

From: Ingrid Melle <ingrid.melle@medisin.uio.no>
Sent: 14. mars 2019 21:10
To: Vårin Hellevik
Cc: Jan Olav Johannessen; Erik Johnsen; Torhild Torjussen Hovdal; Karin Irene Gravbrøt; Hanne Skui; Torunn Janbu; Anne Louise Valle
Subject: Re: kunnskap om sannsynlighet for virkning -antipsykotika
Attachments: Antipsykotisk medikasjon ved akutte psykoser v2.docx;
ATT00001.htm

Jan Olav Johannesen og Erik Johnsen har vært travelt opptatt med Psykiatriveka i Stavanger denne uka, og Jan Olav melder meg at det var en skrivefeil (gjentakelse) i oversikten som ble sendt i går ettermiddag, i tillegg til at hans siste innspill krysset innsendelsen. Disse er nå lagt til som siste linje i hhv avsnitt 1 og avsnitt 2 i “Kunnskapsoppsummering”:

Mvh Ingrid Melle

Bruk av antipsykotisk medikasjon i akutte faser av schizofreni og andre alvorlige psykotiske lidelser.

Alvorlige psykotiske lidelser er kjennetegnet av psykotiske symptom (realitetsbrist), negative symptom (motivasjonssvikt) og kognitive symptom (konsentrasjonsvansker). Det er den første gruppen av symptomer, de psykotiske symptomene, som bidrar til behov for akuttbehandling, sykehusinnleggelse, manglende innsikt og risiko for liv og helse. Negative symptom og kognitive symptom har primært betydning ved å være risikofaktorer for funksjonssvikt og uførhet, men har liten betydning i akuttefasene.

Antipsykotisk medikasjon er som navnet tilsier rettet mot de psykotiske symptomene. Når det gjelder effekten på psykotiske symptom finnes det studier som enten vurderer akutt effekt, langtidseffekt eller effekt i å forhindre tilbakefall der hvor symptomene har gått helt eller delvis tilbake. De siste årenes diskusjon i fagmiljø og offentlighet rundt bruk av antipsykotisk medikasjon har handlet om langtidseffekter eller tilbakefallsforebygging, og ikke om bruk av antipsykotisk medikasjon i akutt behandling.

METODEUTFORDRINGER:

Det er spesifikke utfordringer når vi skal identifisere studier som sier noe konkret om akutt behandling av pasienter uten tidligere medikamentell behandling/førstegangs psykoser:

1. Antipsykotisk medikasjon har vært etablert behandling i seksti år. Det har vært oppfattet som uetisk å gjøre sammenliknende studier mot placebo. De fleste studier av nyere antipsykotiske medikamenter, det vil si de medikamentene som brukes i dag, er som regel gjort som sammenliknende studier mot eldre og mer etablerte medikamenter og ikke mot placebo.
2. De fleste større meta-studier inkludert Cochrane oversikter undersøker effekten av ett spesifikt medikament og ikke klassen av antipsykotiske medikamenter. Det er derfor få studier som ser på behandlingsresultatene samlet.
3. De fleste studiene har rekruttert deltakere med stor variasjon i omfanget av tidligere medikamentell eksponering. Det er få RCT'er hvor det kun deltar pasienter som har kommet til sin første gangs behandling.
4. Vi har pr idag ingen etablerte biomarkører eller andre markører som på forhånd kan si om en bestemt person vil ha god, middels eller dårlig behandlingsrespons på antipsykotisk medisin. Den beste markøren for behandlingseffekt er tidligere god effekt av samme type behandling.
5. De fleste behandlingsstudier undersøker og rapporterer effekten av antipsykotisk medisin ved bruk av kombinerte symptom mål med sumskårer for alle de undersøkte enkeltsymptomene. Ett av de mest brukte verktøyene for kartlegging og estimering av endring i psykosesyntomer, «the Positive And Negative Syndrome in Schizophrenia scale» (PANSS), består av 30 enkeltsymptomer. Kun syv av disse er psykotiske

symptomer, de andre vurderer graden av negative og mer generelle symptomer slik som angst eller depresjon. Når disse enkeltsymptomene summeres uten vektning av klinisk betydning, kan betydningsfulle endringer i enkeltsymptomer «drukne» i sumskårene.

KUNNSKAPSBAGGRUNN:

Studier av behandlingseffekt ved akutte psykoser viser generelt sett god effekt av antipsykotisk medikasjon. Et vanlig brukt mål på effektstørrelse er «numbers needed to treat» (NNT). Vanligvis oppfattes ensifrede NNT (<10) som indikatorer på en god effekt. Effektstørrelsen ved bruk av antipsykotisk medikasjon for akutte symptomer ved schizofreni i tidlige studier tilsvarte en NNT på 2-3, det vil si svært god effekt. Nyere studier finner noe lavere effektstørrelser, med NNT opp mot 6. Dette skyldes ikke dårligere behandlingseffekter av antipsykotika, men at det er rekruttert grupper med større placeborespons i nyere studier. NNT er et mål på hvor mange pasienter som må behandles for at én skal bli frisk eller unngå et alvorlig behandlingsutfall - eksempelvis hvor mange som må få blodtrykkssenkende medisin for å unngå ett tilfelle av slag. Eksempelvis hvor mange som må få blodtrykkssenkende medisin for å unngå ett tilfelle av slag, eller hvor mange som må slutte å røyke for å unngå ett tilfelle av lungekreft. For å sammenligne er NNT for blodtrykksbehandling for å unngå hjerneslag ved mild til moderat hypertensjon 67, for statiner for å unngå nye hjerteinfarkt hos personer med kjent hjertesykdom 39, for antibiotika for å oppnå raskere bedring av bihulebetennelse 15 og for bruk av defibrillator for å unngå død ved hjertestans 2.5. Alle eksisterende behandlingsretningslinjer anbefaler derfor bruk av antipsykotisk medikasjon for akuttbehandling av schizofreni og andre alvorlige psykotiske lidelser, også ved første episode. Også Paulsrud utvalget konkluderte med holdepunkt for effekt av antipsykotisk behandling ved akutte psykotiske episoder (NOU 2011-9 9.2.1 Effekt ved akutte psykotiske symptomer). En helt ny oversiktsartikkel over kvalitative studier av pasienters opplevelse av medikamentell antipsykotisk behandling tyder også på at pasienter stort sett er positive til akutt og kortids-bruk av antipsykotisk behandling, og at skepsis til behandling primært er knyttet til lengre tids bruk (Bjørnstad et al, Journal of mental health, 2019).

Det er antatt at pasienter med førstegangpsykose/første gangs behandling har bedre respons på antipsykotisk behandling enn pasienter med tidligere behandling. Dette er i samsvar med nye studier som viser lavere responsrate hos pasienter som har hatt ett eller flere tilbakefall av psykose (Takeuchi H, et al, Neuropsychopharmacology. 2018). I en stor europeisk studie av antipsykotika ved første episode schizofreni eller schizofreniform lidelse fant man over 60% gjennomsnittlig symptomreduksjon over 12 måneder (Kahn et al, Lancet 2008). To nylige meta-analyser har undersøkt behandlingsrespons hos pasienter med førstegangpsykoser i større bredde. Den ene viser at omtrent 50% bedring har en 50% bedring i sine symptomer mens 80% har en 20% bedring av i sine symptomer i studieperioden (Zhu et al, European Neuropsychopharm 2017). En annen ny metastudie viser at omtrent 10% har dårlig respons, omtrent 75% har moderat respons og 15% har rask og svært god respons (Bozatello et al, Frontiers in Psychiatry 2019). Den siste studien viser bedre behandlingsrespons hos førstegangspasienter enn hos pasienter med flere episoder. Den gjennomsnittlige (mediane) varigheten av studiene var 12 uker og bedring fortsetter også etter dette tidspunktet. Tidlig behandlingsrespons er en viktig indikator på full behandlingsrespons. I sin konklusjon oppsummerer forfatterne av denne omfattende

metaanalysen det slik: «Disse studiene viser at behandlingsutfallet for pasienter med schizofreni-spekter lidelser kan bli signifikant forbedret gjennom tidlig behandling og ved forkortelse av tidsperioden fra symptomstart til adekvat, spesifikk intervensjon (her medikamentell behandling)».

Det pågår et stort arbeid for å identifisere markører for god og dårlig behandlingsrespons. Pr idag er dette arbeidet på forskningsstadiet med studier som viser at avansert billediagnostikk kan identifisere grupper med forskjellig behandlingsutfall og immunmarkører kan brukes til å delvis forutsi behandlingsrespons på gruppenivå. Dette er imidlertid metoder som ikke er tilgjengelig for rutine klinisk bruk og tar tid å analysere. Sensitivitet og spesifisitet på individnivå er heller ikke undersøkt tilstrekkelig (Martinuzzi et al, Translational Psychiatry 2019). Den beste indikatoren på behandlingsrespons er derfor respons på første gangs behandling med et antipsykotisk preparat. Dersom det ikke er respons på to behandlingsforsøk med forskjellige antipsykotika er dette en indikasjon på manglende effekt. De fleste retningslinjer anbefaler 2 forsøk med antipsykotisk medikasjon før avgjørelse om at medikasjonen ikke virker (Keating et al BMJ Open 2016). Omtrent halvparten av disse har effekt av Klozapin.

Det er pr idag ikke etablerte alternativer til antipsykotisk medikasjon for medikamentell behandling av akutte psykoser. Meta-analyser støtter ikke bruken av benzodiazepiner i denne pasientgruppen (Zaman H et al, Cochrane Database Syst Rev. 2017)

KONKLUSJON:

Det er svært gode holdepunkt for reduksjon av psykotiske symptomer ved bruk av antipsykotiske medikament i akutfase av schizofreni og andre alvorlige psykoser. Bruken er anbefalt i alle internasjonale behandlingsretningslinjer og i tråd med oppsummering fra Paulsrud utvalget. Det er også svært gode holdepunkter for at pasienter som kommer til sin første behandling har bedre effekt av antipsykotisk behandling enn pasienter med tidligere behandling. Etter en gjennomsnittlig behandlingstid på 12 uker har 50% oppnådd 50% bedring (80% oppnådd 20% bedring). Tidlig bedring er en god prediktor av total behandlingseffekt/bedring.

Det foregår betydelig arbeid for å kunne forutsi behandlingsrespons før oppstart av første gangs behandling. Pr idag er det ikke tilgjengelige metoder i klinisk praksis som kan predikere sannsynlig respons på individnivå. Den beste indikatoren på effekt er respons på første gangs behandling. Pasienter som ikke responderer på to godt gjennomførte behandlingsforsøk med ordinær antipsykotisk medikasjon har sannsynligvis ikke nytte av denne typen behandling.

Oslo/Stavanger/Bergen 13.03.2019

Ingrid Melle, Jan Olav Johannessen, Erik Johnsen,