

Antipsykotiska läkemedel – kloka val



MATS EK, master of public health, ST-läkare
 mats.a.ek@sll.se

NILS LINDEFORS, professor, verksamhetschef; båda vid

psykiatriska kliniken sydväst, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholms läns sjukvårdsområde

Sedan början av 1990-talet har ett antal nya antipsykotiska läkemedel introducerats i klinisk verksamhet. I Sverige har vi fått risperidon (Risperdal), olanzapin (Zyprexa), ziprasidon (Zeldox), quetiapin (Seroquel), aripiprazol (Abilify) och under senaste året sertindol (Serdolect). De första fyra av dessa har utvecklats med inspiration från bl a farmakodynamiska fördelar tillskrivna klozapin, såsom antagonistisk effekt på serotoninreceptorer. Aripiprazol tillskrivs en delvis annorlunda verkningsmekanism med tillskott av en partiell dopaminreceptorstimulerande effekt.

Risperidon (Risperdal), olanzapin (Zyprexa), ziprasidon (Zeldox), quetiapin (Seroquel) och sertindol (Serdolect) tillhör andra generationens antipsykotiska preparat, till skillnad från haloperidol (Haldol), perfenazin (Trilafon) och andra på marknaden förekommande äldre preparat, som tillhör första generationens antipsykotika.

Konstlad uppdelning

Vi konstaterar dock att uppdelningen mellan nya och gamla preparat ofta blir onödigt markerad, då skillnaden inom grupperna i första och andra generationens preparat är stor. Man bör därför vara misstänksam då begrepp som »atypiska« eller »klozapinlik profil« används eller då andra generationens preparat beskrivs som enhetliga i marknadsföringen av nya antipsykotiska preparat. Tillgänglig vetenskap talar tydligt för kliniskt signifikanta inbördes skillnader avseende såväl effekt som biverkningar inom gruppen av antipsykotiska preparat som tillkommit de senaste 15 åren.

Mäter vi rätt läkemedelseffekt?

Publicerade kliniska prövningar värderar framför allt antipsykotisk effekt. Andra väsentliga effekter avseende funktion, kognition, subjektiv respektive expertskattad livskvalitet, subjektiv värdering av behandlingen m m, som ibland är viktigare för patienten, är otillräckligt studerade. Denna brist är betänkligheten och i längden oacceptabel.

En stor pågående studie i USA har försökt att råda bot på den mycket begränsade utvärderingen av antipsykotiska preparat genom att som primärt utfallsmått undersöka behandlingsavbrott, vilket väger in patientens och klinikerens bedömning av reell effektivitet, säkerhet och tolerans [1].

Återfallsförebyggande effekt är också viktig, och där kan skillnader i beredningsform eventuellt vara väl så viktig som val av preparat. Möjligen kan totaldosen över tid begränsas och kontinuiteten i behandling bättre säkerställas genom parenteral administrering i depåform. Det återstår att verifiera om detta är

ett tillförlitligt sätt att minska återinsjuknandet, höja livskvaliteten och på olika sätt gynna individer med upprepade psykos-episoder.

Markanta skillnader i biverkningsprofiler

Biverkningsprofilen mellan de olika antipsykotiska preparaten skiljer sig markant [2], men direkta jämförelser ger otillräcklig vägledning. I brist på underlag för en systematisk jämförelse görs i denna sammanställning en mer anekdotisk uppräkningslista av biverkningar som är dokumenterade och som bedöms som relevanta.

Klozapin har den allvarligaste kända, om än ovanliga, biverkningen i form av agranulocytos. För klozapinförskrivning krävs rigorös kontroll vid användning och noggrant övervägande inför initiering. Vanligare biverkningar av klozapin är viktuppgång, yrsel, trötthet, hypersalivation och förstoppning.

Extrapyramidala symtom (EPS) är ett samlingsbegrepp för motoriska biverkningar och innefattar muskelkramp (dystoni), muskelstelhet, utslätad ansiktsmimik, skakningar (parkinsonism), rastlöshet med motorisk oro (akatisi) och ökad muskelrörlighet (dyskinesi).

Den allvarligaste formen av EPS är malignt neuroleptikasyndrom. Patienten drabbas då av symtom som feber, muskelstelhet och förändrad vakenhetsgrad som kan övergå till medvetlöshet. Malignt neuroleptikasyndrom är ett potentiellt dödligt tillstånd som kräver intensivvård.

Haloperidol har EPS som vanligt angiven signifikant biverkning i de studier som gjorts, men doserna har ofta varit påtagligt höga med svenska mått. EPS som biverkning är dosberoende och korrelerar väl till plasmakoncentration och grad av D₂-receptorbindning. De flesta vanligt använda antipsykotika, som haloperidol, risperidon, olanzapin, ziprasidon och aripiprazol, kan i varierande art och grad ge dosberoende EPS, medan risken verkar mindre för quetiapin och klozapin. EPS tyder på att patienten har en för hög dos antipsykotika [3].

Alla patienter med långvarig antipsykotikabehandling bör regelbundet undersökas avseende dosberoende EPS och tardiv dyskinesi och helst värderas med hjälp av validerad skattningsskala (t ex biverkningsskalan UKU, Udvalg for Kliniske Undersøgelser).

Hormonella biverkningar. Sexuella biverkningar hos män, oregelbunden menstruation hos kvinnor och galaktorré kan förekomma som biverkning av antipsykotika, och viss men inte entydig korrelation finns till ökad nivå av prolaktin i serum [1]. Möjligen är risken för prolaktinstegring större för risperidon än för andra vanligt förskrivna antipsykotika. Vid fall av sådan

SAMMANFATTAT

Antipsykotiska läkemedel minskar psykosymtomen vid schizofreni och annan psykosjukdom.

Klozapin är det effektivaste antipsykotiska läkemedlet följt av risperidon, olanzapin och perfenazin.

Det finns osäkerhet i de jämförelser som gjorts mellan olika antipsykotiska läkemedel.

Det finns skillnader mellan

antipsykotiska läkemedel avseende biverkningar, men det finns få bra, direkta jämförelser.

Valet av preparat med hänsyn till biverkningar får bygga på individuella överväganden.

Två av de effektivaste preparaten, klozapin och olanzapin, medför hög risk för viktuppgång, glukosintolerans och blodfettshöjning.

biverkning och förhöjd prolaktinnivå bör alternativt antipsykotiskt preparat övervägas.

Viktökning, bukfetma, minskad glukostolerans, högt blodtryck och i längden ökad risk för metabola syndromet är metabola biverkningar som till viss del beror på psykosjukdomen och livsstilen i patientgruppen, men där den behandlingsinducerade riskökningen skiljer sig mellan olika antipsykotika. Klozapin och olanzapin bedöms särskilt benägna att inducera viktuppgång i normala doser, medan t ex ziprasidon är tämligen viktneutralt. Hyperlipidemi är liksom viktuppgång och diabetes mellitus en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. Risk för hyperlipidemi är associerad med antipsykotika och schizofreni.

Årlig kontroll av vikt, blodsocker och blodfetter rekommenderas vid schizofreni.

Förlängd QT-tid och risk för arytmier har uppmärksammat som potentiellt farliga biverkningar under senare år. Detta gäller exempelvis sertindol (Serdolact). Sertindol bör enligt Läke-medelsverket inte användas som akutmedicin, och vid förskrivning av sertindol skall dosering och EKG-kontroller göras enligt särskilda anvisningar.

När det gäller äldre patienter har det visats en ökad risk för stroke i samband med att patienter behandlats för beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom. Det har inte framkommit någon tydlig skillnad mellan olika antipsykotiska preparat om man jämför första och andra generationens antipsykotika [4].

CATIE-studien

En pågående intressant studie, initierad av forskningsrådet NIMH i USA, som har god förutsättning att vägleda oss när det gäller förskrivning av antipsykotika i framtiden, kallas CATIE-studien (The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness). Resultaten från fas 1 är publicerade [1], och redan härifrån kan vi dra vissa slutsatser. Anledningen att vi i denna artikel tar med CATIE-studien trots att den inte är en metaanalys är det nyskapande och intressanta upplägg som studien har, där fokus sätts på tid till behandlingsavbrott. Behandlingsavbrott innebär att patienten på egen begäran eller på inrådan av behandlande läkare går över till och följs upp i en separat fas 2. I fas 2 sker alternativ behandling, och det förespeglas att klozapin och aripiprazol finns med som behandlingsalternativ.

Patienterna i CATIE-studiens fas I är randomiserade (dubbelblindförfarande) till en av fem behandlingsgrupper: perfenazin (Trilafon), olanzapin (Zyprexa), risperidon (Risperdal), quetiapin (Seroquel) eller ziprasidon (Zeldox). De patienter som behandlades med olanzapin hade längre tid till behandlingsavbrott, oavsett anledning, än övriga preparat. Subgrupperna behandlingsavbrott på grund av att patienten själv ville avbryta eller på grund av bristande effekt visade liknande resultat som behandlingsavbrott oavsett anledning. Tid av lyckad behandling var längst för olanzapin. Behandlingsavbrott på grund av biverkningar var högst för olanzapin och lägst för risperidon.

Det kan konstateras att CATIE-studien hittills bekräftar mycket av den kliniska kunskap som redan finns angående vilka biverkningar som de olika preparaten ger. För olanzapin var viktökning och metabola syndromet orsaker till avbrott. Viktökningen för olanzapin var strax under 1 kg/månad, och höga nivåer registrerades för blodglukos, glykosylerat hemoglobin, kolesterol och triglycerider.

Karakteristiska biverkningar, utan säker koppling till terapiavbrott, sågs för risperidon avseende prolaktinstegring, för perfenazin avseende EPS och för quetiapin avseende antikolinerga

effekter, såsom urinretention, förstoppning eller muntorrhet. Behandlingseffekten skattades även med hjälp av PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) och CGI (Clinical Global Impression Scale). Den initiala effekten var bäst för olanzapin, men skillnaderna utjämnades med tiden. Behovet av slutenvård var lägst för olanzapin. Suicidrisken var jämförbar mellan preparaten.

Några slutsatser av och kommentarer till denna första delrapport från CATIE-studien är att de modernaste antipsykotiska preparaten skiljer sig inbördes avseende såväl effekter som biverkningar. Vidare kan konstateras att en dominerande andel patienter (64–82 procent) avslutade behandlingen under studieperioden (18 månader), vilket väl är ett svaghetstecken för preparatgruppen i sin helhet. Förvisso spelar många faktorer in för patientens följsamhet till behandlingen, såsom sjukdomen i sig, patientens förmåga att förstå behandlingens relevans och motivation att delta, organisatoriska aspekter i sjukvården, yttre kontraproduktiva influenser som verkar menligt på patientens agerande m m. Icke desto mindre är det så att behandlingen sker i nuvarande verklighet och med de patienter som är för handen, och då blir det oavvisligen en otillräcklighet (och ett förbättringsområde) att så stor andel av behandlade avslutar behandlingen i förtid, oavsett preparat.

(Sedan färdigställande av detta manus har ytterligare rapporter från CATIE-studien publicerats. Dessa och kommande rapporter får diskuteras i kommande framställningar.)

Försäljning av antipsykotika i Stockholm

Enligt Apotekets statistik 2004 [5] är de mest uthämtade antipsykotika i Stockholms läns landsting olanzapin (Zyprexa) följt av risperidon (Risperdal), haloperidol (Haldol), zuklopentixol (Cisordinol), perfenazin (Trilafon) och klozapin (Leponex), mätt i definierade dygnsdoser (DDD). Till icke oväsentlig del förskrivs antipsykotika vid maniska tillstånd och bipolära syndrom, men det är rimligt att anta att dessa preparat är de mest förskrivna vid psykosjukdom.

En prisjämförelse (ungefärliga priser våren 2006) för preparaten i tablettform: Zyprexa 15 mg kostar 67 kr/dygn, Risperdal 4 mg 28 kr/dygn och Haldol 4 mg 3–4 kr/dygn, Cisordinol 25 mg 3 kr/dygn, Trilafon 30 mg 5 kr/dygn och Leponex 300 mg 12 kr/dygn. De senaste åren ses en ökad förbrukning av antipsykotika i Stockholms län. De preparat som står för den största absoluta ökningen mellan 2003 och 2004 är olanzapin och quetiapin.

Läkemedelskostnader och samhällskostnader

Antipsykotiska läkemedel kostar årligen i genomsnitt 10 000–15 000 kronor per patient. Dock kan noteras att perfenazin kan ordineras till en årskostnad om knappt 1 000 kronor, medan de dyraste preparaten kostar uppåt 30 000 kronor årligen och alltså är 30 gånger dyrare.

Kostnaderna för en schizofrenidrabbad individ och dennes närstående är stora i form av lidande och nedsatt livskvalitet. Samhällskostnaderna är lättare att räkna i pengar, nämligen omkring en halv miljon kronor eller mer per år och drabbad person. Merparten av detta utgör ekonomiskt stöd i form av sjukersättning. Kommunala kostnader för boendestöd och annan kommunal omsorg är lika stora eller ofta något större än sjukvårdskostnader för landstingen. Direkta sjukvårdskostnader ligger i genomsnitt på ca 50 000 kronor per individ och år, men variationen är stor.

Ett vård dygn kostar ca 5 000 kronor, så en månad på sjukhus drar upp individkostnaden till 150 000 kronor och ett helt år kostar närmare två miljoner kronor per person. Det är ställt

utom tvivel att upprätthållen läkemedelsbehandling är det säkraste sättet att förebygga återfall i psykos och därmed följande risk för sjukhusvård. En sådan beräkning gör det lätt att inse det rent ekonomiska värdet av återfallsskydd och reducerat/eliminerat behov av sjukhusvård.

Cochrane

Cochrane Collaboration är en internationell, ideell och oberoende organisation som åtagit sig uppgiften att utvärdera tillgänglig sjukvård runt om i världen. De är kända för sina välgjorda systematiska översikter av medicinska frågeställningar. Deras slutsatser är konservativa och välgrundade.

Vid genomsökning av Cochrane Library visar det sig att klozapin är det enda antipsykotiska preparat som de bedömer har visat tydligt bättre effekt på psykotiska symtom jämfört med första generationens antipsykotika, vanligen haloperidol [6]. Andra generationens antipsykotika, som i många fall är valda för farmakodynamiska likheter med klozapin, har ännu inte studerats i sådan utsträckning att man säkert kan se en skillnad mellan deras effekt och klozapin [7].

Inte heller är slutsatserna entydiga när det gäller skillnader mellan första generationens antipsykotika (oftast haloperidol) och andra generationens antipsykotika, som olanzapin eller risperidon. Den antipsykotiska effekten är jämförbar mellan olanzapin, risperidon och höga doser haloperidol, med färre EPS och mer viktökning för olanzapin och risperidon [8, 9]. Osäkerheten i resultaten beror framför allt på att det saknas studier som sträcker sig över längre tid. Trots att perfenazin har funnits på marknaden länge är det otillräckligt studerat. De data som finns visar inte på någon skillnad jämfört med övriga neuroleptika, vare sig i effekt eller i biverkningar [10].

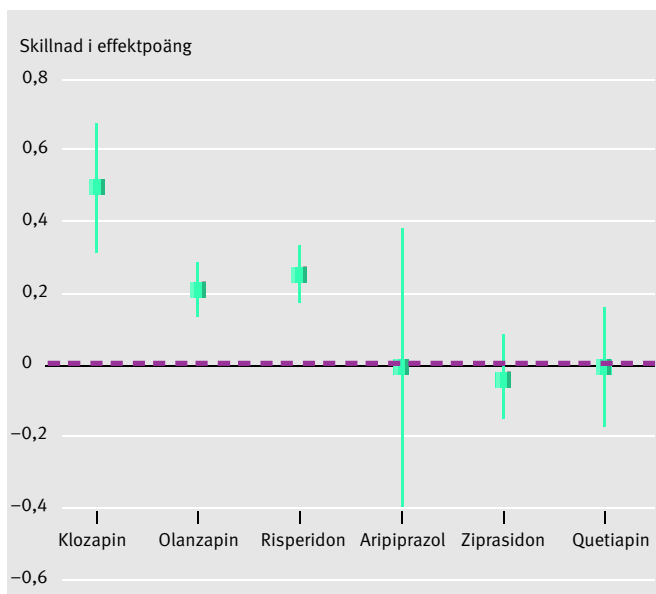
Vid jämförelse av risperidon och olanzapin framgår ingen tydlig skillnad i effekt [11], men med risperidon följer ökad risk för motoriska och sexuella biverkningar och med olanzapin ökad risk för kraftig viktökning [12]. Ziprasidon är lika effektivt som höga doser haloperidol för behandling av psykotiska symtom och ger inte lika mycket EPS-biverkningar, däremot mer illamående och kräkning [13]. Aripiprazol har inte visats ha bättre antipsykotisk effekt än vare sig haloperidol, risperidon eller olanzapin [14]. Quetiapin ger mindre EPS men mer trötthet, muntorrhet och yrsel än andra generationens neuroleptika [15].

Metaanalyser

När det gäller behandling med antipsykotiska läkemedel har det gjorts en rad metaanalyser av varierande kvalitet. Alla studier jämför olika antipsykotika med varandra [16-28]. Många jämför första generationens antipsykotiska preparat med andra generationens antipsykotika.

Vi har undersökt vilken haloperidoldos som använts i 20 metaanalyser (inkluderar även Cochranes metaanalyser) som undersöker effekten av antipsykotika på patienter med framför allt schizofreni. 60 av de randomiserade studierna som ligger till grund för metaanalyserna hade en studiepopulation som fick peroralt administrerat haloperidol. Det var fler studier som innefattade doser på mer än 20 mg haloperidol/dygn än studier med mindre än 4 mg haloperidol/dygn. I det stora flertalet av studierna administrerades doser på mellan 10 och 20 mg/dygn. Detta kan påverka resultatet, framför allt vid utvärdering av biverkningar.

Geddes och medarbetare [29] uppmärksammade detta och utförde en metaanalys där de delade upp haloperidolgruppen i en grupp som fick <12 mg haloperidol/dygn och en som fick >12 mg haloperidol/dygn och såg i gruppen som fick <12 mg ingen skillnad mellan första och andra generationens antipsykotika.



Figur 1. Effektskillnader mellan andra generationens antipsykotika och haloperidol och jämförbara preparat. Antipsykotisk effekt av haloperidol är för jämförelsens skull satt till 0 och placeboeffekten ligger vid -0,6. Effektmåtten grundar sig på PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) eller BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Skillnaden mellan haloperidol och placebo (0,6) motsvarar ungefär 13 poäng i PANSS. Resultaten är hämtade från en sammanställning i metaanalys av Davis JM, et al [28]. Bilden är redigerad, så att endast i Sverige förekommande preparat visas.

Idag rekommenderas enligt Fass inte doser högre än 6–8 mg haloperidol/dygn annat än i undantagsfall.

Förutom metaanalysen av Geddes och medarbetare har Davis och medarbetare [30] gjort en tongivande metaanalys som bygger vidare på Geddes och medarbetares arbete. Båda grupperna analyserar förbättring i PANSS- eller BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)-poäng hos patienter med schizofreni. Geddes och medarbetare jämför första generationens antipsykotiska läkemedel med andra generationens antipsykotika och kommer fram till att det inte finns några klara bevis för att första generationens preparat är mer effektiva eller sämre tolererade än andra generationens.

Davis' och medarbetares slutsats är att vissa andra generationens antipsykotika, men inte alla, är mer effektiva än första generationens antipsykotika och att man därför inte bör se andra generationens antipsykotika som en homogen grupp. Davis och medarbetare särskiljer alltså olika andra generationens antipsykotika men inte första generationens preparat. Davis analyserar dock inte biverkningar, och Geddes hittar ingen skillnad mellan första och andra generationens antipsykotika i form av EPS-biverkningar. Studierna motsäger inte varandra, och slutsatsen blir att klozapin är det antipsykotikum som ger bäst effekt i form av minskning av psykotiska symtom mätt med PANSS eller BPRS, följt av risperidon och olanzapin. Beträffande övriga andra generationens antipsykotika har man inte visat någon ytterligare förbättring utifrån PANSS eller BPRS jämfört med första generationens preparat (Figur 1).

Socialstyrelsens kunskapsöversikt

Socialstyrelsens kunskapsöversikt om vård och stöd till patienter med schizofreni [31] innehåller ett kapitel om läkemedelsbehandling. Där konstateras att antipsykotiska läkemedel är en effektiv behandling vid psykos. De fungerar bra för patienter

med schizofreni, men inte lika bra som vid andra psykosjukdomar. 80–90 procent av patienterna med akuta positiva psykiska symtom beräknas bli bättre av antipsykotika jämfört med 50–60 procent av patienter diagnostiserade med schizofreni. Antipsykotiska läkemedel minskar risken för återfall i psykiska symtom i storleksordningen 2–3 gånger.

Nackdelen med antipsykotika är i första hand biverkningar. Det kan handla om EPS, men det förekommer även metabola, hormonella, psykologiska och kolinerga biverkningar. Biverkningar av antipsykotika kan uppträda i alla faser av behandlingen. Psykologiska biverkningar kan ibland vara svåra att skilja från grundsjukdomen vid schizofreni. De innefattar bl a minskat känslomässigt upplevande och minskat intresse – patienten förlorar sin drivkraft och blir passiv.

Det är viktigt att tänka på att nyinsjuknade och yngre patienter är känsligare för biverkningar och inte kräver lika hög dos antipsykotika som patienter med flera års sjukdom [32]. Upplevelsen av biverkningar kan leda till minskat förtroende för behandlingen. De flesta biverkningarna är dosberoende och en lägsta effektiva dos bör eftersträvas.

Okunskap som känns särskilt besvärande

För att fullt ut kunna jämföra och värdera olika antipsykotiska preparat räcker det inte med kunskap om deras effekt på psykosymtom. Information om andra dimensioner av sjukdomsrelaterade symtom och funktionsnedsättning avseende kognitivt fungerande, konativ funktion, livskvalitet, utagerande/aggressivitet och patientens egen upplevelse av behandlingen/livskvaliteten är viktiga utfallsmått. Skillnader här kan i vissa fall vara viktigare än skillnader i antipsykotisk effekt.

Vi har idag mycket begränsad kunskap om dessa mått. På samma sätt har vi har undermålig information om behandlingars förebyggande effekt på suicidalt beteende och risk för återinsjuknande i psykos.

Studier angående kognitiva funktioner som jämför första och andra generationens antipsykotika har gjorts utan att på ett övertygande sätt visa att andra generationens preparat är bättre. Vanligt är att studierna inte visar någon skillnad eller jämför inadekvata doser [33].

Det är vanligt att behandling med antipsykotiska läkemedel pågår under många år. I skarp kontrast sträcker sig de flesta studier som ligger till grund för vår kunskap över en tid begränsad till mellan 4 veckor och 6 månader. Det finns undantag, men vår kunskap om preparaten begränsas kraftigt av detta.

Vad händer med effekten på lång sikt? Är det en fördel eller en nackdel att ha en patient på samma preparat under lång tid? Är peroral administrering det bästa från behandlingssynpunkt? Hur kommer det sig att depåbehandling med lägre totaldos kan ge bättre effekt mot återfall i psykos än tablettbehandling [34]?

Kunskap från jämförande studier bygger på osäker grund avseende bl a dos av jämförelsepreparat. PET-gruppen på psykiatriska kliniken, Karolinska sjukhuset, visade i början av 1990-talet att graden av D₂-receptorbindning väl korrelerade till antipsykotisk effekt och biverkningar [35]. Dessa resultat var då tämligen kontroversiella på ett internationellt plan men fick gradvis större trovärdighet. Följaktligen har jämförelsedoser

med t ex haloperidol vid utprovning av nya antipsykotika numera anpassats nedåt, som ett resultat av fynden från denna PET-forskning. Resultaten innebär att ett stort antal publicerade studier som jämför biverkningarna mellan framför allt haloperidol och andra preparat är svårtolkade, eftersom de jämför med en onödigt hög och ibland toxisk dos av haloperidol.

Kloka listans rekommendation i Stockholms län

Hur skall man veta vilket preparat som bör användas i första hand? Varje läkare har mer erfarenhet av vissa preparat än av andra. Erfarenhet grundar sig på de enskilda fall som man sett, men den påverkas också av andra faktorer som andra läkares åsikter, föreläsningar man lyssnat på, vetenskaplig litteratur och reklam från läkemedelsföretag.

I Stockholms läns landsting har det byggts upp en organisation med läkemedelssakkunniga som ger förslag på preparatval genom Kloka listan (Kloka listan 2007 samt argument och referenser finns på <www.janusinfo.se>). Vid schizofreni föreslås:

- haloperidol, perfenazin eller risperidon i första hand
- olanzapin i andra hand
- klozapin i tredje hand.

Motivet till denna uppdelning går förhoppningsvis att härleda ur texten ovan. Förstahandspreparaten är väl beprövade, har god klinisk effekt, god dokumentation av effekt och biverkningar och finns tillgängliga som tabletter och i depåform. Skillnaderna mellan preparaten ligger framför allt på biverkningssidan, vilket kan föranleda individuella val. Olanzapin bedöms vara behäftat med allvarigare biverkningar än det likvärdiga preparatet risperidon. Trots att klozapin har en särställning utifrån antipsykotisk effekt är det satt som tredjehandspreparat, då det är förknippat med relativt hög riskprofil.

Kommentarer

Antipsykotiska läkemedel ger vid schizofreni och annan psykosjukdom minskning av psykosymtom. Klozapin är mest effektivt följt av risperidon, olanzapin och perfenazin. Jämförelser är gjorda med bl a haloperidol, quetiapin, ziprasidon och aripiprazol, som alla är bättre än placebo.

Osäkerhet i jämförelserna betingas av publikationsjäv, brist på studier med långtidsuppföljning och jämförelsepreparat givna i suboptimal dos. De observerade skillnaderna tycks dock vara kliniskt signifikanta. Det finns skillnader mellan olika antipsykotika avseende biverkningar, men det finns få bra, direkta jämförelser.

Preparatvalet med hänsyn till biverkningarna får därför bygga på individuella överväganden. Två av de mest effektiva preparaten, klozapin och olanzapin, medför hög risk för viktuppgång, glukosintolerans och blodfettshöjning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författarna är ledamöter i expertgruppen för psykiatri, LäkSak, Stockholms läns landsting.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. 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(12):1209-23.
2. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(8):1334-49.
3. Bollini P, Pampallona S, Orza MJ, Adams ME, Chalmers TC. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol Med.* 1994;24(2):307-16.
4. Gills SS, Rochon P, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2005;330:445-50.
5. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 1999; Issue 4. <http://www.cochrane.org>
6. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; Issue 2. <http://www.cochrane.org>
7. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapin for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; Issue 2. <http://www.cochrane.org>

9. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidon versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; Issue 2. <http://www.cochrane.org>
10. Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; Issue 1. <http://www.cochrane.org>
11. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidon versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 3. <http://www.cochrane.org>
12. Jayaram MB, Hosalli P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; Issue 2. <http://www.cochrane.org>
13. Bagnall A, Kleijnen J, Leitner M, Lewis R. Ziprasidon for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; Issue 4. <http://www.cochrane.org>
14. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; Issue 2. <http://www.cochrane.org>
15. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; Issue 2. <http://www.cochrane.org>
27. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2000;321(7273):1371-6.
28. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6): 553-64.
31. Cullberg J, Farde L, Jarbin H, Lindström E, Lindström L, Wiesel FA, et al. Vård och stöd till patienter med schizofreni – en kunskapsöversikt. Stockholm: Socialstyrelsen; 2003.
32. Remington G, Kapur S, Zipursky RB. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry. Suppl* 1998;172(33):66-70.
33. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 1997;154(6): 799-804.

halv liggande annons