

# Moderna anti-psykotika ger färre biverkningar och lägre dödlighet

Men de är dyrare än äldre neuroleptika, visar studie från Västra Götaland

**GÖRAN BJÖRLING**, tidigare verksamhetschef, psykiatriska kliniken, NU-sjukvården, Trollhättan; öppen psykiatrisk vård, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås  
**LARS WILHELMSÉN**, professor emeritus, tidigare överläkare, klinikchef, medicinkliniken, Östra sjukhuset, Göteborg  
lars.wilhelmsen@gu.se

**ARNE BJÖRNBERG**, fil dr, Pollex Retro Research, Stockholm  
**ANDERS ODÉN**, professor, matematisk statistik, Chalmers tekniska högskola, Göteborg  
**LENNART WELIN**, docent, överläkare, medicinkliniken, sjukhuset, Lidköping

Behandlingen av schizofreni har påverkats mycket av tillkomsten av andra generationens antipsykotika. Fördelen med dessa nya farmaka jämfört med första generationens antipsykotika – klorpromazin, levomepromazin, flufenazin och haloperidol – är den lägre förekomsten av extrapyramidala biverkningar, men även bättre effektivitet har angivits [1].

I Västra Götalandsregionen finns sedan början av 2000-talet en vårddatabas med diagnoser och vårdkostnader i öppen, privat och sluten vård.

Kostnader i sluten vård baseras på diagnosrelaterade grupper (DRG). Dessa varierar inom Västra Götalandsregionen, men har normaliserats för den aktuella studien [2]. Data har samkörts med läkemedelsförskrivningar (via Socialstyrelsen, som får uppgifter från Apoteksbolaget), sjukskrivningar och sjukersättning (via Försäkringskassan) och dödlighet (via Socialstyrelsen) [2, 3].

Den här studien undersöker huruvida det föreligger skillnader mellan första och andra generationens antipsykotikläkemedel beträffande somatisk samsjuklighet, totalkostnad, dödlighet och sjukskrivningsdagar samt hur vanlig polyfarmaci är.

## PATIENTER OCH METODER

I januari 2006 fanns det 1528455 invånare i Västra Götalandsregionen. Data för aktuella patienter har samkörts med Socialstyrelsens register över receptuttag, dödlighet och sjukskrivningar via Försäkringskassans ersättningsstatistik. Personnummer har krypterats, och enskilda individer kan inte identifieras. Alla patienter (N=4593) med diagnosen schizofreni i Västra Götalandsregionen (diagnoskod F20 en-

**TABELL I.** Analyserade läkemedelsgrupper vid schizofreni.

Läkemedel	ATC-kod <sup>1</sup>
Klorpromazin/levomepromazin <sup>2</sup>	N05AA
Perfenazin	N05AB
Haloperidol	N05AD
Flufenazin	N05AB
Sertindol	N05AE03 <sup>3</sup>
Ziprasidon	N05AE04
Klozapin	N05AH02
Olanzapin	N05AH03
Quetiapin	N05AH04
Risperidon	N05AX08
Aripiprazol	N05AX12

<sup>1</sup> ATC = Anatomical therapeutic chemical classification system.

<sup>2</sup> I det följande har klorpromazin och levomepromazin slagits samman och finns under klorpromazin.

<sup>3</sup> Endast 9 patienter behandlades med detta läkemedel och analyseras ej ytterligare.

ligt den internationella sjukdomsklassifikationen ICD-10) från juli 2005 till och med december 2009 har studerats.

Studien har godkänts av forskningsetisk kommitté.

## Statistik

Skillnader i frekvenser testades med  $\chi^2$ -analys.

Vid beräkning av förväntat antal döda har hänsyn tagits till ålder, kalendertid och uppföljningsperiodens längd för varje individ. Risken för död har skattats med Poissonregression, där uppföljningsperioden delats i 0,05 års intervall. Hazard-funktionen var:

$$\exp(-6,0454 + 0,0385) \times \text{Min}(\text{uppdaterad ålder} - 65,0) + 0,0963 \times \text{Max}(\text{uppdaterad ålder} - 65,0) + 0,0030 \times (\text{uppdaterad tid sedan 1 januari 2000}) - 0,2717 \times \text{kön} (\text{man} = 0, \text{kvinn} = 1)$$

Funktionerna Min(a, b) och Max(a, b) definieras som minimum av talen a och b respektive maximum av a och b. För den allmänna befolkningen har vi använt dödstal publicerade av Statistiska centralbyrån i 1-årsintervall avseende både ålder och kalendertid. Vid multipla analyser har vi korrigerat för detta.

## RESULTAT

Analyserade läkemedel framgår av Tabell I. Av Tabell II fram-

## SAMMANFATTAT

Västra Götalandsregionen har drygt 1,5 miljoner invånare. Patienter med diagnosen schizofreni (N=4593) under juli 2005 till och med december 2009 har studerats. **Läkemedelskostnaden** var lägre för äldre neuroleptika än för nyare »atypiska« antipsykotika. Sjukhuskostnaderna var lika för båda grupperna, medan öppenvårdskostnaderna var högre vid behandling med nya medel än med äldre. **Totalkostnaden** per patient varierade från 243 000 (äldre

läkemedel) till 360 000 kronor (nyare antipsykotika). **Samsjukligheten** tenderade att vara lägre för aripiprazol, men var lika för äldre och andra nyare preparat. **Sjukskrivningstiderna** var lika oberoende av preparat. Dödligheten var 2,4 gånger högre hos schizofrenipatienter än i totalbefolkningen, men den var inte signifikant lägre vid läkemedelsbehandling än utan. Dock var den signifikant lägre vid behandling med nyare antipsykotika än med äldre läkemedel.

**TABELL II. Läkemedelsanvändning för patienter med schizofreni fördelad på sjukhusvård, öppen vård, dödlighet och kostnader per patient. Patienter som behandlas med flera läkemedel är medräknade på respektive läkemedel.**

Läkemedel	Antal patienter	Medel-ålder, år	Antal sjukhusdagar/patient	Dödlighet, procent	Kostnad per patient, kronor			
					Läkemedel	Öppen vård	Sjukhus	Totalt
Klorpromazin	855	49	84,4	10,3	1 618	137 414	153 865	292 898
Flufenazin	403	54	73,8	12,7	5 582	137 433	130 094	273 109
Haloperidol	453	52	74,5	11,9	2 849	114 318	125 297	242 465
Perfenazin	1 438	49	78,9	8,6	3 343	143 184	132 856	279 382
Ziprasidon	196	44	63,4	8,2	40 915	151 148	127 638	319 701
Klozapin	663	45	75,2	7,1	18 404	141 574	103 381	263 359
Olanzapin	1 605	46	72,9	7,1	53 550	143 826	126 961	324 337
Quetiapin	767	45	88,5	6,0	32 192	174 259	153 105	359 556
Risperidon	1 603	47	74,8	10,5	48 240	143 900	121 941	314 081
Aripiprazol	896	41	85,0	2,3	31 469	184 512	133 526	349 508

**TABELL III. Samsjuklighet för olika läkemedel vid behandling i öppen eller sluten vård.**

Läkemedel	Antal patienter	Diabetes, procent	Parkinson, procent	Hypertoni, procent	Hjärtinfarkt, procent	Hjärtsvikt, procent	Stroke, procent
Klorpromazin	855	15,8	2,0	12,3	6,5	5,3	3,5
Flufenazin	403	19,1	3,0	16,6	8,7	6,2	4,5
Haloperidol	453	15,7	2,2	15,9	7,1	5,3	5,1
Perfenazin	1 438	15,2	1,3	14,3	5,8	4,6	3,1
Ziprasidon	196	18,9	1,0	13,8	5,1	5,6	1,5
Klozapin	663	13,7	2,3	8,0	4,5	2,6	3,0
Olanzapin	1 605	10,9	1,6	10,9	6,0	3,4	2,6
Quetiapin	767	16,6	2,2	13,8	6,1	4,4	3,1
Risperidon	1 603	16,1	1,9	12,4	5,1	5,2	4,1
Aripiprazol	896	10,7	1,1	8,6	3,0	2,3	2,0
Alla läkemedel	4 281	14,6	2,1	13,5	6,3	4,8	3,4

går antal patienter, medelålder, antal sjukhusdagar, dödlighet och kostnader för de olika läkemedlen.

Totalt behandlades 4 593 patienter. Av dessa behandlades 1 719 patienter med ett läkemedel, 1 348 med två, 656 med tre och 558 med fyra eller fler läkemedel. Sammanlagt 312 patienter behandlades inte med något av de studerade läkemedlen.

Flest patienter behandlades med olanzapin, risperidon och perfenazin. Av 1 603 patienter som behandlades med risperidon hade 483 endast detta läkemedel och 1 120 (70 procent) behandlades med risperidon i kombination med andra antipsykotika. Av 1 438 patienter som behandlades med perfenazin hade 76 procent kombinationsbehandling med andra antipsykotika. För olanzapin var motsvarande andel 77 procent.

Antalet sjukhusdagar varierade mellan 88,5 (quetiapin) och 63,4 (ziprasidon).

Läkemedelskostnaden per patient var väsentligt lägre för första generationens antipsykotika (medeltal 3 348 kronor) än för andra generationens antipsykotika (medeltal 37 462 kronor).

Kostnaderna för sjukhusvård var ganska lika för första och andra generationens antipsykotika, lägst för klozapin. Dyrast var behandling med klorpromazin/levomepromazin tätt följd av quetiapin.

Kostnaderna för poliklinisk vård var högre för patienter

**»... förhållandena kunnat analyseras i ett oselektat totalmaterial i ett område motsvarande en sjättedel av Sveriges befolkning.«**

som behandlades med andra generationens antipsykotika än med första generationens (högst för aripiprazol och lägst för haloperidol).

Totalkostnaden per patient varierade från 242 464 kronor vid haloperidolbehandling till 359 556 kronor vid quetiapinbehandling.

**Samsjuklighet.** I Tabell III listas registrerade diagnoser vid öppen eller sluten vård. Strikt jämförbara kriterier användes inte. Patienter som behandlades med aripiprazol hade låg frekvens av diabetes, Parkinsons sjukdom, hypertoni, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och stroke. När aripiprazol jämfördes med andra läkemedel i gruppen andra generationens antipsykotika var endast frekvensen hypertoni och hjärtsvikt lägre för aripiprazol. Denna skillnad försvann dock efter standardisering för kön, ålder och uppföljningstid, liksom när sjukligheten jämfördes mellan första och andra generationens antipsykotika.

**Sjukskrivningar.** Av hela gruppen hade 78 procent varit sjukskrivna vid något tillfälle, i genomsnitt 1 135 dagar per patient, varierande mellan 1 064 och 1 393 dagar för de olika läkemedlen (Tabell IV).

**Dödlighet.** I Tabell V anges antalet döda och förväntat antal döda i den svenska totalbefolkningen. Dödligheten var 2,4 gånger högre än förväntat hos schizofrenipatienter utan läkemedel och för de som behandlades med aripiprazol (en lägre siffra än för övriga läkemedelsgrupper).

Dödligheten var signifikant lägre för andra generationens antipsykotika än för första generationens ( $P=0,00067$ ). Det

**TABELL IV. Socialförsäkringsdagar totalt och per patient.**

Läkemedel	Antal patienter	Antal patienter med försäkringsdagar	Antal tillfällen	Antal dagar juli 2005 – december 2009	Antal dagar per patient
Klorpromazin	855	677	754	1 021 777	1 195
Flufenazin	403	290	322	428 680	1 064
Haloperidol	453	324	358	478 712	1 057
Perfenazin	1 438	1 176	1 341	1 763 646	1 228
Ziprasidon	196	171	218	249 122	1 271
Klozapin	663	602	653	923 434	1 393
Olanzapin	1 605	1 318	1 603	1 952 930	1 217
Quetiapin	767	643	783	973 776	1 270
Risperidon	1 603	1 244	1 488	1 797 823	1 122
Aripiprazol	896	805	991	1 189 877	1 328
Alla läkemedel	4 281	3 575	4 171	5 212 848	1 135

var ingen skillnad i självmordsfrekvens – 0,86 procent i båda grupperna.

## DISKUSSION

Schizofrenipatienter har ökad dödlighet och står för höga sjukvårdskostnader. Läkemedelskostnaderna var höga, men utgjorde endast som högst 16,5 procent av totalkostnaden. Kostnaderna för poliklinisk vård var cirka hälften av totalkostnaden för första generationes antipsykotika och 55 procent för andra generationens.

Socialförsäkringskostnaderna har inte räknats med i denna analys. Samsjukligheten, som den mätts i denna studie, skilde sig inte mellan de båda grupperna.

Det har varnats för användning av antipsykotiska preparat hos äldre patienter [4, 5]. Ingen ökad risk kunde dock visas i två finska studier [6, 7], varav den senare påvisade lägre dödlighet med andra generationens antipsykotika.

I vår studie svarade andra generationens antipsykotika för betydligt högre läkemedelskostnader än första generationens, men de var låga i jämförelse med vårdkostnaderna. De lägre biverkningsfrekvenserna med de nyare läkemedlen som påpekats bl a i en Cochranerapport [1] har inte kunnat analyseras i detalj i vår studie, eftersom endast samsjuklighet registrerats.

Tendensen till lägre sjuklighet vid behandling med aripiprazol vore värd att testa i en randomiserad dubbelblindad studie i jämförelse med ett annat preparat av andra generationens antipsykotika.

Fleischhacker et al [8] visade att aripiprazol minskade viktuppgång och serumkolesterollhalt i jämförelse med klozapin. I en annan studie fann man att den ökade prolaktinnivån vid haloperidolbehandling minskade med aripiprazol [9].

Injicerade depåpreparat antas reducera recidivriskerna, eftersom antalet missade medicinintag reduceras, men resultaten har varit varierande. Rosenheck et al [10] kunde inte påvisa någon fördel med risperidon i injektion, medan Leucht et al [11] i en sammanställning av 1700 patienter fann en signifikant reduktion av recidivfrekvensen. Recidivfrekvensen reducerades även i en finsk studie, men suicidförsöken ökade. Dock fann man lägre risk för död vid medicinering än utan [12], vilket inte framkom i vår studie.

Dödligheten var lägre vid behandling med andra generationens antipsykotika än första generationens, och bland andra generationens antipsykotika tycks aripiprazol ha lägre dödlighet än övriga nya antipsykotika.

Enligt våra resultat är polyfarmaci vanligt – i motsats till vad som rekommenderas [13-15].

Den aktuella studien är inte en randomiserad, kontrollerad klinisk prövning med slumpmässig fördelning av patienterna till olika preparat och blindad bedömning av effekterna. Den somatiska samsjukligheten har inte heller rapporterats enligt

**»Enligt våra resultat är polyfarmaci vanligt – i motsats till vad som rekommenderas ...«**

**TABELL V. Åldersstandardiserad dödlighet, förväntat antal döda i relation till risken för alla schizofrenipatienter och i relation till Sveriges befolkning (KI = konfidensintervall). (Den signifikant förhöjda dödsrisken för risperidon vid jämförelse med andra preparat kvarstår inte då vi justerar för multipla jämförelser.)**

Läkemedel	Antal döda	Förväntat antal döda om risken lika för alla schizofrenipatienter <sup>1</sup>	P-värde	Förväntat antal döda om risken lika med den svenska befolkningens	Hazard-kvot (95 procents KI)
Klorpromazin	9	7,21	NS	3,05	2,9 (1,3–5,5)
Flufenazin	16	13,32	NS	4,81	3,3 (1,9–5,4)
Haloperidol	49	47,26	NS	17,79	2,8 (2,0–3,6)
Perfenazin	31	28,69	NS	8,81	3,5 (2,4–5,0)
Ziprasidon	16	12,67	NS	3,33	4,8 (3,0–8,7)
Klozapin	44	44,23	NS	10,97	4,0 (2,9–5,4)
Olanzapin	112	113,04	NS	32,07	3,5 (2,9–4,2)
Quetiapin	46	43,42	NS	12,81	3,6 (2,6–4,8)
Risperidon	166	138,08	0,0229	45,74	3,6 (3,1–4,2)
Aripiprazol	21	36,84	0,0033	8,71	2,4 (1,5–3,7)
Inget av ovanstående	99	110,85	NS	41,14	2,4 (2,0–2,9)

<sup>1</sup> Oavsett typ av läkemedel, men inte oavsett ålder, kön och kalendertid.

standardiserade kriterier. Mer kontrollerade studieformer är emellertid svåra att åstadkomma.

Fördelar med denna studie är att förhållandena kunnat analyseras i ett oselekerat totalmaterial i ett område motsvarande en sjättedel av Sveriges befolkning. Andra generationens antipsykotika har givit färre biverkningar och lägre dödlighet men till en merkostnad av nära 16 000 kronor per behandlad patient.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

## REFERENSER

1. The Cochrane Collaboration. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia [review]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
2. Wilhelmsen L, Welin L, Odén A, et al. Saving lives, money and resources: drug and CABG/PCI use after myocardial infarction in a Swedish record-linkage study. *Eur J Health Econ.* 2010;11:177-84.
3. Welin L, Wilhelmsen L, Björnberg A, et al. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:1143-9.
4. Wang PS, Scheeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med.* 2005;353:2335-41.
5. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med.* 2008;168:1090-6.
6. Raivio M, Laurila JV, Strandberg TE, et al. Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: a two-year prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15:416-24.
7. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ.* 2006; 333:224-7.
8. Fleischhacker W, Heikkinen M, Olié JP, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(8):1115-25.
9. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164(9):1404-10.
10. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, och medarb. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med.* 2011;364(9):842-51.
11. Leucht C, Heres S, Kane JM, och medarb. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011;127(1-3):83-92.
12. Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, et al. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(12):1358-67.
13. Flyckt L. Regionalt vårdprogram. Schizofreni och andra psykosjukdomar. Stockholm: Stockholms läns landsting; 2008. p. 62. ISBN 91-85211-52-4
14. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2005;6(3):132-91.
15. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7(1):5-40.