

Läkemedel mot schizofreni:

SBU lyckas inte reda ut begreppen



Illustration: Airi Ilste

SBU har inte lyckats formulera korrekta slutsatser om kunskapsläget i rapporten »Om psykiatrisk diagnos och behandling. En sammanställning av systematiska litteratöröversikter«.

Jag arbetade under nio år på SBU och motverkade då en sådan genomgång. Mina skäl var givetvis inte att det vore fel att sammanställa litteratur på ett systematiskt sätt, utan att studierna var så snett publicerade och felaktigt designade att varje sammanställning skulle visa att de nya antipsykosmedlen skulle vara bättre och säkrare än de gamla. Jag ansåg då att det vore en felaktig och skadlig slutsats, och det har visat sig vara riktigt.

SBU skriver (på sidan 65 i rapporten): »Av andra generationens läkemedel har klozapin, olanzapin och risperidon bättre effekt på psykotiska symtom vid schizofreni än äldre antipsykotiska läkemedel.« Emellertid är första generationens antipsykotika lika heterogen som den andra och, som man påpekar på ett annat ställe i rapporten, har man som jämförelsepreparat nästan alltid använt haloperidol, oftast i olämpligt höga doser.

I en relevant Cochrane-översikt finns bara en mycket liten studie där risperidon jämförs med perfenazin [1]. I studien användes olämpligt höga doser av båda preparaten, och man fann ingen skillnad i effekt eller biverkningar. I den mycket citerade CATIE-studien framstod perfenazin som effektivare än risperidon [2].

Inte heller olanzapin har

STEN THELANDER

överläkare, studierektor, Psykiatri södra, Stockholm
sten.thelander@sll.se

Den nyligen publicerade SBU-rapporten och en preliminär version av kunskapsunderlaget för slutsatserna om schizofrenibehandling finns på SBU:s webbplats <<http://www.sbu.se>>.

studerats systematiskt mer än i jämförelse med haloperidol [3]. I CATIE-studien förefaller däremot olanzapin effektivare än både perfenazin och flera av den andra generationens antipsykotiska medel.

Slutsatsen om klozapin är också missvisande. Studier gjorda innan klozapin fann sin nisch som behandling av så kallade terapirefraktära schizofrenier visade inga skillnader gentemot andra äldre antipsykotiska medel [4]. Det hade också varit av intresse att få veta att mindre än hälften av dem som behandlas med klozapin tolererar och/eller har effekt av detta läkemedel. Det innebär att det finns en betydande subgrupp av svårt psykotiska patienter (flera tusen personer) som det saknas evidensbaserad farmakologisk behandling för.

På sidan 67 i rapporten läser man att andra generationens antipsykotiska läkemedel ger lägre förekomst av extrapyramidala biverkningar än den äldre generationens. Man konstaterar visserligen att det mest gjorts jämförelser med haloperidol men generaliserar sedan till hela gruppen äldre medel utan vidare diskussion. I CATIE-studien sågs ingen skillnad i neurologiska biverkningar mellan de ingående preparaten, inklusive perfenazin [5].

Det förefaller också mycket våghalsigt att hävda att vissa preparat ger bättre livskvalitet än andra. Dels publiceras nästan bara livskvalitetsdata om de visar önskat resultat, dels visar aktuell forskning att det är ytterst tveksamt om ge-

neriska livskvalitetsmått är valida i schizofrenistudier [6].

Ett genomgående problem med flertalet studier av den nya generationen antipsykotiska läkemedel är att de görs på personer med mångårig sjukdom som ofta redan prövat andra antipsykotiska läkemedel med varierande resultat. Detta kan vara till nackdel både för det nya preparatet, genom att patienterna svarar sämre än nyinsjuknade patienter, och för jämförelsegruppen som redan prövat flera preparat liknande det de nu randomiseras till. Det är därför särskilt värdefullt med studier på patienter som tidigare inte exponerats för antipsykotisk medicin eller bara fått sådan under kort tid.

Det finns ett tiotal sådana studier. Inte i någon finner man skillnader i effekt mellan äldre och nyare antipsykotiska läkemedel. Detta är särskilt intressant eftersom jämförelsepreparatet alltid var haloperidol.

En brist som gör genomgången ofullständig är att man inte på någon plats i sammanfattningen diskuterar depåneuroleptikas plats i behandlingen, trots att två av de nyare medlen också finns som långverkande depåneredningar.

En mer rimlig sammanställning av kunskapsläget är:

- Sedan man för över 60 år sedan syntetiserade klorpromazin (Hibernal), och så småningom fann att denna substans hade effekt mot positiva psykotiska symtom, har bara begränsade framsteg gjorts med att få fram preparat med större antipsykotisk effekt.

- Det finns inga läkemedel som har en säkert dokumenterad effekt mot schizofrenins negativa och kognitiva symtom. Det finns inte heller nå-

got skäl att välja ett nytt antipsykotiskt medel för att det är effektivare än ett äldre. Både de nyare och de äldre läkemedlen är farmakologiskt heterogena och skiljer sig främst avseende pris och typ och svårighetsgrad av biverkningar.

- För en enskild individ kan givetvis avsaknaden av skillnader på gruppnivå likväl innebära att ett visst preparat är effektivare än ett annat. Förhoppningsvis kommer den snabba utvecklingen av farmakogenetiken att öka möjligheten till individualiserad behandling.

- Det finns inget som talar för att något påtagligt effektivare eller säkrare läkemedel kommer de närmaste årtiondena. Ett avgörande hinder för utvecklingen är att det fortfarande inte finns någon patofysiologisk förklaring till schizofrenierna, inte ens någon teori som gjort det möjligt att dela den extremt heterogena schizofrenigruppen i mer homogena subgrupper.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

2. Stroup TS, Lieberman JA. Antipsychotic trials in schizophrenia. The CATIE Project. New York: Cambridge University Press; 2010.
3. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, et al. Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD001359.
4. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, et al. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD000059.
5. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: Results, impact, controversy. Harv Rev Psychiatry. 2007;15(5):245-58.
6. Papaioannou D, Brazier J, Parry G. How valid and responsive are generic health status measures, such as EQ-5D and SF-36, in schizophrenia? A systematic review. Value Health. 2011;14(6):907-20.

LÄS MER Fullständig referenslista Lakartidningen.se.
Nästa sida: SBU replikerar.

REPLIK:

SBU står fast – läkemedel räddar liv vid schizofreni

Sten Thelander framför kritik mot SBU-utredningens slutsatser om läkemedelsbehandling vid schizofreni. SBU besvarar kritiken, men inleder med att beskriva hur granskningen bedrivits.

SBU:s genomgång är huvudsakligen baserad på systematiska översikter. För varje frågeställning har vi enligt i förväg uppställda systematiska kriterier granskat och valt ut den bästa. När det gäller jämförelsen mellan första och andra generationens antipsykotika användes en artikel av Leucht och medarbetare publicerad i Lancet 2009 [1]. Endast studier där deltagarna randomiserats och där dubbelblindad metodik använts har inkluderats (i Cochrane-översikter accepteras också randomiserade kontrollerade studier utan dubbelblindmetodik).

35 studier hade genomförts i Asien och översattes vid behov. Denna grupp är viktig eftersom klorzapin används som förstahandspreparat vid schizofreni i Kina. Av de 40 studier där klorzapin ingick angavs endast behandlingsresistens som inklusionskriterium i fyra fall. Så till Sten Thelanders kritik:

Punkt 1: Haloperidol har i de flesta studier använts som

MATS BERGLUND

professor emeritus, avdelningen för psykiatri, institutionen för kliniska vetenskaper, Lund, Lunds universitet

EVA LINDSTRÖM

docent, psykos- och rehabiliteringskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

MIKAEL NILSSON

med dr, projektledare

MÅNS ROSÉN

professor, direktör; båda Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU

jämförelsesubstans med andra generationens antipsykotika. Eftersom den första generationens antipsykotika är en heterogen grupp av läkemedel krävs också jämförelser med andra läkemedel.

Svar: Visserligen har många jämförelser gjorts med haloperidol, men även många andra läkemedel har analyserats. Totalt inkluderades 150 studier med totalt 21 533 patienter. Jämförelsesubstans var haloperidol i 95 studier, klorpromazin i 28 studier, flufenazin i fem studier, flupentixol och perazin i tre studier och ytterligare nio läkemedel i enstaka studier.

Standardskalor för att mäta symtomförändring, exempelvis PANSS (Positive and negative syndrome scale), användes i 13 studier av amisulprid, 23 studier av klorzapin, 28 studier av olanzapin och 34 studier av risperidon. Endast läkemedel som befanns vara bättre än första generationens läkemedel redovisas här.

Jämförelsesubstanser för amisulprid var haloperidol i 20 studier, flupentixol i två studier och perfenazin och flupentixol i vardera en studie. Klorzapin jämfördes med haloperidol i 20 studier, med klorpromazin i 17 studier och med tiordiazin och levopromazin i vardera en studie. Olanzapin jämfördes med haloperidol i 20 studier, med klorpromazin och perfenazin i två studier och med flupentizol och flufenazin i vardera en studie. Minskning av total-symtom liksom av positiva och negativa symtom var signifikant mer uttalad för de fyra läkemedlen än för jämförelsesubstanserna, medan fem andra av andra generationens läkemedel inte skilde sig från jämförelsesubstan-

ser. Thelanders påstående att den använda designen automatiskt skulle leda till att andra generationens läkemedel skulle komma bättre ut i jämförelserna stämmer alltså inte.

Frågan om jämförelsesubstanser är betydelsefull. Leucht och medarbetare analyserade därför effekten av olika doser av haloperidol liksom skillnader mellan haloperidol och andra preparat med högdosprofil. Några systematiska skillnader kunde inte dokumenteras med modern statistisk teknik inkluderande metaregressioner.

Thelander argumenterar för att varje läkemedel i första generationens antipsykotika är unikt och kräver därför att alla läkemedel av andra generationens antipsykotika ska utvärderas också mot perfenazin, som var jämförelsesubstans i CATIE-studien. Vi menar att jämförelsen av högdos- mot lågdospreparat är rimlig när det gäller tolkningen av jämförelsesubstansens betydelse i randomiserade kontrollerade studier och att systematiska kohortstudier kan användas för att praktiskt kunna studera specifika läkemedel.

Vad gäller samband mellan jämförelsesubstanserna uppdelade på haloperidol respektive högdospreparat och deras samband med extrapyramidala biverkningar på sidan 67 i rapporten är detta baserat på tabell 4 i Leuchts och medarbetares översikt [1].

Punkt 2: Klorzapin används i huvudsak för behandling av patienter med terapiresistent schizofreni, och slutsatserna om effekten är därför begränsade.

Svar: I Leuchts och medarbetares genomgång presenteras 39 studier, varav 23 kunde inkluderas i metaanalyserna



Vinjet: Airi Ilviste

rörande symtomförbättring. I endast fyra studier angavs att populationen var behandlingsresistent. Diskrepansen kan delvis förklaras av att kinesiska studier på originalspråket inkluderats.

Punkt 3: Livskvalitet som effektmått är »våghalsigt« att använda.

Svar: Thelander betecknar mätningar av förändringar av livskvalitet som »våghalsiga«. Att det ofta är svårt att mäta effekter på livskvalitet, något som SBU också diskuterat i olika sammanhang, betyder inte att sådana mätningar ska undvikas eller är våghalsiga. Det är studiens kvalitet som avgör värdet av informationen. En ofta citerad studie, CUTLASS [2], som stötts av det engelska forskningsrådet och ofta presenteras tillsammans med CATIE-studien som »effectiveness studies«, använder livskvalitet som primär resultatvariabel. Forskarna menar att livskvalitet är det mest betydelsefulla förloppsmåttet ur patientens synvinkel [2].

Punkt 4: De flesta studier avser personer med mångårig sjukdom i stället för patienter som inte tidigare behandlats med antipsykotika.

Svar: Vad gäller värdet av studier av nyinsjuknade patienter är vi ense med Thelander. Effekten av läkemedlen blir betydligt sämre hos patienter med mångåriga symtom. Detta diskuteras också i kapitlet om placebo-studier. Vi kan inte granska Thelanders påstående att ett tiotal studier av nyinsjuknade patienter inte visar skillnad mellan andra generationens antipsykotika och haloperidol då referens saknas. Emellertid har vi i rapporten om effectiveness-studier

redovisat en positiv studie, EUFEST, som randomiserade 498 nyinsjuknade patienter till haloperidol i låg dos och fyra läkemedel av andra generationen, däribland amisulprid och olanzapin [3]. Studien pågick under ett år, och det primära effektmåttet var behandlingsavbrott. Endast 63 av 498 patienter avbröt behandlingen, en mycket låg siffra. Alla läkemedel av andra generationen hade signifikant färre avbrott än haloperidol. Däremot var det ingen skillnad på minskningen av symtom, och studien var inte blindad.

Våra slutsatser vad gäller de randomiserade kontrollerade studierna är hållbara. Antalet randomiserade dubbelblindade studier är stort jämfört med antalet för andra sjukdomar av liknande slag. Även om metodiken kan diskuteras vad gäller jämförelse med haloperidol så finns det över 50 studier av andra generationens antipsykotika där jämförelsen har gjorts med annat läkemedel än haloperidol. Det är knappast en framkomlig väg att genomföra ytterligare randomiserade kontrollerade studier med andra läkemedel som jämförelsesubstanser för att ytterligare klarlägga skillnader i effekt.

Ett annat centralt primärt utfallsmått är förtida död och risk för självmord och självmordsförsök. En randomiserad kontrollerad studie visar signifikant lägre dödlighetsrisk för klozapin än för olanzapin [4], och en stor finsk kohortstudie visade också lägst dödlighet såväl i självmord som av alla orsaker för klozapin [5]. Tiuhonen och medarbetare studerade dödligheten hos 66 881 individer som fått diagnosen schizofreni åren 1996–2006 och relaterade klozapin till samtliga andra antipsykotiska läkemedel. Klozapin hade den lägsta dödligheten och lägre suicidfrequens än perfenazin och de andra antipsykotiska läkemedlen. I den aktuella SBU-

rapporten ingår en kohortstudie från Sverige där patienter som behandlas med klozapin har en lägre frekvens av självmordsförsök än övriga. De tre läkemedlen med lägst avbrottsfrekvens var klozapin, olanzapin och risperidon. Kohortstudier är ett viktigt komplement till randomiserade kontrollerade studier vid utvärdering av behandling av schizofreni när det gäller långsiktiga risker och utfallsmått som död.

Vi delar inte den konservativa behandlingssyn som Thelander förespråkar. Patienter med schizofreni har 20 år kortare livslängd än andra. Detta orsakas av suicid och livsstilssjukdomar som kan påverkas med aktiva åtgärder av både psykosocial och farmakologisk natur. Som en del av detta ingår en optimal behandling med antipsykotika. Genom att systematiskt följa dessa patienter med kvalitetsregister är det sannolikt möjligt att optimera den tillgängliga behandlingen och förhoppningsvis öka livslängden.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Leucht S, Corves C, Arbetz D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-41.
2. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, 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 (CuTLASS1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1079-87.
3. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008; 371(9618):1085-97.
4. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:82-91.
5. Tiuhonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009; 374:620-7.

Mer debatt på Läkartidningen.se

ST – en fråga med flera dimensioner

Anneli Kastrop och Thomas Wiberg, utredare på Socialstyrelsen, presenterar vilka områden som är föreslagna att ses över i den förestående revisionen av föreskrifterna och de allmänna råden om läkarnas specialiseringstjänstgöring (SOSFS 2008:17).

Öppet brev till MSD om Trilafon: Patienterna drabbas när tillverkningen upphör

Svenska psykiatriska föreningen kritiserar i ett öppet brev till MSD att företaget i höst upphör med tillverkningen av Trilafon, i Sverige bedömt som förstahandspreparat för behandling av schizofreni. Föreningens ordförande Lise-Lott Risö Bergling och vice ordförande Lena Flyckt skriver bl a: – – – Att tillverkningen av Trilafon läggs ner är ytterligare ett exempel på hur vi psykiatrer styrs av läkemedelsindustrin i våra behandlingsval, och det, i sin tur, beror på industrins lönsamhetsmotiv. Hur patienterna mår och trivs med sitt läkemedel och följsamhetsaspekter verkar inte tillräckligt ha vägts in. – – –

Replik från MSD: Vi försöker hitta en lösning beträffande Trilafon dekanoot

– – – Sammanfattningsvis ser MSD allvaret i den uppkomna situationen och arbetar aktivt för att finna en lösning för patienter och vårdgivare gällande Trilafon dekanoot; dock kan vi i dagsläget inte komma med några löften eller göra några utfästelser. Vi återkommer med mer information i augusti.

*Ulf Janzon
avdelningschef för policy och kommunikation, MSD i Sverige*

I LT 26–28/2012 (sidan 1302) kritiserade Magnus Axelsson Socialstyrelsens remissversion av vägledning för läkemedelsgenomgångar för äldre och multisjuka personer. Enhetschef Jenny Rehnman, Socialstyrelsen, svarar:

Revidering pågår av vägledningen

– – – Synpunkterna från remissinstanserna har varit vär-

defulla, och remissversionen av vägledningen kommer med anledning av den nu beslutade föreskriften samt inkomna synpunkter att genomgå en revidering. Syftet med vägledningen är att ge ett konkret, om än generiskt, stöd för genomförande av läkemedelsgenomgångar.

Anders Olsson, utredare, Stockholms läns landsting, har invändningar mot Bengt Järhults artikel i LT 26–28/2012, »Kärnan i läkekonsten trängs bort«:

Replik om vårdval: Viss förbättring av patientupplevd kvalitet

– – – Bengt Järhult [skriver] – med hänvisning till Myndigheten för vårdanalys (MYVA) rapport 2012:2 – att det inte går att visa evidens för att primärvårdens vårdval leder till bättre kvalitet, däremot till att välsituerade med högre utbildning gynnas. MYVA:s rapport kartlägger kunskapsläget om effekterna av valfrihet inom hälso- och sjukvården. Läser man rapporten kan man konstatera att bilden är annorlunda än den som Järhult beskriver. – – –

Anders Olsson

Kontrareplik: Dags att granska innehållet i vårdvalssystemen

– – – Att Stockholm, trots sin unga befolkning, outstanding har flest läkarbesök per invånare är inget som övriga riket bör sträva efter. Hög vårdkonsumtion speglar oftast strukturella brister i samhället, helt enkelt dålig politik. Ett kommersialiserat vårdsystem, privat eller i offentligt driven regi, som Stockholm snart har lyckats skapa, är en av de största hälsoriskerna i samhället, verkligt farligt! Det är nu dags att studera, inte antalet besök, utan innehållet i Vårdval Stockholm och andra vårdvalssystem. – – –

Bengt Järhult

»Överdrivna biverkningar av tea tree oil«

Kontaktallergi orsakad av naturläkemedel var ämnet för en artikel av Mikael Ahlin m fl i LT 32–33/2011. Christine F Carson m fl, Australien, replikerar att de beskrivna biverkningarna av tea tree oil är överdrivna.