

# Långtidsbehandling med antipsykotika halverar mortaliteten vid schizofreni

I en elva års uppföljningsstudie (FIN11 study) av behandling med antipsykotiska läkemedel i Finland har Tiihonen och medarbetare redovisat övertygande evidens för suicidförebyggande effekter vid schizofreni.

Författarna använde finska nationella register för läkemedelsbehandling, behandlingsdiagnoser och dödsorsaker. Sammanlagt 66 881 individer identifierades av en total population på 5,2 miljoner, och mortalitet och dödsorsaker noterades för perioden 1996–2006. I första hand ville författarna fastställa dödligheten vid schizofreni och betydelsen av läkemedelsbehandling under observationsperioden samt eventuella skillnader beroende på vilka preparat som använts. De sex mest frekventa antipsykotika utöver jämförelsepreparatet perfenazin identifierades, nämligen klozapin, olanzapin, tioridazin, risperidon, haloperidol och quetiapin.

**Mortaliteten för män** i den studerade gruppen var 31,3 procent och för kvinnor 37,1 procent, och medelåldern vid uppföljningsstarten var 51 år. Studiepopulationen delades upp avseende förekomst av antipsykotisk medicinering och behandlingstidens längd. Mortaliteten i gruppen utan medicinering var



Foto: SPL/IBL

Värdet av läkemedelsbehandling vid schizofreni är något att ta hänsyn till. Ett råd till läkemedelskommittéerna är att ta upp frågan om klozapins roll i kliniskt bruk.

56 procent, medan den var betydligt lägre i de behandlade grupperna. Den största behandlingsgruppen fick antipsykotika under minst sju år eller upp till hela den elvaåriga observationstiden, och här var dödligheten bara hälften, eller knappt 27 procent.

**Uppdelat på preparat** visade klozapin avvikande och lägre total mortalitets-

risk än övriga preparat, framför allt på grund av halverad suicidrisk. Författarna framhåller att gruppen andra generationens antipsykotika är heterogena avseende mortalitetsrisk men att klozapin avgjort minskar dödligheten effektivare än övriga studerade preparat. De föreslår vidare att användningen av klozapin bör omvärderas och, får man förmoda, eventuellt utökas vid schizofreni.

**Studien är direkt tillämplig** i klinisk praxis, och mitt råd till landets läkemedelskommittéer är att ta upp frågan om rollen för klozapin i kliniskt bruk inför 2010 års rekommendationer. Det är värt att notera att klozapin inte åtföljdes av ökad dödlighet i hjärt-kärlsjukdom. En rimlig möjlighet är att den relativt höga risken för metabola syndromet som klozapin åtföljs av helt kompenseras av bättre effekt mot grundsjukdomen. För kliniker finns i studierapporten angelägna argument i dialogen med patienter och närstående avseende värdet av läkemedelsbehandling vid schizofreni.

**Nils Lindfors**

professor, Centrum för psykiatriforskning, Karolinska institutet, Huddinge

Tiihonen J, et al. Lancet. 2009;374:620-7.

## Behandling med antidepressiva minskade självmorden i Sverige

**AUTOREFERAT.** Antalet suicid har minskat kraftigt i Sverige. År 1995 begicks 1783 suicid, medan antalet år 2005 var 1451 (-332 eller en minskning med 18,6 procent). Undertecknad har påvisat att detta hade ett starkt tidssamband med den ökade användningen av antidepressiva läkemedel i befolkningen och att motsvarande samband kunde ses i övriga nordiska länder [Läkartidningen. 2000;97:1644-50]. Därefter har ett drygt 20-tal internationella studier bekräftat att ökad användning av antidepressiva åtföljts av färre suicid [European Psychiatric Revue. 2008;1:24-6].

**För att hävda** att detta tidssamband är uttryck för ett orsakssamband måste dock visas att de individer som antas ha räddats från suicid tillhört den del av befolkningen som behandlats med antidepressiva. För att undersöka detta analyserade vi samtliga 16 937 suicid

som genomgått rättstoxikologisk screening i Sverige åren 1995–2005. De suicidfall där antidepressiva läkemedel påvisats ansåg vi ha tillhört den behandlade delen av befolkningen.

**Om minskningen** i suicid orsakats av antidepressiva läkemedel bör minskningen ha skett inom just denna kategori. Om minskningen i suicid däremot haft andra orsaker än antidepressiva bör den ha varit proportionellt lika i den behandlade respektive den obehandlade delen av befolkningen. Vi kunde emellertid inte utan vidare jämföra antalet behandlade och obehandlade individer som begått suicid 2005 med motsvarande år 1995 för att se var minskningen skett, eftersom användningen av antidepressiva hade blivit betydligt vanligare i befolkningen och därmed ökat sannolikheten för att antidepressiva skulle kunna påvisas efter suicid. Vi

**»Detta implicerar att antidepressiva förebygger 500–600 suicid per år i Sverige, vilket utgör en enorm förbättring av folkhälsan.«**

analyserade därför också en kontrollgrupp bestående av samtliga 33 426 olycksfall eller naturliga dödsfall som genomgått rättstoxikologisk screening under samma period. Andelen av dessa där antidepressiva kunde påvisas hade ökat med 109 procent mellan 1995 och 2005.

**Vi antog** att detta avspeglade den ökade andelen av befolkningen som behandlats, och därmed borde sannolikheten för att individer som begått suicid hade behandlats med antidepressiva också ha ökat med 109 procent. Detta skulle

innebära en ökning från 354 behandlade år 1995 till 741 år 2005 (354 + 354 × 109 procent). Från detta intermediära beräknade antal drog vi sedan den reella minskningen i suicid utifrån de två alternativa förutsättningarna:

- Om antidepressiva var orsaken till minskningen i suicid borde minskningen ha skett inom kategorin behandlade, som då kunde förväntas vara 409 (741 - 332).
- Om antidepressiva inte var orsaken till minskningen i suicid borde minskningen ha skett proportionellt lika i befolkningen oavsett behandling med antidepressiva. Det förväntade antalet behandlade borde då vara 603 (741 - 741 × 18,6 procent).

**Då det observerade** antalet suicid där antidepressiva hade påvisats år 2005 var 420 är det uppenbart att uppskattningen som baserades på antagandet att antidepressiva var orsaken till minskningen i suicid beskrev verkligheten bäst ( $P < 0,001$ ). Minskningen av suicid hade således skett bland individer som behandlats med antidepressiva, och därmed är det troligt att antidepressiva verkligen var orsaken till minskningen!

**Av nödvändighet** byggde studien på ovan redovisade grundantaganden. För att validera dessa undersökte vi på samma sätt som vi undersökte antidepressiva fyra andra läkemedel som vi antog inte förebyggde suicid (zolidem, zopiklon, dextropropoxifen, tramadol). Till skillnad från vad fallet var för antidepressiva visade sig de observerade antalen suicid där dessa substanser påvisades förklaras bäst av det antal som kunde förväntas om de *inte* påverkade suicidrisken. Resultatet för antidepressiva var således specifikt för antidepressiva.

**Detta är den första** befolkningsbaserade studie som på individnivå visar att det tidigare observerade tidssambandet sannolikt är uttryck för ett orsakssamband. Detta implicerar att antidepressiva förebygger 500–600 suicid per år i Sverige, vilket utgör en enorm förbättring av folkhälsan. Detta bör beaktas vid beräkning av dessa läkemedels kostnadseffektivitet samt vid utarbetande av riktlinjer för depressionsbehandling och vid prioritering av resurser för suicidprevention.

**Göran Isacsson**

docent, psykiatriska kliniken,  
Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Isacsson G, et al. Acta Psychiatr Scand. 2009;120:37-44.

## Koppling mellan övervikt, midjemått och astma

Amerikanska forskare har visat att övervikt och högt midjemått är korrelerat med ökad förekomst av astma hos kvinnor. Rönen presenteras i tidskriften Thorax.

**Studien bygger på** uppgifter från 88 304 kvinnor i Kalifornien, samtliga av dem aktiva eller pensionerade lärare (de ingick i vad som kallas the California Teachers Study). Studien påbörjades 1995, och deltagarna fick vid flera tillfällen (1995, 1997, 2000 och 2005) svara på frågeformulär. Uppgifter om förekomst av astma har baserats på vad deltagarna själva uppgett. 13 procent av deltagarna uppfyllde kriterier för fetma (BMI 30 eller högre) år 1995. Drygt var tionde av dessa individer (1,5 procent av samtliga kvinnor) uppfyllde kriterierna för extrem fetma (BMI 40 eller högre). Författarna undersökte sedan om deltagarna drabbats av astma i vuxen ålder.

**Det visade sig** att högt BMI var korrelerat med ökad förekomst av astma. Astma med debut i vuxen ålder var i storleksordningen dubbelt så vanligt bland kvinnor med fetma som bland normalviktiga (BMI under 25) och drygt tre gånger så vanligt hos extremt feta som hos normalviktiga. Bland kvinnor med BMI mellan 25 och 29,9, alltså övervikt, var astma 40 procent vanligare än bland normalviktiga. Högt BMI var även kopplat till svåra astmaepisoder, definierat som ökad frekvens av besök på akutmottagningar och sjukhusinläggningar på grund av astma.

Intressant i övrigt är att det visade sig att också högt midjemått, över 88 centimeter, var korrelerat med ökad förekomst av astma. Detta samband noterades även bland normalviktiga kvinnor. Mekanismen genom vilken övervikt och fetma kopplas till astma är inte helt klarlagd, men faktorer som påverkan på den glatta muskulaturen i luftvägarna och gastroesofageal reflux har föreslagits.

**Författarna planerar** en prospektiv studie på kvinnor, där man kommer att följa hur många som drabbas av astma och hur detta är korrelerat till bla BMI och midjemått. Den aktuella studien är inte den första som kopplar samman övervikt och astma. Under 2008 visade en amerikansk studie presenterad i Journal of Allergy and Clinical Immunology



Ett midjemått över 88 cm var korrelerat med ökad förekomst av astma även bland normalviktiga kvinnor. Foto: SPL/IBL

**»Mekanismen genom vilken övervikt och fetma kopplas till astma är inte helt klarlagd, men faktorer som påverkan på den glatta muskulaturen i luftvägarna och gastroesofageal reflux har föreslagits.«**

att överviktiga astmatiker oftare lades in på sjukhus för astmarelaterade besvär (se Läkartidningen nr 43/2008) än normalviktiga astmatiker.

**En annan intressant** studie i sammanhanget presenterades 2007 i tidskriften American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, i vilken författarna kom till slutsatsen att prevalensen av astma sannolikt kan sänkas genom effektivare behandling av övervikt och fetma. Rönen ska ses mot bakgrund av att två av tre vuxna amerikaner (66 procent) beräknas uppfylla kriterierna för fetma och/eller övervikt (BMI 25 eller högre).

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Thorax. doi:10.1136/thx.2009.114579