotic drugs in Finland	1996-2006	Total dödlighet Clozapin< perfenazin (HR 0.74, 0.60–0.91; p=0.0045). Clozapin< övriga läkemedel (p=0.000). Läkemedel<ej läkemedel (0.81, 0.77–0.84). Suicid Clozapin<perfenazin (HR 0.74; 95% CI, 0.60; 0.91). Clozapin< övriga läkemedel	High

## 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, vilket definitionsmässigt 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 med klozapin vid terapirefraktär schizofreni 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 att annat antipsykotika. 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 procent). 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

Klozapin vid terapirefraktär schizofreni (som svarar på klozapin), se Kapitel 3.1 och 3.2



## 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 jämförelse med klozapin mätt med 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 i globalt kliniskt intryck (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 i globalt kliniskt intryck (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 med PANSS och 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 med BPRS hos personer med terapirefraktär schizofreni (⊕○○○).

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

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt (95% KI)	Vetenskapligt underlag
<i>Effekt</i>			
Klozapin + litium mot klozapin Förändring PANSS totalt	20 (1)	-	⊕○○○ 1 studie
Klozapin+ sulpirid mot klozapin Förändring Global state Korttidsbehandling	193 (3)	RR 0,58 (KI 0,3–1,09)	⊕⊕○○ -2 kvalitet
Klozapin+ sulpirid mot klozapin Förändring Global state Långtidsbehandling	70 (1)	RR 0,67 (KI 0,42–1,08)	⊕○○○ 1 studie
Klozapin + lamotrigin mot klozapin Förändring PANSS, BPRS totalt	161 (5)	SMD 0,57 (KI 0,25; 0,89)	⊕⊕○○ -2 kvalitet

		<p>p&lt;0,001</p> <p>OR 0,19 (KI 0,09–0,43)</p> <p>p&lt;0,001</p> <p>NNT 4 CI 3–6</p> <p>POS SMD 0,34 (KI 0,02–0,65)</p> <p>NEG SMD 0,43 (KI 0,11–0,75)</p>	
Klozapin + risperidon mot klozapin Förändring BPRS	40 (1)	-	⊕○○○ 1 studie

## 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 positiva och negativa symtom mätt med PANSS eller annan validerad skala?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Individer med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10 som inte svarat tillfredställande på behandling med minst två kemiskt olika antipsykotiska läkemedel, förskrivet i tillräckligt hög dos 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.

Exklusionskriterier: Behandlingstid kortare än åtta veckor. Studier som inkluderat individer med annan diagnos än schizofreni (diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10) eller

patienter som inte är terapirefraktära utan svarat på behandling med annat antipsykotiskt läkemedel än klozapin.

## **Resultat av litteratursökningen och urval av studier**

Litteratursökningen gav 183 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 25 systematiska översikter i fulltext. Inga artiklar tillkom efter sökningar referenslistor. Fyra systematiska översikter kunde slutligen inkluderas (Figur 3.6.1).

## **Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller**

Leucht och medarbetare har publicerat en systematisk översikt där man gått 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 visar 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 klozapin. Resultaten visade ingen skillnad mellan behandlingarna och fler studier behöver göras för att eventuellt visa på en förbättring vid kombinationsbehandling med litium och klozapin.

Sulpirid kan i vissa fall ge symtomlindring hos terapirefraktära 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 jämfört effekten av placebo eller sulpirid som tilläggsbehandling till klozapinbehandling [2]. De 221 inkluderade patienterna hade alla diagnosen schizofreni och var terapirefraktära eller hade uttalat negativ symtomatologi. De individer som randomiserats till sulpirid plus klozapingruppen visade vid korttidsuppföljning tendens till bättre global förbättring av symtomatologi (3 randomiserade kontrollerade studier, n=193, RR 0,58 KI 0,3 till 1,09) samt mer rörelsestörningar och högre serum-prolaktinvärden men mindre incidens av hypersalivation och viktuppgång. Långtidsuppföljning visade ingen signifikant global förbättring av symtomatologi (1 randomiserad kontrollerad studie, n=70, RR 0,67 KI 0,42 till 1,08) och inte heller färre återfall i psykotiska skov (1 randomiserad kontrollerad studie, n=70 RR 0,85 KI 0,5 till 1,3). Författarnas slutsats är att sulpirid tillsammans med klozapin kan vara effektivare än klozapin att ge klinisk förbättring hos vissa individer som är behandlingsresistenta mot andra antipsykotika inklusive klozapin, men fler studier behövs.

Lamotrigin är ett antiepileptiskt läkemedel vars effekt beror på natriumkanals antagonism och inhibition av förhöjd glutamatfrisättning i hjärnan [3]. Lamotrigin ökar också GABA frisättningen [4]. Tiihonen och medarbetare har i en systematisk litteraturgenomgång studerat effekten av tilläggsbehandling med lamotrigin vid klozapin-refraktär schizofreni [5]. Alla randomiserade, placebokontrollerade studier som innefattade patienter behandlade med klozapin 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 placebo avseende det primära utfallsmåttet, totala mängden psykotiska symtom (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). Även för de sekundära utfallsmåtten var lamotrigin effektivare än placebo, positiva symtom (SMD 0,34 KI 0,02–0,65) och negativa symtom (SMD 0,43 KI 0,11–0,75). Lamotrigin skulle möjligen kunna vara ett effektivt tillägg till patienter som behandlas med klozapin men har kvarstående symtom.

Atypiska antipsykotika används ofta som tilläggsbehandling när en patient med terapirefraktär schizofreni inte får tillräcklig symtomlindring av behandling med klozapin. Kontaxakis och medarbetare har i en systematisk översikt analyserat risperidon som tilläggsmedicinering till terapirefraktära patienter, förskrivna klozapin, med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom [6]. En studie ( $n=40$ ) med en uppföljning på 12 veckor rapporterade mer än 20 procents reduktion i BPRS totalmätt hos 35 procent av patienterna med kombinationsbehandlingen risperidon och klozapin och 10 procents reduktion hos patienter som randomiserats till klozapin.

## **Diskussion**

Vid behandling av patienter med terapirefraktär schizofreni är klozapin ”drug of choice”. 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 terapirefraktära tillstånd är detta vanligt i klinisk praxis. Systematisk forskning inom detta område är av vikt.

**Table 3.6.2** *Therapy resistance.*

Systematic reviews						
Author Year Reference Country	Study design	No studies No patients	Intervention	Results	Study quality	Comments
Leucht 2010c [7] Germany	RCT	20 611  Schiz/schizaff/schizofreniform  1 RCT lithium + clozapine versus clozapine	Lithium alone, placebo, lithium + antipsychotics, placebo + antipsychotics, antipsychotics alone	Lithium alone not effective  Lithium augmentation inconclusive	High	
Wang 2006 [2] China	RCT	4 221  schiz, treatment res or neg sympt	Sulpiride + any antipsychotic, placebo + any antipsychotic	Sulpiride + clozapine probably more effective than clozapine alone	High	
Tiihonen 2009 [5] Finland	RCT double blind	5 161	Lamotrigine + clozapine, clozapine	Lamotrigine + clozapine more effective than clozapine	High	
Kontaxakis 2006 [6] Greece	RCT	2 70  Clozapine resistant schizophrenia  1 RCT less than 8 week duration	Risperidone + clozapine; clozapine	More patients with $\geq 20\%$ reduction in total PBRs in risperidone + clozapine group	Low	

## Referenser

1. Leucht S KW, McGrath J. Litium for schizophrenia (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2009. Art. no: CD003834 2009.
2. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD008125.
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 behandlingsföljksamhet, även benämnd ”adherence” eller ”compliance”. Antipsykotiska läkemedel ges vanligtvis peroralt men vid bristande behandlingsföljksamhet kan långverkande injektioner (depåberedningar) förskrivas för att tillförsäkra att en patient tar sitt ordinerade läkemedel. Dessa används ofta i ett försök att förbättra behandlingsföljksamhet hos personer med schizofreni. En systematisk översikt av Haddad och medarbetare har jämfört långverkande injektioner av första generationens antipsykotika (FGA-depå) med första generationens orala antipsykotika (FGA) [1]. I en metaanalys konstaterar författarna att det inte finns några signifikanta skillnader avseende återfall eller tolerabilitet mellan FGA-oral och FGA-depå. Risken för återfall baserades på 848 patienter randomiserade till FGA-depå (flufenazin decanoat, fluspirilen decanoat, pipotiazin palmitat) eller FGA-oral (klorpromazin, haloperidol, penfluridol och trifluoperazine). Risken för återfall skilde sig inte mellan grupperna (RR 0,96 KI 0,8–1,1). En analys av 127 patienter indikerade att FGA-depå (flufenazin decanoat, flufenazin enanthat och haloperidol decanoat) gav större global förbättring jämfört än FGA (NNT 4 KI 2–9).

Senare studier har även undersökt andra generationens antipsykotika (SGA) i depåform med placebo. Tre industrisponsrade primärstudier har jämfört långverkande injektioner av paliperidon respektive olanzapin med placebo (ref). I två av studierna som var dubbelblinda randomiserades 652 respektive 388 patienter till 13 veckors behandling med långverkande injektioner av paliperidon eller placebo (ref). Det primära effektmåttet var skillnader i PANSS sammanlagda totalpoäng. I den ena studien var skillnaderna signifikanta för alla ingående doser (25, 100, 150 mg eq) jämfört med placebo ( $p \leq 0,034$ ) (ref). Den andra studien visade förbättringar i PANSS vid alla doser (50, 100, 150 mg eq) jämfört med placebo men endast skillnaden för dosen 100 mg var signifikant ( $p=0,019$ ) (ref). Olanzapin har studerats i en multicenterstudie med 404 patienter från 43 centra (ref). Patienter randomiserades till injektioner med 210 mg eller 300 mg varannan vecka, 405 mg olanzapin var fjärde vecka eller

placebo. Skillnaderna i PANSS var signifikanta för alla doser efter åtta veckor jämförda med placebo, alla p värden <0,01.

## Evidensgraderade resultat

- Det finns otillräckligt kunskapsunderlag 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 med globalt kliniskt intryck (CGI) hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns otillräckligt kunskapsunderlag för att avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader mellan risperidon i depåform jämfört med risperidon i oral beredning avseende behandlingsföljsamhet mätt som studieavbrott hos personer med schizofreni (⊕○○○).
- Det finns otillräckligt kunskapsunderlag 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 med BPRS hos personer med schizofreni (⊕○○○).

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

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



## 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 positiva och negativa symtom mätt med PANSS eller annan validerad skala?
- Ökar SGA i depåform behandlingsföljsamheten jämfört med per oral administration vid låg följsamhet?

## Inklusions- och exklusionskriterier

<b>Population</b>	Personer 17 år eller äldre med schizofreni, diagnostiserade enligt DSM-IV eller ICD-10
<b>Intervention</b>	SGA, depåadministration
<b>Kontroll</b>	SGA, per oral administration
<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 129 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades x i fulltext. En systematisk översikt och en primärstudie kunde slutligen inkluderas (Figur 3.7.1).

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Analysen är baserad på en systematisk översikt kompletterad med en senare primärstudie [2]. Cochraneöversikten inkluderade två randomiserade studier (n=1 042) som jämförde långverkande injektioner av risperidon med placebo eller peroralt risperidon under 12 veckor. Primära effektmått var återfall, förändringar i Clinical Global Impression (CGI) och förändringar i PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Jämförelsen risperidon depå med placebo kunde inte påvisa några signifikanta skillnader i behandlingseffekt avseende primära effektmått. I studien (n=640) som jämförde risperidon depå med risperidon i tablettform kunde man inte se någon skillnad mellan grupperna mätt som ”global outcome” (RR ingen global förbättring 1,06 KI 0,92–1,22). Det förelåg inte heller några skillnader

mellan preparaten mätt som symtomförändringar med PANSS. Studien visade inte någon skillnad mellan preparaten avseende följsamhet mätt som avbrytande (RR 1,27 KI 0,90–1,78).

Långverkande injektioner av olanzapin jämfördes mot olanzapin i tablettform i en 24 veckors dubbelblind multicenterstudie med 112 centra från 26 länder [3]. Det primära effektmåttet var försämring av sjukdomstillstånd mätt som ökning av BPRS positiva symtom [4]. Patienter (n=1 065) stabiliserade 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 (150 mg) samt 69 procent (referensdos 45 mg). Mätning av symtom med PANSS totalmätt 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.

**Table 3.7.2 Formulations.**

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

**Table 3.7.3 Formulations.**

RCT						
Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Dropout	Results	Study quality and relevance	Comments
Kane 2010 [4] USA	RCT, double blind multicenter study  112 sites  26 counties	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	.

## Referenser

1. Haddad P, Taylor, M, Niaz, OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *British Journal of Psychiatry* 2009;195:20-28.
2. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004161.
3. Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:790-9.
4. 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 schizofreni-liknande 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 för patienten 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 av patienter vid tidiga tecken på schizofreni kan ge symtomminskning, minska återinsjuknande, minska 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 PANSS eller motsvarande validerad skala Återfall Inläggningar på sjukhus Patienttillfredsställelse Livskvalitet

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen avseende systematiska översikter gav 118 abstrakt varav 116 bedömdes som icke relevanta. Två systematiska översikter bedömdes i fulltext. En av översikterna kunde slutligen inkluderas i analysen (Figur 3.8.1).

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

En systematisk översikt av hög kvalitet kunde inkluderas [2]. Den utvärderade behandling 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 (total 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 tidig drop-out 0,4 KI 0,3 till 0,5, NNT 3,2) [ref]. Även en studie med flufenazin (n=240) (RR för tidig drop-out 0,5 KI 0,3 till 0,8, NNT 5) respektive tioridazin (n=236) (RR för tidig drop-out 0,44 KI 0,3 till 0,7, NNT 4,3) visade en signifikant skillnad jämfört med placebo (ref). En behandlingsstudie med trifluoperazin (n=94) visade ingen statistiskt skillnad jämfört med placebo (RR för tidig drop-out 0,96 KI 0,3 till 3,6) (ref).

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 trifluoperazingruppen (n=92, MD 5,8 KI 1,6 till 0,0) visade bättre långsiktig förbättring. 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 KI -0,6 till 0,6) och Global rating: förbättring (n=89, MD -0,03 CI -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 visar på en högre grad av återinläggning på sjukhus för dem som fick klorpromazin jämfört med placebo (n=80, RR 2,29 KI 1,3 till 4,0, NNH 2,9). Högre drop-

out 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 KI 0,9 till 3,0).

Sammantaget bedömer författarna till den systematiska översikten att studiernas kvalitet är låg beroende på bristande blindning, hög drop-out 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 guidelines 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.



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

<b>Systematic review</b>						
<b>Author Year Reference Country</b>	<b>Study design</b>	<b>Number of studies Number of patients</b>	<b>Intervention</b>	<b>Results</b>	<b>Study quality</b>	<b>Comments</b>
Bola 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 RCTs N = 353, RR 0.4 CI 0.3 to 0.5, NNT 3.2 Fluphenaxine: 1 RCT N = 240, RR 0.5 CI 0.3 to 0.8, NNT 5 Thioridazine: 1 RCT N = 236, RR 0.44 CI 0.3 to 0.7, NNT 4.3 Trifluoperazine: 1 RCT N = 94, RR 0.96 CI 0.3 to 3.6	High	The included RCT studies have significant weaknesses, selection bias, high dropout rate and unclear and incomplete reporting of results

## 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. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD006374.
3. Cole J, Goldberg, SC, Klerman, GL. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Archives of General 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.

## 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 ifrån 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 som 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 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 avseende systematiska översikter gav 29 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades sju i fulltext. Två systematiska översikter kunde slutligen inkluderas varav en med hög och en med låg kvalitet (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]. Tre randomiserade kontrollerade studier inkluderades i översikten.

I tre randomiserade kontrollerade studier ingick 252 äldre personer med schizofreni. Ingen användbar information om livskvalitet, tillfredsställelse, serviceanvändning eller ekonomiska resultat gick att få fram. En av studierna (n=18) jämförde tioridazin med remoxiprid (RR för tidig dropout 1,0 KI 0,07 till 13,6). Den andra studien (n = 175) jämförde risperidon med olanzapin. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna avseende funktionstestet Global State (n=171, RR 1,26 KI 0,8 till 1,9). Även resultaten för utfallet total PANSS var tvetydiga (n=171, RR 0,98 CI 0,76 till 1,26) liksom alla kognitiva funktionstester. Den tredje studien (subgrupp, n=59) jämförde olanzapin med haloperidol. Förändringen avseende symtom var oklar (BPRS WMD -3,60 KI -10,8 till 3,6; PANSS WMD -6,00 KI -18,3 till 6,3).

De 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 gjorde att inga säkra slutsatser kunde dras (ref). |

## **Diskussion**

Studierna i de systematiska översikterna hade olika design, små urval, korta uppföljningstider samt en del tidiga bortfall 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 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.

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

Systematic review						
Author Year Reference Country	Study design	No studies (No patients)	Intervention	Results	Study quality	Comments
Marriott 2010 [6] UK	RCT	3 (252)	Oral Antipsychotic effectiveness and adverse events	252 elderly people with schizophrenia in 3 studies: 1. (n=18) compared thioridazine with remoxipride (RR leaving the study early 1.0 CI 0.07 to 13.6). 2. (n=175) compared risperidone with olanzapine. Global state 'not improved/worse' was not significantly different between treatments (n= 171, RR 1.26 CI 0.8 to 1.9); mental state PANSS total endpoint scores were also equivocal (n=171, RR 0.98 CI 0.76 to 1.26) as were all cognitive function tests. 3. (Subset n=59) compared olanzapine with haloperidol and mental state change scores (BPRS WMD -3.60 CI -10.8 to 3.6; PANSS WMD -6.00 CI -18.3 to 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

## 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 RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005580.

### 3.10 Antipsykotiska läkemedel och missbruk/beroende

#### Evidensgraderade resultat

- För schizofrena patienter med missbruk visar tre av fem randomiserade kontrollerade studier bättre effekt av andra generationens antipsykotika (SGA) än av första generationens antipsykotika (FGA) på drogsug (craving) eller droganvändande (⊕⊕OO, begränsat vetenskapligt underlag).
- Schizofrena patienter med missbruk svarar bättre på injektion med depåberedning av risperidon än på peroral risperidon eller injektion med depåberedning av FGA vad gäller alkohol- och droganvändande (⊕⊕OO, begränsat vetenskapligt underlag).
- I sekundäranalyser av effectiveness-studier svarar schizofrena patienter med missbruk lika bra på SGA-preparat (klozapin ej studerat) som perfenazin och haloperidol vad gäller psykiskt tillstånd (⊕⊕⊕O, måttligt starkt vetenskapligt underlag).

**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 peroral studier SGA mot FGA	RCT N=139 (N=5) Ej blindade	SGA>FGA 3 av 5 studier effekt på drogsug (craving) eller droganvändande	⊕⊕OO -2 kvalitet
Missbruk effekt injektion med depåberedning av SGA-beredningar jämfört med peroral medicinering eller injektion med depåberedning av FGA-beredning	RCT N=252 (N=2)	Injektion risperidon > injektion zuclopentixol. Injektion risperidon > peroral medicin (sekundäranalys)  Mindre alkohol- och droganvändande	⊕⊕OO -1 precision -1 kvalitet
Effekt SGA mot FGA CATIE, EUFEST	RCT N=697 (N=2)	SGA =FGA (perfenazin/haloperidol)  Mindre psykiska symtom	⊕⊕⊕O -1 kvalitet



## Frågeställningar

- Finns det skillnad i behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med andra generationens antipsykotika jämfört med första generationens antipsykotika?
- Finns det skillnader i behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende som behandlas med injektion med depåberedning av SGA-preparat jämfört med injektion med depåberedning av FGA-preparat/peroral medicinering?
- Finns det skillnader i behandlingseffekt hos personer med schizofreni och samtidigt missbruk/beroende mellan SGA- och FGA-preparat jämfört med schizofrena patienter 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-läkemedel jämfört med FGA-läkemedel, injektion med depåberedning av SGA-läkemedel jämfört med annan antipsykotisk medicin
<b>Utfall</b>	Förändring av psykostillståndet (symtomskattning, livskvalitet, avbrott, intagning på psykiatriskt sjukhus) Förändring av missbrukstillståndet (missbruk, drogsug).

## Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Fyra systematiska översikter över området under senare år (2007–2010) identifierades vid litteratursökningen [1-4]. Alla bedömdes vara av hög kvalitet. Wobrock och medarbetare inkluderade också kombinationsbehandling med anticraving-preparat och antidepressiva läkemedel [3]. Därför valde vi att enbart inkludera denna SÖ. Någon skillnad i konklusioner förelåg inte mellan de olika översikterna. Primärstudier publicerade efter SÖ-sökningen inkluderades, liksom de effectiveness-studier som identifierats (CATIE, CUtLASS och EUFEST).

## Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller

Wobrock och medarbetare sammanfattar att den systematiska översikten som huvudsakligen är baserad på fallstudier eller öppna studier visade bättre effektivitet för andra generationens antipsykotika (SGA) (aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin och risperidon) vad gäller psykopatologi, samt minskat drogsug och minskad användning av alkohol och droger jämfört med FGA-preparat [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 genomförts kommer i korthet att presenteras. Berk och medarbetare jämförde olanzapin och haloperidol i en dubbelblind randomiserad studie (N=30, 4 veckor) [5]. Preparatens effekt var likvärdig 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 kokainberoende schizofrena patienter (N=31, 6 veckor) [7]. Enda skillnaden var en signifikant större förbättring i olanzapingruppen i PANSS-skalan. 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, ett minskat drogsug jämfört med haloperidol [7].

Akerele jämförde olanzapin och risperidon hos kokainberoende schizofrena patienter 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-preparat 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 behandlingen av psykosor 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 FGA-preparatet zuclopentixol (N=115, 24 veckor) [11]. Bedömarna var blinda och fann signifikant lägre droganvändande i gruppen behandlad med SGA liksom längre tid till det första återfallet samt förbättringar av PANSS (negativ och positiv psykopatologi) i SGA-gruppen 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 dagar med alkoholkonsumtion och mindre drogsug med naltrexon jämfört med placebo utan någon försämring av de psykotiska symtomen.

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

### **CATIE och beroendetillstånd**

De pragmatiska 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
<b>Konsumtionsmönster</b>	37,3	23,1	39,7
<b>Män</b>	85,1	71,2	64,9
<b>Gift/sammanboende</b>	18,2	20,8	18,8
<b>Arbete</b>	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 uppförandestörning 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 uppförandestörning 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 så använde 36 procent bara alkohol, 28 procent marijuana och 23 procent kokain [17]. Bland de med beroendediagnos använde 87 procent alkohol, 44 procent 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 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 dessas samband 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. I CUtLASS 2, klozapin, har 27 procent drogmissbruk och 40 procent alkoholmissbruk och CUtLASS 2, SGA, har 19 procent drogmissbruk och 45 procent alkoholmissbruk.

### **EUFEST och beroendetillstånd**

Boter och medarbetare rapporterade om beroendetillstånd i EUFEST [20]. 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 procent) av patienterna självmordsbeteende/beroendediagnoser. Endast få variabler skilde mellan grupperna. De med självmordsbeteende/beroendediagnoser var yngre (25,1 versus 26,5 år gamla,  $P < ,01$ ), mer sällan kvinnor (25 procent versus 47 procent;  $P < 0,001$ ) eller gifta (4 procent versus 17 procent;  $P < 0,001$ ), hade lägre utbildning (11,8 versus 12,8;  $P < 0,001$ ), lägre psykosocial funktionsnivå (GAF 38,4 versus 40,8;  $P < 0,05$ ) och högre depressionsnivå (Calgary Depression Scale for Schizophrenia 6,1 versus 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 (hazard ratio = 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 komorbiditet var yngre (24,6 versus 26,5 år,  $P = 0,01$ ), oftare män (86 procent versus 53 procent,  $P = 0,001$ ), oftare ogifta (99 procent versus 83 procent,  $P = 0,001$ ), utan arbete (69 procent versus 51 procent,  $P = 0,001$ ) och med lägre utbildningsnivå (11,6 versus 12,8 år,  $P = 0,001$ ). Separata analyser kunde inte göras

vad gällde förloppsdata och funktionsdata för de två grupperna med komorbiditet (beroendetillstånd respektive självmordsbeteende) pga alltför små grupper.

Gaebel rapporterade frekvensen beroendetillstånd i en subgrupp på 228 individer där 118 genomförde behandlingsperioden på 12 månader (17,8 procent av dessa hade beroendetillstånd) och 110 avbröt (23,6 procent av dessa hade beroendetillstånd) [21]. Skillnaderna var inte signifikanta.

### **Övriga studier**

Lieberman och medarbetare genomförde en ettårig studie på 400 förstagångsinsjuknade patienter med schizofreni där patienter med beroendetillstånd också inkluderades [22]. Patienterna behandlades med olanzapin, quetiapin och risperidon i en randomiserad dubbelblind studie. Studien sponsrades av AstraZeneca.

Perkins studerade prediktorer för behandlingsavbrott och bristande intag av läkemedel under behandling (kompliance) i denna studie [23]. Etthundrafemton 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 compliance för läkemedel under behandling ( $P=0,02$ ) var oberoende prediktorer för behandlingsavbrott. Pågående missbruk, pågående depression och dålig behandlingseffekt predicerade alla dålig compliance ( $P=0,01$ ). 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 förelåg inte utan denna skedde indirekt via påverkan på compliance. Författarna påpekade vikten av att behandla beroendetillstånd för att förbättra compliance med läkemedlet hos schizofrena patienter.

### **Primärstudier publicerade efter CATIE, CUtLASS och EUFEST**

Rosenheck studerade 369 schizofrena patienter från USA (Veterans Affairs) som hade vårdats inneliggande de senaste två åren eller var akut sjuka [24]. Patienter som erhöll 25–50 mg av

injektion med depå av risperidol varannan vecka jämfördes med de som fick peroral medicinering enligt deras 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 procent efter 10,8 månader, peroral medicinering 45 procent efter 11,3 månader, HR 0,87 95 procent CI 0,63; 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 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 and 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 andra generationens antipsykotika (SGA) bättre effektivitet för aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin och risperidon vad gäller psykopatologi, minskat alkoholsug och minskad användning av alkohol och droger jämfört med första generationens antipsykotika (FGA). De empiriska bevisen, baserade på randomiserade kontrollerade studier, för att SGA är bättre än FGA 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 studie som visade att det sämre förloppet hos dem med missbruk/beroende kunde förklaras av en direkt påverkan på compliance för läkemedlet medan direkta effekter på behandlingsavbrott pga missbruk inte kunde beläggas [23]. Några skillnader mellan effekterna av SGA- och FGA-preparat 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 compliance med depåberedningar av läkemedlet hos patienter med missbruk/beroende. Rubio och medarbetare kunde visa att injektion med

depåberedning av risperidon var bättre än motsvarande FGA-preparat med längre tid till första återfall, större förbättringar av psykiatriska symtom, mindre extrapyramidala symtom och bättre compliance [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 [24]. Då injektion med depåberedning av antipsykotika antas förbättra compliance och då det sämre förloppet hos patienter med missbruk/beroende har visats ha samband med låg compliance är detta resultat logiskt.



**Table 3.10.3** *Anti-psychotic drugs and misuse.*

Systematic review				
Author, year, reference country	Study design N patients (N studies)	Interventions	Follow up period Dropout	Results
Wobrock, 2008 [3], Germany	Only RCTs included in the present report  N=451  (N=11)	SGA v FGA (N=5)  SGA v SGA (N=1)  Inj. SGA v. inj FGA (N=1)  Naltrexone (N=1)  Antidepressants (N=3)		3/5 studies SGA better than FGA  Inj. SGA better than inj. FGA

**Table 3.10.4** *Anti-psychotic drugs and misuse.*

Primary studies				
Author, year, reference country	Study design N patients (N studies)	Interventions	Follow up period Dropout	Results
CATIE Swartz, 2006, [16] USA  Swartz, 2006, [17], USA  Swartz, 2008, [18], USA	RCT, double blind, effectiveness study  Substance use diagnosis (SUD), present  N=544/1480 (37%)  Alcohol 87% Marijuana 44% Cocaine 36%	SGA versus Perfenazine Subanalysis of patients with present substance use disorders.  SGA v Perfenazine Present substance use disorders group versus all others/other users.		SUD same level of functioning than the others but lower level of activity. Cocaine group worse level of functioning  Illicit drug users SGA=Perfenazine
CUtLASS Lewis, 2006, [19], UK	RCT  Blinded assessments  Alcohol use disorders N=88/227 (39%) Drug use disorders N=57/227 (25%)	N0 results presented		No results presented
EUFEST Boter, 2010, [20], The Netherlands  Gaebel, 2010, [21], Europe	RCT  No blinding  First episode  Substance use disorders/suicidal behaviour N=153/489 (31%) Substance use disorders	SGA versus Haloperidole	Subanalysis 118 completed study (18% substance use disorders)  110 dropped out (24% substance use disorders)	Substance use disorders/suicidal behaviour group  SGA=Haloperidole

Primary studies				
	about 21%			
Rosenheck, 2011, [24], USA	RCT Blinded assessment N=369 Substance use disorders (SUD), present 37%	Long-acting injectable risperidone (25-50 mg) every two weeks versus a psychiatrist's choice of an oral antipsychotic.		The rate of hospitalization after randomization (primary outcome) was not significantly lower among patients who received long-acting injectable risperidone than among those who received oral antipsychotics (39% vs. 45%)  SUD group receiving injectable risperidone had better scores on alcohol and drug outcome than the others
Comparison of atypicals in first episode schizophrenia Perkins, 2008, [23], USA, Canada	RCT, double blind study. Substance use diagnoses (SUD) present (11,2%). N=400	Olanzapin v quetiapine v risperidone	12 months	SUD reduced compliance which influence secondary dropout rate. SUD no direct effect on dropout

## 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. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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 patient 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 i de flesta fall, blir rekommendationen annorlunda jämfört med om klinikern anser att sjukdomen har ett mycket långvarigt förlopp och att olika behandlingsinsatser kommer att behövas i lång tid för en majoritet av patienterna. I denna översikt tas studier i huvudsak upp som studerat prognosen på kort och medellång sikt (2–5 år).

### Evidensgraderade resultat

#### Kognition

- De kognitiva funktionsnedsättningarna som finns vid debuten av psykosen, förbättras marginellt vid remission och är sedan 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, (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

#### Symptomremission

- En majoritet (cirka 60–70 procent) av personer med schizofreni har symptom i sådan utsträckning att det stör deras beteende och välbefinnande. Män har något större svårigheter, (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

#### Social och yrkesmässig funktion

- En mycket stor majoritet av personer med schizofreni visar bestående funktionsnedsättningar, cirka 10 procent har arbete, 10 procent studerar och 75 procent har mycket låg aktivitetsgrad. Män har större svårigheter (måttligt starkt vetenskapligt underlag, ⊕⊕⊕○).

#### Beroende av vård och stöd

- En mycket stor majoritet (cirka 80–90 procent) 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, (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕O).

### Sammanslaget mått på återhämtning ("recovery")

- Vissa personer med schizofreni återhämtar sig helt från schizofrenisjukdomen, cirka 15 procent för nyinsjuknadegruppen i jämförelse med 0–10 procent för patienter som varit sjuka längre. Det kan dock inte bedömas hur varaktig denna återhämtning är, (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕O). |

**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 p lägre IQ	⊕⊕⊕O +1 överensstämmelse
Symtomremission	16 186 (18)	2 år: 36–37% 4–5 år: 28–37% 7 år 29%	⊕⊕⊕O +1 överensstämmelse
Social funktion – i yrkesverksamhet	16 816 (23)	5 år: 22–29% 12 år: 29% 15 år: 17%	⊕⊕⊕O +1 överensstämmelse
Beroende av vård	1 161 (6)	5 år: 80% 12 år: 72%	⊕⊕⊕O +1 överensstämmelse
"Recovery"	11 621 9	2–3 år: 0–17% 5 år: 9–18% 7 år: 15%	⊕⊕⊕O +1 överensstämmelse

## **Inklusions- och exklusionskriterier**

<b>Population</b>	Personer, 17 år eller äldre, med schizofreni 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, symtom, 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 698 abstrakt. Av dessa lästes och kvalitetsgranskades 140 i fulltext. En systematisk översikt och 32 kohortstudier kunde slutligen inkluderas (Figur 3.11.1).

## **Beskrivning av studier och resultat inklusive tabeller**

### **Kognition**

Samstämmiga undersökningar har funnit måttliga till betydande kognitiva/neuropsykologiska försämringar hos patienter 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 patienter 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 svensk studie visar en förlust hos förstagångsinsjuknade på cirka 20 IQ-poäng [11].

Rapporter finns om betydande ”Theory of Mind” (mentaliserings)-störningar hos förstagsläktingar, högrisk-för-insjuknande-personer, förstagsinsjuknade, patienter i akut psykos och patienter i remission [8]. ”Theory of Mind”-störningar förefaller vara ett stabilt drag hos gruppen med schizofrenisjukdom.

### **Symptomremission**

Tidiga sammanställningar av forskning antydde ett svagt samband mellan diagnos, symptom och social funktion [12]. Senare forskning har starkt ifrågasatt denna slutsats och nyare sammanställningar tyder på att symptom och kognition är de starkaste prediktorerna för förmåga till framtida arbete [2,13]. Av förstagsinsjuknade patienter är en minoritet i symptomremission vid femårsuppföljningar.

En studie av förstagspatienter noterade 36 procent i remission efter två års behandling i specialteam. Detta var bättre än för gruppen med standardbehandling [14]. I en uppföljande studie av samma patientgrupp registrerades patienternas symptom 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 förstagsinsjuknade 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

symptomremission efter cirka två år men 30 procent av patienterna hade dock inte schizofrenidiagnos [18].

En holländsk femårsuppföljning av förstagångspatienter som omfattade 104 patienter redovisade 30 patienter med stabil symptomremission och 74 i icke-remission [19]. I ytterligare en holländsk studie som följde förstagångspatienter hade ingen patient uppnått fullständig symptomremission efter två och ett halvt år [20]. I en finsk birth-cohort studie var 11,9 procent av gruppen med schizofreni i remission vid 35 års ålder [21]. I en studie av patienter med utpräglade positiva symptom vid studiens början var inga i stabil remission efter 12 år. Under uppföljningstiden hade 79 procent haft symptomatiska återfall [22].

I grupper av patienter med olika sjukdomslängd som följts över tid (2–15 år) i ordinarie klinisk praxis varierade andelen i symptomremission mellan 8 och 47,2 procent [23-29].

I en helt ny sammanställning redovisas en variation av patienter i symptomremission på 17–88 procent [30]. Frågan om tecken på väsentliga förbättringar sent i sjukdomsförloppet ("late recovery") tas upp i några studier men man finner inga sådana 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 över 15 år av förstagångspatienter från sex olika europeiska länder var 17 procent fria från funktionsnedsättningar. Mellan 55 till 67 procent hade allvarliga funktionshinder på sociala domäner och 37 procent hade svårigheter med personlig hygien [34]. I en sju års uppföljning av australiska förstagångspatienter skattades 22,2 procent som socialt och yrkesmässigt återhämtade [16]. I en svensk grupp med

förstagångsinsjuknade som följdes i fem år saknade 73 procent helt arbetsförmåga och medel-GAF låg på 50 [35]. En holländsk studie visade att 75 procent av förstagångspatienter som följdes i två och ett halvt 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. Tjugosex procent hade inga sociala kontakter. En dryg tredjedel hade mycket allvarlig inskränkning i social förmåga [28]. 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 klinisk 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 nio och ett halvt år att 19,8 procent hade mycket god/god funktion, 38,2 procent moderat/dålig och 42,0 procent mycket stora funktionsnedsättningar [38]. En amerikansk studie av äldre patienter i oberoende boende med en sjukdomsduration på i genomsnitt 28 år visade att även de med symtomremission, 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 av en klinisk grupp 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 var fortfarande 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 symtomatologi 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 två och ett halvt 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 procent) som helt återhämtade [35]. En amerikansk uppföljning över fem år av förstaepisodspatienter med schizofreni och schizoaffektiva diagnoser visade att 47,2 procent uppnådde symtomremission, 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 (1,7 procent) av patienterna var fullt återhämtad vid 34 års ålder [21]. En tvåårsuppföljning av en klinisk 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 klinisk 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. Efter fem år var denna siffra i stort sett oförändrad (18 procent) [14,45]. 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 återhämtade i 20 år. Cirka 30 procent bedömdes fortfarande 20 år efter initialbedömningen 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 till 85 procent respektive 0,5 till 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 lanserades år 2005 och detta har mycket snabbt blivit den gyllene standarden [58]. Detta mått bygger på åtta items ur PANSS och anger att patienten, även om hon/han fortfarande har positiva, negativa eller 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 review-artikel konstaterar att måtten för social funktion saknar gemensamma och allmänt accepterade definitioner och är inte 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 återhämningsmått ("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 starkt. I litteraturen finns studier där det är helt oklart hur ursprungspopulationen sett ut, hur studiegruppen valts ut eller vilka utfallsmått som använts [62-63]. Vissa studier är uppföljningar av patienter som vid ett visst tillfälle var patienter 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 vanskelig. 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 ser behandlare bara de patienter som det går dåligt för och formar sin bild efter det. Företeelsen kallas "clinicians bias". Det finns få nyare studier på detta. 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 medicinen 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 stort i de flesta långtidsstudierna. Suicidsiffror på 10 procent är inte ovanliga och SMR som är förhöjda tre till fem gånger är vanliga [69,72-79].

I studier av förstaepisodspatienter finner man regelmässigt en överdödlighet i förtidig ("premature") död [80-81]. Även en förhöjd risk för suicidförsök 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 finner man i gruppen män med dålig tvåårsprognos att 47 procent har avlidit 15 år senare [83]. Jämförbara siffror finns i ytterligare en indisk studie [84].



## Diagnos

Sättet att diagnostisera schizofrenisjukdom har varierat mycket de senaste hundra 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 moderna diagnossystem 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, 105 patienter samma diagnos och enligt DSM-IV 94 patienter [86]. I en studie jämförs den prediktiva validiteten 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 Burghölzli sjukhuset som låg till grund för Manfred Bleulers mycket kända och citerade uppföljningsstudie [89]. Denna studie ger en tämligen positiv bild av långtidsprognosen. Vid en om-diagnostisering 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 viss, men liten, skillnad mellan ICD-10 och DSM-IV där DSM-IV definierar en snävare, mer funktionsnedsatt grupp [91].

I en känd metaanalys av långtidsförloppet av schizofreni förklaras de över tid skiftande återhämtningssiffrorna främst med skiftande diagnostraditioner [62]. Samma slutsats om diagnossystemets betydelse kommer man till en amerikansk uppföljningsstudie [92] och även i en dansk studie [93].

Skillnader i diagnostiserandet av patienter med schizofreni respektive schizoaffektiv sjukdom ger stora skillnader i utfall. Patienter med schizoaffektiv sjukdom har genomgående i de flesta studier betydligt gynnsammare prognos [37].

**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 and relevance	Comments
Addington 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 m)	N=240 DSM-IV  Sz=168 Age 24.5 years  60% male	26.4 months  Drop-out 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 2004 [25] USA	Cohort study  Patients living independently  DSM-III-R/DSM-IV sz  Healthy controls  Follow-up for 6y	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

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Bertelsen 2009 [15] Denmark	Cohort study  A 5 year follow-up of a treatment trial for first episode patients  ICD-10 sz spectrum  Sz=79%  Followed for remission (Andreasen), independent living, GAF more than 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-sz, patients	Moderate	No signs of progression/late recovery in five years
Bonner-Jackson 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	RDC-diagnosis  N=244  Sz=84  Others are non-sz psychosis and depression	20 years  Drop-out 25%	The sz-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 sz is often associated with considerable cognitive impairment	Moderate	Long follow-up time and a large number of patients

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Bora 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 bur to a lesser degree  ToM impairment is a trait in patients with schizophrenia	Moderate	
Bottlender 2010 [37] Germany	Cohort study  Follow-up first admission. Sz spectrum ICD-10	N=177 with sz spectrum  Sz=61  61% male  Social disability (AMDP)  Interpersonal and social roles	15 years  12% of patients dead  50% of original sample participated in 15 years follow-up	In the sz-group: Severe/very severe social disability=64% No social disability=14,4%  Strong correlation between social disability and negative symptoms	Moderate	
Carlsson 2005 [11] Sweden	Cohort study  Neuropsychological follow-up of first episode DSM-IV sz spectrum  Healthy controls. GAF followed	N=175  N=49 sz (31 months;18 weeks)	3 years  Drop-out 175 to 120	Patients with first-episode psychoses have significant cognitive deficits in standard neuropsychological tests  The sz group has the lowest cognitive function  IQ in the sz group=81.7  GAF at 2 years=59  Cognition is a predictor for functional outcome	Moderate	Low substance and alcohol use in the group

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
de Haan 2008 [19] The Netherlan ds	Cohort study  First episode patients	N=110 psychotic disorders  93 men DSM-IV-R (69 sz)  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 2006 [39] USA	Cohort study  Follow-up DSM-III-R sz- spectrum + substance abuse  10 years  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	N=130  sz=91  76.2% male  Alcohol was the most common drug	10 years  9.5% dead	Significant improvements on symptoms, substance abuse, institutionalization, 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

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
	f) overall life satisfaction					
Emsley 2007 [17] South Africa	Cohort study  Follow-up 2–4 years after a drug-trial with first-episode sz-spectrum patients  DSM-IV  Symptomatic remission (severity and time) was the criteria	N=559  78.0% sz	2-4 years  Drop-out 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 2005 [38] Germany	Cohort study  Follow-up of DSM-III-R sz 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 sz symptom=15.9 years	9.5 years  Drop-out 19.8%  6 suicide (not included in the analysis)	Very good/good outcome=19.8%. Fair/poor=38.8%. 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 2010 [16] Australia	Cohort study  A first episode cohort (EPPIC) was followed for 7 years  Followed for symptoms, social function and work/study	DSM-III-R/DSM-IV  N=723  Sz spectrum=374 (57.5%)	10% drop-out  Suicide rate from index=2.3%	The sz 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 sz group	Moderate	

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Hoff 2005 [9] USA	Cohort study  Neuro cognition follow-up. 10 years  DSM-III-R first episode sz patients  N=21  Healthy controls n=8	N=21  15 men	10 years  No analysis of drop-out	First episode patients have had considerable cognitive decline by the time of their first hospitalization  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 2009 [27] Scotland	Cohort study  Followup measures: objective (clinician rated): HoNOS subjective (patient rated): Avon  Also followed: Hospitalisations, self harm, compulsory care	ICD-10 sz spectrum  A clinical cohort, chosen to be representative of the whole psychosis population  N=1 015 (93% sz)  N=789  70% male	2 years  22% drop-out rate	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	Moderate	A good real-life study of a representative sample of patients in care



Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
				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"		
Kulkarni 2007 [24] Australia	Cohort study  A patient cohort in routine care was followed for 3 years  Rated symptoms, occupational and psychosocial functioning and QoL	DSM-IV sz spectrum  N=347  215 men  Mean age 33,8 years	3 years  43% drop-out	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 a 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-world follow-up studies
Lambert 2006 [23] Germany	Cohort study  Follow-up 2 years from a drug trial  20% first episode patients  DSM-IV sz  Domains followed: a) symptomatic remission b) functional remission	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 incomplete remission regardless of the criteria used is common"	Moderate	Real life follow-up of a representative clinical cohort

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
	c) subjective well being d) combined a+b+c					
Lambert 2009 [43] Germany	Cohort study  A follow-up for 3 years after drug trial  A clinical cohort, multicenter  DSM-IV/ICD-10  Subjective wellbeing main outcome measure  Also symptoms and function	N=2 969  N=2 842  49.5% male  Age mean=42.1 years  Duration of illness=7.7 years	3 years	Subjective wellbeing after 3 years: stable low=33%; stable moderate=31%; stable high=16%  Distinct initial improvement and the stable high=20%  In recovery at year 3: symptomatic=36% functional=20.8%. Adequate subjective wellbeing=34;2% combined recovery=8.1%  Long-term patterns of subjective wellbeing are stable and highly concordant with course of symptoms, functional level, and quality of life  For the stable low group on wellbeing the recovery rate at year 3=0.6%	Moderate	Interesting to see correlation between wellbeing and other outcome measures
Lauronen 2005 [21] Finland	Cohort study  Birth cohort study	N=1 1017  N=71 DSM-III-R sz (59) + sz spectrum (12)  Follow-up at the age of 35 years  57% male	8.8% of the cases had died at follow-up  Follow-up at the age of 35 years	Recovery defined: - 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 anti-psychotics - working capacity  1 subject (1.7%) with sz and 3 (25%) with sz spectrum disorder fully recovered  1 sz and 2 sz spectrum patients experienced partial recovery	High	One of very few birth cohort studies  A very strict and comprehensive recovery criteria

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Lay 2000 [33] Germany	Cohort study  Follow-up of a incidence first episode cohort of patients who got their diagnoses of DSM-IV sz before 18 years age  Followed for: social functioning; treatment status; independent living; occupational outcome	N=96  57.3% male N=65	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 long period

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Lindström 2007 [28] Sweden	Cohort study  Follow-up 5 years after a drug trial  5 years  Symptoms, function and social contacts were monitored  Routine clinical cohort  Tardiv dyskinesia (TD) was checked	DSM-IV sz spectrum  N=225  Sz=158	5 years  Drop-out 225 to 101 year 5	GAF between 55–61  Independent living decreased from 83 to 71%  26% had no social contacts at all  12% worked/studied full time, additional 14% part-time  75% were on sick leave or had disability pension  TD fluctuated	Moderate	Real life study  High drop-out rate
Miettunen 2007 [36] Finland	Cohort study  Birth cohort study  Occupational status was studied at age 34  Mean follow-up time 10 years	N=10 748  N=113 with sz-spectrum  DSM-III-R  59% male, 85 sz	At age 34 years  11 dead	56% pensioned  20% worked at least half-time  Being single at onset of illness was a predictor for bad occupational outcome	High	Better than comparable Swedish results
Möller 2010 [86] Germany	The study investigates (in a part) the different diagnostic systems and effect on number of patients assigned to different diagnostic groups  The same group of patients with schizophrenic or affective disorders were diagnosed with ICD-9, ICD-10 and DSM-IV	N=197	Not relevant	The sz group with ICD-9=128, with ICD-10=105 and with DSM-IV=94	High	One of few studies that compare the same patient population with the most commonly used diagnostic systems

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Novick 2009 [44] Spain	Cohort study  Follow-up 3 years 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=10 972  N=6 642  57.6% male	3 years	Year 3: 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 2008 [14] Denmark	Cohort study  First episode sz spectrum  ICD-10  Follow-up  Symptom-rating. GAF  Good outcome: - symptoms 2 or less on SAPS and SANS - employed or studying - living independently - no hospital stay during year 2  Fully recovered: - both symptoms remission and	N=547  58.3% male  Mean age 26.75	2 years  Drop-out: 369 (67%) was followed-up  7 died, 5 suicide  70% had sz	In the sz group 14.7% was fully recovered (some on anti-psychotic medication)  28.6% in symptomatic remission at year 2  "Some patients with schizophrenia do apparently recover"	Moderate	Medium drop-out rate

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
	social and vocational recovery - not in hospital year 2 - anti-psychotic medication accepted (sic)					
Pillman 2005 [22] Germany	Cohort study  Follow-up comparing patients with ICD-10 sz (with positive symptoms) with patients with acute and transient psychotic disorder  Followed for general functioning, relapse + medication	79% weeks  N=42 with acute a.t. psychosis  N=42 with positive sz	7 years after index episode or 12 years after the first episode  12% drop- out. 3 patients dead	Good function: no medication: Acute group=12 out of 39 (31%) Positive sz group=0 out of 38 (0%)  The group with positive sz 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 2004 [26] Italy	Cohort study  Follow-up prevalence cohort with ICD  10 sz  Followed for symptoms (BPRS), function GAF), needs (CAN) and quality of life (LQoLP)	N=141  N=107	3 years	Symptoms were significantly worse (especially negative symptoms)  Function slightly worse (GAF 56.5 to 53.4)  Needs worse  QoL 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" (sic!)  Drop-out =20%	Moderate	Real life cohort in a model outpatient clinic  Worst outcome patients excluded because of their bad outcome

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Rund 2007 [3] Norway	Cohort study  First episode psychosis DSM-IV patients were followed for 2 years for neurocognition	N=207  Sz-spectrum  Sz=58  58% male	2 years  Drop-out 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
Seidman 2006 [4] USA	Cohort study  Prospective birth cohort study  Healthy controls  Neurocognition followed from age 7 years to 35 years  DSM-IV sz	N=11 889  N=26 sz  Controls=59	Age from 7 years to 35 years	Persons who later developed sz were significantly impaired on IQ compared to controls at 7 years  At age 35, persons with sz had significant impairment and deterioration  The sz-patients as a group had an IQ at app 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

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Selten 2007 [20] The Netherlan ds	Cohort study  Follow-up of incidence cohort of all patients in The Hague with first episode psychotic disorder	N=181  N=125 DSM-IV sz  Follow-up for 30 months  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 m	30 months  8% drop-out rate	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	



Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Svedberg 2001 [35] Sweden	Cohort study  First episode DSM-IV non affective psychosis  N=43  Sz=38  Incidence cohort in an catchment area  Followed for: medication, general functioning, inpatient care, sickness benefit	Sz=38	5 years  2 suicide (not included in analysis)	Recovered in sz 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
Torgalsbo en 2010 [46] Norway	Cohort study  6 patients (DSM-III schizophrenia) who were fully recovered were followed up 20 years later  Fully recovered= recovered on symptomatic, 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

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Wiersma 2000 [34] The Netherlan ds	Cohort study  6 European incidence cohorts assessed at onset, and year 1, year 2 and year 15  Social disability followed with WHO-DAS  Also followed with the Bleuler recovery criteria	N=496  N=349	15 years  N=496 ICD- 9 sz spectrum (no duration criteria)  N=349 (=70.4%)  9% dead  49% male  Among those that could not be found at follow-up, slow onset and early severe disabilities were more common	No disability=17%  Severe disability=24%  A deteriorating course was more frequent than 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 investigation of social function

Author Year Reference Country	Study design	Population Patient characteristics	Follow-up period Drop-out rate	Results	Study quality and relevance	Comments
Öie 2008 [5] Norway	Cohort study  Neurocognition followed up with an expensive battery	DSM-IV  Adolescents with sz (n=19; n=15) Men 10 Women 5  Mean age at onset of sz=14.8 years  ADHD (n=19) and healthy controls (n=30)	13 years  20% drop- out	Sz IQ=92.6  Healthy controls IQ=112.6  "Subjects with sz 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 neurocognitive decline during post illness neurodevelopment 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

## 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. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010;44:495-504.
14. Petersen L, Thorup A, Oghlenschlaeger 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, Amelvoort 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 schizophrenia: 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, Ganev 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, schizoaffective 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, Kruschke 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 psychiatrica et neurologica scandinavica* 1961;36:224-226.
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*. Köbenhavn. 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* 2010.
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 handbok i utvärdering av medicinska teknologier, Kapitel 11, se [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

Schizofreni är en kronisk sjukdom som resulterar i försämrad livskvalitet, ofta även för de anhöriga. Schizofreni medför svårigheter för 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 [1]. En svensk studie har visat att läkemedelskostnaden vid behandling av schizofreni endast motsvarar sju procent av de totala kostnaderna medan indirekta kostnader (produktionsförluster pga sjukfrånvaro) uppgår till 43 procent [2]. Detta stämmer relativt väl med motsvarande beräkningar från USA där andelen för läkemedelskostnader skattats till åtta procent och indirekta kostnader till 52 procent av totalt 62,7 miljarder US\$ för schizofreni för år 2002 [3].

### Evidensgraderade resultat

- Det finns otillräckligt kunskapsunderlag för att avgöra vilket av läkemedlen olanzapin respektive risperidon som är kostnadseffektivt vid behandling av schizofreni (⊕○○○).
- Det finns måttligt kunskapsunderlag för att olanzapin är kostnadseffektivt i jämförelse med haloperidol vid behandling av schizofreni (⊕⊕⊕○).
- Det finns otillräckligt kunskapsunderlag för att avgöra vilken organisationsform som är kostnadseffektiv vid behandling av schizofreni (⊕○○○).

**Tabell 3.12.1** Kostnadseffektivitet vid behandling av schizofreni.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag
<i>Effekt</i>			
Kostnadseffektivitet av Olanzapin mot risperidon	17 306 (2)	ICER dominant till dominerad	⊕○○○ -1 överensstämmelse
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

### 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"), angav 1 912 abstrakt. Av dessa beställdes 135 artiklar i fulltext och 14 studier inkluderades. En förteckning över exkluderade relevanta studier återfinns i Bilaga YY.

### 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) [4]. Behandlingen av schizofreni genomfördes i öppen vård varvid kostnadsanalysen utfördes från ett sjukvårdsperspektiv. Den kliniska indikatorn på effekt var behov av slutna vård eller ej. Beräknad genomsnittlig kostnad (standardiserad för ålder, kön, typ av schizofreni m fl) per behandlad patient i öppen vård under en ettårsperiod beräknades till 3 704 Can\$ för risperidon jämfört med 5 648 Can\$ för olanzapin, dvs en inkrementell kostnadsdifferens av 1 944 Can\$ per patient lägre 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 [5]. Randomiseringen skedde mellan FGA och SGA. Kostnader för resursutnyttjande beräknades prospektivt från ett sjukvårdsperspektiv. Livskvalitet mättes i QALY ("quality adjusted life years") vars vikter baserades på EQ-5D. Studien har dock inte justerat för skillnader i QALY-vikten vid "baseline". Analysen visade att FGA (bl a haloperidol) var kostnadseffektivt jämfört med SGA (bl a risperidon, olanzapin, amisulprid) när även effekter på livskvalitet beaktades. Det behöver emellertid 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 "baseline". En subgruppsanalys från samma studie har jämfört klozapin med andra läkemedel enligt SGA [6]. Kostnader beräknades från ett sjukvårdsperspektiv för en period av ett år. Den inkrementella kostnadseffektskvoten beräknades till 33 240 £ per QALY, dvs klozapin beräknades vara kostnadseffektivt givet en betalningsvilja motsvarande cirka 350 000 SEK per QALY.

Den prospektiva pan-Europeiska SOHO-studien inkluderade över 10 000 personer med schizofreni från 10 länder [7]. Personerna behandlades i öppen vård. 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 £ jämfört med de som behandlats med olanzapin, 3 259 £. 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 CUtLASS-studierna, räknar man med QALY-förändringar trots att de inte är signifikanta. Resultatet visar emellertid att om betalningsviljan hos sjukvårdshuvudmannen kan förväntas uppgå till motsvarande 30 000 £ 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 från Frankrike studerades kostnadseffektivitet för olanzapin jämfört med haloperidol vid behandling av schizofreni [8]. 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 FF för olanzapin jämfört med 756,3 FF 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 med bättre effekt.

Den prospektiva AMIRIS-studien, en randomiserad kontrollerad multicenterstudie, jämförde amisulprid med risperidon [9]. Den ekonomiska analysen omfattande sex månader och genomfördes från ett sjukvårdsperspektiv. Ingen signifikant medicinsk effektskillnad uppnåddes mätt med PANSS-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 så 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 [10]. 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 med 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 [11]. 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 [12].

Modellstudien bygger på kliniska data ifrån 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 ifrån 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 [13]. Modellen beräknar kostnadseffektiviteten för 12 alternativa strategier för en tidsperiod på tio år. Varje strategi inkluderar två atypiska läkemedel som följs av klopazapin om de atypiska läkemedlen inte haft önskad effekt. Effektdata kommer till stor del ifrån 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 – klopazapin, varvid kostnaden per vunnet QALY beräknades till 9 440 £ jämfört med strategin risperidon – olanzapin – klopazapin.

En HTA-rapport ifrån Storbritannien har modellerat kostnadseffektiviteten av klorzapin jämfört med haloperidol [14]. Modellen är en bearbetning av en modellstudie av Oh och medarbetare som kommenteras nedan [15]. Modellen är i form av ett beslutsträd och har en tidshorisont på ett år. Kliniska data i modellen kommer mestadels ifrån Oh och medarbetare, medan kostnadsdata är kompletterat för att vara relevant för Storbritannien. Studien visade att klorzapin leder till både bättre effekter samt 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 [15]. Den är gjord utifrån ett samhällsekonomiskt perspektiv men utan att beakta indirekta kostnader. Data till modellen har hämtats ifrån 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 innebar att risperidon ledde till både lägre kostnader och bättre effekt (QALY).

### **Organisatoriska aspekter**

En studie ifrån Storbritannien har studerat kostnadseffektiviteten av ACT (assertive community treatment) jämfört med vanlig vård genom ”community mental health teams” [17]. 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) 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 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. Eftersom detta effektmått inte brukar användas för denna sorts studier går det inte att avgöra om detta 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, 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 5 genomförs dock egna enkla modellberäkningar och i samband med det diskuteras flera alternativa studier.

För organisatoriska aspekter finns två studier av måttlig studiekvalitet men med olika utfallsmått och olika resultat, varför det inte går att dra slutsatser om vetenskapligt stöd.

Table 3.12.2.

Author Year Reference Country	Study design Setting	Population No at baseline Male/female Age Dropout rate	Intervention Follow-up time	Control Follow-up time	Results	Study quality and relevance	Comments
<i>Pharmaceuticals</i>							
Cooper 2008 [4] Canada	Population-based cohort data from Quebec  Cost- effectiveness analysis  Health care costs	Patients with schizophrenia  Olanzapine n= 3 640 Risperidone n= 2 694  Ages 0–65+ years  Women 42.8 %	Olanzapine 13 mg daily  12 months follow-up	Risperidone 4.2 mg daily  12 months follow-up	Adjusted estimates:  <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 relevance for Swedish health care	Retrospective but complete data on effectiveness
Davies 2007 [5] UK	RCT pragmatic  14 community psychiatric services  (CUtLASS)	Patients with schizophrenia in out-patient care n=118 + 109  Drop-out n=48	Second generation antipsychotics (risperidone, olanzapine, amisulpride, zotepine, quetiapine)	First generation antipsychotics (chlorpromazine, flupenthixol, haloperidol, loxapine, metotrimeprazine,	Total annual cost of SGA was £20 118 and for FGA £ 18 858  FGA > SGA as concerns cost per QALY gained	Moderate	



		Women 32% Ages 18–65 years, average 40.5 and 40.9	12 months follow- up	sulpiride)  12 months follow- up			
Davies 2008 [6] UK	RCT pragmatic  Multicentre secondary and primary care services  (CUtLASS)	Patients with psychosis n=67+69  Drop-out n=7+11  Women %?	Clozapine  12 months follow- up	Other Second Generation Antipsychotics  12 months follow- up	Net cost of clozapine £ 1,662 and net QALY of clozapine 0.05 i.e. cost per QALY gained £ 33,240	Moderate	
Knapp 2008 [7] UK	Prospective observational 10 European countries  Cost utility analysis	Patients in out- patient care n=10.972  Women 42%  Mean age 40.1 years  Drop-outs 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 relevance for Swedish health care	Study financed by a drug company
Le Pen 1999 [8] 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%	Olanzapine 12.9 mg daily  12 months follow- up	Haloperidol 11.5 mg daily  12 months follow- up	Response to treatment 54% versus 40% (p=0.03)  Clinical effect 69.2% versus 54.5% (p=0.02)  Costs per day FF 619 versus FF 756	Moderate	Study financed by a drug company  Reasonable relevance for Swedish health care

		Average age 39.4 and 37.7 years Drop-out 11% Analysis made in retrospect Payer perspective			(p=0.033)  Olanzapine is dominant		
Nicholls 2003 [9] UK	Multicentre RCT, health care costs added in retrospect  Cost minimization analysis	Patients with paranoid, disorganised, undifferentiated or residual schizophrenia for more than 2 years  Amisulpride n=101 Risperidone n=97  Drop-out rate 36%	Amisulpride 690 mg daily (saknas det ett kommatecken?)  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  <i>Conclusion:</i> Amisulpride was associated with significantly lower direct treatment costs than risperidol	Moderate	
Edgell 2000 [11] USA	Prospective RCT multicentre  Cost analysis	Patients with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizoaffective disorder in the US.  Age: 18-65, mean 39.4 and 39.6  Male: 69.3% and 68.0 %  Olanzapine n=75 Risperidone n=75	Olanzapine 10 to 20 mg/day  28 weeks	Risperidone 4 to 12 mg/day  28 weeks	Olanzapine-treated patients were more likely to maintain response compared with risperidone-treated patients  No significant difference of total per patient medical costs	Moderate	Study financed by a drug company  Reasonable relevance for Swedish health care

		Drop out rate 39% (no difference between the treatment groups). Last observation carried forward.					
Hamilton 1999 [10] USA	RCT Multicentre  Cost analysis	<p>Patients with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizoaffective disorder in the US.</p> <p>Age: over 18 years, mean 39.4 and 38.8</p> <p>Male: 76.0% and 74.1%</p> <p>Acute phase: Olanzapine n=551 Haloperidol n=266</p> <p>Maintenance phase: Olanzapine n=270 Haloperidol n=74</p> <p>Dropout: Acute phase =? Last observation carried forward. Maintenance phase</p>	<p>Olanzapine 5 to 20 mg/day</p> <p>Acute phase: 6 weeks</p> <p>Maintenance phase: 46 weeks</p>	<p>Haloperidol 5 to 20 mg/day</p> <p>Acute phase: 6 weeks</p> <p>Maintenance phase: 46 weeks</p>	<p>Acute phase: Mean total medical costs: USD 6 114 versus USD 6 502 (p=0.033)</p> <p>Maintenance phase: USD 15 594 versus USD 16 230 (p=0.128)</p>	Moderate	<p>Study financed by a drug company</p> <p>Reasonable relevance for Swedish health care</p>

		=64% and 60%. Last observation carried forward					
Davies 2008 [13] UK	Markov model  Many parameters from the CATIE trial	Patients with chronic stable or acutely psychotic schizophrenia	12 strategies each containing two atypical antipsychotics followed by clozapine  10 years	12 strategies each containing two atypical antipsychotics 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	
McIntyre 2010 [12] Canada	Markov model.  Many parameters from the CATIE trial	Patients with schizophrenia  Women: 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 2005 [14] UK	Decision tree model	Moderate schizophrenia	Clozapine  1 year	Haloperidol  1 year	Clozapine dominant	Moderate	Model and analysis based on study by Oh et al (2001)
Oh 2001 [15] Canada	Decision tree model	Patients with chronic schizophrenia	Risperidone  1 year	Haloperidol  1 year	Risperidone dominant	Moderate	

<i>Organizational aspects</i>							
Burns 2001 [16] UK	Systematic review	Patients with mental health problems	Intervention: Home treatment  Control: Various other treatments	NA	No evidence about the cost- effectiveness could be drawn	Moderate	
McCrone 2009 [17] UK	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: Assertive community treatment (ACT) 127 patients  Control: Usual care from community mental health teams (CMHTs) 124 patients	Follow-up: 18 months  Drop-out: ACT: 2% CMHT: 4%	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	

## Referenser

1. 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.
2. Lindstrom E, Eberhard J, Neovius M, Levander S. Costs of schizophrenia during 5 years. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;33-40.
3. 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.
4. 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.
5. 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. *British Journal of Psychiatry* 2007;191:14-22.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Nicholls CJ, Hale AS, Freemantle N. Cost-effectiveness of amisulpride compared with risperidone in patients with schizophrenia (Structured abstract). In: *Journal of Medical Economics*; 2003. p 31-41.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'Italien GJ, Sennfalt K, van BM. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK. *Current Medical Research and Opinion* 2008;24(11):3275-3285.
14. 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.
15. Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lanctot K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8:199-206.

16. 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.
17. 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.