

# Medicinsk behandling af voksne diagnostice- ret med skizofreni

© Sundhedsstyrelsen, 2014. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

**Emneord: skizofreni, medicinforbrug, bivirkninger, antipsykotika, registre.**

Sprog: Dansk

Kategori: Rapport

Version: 1.0

Versionsdato: 8. oktober 2014

Format: Pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, oktober 2014.

Elektronisk ISBN: 978-87-7104-046-3

# Indhold

1.	Indledning	4
2.	Kort om data	5
3.	Forbrug af antipsykotisk medicin	7
4.	Antipsykotisk polyfarmaci	10
5.	Antallet af anvendte antipsykotika ved antipsykotisk polyfarmaci	13
6.	Antipsykotisk polyfarmaci, der involverer clozapin (fx Leponex®)	14
7.	Ordination af clozapin	16
8.	Bivirkninger ved anvendelse af clozapin	18
9.	Forbrug af benzodiazepiner	19
10.	Anden medicin	24
11.	Behandling med antikolinerg medicin	26
12.	Dokumentation	31
13.	Referenceliste	40

# 1. Indledning

Gennem de seneste år har der været fokus på den medicinske behandling af patienter med diagnosen skizofreni. Sundhedsstyrelsen har i den forbindelse publiceret en række rapporter:

I 2005 udsendte Sundhedsstyrelsen udredningen ”Forbruget af antipsykotiske lægemidler blandt ældre”. Udredningen viste, at for mange ældre var i behandling med antipsykotiske lægemidler, samt at de blev behandlet i for lang tid og med for høje doser.

I 2006 gennemførte Sundhedsstyrelsen, sammen med Lægemiddelstyrelsen, en undersøgelse vedrørende forbruget af antipsykotiske lægemidler blandt 18-64-årige psykiatriske patienter: ”Forbruget af antipsykotika blandt 18-64-årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse”. Undersøgelsen viste bl.a., at mange patienter modtog samtidig behandling med flere antipsykotiske lægemidler (polyfarmaci), og at for mange patienter var i samtidig behandling med både antipsykotiske lægemidler og sove- eller nervemedicin

I 2006 viste en rapport fra Sundhedsstyrelsen, at medicineringen af psykiatriske patienter på Københavns kommunens bosteder ikke i tilstrækkelig grad fulgte Sundhedsstyrelsens vejledninger. Bl.a. blev der ofte ikke foretaget årlige gennemgange af beboernes sygdom og behandling, herunder medicinstatus.

I 2010 udsendte Sundhedsstyrelsen udredningen ”Tilsynsystema 2009: Behandling med antipsykotiske lægemidler på bosteder og plejeboliger”.

I 2014 har Sundhedsstyrelsens udsendt en revidering af ”Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år”.

Sundhedsstyrelsen overvåger anvendelsen af lægemidler og forekomsten af lægemiddelbivirkninger i Danmark. I forlængelse af dette arbejde identificeres områder, hvor der er behov for en mere målrettet monitorering. Sundhedsstyrelsen har særlig fokus på anvendelsen af psykofarmaka, og i denne rapport ses der nærmere på den psykofarmakologiske behandling af voksne, der på et tidspunkt har fået stillet diagnosen skizofreni.

Rapporten er udarbejdet i et samarbejde med Aalborg Universitets Hospital ved Læge, ph.d. Jimmi Nielsen, Center for Skizofreni.

Sundhedsstyrelsen modtager gerne kommentarer og forslag til monitorering af andre parametre, som ønskes undersøgt.

## 2. Kort om data

Rapporten baserer sig på data fra landsdækkende registre. Der anvendes blandt andet data fra Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister (PCF)<sup>i</sup> og fra Lægemiddelstatistikregisteret. *Se de anvendte registre i dokumentationsafsnittet.*

Denne rapport handler om anvendelsen af antipsykotiske lægemidler hos voksne i alderen 18-65 år, der på et tidspunkt har fået stillet diagnosen skizofreni. I rapporten indgår alle levende patienter, der siden opstarten af PCF i 1969, er blevet registeret med diagnosen skizofreni, enten under psykiatrisk indlæggelse eller et ambulant forløb. Der er set på alle patienter registeret med skizofreni i PCF, da det med rapporten også er et ønske at følge udviklingen i medicinforbruget i forhold til, hvor behandlingsforløbet har fundet sted fx i primærsektoren eller i den regionale psykiatri. *Læs mere om udtrækket af populationen i dokumentationsafsnittet.*

Medicinforbruget er udelukkende baseret på data fra Lægemiddelstatistikregisteret, som indeholder oplysninger om indløsning af recepter fra landets apoteker. Der findes ingen nationale registre med oplysninger om medicin, udleveret under indlæggelse på hospital. Derfor er medicinforbruget under psykiatrisk indlæggelse ikke opgjort i rapporten. Det er heller ikke muligt at følge forbruget af antipsykotisk medicin, hos patienter med nydiagnosticeret skizofreni, de første to år efter diagnosen, da disse patienter siden 1. januar 2008 har fået udleveret medicinen vederlagsfrit på hospitalerne. *Læs mere om, hvordan medicinforbruget er opgjort i dokumentationsafsnittet.*

Anvendelsen af psykofarmaka er i denne rapport opgjort årligt for perioden 2008 til og med 2012. For visse opgørelser er der kun set på året 2012, som er det seneste fulde år i PCF. Hvis ikke andet er angivet i rapportens tabeller, er definitionen for en behandling, med den pågældende medicin/medicinsgruppe, minimum én receptindløsning i løbet af det undersøgte år. Medicinforbruget er også opgjort ud fra et gennemsnitligt mængdeforbrug. For benzodiazepiner er der anvendt diazepam-ækvivalente doser, og for de andre grupper af medicin, er der anvendt enheden DDD (Definerede Døgn Doser). *Læs mere om enhederne i dokumentationsafsnittet.*

For at målrette resultaterne til den sektor der behandler patienter med skizofreni, er populationen i denne publikation inddelt i følgende fire grupper:

**Total population:** Alle patienter der er registeret i PCF med diagnosen skizofreni i perioden 1969 til og med 2012.

Gruppen underinddeles i patienter i den regionale psykiatri (regionalt) og patienter behandlet i primærsektor.

**Regionalt:** Patienter der har fået stillet diagnosen skizofreni, og som i det undersøgende år er registeret med minimum én kontakt til den regionale psykiatri. Kontakten skal være i form af et ambulant forløb og/eller indlæggelse. Diagnoser i forbin-

delse med skadestuebesøg er ikke medtaget. Når varigheden af hospitalsindlæggelser kan have betydning for medicinforbruget, er der i opgørelserne taget højde for antallet af sengedage i den regionale psykiatri.

**Primærsektor:** Patienter som, i løbet af det undersøgende år, ikke er blevet behandlet i den regionale psykiatri. Patientens praktiserende læge eller en privat praktiserende speciallæge i psykiatri har ofte haft behandlingsansvaret for disse patienter, eller de er blevet raske eller rehabiliterede uden behov for lægekontakt. Det kan også være patienter, som ikke ønsker behandling.

Behandling med antipsykotiske lægemidler er principielt en speciallægeopgave. Den skal derfor foregå i samarbejde med den regionale psykiatri eller en praktiserende speciallæge i psykiatri i ”shared-care”.

**Institutioner:** Patienter med skizofreni bosiddende på døgninstitutioner. Disse patienter har ofte et mere alvorligt sygdomsforløb. I rapporten ses der separat på disse patienter, fordi der gennem flere år har været tiltagende fokus på behandlingen med psykofarmaka på bosteder. Blandt andet har Sundhedsstyrelsen i 2009 valgt, som tilsynsystema, behandling med antipsykotiske lægemidler på bosteder og plejehjem. Det er derfor et område, der er vigtigt at følge separat.

Antallet af patienter med skizofreni, inden for hver af de fire grupper, er vist i tabel 1 neden for.

Tabel 1. For perioden 2008-2012 det totale antal af patienter, der på et tidspunkt har fået stillet diagnosen skizofreni (*total*), underinddelt i grupperne *regionalt* og *primærsektor*, samt antallet af patienter, der er bosiddende på døgninstitutioner (*institution*).

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	23.835	24.327	24.897	25.502	26.000
	Regionalt	15.612	15.905	16.204	16.556	16.715
	Primærsektor	8.223	8.422	8.693	8.946	9.285
	Institution*	2.099	2.028	1.787	1.521	1.443

\*Patienter bosiddende på døgninstitutioner er en delmængde af ”total”, og patienterne kan både indgå i grupperne regionalt og primærsektor.

Tabel 1 viser, at i 2012 er der 26.000 patienter, der på et tidspunkt har fået stillet diagnosen skizofreni. Af disse har 16.715, i indeværende år, været i kontakt med den regionale psykiatri, mens 9.285 ikke er blevet behandlet i den regionale psykiatri.

I nærværende rapport ses der på en bredere population sammenlignet med tidligere rapporter fra Sundhedsstyrelsen, da de tidligere rapporter afgrænser populationen til patienter, der behandles regionalt.

Flere oplysninger om grupperne kan læses sidst i rapporten i dokumentationsafsnittet. I dette afsnit er også de andre variable samt datagrundlaget beskrevet. Her er også vist fordelingen af patienter på regioner.

For forståelse af data, er det vigtigt at være opmærksom på, at der kan være regionale forskelle, som bør indgå i fortolkningen. Fx har Region Sjælland en større andel af patienter bosiddende på døgninstitutioner, og i Region Hovedstaden er der færre patienter, der medicineres med antipsykotika, sammenlignet med de øvrige regioner.

### 3. Forbrug af antipsykotisk medicin

Antipsykotisk medicin er den primære behandling af de produktive psykotiske symptomer ved skizofreni, som vrangforestillinger, hallucinationer og tankeforstyrrelser.

I denne udredning er forbruget af antipsykotisk medicin opgjort, som det gennemsnitlige forbrug per patient, dosisstørrelse samt anvendelsen af flere antipsykotiske lægemidler på samme tid. Opgørelsen baserer sig på medicin hentet fra apoteket, uanset indikation, og omfatter derfor både antipsykotika ordineret som fast medicin og efter behov

I tabel 2 er vist det gennemsnitlige mængdeforbrug af antipsykotisk medicin per patient for perioden 2008-2012. Gruppen omfatter alle tilgængelige antipsykotika, og inkluderer også præparater, der anvendes på andre tilstande, fx som beroligende medicin. I appendix 1 er vist en oversigt over de antipsykotiske lægemidler, der er inkluderet i gruppen af antipsykotisk medicin.

For at sammenligne det totale forbrug af antipsykotisk medicin er forbruget opgjort i Definerede Døgn Doser (DDD). 1 DDD svarer som udgangspunkt til den gennemsnitlige daglige vedligeholdelsesdosis til en voksen patient, givet på medicinen's hovedindikation. Enheden er et groft estimat over forbruget, men kan anvendes til at se på trends i anvendelsen over tid og på tværs af lægemiddelgrupper. Alle antipsykotiske lægemidler har skizofreni som hovedindikation. DDD-værdien for hvert antipsykotisk lægemiddel er vist i appendix 1. Læs mere om DDD-værdier i *dokumentationsafsnittet*.

Når det gennemsnitlige mængdeforbrug per patient er opgjort, er der i beregningen ikke medtaget antallet af dage, som patienten har været indlagt i den regionale psykiatri. Det skyldes, at vi ikke har tilgængelige data om medicinstatus under indlæggelse.

Tabel 2. Det gennemsnitlige daglige forbrug per patient af antipsykotisk medicin opgjort i DDD for perioden 2008-2012

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	1,70	1,70	1,70	1,67	1,66
	Regional	1,80	1,80	1,80	1,76	1,76
	Primærsektor	1,41	1,40	1,39	1,41	1,39
	Institution	2,57	2,53	2,50	2,43	2,35
<b>Nordjylland</b>	Total	1,71	1,70	1,65	1,67	1,67
	Regionalt	1,77	1,74	1,67	1,67	1,67
	Primærsektor	1,61	1,64	1,62	1,66	1,67
	Institution	2,88	2,66	2,52	2,43	2,29
<b>Midtjylland</b>	Total	1,74	1,68	1,67	1,68	1,62
	Regionalt	1,89	1,83	1,82	1,83	1,77
	Primærsektor	1,38	1,34	1,35	1,36	1,35
	Institution	2,52	2,52	2,39	2,35	2,06
<b>Syddanmark</b>	Total	1,83	1,84	1,82	1,74	1,73
	Regionalt	1,92	1,94	1,92	1,81	1,82
	Primærsektor	1,61	1,57	1,56	1,53	1,46
	Institution	2,57	2,52	2,65	2,57	2,50
<b>Sjælland</b>	Total	1,95	1,89	1,87	1,86	1,80
	Regionalt	2,04	1,97	1,94	1,93	1,87
	Primærsektor	1,59	1,62	1,65	1,64	1,61
	Institution	2,83	2,79	2,72	2,62	2,45
<b>Hovedstaden</b>	Total	1,49	1,53	1,56	1,54	1,57
	Regionalt	1,58	1,64	1,68	1,65	1,69
	Primærsektor	1,06	1,07	1,04	1,11	1,13
	Institution	2,28	2,29	2,32	2,30	2,36



Af tabellen fremgår det, at der er et lille fald i forbruget over tid både nationalt og regionalt.

Det fremgår også af tabellen, at patienter med skizofreni bosiddende på døgninstitutioner får højere doser antipsykotisk medicin, sammenlignet med de andre patientgrupper.

Tablet 3 viser antallet af patienter med skizofreni, der dagligt indløser antipsykotisk medicin svarende til mere end 1 DDD, mere end 2 DDD osv. op til en gruppe af patienter, der har anvendt medicinen svarende til mere end 5 DDD. Patienten med for eksempel 3,7 DDD vil således optræde i de første tre kolonner. Se en kort beskrivelse af DDD-værdien oven for i nærværende afsnit eller i *dokumentationsafsnittet*.

Tablet 3. Antallet af patienter med skizofreni der, i løbet af år 2012, har anvendt antipsykotisk medicin, der dagligt svarer til hhv. mere end 1 DDD, 2 DDD, 3 DDD, 4 DDD og 5 DDD. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe.

		>1 DDD	>2 DDD	>3 DDD	>4 DDD	>5 DDD
<b>Nationalt</b>	Total	10 412 (40,1)	5470 (21,0)	2641 (10,2)	1271 (4,9)	616 (2,4)
	Regionalt	7996 (47,8)	4371 (26,2)	2154 (12,9)	1056 (6,3)	515 (3,1)
	Primærsektor	2416 (26,0)	1099 (11,8)	487 (5,3)	215 (2,3)	101 (1,1)
	Institution	985 (68,3)	649 (45,0)	339 (23,5)	184 (12,8)	96 (6,7)
<b>Nordjylland</b>	Total	1058 (46,5)	535 (23,4)	245 (10,8)	92 (4,1)	41 (1,8)
	Regionalt	722 (52,2)	367 (26,5)	159 (11,5)	54 (3,9)	20 (1,4)
	Primærsektor	336 (37,7)	168 (18,9)	86 (9,7)	38 (4,3)	21 (2,4)
	Institution	83 (76,2)	58 (53,2)	29 (26,6)	10 (9,2)	4 (3,7)
<b>Midtjylland</b>	Total	2133 (41,1)	1072 (20,7)	503 (9,7)	237 (4,6)	114 (2,2)
	Regionalt	1476 (49,5)	793 (26,6)	390 (13,1)	188 (6,3)	95 (3,2)
	Primærsektor	657 (29,8)	279 (12,7)	113 (5,1)	49 (2,2)	19 (0,9)
	Institution	155 (61,3)	97 (38,3)	44 (17,4)	25 (9,9)	13 (5,1)
<b>Syddanmark</b>	Total	2377 (43,8)	1306 (24,1)	643 (11,9)	309 (5,7)	153 (2,8)
	Regionalt	1846 (50,8)	1064 (29,4)	535 (14,8)	256 (7,1)	129 (3,6)
	Primærsektor	537 (29,7)	242 (13,4)	108 (6,0)	53 (2,9)	24 (1,3)
	Institution	175 (74,5)	119 (50,6)	62 (26,4)	33 (13,9)	15 (6,4)

<b>Sjælland</b>	Total	1524 (41,9)	879 (24,2)	453 (12,5)	228 (6,3)	122 (3,4)
	Regionalt	1146 (48,4)	675 (28,5)	351 (14,8)	188 (7,9)	100 (4,2)
	Primærsektor	378 (29,8)	204 (16,1)	102 (8,0)	40 (3,2)	22 (1,7)
	Institution	241 (71,3)	166 (49,1)	88 (26,0)	44 (13,0)	31 (9,2)
<b>Hovedstaden</b>	Total	3320 (35,0)	1678 (17,7)	797 (8,4)	405 (4,3)	186 (2,0)
	Regionalt	2812 (44,2)	1472 (23,1)	719 (11,3)	370 (5,8)	171 (2,7)
	Primærsektor	508 (16,3)	206 (6,6)	78 (2,5)	35 (1,1)	15 (0,5)
	Institution	331 (65,2)	209 (41,1)	116 (22,8)	72 (14,2)	33 (6,5)

I tabel 3 ses, at der nationalt (total) er 2.641 patienter (10,2 %), der får mere end 3 DDD. Der er desuden regional variation fra 12,5 % i Sjælland til 8,4 % i Hovedstaden.

Det skal også bemærkes, at 487 af de behandlede i primærsektoren får høje doser antipsykotika (> 3 DDD). De udgør 10 % af de i alt 4749 behandlede i primærsektoren med antipsykotisk medicin.

## 4. Antipsykotisk polyfarmaci

Tidligere har danske udredninger fra Sundhedsstyrelsen vist, at mange patienter med skizofreni blev behandlet med flere antipsykotiske lægemidler på samme tid.  
ii,iii

Den videnskabelige evidens for antipsykotisk polyfarmaci er begrænset, og for de fleste kombinationer opnås ikke bedre effekt ved polyfarmaci i forhold til monoterapi. Den antipsykotiske polyfarmaci kan være associeret med en øget risiko for bivirkninger<sup>iv</sup>.

Det er vanskeligt på baggrund af registerdata at belyse, hvornår patienten er i antipsykotisk polyfarmaci behandling. Det skyldes, at vi hverken kender ordinationens ordlyd eller indikationen for behandlingen.

Vi har derfor forsøgt at opstille en model, der på baggrund af antallet af receptindløsninger af forskellige antipsykotiske lægemidler, inden for et givet tidsrum, bedst muligt beskriver antipsykotisk polyfarmaci, og ikke medtager krydstitrering. Krydstitrering er, når patienten langsomt stopper behandlingen med ét antipsykotika, samtidig med en langsom opstart af et andet antipsykotika

Som beregningsteknisk forudsætning er antipsykotisk polyfarmaci i denne rapport defineret således:

Inden for en periode på fire måneder har patienten været i samtidig behandling med *mindst* to forskellige antipsykotiske lægemidler (forskellige ATC-koder). I denne periode skal der være indløst *mindst* to recepter af hvert antipsykotisk lægemiddel, og tiden regnes fra receptindløsning på det første lægemiddel. Det er en løbende opgørelse over året, og psykiatriske sengedage er modregnet i den fire måneders periode. Perioden på fire måneder og minimum to receptindløsninger er valgt for ikke at medregne patienter, der krydstitreres fra et antipsykotikum til et andet antipsykotikum. En pakningsstørrelse med 100 stk. vil være opbrugt inden for 4 måneder med én tablet dagligt.

I tabel 4 er vist antallet af patienter med skizofreni i antipsykotisk polyfarmaci. Disse patienter kan være i antipsykotisk behandling med to eller flere forskellige antipsykotiske lægemidler (forskellige ATC-koder)

Tabel 4. Antallet af patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni, og har været i antipsykotisk polyfarmaci behandling i perioden 2008-2012. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe.

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	7047 (29,6)	6832 (28,1)	6627 (26,6)	6608 (25,9)	6395 (24,6)
	Regionalt	5796 (37,1)	5609 (35,3)	5399 (33,3)	5339 (32,3)	5105 (30,5)
	Primærsektor	1251 (15,2)	1223 (14,5)	1228 (14,1)	1269 (14,2)	1290 (13,9)
	Institution	1183 (56,4)	1096 (54,0)	923 (51,7)	751 (49,4)	678 (47,0)
<b>Nordjylland</b>	Total	728 (34,2)	678 (31,2)	636 (28,7)	649 (28,9)	632 (27,8)
	Regionalt	515 (41,9)	476 (37,5)	439 (33,7)	439 (32,2)	438 (31,7)
	Primærsektor	213 (23,8)	202 (22,3)	197 (21,6)	210 (23,8)	194 (21,8)
	Institution	181 (71,8)	149 (67,4)	114 (62,0)	69 (58,5)	70 (64,2)
<b>Midtjylland</b>	Total	1547 (32,3)	1474 (30,0)	1392 (27,8)	1388 (27,2)	1312 (25,3)
	Regionalt	1270 (43,4)	1213 (40,0)	1102 (36,4)	1078 (35,8)	992 (33,3)
	Primærsektor	277 (14,9)	261 (13,9)	290 (14,7)	310 (14,8)	320 (14,5)
	Institution	193 (60,5)	181 (58,4)	153 (52,9)	140 (52,6)	103 (40,7)
<b>Syddanmark</b>	Total	1650 (35,0)	1705 (35,0)	1661 (32,8)	1629 (31,0)	1546 (28,5)
	Regionalt	1277 (42,7)	1340 (42,8)	1308 (40,1)	1309 (37,5)	1247 (34,5)
	Primærsektor	373 (21,7)	365 (20,9)	353 (19,5)	320 (18,0)	299 (16,6)
	Institution	204 (62,6)	197 (62,5)	171 (64,3)	148 (61,7)	140 (59,6)

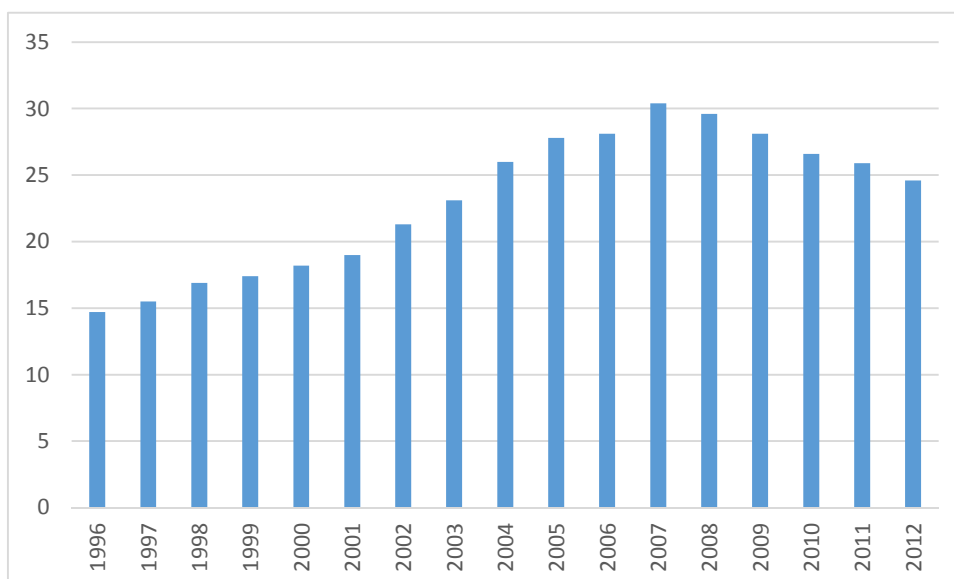
<b>Sjælland</b>	Total	1147 (34,1)	1096 (32,1)	1051 (30,1)	1084 (30,0)	1067 (29,3)
	Regionalt	991 (42,2)	915 (39,3)	870 (36,7)	883 (36,2)	843 (35,6)
	Primærsektor	156 (15,5)	181 (16,6)	181 (16,1)	201 (16,8)	224 (17,7)
	Institution	276 (54,8)	266 (53,7)	209 (50,4)	158 (49,5)	167 (49,4)
<b>Hovedstaden</b>	Total	1975 (22,3)	1879 (21,0)	1887 (20,7)	1858 (20,0)	1838 (19,4)
	Regionalt	1743 (28,5)	1665 (27,1)	1680 (26,9)	1630 (26,0)	1585 (24,9)
	Primærsektor	232 (8,5)	214 (7,6)	207 (7,2)	228 (7,6)	253 (8,1)
	Institution	329 (47,1)	303 (44,1)	276 (43,6)	236 (49,4)	198 (39,0)

Nationalt (total) er andelen af patienter, der behandles med antipsykotisk polyfarmaci, faldet fra 29,6 til 24,6 % i perioden 2008-2012.

Det bemærkes, at der er sket et fald i den antipsykotiske polyfarmaci behandling, blandt patienter bosiddende på døgninstitutioner i alle regioner.

Udviklingen, i den antipsykotiske polyfarmaci over en længere tidsperiode, er vist i figur 1 neden for. Her er vist udviklingen siden 1996.

Figur 1. Andelen af patienter med diagnosen skizofreni, der i løbet af et kalenderår, har været i antipsykotisk polyfarmaci behandling, opgjort for perioden 1996-2012.



Andelen af patienter, der behandles med antipsykotisk polyfarmaci, har været stignende fra 1996 til og med 2007 fra hhv. 14,7 % til 30,4%. Siden 2007 har der været et nedadgående forbrug, som også vist i tabel 4.

## 5. Antallet af anvendte antipsykotika ved antipsykotisk polyfarmaci

Der er begrænset evidens for effekten ved samtidig behandling med to antipsykotiske lægemidler, og ingen studier understøtter samtidig brug af tre eller flere antipsykotiske lægemidler, til behandling af patienter med skizofreni. I tabel 5 er opgjort antallet af antipsykotiske lægemidler, anvendt i antipsykotisk polyfarmaci. I tabellen er vist antallet af patienter, der i løbet af 2012, har været i antipsykotisk polyfarmaci med hhv. mindst to, mindst tre, mindst fire og mindst fem antipsykotiske lægemidler. Det gælder fortsat, at de forskellige lægemidler skal være indløst mindst to gange inden for en periode på fire måneder, jf. afsnit 4 om definitionen på antipsykotisk polyfarmaci.

Tabel 5. Antallet af patienter der har fået stillet diagnosen skizofreni, og i løbet af 2012 har været i antipsykotisk polyfarmaci behandling med hhv. mindst to, mindst tre, mindst fire og mindst fem antipsykotiske lægemidler. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe.

		≥2 AP-lægemidler	≥3 AP-lægemidler	≥4 AP-lægemidler	≥5 AP-lægemidler
<b>Nationalt</b>	Total	6395 (24,6)	1448 (5,6)	195 (0,8)	18 (0,1)
	Regionalt	5105 (30,5)	1208 (7,2)	168 (1,0)	15 (0,1)
	Primærsektor	1290 (13,9)	240 (2,6)	27 (0,3)	3 (0,0)
	Institution	678 (47,0)	194 (13,4)	27 (1,9)	1 (0,1)
<b>Nordjylland</b>	Total	632 (27,8)	156 (6,9)	16 (0,7)	1 (0,0)
	Regionalt	438 (31,7)	102 (7,4)	9 (0,7)	0 (0,0)
	Primærsektor	194 (21,8)	54 (6,1)	7 (0,8)	1 (0,1)
	Institution	70 (64,2)	21 (19,3)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Midtjylland</b>	Total	1312 (25,3)	310 (6,0)	51 (1,0)	6 (0,1)
	Regionalt	992 (33,3)	265 (8,9)	42 (1,4)	5 (0,2)
	Primærsektor	320 (14,5)	45 (2,0)	9 (0,4)	1 (0,1)
	Institution	103 (40,7)	30 (11,9)	7 (2,8)	1 (0,4)
<b>Syddanmark</b>	Total	1546 (28,5)	379 (7,0)	48 (0,9)	2 (0,0)
	Regionalt	1247 (34,5)	321 (8,9)	44(1,2)	2 (0,1)
	Primærsektor	299 (16,6)	58 (3,2)	4 (0,2)	0 (0,0)

<b>Sjælland</b>	Institution	140 (59,6)	44 (18,7)	8 (3,4)	0 (0,0)
	Total	1067 (29,3)	267 (7,3)	41 (1,1)	7 (0,2)
	Regionalt	843 (35,6)	214 (9,0)	35 (1,5)	6 (0,3)
	Primærsektor	224 (17,7)	53 (4,2)	6 (0,5)	1 (0,1)
<b>Hovedstaden</b>	Institution	167 (49,4)	48 (14,2)	7 (2,1)	0 (0,0)
	Total	1838 (19,4)	336 (3,6)	39 (0,4)	2 (0,0)
	Regionalt	1585 (24,9)	306 (4,8)	38 (0,6)	2 (0,0)
	Primærsektor	253 (8,1)	30 (1,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
	Institution	198 (38,9)	51 (10,0)	4 (0,8)	0 (0,0)

I tabel 5 ses, at der nationalt (total) behandles 1.448 (5,6 %) patienter med antipsykotisk polyfarmaci, hvor der indgår tre eller flere antipsykotiske lægemidler.

## 6. Antipsykotisk polyfarmaci, der involverer clozapin (fx Leponex®)

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning for behandling med antipsykotiske lægemidler til voksne over 18 år, har den antipsykotiske medicin clozapin (fx leponex®) en særlig plads i det medicinske behandlingsforløb. Medicinen er hverken første eller andet valgs præparat på grund af risikoen for udvikling af alvorlige bivirkninger, men clozapin skal, hvis ikke der er kontraindikationer, altid forsøges inden polyfarmaci<sup>v</sup>.

Der foreligger nogen evidens for, at antipsykotisk polyfarmaceutisk behandling med clozapin har effekt, eller kan reducere forekomsten af bivirkninger<sup>vi</sup>. Derfor er der i tabel 6 specificeret antallet af patienter i antipsykotisk polyfarmaci, og hvor et af lægemidlerne i kombinationen er clozapin.

Clozapin må kun ordineres af speciallæger i psykiatri eller neurologi, og derfor er der et fåtal i primærsektoren, der får ordineret clozapin. Det vil ofte være patienter, der er bosiddende på døgninstitutioner, hvor behandlingen varetages af psykiatriske speciallægekonsulenter, eller patienter som følges op i speciallægepraksis.

Tabel 6. Antallet af patienter, der er i antipsykotisk polyfarmaci med lægemidlet clozapin (fx Leponex®), for perioden 2008-2012. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe, som er i antipsykotisk polyfarmaci behandling.

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	1563 (22,2)	1529 (22,4)	1517 (22,9)	1549 (23,4)	1505 (23,5)
	Regionalt	1407 (24,3)	1399 (24,9)	1380 (25,6)	1410 (26,4)	1371 (26,9)
	Primærsektor	156 (12,5)	130 (10,6)	137 (11,2)	139 (11,0)	134 (10,4)
	Institution	380 (32,1)	349 (31,8)	312 (33,8)	276 (36,8)	249 (36,7)
<b>Nordjylland</b>	Total	134 (18,4)	129 (19,0)	128 (20,1)	137 (21,1)	126 (19,9)
	Regionalt	103 (20,0)	101 (21,2)	99 (22,6)	103 (23,5)	92 (21,0)
	Primærsektor	31 (14,6)	28 (13,9)	29 (14,7)	34 (16,2)	34 (17,5)
	Institution	46 (25,4)	42 (28,2)	36 (31,6)	23 (33,3)	21 (30,0)
<b>Midtjylland</b>	Total	395 (25,5)	369 (25,0)	362 (26,0)	369 (26,6)	343 (26,1)
	Regionalt	378 (29,8)	357 (29,4)	348 (31,6)	352 (32,7)	324 (32,7)
	Primærsektor	17 (6,1)	12 (4,6)	14 (4,8)	17 (5,5)	19 (5,9)
	Institution	67 (34,7)	56 (30,9)	52 (34,0)	52 (37,1)	43 (41,8)
<b>Syddanmark</b>	Total	371 (22,5)	377 (22,1)	374 (22,5)	373 (22,9)	373 (24,1)
	Regionalt	308 (24,1)	328 (24,5)	323 (24,7)	329 (25,1)	336 (26,9)
	Primærsektor	63 (16,9)	49 (13,4)	51 (14,5)	44 (13,8)	37 (12,4)
	Institution	68 (33,3)	71 (36,0)	60 (35,1)	53 (35,8)	48 (34,3)
<b>Sjælland</b>	Total	256 (22,3)	256 (23,4)	247 (23,5)	253 (23,3)	251 (23,5)
	Regionalt	238 (24,0)	233 (25,5)	224 (25,8)	229 (25,9)	228 (27,1)
	Primærsektor	18 (11,5)	23 (12,7)	23 (12,7)	24 (11,9)	23 (10,3)
	Institution	96 (34,8)	90 (33,8)	75 (35,9)	65 (41,1)	70 (42,0)
<b>Hovedstaden</b>	Total	407 (20,6)	398 (21,2)	406 (21,5)	417 (22,4)	412 (22,4)
	Regionalt	380 (21,8)	380 (22,8)	386 (23,0)	397 (24,4)	391 (24,7)
	Primærsektor	27 (11,6)	18 (8,4)	20 (9,7)	20 (8,8)	21 (8,3)
	Institution	103 (31,3)	90 (29,7)	89 (32,3)	83 (35,2)	67 (33,8)

I tabel 6 ses, at ud af samtlige patienter i antipsykotisk polyfarmaci i 2012 er 23,5 % i antipsykotisk polyfarmaci, hvor et af lægemidlerne er clozapin.

## 7. Ordination af clozapin

Ifølge produktresuméet for clozapin (fx Laponex) må medicinen kun gives til patienter med skizofreni, der ikke responderer tilstrækkelig på, eller er intolerante over for anden antipsykotisk medicinering<sup>vii</sup>.

Som kort nævnt i afsnittet oven for, så fremgår det af Sundhedsstyrelsen vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år med skizofreni, at speciallægen i psykiatri kan overveje behandling med clozapin, hvis der er manglende behandlingsrespons på mindst to antipsykotiske lægemidler, givet som monoterapi. Lægen skal forsøge monoterapi med clozapin før antipsykotisk polyfarmaci, hvis der ikke er kontraindikationer<sup>v</sup>. Antipsykotisk polyfarmaci er også en mulighed, hvis patienten ikke tåler clozapin.

Selvom patienten ikke responderer på behandling med andre antipsykotika, er der fortsat mere end 50 % sandsynlighed for, at opnå effekt af clozapin behandling<sup>viii,ix</sup>. Behandling med clozapin er således mere evidensbaseret effektiv end kombinationsbehandling med flere antipsykotika, eller behandling med antipsykotika i højere doser end de rekommanderede doser<sup>x,xi,xii</sup>.

Tabel 7 viser antallet af patienter, der aktuelt eller tidligere er forsøgt behandlet med clozapin. Der er kun set på patienter, der er i antipsykotisk polyfarmaci, eller som behandles med høje doser (mere end 3 DDD). Patienter, der er forsøgt behandlet med clozapin under indlæggelse, vil ikke fremgå af data, da det ikke er muligt at opgøre medicinstatus under indlæggelse. Umiddelbart vurderes det dog, at være en mindre gruppe af patienter.

Tabel 7. Antallet af patienter med skizofreni, der aktuelt eller tidligere er forsøgt behandlet med clozapin, og som i løbet af det angivne år har et stort forbrug af antipsykotika (> 3 DDD), eller som er i antipsykotisk polyfarmaci. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe, der er i antipsykotisk polyfarmaci, eller får mere end 3 DDD.

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	2296(30,4)	2280 (31,1)	2306 (32,1)	2331 (32,7)	2303 (33,3)
	Regionalt	2030 (32,8)	2035 (33,9)	2052 (35,2)	2077 (36,1)	2039 (37,0)
	Primærsektor	266 (19,6)	245 (18,4)	254 (19,0)	254 (18,5)	264 (18,7)
	Institution	562 (44,2)	522 (44,6)	449 (45,0)	383 (47,9)	339 (46,1)
<b>Nordjylland</b>	Total	207 (27,1)	198 (27,4)	199 (29,4)	209 (30,0)	193 (28,5)
	Regionalt	162 (30,0)	156 (30,7)	155 (33,4)	157 (33,1)	141 (30,3)
	Primærsektor	45 (20,1)	42 (19,6)	44 (20,8)	52 (23,5)	52 (24,6)
	Institution	72 (38,5)	62 (40,3)	48 (41,4)	32 (46,4)	28 (38,9)



<b>Midtjylland</b>	Total	570 (34,8)	573 (36,2)	552 (37,0)	556 (37,6)	536 (38,2)
	Regionalt	522 (39,3)	531 (41,4)	507 (43,3)	512 (45,0)	473 (45,0)
	Primærsektor	48 (15,6)	42 (14,4)	45 (14,1)	44 (13,0)	63 (17,9)
	Institution	89 (44,1)	88 (45,8)	72 (44,4)	68 (47,6)	58 (51,3)
<b>Syddanmark</b>	Total	526 (30,0)	529 (29,4)	552 (37,0)	555 (31,7)	556 (33,5)
	Regionalt	422 (31,2)	439 (31,1)	461 (32,9)	471 (33,6)	488 (36,5)
	Primærsektor	104 (25,9)	90 (23,3)	92 (24,6)	84 (24,1)	68 (21,2)
	Institution	103 (47,7)	100 (49,0)	86 (48,6)	76 (50,0)	70 (48,0)
<b>Sjælland</b>	Total	392 (31,7)	393 (33,5)	390 (34,5)	400 (34,3)	392 (34,5)
	Regionalt	364 (34,3)	354 (36,4)	351 (37,7)	360 (37,9)	350 (39,2)
	Primærsektor	28 (16,1)	39 (19,4)	39 (19,6)	40 (18,4)	42 (17,3)
	Institution	139 (45,9)	128 (44,3)	107 (46,7)	90 (52,0)	90 (50,6)
<b>Hovedstaden</b>	Total	601 (27,9)	587 (28,5)	612 (29,1)	611 (29,9)	626 (30,6)
	Regionalt	560 (29,5)	555 (30,5)	578 (31,0)	577 (32,1)	587 (33,3)
	Primærsektor	41 (16,3)	32 (13,6)	34 (14,5)	34 (13,6)	39 (13,8)
	Institution	159 (43,6)	144 (43,4)	136 (43,3)	117 (44,5)	93 (40,9)

Nationalt (total) har en tredjedel af de patienter, der behandles med flere eller høje doser (> 3 DDD) af antipsykotika, været forsøgt behandlet med clozapin.

Andelen af patienter, der har været forsøgt behandlet med clozapin, er dog stigende gennem de sidste 5 år, hvilket er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år<sup>v</sup>.

At der fortsat er en tilbageholdenhed ved anvendelsen af clozapin, kan skyldes risikoen for udvikling af potentielt livstruende bivirkninger. Behandling med clozapin kræver et etableret monitoreringssystem, der kan følge patienterne tæt med hyppige kontrolmålinger, og tidligt intervenere for at undgå fatale følger

Ifølge medicinens produktresumé bør clozapin ordineres under streng medicinsk kontrol i overensstemmelse med de anbefalinger, der er beskrevet i medicinens produktresumé i sektion 4.4vii.

Neden for er gennemgået et udsnit af kendte bivirkninger/tilstande, som kan være potentielt livstruende

## 8. Bivirkninger ved anvendelse af clozapin

### *Agranulocytose*

Riskoen for agranulocytose (neutrofile  $>0,5 \times 10^9$ ) under clozapin behandling er ca. 0,7 %, men på grund af et effektivt monitoreringssystem er fatale tilfælde ekstremt sjældne<sup>xiii</sup>. De fleste tilfælde optræder indenfor de første 3 måneder, og behandlingen skal straks seponeres ved neutrofilværdier  $<1,5 \times 10^9$ . Ved værdier mellem  $1,5 \times 10^9$  og  $2,0 \times 10^9$  skal der udføres differentialtælling to gange om ugen til værdierne har normaliseret sig.

### *Forstoppelse og tarmslyng*

Behandling med clozapin medfører obstipation hos mere end 20 % af brugerne af medicinen. I nogle tilfælde kan obstipationen blive så udtalt, at det medfører ileus, som i værste tilfælde kan være dødelig. Epidemiologiske undersøgelser viser, at obstipation medfører flere dødsfald end agranulocytose<sup>xiv</sup>. Derfor bør patienterne regelmæssigt udspørges om afføringsmønstre. Vedvarende behandling med laksantia er ofte nødvendig, og seponering af clozapin er således ikke påkrævet på grund af obstipation<sup>xv</sup>.

### *Myokarditis*

Denne bivirkning optræder med en frekvens på op til 0,18 %. I 90 % af tilfældene indtræder bivirkningen indenfor de første to måneder<sup>xvi</sup>. De hyppigste symptomer ved myokarditis er influenzalignende symptomer, feber og takykardi, og på EKG kan ses ST elevation. Det er sjældent, at alle symptomerne er til stede, og ofte diagnosticeres myokarditis ikke, før den får et fatalt forløb. Derfor anbefales det, at såfremt der opstår feber inden for de første 3 måneder, bør der sammen med den regulære differentialtælling og infektionstal også rutinemæssigt måles troponin, da dette er en effektiv markør for myokardiebeskadigelse. Clozapin skal seponeres ved bekræftelse af diagnosen. Reeksponering med clozapin anbefales ikke.

### *Kardiomyopati*

Kardiomyopati udvikles typisk efter flere års behandling med clozapin, og er hovedsageligt af dilateret type<sup>viii</sup>. Diagnosen kan være vanskelig at stille, da andre bivirkninger maskerer symptomerne. Såfremt der under langtidsbehandling opstår sinustakykardi, lille pulstryk, svær udmattelse eller natlig dyspnø bør henvisning til ekkokardiografi overvejes for at udelukke kardiomyopati. EKG kan være normal trods udvikling af kardiomyopati. Clozapin bør seponeres ved bekræftelse af diagnosen.

### *Samtidig behandling med benzodiazepiner under optrapning*

Behandling med clozapin medfører ofte sedation og blodtryksfald, og der er ved samtidig behandling med benzodiazepiner rapporteret en øget risiko for respiratorisk kollaps, og der bør derfor udvises særlig forsigtighed ved samtidig optrapning af både clozapin og benzodiazepiner<sup>xvii</sup>. Optrapning af både clozapin og benzodiazepiner på samme tid vurderes sjældent nødvendig, på grund af clozapins udtalte

sedative egenskaber.

## 9. Forbrug af benzodiazepiner

Flere opgørelser over forbruget af benzodiazepiner har vist, at der de senere år er sket et fald i forbruget.

I tabel 8 er vist det gennemsnitlige mængdeforbrug af benzodiazepiner (inklusive clonazepam (Rivotril®) og benzodiazepinreceptoragonister) per patient, opgjort i diazepam ækvivalenter per dag. Antallet af sengedage patienten har været indlagt i den regionale psykiatri, er ikke taget med i beregningen. Diazepam ækvivalente doser er fastsat ud fra hvert lægemiddels potens, og de er sammenlignet med potensen for lægemiddelstoffet diazepam.

Måleenheden DDD er fastsat ud fra medicinens hovedindikation, og da de fleste benzodiazepiner er godkendt til flere indikationer, fx angst, uro og søvnløshed med meget forskellige daglige doser, besværliggøres sammenligningen af de enkelte benzodiazepiner ved brug af DDD. Derfor er måleenheden diazepamækvivalente doser i stedet for anvendt, som er bestemt ud fra lægemidlets akutte virkning uden hensynstagen til indikation<sup>xviii</sup>. Læs mere om diazepamækvivalente doser i dokumentationsafsnittet. I appendix 2 er vist listen over diazepamækvivalente doser.

Tabel 8. Gennemsnitligt mængdeforbrug af benzodiazepiner, benzodiazepinreceptoragonister og clonazepam (Rivotril®) per patient med diagnosen skizofreni, opgjort i diazepamækvivalenter, (korrigeret for sengedage, og patienter med et urealistisk højt mængdeforbrug på grund af fejlregistrering, er ekskluderet).

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	24,72	23,24	22,42	21,55	21,60
	Regionalt	25,86	24,11	23,42	22,22	22,27
	Primærsektor	21,29	20,66	19,56	19,66	19,96
	Institution	29,91	26,56	26,33	25,67	26,97
<b>Nordjylland</b>	Total	21,18	19,08	19,31	19,80	20,28
	Regionalt	22,36	19,20	19,23	19,96	20,80
	Primærsektor	18,78	18,84	19,47	19,45	19,10
	Institution	30,46	26,40	28,47	28,88	26,16
<b>Midtjylland</b>	Total	23,17	21,42	19,81	19,44	20,10
	Regionalt	24,63	22,44	20,79	21,00	21,78

	Primærsektor	19,33	18,68	17,48	16,13	16,80
	Institution	27,13	25,46	24,53	27,95	29,06
<b>Syddanmark</b>	Total	22,97	21,57	20,30	19,30	18,90
	Regionalt	22,99	21,84	20,50	19,18	18,91
	Primærsektor	22,91	20,84	19,79	19,61	18,87
	Institution	25,92	24,84	22,46	23,53	27,92
<b>Sjælland</b>	Total	25,79	24,15	22,70	21,74	21,85
	Regionalt	27,22	25,65	24,17	22,84	22,43
	Primærsektor	20,08	19,38	18,00	18,26	20,24
	Institution	31,07	29,46	24,17	23,48	23,70
<b>Hovedstaden</b>	Total	27,01	25,78	25,57	24,19	24,12
	Regionalt	28,17	26,48	26,67	24,53	24,44
	Primærsektor	22,84	23,18	21,62	23,00	23,08
	Institution	32,17	25,67	29,88	26,41	28,59

I tabel 8 ses, at der nationalt (total) er et mindre fald i forbruget af benzodiazepiner, i perioden 2008 til 2011, hvor det totale gennemsnitlige mængdeforbrug er faldet fra 24,72 mg til 21,55 mg diazepamækvivalenter. Men for perioden 2011-2012 er der en svag tendens til, at mængdeforbruget stiger en anelse til 21,60 mg diazepamækvivalenter. I tabellen ses også, at der er et mindre fald i forbruget af benzodiazepiner i primærsektoren, dog noget mindre end i den regionale psykiatri.

I tabel 9 er opgjort antallet af patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni, og som får store mængder af benzodiazepiner. Langtidsbehandling med benzodiazepiner skal generelt ikke finde sted pga. udvikling af tolerans og afhængighed. Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler, må medicinen højst anvendes 1-2 uger ved søvnløshed, og ved angsttilstande skal der tilstræbes en behandlingsperiode på højst 4 uger<sup>xix</sup>.

Endvidere anbefaler Sundhedsstyrelsen ikke samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og sove- og nervemedicin, da denne behandling kan være forbundet med øget mortalitet.

I denne udredning er et stort og langvarigt forbrug af benzodiazepiner defineret som mere end 15 mg diazepam ækvivalente doser, i en sammenhængende periode på 8 uger, i løbet af det undersøgende år. En periode på 8 uger er således en udvidelse, men er anvendt, fordi det ikke er muligt at monitorere kortere tid på grund af

pakningernes størrelse. Psykiatriske sengedage er modregnet i den 8 ugers periode, således at den 8 ugers periode er udvidet med tilsvarende antal sengedage.

Tabel 9. Antallet af patienter, som har et stort langvarigt forbrug af benzodiazepiner (>15 diazepam ækvivalenter over sammenhængende 8 uger). Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe.

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	6405 (26,9)	5884 (24,2)	5515 (22,2)	5258 (20,6)	4819 (18,5)
	Regionalt	4765 (30,5)	4336 (76,3)	4015 (24,8)	3790 (22,9)	3407 (20,4)
	Primærsektor	1640 (19,9)	1548 (18,4)	1500 (17,3)	1468 (16,4)	1412 (15,2)
	Institution	806 (38,4)	719 (35,5)	578 (32,3)	432 (28,4)	377 (26,1)
<b>Nordjylland</b>	Total	552 (26,0)	489 (22,5)	476 (21,5)	480 (21,4)	444 (19,5)
	Regionalt	357 (29,0)	325 (25,6)	302 (23,2)	318 (23,3)	293 (21,2)
	Primærsektor	195 (21,7)	164 (18,1)	174 (19,1)	162 (18,4)	151 (17,0)
	Institution	104 (41,3)	79 (35,8)	60 (32,6)	30 (25,4)	27 (24,8)
<b>Midtjylland</b>	Total	1247 (26,1)	1131 (23,0)	1015 (20,3)	932 (18,3)	860 (16,6)
	Regionalt	898 (30,7)	810 (26,7)	682 (22,5)	613 (20,4)	544 (18,2)
	Primærsektor	349 (18,8)	321 (17,1)	333 (16,9)	319 (15,3)	316 (14,3)
	Institution	104 (32,6)	92 (29,7)	65 (22,5)	63 (23,7)	47 (18,6)
<b>Syddanmark</b>	Total	1343 (28,5)	1189 (24,4)	1101 (21,7)	1030 (19,6)	940 (17,3)
	Regionalt	946 (31,6)	831 (26,6)	758 (23,2)	711 (20,4)	672 (18,6)
	Primærsektor	397 (23,1)	358 (20,5)	343 (19,0)	319 (18,0)	268 (14,8)
	Institution	127 (39,0)	105 (33,3)	90 (33,8)	70 (29,2)	62 (26,4)
<b>Sjælland</b>	Total	1005 (29,9)	995 (29,1)	919 (26,3)	900 (24,9)	825 (22,7)
	Regionalt	811 (34,5)	760 (32,7)	707 (29,9)	681 (28,3)	600 (25,3)
	Primærsektor	194 (19,2)	235 (21,5)	212 (18,9)	219 (18,3)	225 (17,7)
	Institution	216 (42,9)	209 (42,2)	161 (38,8)	103 (32,3)	118 (34,9)
<b>Hovedstaden</b>	Total	2258 (25,5)	2080 (23,3)	2004 (22,0)	1916 (20,6)	1750 (18,5)
	Regionalt	1753 (28,7)	1610 (26,2)	1566 (25,1)	1467 (23,4)	1298 (20,4)

	Primærsektor	505 (18,5)	470 (16,8)	438 (15,2)	449 (15,0)	452 (14,5)
	Institution	255 (36,5)	234 (34,1)	202 (31,9)	166 (28,7)	123 (24,2)

I tabel 9 ses, at der nationalt (total) er et fald fra 26,9 % til 18,5 % i andelen af patienter med skizofreni, der har et stort og langvarigt forbrug af benzodiazepiner. Det markante fald er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens vejledninger.

Regionalt er andelen af patienter i langvarigt forbrug faldet med 28,5 %. For patienter i primærsektoren ses ikke helt samme markante fald i andelen af patienter, der har et stort og langvarigt forbrug af benzodiazepiner. Her er andelen faldet med 13,9 %.

Neden for i tabel 10 er forbruget opdelt på benzodiazepiner, benzodiazepinreceptoragonister og clonazepam. Udover denne inddeling er benzodiazepiner yderligere inddelt i førstevalgs benzodiazepiner (inkluderer de hydroxylerede benzodiazepiner: oxazepam og lormetazepam) og andenalgs benzodiazepiner, som inkluderer alle de resterende benzodiazepiner. Valg af inddeling er sket med udgangspunkt i IRFs rekommandationsliste<sup>xx</sup>.

Baggrunden for at oxazepam og lormetazepam er førstevalg behandling er, at de har en kortere halveringstid end de øvrige benzodiazepiner, og de har heller ikke samme hurtige indsættende virkning, hvilket gør dem mindre egnet til misbrug.

Benzodiazepinreceptoragonister har også en kort halveringstid, og anvendes derfor som sovemedicin.

I appendix 2 er vist, hvilke lægemiddelstoffer der er inkluderet i de enkelte grupper.

Tabel 10. Antallet af patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni, og der i 2012 har indløst mindst én recept på en hvilket som helst benzodiazepin eller benzodiazepinreceptoragonister (BDZ enhver type) og opdelt i grupperne 1. valgs benzodiazepiner, benzodiazepinreceptoragonister, clonazepam og 2. valgs benzodiazepiner. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe.

		BDZ enhver type	1. valgs BDZ <sup>1</sup>	BDZ-receptor agonist	Clonazepam <sup>3</sup>	2. valgs BDZ <sup>2</sup>
<b>Nationalt</b>	Total	7946 (30,6)	3086 (11,9)	3073 (11,8)	2242 (8,6)	3892 (15,0)
	Regionalt	5781 (34,6)	2337 (14,0)	2293 (13,7)	1722 (10,3)	2762 (16,5)
	Primærsektor	2165 (23,3)	749 (8,1)	780 (8,4)	520 (5,6)	1130 (12,2)
	Institution	594 (41,2)	252 (17,5)	166 (11,5)	226 (15,7)	340 (23,6)
<b>Nordjylland</b>	Total	705 (31,0)	228 (10,0)	310 (13,6)	179 (7,9)	345 (15,2)
	Regionalt	492 (35,6)	168 (12,2)	221 (16,0)	127 (9,2)	233 (16,9)

<b>Midtjylland</b>	Primærsektor	213 (23,9)	60 (6,7)	89 (10,0)	52 (5,8)	112 (12,6)
	Institution	43 (39,5)	19 (17,4)	10 (9,2)	21 (19,3)	29 (26,6)
	Total	1479 (28,5)	527 (10,0)	642 (12,4)	453 (8,7)	708 (13,7)
	Regionalt	980 (32,9)	374 (12,5)	431 (14,4)	322 (10,8)	455 (15,3)
<b>Syddanmark</b>	Primærsektor	499 (22,6)	153 (6,9)	211 (9,6)	131 (5,9)	253 (11,5)
	Institution	86 (34,0)	36 (14,2)	28 (11,1)	31 (12,3)	44 (17,4)
	Total	1560 (28,8)	696 (12,8)	579 (10,7)	339 (6,3)	661 (12,2)
	Regionalt	1129 (31,2)	520 (14,4)	421 (11,6)	257 (7,1)	469 (13,0)
<b>Sjælland</b>	Primærsektor	433 (23,9)	176 (9,8)	158 (8,8)	82 (4,5)	192 (10,6)
	Institution	89 (37,9)	45 (19,2)	25 (10,6)	31 (13,0)	43 (18,3)
	Total	1281 (35,2)	532 (14,6)	405 (11,1)	341 (9,4)	670 (18,4)
	Regionalt	942 (39,8)	403 (17,0)	307 (13,0)	276 (11,7)	491 (20,7)
<b>Hovedstaden</b>	Primærsektor	339 (26,7)	129 (10,2)	98 (7,7)	65 (5,1)	179 (14,1)
	Institution	171 (50,6)	72 (21,3)	41 (12,1)	62 (18,3)	105 (31,1)
	Total	2921 (30,8)	1103 (11,6)	1137 (12,0)	930 (9,8)	1508 (15,9)
	Regionalt	2238 (35,2)	872 (13,7)	913 (14,4)	740 (11,6)	1114 (17,5)
	Primærsektor	683 (21,9)	231 (7,4)	224 (7,2)	190 (6,1)	394 (12,6)
	Institution	205 (40,4)	80 (15,8)	62 (12,2)	81 (15,9)	119 (23,4)

1) De hydroxylerede benzodiazepiner oxazepam og lormetazepam vurderes at være førstevalgspræparater. Lorazepam er også et hydroxyleret benzodiazepin, men på grund af uhen-sigtsmæssige farmakologiske egenskaber, er det ikke et førstevalgspræparat.

2) Benzodiazepingruppen minus benzodiazepinreceptoragonister og hydroxylerede benzo-diazepiner

3) Patienter med diagnosen epilepsi er ekskluderet.

Til tabel 10 bemærkes, at der er et relativt stort forbrug af clonazepam, sammenlig-net med de andre typer af benzodiazepiner. I alt er 7946 patienter med skizofreni i behandling med et benzodiazepin i 2012. Af disse patienter er der 2242, der indlø-ser mindst én recept på det potente clonazepam.

Især på døgninstitutionerne anvendes clonazepam relativt ofte, idet næsten 40 % af de patienter, der anvender benzodiazepiner, indløser recept på clonazepam.

## 10. Anden medicin

Skizofreni er en kompleks sygdom, hvor symptombilledet er bredt, og samtidige psykiske tilstande er hyppigt forekommende. Det kan være tilstande/symptomer som angst, depression og tvangstilstande. Derfor er patienter med skizofreni ofte i behandling med medicin fra andre lægemiddelgrupper end antipsykotika. Der foreligger kun begrænset evidens, for anvendelse af anden medicin end antipsykotika til behandling af symptomer ved skizofreni, men dette område er også kun sparsomt undersøgt. Da flere af tilstandene kan være medieret af de psykotiske symptomer, vil den primære behandling i mange tilfælde være, at optimere den antipsykotiske medicin, frem for at anvende anden medicin.

I tabel 11 er vist forbruget af anden psykofarmakologisk behandling hos patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni, men ikke nødvendigvis behandles med antipsykotika. Der er set på medicin inden for grupperne: Medicin mod alkoholafhængighed, stemningsstabiliserende medicin, medicin til angstdæmpende behandling, ADHD medicin og antidepressiv medicin. Se appendix 3 for udtræk på ATC-koder.

Tabel 11. Antallet af patienter med skizofreni, der får ordineret anden psykofarmakologisk behandling i år 2012. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe.

	Nationalt	Nordjylland	Midtjylland	Syddanmark	Sjælland	Hovedstaden
<b>Medicin mod alkoholafhængighed.</b>	1226 (4,7)	147 (6,5)	276 (5,3)	296 (5,5)	192 (5,3)	315 (3,3)
Acamprosat	102 (0,4)	4 (0,2)	32 (0,6)	28 (0,5)	12 (0,3)	26 (0,3)
Disulfiram	1166 (4,5)	145 (6,4)	256 (4,9)	278 (5,1)	187 (5,1)	300 (3,2)
<b>Stemnings-stabiliserende medicin</b>	2386 (9,2)	245 (10,8)	574 (11,1)	492 (9,1)	407 (11,2)	668 (7,1)
Lithium	533 (2,1)	33 (1,5)	86 (1,7)	113 (2,1)	98 (2,7)	203 (2,1)
Valproinsyre <sup>1</sup>	764 (2,9)	106 (4,7)	178 (3,4)	145 (2,7)	158 (4,3)	177 (1,9)
Carbamazepin <sup>1</sup>	283 (1,1)	23 (1,0)	56 (1,1)	60 (1,1)	72 (2,0)	72 (0,8)
Lamotrigin <sup>1</sup>	1048 (4,0)	103 (4,5)	312 (6,0)	214 (3,9)	129 (3,6)	292 (3,1)
<b>Medicin til angstdæmpende behandling</b>	1302 (5,0)	174 (7,7)	417 (8,0)	299 (5,5)	142 (3,9)	270 (2,9)
Buspiron	78 (0,3)	8 (0,4)	19 (0,4)	27 (0,5)	6 (0,2)	18 (0,2)
Pregabalin	1113 (4,3)	157 (6,9)	386 (7,4)	247 (4,6)	113 (3,1)	210 (2,2)



Hydroxyzin	146 (0,6)	16 (0,7)	22 (0,4)	34 (0,7)	24 (0,7)	50 (0,5)
<b>ADHD medicin</b>	487 (1,9)	47 (2,1)	178 (3,4)	77 (1,4)	76 (2,1)	109 (1,2)
Atomoxetin	161 (0,6)	16 (0,7)	73 (1,4)	25 (0,5)	19 (0,5)	28 (0,3)
Methylphenidat	355 (1,4)	35 (1,5)	113 (2,2)	59 (1,1)	61 (1,7)	87 (0,9)
Dexamfetamin	6 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)
Modafinil	12 (0,1)	2 (0,1)	5 (0,1)	1 (0,0)	1 (0,0)	3 (0,0)
<b>Antidepressiv medicin</b>	8404 (32,3)	926 (40,7)	2001 (38,6)	1870 (34,5)	1116 (30,7)	2491 (26,3)
SSRI	5312 (20,4)	594 (26,1)	1244 (24,0)	1201 (22,1)	671 (18,4)	1602 (16,9)
TCA	893 (3,4)	79 (3,5)	202 (3,9)	166 (3,1)	148 (4,1)	298 (3,1)
Venlafaxin	1321 (5,1)	187 (8,2)	341 (6,6)	324 (6,0)	139 (3,8)	330 (3,5)
Mirtazapin	1114 (4,3)	110 (4,8)	248 (4,8)	236 (4,4)	201 (5,5)	320 (3,4)
Duloxetin	456 (1,8)	52 (2,3)	107 (2,1)	116 (2,1)	53 (1,5)	128 (1,4)
Agomelatin	281 (1,1)	19 (0,8)	113 (2,2)	43 (0,8)	26 (0,7)	80 (0,80)

1) Der er ikke taget højde for, at antiepileptika kan være ordineret til epilepsi.

Af ovenstående tabel fremgår det, at der er regionale variationer i anvendelsen af anden medicin. Det er særlig udtalt for antidepressiv medicin med en variation fra 26,3 % i hovedstaden til 40,7 % i Nordjylland. Antidepressiv medicin anvendes på flere indikationer, og det er ikke muligt ud fra registerdata at se, hvilken indikation medicinen har været anvendt til. Der er begrænset evidens for, at SSRI kan bedre de negative symptomer som afblegede følelser og følelsesmæssig tilbagetrækning, og en mulig effekt af antidepressiv medicin kan i nogle tilfælde skyldes, at der er tale om en depression og ikke skizofreniens negative symptomer<sup>xxi,xxii</sup>.

Der bør udvises tilbageholdenhed ved anvendelse af tricykliske antidepressiva (TCA) til behandling af skizofreni symptomer, da der er risiko for forværring af psykotiske symptomer<sup>xxiii</sup>.

Det er positivt, at forbruget af carbamazepin er lavt, da carbamazepin har et stort interaktionspotentiale, og generelt ikke anbefales ved komorbide tilstande til skizofreni.

Metadon udleveres fra misbrugsinstitutioner, og det er derfor ikke muligt at monitorere forbruget af dette lægemiddel. Metadon har QTc forlængende egenskaber og højere risiko for pludselig hjertedød, som udgør en særlig risiko, hvis det kombineres med QTc forlængende antipsykotika<sup>xxiv</sup>. I sundhedsstyrelsens nye vejledning

om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år, skal samtidig behandling med metadon og antipsykotiske lægemidler undgås, og medikamentel misbrugsbehandling skal som udgangspunkt behandles med buprenorfin<sup>v</sup>. I denne udredning er der ikke set på brugen af buprenorphin, da medicinen også i nogen grad udleveres fra misbrugsinstitutioner, og der er ikke samme problematik med QTc forlængende egenskaber.

I 2012 var 361 patienter med skizofreni i behandling med methylphenidat, og seks patienter i behandling med lægeordineret amfetamin. Gruppen inkluderede hovedsageligt mænd (63,4 %) i alderen 25-40 år. Median alderen var 32 år (25 % percentil 25 år og 75 % percentil 39 år). 269 (74,5 %) af patienterne var i behandling i den regionale psykiatri i 2012, og 74 af patienterne påbegyndte behandling med centralstimulantia første gang i 2012.

Behandling med centralstimulerende lægemidler er generelt kontraindiceret hos patienter med skizofreni, hvor der er produktive symptomer, jf. sektion 4.3 i produktresumeet for Ritalin<sup>xxv</sup>. Derudover mangler der dokumentation for virkningen af behandlingen.

## 11. Behandling med antikolinerg medicin

Antikolinerg medicin anvendes til behandling af antipsykotika-inducerede ekstrapyramidale bivirkninger (EPS). Antikolinergika er en lægemiddelgruppe, som har mange bivirkninger, herunder obstipation, urinretention, øgning af hjertefrekvensen, akkomodationsbesvær, kognitive bivirkninger og mundtørhed med caries til følge. Antikolinergika har desuden misbrugspotentiale, og ved høje doser er der risiko for, at de psykotiske symptomer kan forværres.

Antikolinerg medicin er primært indiceret i den akutte behandling af psykoser, hvor der ofte anvendes større doser af antipsykotika, samt i tilfælde hvor den antipsykotiske medicin administreres intramuskulært. Antikolinerg medicin er ikke indiceret til langtidsbehandling, og som udgangspunkt bør der i stedet forsøges med dosisreduktion af antipsykotika, eller præparatskift til et antipsykotikum med en anden bivirkningsprofil<sup>xxvi</sup>.

I tabel 12 er det samlede forbrug af antikolinergika opgjort i DDD (Definerede Døgn Doser). Den gennemsnitlige DDD-værdi er meget lav, hvilket skyldes at DDD-værdien er fastsat ud fra indikationen paralysis agitans, hvor den daglige dosis er meget større end ved behandling af ekstrapyramidale bivirkninger. Antikolinergika behandling anvendes ikke længere til paralysis agitans.

Læs mere om fastsættelse af DDD-værdier i dokumentationsafsnittet, og i appendix 3 er vist udtræk på ATC-koder for antikolinerg medicin.

Tabel 12. Gennemsnitligt mængdeforbrug af antikolinergika opgjort i DDD (korrigeret for sengedage, og patienter med et urealistisk højt mængdeforbrug på grund af fejlregistrering, er ekskluderet).

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	0,48	0,47	0,46	0,46	0,45
	Regionalt	0,46	0,45	0,43	0,43	0,42
	Primærsektor	0,56	0,56	0,55	0,55	0,54
	Institution	0,52	0,51	0,49	0,47	0,47
<b>Nordjylland</b>	Total	0,50	0,47	0,47	0,48	0,49
	Regionalt	0,45	0,42	0,42	0,44	0,43
	Primærsektor	0,56	0,55	0,53	0,56	0,57
	Institution	0,56	0,57	0,49	0,47	0,46
<b>Midtjylland</b>	Total	0,51	0,49	0,48	0,50	0,49
	Regionalt	0,47	0,45	0,45	0,47	0,47
	Primærsektor	0,61	0,59	0,56	0,56	0,53
	Institution	0,54	0,51	0,51	0,47	0,47
<b>Syddanmark</b>	Total	0,53	0,52	0,50	0,49	0,47
	Regionalt	0,49	0,49	0,47	0,45	0,44
	Primærsektor	0,61	0,58	0,59	0,59	0,58
	Institution	0,63	0,59	0,61	0,60	0,59
<b>Sjælland</b>	Total	0,46	0,46	0,46	0,45	0,44
	Regionalt	0,45	0,44	0,43	0,42	0,41
	Primærsektor	0,53	0,54	0,57	0,54	0,53
	Institution	0,52	0,50	0,49	0,45	0,45
<b>Hovedstaden</b>	Total	0,44	0,45	0,42	0,42	0,41
	Regionalt	0,43	0,43	0,40	0,40	0,39
	Primærsektor	0,47	0,51	0,49	0,52	0,49
	Institution	0,42	0,44	0,41	0,41	0,40

Nationalt (total) er det gennemsnitlige mængdeforbrug af antikolinergika svagt faldende over de sidste 5 år fra 0,48 DDD til 0,45 DDD. Dette fald er især udtalt blandt patienter bosiddende på døgninstitutioner. Dog bemærkes, at patienter i primærsektoren får højere doser af antikolinergika, i forhold til patienter der er i kontakt med den regionale psykiatri. I 2012 var det 0,54 DDD sammenlignet med 0,42 DDD for patienter med et behandlings forløb i den regionale psykiatri.

I tabel 13 er vist antallet af patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni, og som indløser recept på antikolinergika.

Tabel 13. Antallet af patienter med skizofreni der, i løbet af det undersøgende år, har indløst mindst én recept på antikolinergika. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe.

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	4601 (19,3)	4307 (17,7)	4183 (16,8)	3928 (15,4)	3693 (14,2)
	Regionalt	3362 (21,5)	3141 (19,8)	3076 (19,0)	2887 (17,4)	2705 (16,2)
	Primærsektor	1239 (15,1)	1166 (13,8)	1107 (12,7)	1041 (11,6)	988 (10,6)
	Institution	781 (37,2)	681 (33,6)	559 (31,3)	444 (29,2)	394 (27,3)
<b>Nordjylland</b>	Total	573 (26,9)	531 (24,4)	496 (22,4)	459 (20,5)	412 (18,1)
	Regionalt	326 (26,5)	307 (24,2)	288 (22,1)	276 (20,3)	242 (17,5)
	Primærsektor	247 (27,5)	224 (24,8)	208 (22,8)	183 (20,8)	170 (19,1)
	Institution	129 (51,2)	96 (43,4)	76 (41,3)	43 (36,4)	33 (30,3)
<b>Midtjylland</b>	Total	909 (19,0)	854 (17,4)	850 (17,0)	745 (14,6)	697 (13,4)
	Regionalt	641 (21,9)	601 (19,8)	599 (19,8)	506 (16,8)	465 (15,6)
	Primærsektor	268 (14,4)	253 (13,5)	251 (12,7)	239 (11,4)	232 (10,5)
	Institution	105 (32,9)	96 (31,0)	76 (26,3)	68 (25,6)	56 (22,1)
<b>Syddanmark</b>	Total	1040 (22,1)	1002 (20,6)	996 (19,6)	967 (18,4)	930 (17,1)
	Regionalt	711 (23,8)	695 (22,2)	711 (21,8)	710 (20,3)	708 (19,6)
	Primærsektor	329 (19,1)	307 (17,6)	285 (15,8)	257 (14,5)	222 (12,3)
	Institution	125 (38,3)	106 (33,7)	90 (33,8)	70 (29,2)	75 (31,9)
<b>Sjælland</b>	Total	751 (22,3)	693 (20,3)	677 (19,4)	671 (18,6)	611 (16,8)
	Regionalt	596 (25,4)	541 (23,3)	519 (21,9)	510 (21,2)	452 (19,1)

	Primærsektor	155 (15,4)	152 (13,9)	158 (14,1)	161 (13,5)	159 (12,5)
	Institution	197 (39,1)	179 (36,2)	146 (35,2)	111 (34,8)	108 (32,0)
<b>Hovedstaden</b>	Total	1328 (15,0)	1227 (13,7)	1164 (12,8)	1086 (11,7)	1043 (11,0)
	Regionalt	1088 (17,8)	997 (16,2)	959 (15,4)	885 (14,1)	838 (13,2)
	Primærsektor	240 (8,8)	230 (8,2)	205 (7,1)	201 (6,7)	205 (6,6)
	Institution	225 (32,2)	204 (29,7)	171 (27,0)	152 (26,3)	122 (24,0)

I tabel 13 ses, at andelen af patienter, der behandles med antikolinerg medicin er faldende fra 19,3 % til 14,2 % (nationalt (total)). Faldet i andelen af brugere sker både i primær sektoren og i den regionale psykiatri.

Antikolinerge stoffer forværrer kognitive forstyrrelser, og muligvis også psykosen hos patienterne. Derfor skal der altid udvises stor forsigtighed ved behandlingen.

Behandling med antikolinerg medicin er yderst sjældent nødvendigt, når patienten behandles med 2. generations antipsykotika. Behandling med 2. generations antipsykotika medfører mindre risiko for ekstrapyramidale bivirkninger. Inddeling af antipsykotika i 1. og 2. generation kan ses i appendix 1.

I tabel 14 er vist antallet af patienter, der får antikolinergika, og som ikke har indløst recept på 1. generations antipsykotika fire måneder forinden.

Tabel 14. Antallet af patienter med skizofreni i behandling med antikolinergika, uden samtidig behandling med 1. generations antipsykotikum. Tallene i parentes angiver andelen i procent af den respektive gruppe.

		2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nationalt</b>	Total	1077 (4,5)	1130 (4,7)	1235 (5,0)	1253 (4,9)	1283 (4,9)
	Regionalt	883 (5,7)	913 (5,7)	1026 (6,3)	1044 (6,3)	1061 (6,4)
	Primærsektor	194 (2,4)	217 (2,6)	209 (2,4)	209 (2,3)	222 (2,4)
	Institution	155 (7,4)	159 (7,8)	142 (8,0)	124 (8,2)	128 (8,9)
<b>Nordjylland</b>	Total	104 (4,9)	118 (5,4)	133 (6,0)	127 (5,7)	122 (5,4)
	Regionalt	70 (5,7)	81 (6,4)	101 (7,8)	101 (7,4)	94 (6,8)
	Primærsektor	34 (3,8)	37 (4,1)	32 (3,5)	26 (3,0)	28 (3,1)
	Institution	16 (6,4)	15 (6,8)	16 (8,7)	12 (10,2)	12 (11,0)

<b>Midtjylland</b>	Total	243 (5,1)	248 (5,1)	263 (5,3)	248 (4,9)	234 (4,5)
	Regionalt	195 (6,7)	198 (6,5)	215 (7,1)	200 (6,6)	183 (6,1)
	Primærsektor	48 (2,6)	50 (2,7)	48 (2,4)	48 (2,3)	51 (2,3)
	Institution	28 (8,8)	29 (9,4)	17 (5,9)	20 (7,5)	20 (7,9)
<b>Syddanmark</b>	Total	240 (5,1)	284 (5,8)	315 (6,2)	347 (6,6)	351 (6,5)
	Regionalt	200 (6,7)	226 (7,2)	258 (7,9)	293 (8,4)	305 (8,4)
	Primærsektor	40 (2,3)	58 (3,3)	57 (3,2)	54 (3,0)	46 (2,6)
	Institution	25 (7,7)	27 (8,6)	24 (9,0)	23 (9,6)	23 (9,8)
<b>Sjælland</b>	Total	166 (4,9)	170 (5,0)	184 (5,3)	193 (5,4)	207 (5,7)
	Regionalt	141 (6,0)	144 (6,2)	155 (6,6)	158 (6,6)	163 (6,9)
	Primærsektor	25 (2,5)	26 (2,4)	29 (2,6)	35 (2,9)	44 (3,5)
	Institution	36 (7,1)	41 (8,3)	44 (10,6)	30 (9,4)	37 (11,0)
<b>Hovedstaden</b>	Total	324 (3,7)	310 (3,5)	340 (3,7)	338 (3,6)	369 (3,9)
	Regionalt	277 (4,5)	264 (4,3)	297 (4,8)	292 (4,7)	316 (5,0)
	Primærsektor	47 (1,7)	46 (1,6)	43 (1,5)	46 (1,5)	53 (1,7)
	Institution	50 (7,2)	47 (6,8)	41 (6,5)	39 (6,8)	36 (7,1)

I tabel 14 ses, at 1283 patienter med skizofreni (4,9 %) får antikolinergika, uden samtidig behandling med 1. generations antipsykotika. Tendensen er stigende. Antikolinerg medicin anvendes også ved behandling med clozapin, da det kan reducere hypersalivation, men kun en lille andel af patienterne i tabel 14, har været behandlet med clozapin (data er ikke vist).

## 12. Dokumentation

Undersøgelsen er baseret på data fra følgende registre, som er tilgået via Danmarks Statistiks Forskerservice. Der er forud for behandlingen af data indhentet tilladelser fra Datatilsynet

Der er anvendt data frem til 31. december 2012.

- Det Psykiatriske Centrale Forskningsregister
- Lægemiddelstatistikregisteret
- CPR register
- Boligregister
- Vandringsregister
- Sygesikringsregisteret
- Dødsårsagsregister

### Definitioner

#### *Population*

Populationen er defineret ud fra, at patienten har været i kontakt med den regionale psykiatri, og er registeret med diagnosen skizofreni.

Følgende diagnosekoder er anvendt: ICD-10 F20.x eller ICD-8 295.x. Der er set på diagnoser siden opstart af det Psykiatriske Centrale Forskningsregister i 1969. Patienten kan være diagnosticeret under enten psykiatrisk indlæggelse eller et ambulante forløb. Diagnoser stillet alene ved skadestuebesøg medregnes ikke, da disse kan være upålidelige. Der er ikke taget højde for, at patienten også kan have fået andre psykiatriske eller somatiske diagnoser. Patienter, der nu er raske, vil også indgå i populationen.

Patienter, som er døde, eller har status som udvandret, er ekskluderet fra populationen.

Patienter med skizofreni, og som ikke har været i kontakt med den regionale psykiatri, vil ikke indgå i populationen, da diagnosen stillet i primærsektoren ikke bliver registeret i et landsdækkende register. Det forventes at være et fåtal af patienter, da skizofreni er en kompleks psykisk sygdom, der kræver psykosocial behandling involverende flere faggrupper og sektorer, og herunder den regionale psykiatri fx via tilbud som OPUS.

I tabel 15 neden for er vist antallet af patienter i alderen 18-65 år, der er registeret med diagnosen skizofreni, opgjort nationalt og fordelt på regioner. I tabellen er

også opgjort prævalensen, dvs. andelen af patienter der har fået stillet diagnosen skizofreni, ud af hele populationen i regionen i alderen 18-65 år.

Tabel 15. Antallet af patienter med diagnosen skizofreni samt antallet per 1.000 indbyggere nationalt og regionalt i året 2012.

	Nationalt	Nordjylland	Midtjylland	Syddanmark	Sjælland	Hovedstaden
Antallet af patienter med skizofreni	26000	2274	5186	5425	3638	9477
Antallet af patienter med skizofreni per 1.000 indbyggere.	7,5	6,4	6,5	7,4	7,4	8,5

#### *Bopæl i region*

Patientens bopæl er defineret ud fra Boligregisteret per 1. januar i det undersøgte år. Der tages ikke højde for flytninger i løbet af året, eller mulig ophobning af bestemte grupper af patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni i bestemte regioner.

#### *Medicinforbrug*

Medicinforbruget er alene baseret på data fra Lægemiddelstatistikregisteret, der registrerer data på alle receptindløsninger fra landets apoteker. Det er både ordinationer fra privatpraktiserende speciallæger, alment praktiserende læger og hospitalslæger.

Medicin, der udleveres fra hospitaler, kan ikke opgøres, da den ikke indberettes til Lægemiddelstatistikregistret. Det gælder både medicin givet under indlæggelse, og medicin der udleveres vederlagsfrit. Siden 1. januar 2008 er der givet vederlagsfri behandling med antipsykotisk medicin, de første to år efter en patient er diagnosticeret med skizofreni, eller til patienter med skizofreni idømt psykiatrisk behandlingsdom. Nydiagnosticerede patienter udgør ca. 5 % af alle behandlede patienter med skizofreni. Medicin udleveret i forbindelse med kliniske forsøg medregnes heller ikke, men dette antages dog kun at udgøre en lille andel.

#### *Antallet af brugere*

Hvis ikke andet er angivet i tabellerne, kræves det minimum indløsning af én recept i løbet af det undersøgte år, for at blive defineret som behandlet med det pågældende lægemiddel.

Neden for er vist antallet af patienter med skizofreni, der har indløst mindst én recept på et antipsykotisk lægemiddel i året 2012.

Tabel 16. Antallet af patienter med skizofreni, der indløser mindst én recept på et antipsykotisk lægemiddel i år 2012 fordelt på regioner. Tallene i parentes angiver den procentvise andel af patienter med diagnosen skizofreni nationalt og regionalt.



	Nationalt	Nordjylland	Midtjylland	Syddanmark	Sjælland	Hovedstaden
Antallet af antipsykotika brugere	17514 (67,4%)	1655 (72,8%)	3627 (69,9%)	3865 (71,2%)	2482 (68,2%)	5885 (62,1%)
Antallet af antipsykotika brugere, der behandles regionalt	12765 (76,4%)	1097 (79,3%)	2355 (79,0%)	2872 (79,4%)	1805 (76,2%)	4636 (72,9%)
Antallet af antipsykotika brugere i primærsektoren	4749 (51,2%)	558 (62,6%)	1272 (57,7%)	993 (55,0%)	677 (53,4%)	1249 (40,1%)
Antallet af antipsykotika brugere blandt patienter bosiddende på døgninstitutioner.	1258 (87,2%)	102 (93,4%)	217 (85,8%)	208 (88,5%)	308 (91,1%)	423 (83,3%)

#### *Køns- og aldersfordeling*

I denne rapport er kun inkluderet patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni, og som i løbet af det undersøgende år var i alderen 18 til 65 år.

Data om medicinforbrug er ikke opgjort i forhold til køn, da kønsfordelingen næsten er den samme for alle regioner (mænd: range 58-62 %). Det samme gælder aldersfordelingen med følgende percentiler:

10 %: range 23,8-25,6

25 %: range 30,3-33,3

50 %: range 41,2-44,1

75 %: range 51,1-53,4

90 %: range 58,0-59,5

#### *DDD (Definerede Døgn Dosis)*

Den ordinerede mængde per patient er opgjort ud fra DDD, som er en enhed fastsat af WHO for den daglige dosis, der gives til en standard patient på lægemidlets hovedindikation. Værdien tager udgangspunkt i en gennemsnitlig vedligeholdelsesdosis, anvendt hos en voksen patient. Den fastsættes ud fra en gennemgang af tilgængelig oplysninger om doser, anvendt i forskellige lande. Måleenheden reflekterer ikke nødvendigvis den anbefalede daglige dosis. Enheden er derfor et groft estimat over forbruget, men gør det muligt at se på trends i anvendelsen af medicin over tid, og sammenligne forbruget på tværs af lægemidler og lægemiddelgrupper. De respektive DDD for antipsykotika er angivet i tabel 20 i appendix 1. Alle værdierne er fra WHO<sup>xxvii</sup> og samme værdier er anvendt i Lægemiddelstatistikregisteret

### *Diazepamækvivalenter*

Diazepamækvivalente doser er baseret på klinisk evalueringer af effekt, og er beskrevet i The Ashton Manual. Værdierne for de enkelte benzodiazepin er omdiskuteret og varierer i litteraturen, men overordnet anses diazepam ækvivalenter for at være et nyttigt redskab inden for lægemiddelstatistik. Værdierne anvendt her i rapporten er vist i appendix 2.

### *Den regionale psykiatri*

Defineret som patienter der, i løbet af det undersøgte år, er indlagt i psykiatrien og/eller registreret med et ambulante forløb. Herunder indgår også distriktspsykiatrien. Patienter, der ikke har haft anden kontakt til den regionale psykiatri end skadestuebesøg, medregnes ikke. Patienter, som er tilknyttet privat praktiserende speciallæger i psykiatri, kategoriseres heller ikke som patienter behandlet i den regionale psykiatri.

Når medicinforbruget for denne patientgruppe opgøres er antallet af sengedage i den regionale psykiatri modregnet. I tabel 17 er vist antallet af patienter, der i løbet af 2012 har haft ambulante kontakt, og antallet af patienter der har været indlagt. For disse patienter er det gennemsnitlige antal sengedage per patient og gennemsnitlige antal af ambulante besøg per beregnet.

Tabel 17. Sengedage i den regionale psykiatri for indlagte og ambulante besøg for patienter med skizofreni, og som er i behandlingsforløb i den regionale psykiatri i år 2012.

	Nationalt	Nordjylland	Midtjylland	Syddanmark	Sjælland	Hovedstaden
Antal patienter regionalt (% af patienter med skizofreni)	16715 (64,3 %)	1383 (60,8 %)	2982 (57,5 %)	3619 (66,7 %)	2370 (65,2 %)	6361 (67,1 %)
Antal patienter med indlæggelser (% af patienter regionalt)	5811 (34,8%)	483 (35,0%)	1044 (35,0%)	1173 (32,4%)	785 (33,1)	2326 (36,6%)
Gns. antal sengedage per patient (for patienter med sengedage)	71,5	72,5	74,6	62,7	67,4	75,7
Antal patienter med ambulante besøg (% af patienter regionalt)	14975 (89,6%)	1230 (88,9%)	2568 (86,1%)	3339 (92,3%)	2139 (90,3%)	5699 (89,6%)
Gns. antal ambulante besøg per	17,1	16,4	12,8	17,0	16,4	19,5

patient (for patienter med ambulante besøg)						
---	--	--	--	--	--	--

### Primærsektor

Defineret som patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni i den regionale psykiatri, og som ikke modtager behandling i den regionale psykiatri i det undersøgte år. I løbet af det undersøgte år fortsætter den eventuelle behandling uden for den regionale psykiatri, oftest ved praktiserende læge i shared care. Tal i tabellen neden for viser, hvor stor en andel af de afsluttede patienter, der i 2012 er bosiddende på døgninstitution, og hvor stor en andel, der har haft kontakt med praktiserende speciallæge i psykiatri (data fra sygesikringsregisteret).

Tablet 18. Patienter, der har fået stillet diagnosen skizofreni, og som i 2012 behandles i primærsektoren inddelt efter, om de er bosiddende på døgninstitutioner og/eller behandles hos privat praktiserende speciallæge i psykiatri (registeret med kontakt i sygesikringsregisteret).

	Nationalt	Nordjylland	Midtjylland	Syddanmark	Sjælland	Hovedstaden
Patienter behandlet i primærsektor. (% af patienter med skizofreni)	9285 (35,7 %)	891 (39,2 %)	2204 (42,5 %)	1806 (33,3 %)	1268 (34,9 %)	3116 (32,9 %)
Bosiddende på døgninstitutioner (% af patienter i primærsektor)	301 (3,2 %)	42 (4,7 %)	62 (2,8 %)	75 (4,2 %)	58 (4,6 %)	64 (2,1 %)
Kontakt med privat prakt. speciallæge i psykiatri (% af patienter i primærsektor)	917 (9,9)	29 (3,3)	132 (6,0)	93 (5,2)	167 (13,2)	496 (16,0)

### Institution

Patienter bosiddende på døgninstitution er defineret ud fra Boligregisteret (enhedsanvendelse 160). Denne kode er dannet ud fra bopælsadressen og BBR registeret. Variablen er ikke fuldstændig og medtager ikke opgangsfællesskaber, hvor patienterne har sin egen lejlighed. Desuden skelnes ikke mellem typer af døgninstitution. Neden for kan man se, hvordan patienter med skizofreni fordeler sig på regioner i år 2012.

Tabel 19. Antallet af patienter bosiddende på døgninstitutioner fordelt på regioner i år 2012.

	Nationalt	Nordjylland	Midtjylland	Syddanmark	Sjælland	Hovedstaden
Antallet af patienter (% af patienter med skizofreni)	1443 (5,6 %)	109 (4,8 %)	253 (4,9 %)	235 (4,3 %)	338 (9,3 %)	508 (5,4 %)

## Appendix 1.

Tabel 20. DDD-værdier for antipsykotiske lægemidler.

ATC-kode	Lægemiddelstof	DDD		Administrationsvej
<b>1. generations antipsykotika</b>				
N05AA02	Levomepromazin	300	mg	Oral
N05AA04	Acepromazin	100	mg	Oral
N05AB02	Fluphenazin	10	mg	Oral
N05AB02	Fluphenazin	1	mg	Parenteral, depot
N05AB03	Perphenazin	30	mg	Oral
N05AB03	Perphenazin	7	mg	Parenteral, depot
N05AB04	Prochlorperazin	100	mg	Oral
N05AC01	Periciazin	50	mg	Oral
N05AD01	Haloperidol	8	mg	Oral
N05AD01	Haloperidol	8	mg	Parenteral
N05AD01	Haloperidol	3,3	mg	Parenteral, depot
N05AD03	Melperon	300	mg	Oral
N05AD05	Pipamperon	200	mg	Oral
N05AD08	Droperidol	2,5	mg	Parenteral
N05AF01	Flupentixol	6	mg	Oral
N05AF01	Flupentixol	4	mg	Parenteral, depot
N05AF03	Chlorprothixen	300	mg	Oral
N05AF05	Zuclopenthixol	30	mg	Oral
N05AF05	Zuclopenthixol	30	mg	Parenteral
N05AF05	Zuclopenthixol	15	mg	Parenteral, depot
N05AG02	Pimozid	4	mg	Oral
N05AG03	Penfluridol	6	mg	Oral
N05AL01	Sulpirid	800	mg	Oral
<b>2. generations antipsykotika</b>				
N05AE03	Sertindol	16	mg	Oral
N05AE04	Ziprasidon	80	mg	Oral

<b>N05AE04</b>	Ziprasidon	40	mg	Parenteral
<b>N05AH02</b>	Clozapin	300	mg	Oral
<b>N05AH03</b>	Olanzapin	10	mg	Oral
<b>N05AH03</b>	Olanzapin	10	mg	Parenteral
<b>N05AH03</b>	Olanzapin	10	mg	Parenteral, depot
<b>N05AH04</b>	Quetiapin	400	mg	Oral
<b>N05AH05</b>	Asenapin	20	mg	Oral
<b>N05AL05</b>	Amisulprid	400	mg	Oral
<b>N05AX08</b>	Risperidon	5	mg	Oral
<b>N05AX08</b>	Risperidon	2,7	mg	Parenteral, depot
<b>N05AX12</b>	Aripiprazol	15	mg	Oral
<b>N05AX12</b>	Aripiprazol	15	mg	Parenteral, depot
<b>N05AX13</b>	Paliperidon	6	mg	Oral
<b>N05AX13</b>	Paliperidon	2,5	mg	Parenteral, depot

## Appendix 2

Tabel 21. Benzodiazepiner inddelt i grupper, plasmahalveringstid (fra produktresuméer) og diazepamækvivalent dosering

ATC-kode	Lægemiddelstof	Plasma- halveringstid	Enhed	Ækvivalent dosering*	Enhed
<b>1. valgs benzodiazepiner</b>					
N05BA04	Oxazepam	Ca. 10	timer	20	mg
N05CD06	Lormetazepam	Ca. 10	timer	1	mg
<b>BDZ-receptor antagonist</b>					
N05CF01	Zopiclon	Ca. 5	timer	15	mg
N05CF02	Zolpidem	Ca. 2,5	time	20	mg
N05CF03	Zaleplon	Ca. 1	time	20	mg
<b>2. valgs benzodiazepiner</b>					
N03AE01	Clonazepam	Ca. 30-40	timer	0,5	mg
N05BA01	Diazepam	Ca. 2-4	døgn	10	mg
N05BA02	Chlordiazepoxid	Ca. 2-4	døgn	25	
N05BA06	Lorazepam	Ca. 12-16	timer	1	mg
N05BA08	Bromezepam	Ca. 20	timer	5	mg
N05BA09	Clobazam	Ca. 50	timer	20	mg
N05BA12	Alprazolam	Ca. 12	timer	0,5	mg
N05CD02	Nitrazepam	Ca. 18-29	timer	10	mg
N05CD03	Flunitrazepam	Ca. 16-35	timer	1	mg
N05CD05	Triazolam	Ca. 1,5-5,5	timer	0,5	mg

Ved ækvivalent dosering er de enkelte lægemiddelstoffers potens angivet i forhold til potensen for diazepam

### Appendix 3.

Tabel 22. ATC-koder for gruppen af anden medicin

Lægemiddelstof	ATC-kode
<b>Medicin mod alkoholafhængighed.</b>	
Acamprosot	N07BB03
Disulfiram	N07BB01
<b>Stemmings-stabiliserende medicin</b>	
Lithium	N05AN01
Valproinsyre	N03AG01
Carbamazepin	N03AF01
Lamotrigin	N03AX09
<b>Medicin til angstdæmpende behandling</b>	
Buspiron	N05BE01
Pregabalin	N03AX16
Hydroxyzin	N05BB01
<b>ADHD medicin</b>	
Atomoxetin	N06BA09
Methylphenidat	N06BA04
Dexamfetamin	N06BA02
Modafinil	N06BA07
<b>Antidepressiv medicin</b>	
SSRI	N06AB
TCA	N06AA
Venlafaxin	N06AX16
Mirtazapin	N06AX11
Duloxetin	N06AX21
Agomelatin	N06AX22
<b>Antikolinerg medicin</b>	
Biperiden	N04AA02
Procyclidin	N04AA04
Orphenadrin	N04AB02

## 13. Referenceliste

---

- <sup>i</sup> Mors O, Perto GP, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J Public health*. 2011 Jul; 39 (7 Suppl.): 54-7.
- <sup>ii</sup> Antipsykotisk polyfarmaci i behandlingen af skizofreni – en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, Sundhedsdokumentation, Medicinsk teknologivurdering 2011; 11 (1)
- <sup>iii</sup> Forbruget af antipsykotika blandt 18-64-årige patienter med skizofreni, mani eller bipolaraffektiv sindslidelse. Sundhedsstyrelsen, december 2006
- <sup>iv</sup> Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polyfarmaci. *Expert Opin Drug Safety*. 2012 Jul; 11 (4): 527-42
- <sup>v</sup> Vejledning nr. 9276 af 6. maj 2014 om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser
- <sup>vi</sup> Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs. monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009 Mar; 35 (2): 443-57.
- <sup>vii</sup> Sundhedsstyrelsens produktresumé for Leponex tabletter af 8. maj 2013.
- <sup>viii</sup> Lieberman JA et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry*. 1994 Dec; 151 (12): 1744-52.
- <sup>ix</sup> Nielsen J, Nielsen RE, Correll CU. Predictors of clozapine in patients with treatment-refractory schizophrenia: results from a Danish Register Study. *J Clin Psychopharmacol* 2012 Oct ; 32 (5): 678-83.
- <sup>x</sup> Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011 May; 25 (5): 567-620.
- <sup>xi</sup> Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010 Jan; 36 (1): 71-93.
- <sup>xii</sup> Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012 Jul; 13 (5): 318-78.
- <sup>xiii</sup> Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active Monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry*. 1999 Dec; 175: 576-80.
- <sup>xiv</sup> Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012 May; 38 (3): 592-8.
- <sup>xv</sup> Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided. 2013 Jun; 74 (6): 603-13.
- <sup>xvi</sup> Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Feb; 25 (1): 32-41.
- <sup>xvii</sup> Modai I et al. Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Jun; 20 (3): 325-7.
- <sup>xviii</sup> Islam MM, Conigrave KM, Day CA, Nquyen Y, Haber PS. Twenty-year trends in benzodiazepine dispensing in the Australian population. *Intern Med J*. 2014 Jan; 44 (1):57-64.
- <sup>xix</sup> Vejledning nr. 9366 af 15. Juni 2013 om ordination af afhængighedsskabende lægemidler
- <sup>xx</sup> IRFs nationale rekommandationsliste. <http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/oversigt/>
- <sup>xxi</sup> Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007 Apr; 68 (4): 604-10.



- 
- <sup>xxii</sup> Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010 Sep; 197 (3): 174-9.
- <sup>xxiii</sup> Kramer et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenia inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Oct; 46 (10): 922-8.
- <sup>xxiv</sup> Kao D et al. Trends in reporting methadone-associated cardiac arrhythmia, 1997-2011: an analysis of registry data. *Ann Intern Med*. 2013 May 21; 158 (10): 735-40.
- <sup>xxv</sup> Sundhedsstyrelsens produktresumé for Ritalin tablett af 15. april 2013.
- <sup>xxvi</sup> Hasan A et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Feb; 14 (1): 2-44.
- <sup>xxvii</sup> [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)