

Uppföljning av förskrivningen av antipsykotiska läkemedel vid nyinsjuknande i psykos i Region Kronoberg år 2016-2019

Pia Bjerén, ST-läkare Vuxenpsykiatri Växjö,
pia.bjeren@kronoberg.se

Vetenskaplig handledare: Birgitta Gunnarsson,
leg. arbetsterapeut, docent

Sammanfattning

Schizofreni är en psykossjukdom där individen har eller har haft psykossymtom, s.k. ”positiva symtom” och en funktionsnedsättning. Funktionsnedsättningen behöver inte vara en direkt följd av de positiva symtomen, utan kan också bero på s.k. negativa eller kognitiva symtom, som också är en del av sjukdomen. Schizofreni innebär ofta allvarlig funktionsnedsättning med nedsatt autonomi som följd. Diagnoser som innebär att ha eller ha haft psykotiska symtom och som har likheter med schizofreni är schizofreniform psykos, schizoaffektivt syndrom, kroniska vanföreställningssyndrom, korta och övergående psykotiska syndrom och ospecificerad icke organisk psykos.

En viktig behandlingskomponent vid förstagångsinsjuknande i psykos är antipsykotisk läkemedelsbehandling. De olika antipsykotiska läkemedlen skiljer sig åt genom olika biverkningsprofiler, men det finns också vissa belägg för att olika antipsykotiska läkemedel är olika effektiva i att minska positiva psykotiska symtom vid schizofreni. Effekten av antipsykotiska läkemedel varierar mellan olika personer med psykossjukdom.

Från år 2018 och framåt har det antipsykotiska läkemedlet aripiprazol getts ökad prioritet vid behandling av psykos och psykossjukdom, både i Socialstyrelsens nationella riktlinjer och i Region Kronobergs lokala riktlinjer för läkemedelsbehandling. I riktlinjerna för läkemedelsbehandling i Region Kronoberg rekommenderas aripiprazol sedan år 2018 som förstahandsval för läkemedelsbehandling vid nyinsjuknade i psykos. Vi har inte vetat i vilken utsträckning den rekommendationen följs inom Specialistpsykiatri barn, unga och vuxna i Region Kronoberg, som är den enhet där man i första hand behandlar den aktuella patientgruppen.

Syftet med den aktuella studien var att kartlägga hur stor andel av de nyinsjuknade i schizofreni och schizofreniliknande psykossjukdomar i Kronobergs län som har fått läkemedelsbehandling med aripiprazol och även att jämföra om det fanns några skillnader avseende detta mellan patienter som påbörjat läkemedelsbehandlingen före respektive efter år 2018, när ändringarna i riktlinjerna skedde. Ytterligare syften var att följa upp om patienter som fått aripiprazol som första farmakologiska behandling fortsätter med den behandlingen åtta veckor efter att den påbörjats, samt att följa upp frekvensen av slutenvård och vård enligt lagen om psykiatrisk tvångsvård.

Studien gjordes som en retrospektiv observationsstudie med kvantitativ design och journalgranskning som datainsamlingsmetod. Totalt inkluderades 70 journaler från åren 2016 – 2019 i studien. Aripiprazol ordinerades som första preparat till 22,9 procent av patienterna. Den antipsykotiska substans som oftast ordinerades som första preparat till patienterna var olanzapin (67,1 %). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan hur många patienter som ordinerades aripiprazol respektive något annat preparat som första antipsykotiska medel mellan gruppen som blev ordinerad sitt första antipsykotiska preparat år 2016 – 2017 och gruppen som blev det år 2018-2019. Det fanns, åtta veckor efter ordination av en första antipsykotisk läkemedelsbehandling, ingen signifikant skillnad mellan vilken vårdform patienter som ordinerats aripiprazol vårdades i, jämfört med de som ordinerats något annat antipsykotiskt läkemedel. Det fanns heller ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de grupperna vad gäller andel patienter som fått byta preparat, lägga till preparat eller inte hade någon läkemedelsbehandling åtta veckor efter ordination av ett första antipsykotiskt läkemedel. Däremot fanns det en skillnad mellan grupperna i fråga om i vilken vårdform patienterna vårdades när det första läkemedlet ordinerades, som var signifikant. Bland de patienter som ordinerades aripiprazol vårdades en större andel i öppenvård än bland de som ordinerades något annat antipsykotiskt medel.

Studiens resultat indikerar att de förändringar som gjordes i lokala och nationella riktlinjer år 2018 inte hade någon avgörande påverkan på förskrivningsmönstret av aripiprazol för patienter som nyinsjuknat i schizofreni eller schizofreniliknande sjukdom i Region Kronoberg. Den här studien har inte undersökt orsakerna till att förskrivningsmönstret, med olanzapin som den substans som oftast ordinerades först till nyinsjuknade patienter, ser ut som det gör.

Innehåll

Bakgrund	4
Psykos, schizofreni och schizofreniliknande tillstånd	4
Nyinsjuknande i psykos	5
Antipsykotiska läkemedel	6
Läkemedelsbehandling vid nyinsjuknande i psykos.....	7
Syfte	8
Material och metod	10
Design.....	10
Kontext och urval.....	10
Datainsamling.....	11
Dataanalys	12
Etiska överväganden.....	12
Resultat.....	13
Diskussion.....	17
Konklusion	20
Referenser	21
Bilagor.....	23
Bilaga 1.	23
Bilaga 2.	0

Bakgrund

Psykos, schizofreni och schizofreniliknande tillstånd

Psykos är ett syndrom som innebär förändrad verklighetsuppfattning. Syndromet inkluderar symtom som hallucinationer, vanföreställningar och desorganiserat tal eller beteende. Psykotiska symtom kan ha olika orsaker och vara del av många olika sjukdomar: de kan vara drogutlösta, orsakas av kroppsliga sjukdomar inklusive neurodegenerativa sjukdomar och demens, men de förekommer också vid affektiva sjukdomar.¹

Schizofreni är en psykosjukdom där individen har eller har haft psykossymtom, så kallade ”positiva symtom”, och en funktionsnedsättning. Funktionsnedsättningen behöver inte vara en direkt följd av de positiva symtomen. Den kan också bero på så kallade negativa symtom eller kognitiva symtom, som exempelvis apati, passivitet och inåtvändhet men också långsamhet och svårigheter med planering. Sådana symtom kan hos många personer också utgöra en del av sjukdomen. Precis vilka symtom individen har och i vilken grad skiljer mellan olika personer med schizofreni, men personen ska ha haft hallucinationer, vanföreställningar eller desorganiserat tal för att kunna få diagnosen.^{1,2} Symtombilden skiljer sig lite åt mellan könen: män har ofta mer negativa symtom, medan paranoidea vanföreställningar och hallucinationer förekommer mer bland kvinnor.³ Vid schizofreni orsakas symtomen inte av affektiv sjukdom, droganvändning eller något medicinskt tillstånd och sjukdomen är långvarig.² Sjukdomsdebuten sker oftast kring 18-30 års ålder. Kvinnor insjuknar ofta lite senare i livet än män.³

Diagnoser som innebär att ha eller ha haft psykotiska symtom och som har likheter med schizofreni är schizofreniform psykos, schizoaffektivt syndrom, kroniska vanföreställningssyndrom, korta och övergående psykotiska syndrom och ospecificerad icke organisk psykos. Vid dessa diagnoser orsakas symtomen inte heller av droganvändning eller något bakomliggande medicinskt tillstånd, och de skiljer sig från schizofreni i fråga om faktorer som varaktighet, förekomst av affektiva symtom och negativa symtom.^{1,2,3}

Varje år nyinsjuknar 1500-2000 personer i schizofreni i Sverige och prevalensen är ca 0,4 procent. Incidensen av schizofreni är högre bland män än bland kvinnor. Män insjuknar i genomsnitt lite

tidigare än kvinnor, oftast mellan 20-25 års ålder jämfört med 25-30 års ålder för kvinnor och för kvinnor finns även en liten incidensökning strax efter 45 års ålder.⁴ Schizofreni innebär ofta allvarlig funktionsnedsättning med nedsatt autonomi som följd. Sjukdomen kan påverka förmågan till studier och arbete, relationerna till andra och förmågan att ta hand om sig själv. Samsjuklighet med andra psykiatriska diagnoser och missbruk är vanlig. Samtidigt missbruk försvårar diagnostik och behandling och har samband med allvarligare symtom och svårare social situation. Att ha schizofreni innebär även ökad risk för kroppsliga sjukdomar, bland annat diabetes och hjärt-/kärlsjukdomar. Medellivslängden är 15 år kortare för män och 12 år kortare för kvinnor med schizofreni, jämfört med befolkningen i övrigt. Den ökade risken för kroppsliga sjukdomar kan bero på en kombination av ohälsosam livsstil och metabola biverkningar av antipsykotiska läkemedel. Personer med psykossjukdom får dessutom ibland sämre somatisk vård än befolkningen i övrigt, vilket också kan bidra till risk för större kroppslig sjukdomsörda.³

Nyinsjuknande i psykos

Ett insjuknande i psykos är ofta traumatiskt både för den drabbade individen och för närstående. Den som insjuknar i psykos söker många gånger inte hjälp i vården på egen hand.³ Prognosen för personer i tidiga faser av schizofreni och schizofreniliknande tillstånd förbättras ju tidigare tillståndet diagnosticeras och behandlas.^{3,5}

Långa perioder av obehandlad psykos kan medföra allvarliga konsekvenser socialt, ekonomiskt och även ökad risk för suicid. Socialstyrelsen rekommenderar hög tillgänglighet till bedömning av vårdbehov vid misstänkt psykos och samverkan mellan primärvården och specialistpsykiatri. En modell som tillämpas för att arbeta med hög tillgänglighet är särskilda team för snabb specialistbedömning. Det finns även program för tidig intervention för personer som insjuknar i psykos för första gången som sköts av multidisciplinära team. Avsikten är att hjälpa förstagångsinsjuknade att komma tillbaka till ett aktivt liv, med mesta möjliga delaktighet och självständighet i samhälle och arbetsliv.³ Många faktorer kan påverka möjligheterna till återhämtning. Viktiga behandlingskomponenter vid förstagångsinsjuknande i psykos är antipsykotisk läkemedelsbehandling, utbildning om psykossjukdom och dess behandling, psykologisk behandling, social färdighetsträning och stöd till studier och arbete.^{3,5} Samsjuklighet som depression, ångest och missbruk måste också behandlas.⁵

Antipsykotiska läkemedel

Antipsykotiska läkemedel minskar positiva psykotiska symtom, medan effekt på negativa symtom i regel saknas eller är betydligt mindre. Antipsykotiska läkemedel kan ge biverkningar, som extrapyramidala biverkningar, viktuppgång och metabola biverkningar, endokrina biverkningar, hjärtbiverkningar och sekundära negativa och kognitiva biverkningar inklusive sedering.^{1,5}

En grupp antipsykotiska läkemedel kallas ”klassiska antipsykotika”. De utövar sin antipsykotiska verkan som antagonister på dopamin₂-receptorer i den mesolimbiska dopaminbanan i hjärnan. En annan grupp antipsykotiska läkemedel kallas ”atypiska antipsykotika”. De verkar, förutom på dopamin₂-receptorer, även på serotonin-receptorer (bland annat så kallade 5HT_{2A}-receptorer).¹ Dessa grupper, men även individuella antipsykotiska läkemedel, skiljer sig åt i biverkningsprofil.^{1,5} Det finns inte någon uppenbar skillnad i effekt mellan klassiska antipsykotika och atypiska antipsykotika avseende att minska positiva symtom vid schizofreni. Det finns dock vissa belägg från studier för att olika atypiska antipsykotiska läkemedel är olika effektiva i att minska positiva psykotiska symtom.⁵ Som grupp kännetecknas de atypiska antipsykotiska läkemedlen av mindre extrapyramidala biverkningar och mindre hyperprolaktinemi än de klassiska antipsykotiska läkemedlen. Klassiska antipsykotiska läkemedel kan också ge mer sekundära negativa och kognitiva symtom än atypiska antipsykotiska läkemedel.^{1,5} Studier visar lägre frekvens av behandlingsavbrott vid behandling med atypiska antipsykotika jämfört med klassiska antipsykotika vid första-gångsinsjuknande i psykos. Det klassiska antipsykotika som då oftast studerats är haloperidol och de atypiska antipsykotika som studerats mest är olanzapin och risperidon. Skillnaderna har troligen samband med olika biverkningsprofiler. Effekten av antipsykotiska läkemedel varierar mellan olika personer med psykosjukdom. Läkemedlet klorazapin har effekt för en del patienter med schizofreni som inte fått effekt av andra antipsykotiska läkemedel⁵, men har en allvarigare biverkningsprofil än övriga läkemedel.

Läkemedlet aripiprazol räknas till gruppen atypiska antipsykotiska läkemedel men skiljer sig från de övriga läkemedlen bland annat genom att inte vara antagonist utan en partiell agonist på dopamin₂-receptorer.¹ Aripiprazol är inte sederande, ger sällan viktuppgång eller påverkan på prolaktinnivåer och har få metabola biverkningar och hjärtbiverkningar.^{1,5} Enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd har det dock svag effekt på psykossymtom. En inte ovanlig biverkning av aripiprazol är akatisi.^{3,5}

Läkemedelsbehandling vid nyinsjuknande i psykos

Vid behandling av förstagångspsykos rekommenderas användning av lägre doser antipsykotika än vid kronisk psykossjukdom. Det beror på att personer som får en första psykos oftare svarar på lägre doser, och en fördel med att använda låga doser är att det kan bidra till att undvika onödiga biverkningar. Om en person inte svarar på behandlingen kan man ändå öka dosen inom det rekommenderade dosintervallet, men det leder mer sällan till bättre behandlingssvar än hos personer med recidiv av psykos/kronisk psykossjukdom, som oftare har nytta av högre doser.⁵ Endast 25-30 procent av patienterna som har en första episod av psykos svarar helt vid ett första försök till läkemedelsbehandling med atypiska antipsykotika. Övriga svarar delvis eller inte alls. Även om det finns kända faktorer som predicerar gott respektive dåligt svar på läkemedelsbehandling saknas kännedom om sådana faktorer som kan användas kliniskt vid exempelvis val av läkemedel.^{6,7}

I olika behandlingsriktlinjer ges skilda uppgifter kring hur länge man som kliniker bör vänta vid otillräckligt behandlingssvar innan man ska låta patienten byta läkemedel, men behandlingstider mellan 2 och 6 veckor med ”adekvata doser” föreslås.^{7,8} Enligt en metaanalys⁹, vars resultat visserligen är mer tillämpliga på personer som inte har sin första episod av schizofreni, är det osannolikt att de som inte alls har svarat (med ”svar” definierat som minst 20 procent reduktion i poäng på skattningsskalorna Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS¹⁰, eller Brief Psychiatric¹¹ Rating Scale, BPRS) efter två veckors behandling med ett antipsykotiskt läkemedel kommer att svara senare heller. Vanliga svårigheter vid behandling av förstagångsinsjuknade i psykos, och vid behandling av personer med kroniska psykossjukdomar över huvud taget, är dålig insikt i den egna sjukdomen och dålig följsamhet till behandling med antipsykotiska läkemedel. Flera studier^{12,13} har visat att den starkaste predicerande faktorn för återfall i psykos efter en första episod är att sluta med antipsykotisk medicinering. Bara en minoritet av patienterna kan avsluta läkemedelsbehandlingen utan att återfalla i psykos.⁵ Vid schizofreni är läkemedelsbehandling oftast en förutsättning för att patienten ska kunna tillgodogöra sig andra vård- och stödinsatser.³

I Socialstyrelsens tidigare nationella riktlinjer för antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd från år 2014 rekommenderades aripiprazol, olanzapin eller risperidon till patienter som är nyinsjuknade i psykossjukdom. Om det förelåg suicidalt beteende rekommenderades klorazapin som förstahandsval. Det bedömdes vara angeläget att välja läkemedel utifrån sjukdomens svårighetsgrad, men också utifrån patientens preferenser och att väga in risken för viktuppgång och framtida metabola sjukdomar.¹⁴

I Socialstyrelsens reviderade nationella riktlinjer för vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande sjukdom från år 2018 skiljer man inte mellan vilka läkemedel som rekommenderas vid nyinsjuknande respektive vid långvarig sjukdom. Aripiprazol och risperidon är de läkemedel som ges högst prioritet, förutom vid svårbehandlad sjukdom, då klorazepin rekommenderas. Olanzapin har getts en lägre prioritet. I motiveringarna till detta lyfts det fram att aripiprazol har svag effekt på psykotiska symtom, men mindre risk för biverkningar än många andra antipsykotiska läkemedel och att risperidon har måttlig effekt på psykotiska symtom, men större risk för extrapyramidala biverkningar, viktuppgång och sexuella biverkningar. Olanzapins lägre prioritet motiveras med större risk för viktuppgång och sederig än vid behandling med de flesta andra antipsykotiska läkemedel. Detta ger ökad risk för kroppsliga sjukdomar och förtida död och kan försvåra psykoterapeutiska insatser.³

I de lokala riktlinjerna för läkemedelsbehandling i Region Kronoberg rekommenderas sedan många år risperidon och olanzapin som första- respektive andrahandsval vid läkemedelsbehandling av schizofreni och schizofreniliknande sjukdomar. Från och med år 2015 gjordes tillägget ”För nyinsjuknade rekommenderas även Abilify (aripiprazol)”. Från och med år 2018 ändrade man de lokala riktlinjerna så att aripiprazol rekommenderas som förstahandsval för nyinsjuknade.¹⁵

Sammanfattningsvis rekommenderas lokalt i Region Kronoberg aripiprazol som förstahandsval vid läkemedelsbehandling av nyinsjuknade i schizofreni eller schizofreniliknande sjukdom. Vi vet inte i vilken utsträckning den rekommendationen följs inom Specialistpsykiatri barn, unga och vuxna i Kronoberg, som är den enhet där man i första hand behandlar den aktuella patientgruppen. Det är därför av intresse att kartlägga hur rekommendationen följs. Kartläggningen kan utgöra ett underlag för diskussion i läkargruppen.

Syfte

Syftet var att kartlägga hur stor andel av de nyinsjuknade i schizofreni och schizofreniliknande psykosjukdomar i Kronobergs län som har fått läkemedelsbehandling med aripiprazol. Ytterligare syften var att följa upp om patienter som fått aripiprazol som första farmakologiska behandling fortsätter med den behandlingen åtta veckor efter att den påbörjats, samt att följa upp frekvensen av slutenvård och vård enligt lagen om psykiatrisk tvångsvård.

Specifika frågeställningar var:

1. Hur stor andel av nyinsjuknade patienter med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd fick aripiprazol förskrivet som första antipsykotiska medel år 2016 – 2017 jämfört med år 2018-2019 (det vill säga före respektive efter den senaste ändringen av de lokala riktlinjerna i Region Kronoberg)?
2. Hur var fördelningen mellan patienter som vårdades i olika vårdformer (sluten- respektive öppenvård och enligt bara hälso- och sjukvårdslagen, respektive enligt lagen om psykiatrisk tvångsvård) åtta veckor efter insatt läkemedelsbehandling i gruppen som fick aripiprazol ordinerat som första antipsykotiska medel respektive i gruppen som fått något annat antipsykotiskt medel som första ordination?
3. Hur var fördelningen mellan patienter som åtta veckor efter att ha påbörjat en första läkemedelsbehandling med ett antipsykotiskt medel *a.* fortfarande behandlades med samma substans *b.* fått byta till en annan substans *c.* fått kombinationsbehandling med två eller flera antipsykotiska läkemedel som innehåller olika aktiva substanser eller *d.* inte hade behandling med något antipsykotiskt medel alls i gruppen som fick aripiprazol som första behandling respektive i den grupp som fick något annat antipsykotiskt medel som första ordination?

Material och metod

Design

Studien hade en kvantitativ design. Det var en retrospektiv observationsstudie med journalgranskning som datainsamlingsmetod.¹⁶ Studiepopulationens storlek beräknades utifrån antagandet att cirka 10 personer per år i Kronobergs län insjuknar i schizofreni eller något schizofreniliknande tillstånd för första gången. Det skulle då sammanlagt innebära ca 30 – 50 personer.

Kontext och urval

Inklusionskriterier:

Patienter som under tidsperioden 2016 – 2019:

- hade kontakt med Specialistpsykiatri barn, unga och vuxna i Region Kronoberg.
- för första gången fick diagnos schizofreni, schizofreniform psykos, schizoaffektivt syndrom, vanföreställningssyndrom, kortvarig psykos eller ospecificerad icke organisk psykos (dvs. diagnoser ur diagnosgrupperna F20, F22, F23, F25, F28 och F29 i ICD-10).
- för första gången ordinerades behandling med ett antipsykotiskt läkemedel.

Vid tidpunkten då personen i fråga för första gången ordinerades behandling med ett antipsykotiskt läkemedel ska personen ha varit i åldern 18 till 45 år.

Exklusionskriterier:

- Patienter som det tydligt framgår har haft mer än en avgränsad psykotisk episod.
- Patienter med diagnos bipolär sjukdom, psykotisk depression, drog- eller substansutlöst psykos (inklusive läkemedelsutlöst psykos), organisk psykos.
- Patienter vars psykos bedömdes vara utlöst av underliggande medicinskt tillstånd, hjärnskada eller neurodegenerativ sjukdom.
- Patienter som inte har fått någon annan psykosdiagnos än F204 postschizofren depression, F205 schizofrent resttillstånd eller F206 schizofrenia simplex (en diagnos som inte innefattar några positiva psykotiska symtom).

Datainsamling

Datainsamlingen genomfördes via sökning i journalsystemet Cosmic i Region Kronoberg på journaler där patienten för första gången fått någon diagnos ur diagnosgrupperna F20 (schizofreni), F22 (kroniska vanföreställningssyndrom), F23 (akuta och övergående psykotiska syndrom), F25 (schizoaffektiva syndrom), F28 (andra icke organiska psykotiska störningar) eller F29 (ospecificerad icke organisk psykos) enligt ICD-10 fr.o.m. 1 januari 2015 t.o.m. 31 december 2020 och samma år varit i åldern 18-45 år. Granskning av journaler och läkemedelsmodul genomfördes av studieförfattaren. I samband med denna granskning exkluderades journaler som inte uppfyllde inklusionskriterierna och/eller uppfyllde något exklusionskriterium. Journaler som inte uppfyllde inklusionskriterierna sorterades ut manuellt och exkluderades. Vid tveksamheter och svåra bedömningar gällande om en journal skulle inkluderas eller inte konsulterades en kliniskt erfaren läkarkollega. Bedömningarna grundades på journaluppgifter från T0, dvs. tidpunkten då patienten blev ordinerad ett första antipsykotiskt läkemedel, tiden före T0 i de fall sådana uppgifter fanns och bedömdes vara relevanta samt uppgifter från upp till fyra veckor efter T0.

Registrering genomfördes med hjälp av granskningsmall (se Bilaga 1). Följande parametrar registrerades för varje patient: ålder, kön, datum för påbörjande av en första läkemedelsbehandling med ett antipsykotiskt läkemedel, enhet där det första antipsykotiska läkemedlet som patienten fick behandling med sattes in, vårdform vid tidpunkten då patientens första behandling med något antipsykotisk läkemedel ordinerades, vilken substans som var den första patienten fick ordinerad (eller vilka, om flera antipsykotiska läkemedel som innehöll olika substanser ordinerades samtidigt), administrationsform, antipsykotiska läkemedel (substansen eller substanserna) som patienten behandlades med åtta veckor efter att den första behandlingen med något antipsykotiskt läkemedel påbörjades och administrationsform, om patienten hade blivit ordinerad aripiprazol någon gång under de första åtta veckorna efter att vederbörande för första gången ordinerats behandling med något antipsykotiska läkemedel eller inte, enhet som patienten tillhörde åtta veckor efter att den första behandlingen med något antipsykotiskt läkemedel påbörjades, vårdform åtta veckor efter att den första läkemedelsbehandlingen med något antipsykotiskt läkemedel påbörjades.

När uppgifter saknades i en journal från ett visst datum definierade studieförfattaren vilka uppgifter hon istället skulle använda, för att resultatet skulle bli reliabelt. Exempelvis definierades T1 som 8 veckor efter T0, datumet när patienten blev ordinerad ett första antipsykotiskt preparat, men när uppgifter om läkemedelsintag saknades i journaltext från det exakta datumet för T1 utgicks från uppgifter i läkemedelsmodulen i journalsystemet samt från de journaluppgifter som fanns närmast

före och efter den tidpunkten. Om dessa uppgifter (närmast före och efter T1) motsade varandra registrerades det som angavs i journal angående läkemedelsintag närmast före T1.

Dataanalys

Data analyserades med deskriptiv statistik.^{16,17} Skillnader mellan grupper analyserades med Chi²-test. P-värden $\leq 0,05$ ansågs vara signifikanta.¹⁷

Etiska överväganden

Ansökan avseende diarienummer med populärvetenskaplig sammanfattning samt tillstånd av verksamhetschef inhämtades inför granskning av patientjournaler. Inför genomförandet av studien gjordes en ansökan om rådgivande yttrande hos Region Kronobergs forskningsetiska råd (Dnr 21RGK534), för att inhämta bedömning och råd om etiska överväganden. Journalgranskning innebär ett intrång både i patientens och inblandad vårdpersonals personliga integritet. Personliga data som namn, personnummer eller adress, registrerades inte. All data avidentifierades och analyserades på gruppnivå. Det fanns en viss risk att enskilda läkare skulle kunna identifieras, då det är få läkare som arbetar med gruppen nyinsjuknade i psykos i Region Kronoberg på berörda enheter och som ordinerar läkemedel till patientgruppen. Risken för detta minskade i och med att studien innefattar flera år.

Resultat

Sökning i journalsystemet Cosmic gav totalt 299 träffar. Efter att ytterligare journaler som inte uppfyllde inklusionskriterierna, eller uppfyllde något exklusionskriterium, hade exkluderats i samband med den manuella granskningen fanns 70 journaler kvar som inkluderades i studien. Exempel på orsaker till att journaler exkluderades i samband med den manuella granskningen var:

- Att det utifrån läsning av journal från tiden innan ordination av det första antipsykotiska preparatet och de första fyra veckorna efter att det första antipsykotiska preparatet ordinerats bedömdes mycket sannolikt att det rörde sig om någon av de diagnoser som nämns i exklusionskriterierna, exempelvis drogutlöst psykos eller psykotisk depression.
- Att det framgick tydligt ur journalen att patienten hade haft en eller flera avgränsade psykotiska episoder före den aktuella tidsperioden.
- Patienter där vården hade inletts i annan region eller på Rättsspsykiatriska regionkliniken eller som överfördes eller överremitterades till annan region eller till Rättsspsykiatriska regionkliniken innan åtta veckor hade gått sedan de blivit ordinerade ett första antipsykotiskt preparat (d.s. sedan T1).

Medelåldern i hela gruppen var 30 år. Den yngsta patienten var 18 år och den äldsta var 44 år. Gruppen innehöll 57,1 procent män och 42,9 procent kvinnor. Vid tidpunkten då patienterna ordinerades ett första antipsykotiskt läkemedel var fördelningen mellan olika vårdformer följande: 35,7 procent av patientgruppen vårdades i öppenvård (enligt HSL), 31,4 procent vårdades i slutenvård enligt HSL och 33 procent vårdades i slutenvård enligt LPT. Det var 64,3 procent av patienterna som fick sitt första antipsykotiska preparat ordinerat på akut-enheten, 20,0 procent av dem fick det första preparatet ordinerat på psykosmottagningen, 4,3 procent av dem på psykosavdelningen, 7,1 procent av dem på allmänpsykiatri, 1,4 procent av dem i primärvården och 2,9 procent av dem fick det första antipsykotiska preparatet ordinerat på någon annan klinik inom regionen. Den antipsykotiska substans som oftast ordinerades som första preparat till patienterna var olanzapin (67,1 %). Aripiprazol ordinerades som första preparat till 22,9 procent av patienterna. Övriga substanser som ordinerades

som första antipsykotiska läkemedelsbehandling var risperidon (5,7 %), haloperidol, zuklopentixol och paliperidon (1,4% eller en patient vardera).

Det var 15 män och 14 kvinnor i gruppen som fick sitt första antipsykotiska preparat ordinerat år 2016 – 2017. Medelåldern i den gruppen var 30 år. Den yngsta patienten var 18 år och den äldsta var 43 år. I gruppen som fick sitt första antipsykotiska preparat ordinerat år 2018 – 2019 var det 25 män och 16 kvinnor. Medelåldern i den gruppen var också 30 år. Den yngsta patienten var 18 år och den äldsta var 44 år.

Tabell 1. Jämförelse av egenskaper vid baslinjemätning mellan patienter som ordinerats sitt första antipsykotiska preparat år 2016-2017 och år 2018-2019

	Baseline N=70		
	År 2016-2017	År 2018-2019	p-värde
	N (%)	N (%)	(Chi ² test)
Kön:			
Män	15 (51,7 %)	25 (61,0 %)	0,44
Vårdform:			0,84
HSL, öppenvård	11 (37,9 %)	14 (34,1 %)	
HSL, slutenvård	8 (27,6 %)	14 (34,1 %)	
LPT, slutenvård	10 (34,5 %)	13 (31,7 %)	
Ordinerat antipsykotika vid T0:			0,83
Aripiprazol	7 (24,1 %)	9 (22,0 %)	
Annan substans än aripiprazol	22 (75,9 %)	32 (78,0 %)	

Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan 2016-2017-gruppen och 2018-2019-gruppen avseende kön eller vårdform vid T0 (dvs. ”baseline”).

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan hur många patienter som ordinerades aripiprazol respektive något annat preparat som första antipsykotiska medel mellan de bägge grupperna (p-värde 0,83). I bägge grupperna var olanzapin den vanligaste ordinationen bland dem som fick något annat antipsykotiskt medel än aripiprazol ordinerat först. I hela gruppen blev 67,1 procent ordinerade olanzapin som första antipsykotiska preparat. I 2016-2017-gruppen var det 65,5 procent som fick olanzapin som första ordination och i 2018-2019-gruppen var det 68,3 procent.

Andelen patienter i hela gruppen som blivit ordinerade aripiprazol någon gång under de första åtta veckorna sedan T0 (dvs. fram t.o.m. T1) var något högre än andelen som blev ordinerade det vid T0, nämligen 24 patienter (34,3 %). I gruppen 2016 – 2017 var andelen 41,4 procent (12 patienter av 29). I gruppen 2018 – 2019 var andelen 29,3 procent (12 patienter av 41). Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant (p-värde 0,29). I hela gruppen var det 6 patienter (8,6 %) som fick sin antipsykotiska behandling i injektionsform vid T1 (dvs åtta veckor efter T0, då de blev ordinerade ett första antipsykotiskt preparat), 52 patienter (74,3 %) erhöll då behandling i tablettform och 12 patienter (17,1 %) erhöll ingen antipsykotisk läkemedelsbehandling alls.

Det fanns vid T1 ingen signifikant skillnad mellan vilken vårdform patienter i de bägge grupperna vårdades i. Det fanns heller ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller andel patienter som fått byta preparat, lägga till preparat eller inte hade någon läkemedelsbehandling vid T1. Däremot fanns det en skillnad mellan grupperna i fråga om i vilken vårdform patienterna vårdades vid T0, som var signifikant (p-värde 0,039). Bland de patienter som ordinerades aripiprazol vårdades en större andel i öppenvård än bland de som ordinerades något annat antipsykotiskt medel. Medelåldern bland patienterna som ordinerades aripiprazol vid T0 var lite lägre än bland dem som ordinerades någon annan substans vid T0, 28 år respektive 31 år.

Tabell 2. Jämförelser mellan gruppen som ordinerats aripiprazol vid T0 och gruppen som ordinerats något annat antipsykotiskt läkemedel vid T0

	Baseline N=70		
	Aripiprazol vid T0 N (%)	Annan substans vid T0 N (%)	p-värde (Chi ² test)
Kön:			
Män	10 (62,5%)	30 (55,6 %)	0,622
Vårdform vid T0*:			0,039
HSL i öppenvård	10 (62,5%)	15 (27,8 %)	
HSL i slutenvård	3 (18,8%)	19 (35,2 %)	
LPT	3 (18,8%)	20 (37,0 %)	
Vårdform vid T1**:			0,723
HSL i öppenvård	15 (93,8%)	48 (88,9 %)	
HSL i slutenvård	0 (0,0%)	2 (3,7 %)	
LPT	1 (6,3%)	4 (7,4%)	
Eventuell förändring i läkemedelsbehandling vid T1:			0,792
Samma substans som vid T0	10 (62,5 %)	29 (53,7 %)	
Byte eller tillägg har skett	4 (25,0 %)	15 (27,8 %)	
Ingen läkemedelsbehandling	2 (12,5 %)	10 (18,5 %)	

*T0 = Tidpunkten då respektive patient för första gången blev ordinerad behandling med ett antipsykotiskt läkemedel

**T1 = Åtta veckor efter T0

Diskussion

Den här retrospektiva journalstudien visade att majoriteten av de som nyinsjuknar i schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd i Region Kronoberg inte får förskrivet aripiprazol som första antipsykotiska läkemedelsbehandling. Istället är det vanligast att olanzapin förskrivs. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de som insjuknade för första gången år 2016 – 2017 respektive 2018 – 2019 avseende vilket preparat som de blev förskrivna först, vilket indikerar att de förändringar som gjordes i lokala och nationella riktlinjer år 2018^{3,15} inte hade någon avgörande påverkan på förskrivningsmönstret av dessa preparat för patienter som nyinsjuknat i schizofreni eller schizofreniliknande sjukdom i Region Kronoberg.

Resultatet visar att förskrivning av antipsykotiska läkemedel inte följer Socialstyrelsens nationella riktlinjer³, som lyfter fram aripiprazol i behandlingen av nydebuterad (men även kronisk) schizofreni och schizofreniliknande tillstånd. Socialstyrelsen motiverar rekommendationen med att det är mindre risk för biverkningar vid användning av aripiprazol jämfört med andra antipsykotiska preparat och särskilt jämfört med olanzapin, som i Socialstyrelsens nationella riktlinjer från år 2018 gavs en lägre prioritet jämfört med i tidigare riktlinjer^{3,14,15}. Avsikten med den här studien, dvs. att jämföra den grupp av patienter som insjuknade och fick påbörja behandling år 2016 – 2017 med motsvarande grupp från år 2018 – 2019, var att undersöka om de förändringar i behandlingsriktlinjer som skett, och den nya kunskap de avspeglar, skulle avspeglar sig i ett förändrat förskrivningsmönster. Någon sådan förändring i förskrivningsmönster sågs emellertid inte i den här studien.

Den här studien är en tvärsnittsstudie och kartlägger hur fördelningen av läkemedel som ordinerar är och i vilken vårdform patienter vårdas och har inte undersökt orsakerna till att förskrivningsmönstret, med olanzapin som den substans som oftast ordinerar först till nyinsjuknade patienter, ser ut som det gör. Det finns många tänkbara orsaker som skulle kunna ligga bakom, såsom exempelvis större vana vid att använda olanzapin än andra substanser/preparat, att läkaren hoppas dra nytta av olanzapins sederande effekt i ett akutskede eller farhågor om sämre antipsykotisk effekt av aripiprazol³.

Studien visade att av de patienter som ordinerades aripiprazol som första antipsykotiska substans var det en signifikant större andel som vårdades i öppenvård enligt HSL jämfört med dem som

blev ordinerade någon annan substans som första antipsykotiska läkemedel, vid tidpunkten för ordinationen. Åtta veckor efter att patienterna blivit ordinerade ett första antipsykotiskt läkemedel fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de som blivit ordinerade aripiprazol och de som blivit ordinerade någon annan antipsykotisk substans (i majoriteten av fallen olanzapin) avseende vårdform (andelen som vårdades i slutenvård respektive öppen vård och frivillig vård respektive tvångsvård) eller om man fortsatt behandlingen med samma substans som först ordinerades, fått byta till någon annan substans, lägga till någon annan substans eller avbrutit läkemedelsbehandlingen helt.

Skillnader i vårdform åtta veckor efter att patienterna blivit ordinerade ett första antipsykotiskt läkemedel respektive i om man fått fortsätta behandlingen med samma preparat eller fått göra tillägg av något annat preparat eller byta preparat vid samma tidpunkt mellan grupperna som ordinerats aripiprazol respektive något annat antipsykotiskt preparat som första antipsykotiska läkemedelsbehandling skulle kunna indirekt indikera skillnader i effekt eller tolerabilitet mellan preparaten hos de patienter som fått dem ordinerade. Dålig effekt eller låg tolerabilitet hos ett preparat skulle kunna medföra att fler patienter fick byta till ett annat preparat respektive vårdas i slutenvård, medan god effekt och hög tolerabilitet hos ett preparat tvärtom skulle kunna medföra att färre patienter som behandlades med det preparatet fick byta till ett annat preparat och att fler av dem kunde vårdas i öppenvård, istället för slutenvård. Det faktum att en signifikant större andel av de patienter som ordinerades aripiprazol som första antipsykotiska substans vårdades i öppenvård enligt HSL än bland dem som blev ordinerade någon annan substans som första antipsykotiska läkemedel, redan vid tidpunkten för ordinationen, i den här studien indikerar att det kan finnas skillnader mellan dessa grupper redan från början av studien som gör att man inte bör dra några slutsatser kring detta. Eftersom det här är en retrospektiv journalstudie var ju inte heller urvalet till patientgrupperna som blev ordinerade aripiprazol respektive något annat antipsykotiskt läkemedel varken randomiserat eller dubbelblindat, varför detta var att förvänta.

Det faktum att skillnaden mellan grupperna avseende vårdform hade försvunnit åtta veckor efter att den första läkemedelsbehandlingen påbörjats skulle kunna bero på att den vård och/eller läkemedelsbehandling som hade getts hade haft effekt, vilket medfört att en större andel av patienterna kunde vårdas på en lägre vårdnivå.

Studien har inte undersökt vad som kan vara orsaken till att en större andel av de patienter som ordinerades aripiprazol som första antipsykotiska substans vårdades i öppenvård enligt HSL, än i

slutenvård (antingen frivilligt eller enligt tvångsvårdslagstiftningen). Det finns många tänkbara orsaker, exempelvis att patienter som vårdas i öppenvård oftare har en mindre allvarlig eller mindre dramatisk sjukdomsbild än patienter som vårdas i slutenvård och att man då anser sig ha möjlighet att prova att ge behandling med aripiprazol (trots att denna substans skulle kunna ha svagare antipsykotisk effekt^{1,3}) eller att läkare som ordinerar läkemedel i öppenvården, t.ex. på psykosmottagningen, är mer vana vid att använda aripiprazol. Det skulle också kunna handla om annan inställning till läkemedlet än läkare som lägger in patienter på akutmottagningen eller arbetar i slutenvården har. För att få en djupare förståelse för läkares erfarenheter och motiv till att välja ett visst antipsykotiskt läkemedel skulle en fortsatt studie kunna genomföras med en kvalitativ ansats.

Eftersom studien var en retrospektiv journalstudie baserades både bedömningen av om respektive journal uppfyllde inklusionskriterierna för studien och de uppgifter som registrerades i studien på uppgifter som redan fanns journalförda, vilket kunde variera mellan olika journaler. Initialt i en kontakt och i ett sjukdomsförlopp finns det också ofta osäkerhet i diagnostiken, vilket gör att de diagnostiska bedömningarna blir preliminära och att det finns en variation mellan olika bedömare och ibland även mellan olika kontakter med samma patient som ligger nära varandra i tid gällande vilken diagnos som ställs. Av den anledningen gjordes en helhetsbedömning utifrån journaluppgifter från T1, tiden före T1 i de fall sådana uppgifter fanns och bedömdes vara relevanta, samt uppgifter från upp till 4 veckor efter T1 av om patienten bedömdes uppfylla inklusionskriterierna för studien eller inte. För att öka den interna validiteten i bedömningarna gällande om en journal skulle inkluderas eller inte konsulterades en kliniskt erfaren kollega vid tveksamheter och svåra bedömningar. Jag följde sedan en granskningsmall när jag registrerade uppgifter ur journalerna. När uppgifter saknades i en journal från exempelvis ett visst datum definierade jag vilka uppgifter jag istället skulle använda, för att resultatet skulle bli reliabelt. Exempelvis utgick jag från uppgifter i läkemedelsmodulen i journalsystemet samt från de journaluppgifter som fanns närmast före och efter T1, när uppgifter angående läkemedelsintag vid T1 saknades exakt på datumet för T1. Om dessa uppgifter (närmast före och efter T1) motsade varandra registrerade jag det som angavs i journal angående läkemedelsintag närmast före T1.

Det är osäkert om studiens resultat kan överföras till andra sammanhang, såsom andra regioner eller kliniker. Det skulle kunna finnas många olika faktorer som påverkar förskrivningsmönstret av antipsykotiska läkemedel till nyinsjuknade i schizofreni eller schizofreniliknande sjukdom lokalt. Det är också osäkert om patientgruppen i Region Kronoberg är representativ för gruppen nyinsjuknade i schizofreni och schizofreniliknande sjukdom nationellt och internationellt.

Medelåldern, 30 år, i hela gruppen patienter, som inkluderades i studien, är oväntat hög, med tanke på att en vanlig insjuknandeålder i schizofreni är 18-30 år³. Faktorer som skulle kunna ha påverkat det resultatet är att patienter upp till 45 år, men inte under 18 år, har inkluderats i studien samt att diagnostiken ofta är osäker initialt i ett sjukdomsförlopp och att det är ett spektrum av diagnoser som inkluderats, eftersom begreppet schizofreni och schizofreniliknande sjukdom är vidare än schizofreni-begreppet. I gruppen som inkluderades i studien var det en högre andel män än kvinnor. Det stämmer väl med att incidensen av schizofreni är högre bland män.⁴

Konklusion

Den här studien indikerar att förändringar i lokala och nationella riktlinjer år 2018^{3,15} inte påverkat i vilken omfattning aripiprazol förskrevs som första antipsykotiska preparat till patienter som insjuknat i schizofreni eller schizofreniliknande sjukdom i Region Kronoberg år 2018-2019. Aripiprazol förskrevs i högre grad till patienter som fick sitt första läkemedel förskrivet av läkare i psykosöppenvården. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader i behandlingsavbrott, preparatbyten, eller i andel patienter som fick behandling med fler än ett antipsykotiskt preparat åtta veckor efter start av läkemedelsbehandling hos gruppen som blivit ordinerad aripiprazol som första preparat jämfört med gruppen som blivit ordinerad något annat antipsykotiskt läkemedel som första preparat.

Referenser

1. Stahl, S M. (2016). *Stahl's essential psychopharmacology, neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press.
2. American Psychiatric Association. (2014). *MINI-D 5, Diagnostiska kriterier enligt DSM-5*. Stockholm: Pilgrim Press AB.
3. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för vård och stöd vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, stöd för styrning och ledning*. Stockholm: Socialstyrelsen; 2018.
4. Herlofson J, Ekselius L, Lundin A, Mårtensson B, Åsberg M. (2020). *Psykiatri*. Lund: Studentlitteratur AB.
5. Crespo-Facorro B, Pelayo-Teran JM, Mayoral-van Son J. Current data on and clinical insights into the treatment of first episode nonaffective psychosis: A comprehensive review. *Neurology and Therapy*, 2016;5:105-130.
6. Martinuzzi E, Barbosa S, Daoudlarian D, Ali W B H, Gilet C, Fillatre L et al. Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: The OPTiMiSE cohort study. *Translational Psychiatry*, 2019; 9:20.
7. Region Stockholm. Psykiatristöd. Hämtad från: <https://psykiatristod.se/psykiatristod>, <2020-02-25.
8. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidance. Hämtad från [:www.nice.org.uk/guidance/cg178](http://www.nice.org.uk/guidance/cg178), <2020-02-25.
9. Samara MT, Leucht C, Leeflang M M, Anghelescu I-G, Chung Y-C, Crespo-Facorro B et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: A diagnostic test review. *American Journal of Psychiatry*, 2015;172:7.
10. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987; 13:261–276.
11. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1962; 10:799–812.
12. Caseiro A, Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Pelayo-Terán J, Tabares-Seisdedos R et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*, 2012;46:1099-1105.

13. Robinson D, Woerner M G, Alvir J M J, Bilder R, Goldman R, Geisler S. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1999;56:241-247.
14. Socialstyrelsen. (2014). *Nationella riktlinjer för antipsykotisk läkemedelsbehandling vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, komplettering av nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd*. Stockholm: Socialstyrelsen.
15. Kommunikationsavdelningen, Region Kronoberg. *Rekommenderade läkemedel Vuxna*. Utgåvor fr.o.m. år 2010 t.o.m. år 2020.
16. Olsson, H och Sörensen, S. (2011). *Forskningsprocessen, kvalitativa och kvantitativa perspektiv*. Stockholm: Liber.
17. Ejlertsson, G. (2003). *Statistik för hälsovetenskaperna*. Lund: Studentlitteratur.

Bilagor

Bilaga 1.

T1 = Tidpunkt för ordination av ett första antipsykotiskt läkemedel

T2 = Åtta veckor efter T1

Kön: 0. Man 1. Kvinna

Enhet: 1. Psykosavdelningen 2. Psykosmottagningen 3. Akutenheten (d.v.s. akutpsykiatriska mottagningen eller PIVA, psykiatrisk akutvårdsavdelning) 4. Allmänpsykiatriska enheten (d.v.s. Allmänpsykiatriska avdelningen eller Allmänpsykiatriska mottagningen) 5. Primärvården 6. Annan klinik inom region Kronoberg

Vårdform: 1. Slutenvård enligt HSL (d.v.s. ej tvångsvård) 2. Öppenvård enligt HSL (d.v.s. ej tvångsvård) 3. Slutenvård enligt LPT (d.v.s. tvångsvård)

Substans: 1. Aripiprazol 2. Olanzapin 3. Risperidon 4. Quetiapin 5. Lurasidon 6. Haloperidol 7. Zyklopentixol 8. Levomepromazin 9. Paliperidon

Administrationsform: 1. Tablett 2. Injektion

Ordination av aripiprazol fr.o.m. T0 t.o.m. T1: 0. Nej 1. Ja

[illegible]