



FORBRUGET AF ANTIPSYKOTIKA
BLANDT 18-64 ÅRIGE PATIENTER,
MED SKIZOFRENI, MANI ELLER
BIPOLAR AFFEKTIV SINDSLIDELSE

2006

Forbruget af
antipsykotika blandt
18-64 årige patienter
med skizofreni, mani
eller bipolar affektiv
sindslidelse

Forbruget af antipsykotika blandt 18-64 årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

Emneord: Antipsykotiske lægemidler; Psykotiske patienter; lægemiddelforbrug

Sprog: Dansk

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

Version: 1,0

Versionsdato: 1. december 2006

Elektronisk ISBN: 87-7676-411-7

Format: pdf

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, december 2006

Indhold

1	Arbejdsgruppens sammenfatning	1
1.1	Nationale vejledninger og retningslinier	1
1.2	Registerundersøgelsen	1
1.3	Den epidemiologiske undersøgelse	2
1.4	Indsatsområder	3
1.4.1	Målrettet multifacetteret informationsstrategi	3
1.4.2	Anvendelse af det centrale lægemiddelregister	3
1.5	Konklusion	3
2	Arbejdsgruppens kommissorium og sammensætning	5
2.1	Baggrund for arbejdsgruppens nedsættelse	5
2.2	Arbejdsgruppens opgaver	5
2.3	Arbejdsgruppens sammensætning	6
2.4	Arbejdsgruppen arbejder	6
3	Vejledning og praksis	7
3.1	Behandling med antipsykotiske lægemidler	7
3.2	Ældre og antipsykotiske lægemidler	8
3.3	Arbejdsgruppens overvejelser	9
4	Sygdommene og deres behandling	10
4.1	Skizofreni	10
4.2	Mani og bipolar lidelse	10
4.3	Den medicinske behandling	11
4.4	Håndtering af behandlingsresistente patienter	13
4.5	Arbejdsgruppens overvejelser	13
5	Forbruget af udvalgte lægemidler blandt 18-64 årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse	15
5.1	Undersøgelsens design	15
5.1.1	Den undersøgte population	15
5.1.2	Data om medicinforbruget	16
5.2	Forbruget af antipsykotiske lægemidler	16
5.3	Arbejdsgruppens overvejelser	18
5.4	Forbruget af antipsykotiske lægemidler i kombination med andre lægemidler	20
5.5	Arbejdsgruppens overvejelser	22
6	Sammenhængen mellem medicin og dødelighed	24
6.1	Undersøgelsens design	24
6.2	Resultater	25
6.3	Arbejdsgruppens overvejelser	27

Bilag 1 Metodeafsnit vedrørende registerundersøgelsen	30
Bilag 2 Supplerende resultater fra registerundersøgelsen	32
Bilag 3 Diagnosekoder for misbrug	39
Bilag 4 Metodeafsnit om den epidemiologiske undersøgelse	40

1 Arbejdsgruppens sammenfatning

I løbet af efteråret 2005 blev der i dagspressen beskrevet flere patientforløb, hvor der kunne være mistanke om, at psykotiske patienter enten blev behandlet med forkerte lægemidler eller fik for meget medicin. Der var specielt fokus på, at yngre skizofrene patienter blev overmedicineret. På denne baggrund gennemførte Sundhedsstyrelsen i samarbejde med Lægemiddelstyrelsen en registerundersøgelse og en epidemiologisk undersøgelse, som begge er beskrevet i denne udredning.

I begge undersøgelser, indgik patienter mellem 18 og 64 år, der havde fået stillet diagnosen skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse. Patienternes forbrug af antipsykotiske lægemidler og andre udvalgte lægemidler i 2004 blev undersøgt. I den epidemiologiske undersøgelse blev det undersøgt om udvalgte faktorer som fx behandling med flere antipsykotiske lægemidler, supplerende behandling med sove- nervemedicin, misbrug, epilepsi og bopæl var associeret med højere dødelighed.

Skizofreni, mani og bipolare sindslidelser er sygdomme, der oftest er kroniske, og forløber over mange år. Sygdommene er forbundet med store lidelser ikke kun for patienterne, men også for deres pårørende.

Behandlingen af disse sygdomme er mange facetteret, og omfatter ikke kun den medicinske behandling. Ikke desto mindre bliver der oftest kun fokuseret på om denne lever op til nationale eller internationale retningslinier. Det er væsentligt at være opmærksom på, at den medicinske behandling indgår i et komplekst samspil med andre terapeutiske interventioner.

1.1 Nationale vejledninger og retningslinier

Sundhedsstyrelsen har bl.a. i ”Vejledning om behandling med antipsykotika - december 2000” præciseret den omhu og samvittighedsfuldhed, som en læge skal udvise i behandlingen af patienter med de angivne lægemidler. Vejledningen indeholder både anbefalinger og forskrifter, og har dannet grundlag for myndighedernes vurdering af lægernes behandling med disse lægemidler. Vejledningen er udarbejdet fortrinsvist med henblik på brug i almen praksis. I vejledningen anbefales, at patienter med psykotiske sindslidelser primært bør behandles med et enkelt antipsykotisk lægemiddel (monoterapi). Herefter bør effekten af behandlingen nøje vurderes. Hvis ikke der opnås den ønskede effekt eller der er manglende effekt af behandlingen, bør det overvejes at skifte til et andet præparat. Man bør i videst mulig omfang undgå at behandle patienterne med flere antipsykotiske lægemidler samtidigt. Behandling med antipsykotiske lægemidler i mere end 2-3 uger er en psykiatrisk speciallægeopgave.

Arbejdsgruppen finder, at Sundhedsstyrelsens vejledning fortsat er korrekt, men bør opdateres med nyere viden om medicineringsmuligheder.

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at vejledningen revideres.

1.2 Registerundersøgelsen

Knap halvdelen af de 15.000 patienter, der indgik i undersøgelsen (52,7 %) modtog behandling med et enkelt antipsykotisk lægemiddel. En tredjedel af patienterne (33,6 %) modtog behandling med to forskellige antipsykotiske lægemidler, og 11,5 % modtog behandling med tre forskellige antipsykotiske lægemidler. En lille andel

af patienterne (2,2 %) modtog behandling med 4 eller flere antipsykotiske lægemidler samtidig.

På baggrund af disse resultater vurderer arbejdsgruppen, at for mange patienter modtager behandling med flere antipsykotiske lægemidler samtidigt.

Både nationale og internationale vejledninger anbefaler behandling med et enkelt antipsykotisk lægemiddel – monoterapi – som udgangspunkt for behandlingen.

Der foreligger ikke sikker videnskabelig evidens for, at der er væsentlig bedre effekt af behandling med flere forskellige antipsykotiske lægemidler samtidigt. Derimod er der væsentlig større risiko for udvikling af bivirkninger. Dog kan det i den enkelte patients situation være relevant at kombinere bestemte antipsykotiske lægemidler. Men dette bør kun ske efter nøje overvejelser. Derfor kan det faktisk, at en patient er blevet behandlet med flere antipsykotiske lægemidler, ikke i sig selv tages som udtryk for at patienterne har modtaget forkert behandling.

Udredningen viste, at flere patienter med skizofreni end arbejdsgruppen havde forventet, var i både antipsykotisk behandling og i behandling med antidepressiva (40,5 %), dette omfatter også behandling med tricykliske antidepressiva (6,5 %).

Også her anbefaler arbejdsgruppen, at der ligger nøje overvejelser til grund for sådanne kombinationsbehandlinger, og disse kun anvendes undtagelsesvis.

Næsten halvdelen af patienterne (46,0 %) modtog behandling med sove- og nervemedicin. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at alt for mange patienter modtager behandling med sove- og nervemedicin, herunder behandling med Rivotril®.

1.3 Den epidemiologiske undersøgelse

Den epidemiologiske undersøgelse har vist, at en lang række forhold medførte en øget risiko for at dø.

Bopæl i hovedstadsregionen, misbrug og en samtidig epilepsidiagnose var hver især faktorer, der kunne medføre øget risiko for død.

Undersøgelsen viste endvidere, at patienter i behandling med både antipsykotiske lægemidler og sove- og nervemedicin, herunder Rivotril® havde en øget risiko for at dø i forhold til de patienter, der ikke var i denne behandling med disse lægemidler.

Undersøgelsen kunne ikke påvise, at behandling med flere antipsykotiske lægemidler samtidig medførte en øget risiko for død.

Arbejdsgruppen gør dog opmærksom på, at der ved tolkningen af undersøgelsens resultater bør tages en række forbehold. I den foreliggende undersøgelse er bl.a. dødsårsagerne ikke vurderet, og der er ikke taget højde for hvor meget medicin og i hvor lang tid patienterne har fået behandling med de enkelte lægemidler.

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at der er foretages en regelret forskningsbaseret undersøgelse med henblik på yderligere afklaring af om, der er en sammenhæng mellem øget dødelighed og behandlingen med kombination af visse lægemidler. Sundhedsstyrelsen har ikke mulighed for at gennemføre en sådan undersøgelse.

Arbejdsgruppen anbefaler videre at man indtil yderligere resultater foreligger, advarer mod brugen af antipsykotiske lægemidler i kombination med sove- og nervemedicin, herunder Rivotril®.

1.4 Indsatsområder

Lægers ordinationsmønster er betinget af en lang række faktorer, såsom viden fra publicerede studier, nationale og internationale retningslinjer, egne erfaringer, samt patienter, pårørende og plejepersonales forventninger til effekt. Det kræver derfor en multifacetteret indsats for at få læger til at ændre ordinations- og behandlingspraksis.

1.4.1 Målrettet multifacetteret informationsstrategi

En målrettet multifacetteret indsats er nødvendig for at ændre ordinationsmønsteret til patienter med skizofreni, mani og bipolare sindslidelser. Dansk psykiatrisk selskab har udarbejdet overordnede retningslinier for rationel behandling af disse patienter. Retningslinierne bygger på en grundig gennemgang af en videnskabelige vedrørende evidens. Retningslinierne baggrund for lokale tilpasninger, som er foretaget i flere af de kommende regioner. Der arbejdes på, at der ved implementeringen af retningslinierne gives specifik undervisning på regionens psykiatriske afdelinger. Ligeledes planlægges et egentligt kursusprogram i psykofarmakologi for speciallæger af Dansk Psykiatrisk Selskab.

1.4.2 Anvendelse af det centrale lægemiddelregister

Arbejdsgruppen finder det væsentligt at sundhedsmyndighederne har mulighed for at følge udviklingen inden for området, og således får mulighed for at gribe ind over for et uheldsmæssigt ordinationsmønster også hos den enkelte læge. Af forslag til ændring af sundhedsloven, efteråret 2006, fremgår det at Sundhedsstyrelsen skal have adgang til den Personlige Elektroniske Medicinprofil (PEM) med henblik på kontrol af lægers udskrivning af visse lægemidler, herunder antipsykotiske lægemidler og sove/nervemedicin. Kombineret med samtidig adgang til ORDIPRAX vil det øge tilsynsmyndighedernes mulighed for at følge lægers ordinationer af afhængighedsskabende medicin herunder forbruget af antipsykotiske lægemidler og mulighed for at gribe ind overfor både generelle udviklinger og enkelte læger.

1.5 Konklusion

Samlet set finder arbejdsgruppen:

- at Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler – december 2000 – fortsat er dækkende men ikke tilstrækkelig
- At for mange psykotiske patienter modtager behandling med flere antipsykotiske lægemidler samtidigt
- At alt for mange psykotiske patienter er i behandling med både et antipsykotisk lægemiddel og sove eller nervemedicin
- At der ikke er påvist øget risiko for død hvis patienterne modtager behandling med flere antipsykotiske lægemidler
- At der er øget risiko for at dø hvis patienterne modtager behandling med både et antipsykotisk lægemiddel og sove eller nervemedicin
- At der er en øget risiko for at dø hvis patienten er bosiddende i hovedstadsregionen, er misbruger og har epilepsi

Samlet set anbefaler arbejdsgruppen:

- At Sundhedsstyrelsen indskærper alle landets læger at udvise stor forsigtighed ved behandling med antipsykotiske lægemidler i kombination med sove- og nervemedicin
- At læger ved behandling af psykotiske lægemidler følger Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler
- At der foretages en regelret videnskabelig undersøgelse med henblik på at afklare om der er en risiko for at dø af behandling med antipsykotiske lægemidler eventuelt i kombination med andre lægemidler
- At der gives tilsynsmyndighederne mulighed for adgang til den Personlige Elektroniske Medicinprofil (PEM)

2 Arbejdsgruppens kommissorium og sammensætning

2.1 Baggrund for arbejdsgruppens nedsættelse

Sundhedsstyrelsen udsendte i 2000 ”Vejledning om behandling med antipsykotika”. Formålet med denne vejledning er at præcisere den omhu og samvittighedsfuldhed en læge skal udvise ved behandlingen af patienter med antipsykotika. Vejledningen indeholder en beskrivelse af ved hvilke diagnoser, der bør iværksættes behandling med antipsykotiske lægemidler, hvilken behandlingsstrategi, der bør anvendes, ligesom der findes beskrivelser af bivirkninger, interaktioner og kontraindikationer.

I løbet af efteråret 2005 blev der i dagspressen beskrevet flere patientforløb, hvor der kunne være mistanke om at patienterne enten blev behandlet med forkerte lægemidler eller at de fik for meget medicin. Der var specielt fokus på at yngre skizofrene patienter blev overmedicinerede.

Specielt i København har der været fokus på forholdene på de psykiatriske bocentre. Problematikken blev endnu en gang rejst i efteråret 2005, da der i pressen var omtale af en række dødsfald inden for psykiatrien, herunder blandt beboere på psykiatriske bocentre. På denne baggrund anmodede Familie- og arbejdsmarkedsforvaltningen i Københavns Kommune Embedslægeinstitutionen for København og Frederiksberg Kommuner om at foretage en undersøgelse af hvert enkelt dødsfald for at vurdere om patienterne havde modtaget en faglig korrekt behandling. Embedslægeinstitutionen for København og Frederiksberg Kommuner afsluttede sin undersøgelse den 1. september 2006 og udsendte rapporten ”Dødsfald blandt de 18- til 64-årige beboere på Københavns Kommunes socialpsykiatriske bocentre. Denne undersøgelse fandt ingen væsentlige problemer vedrørende den medicinske behandling af de afdøde.

Der forelå ikke data i Danmark der kunne belyse medicineringen af denne gruppe af patienter, således at Sundhedsstyrelsen kunne forholde sig de alvorlige problematikker der var blevet rejst. På denne baggrund nedsatte Sundhedsstyrelsen en arbejdsgruppe, der skulle se på de rejste problemer. Arbejdsgruppen skal afslutte sit arbejde i november 2006.

2.2 Arbejdsgruppens opgaver

Arbejdsgruppens opgaver var:

- At vurdere om ”Vejledning om behandling med antipsykotika”, Sundhedsstyrelsen, december 2000 fortsat var tilstrækkelig og dækkende
- At kortlægge forbruget af antipsykotiske lægemidler samt andre udvalgte lægemidler blandt 18- til 64-årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv lidelse
- At vurdere om der var en overdødelighed blandt disse patienter, når disse havde fået flere antipsykotiske lægemidler samtidigt, eller antipsykotiske lægemidler i kombination med andre udvalgte lægemidler.

2.3 Arbejdsgruppens sammensætning

Overlæge Anne Lindhardt, Sundhedsstyrelsens sagkyndige i psykiatri

Overlæge Merete Nordentoft, Bispebjerg Hospital

Centerchef Henrik Lublin, Psykiatrisk Center Glostrup

Professor Birte Glenthøj, Psykiatrisk Center Glostrup

Overlæge Anders Fink-Jensen, Rigshospitalet

Professor Preben Bo Mortensen

Sektionsleder Annemette Anker Nielsen, Lægemiddelstyrelsen

Akademisk medarbejder Vibeke Dahl Jensen, Lægemiddelstyrelsen

Overlæge Anne Mette Dons, Sundhedsstyrelsen (formand)

Fuldmægtig Hanne Reinholdt, Sundhedsstyrelsen

Afdelingslæge Torben Hørslev, Sundhedsstyrelsen (faglig sekretær)

2.4 Arbejdsgruppen arbejde

Arbejdsgruppen har afholdt 6 møder, herudover har arbejdsgruppen korresponderet via mail. Arbejdsgruppen afgiver den foreliggende rapport i enighed.

3 Vejledning og praksis

3.1 Behandling med antipsykotiske lægemidler

Sundhedsstyrelsen udsendte i december 2000 ”Vejledning om behandling med antipsykotika”. Vejledningen er udarbejdet med henblik på almen praksis. Hovedvægten i vejledningen er derfor lagt på, hvorledes den praktiserende læge skal håndtere de problemstillinger, der er aktuelle hos patienter, der behandles i dette regi, samt hvilke patienter den praktiserende læge skal henvise til specialbehandling hos speciallæge i psykiatri. Vejledningen beskriver ikke, hvorledes speciallæger i psykiatri skal behandle patienter med psykotiske lidelser eller patienter med mani eller bipolar affektiv lidelse.

Vejledningen indeholder en detaljeret gennemgang af, ved hvilke diagnoser den praktiserende læge bør iværksætte behandling med antipsykotiske lægemidler, hvilken behandlingsstrategi, der bør benyttes, en beskrivelse af bivirkningerne ved behandling med antipsykotiske lægemidler, samt en beskrivelse af interaktioner og kontraindikationer. Det fremgår af vejledningen at behandling med antipsykotika i mere end 2-3 uger er en psykiatrisk speciallægeopgave.

Den psykiatriske behandling vil i alle faser være integreret og bestå af medicinsk behandling, psykosocial behandling og familieinddragelse. Herværende rapport beskæftiger sig kun med den medicinske behandling.

Man kan opdele patientforløb i forskellige faser: I den akutte fase bør der optages en grundig sygehistorie og indhentes oplysninger om aktuel og tidligere psykiske trivsel. Varighed og graden af symptomer, sociale situation, og evt. arvelige sygdomme, beskrives. Ligeledes bør der foreligge oplysninger om eventuelle tidligere behandlingsresultater, herunder hvilke former for behandling der tidligere er givet og med hvilke resultater. Det er væsentligt, at der foreligger en grundig klinisk undersøgelse for at udelukke en legemlig lidelse, der kunne være årsag til de psykotiske symptomer.

Patienter med akut opståede symptomer på psykotiske lidelser (primært patienter med skizofreni, mani eller bipolare affektive lidelser), bør behandles af speciallæger i psykiatri overvejende ved psykiatrisk afdeling eller distriktspsykiatrisk center.

I den efterfølgende behandlings- og stabiliseringsfase, bør patienten principielt fortsat behandles med det præparat, som har vist sig effektivt i den akutte fase.

I rehabiliteringsfasen er hovedformålet at fremme en psykisk og social bedring, og undgå tilbagefald af de psykotiske symptomer. Ved overgang til vedligeholdelsesbehandling bør den antipsykotiske behandling revurderes med henblik på eventuelt at fortsætte den initiale behandling, eller på grund af bivirkninger, at overgå til et andet præparat. Hovedparten af patienter med skizofreni vil få tilbagefald, hvis behandlingen med antipsykotiske lægemidler stoppes. Til gengæld vil nogle patienter med skizofreni få tilbagefald selvom de er i behandling med antipsykotiske lægemidler. For en del af de patienter med skizofreni, der er i stabil fase gælder, at en væsentlig nedsættelse af dosis eller ophør med behandling med antipsykotiske lægemidler kan føre til hurtigere tilbagefald.

Nyere studier tyder på, at længerevarende ubehandlet psykose forværrer langtidsprognosen. Ubehandlet får sygdommen altså et dårligere udfald

Det fremgår af Sundhedsstyrelsens vejledning, at præparatvalg og varetagelse af selve den medicinske behandling bør varetages af en speciallæge i psykiatri. Behandling med antipsykotiske lægemidler i mere end 2-3 uger er en psykiatrisk speciallægeopgave, og speciallæger i psykiatri bør varetage den fortsatte behandling eller vejlede heri.

I Sundhedsstyrelsens vejledning fremgår, at det undtagelsesvis ikke vil være muligt at opnå tilfredsstillende klinisk effekt ved behandling med et enkelt antipsykotisk lægemiddel. I disse tilfælde kan behandlingen eventuelt suppleres med andre lægemidler, eller med andre antipsykotiske lægemidler.

3.2 Ældre og antipsykotiske lægemidler

I foråret 2004 udsendte EMEA (The European Agency for Evaluation of Medical Products) en pressemeddelelse om hidtil ukendte bivirkninger ved et atypisk antipsykotisk lægemiddel. En række undersøgelser havde vist, at for demente patienter over 65 år kunne behandlingen med visse antipsykotiske lægemidler medføre en overdødelighed i forhold til en gruppe af patienter, der ikke fik præparatet. Hertil kom at man havde registreret et øget antal tilfælde af hjerneblødninger og TCI tilfælde.

På baggrund af dette udsendte Sundhedsstyrelsen den 15. marts 2004 en meddelelse til landets læger, hvor Sundhedsstyrelsen indskærpede lægerne at udvise stor forsigtighed ved behandling med atypiske antipsykotiske lægemidler til ældre med demens. Institut for Rationel Farmakoterapi har udsendt tre publikationer, der omhandler rationel medicinsk behandling af ældre med antipsykotiske lægemidler.

Lægemiddelstyrelsen publicerede i 2005 en undersøgelse af forbruget af antipsykotiske lægemidler blandt ældre på 65 år eller derover. Undersøgelsen var en samkøring mellem Lægemiddelstatistikregisteret og Danmarks Statistiks Pensionsregister. Undersøgelsen viste, at det samlede forbrug af antipsykotiske lægemidler var steget, at andelen af plejehjemsbeboere, der var i behandling med antipsykotiske lægemidler var steget, og at plejehjemsbeboere var i behandling med antipsykotiske lægemidler i længere tid og/eller i større doser end hjemmeboende.

En arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen udsendte i 2005 rapporten ”Forbruget af antipsykotiske lægemidler blandt ældre” Arbejdsgruppen fandt, at alt for mange ældre, især plejehjemsbeboere, blev sat i behandling med antipsykotiske lægemidler, at der blev anvendt for store doser, og at der blev behandlet i for lang tid.

Arbejdsgruppen kom med forslag til en lang række tiltag med henblik på at nedsætte forbruget af antipsykotiske lægemidler. Deriblandt, at der blev udarbejdet en konkret vejledning for behandlingen med antipsykotiske lægemidler af personer på 65 år eller derover. Arbejdsgruppen fandt, at Sundhedsstyrelsens vejledning for behandling med antipsykotiske lægemidler var dækkende og relevant.

Sundhedsstyrelsen udsendte derfor i ultimo 2005 i samarbejde med Institut for Rationel Farmakoterapi en vejledning ” Ældre og demens – psykotiske symptomer

og urolig adfærd”, der indeholder konkrete anvisninger på undersøgelse, diagnose, og behandling.

Den foreliggende udredning vil derfor ikke yderligere tage stilling til behandlingen af ældre med antipsykotiske lægemidler.

3.3 Arbejdsgruppens overvejelser

Arbejdsgruppen har gennemgået ”Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler” – Sundhedsstyrelsen, december 2000. Arbejdsgruppen finder, at vejledningen som helhed er relevant og korrekt.

Siden udgivelsen af vejledningen er der udviklet nye antipsykotiske lægemidler, med nye indikationer og anderledes bivirkningsprofil i forhold til de ældre lægemidler. Videnskabelige undersøgelser har tilføjet ny og øget viden om dels virkning og bivirkninger af behandling med antipsykotiske lægemidler dels om rationel behandling med disse lægemidler.

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at patienter med nyopstået sygdom bør behandlingen indledes med et enkelt antipsykotisk lægemiddel– det vil sige at der bør startes med antipsykotisk monoterapi. Herefter bør effekten af behandlingen nøje vurderes, og hvis der ikke opnås den ønskede effekt eller der er manglende effekt trods behandlingen bør det overvejes at skifte til et andet præparat. Man bør i videst mulig omfang undgå behandling med flere forskellige antipsykotiske lægemidler samtidigt.

Der vil primært være indikation for behandling med flere forskellige antipsykotiske lægemidler samtidig i forhold til patienter, der er behandlingsresistente.

Kombinationsbehandling med antipsykotiske lægemidler og andre psykofarmaka kan være indiceret i den akutte fase af sygdommen specielt ved skizofreni, og ved komplicerede behandlingsresistente psykotiske lidelser.

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at den eksisterende vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler fortsat er dækkende, men ikke længere tilstrækkelig. Arbejdsgruppen anbefaler derfor at vejledningen revideres.

4 Sygdommene og deres behandling

4.1 Skizofreni

Skizofreni dækker over en række alvorlige og ofte invaliderende sindslidelser, kendetegnet ved svære langvarige forstyrrelser i realitetsopfattelsen, kaldet psykotiske symptomer. Sygdommen er primært arveligt betinget, selv om skizofreni, i lighed med hvad tilfældet er for mange andre sygdomme, påvirkes af en række miljøfaktorer.

Behandling med antipsykotiske lægemidler forbedrer i de fleste tilfælde forløbet af sygdommen. Det er imidlertid ikke muligt at forudsige effekten af behandlingen hos den enkelte patient. Det samme præparat kan således virke meget forskelligt hos forskellige patienter til trods for de har samme sygdomsbillede. For mange patienters vedkommende vil der kun indtræde en reduktion af symptomerne med ca. 1/3. Forløbet af sygdommen er meget forskelligt fra patient til patient. I nogle tilfælde er forløbet ret gunstigt, mens der i andre tilfælde er tale om gentagne psykotiske episoder eller vedvarende invaliderende psykose. Det er ikke muligt på forhånd at udsige hvilke patienter, der vil have gavn af en bestemt behandling, ligesom det ikke er muligt at forudsige forløbet af sygdommen.

Symptomerne ved skizofreni deles ofte op i såkaldt ”positive psykotiske symptomer” som fx er hallucinationer og vrangforestillinger, og i ”negative symptomer” som fx er isolationstendens, passivitet og initiativløshed. Endvidere kan der ses forstyrrelser af selvopfattelsen. Der er typisk forstyrrelser i hjernens bearbejdning af indtryk, såkaldte informationsbearbejdningsforstyrrelser og forstyrrelser i de kognitive funktioner fx i opmærksomhedsfunktionen, i arbejdshukommelse og i evnen til at generere og udføre planer (de eksekutive funktioner). I alvorlige tilfælde er forstyrrelserne i tænkningen så gennemgribende, at patientens tale er ulogisk og til tider usammenhængende. De negative symptomer og forstyrrelserne i informationsbearbejdningen/kognitionen har vist sig at være af større betydning for forløbet af sygdommen end tilstedeværelse af de positive psykotiske symptomer. Desværre, er behandlingen af de førstnævnte symptomer med de antipsykotiske lægemidler, der kendes i dag, langt sværere end behandling af de ”positive symptomer”.

Ingen af de ovenfor beskrevne symptomer er hver for sig diagnostiske for sygdommen. Diagnosen skizofreni bygger på tilstedeværelse af kombinationer af bestemte symptomer. Diagnosen bygger således ikke på teoretiske årsagssammenhænge. I dag stilles diagnosen i henhold til de kriterier som Verdens Sundhedsorganisationen (WHO) har opstillet i deres sygdomsklassifikation, ICD-10. Ifølge denne er skizofrenidiagnosen defineret ved tilstedeværelse af typiske symptomer, der har varet i mindst en måned. Denne varighed er valgt for bl.a. at adskille skizofreni fra akutte og forbigående psykoser, og psykoser udløst af euforiserende stoffer.

Diagnosticering af tilstande i det skizofrene spektrum, hviler på grundig psykiatrisk klinisk undersøgelse og er en specialistopgave.

4.2 Mani og bipolar lidelse

Affektive lidelser opdeles i unipolare og bipolare lidelser. Ved unipolare lidelser findes udelukkende depressive episoder, ved bipolare lidelser findes såvel maniske som depressive episoder.

De affektive psykotiske sindslidelser rammer typisk stemningslejet, enten i form af nedtrykthed (depression) eller sygelig opstemthed (mani). Lidelserne kan optræde i mange sværhedsgrader fra lette over moderate til svære tilstande. I forbindelse med svære tilstande kan optræde egentlige psykotiske symptomer såsom vrangforestillinger, hallucinationer og tankeforstyrrelser. Ved maniske psykotiske tilstande vil vrangforestillingerne ofte have storhedspræg, og hørehallucinationer vil ofte bestå i udefra kommende stemmer. Ofte ses tillige sygelig opstemthed (eksaltation), tankeflugt, livlige associationer og motorisk hyperaktivitet. Disse tilstande kræver indlæggelse på psykiatrisk afdeling.

Ved den depressive tilstand med psykotiske episoder ses i svære tilfælde bizarre fx vrangforestillinger af nedbrydende, selvudslettende (nihilistisk) karakter, svær psykotisk skyldfølelse, og depressiv sløvhed (stupor). Disse tilstande kræver oftest indlæggelse.

Der er en arvelig komponent i forekomsten af affektive lidelser, specielt tydeligt i bipolare affektive lidelser, men ydre forhold spiller også en rolle.

Langt de fleste tilfælde af depression diagnosticeres og behandles hos egen læge, mens svært behandlelige depressive tilstande og bipolar sygdom behandles i psykiatrisk speciallægepraksis eller i sygehussektoren fx på sengeafdelinger, i distriktskykiatrien eller i specialiserede ambulatorier for affektive sindslidelser.

Diagnosen hviler på grundig klinisk undersøgelse. Der kan optræde psykotiske komponenter i form af hallucinationer og vrangforestillinger i såvel maniske som i de depressive faser.

4.3 Den medicinske behandling

Behandling med antipsykotiske lægemidler modvirker primært symptomer som hallucinationer og vrangforestillinger. Nogle af lægemidlerne har ligeledes en vis effekt på de formelle tankeforstyrrelser, der ses ved skizofreni. Der er ingen eller sparsom effekt af de typiske antipsykotiske lægemidler på de skizofrene kognitive forstyrrelser fx. følelsesmæssig afladning, sprogfattigdom, nedsat initiativ, apati, social tilbagetrækning, nedsat engagement og begejstring. Derimod har de atypiske antipsykotiske lægemidler en vis effekt på de kognitive forstyrrelser og de negative symptomer fx isolationstendens, passivitet og initiativløshed, hos patienter med skizofreni. Dette er af stor potentiel betydning, idet sværhedsgraden af de kognitive forstyrrelser og negative symptomer tilsiger en dårlig prognose, hvorimod sværhedsgraden af de positive symptomer under akutfasen ikke forudsiger forløbet af den skizofrene lidelse.

En del antipsykotiske lægemidler kan virke sløvende i større eller mindre grad, specielt i begyndelsen af behandlingen. Dette kan være en ønsket virkning ved behandlingen, men vil i andre tilfælde være en generende bivirkning.

Antipsykotiske lægemidler inddeltes tidligere i typiske og atypiske. De typiske blev igen inddelt i lav-, middel- og højdosis præparater. En nyere måde at inddele de antipsykotiske lægemidler er inddeling i 1. og 2. generations præparater. Arbejdsgruppen har valgt at opretholde den ældre inddeling af de antipsykotiske lægemidler i denne udredning.

De antipsykotiske lægemidler virker primært ved at binde sig til hjernens dopamin receptorer. Lavdosis stofferne har høj bindingsevne til dopamin receptorerne. Derfor anvendes de i lavere dosis. Højdosering præparaterne har mindre bindingsevne til dopamin receptorerne. Til gengæld binder de sig til mange andre af hjernens receptorer. Alle typiske antipsykotiske lægemidler, men især lavdosis præparaterne, kan forårsage bivirkninger som svarer til de samme symptomer, man ser ved Parkinson's sygdom; stivhed, begrænset bevægelighed og rysten, såkaldt ekstrapyramidale symptomer. Højdosering præparaterne giver hyppigere bivirkninger, som fx mundtørhed, sløvhed, nedsættelse af blodtryk, forstoppelse, urinretention og synsforstyrrelser (autonome symptomer).

De atypiske antipsykotiske lægemidler er kendetegnet ved en mindre tilbøjelighed til at fremkalde ekstrapyramidale bivirkninger. Det var derfor, de i sin tid fik betegnelsen atypisk. Der er derfor nemmere at finde en passende dosis uden samtidig at påføre patienten svære bivirkninger. De atypiske antipsykotiske lægemidler blokerer ligesom de typiske, dopamin receptorerne. De fleste af de atypiske antipsykotika adskiller sig fra de typiske antipsykotiske lægemidler ved en stærkere påvirkning af andre receptorer i hjernen.

De fleste antipsykotiske lægemidler, men primært de typiske lavdosis præparaterne, kan forårsage ekstrapyramidale bivirkninger. Endvidere kan antipsykotika specielt hos yngre fremkalde akut dystoni. Dette viser sig ved akut indsættende muskelspasmer i lokale muskelgrupper specielt af skuldre, i nakke og kæbemuskulatur eller universelt. Der kan ligeledes ses tardive dyskinesier, der er ufrivillige bevægelser specielt svarende til mund, læber og tunge (BLM syndromet), men kan ses i alle muskelgrupper. Disse vil ofte være reversible, men kan blive irreversible, specielt hvis behandlingen ikke stoppes.

En bivirkning til mange antipsykotika, men især de typiske lavdosis præparater, er en forøget koncentration af prolaktin i blodet, et hormon, som kan resultere i brystspænding og mælkesekretion hos både mænd og kvinder. Det kan også medføre, at menstruationen hos kvinderne hører op, og på længere sigt kan det, især, hos kvinderne føre til knogleskørhed. Forhøjet prolaktin kan hos både mænd og kvinder give nedsat seksualitet.

En hyppig bivirkning ved flere af de atypiske antipsykotiske lægemidler er vægtøgning. Denne kan være ganske betydelig, således at den på sigt kan udgøre en risiko for patientens helbred. Man kan ikke forudsige hvem, der vil tage på.

Visse atypiske antipsykotiske lægemidler kan også øge risikoen for udvikling af gammelmands sukkersyge (type 2 diabetes) og ændringer i blodfedtstofferne. Man taler om et metabolisk syndrom, der viser sig med øget maveomfang, ændrede blodfedtstoffer, forhøjet blodtryk og forhøjet blodsukker. Hver enkelt faktor udgør en risiko for udvikling af hjerte-kredsløbssygdomme.

Flere antipsykotiske lægemidler, både typiske og atypiske, kan give såkaldt ortostatisk blodtryksfald, der viser sig ved fald i blodtrykket, når man rejser sig op. Dette medfører, at patienten føler sig svimmel, når vedkommende rejser sig op og der kan være fare for, at de falder. Denne bivirkning ses især i starten af en behandling.

Der kan i øvrigt også ses øget hjerterytme. Enkelte af lægemidlerne kan også påvirke hjertets impulser, hvorfor det for nogle præparater anbefales at der tages elektrokardiogram både før og under behandlingen.

Behandling med antipsykotiske lægemidler medfører kun sjældent egentlige akutte og livstruende bivirkninger. En af disse bivirkninger er det maligne neuroleptika syndrom. Det kan optræde ved behandling med alle antipsykotiske lægemidler, men det ses hyppigst ved behandling med de typiske lavdosis præparater. Syndromet viser sig blandt andet ved konfusion, muskelstivhed, stigende temperatur, og svedtendens. Det kræver øjeblikkelig ophør med behandlingen og behandling af symptomerne.

Meget få patienter udvikler såkaldt agranulocytose. Det vil sige at produktionen af hvide blodlegemer nedsættes eller hæmmes. Denne bivirkning kan ses ved behandling med ethvert af de antipsykotiske lægemidler, men denne risiko er størst ved behandling med præparatet Clozapin (Leponex).

4.4 Håndtering af behandlingsresistente patienter

Kun ca. halvdelen af patienterne vil udvise et fuldstændigt tilfredsstillende behandlingsresultat. Resten vil enten have en delvist eller fuldt utilfredsstillende effekt af behandlingen, et såkaldt manglende eller partielt behandlingsrespons. Heldigvis vil flertallet af patienter dog opnå en tilfredsstillende effekt, hvis den initiale antipsykotiske behandling erstattes med et andet eller tredje antipsykotikum. Dog vil ca. 20-30 % af patienterne vil ikke opnå en tilfredsstillende effekt. Dette er de såkaldte behandlingsresistente patienter. Det bedste præparat til behandling af denne gruppe af patienter er præparatet Leponex®. I bedste fald kan man med Leponex hjælpe halvdelen eller mere af denne patientgruppe. Tilbage står en gruppe af patienter, der udgør mindre end 15 % af alle patienter, der også er Leponex-resistente. Der findes meget lidt evidens for behandling af denne patientgruppe. Kombination mellem forskellige antipsykotika og/eller andre lægemidler anvendes derfor ofte til behandling af disse patienter.

4.5 Arbejdsgruppens overvejelser

Både skizofreni og psykotiske affektive lidelser er sygdomme, der oftest er kroniske, og dermed forløber over mange år. Sygdommene er forbundet med store lidelser ikke kun for patienterne, men ligeledes for patienternes pårørende og med store omkostninger også for samfundet.

Diagnosticering af sygdommene kan være vanskelig. Men det er ligeledes en kompleks opgave at opnå optimal behandling.

Behandlingen af disse sygdomme er mange facetteret, og omfatter såvel psykosocial som medicinske behandling. Der er imidlertid meget fokus på den medicinske behandling, og på om denne lever op til nationale eller internationale retningslinier inden for området. Det er dog væsentligt at huske på at den medicinske behandling indgår i et kompleks samspil med andre behandlingsmæssige interventioner.

De antipsykotiske lægemidler har en lang række virkninger, men også en hel række bivirkninger. Lægemidlerne har en direkte effekt på de symptomer, som er følger

af sygdommene, men der er ligeledes sandsynlighed for at patienterne kan udvikle både psykiske, og fysiske symptomer som bivirkninger til behandlingen.

Behandling med antipsykotiske lægemidler kræver derfor indgående kendskab til både sygdom og lægemidler, herunder deres virknings- og bivirkningsprofil.

Oftest er det nødvendigt i perioder at kombinere behandling med antipsykotiske lægemidler med andre lægemidler fx sove eller nervemedicin. Rationel behandling af skizofrene patienter og patienter med psykotiske affektive lidelser er derfor en ekspertopgave.

Sundhedsstyrelsen har bl.a. i ”Vejledning om behandling med antipsykotika - december 2000” skrevet at behandlingen med antipsykotiske lægemidler i mere end 2-3 uger er en psykiatrisk speciallægeopgave, og at speciallæger i psykiatri enten bør varetage den fortsatte behandling eller vejlede heri. Arbejdsgruppen kan tilslutte sig disse anbefalinger.

5 Forbruget af udvalgte lægemidler blandt 18-64 årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse

Den foreliggende undersøgelse af forbruget af antipsykotiske og visse udvalgte lægemidler blandt 18-64 årige patienter med skizofreni, mani eller bipolare affektive sindslidelser, er en registerundersøgelse, der bygger på en samkøring af data fra Landspatientregistret og Lægemiddelstatistikregistret.

5.1 Undersøgelsens design

Undersøgelsen er en registerundersøgelse, hvor data fra Landspatientregisteret er blevet samkørt med data fra Lægemiddelstatistikregistret.

5.1.1 Den undersøgte population

Fra Landspatientregisteret er udtrukket patienter over 18 år og under 65 år, som lider af skizofreni eller har psykotiske affektive lidelser, hvilket vil sige, at patienterne skal være kodet i Landspatientregisteret med koderne:

- F 2*, der omfatter alle patienter med skizofreni
- F30, der omfatter patienter med manisk enkeltepisode og
- F31, der omfatter patienter med bipolar affektiv lidelse

Observationsperioden er 1996 til 2004, hvilket betyder, at der i undersøgelsen indgik patienter, der i denne periode er indgået i Landspatientregisteret med en af ovenstående diagnoser.

Arbejdsgruppen har valgt at se på forbruget af antipsykotiske lægemidler samt andre udvalgte lægemidler i 2004.

Ekskluderede patienter

I undersøgelsen er patienter med nylig diagnosticeret sygdom ekskluderet, da optimal behandling af disse patienter ofte kræver, at patienterne behandles med forskellige præparater indtil den rette behandling bliver fundet. Hvis disse patienter blev inkluderet i undersøgelsen, ville de derfor fejlagtigt komme til at fremstå som om de var blevet behandlet med antipsykotisk polyterapi. Personer, der ikke har købt antipsykotiske lægemidler i 2003 er derfor ikke inkluderet i undersøgelsen. Personer, der har købt antipsykotiske lægemidler første gang efter 1. oktober 2003, er endvidere ikke medtaget. Personer, der indgår i undersøgelsen har dermed været i behandling med antipsykotiske lægemidler i mindst tre måneder.

Opgørelsen fra Lægemiddelstatistikregisteret bygger på indberetninger fra apotekerne. Derfor vil opgørelsen reelt set vise forbruget i de perioder, hvor patienterne ikke er indlagt. Det er i dag ikke muligt, at få opgørelser over den medicin som patienten har modtaget under indlæggelse. For at få en realistisk oversigt over patienternes medicinforbrug i 2004 har arbejdsgruppen valgt ikke at medtage de patienter der har været indlagt i mere end 8 måneder i 2004.

Patienter, der døde i løbet af 2004 udelades ligeledes af undersøgelsen. I alt 14.937 patienter indgik i den videre undersøgelse.

5.1.2 Data om medicinforbruget

For de 14.937 patienter er der fra Lægemiddelstatistikregisteret opgjort:

- Antallet af patienter, der var i behandling med antipsykotiske lægemidler (både typiske og atypiske lægemidler)
- Antallet af patienter, der fik behandling med atypiske antipsykotika
- Antallet af patienter, der fik behandling med høj-, middel- og lavdosis lægemidler.

- Antallet af patienter, der var i samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og litium
- Antallet af patienter, der var i samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og antidepressiva. Antidepressiva blev opdelt på tricykliske antidepressiva (TCA) og SSRI mv.
- Antallet af patienter, der var i samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og angstdæmpende, sove- eller nervemedicin. Disse lægemidler blev opgjort samlet som en gruppe
- Antallet af patienter, der var i samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og antiepileptika. Antiepileptika blev opgjort på Rivotril® og øvrige antiepileptiske lægemidler.

Med henblik på at vurdere om patienterne var i behandling med mere end et antipsykotisk lægemiddel ad gangen, blev det undersøgt om patienterne modtog samtidig behandling med to, tre eller fire eller flere antipsykotiske lægemidler. Hvis patienterne have indløst recept på flere forskellige antipsykotika inden for 30 dage, anses de for at være i behandling med flere antipsykotika samtidig.

Forbruget blev opgjort:

- Samlet for alle de patienter, der indgik i undersøgelsen
- For patienter med skizofreni, det vil sige at de er registreret i Landspatientregistret med diagnosekoderne F2*
- For de patienter med mani eller bipolar affektiv sindslidelse, det vil sige at de er registreret i Landspatientregistret med diagnosekoderne F30 + F31.

For at se om der var forskelle i medicineringsmønsteret mellem forskellige aldersgrupper, er den samlede undersøgte patientgruppe opdelt efter alder i tre grupper:

- Patienter mellem 18 og 34 år
- Patienter mellem 35 og 49 år
- Patienter mellem 50 og 64 år

Den foreliggende undersøgelse af forbruget af antipsykotisk og visse udvalgte lægemidler blandt 18-64 årige patienter med skizofreni eller affektive sindslidelser er en registerundersøgelse, der bygger på en samkøring af data fra Landspatientregistret og Lægemiddelstatistikregisteret.

En detaljeret gennemgang af metoderne bag registerundersøgelsen fremgår af **bilag 1**.

5.2 Forbruget af antipsykotiske lægemidler

I alt 14.937 patienter opfyldte inklusionskravene og indgik i undersøgelsen. 13.411 patienter var skizofrene, det vil sige at de var registreret i Landspatientregistret under diagnosekoderne F2*. 1.496 patienter led af mani eller bipolar affektiv

sindslidelse, hvilket vil sige, at de var registreret i Landspatientregistret under diagnoserne F30 eller F31.

Tabel 1: Antallet af patienter fordelt på diagnose og antal antipsykotika, der indgik i behandlingen

	Alle patienter (N=14.937)	Skizofreni (N=13.441)	Mani eller bipolar affektiv lidelse (N=1.496)
Modtog behandling med kun 1 antipsykotisk lægemiddel ad gangen	7869 (52,7 %)	6922 (51,5 %)	947 (63,3 %)
Modtog samtidig behandling med 2 forskellige antipsykotiske lægemidler	5024 (33,6 %)	4581 (34,1 %)	443 (29,6 %)
Modtog samtidig behandling med 3 forskellige antipsykotiske lægemidler	1714 (11,5 %)	1618 (12,0 %)	96 (6,4 %)
Modtog samtidig behandling med 4 eller flere forskellige antipsykotiske lægemidler	330 (2,2 %)	320 (2,4 %)	10 (0,7 %)

Ved vurderingen af behandlingen med antipsykotiske lægemidler, blev forbruget af antipsykotiske lægemidler opgjort samlet på hele gruppen (populationen), på gruppen af patienter, der led af skizofreni og på gruppen af patienter, der led af mani eller bipolar affektiv lidelse. Det var kun forbruget af antipsykotiske lægemidler, der indgik i denne opgørelse. Patienterne kan således godt være i samtidig behandling med andre lægemidler fx sovemidler.

For alle tre grupper fremgår det, at ca. halvdelen af patienterne modtog behandling med ét enkelt antipsykotisk lægemiddel. Ca. 1/3 af patienterne fik behandling med netop to forskellige antipsykotiske lægemidler samtidigt. Kun omkring hver tiende patient modtog behandling med 3 eller flere forskellige antipsykotiske lægemidler samtidig.

Det fremgår ligeledes, at en større andel af de patienter, der lider af mani eller bipolare affektive lidelser modtog behandling med kun et antipsykotisk lægemiddel. Omkring halvdelen af patienter med skizofreni modtog behandling med et enkelt antipsykotisk lægemiddel (statistisk signifikant).

Med henblik på at undersøge om behandlingsmønsteret eventuelt var afhængig af patienternes alder, blev patienterne opdelt i tre aldersgrupper. 4498 patienter var mellem 18 og 34 år, 8.288 patienter var mellem 35 og 49 år, og 2.151 patienter var mellem 50 og 64 år. I denne opgørelse er ligeledes kun taget højde for patienternes forbrug af antipsykotiske lægemidler. Patienterne kan således godt være i samtidig behandling med andre lægemidler.

Table 2: Antallet af patienter fordelt på alder og antallet af antipsykotika, der indgik i behandlingen

	18-34 årige (N=4.498)	35-49-årige (N=8.288)	50-64 årige (N=2.151)
Modtog behandling med kun 1 antipsykotisk lægemiddel ad gangen	2199 (48,9 %)	4436 (53,5 %)	1234 (57,4 %)
Modtog samtidig behandling med 2 forskellige antipsykotiske lægemidler	1593 (35,4 %)	2760 (33,3 %)	671 (31,2 %)
Modtog samtidig behandling med 3 forskellige antipsykotiske lægemidler	578 (12,9 %)	926 (11,2 %)	210 (9,7 %)
Modtog samtidig behandling med 4 eller flere forskellige antipsykotiske lægemidler	128 (2,8 %)	166 (2,0 %)	36 (1,7 %)

Omkring halvdelen af patienterne modtog antipsykotisk monoterapi. En større andel af de ældre patienter var i antipsykotisk monoterapi i forhold til de yngre patienter (statistisk signifikant).

5.3 Arbejdsgruppens overvejelser

Halvdelen af patienterne (52,7 %) blev behandlet med et enkelt antipsykotisk lægemiddel ad gangen, en tredjedel (33,6 %) modtog behandling med to forskellige antipsykotiske lægemidler samtidig, 11,5 % af patienterne var i samtidig behandling med tre præparater og 2,2 % var samtidig i behandling med 4 eller flere antipsykotiske lægemidler.

Dette fund stemmer overens med fundene i rapporten vedrørende dødsfald blandt 18 til 64-årige beboere på Københavns Kommunes socialpsykiatriske bcentre fra Embedslægeinstitutionen for Københavns og Frederiksberg Kommuner (september 2006). Undersøgelsen byggede på 86 dødsfald. Embedslægeinstitutionen gennemgik patientjournalen for hvert enkelt dødsfald og fandt, at 76 af de afdøde fik antipsykotisk medicin. 39 (51,3 %) var i antipsykotisk monoterapi, 25 (32,9 %) var i behandling med to forskellige antipsykotiske lægemidler, 11 (14,5 %) var i behandling med tre forskellige lægemidler og 1 (1,3 %) var i behandling med fire eller flere forskellige antipsykotiske lægemidler. Embedslægeinstitutionen fandt ved gennemgang af patientjournalerne ikke grundlag for at kritisere den medicinske behandling af patienterne.

Behandling med antipsykotika kan forbedre forløbet af skizofreni. Til trods for regelret behandling vil der hos ca. 1/3 af patienterne kun indtræde en nedsættelse af

symptomerne. Behandlingens begrænsede effekt på symptomerne, samt det faktum at der er et stadig stigende udvalg af antipsykotiske lægemidler tilgængeligt, kan være mulige forklaringer på, at antallet af patienter med skizofreni, der behandles med to eller flere antipsykotika på samme tid, er stigende. Stigning af patienter, der modtager behandling med flere antipsykotiske lægemidler er et internationalt og ikke et specifikt dansk problem.

Et mindre antal videnskabelige undersøgelser tyder på, at der kan opnås en øget effekt ved at kombinere forskellige antipsykotiske lægemidler, men samlet set har forskningen ikke kunnet bekræfte forskel mellem behandlingseffekten ved behandling med flere antipsykotiske lægemidler sammenlignet med behandling af et enkelt antipsykotisk lægemiddel. En enkelt undersøgelse har dog peget på at der kan opnås øget effekt af clozapin, hvis behandlingen suppleres med det antipsykotiske lægemiddel, sulpirid. Clozapin er det antipsykotiske præparat, der har bedst effekt hos patienter med behandlingsresistent skizofreni. Der indgik imidlertid kun 28 patienter i undersøgelsen. Undersøgelsens resultater kan ikke anses for entydige og generaliserbare.

Selvom der ikke foreligger sikker videnskabelig evidens for at anvende antipsykotisk polyterapi, så kan der være et relevant farmakologisk rationale i at kombinere bestemte antipsykotiske lægemidler. Dette gælder fx i behandlingen af behandlingsresistente patienter, eller i behandlingen af patienter, der let udvikler bestemte bivirkninger. Det kan være, at man ønsker at undgå eller reducere bestemte bivirkninger fx vægtstigning eller type 2 diabetes.

Andre forklaringer på, at en patient modtager behandling med flere antipsykotika samtidigt kan være, at behandlingen er under omlægning. Dette ses fx når man overgår fra behandling med et lægemiddel til et andet. Her vil man ofte lave en overkrydsning, således at man langsomt stopper behandlingen med det ene lægemiddel samtidig med, at man langsomt starter behandlingen med det andet.

Antipsykotisk polyterapi kan ligeledes skyldes, at man pga. sygdommens sværhedsgrad er bekymret for at ændre den effektive behandling patienten fik i den akutte fase, selvom denne omfattede behandling med flere antipsykotiske lægemidler samtidigt. Ligeledes kan det skyldes at patienten ikke har reageret tilstrækkeligt på behandling med en række forskellige præparater givet i tilstrækkelige doser i tilstrækkelig lang tid. Man vil derfor i denne situation vælge at se tiden an med henblik på senere regulering af den medicinske antipsykotiske behandling.

Ligeledes kan man forestille sig, at højdosis antipsykotiske lægemidler i visse tilfælde bliver anvendt som angstdæmpende behandling, og ikke som anbefalet som et antipsykotisk lægemiddel. Anvendelsen af antipsykotiske lægemidler på denne måde anbefales ikke bl.a. på grund af lægemidlernes negative effekter på de kognitive funktioner.

Behandling med flere antipsykotiske lægemidler samtidig kan også skyldes, at man ikke følger den anbefalede behandlingspraksis, ved at man ikke i tilstrækkelig lang tid afventer behandlingseffekten før man supplerer med et andet antipsykotisk lægemiddel, eller at der ikke behandles med en tilstrækkelig høj dosis af det først valgte præparat, således at den ønskede behandlingseffekt ikke opnås. Hertil kommer, som tidligere anført, at forventningerne til behandlingseffekten kan være urealistisk høje hos både lægen og patienten. En del patienter vil kun delvist

respondere på den givne behandling, og ca. 8 % vil slet ikke have effekt af antipsykotisk medicin.

Dog er det rationelt for behandlingsresistente patienter, der ikke har responderet på monoterapi med en række forskellige antipsykotika inklusive clozapin, at forsøge at kombinere to forskellige antipsykotiske lægemidler for at opnå den ønskede behandlingseffekt.

En række undersøgelser har vist, at polyterapi med flere antipsykotiske lægemidler er forbundet med flere – herunder potentielt alvorlige – bivirkninger. Dette er i overensstemmelse med den generelle risiko for utilsigtede interaktioner ved behandling med flere lægemidler på én gang.

At tilbøjeligheden til at anvende behandling med flere antipsykotiske lægemidler i den aktuelle undersøgelse var størst hos de yngre patienter er overraskende, idet litteraturen i øvrigt peger på en sammenhæng mellem langvarig sygdom og polyterapi. En mulig teoretisk forklaring kunne være, at tidligere undersøgelser primært er baseret på hospitaliserede patienter eller patienter, der på anden vis er tilknyttet det psykiatriske behandlingssystem, hvorimod den aktuelle undersøgelse er en registerundersøgelse baseret på indløste recepter. Man kan også forestille sig, at de yngre patienter i den aktuelle undersøgelse endnu ikke er indstillet på en stabil behandling i modsætning til de ældre. Sygdommen vil hos mange patienter stabilisere sig over de første 10-15 år.

Arbejdsgruppen konkluderer at behandling med flere antipsykotiske lægemidler ikke umiddelbart kan tages som en indikator for, at patienterne modtager forkert behandling, selvom både nationale og internationale retningslinier påpeger at behandling med et enkelt antipsykotisk lægemiddel er at foretrække.

Med henblik på at vurdere om en patient har modtaget forkert behandling er det nødvendigt at gennemgå det enkelte patientforløb. Der kan som beskrevet ovenfor være mange rationelle og fagligt velgrundede årsager til at en patient modtager behandling med flere antipsykotiske lægemidler samtidigt.

Det er dog arbejdsgruppens vurdering, at en for stor del af patienterne i den foreliggende undersøgelse har modtaget flere antipsykotiske lægemidler.

5.4 Forbruget af antipsykotiske lægemidler i kombination med andre lægemidler

Samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og andre udvalgte lægemidler blev opgjort for patienterne samlet, for patienter med skizofreni og patienter med mani eller bipolare affektive sindslidelser. Resultatet fremgår af **tabel 3**. I opgørelsen blev kun registreret om patienten modtog behandling med antipsykotiske lægemidler. Der er ikke taget højde for om patienterne fik et enkelt, 2, 3, 4 eller flere antipsykotiske lægemidler samtidigt. Der er i denne del af opgørelsen heller ikke taget højde for hvorvidt patienterne var i behandling med typiske eller atypiske antipsykotiske lægemidler.

Tallene i tabellen kan ikke adderes, da en patient meget vel kan være i behandling med flere forskellige lægemidler samtidigt. En patient fx der modtog behandling med et antipsykotisk lægemiddel, litium, TCA samt sove og beroligende lægemidler vil være opgjort i rubrikkerne Antipsykotikum og litium,

antipsykotikum og TCA samt antipsykotikum sammen med sove- og nervemedicin. En patient vil således kunne figurere tre gange i samme opgørelse.

Tabel 3 Antallet af patienter fordelt på antipsykotiske lægemidler i kombination med andre lægemidler og fordelt på diagnose

Behandling med antipsykotisk lægemiddel og:	Alle patienter (N=14.937)	Skizofreni (N=13.411)	Mani eller bipolar affektiv lidelse (N=1.496)
Litium	1.126 (7,5 %)	439 (3,3 %)	687 (45,9 %)
SSRI mv.	6.148 (41,2 %)	5.445 (40,5 %)	703 (47,0 %)
TCA	1.055 (7,1 %)	864 (6,4 %)	191 (12,8 %)
Sove og nervemedicin	6.876 (46,0 %)	6.045 (45,0 %)	831 (55,5 %)
Rivotril®	3.193 (21,4 %)	2.813 (20,9 %)	380 (25,4 %)
Andre antiepileptika	2.132 (14,3 %)	1.498 (11,1 %)	634 (42,4 %)

Det fremgår at knap halvdelen (45,9 %) af patienterne med mani eller bipolar affektiv lidelse var i samtidig behandling med litium, hvorimod kun 3,3 % af patienter med skizofreni var i behandling med dette præparat.

Det ses ligeledes, at mange patienter med mani eller bipolar affektiv lidelse var i samtidig behandling med antidepressive lægemidler, hvad enten dette var SSRI mv. (47,0 %) eller tricykliske antidepressiva (12,8 %). Også et stort antal patienter med skizofreni var i samtidig behandling med antidepressive lægemidler: SSRI mv. 40,5 % og tricykliske antidepressiva 6,4 %.

Også en stor del af patienterne (46,0 %) modtog behandling med sove- og nervemedicin, Rivotril er et antiepileptikum, der tilhører benzodiazepin-gruppen og anvendes også i forbindelse med forstyrret nattesøvn, angst og uro. Rivotril var udskrevet til 21,4 % af patienterne. En højre andel af patienterne med mani eller bipolare affektive lidelser modtog behandling med disse lægemidler i forhold til patienter med skizofreni.

Ca. 42,4 % af patienter med mani eller bipolar affektive lidelse modtog behandling med et antiepileptisk lægemiddel. Det tilsvarende tal var 11,1 % for patienter med skizofreni.

Med henblik på at vurdere om der var forskel på den behandling de yngre patienter modtog i forhold til ældre patienter, blev forbruget af antipsykotisk medicin i kombination med andre lægemidler opgjort på patienternes alder. Patienterne blev inddelt i aldersgrupperne 18 og 34 år, 35 og 49 år og 50 til 64 år. Opgørelsen fremgår af **tabel 4**.

Tallene i tabellen kan ikke adderes, da en patient meget vel kan være i behandling med flere forskellige lægemidler samtidigt.

Tabel 4 Antallet af patienter fordelt på antipsykotiske lægemidler i kombination med andre udvalgte lægemidler og opgjort på patienternes alder

Antipsykotisk medicin og anden medicin inden for 30 dage	18-34-årige (N=4.498)	35-49-årige (N=8.288)	50-64 årige (N=2.151)
Litium	236 (5,2 %)	639 (7,7 %)	251 (11,7 %)
SSRI mv.	2.073 (46,1 %)	3.267 (39,4 %)	808 (37,6 %)
TCA	254 (5,6 %)	581 (7,0 %)	200 (10,2 %)
Sove og nervemedicin	1.836 (40,8 %)	3.943 (47,6 %)	1.097 (51,0 %)
Rivotril®	981 (21,8 %)	1.766 (21,3 %)	446 (20,7 %)
Andre antiepileptika	657 (14,6 %)	1.150 (13,9 %)	325 (15,1 %)

Det fremgår at en større andel af patienter mellem 50 og 64 år modtager behandling med litium, tricykliske antidepressiva og sove og nervemedicin. Derimod modtager en større andel af patienter mellem 18 til 34 år behandling med SSRI mv. Disse forskelle er statistiske signifikante.

Der er ingen statistisk signifikant forskel mellem aldersgrupperne på andelen af patienter, der er i behandling med Rivotril eller andre antiepileptika.

I **bilag 2** er en mere detaljeret opgørelse. I disse tabeller er opgjort, hvilke kombinationer som patienterne modtog hvis de var i behandling med atypiske antipsykotiske lægemidler, i behandling med hhv. højdosis, mellem dosis og lavdosis typiske antipsykotiske lægemidler. Dette er opgjort på patienternes diagnose og deres alder.

5.5 Arbejdsgruppens overvejelser

Knap halvdelen (45,9 %) af patienterne med mani eller bipolare affektive lidelser var i samtidig behandling med litium, hvorimod kun en lille del (3,3 %) af patienter med skizofreni var i behandling med dette præparat. Dette er helt i overensstemmelse med gældende faglige normer for behandling af disse patientgrupper.

Det ses ligeledes, at mange patienter med mani eller bipolare affektive lidelser var i samtidig behandling med antidepressive lægemidler (SSRI mv. 47,0 % og tricykliske antidepressiva 12,8 %). Dette er ligeledes at forvente, da gældende faglige retningslinier ved behandling af patienter med disse sindslidelser, anbefaler denne behandling. Også et stort antal patienter med skizofreni var i samtidig behandling med antidepressive lægemidler SSRI mv. 40,5 % og tricykliske antidepressiva 6,4 %. Dette tal vurderes umiddelbart højt.

Næsten halvdelen af patienterne (46,0 %) modtog behandling med sove- og nervemedicin. Hertil kommer, at Rivotril® var udskrevet til knap en fjerdedel (21,4 %) af den samlede patientpopulation. Det er arbejdsgruppens vurdering, at dette tal er for højt. Denne gruppe af stoffer har misbrugspotentialer, og kan medvirke til yderligere at fastholde patienten i en u hensigtsmæssig medicinsk behandling. Ved akut dårlige patienter med angst og søvnforstyrrelser kan nervemedicin være indiceret i kortere tid. Det er vigtigt at være opmærksom på, hvorvidt der fortsat er indikation efter den akutte episode er overstået. I cirkulære om ordination af afhængighedsskabende lægemidler, cirkulære nr. 12 af 13. januar 2003 fremgår det, at læger ved ordination af disse lægemidler være særlig opmærksomme på, at der ved brug af lægemidlerne kan fremkaldes eller vedligeholdes

lægemiddelafhængighed. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at dette specielt er uheldigt hos denne gruppe patienter, der i forvejen har dårlig prognose.

Ca. 42,4 % af patienter med mani eller bipolare affektive lidelser modtog behandling med et antiepileptisk lægemiddel. Andelen af patienter med skizofreni var væsentligt lavere. Dette fund er ligeledes at forvente, da gældende faglige retningslinier anbefaler at patienter med mani eller bipolare affektive lidelse modtager denne behandling.

6 Sammenhængen mellem medicin og dødelighed

Formålet med denne del af undersøgelsen var at undersøge om behandling med et antipsykotisk lægemiddel samtidig med andre antipsykotiske lægemidler eller andre udvalgte lægemidler medførte øget dødelighed. Samtidig behandling er defineret, som indløsning af recepter på de forskellige lægemidler inden for 30 dage. Endvidere blev det undersøgt om andre forhold kunne have betydning for dødeligheden.

6.1 Undersøgelsens design

Undersøgelsen er udført som en nested case-control undersøgelse. Det vil sige at kun en del af de mulige kontrolpersoner indgår som kontroller.

De, der i analysen optræder som cases, er personer, som afgik ved døden i tidsrummet 1. januar 2004 til 31. december 2005. For hver case blev døds måden opgjort som naturlig død, selvmord, ulykke, drab og uoplyst. Dødsattesterne for de patienter, der døde i perioden blev gennemgået manuelt, da de ikke var registreret i dødsårsagsregistret. Man afstod fra en mere detaljeret undersøgelse af de enkelte dødsårsager. Der blev kun fokuseret på døds måde, og ikke på dødsårsag. Patienter, der var døde ved selvmord, drab eller ved ulykke blev udelukket fra undersøgelsen, og undersøgelsen omfatter altså således udelukkende død af naturlige årsager.

I analysen indgik 317 døde, mens kontrolgruppen bestod af 3.687 personer. Det var oprindeligt tanken, at der til hver død blev knyttet 20 kontrolpersoner. Dette var dog ikke muligt, og kontrolgrupperne består derfor af 5 til 15 personer. Kontrollerne blev matchet på køn og fødselsår og kontrollerne skulle være i live på dødsdatoen for den tilhørende case. For både cases og kontroller gjaldt, at de ikke var indlagt mere end 240 dage de seneste 365 dage inden dødsdato/kontroldato. Ligeledes skulle de have indløst recept på et antipsykotisk lægemiddel de seneste 365 dage fra dødsdato/kontroldato. Personerne i en gruppe har samme køn og fødselsår, og effekten af disse variabler holdes hermed ude af analysen, som er foretaget med en betinget logistisk regressionsmodel. Ved dette studiedesign giver denne analyse estimater af den relative risiko, dvs. dødsrisikoen blandt ”eksponerede” divideret med risikoen blandt de øvrige patienter.

Udtrykt som formel er modellen

$$\lambda_i(t) = \lambda(t; \mathbf{Z}_i) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{Z}_i' \boldsymbol{\beta})$$

hvor $\lambda_0(t)$ er en arbitrær og uspecificeret udgangsrisikofunktion, \mathbf{Z} de forklarende variabler og $\boldsymbol{\beta}$ de tilknyttede, estimerede regressionskoefficienter.

Indgående forklaringsvariabler.

- Diagnose, som antager niveauerne F2 og F3 (henholdsvis skizofreni og mani og bipolare affektive lidelser) [diag F2]
- Bopæl med niveauerne Hovedstadsregionen (bestående af Københavns Kommune, Frederiksberg Kommune, Københavns Amt, Frederiksborg Amt og Roskilde Amt) og øvrige Danmark [bopæl Hovedstadsregionen]
- Misbruger med niveauerne ja og nej [misbruger] Misbrugsdiagnoserne fremgår af **bilag 3**
- Patienter med epilepsi med niveauerne ja og nej [epilepsi]

- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og Rivotril® (ja/nej) [psyk_rivotril]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og andre antiepileptika (ja/nej) [psyk_epilep]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og et sovemiddel/nervemedicin (benzodiazepiner og cyclopyrroloner) (ja/nej) [psyk_sovenerve]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og TCA (tricyclisk antidepressiva) (ja/nej) [psyk_TCA]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og litium (ja/nej) [psyk_lithium]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og SSRI mv. (ja/nej) [psyk_SSNRI]
- Bruger af netop ét antipsykotikum ad gangen (ja/nej) [1 antipsykotikum]
- Bruger af netop to antipsykotika samtidig (ja/nej) [2 antipsykotika]
- Bruger af netop tre antipsykotika samtidig (ja/nej) [3 antipsykotika]
- Bruger af fire eller flere antipsykotika samtidig (ja/nej) [≥ 4 antipsykotika]
- Antal dage fra diagnosticering til dødsdato/kontroldato [lsygedage]
- Antal indlæggelsesdage i tidsrummet fra diagnosticering til dødsdato/kontroldato [lhosp]
- Antal indlæggelsesdage inden for de seneste 365 dage [lhospaar]
- Andelen af indlæggelsesdage fra diagnosticering til dødsdato/kontroldato [landel]

Detaljeret gennemgang af metoden bag den epidemiologiske undersøgelse fremgår af **bilag 4**.

6.2 Resultater

Den initiale model omfatter alle 18 variable. Resultatet fremgår i **figur 1**.

Prikkerne angiver over/under-risikoen for at dø i relation til den angivne forklarende variabel. Cirklerne angiver henholdsvis det øvre og nedre sikkerhedsinterval for den enkelte variabel. Ligger cirklerne for en given variabel på hver sin side af værdien én, betyder det at den pågældende variabel ikke statistisk signifikant på et fem procents signifikansniveau. Ligger begge cirkler på samme side af 1 betyder det at den pågældende variabel er signifikant på et fem procent signifikansniveauet.

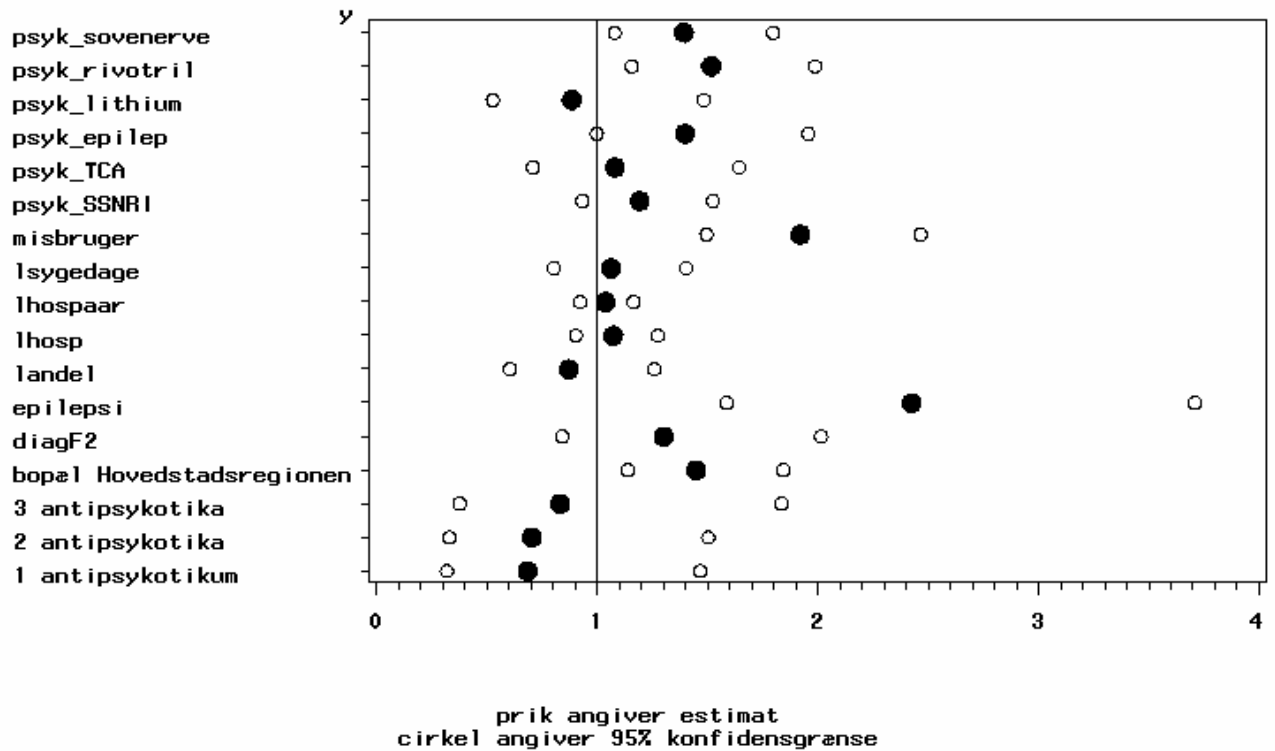
Som det fremgår af figur 1 var følgende variable statistisk signifikante: hovedstadsregionen, epilepsi, misbruger, psyk_rivotril og psyk_sovenerve.

Det betyder, at de patienter, der var bosiddende i hovedstadsregionen havde en større risiko for at dø i forhold til de patienter, der var bosiddende uden for hovedstadsregionen, at patienter med epilepsi havde en større risiko for at dø i forhold til patienter, der ikke havde epilepsi, at hvis patienten var misbruger var der større risiko for at dø i forhold til de patienter, der ikke var misbrugere. Ligeledes havde de patienter, der fik antipsykotiske lægemidler og rivotril samtidigt en større risiko for at dø. Det samme gjaldt for patienter, der fik antipsykotisk medicin i kombination med sove- og nervemedicin.

Det fremgår, at behandling med netop et antipsykotisk lægemiddel ikke medførte en øget risiko for død. Behandling med netop to forskellige antipsykotiske

lægemidler medførte ikke en øget risiko for død. Der var samme risiko for død i de to grupper patienter. Behandling med tre eller flere antipsykotiske lægemidler medførte ingen øget risiko for død.

Figur 1. Relativ risiko for død af naturlige årsager for alle undersøgte variable



Forekomsten af epilepsi gav således den største overrisiko (2,45), og derefter fulgte misbrug, samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og Rivotril®, samtidig behandling med antipsykotisk lægemiddel og sove- og nervemedicin i kombination, og var det at være bosiddende i hovedstadsregionen en faktor, der var korreleret til øget risiko for død.

På dette grundlag blev der foretaget en skridtvis sletning af variabler. Det fremgår at epilepsi, misbruger, psyk_rivotril, psyk_sovenerve og bopæl hovedstadsregionen indgik i den videre model. Slutmodellens estimater for risici for overdødelighed samt 95 % sikkerhedsgrænser fremgår af **tabel 5**.

Tabel 5: Relativ risiko for overdødelighed og 95 % sikkerhedsgrænser

Variabel	Relativ risiko	95 % sikkerhedsgrænse
Epilepsi	3,004	2,085 – 4,328
Misbruger	1,965	1,535 - 2,515
Psyk_Rivotril	1,651	1,269 - 2,146
Psyk_sovenerve	1,501	1,174 - 1,920
Bopæl i Hovedstadsregionen	1,435	1,133 - 1,815

Hvis patienten havde epilepsi var risikoen for død 3 gange større end hvis patienten ikke havde epilepsi. Hvis patienten var misbruger var risikoen for død 1,965 gange

større end hvis patienten ikke havde været misbruger. Hvis patienten modtog behandling med både antipsykotiske lægemidler og Rivotril® var der en øget risiko for død end hvis patienten ikke modtog denne behandling. Det fremgår ligeledes at behandling med antipsykotiske lægemidler og sove- og nervemedicin medførte en øget risiko for død. Denne risiko for død var 1,5 gange større end hvis patienterne ikke modtog denne behandling. Endelige fremgår det at der var en risiko for død på 1,435 hvis patienten var bosiddende i hovedstadsregionen.

Blot for god ordens skyld skal anføres at behandling med antipsykotiske lægemidler, uanset om disse blev givet som antipsykotisk monoterapi eller polyterapi ikke i den foreliggende undersøgelse medførte øget risiko for død.

6.3 Arbejdsgruppens overvejelser

Den foreliggende epidemiologiske undersøgelse har vist, at flere faktorer kan være korreleret med højere overdødelighed blandt patienterne. Der blev konstateret højere dødelighed, hvis patienten var bosat i hovedstadsregionen, hvis patienten var misbruger, og hvis patienten havde epilepsi. Vedrørende den medicinske behandling var der højere dødelighed, hvis patienterne modtog behandlingen med antipsykotiske lægemidler og Rivotril® samtidigt, eller hvis patienterne fik antipsykotiske lægemidler og sove- og nervemedicin samtidigt.

Det er ikke overraskende at patienter, der er bosiddende i hovedstadsregionen og som er misbrugere har en højere dødelighed. Lignende resultater er fundet i andre undersøgelser. Det er heller ikke overraskende at patienter med epilepsi har en højere dødelighed i forhold til patienter, der ikke lider af epilepsi.

Derimod er det overraskende for arbejdsgruppen, at undersøgelsen viser en højere dødelighed, hvis patienterne modtog behandlingen med antipsykotiske lægemidler og Rivotril® samtidigt, eller hvis patienterne fik antipsykotiske lægemidler og anden sove- og nervemedicin samtidigt

Resultaterne af den foreliggende undersøgelse skal fortolkes med forbehold, da undersøgelsen ikke har taget højde for en række faktorer, der kunne påvirke resultatet. Det drejer sig fx om oplysninger om patienternes livsstil, sygdommens sværhedsgrad og længde, den samlede dosis af medicin som patienten har modtaget, behandlingens længde osv. Et generelt kritikpunkt, som er knyttet til denne type undersøgelser er, at behandlingsmønsteret formentligt ikke er tilfældigt fordelt, men i nogen grad må afspejle patientens symptomer og behandlingsbehov, såvel som patientens vilje og evne til at følge en anbefalet behandling. Sammenhænge med behandling kan derfor i virkeligheden afspejle for eksempel sygdommens sværhedsgrad og andre forhold.

Den foreliggende undersøgelse har inkluderet de faktorer, der umiddelbart var tilgængelige for Sundhedsstyrelsen og Lægemiddelstyrelsen i de centrale registre det vil sige Landspatientregisteret og Lægemiddelstatistikregistret.

Arbejdsgruppen finder, at der er behov for en regelret forskningsbaseret undersøgelse med henblik på yderligere afklaring af hvorvidt, der er en sammenhæng mellem øget dødelighed og behandlingen med visse lægemidler enten alene eller i kombination.

Behandling med flere antipsykotiske lægemidler har været mistænkt for at være en medvirkende årsag til overdødelighed blandt patienter med skizofreni. Dette støttes

af en nyligt publiceret videnskabelig undersøgelse, der har vist, at selv om der korrigeres for alder, køn, somatisk sygdom og andre risikofaktorer, øges den relative risiko for at dø med 2.5 for hvert nyt antipsykotisk præparat, der tillægges behandlingen (Joukamaa et al., 2006). Undersøgelsen omfattede dog kun første generations antipsykotika, det der i den foreliggende undersøgelse betegnes som typiske antipsykotiske lægemidler. Denne sammenhæng blev ikke fundet i den foreliggende undersøgelse. Men da den foreliggende undersøgelse må tages med nogle forbehold, kan det ikke udelukkes at denne sammenhæng findes.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at den foreliggende undersøgelse ikke giver sikre holdepunkter for at polyterapi generelt øger dødeligheden ved naturlig død blandt patienter med skizofreni, mani og bipolar sindslidelse.

De generelle sammenhænge mellem dødelighed og misbrug hhv. epilepsi og bopæl er næppe specielle for den gruppe af psykotiske patienter der er indgået i den foreliggende undersøgelse.

Der blev der fundet en øget dødelighed ved naturlig død og samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og sove- og nervemedicin, og ved samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og Rivotril®. På baggrund af undersøgelsens opbygning kan man ikke sikkert sige om behandlingen i sig selv øger risikoen eller om den skyldes andre forskelle som fx sygdommens sværhedsgrad eller andet. Hvis man skal komme det nærmere er der behov for en yderligere undersøgelse.

Arbejdsgruppen anbefaler dog, at udvise stor forsigtighed ved samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og sove- og nervemedicin. Ligeledes anbefaler arbejdsgruppen, at de udvises forsigtighed ved samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og Rivotril®.

I forbindelse med forslag til ændring af Sundhedsloven er der i efteråret 2006 stillet forslag om at Sundhedsstyrelsen får adgang til den Personlige Elektroniske Medicinprofil (PEM), for så vidt angår de afhængighedsskabende lægemidler. Og som noget nyt foreslås det at Sundhedsstyrelsen ligeledes får adgang til PEM for så vidt angår de antipsykotiske lægemidler og sove-nervemedicin.

ORDIPRAX er et web-baseret værktøj til præsentation af data fra Lægemiddelstatistikregistret. Ud over at indeholde almen tilgængelig statistik, hvor ordinationsmønsteret sammenlignes mellem amterne, er systemet først og fremmest et feed-back værktøj, hvor lægerne kan se deres egne ordinationsmønstre og sammenligne disse med de øvrige læger i amtet.

Såfremt tilsynsmyndighederne fik adgang til begge disse systemer ville der gives betydelig bedre mulighed for at monitorere forbruget af antipsykotiske lægemidler. Det ville ligeledes være muligt at monitorere forbruget af sove- og nervemedicin, ligesom det vil være muligt at identificere hvilke læger, der ordinerede samtidig behandling med både antipsykotiske lægemidler og sove- og nervemedicin herunder Rivotril®.

Arbejdsgruppen finder det væsentligt, at tilsynsmyndighederne har mulighed for at følge udviklingen inden for området, og i givet fald har mulighed for at gribe ind over for et uheldsmæssigt forbrug også på individuelt plan. Såfremt der

konstateres et afvigende ordinationsmønster vil man derved have mulighed for at få lægerne til at ændre ordinationspraksis.

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at der gives tilsynsmyndighederne mulighed for adgang til PEM, i det ovennævnte omfang.

Bilag 1 Metodeafsnit vedrørende registerundersøgelsen

De antipsykotiske lægemidler

I denne undersøgelse er forbruget af antipsykotika blandt 18-64 årige patienter, der lider af skizofreni eller mani eller bipolare affektive lidelser undersøgt. De antipsykotiske lægemidler er inddelt i atypiske og typiske antipsykotika og de typiske antipsykotika er yderligere opdelt i høj-, middel- og lavdosis præparater.

De undersøgte antipsykotika omfatter:

- Atypiske antipsykotika: sertindol (N05AE03), ziprasidon (N05AE04), clozapin (N05AH02), olanzapin (N05AH03), quetiapin (N05AH04), amisulprid (N05AL05), risperidon (N05AX08) og aripiprazol (N05AX12)
- Højdosis typiske antipsykotika: chlorpromazin (N05AA01), levomepromazin (N05AA02), promazin (N05AA03), thioridazin (N05AC02), melperon (N05AD03), pipamperon (N05AD05) og chlorprothixen (N05AF03)
- Middeldosis typiske antipsykotika: perphenazin (N05AB03) og zucloperthixol (N05AF05)
- Lavdosis typiske antipsykotika: fluphenazin (N05AB02), haloperidol (N05AD01), flupentixol (N05AF01), pimozid (N05AG02), penfluridol (N05AG03) og sulpirid (N05AL01)

Lægemidler med indholdsstofferne acepromazin (N05AA04), prochlorperazin (N05AB04), periciazin (N05AC01), tetrabenazin (N05AK01) og litium (N05AN01) er i denne undersøgelse ikke klassificeret som antipsykotika, da de ofte anvendes til andre indikationer.

Udover anvendelse af antipsykotika er også set på samtidig anvendelse af andre udvalgte lægemidler:

- litium (N05AN01)
- SSRI mv. (N06AB, SSRI + N06AX, andre antidepressiva)
- TCA (N06AA)
- Sove- og beroligende midler (N05BA, angstdæmpende benzodiazepiner + N05CD, sove- og beroligende benzodiazepiner + N05CF, cyclopyrroloner)
- Rivotril® (clonazepam, N03AE01)
- Andre antiepileptika (N03A minus Rivotril®)

Sammenhængen mellem ATC-koder/ATC-grupper og indholdsstoffer kan ses på www.whocc.no/atcddd

Samtidig anvendelse af anden medicin

Samtidig behandling med flere antipsykotika eller antipsykotika og andre lægemidler er defineret som indløsning af recepter på de forskellige lægemidler inden for en periode på 30 dage. Ved samtidig behandling med 3 forskellige lægemidler skal alle tre recepter være indløst inden for en periode på 30 dage.

Forskellige antipsykotika er defineret som lægemidler med forskelligt indholdsstof/ATC-kode. To lægemidler med forskelligt navn, men med samme indholdsstof, er dermed ikke to forskellige antipsykotika.

Ved samtidig behandling er der udelukkende set på, om personen mindst én gang i den pågældende periode har indløst recept på de pågældende lægemidler inden for 30 dage. Om personen derudover har købt andre lægemidler er ikke registreret. Personer, der er registreret for fx at være i samtidig behandling med antipsykotika og TCA, kan derfor være i behandling med disse to lægemidler alene eller anvende yderligere antipsykotika eller andre af de udvalgte lægemidler.

Selvom en person indløser recept på to forskellige lægemidler inden for 30 dage, betyder det ikke nødvendigvis, at personen er i behandling med de to lægemidler på én gang. I nogle tilfælde kan sammenfald af køb hænge sammen med, at personen er overgået fra et præparat til et andet præparat. Desuden kan man heller ikke vide, om de købte lægemidler rent faktisk bliver indtaget.

Populationen

I undersøgelsen indgår personer over 18 år og under 65 år pr. 1/1 2004, dvs. de skal være født i perioden 2/1 1939 til og med 1/1 1986. Ved opdeling i aldersgrupper er alderen pr. 1/1 2004 anvendt. Fra Landspatientregisteret er udtrukket patienter, som lider af skizofreni eller har psykotiske affektive lidelser, hvilket vil sige, at patienterne skal være kodet i Landspatientregisteret med diagnoserne eller tillægsdiagnoserne:

- F2*, der omfatter skizofrene patienter
- F30, der omfatter patienter med manisk enkeltepisode og
- F31, der omfatter patienter med bipolar affektiv lidelse

Koderne F30 og F31 er i denne undersøgelse slået sammen til én gruppe, F3*, kaldet personer med affektive lidelser.

Da samme person både kan optræde i Landspatientregisteret med koder fra gruppen F2* og fra F3*, er den senest registrerede kode anvendt til at afgøre, om personen tilhører gruppen af skizofrene eller gruppen af personer med affektive lidelser.

Metode anvendt i registerundersøgelsen

Observationsperioden er 1996 til 2004, hvilket betyder, at der i undersøgelsen inkluderes patienter, der i denne periode er registreret i Landspatientregisteret med en af førnævnte diagnoser. For disse personer undersøges lægemiddelforbruget i 2004. Der ses udelukkende på, hvorvidt personerne har været i kombinationsbehandlinger. Personerne skal have indløst recept på et antipsykotisk lægemiddel i år 2004 og må ikke have været hospitalsindlagt mere end 240 dage i år 2004. De personer, der er døde i løbet af 2004, medtages ikke.

Alle opgørelser af kombinationsbehandling vedrører året 2004.

I undersøgelsen er nye brugere af antipsykotika ekskluderet, da man ved, at disse personer ofte kan skifte mellem forskellige præparater indtil rette behandling findes. Derved kan det fejlagtigt komme til at se ud som om, at personen har taget forskellige lægemidler samtidig. Personer, som ikke har købt antipsykotika i 2003, er derfor ekskluderet fra undersøgelsen. Ligeledes er personer, som har købt antipsykotika første gang efter 1. oktober 2003, ikke medtaget. Personerne, der indgår i undersøgelsen, har dermed været i behandling med antipsykotika i mindst 3 måneder.

Bilag 2 Supplerende resultater fra registerundersøgelsen

I nedenstående tabeller er opført kombinationsbehandlinger for alle patienter, patienter der lider af skizofreni og patienter med mani eller bipolar affektiv lidelse.

I tabellerne er opgjort hvilke andre lægemidler patienterne har været i behandling med, givet patienterne fik hhv. behandling med atypiske antipsykotiske lægemidler (tabel A), højdosis (tabel B), middeldosis (tabel C) og lavdosis typiske antipsykotiske lægemidler (tabel D).

Tallene i de enkelte celler i tabellerne kan ikke summeres, da patienterne kan have fået forskellige kombinationer af medicin.

I tabel A er kombinationsbehandlingen opgjort for patienter der modtog behandling med et atypisk antipsykotisk lægemiddel. 11.316 patienter indgik i denne gruppe. 10.347 var skizofrene og 969 havde mani eller bipolar affektiv lidelse.

Tabel A

Behandling med atypisk antipsykotisk lægemiddel og	Alle patienter (N=11.316)	Skizofreni (N=10.347)	Mani eller bipolar affektiv lidelse (N=969)
Litium	766 (6,8 %)	339 (3,3 %)	427 (44,1 %)
SSRI mv.	5.036 (44,5 %)	4.558 (44,1 %)	478 (49,3 %)
TCA	820 (7,2 %)	709 (6,9 %)	111 (11,5 %)
Sove og nervemedicin	5.256 (46,4 %)	4.711 (45,5 %)	545 (56,2 %)
Rivotril	2.651 (23,4 %)	2.385 (23,1 %)	266 (27,5 %)
Andre antiepileptika	1.656 (14,6 %)	1.190 (11,5 %)	466 (48,1 %)

I tabel B er opført behandlingen med højdosis typisk antipsykotisk lægemiddel i kombination med de øvrige udvalgte lægemidler. I alt 5.349 patienter var i behandling med typisk antipsykotisk lægemiddel fra højdosis gruppen, heraf havde 4.756 skizofreni, og 593 havde mani eller bipolar affektiv lidelse.

Tabel B

Behandling med højdosis typisk antipsykotisk lægemiddel og	Alle patienter (N=5.349)	Skizofreni ((N=4.756)	Mani eller bipolar affektiv lidelse (N=593)
Litium	419 (7,8 %)	169 (3,6 %)	250 (42,2 %)
SSRI mv.	2.520 (47,1 %)	2.217 (46,6 %)	303 (51,1 %)
TCA	464 (8,7 %)	367 (7,7 %)	97 (16,4 %)
Sove og nervemedicin	2.931 (54,8 %)	2.537 (53,3 %)	394 (66,4 %)
Rivotril	1.409 (26,3 %)	1.261 (26,5 %)	148 (25,0 %)
Andre antiepileptika	977 (18,3 %)	709 (14,9 %)	268 (45,2 %)

I tabel C er opført de patienter, der i 2004 modtog behandling med et middeldosis typisk antipsykotisk lægemiddel og i kombination med andre udvalgte lægemidler. I alt 4.379 patienter var i behandling med et typisk antipsykotisk lægemiddel fra middeldosis gruppen, heraf havde 4.013 skizofreni, og 366 havde mani eller bipolar affektiv lidelse.

Tabel C

Behandling med middeldosis typisk antipsykotisk lægemiddel og:	Alle patienter (N=4.379)	Skizofreni (N=4.013)	Mani eller bipolar affektiv lidelse (N=366)
Litium	328 (7,5 %)	135 (3,4 %)	193 (52,7 %)
SSRI mv.	1.380 (31,5 %)	1.253 (31,2 %)	127 (34,7 %)
TCA	277 (6,3 %)	228 (5,7 %)	49 (13,4 %)
Sove og nervemedicin	1.865 (42,6 %)	1.706 (42,5 %)	159 (43,4 %)
Rivotril	918 (21,0 %)	831 (20,7 %)	87 (3,8 %)
Andre antiepileptika	511 (11,7 %)	410 (10,2 %)	101 (27,6 %)

I tabel D er opført de patienter, der i 2004 modtog behandling af et lavdosis typisk antipsykotisk lægemiddel og i kombination med andre udvalgte lægemidler. I alt 1.719 patienter fik behandling med et af disse lægemidler. Heraf havde 1.535 skizofreni og 184 havde mani eller bipolar affektiv lidelse.

Tabel D

Behandling med lavdosis typisk antipsykotisk lægemiddel og:	Alle patienter (N=1.719)	Skizofreni (N=1.535)	Mani eller bipolar affektiv lidelse (N=184)
Litium	143 (8,3 %)	54 (3,5 %)	89 (48,4 %)
SSRI mv.	615 (35,8 %)	543 (35,4 %)	72 (39,1 %)
TCA	108 (6,3 %)	96 (6,3 %)	12 (6,5 %)
Sove og nervemedicin	801 (46,6 %)	701 (45,7 %)	100 (54,3 %)
Rivotril	418 (24,3 %)	359 (23,4 %)	59 (32,1 %)
Andre antiepileptika	263 (15,3 %)	194 (12,6 %)	69 (37,5 %)

I tabel E er i aldersgruppering opført de patienter der var i behandling med et atypisk antipsykotisk lægemiddel i kombinationsbehandling.

Tabel E

Behandling med atypisk antipsykotisk lægemiddel og:	18-34-årige (N=3.872)	35-49-årige (N=6.054)	50-64 årige (N=1.390)
Litium	190 (4,9 %)	443 (7,3 %)	133 (9,6 %)
SSRI mv.	1.851 (47,8 %)	2.615 (43,2 %)	570 (41,0 %)
TCA	236 (6,1 %)	444 (7,3 %)	140 (10,1 %)
Sove og nervemedicin	1.591 (41,1 %)	2.950 (48,7 %)	715 (51,4 %)
Rivotril	875 (22,6 %)	1.448 (23,9 %)	328 (23,6 %)
Andre antiepileptika	569 (14,7 %)	863 (14,3 %)	224 (16,1 %)

I tabel F er i aldersgruppering opført de patienter, der var i behandling med højdosis typisk antipsykotika i kombination med visse udvalgte lægemidler.

Tabel F

Behandling med højdosis typisk antipsykotisk lægemiddel og:	18-34-årige (N=1.704)	35-49-årige (N=2.913)	50-64 årige (N=732)
Litium	87 (5,1 %)	240 (8,2 %)	92 (12,6 %)
SSRI mv.	899 (52,8 %)	1.309 (44,9 %)	321 (42,6 %)
TCA	105 (6,2 %)	267 (9,2 %)	92 (12,6 %)
Sove og nervemedicin	840 (49,3 %)	1.665 (57,2 %)	426 (58,2 %)
Rivotril	469 (27,5 %)	762 (26,2 %)	178 (24,3 %)
Andre antiepileptika	316 (18,5 %)	528 (18,1 %)	133 (18,2 %)

I tabel G er i aldersgruppering opført de patienter, der var i behandling med et middeldosis typisk antipsykotika i kombination med visse udvalgte lægemidler.

Tabel G

Behandling med middeldosis typisk antipsykotisk lægemiddel og:	18-34 årige (N=951)	35-49-årige (N=2.663)	50-64 årige (N=765)
Litium	54 (5,7 %)	177 (6,6 %)	97 (12,7 %)
SSRI mv.	371 (39,0 %)	789 (29,6 %)	220 (28,8 %)
TCA	45 (4,7 %)	163 (6,1 %)	69 (9,0 %)
Sove og nervemedicin	392 (41,2 %)	1.122 (42,1 %)	351 (45,9 %)
Rivotril	243 (25,6 %)	524 (19,7 %)	151 (19,7 %)
Andre antiepileptika	139 (14,6 %)	291 (10,9 %)	81 (10,6 %)

I tabel H er i aldersgruppering opført de patienter, der var i behandling med et lavdosis typisk antipsykotisk lægemiddel og andre udvalgte lægemidler.

Tabel H

Behandling med lavdosis typisk antipsykotisk lægemiddel og:	18-34-årige (N=383)	35-49-årige (N=1.010)	50-64 årige (N=326)
Litium	17 (4,4 %)	83 (8,2 %)	43 (13,2 %)
SSRI mv.	153 (39,9 %)	346 (34,3 %)	116 (35,6 %)
TCA	23 (6,0 %)	62 (6,1 %)	23 (7,1 %)
Sove og nervemedicin	155 (40,5 %)	489 (48,4 %)	157 (48,2 %)
Rivotril	86 (22,5 %)	257 (25,4 %)	75 (23,0 %)
Andre antiepileptika	61 (15,9 %)	157 (15,5 %)	45 (13,8 %)

For de patienter, der kun modtog behandling med et enkelte antipsykotisk lægemiddel er opgjort, hvilken type antipsykotisk lægemiddel, der var tale om. Typen af antipsykotisk lægemiddel er opgjort som atypisk, og de typiske er opgjort som enten høj-, middel- eller lavdosis præparater. Herefter er patienterne opgjort på aldersgrupper, 18 til 34-årige, 35-49 årige og 49-65 årige. Opgørelsen fremgår af **tabel I**.

Det fremgår, at 5,197 patienter modtog behandling med netop et atypisk antipsykotisk lægemiddel. I alt 11.316 patienter modtog behandling med et atypisk antipsykotisk lægemiddel. Dette svarer til at 45,9 % af de patienter, der var i monoterapi behandling med et atypisk antipsykotisk lægemiddel.

Det fremgår ligeledes, at 11,2 % af de patienter, der var i behandling med et høj dosis typisk antipsykotisk lægemiddel var i monoterapi med netop dette lægemiddel. De tilsvarende andele for patienter i monoterapi med hhv. lavdosis og middeldosis var 35,7 % og 41,5 %

Tabel I

Lægemiddel-gruppe	Alders-gruppe	Antal monoterapier	Antal personer der i 2004 tog:	Andel monoterapi
Atypisk	18-34 år	1.748		
Atypisk	35-49 år	2.780		
Atypisk	50-65 år	669		
Atypisk i alt		5.197	11.316	45,9
Højdos	18-34 år	141		
Højdos	35-49 år	341		
Højdos	50-65 år	119		
Højdos i alt		601	5.349	11,2
Lavdos	18-34 år	119		
Lavdos	35-49 år	361		
Lavdos	50-65 år	133		
Lavdos i alt		613	1.719	35,7
Middeldosis	18-34 år	282		
Middeldosis	35-49 år	1.159		
Middeldosis	50-65 år	375		
Middeldosis i alt		1.816	4.379	41,5

For de patienter, der modtog behandling med netop to forskellige antipsykotiske lægemidler blev de først fordelt på hvorvidt det initiale lægemiddel var hhv. atypisk eller typisk (høj-, lav- eller middeldosis præparat). Det er herefter opgjort om det andet antipsykotiske lægemiddel var hhv. atypisk eller typisk (høj-, lav- eller middeldosis præparat). Endelig er patienterne opgjort på aldersgruppe 18-34 år, 35-49 år og 49-65 år. Opgørelsen fremgår af **tabel J**.

Det fremgår, at 1.199 patienter modtog behandling med to forskellige atypiske antipsykotiske lægemidler. 478 af disse patienter var mellem 18 og 34 år, 610 patienter var mellem 35 og 49 år og 111 patienter var mellem 51 og 65 år.

Hovedparten af de patienter, der modtog behandling med to forskellige antipsykotiske lægemidler var mellem 35 og 49 år. Kun meget få patienter modtog

samtidig behandling med to høj dosis præparater eller samtidig behandling med to middeldosis præparater.

Tabel J

Lægemiddel- gruppe 1	Lægemiddel- gruppe 2	Alders- gruppe	Antal patienter der modtog behandling med to forskellige antipsykotiske lægemidler
Atypisk	Atypisk	18-34 år	478
Atypisk	Atypisk	35-49 år	610
Atypisk	Atypisk	50-65 år	111
I alt atypisk + atypisk			1.199
Atypisk	Højdos	18-34 år	764
Atypisk	Højdos	35-49 år	1.059
Atypisk	Højdos	50-65 år	228
I alt atypisk + højdos			2.051
Atypisk	Lavdos	18-34 år	92
Atypisk	Lavdos	35-49 år	218
Atypisk	Lavdos	50-65 år	56
I alt atypisk + lavdos			366
Atypisk	Middeldosis	18-34 år	211
Atypisk	Middeldosis	35-49 år	482
Atypisk	Middeldosis	50-65 år	121
I alt atypisk + middeldosis			814
Højdos	Højdos	18-34 år	11
Højdos	Højdos	35-49 år	31
Højdos	Højdos	50-65 år	5
I alt højdos + højdos			47
Højdos	Lavdos	18-34 år	48
Højdos	Lavdos	35-49 år	138
Højdos	Lavdos	50-65 år	52
I alt højdos + lavdos			238
Højdos	Middeldosis	18-34 år	134
Højdos	Middeldosis	35-49 år	415
Højdos	Middeldosis	50-65 år	122
I alt højdos + middeldosis			671
Lavdos	Lavdos	18-34 år	0
Lavdos	Lavdos	35-49 år	3
Lavdos	Lavdos	50-65 år	5
I alt lavdos + lavdos			8
Lavdos	Middeldosis	18-34 år	10
Lavdos	Middeldosis	35-49 år	31
Lavdos	Middeldosis	50-65 år	11
I alt lavdos + middeldosis			52
Middeldosis	Middeldosis	18-34 år	5
Middeldosis	Middeldosis	35-49 år	27

Middeldosis	Middeldosis	50-65 år	8
I alt middeldosis + middeldosis			40

For de patienter, der modtog behandling med tre forskellige antipsykotiske lægemidler er opgjort for hvert at præparater hvilken type de tilhørte. Og for hver gruppe er opgjort fordelingen på alder. Opgørelsen fremgår af tabel K.

Tabel K

Lægemiddel-gruppe 1	Lægemiddel-gruppe 2	Lægemiddel-gruppe 3	Alders-gruppe	Antal patienter der modtog behandling med tre antipsykotiske lægemidler
Atypisk	Atypisk	Atypisk	18-34 år	43
Atypisk	Atypisk	Atypisk	35-49 år	31
Atypisk	Atypisk	Atypisk	50-65 år	8
I alt atypisk + atypisk + atypisk				82
Atypisk	Atypisk	Højdosis	18-34 år	227
Atypisk	Atypisk	Højdosis	35-49 år	232
Atypisk	Atypisk	Højdosis	50-65 år	46
I alt atypisk + atypisk + højdosis				505
Atypisk	Atypisk	Lavdosis	18-34 år	14
Atypisk	Atypisk	Lavdosis	35-49 år	29
Atypisk	Atypisk	Lavdosis	50-65 år	7
I alt atypisk + atypisk + lavdosis				50
Atypisk	Atypisk	Middeldosis	18-34 år	49
Atypisk	Atypisk	Middeldosis	35-49 år	54
Atypisk	Atypisk	Middeldosis	50-65 år	13
I alt atypisk + atypisk + middeldosis				116
Atypisk	Højdosis	Højdosis	18-34 år	52
Atypisk	Højdosis	Højdosis	35-49 år	65
Atypisk	Højdosis	Højdosis	50-65 år	13
I alt atypisk + højdosis + højdosis				130
Atypisk	Højdosis	Lavdosis	18-34 år	54
Atypisk	Højdosis	Lavdosis	35-49 år	132
Atypisk	Højdosis	Lavdosis	50-65 år	31
I alt atypisk + højdosis + lavdosis				217
Atypisk	Højdosis	Middeldosis	18-34 år	167
Atypisk	Højdosis	Middeldosis	35-49 år	348
Atypisk	Højdosis	Middeldosis	50-65 år	72
I alt atypisk + højdosis + middeldosis				587
Atypisk	Lavdosis	Lavdosis	18-34 år	1
Atypisk	Lavdosis	Lavdosis	35-49 år	5
Atypisk	Lavdosis	Lavdosis	50-65 år	2
I alt atypisk + lavdosis + lavdosis				8
Atypisk	Lavdosis	Middeldosis	18-34 år	4
Atypisk	Lavdosis	Middeldosis	35-49 år	9
Atypisk	Lavdosis	Middeldosis	50-65 år	3

I alt atypisk + lavdosis + middeldosis				16
Atypisk	Middeldosis	Middeldosis	18-34 år	2
Atypisk	Middeldosis	Middeldosis	35-49 år	15
Atypisk	Middeldosis	Middeldosis	50-65 år	2
I alt atypisk + middeldosis + middeldosis				19
Højddosis	Højddosis	Højddosis	18-34 år	0
Højddosis	Højddosis	Højddosis	35-49 år	0
Højddosis	Højddosis	Højddosis	50-65 år	1
I alt højddosis + højddosis + højddosis				1
Højddosis	Højddosis	Lavdosis	18-34 år	2
Højddosis	Højddosis	Lavdosis	35-49 år	12
Højddosis	Højddosis	Lavdosis	50-65 år	0
I alt højddosis + højddosis + lavdosis				14
Højddosis	Højddosis	Middeldosis	18-34 år	8
Højddosis	Højddosis	Middeldosis	35-49 år	18
Højddosis	Højddosis	Middeldosis	50-65 år	6
I alt højddosis + højddosis + middeldosis				32
Højddosis	Lavdosis	Lavdosis	18-34 år	2
Højddosis	Lavdosis	Lavdosis	35-49 år	6
Højddosis	Lavdosis	Lavdosis	50-65 år	4
I alt højddosis + lavdosis + lavdosis				12
Højddosis	Lavdosis	Middeldosis	18-34 år	5
Højddosis	Lavdosis	Middeldosis	35-49 år	22
Højddosis	Lavdosis	Middeldosis	50-65 år	8
I alt højddosis + lavdosis + middeldosis				35
Højddosis	Middeldosis	Middeldosis	18-34 år	5
Højddosis	Middeldosis	Middeldosis	35-49 år	9
Højddosis	Middeldosis	Middeldosis	50-65 år	3
I alt højddosis + middeldosis + middeldosis				17
Lavdosis	Lavdosis	Lavdosis	18-34 år	0
Lavdosis	Lavdosis	Lavdosis	35-49 år	0
Lavdosis	Lavdosis	Lavdosis	50-65 år	0
I alt lavdosis + lavdosis + lavdosis				0
Lavdosis	Lavdosis	Middeldosis	18-34 år	1
Lavdosis	Lavdosis	Middeldosis	35-49 år	0
Lavdosis	Lavdosis	Middeldosis	50-65 år	0
I alt lavdosis + lavdosis + middeldosis				1
Lavdosis	Middeldosis	Middeldosis	18-34 år	0
Lavdosis	Middeldosis	Middeldosis	35-49 år	0
Lavdosis	Middeldosis	Middeldosis	50-65 år	1
I alt lavdosis + middeldosis + middeldosis				1
Middeldosis	Middeldosis	Middeldosis	18-34 år	0
Middeldosis	Middeldosis	Middeldosis	35-49 år	0
Middeldosis	Middeldosis	Middeldosis	50-65 år	0
I alt middeldosis + middeldosis + middeldosis				0

Bilag 3 Diagnosekoder for misbrug

Anvendte diagnosekoder, for at fastlægge om patienterne med sikkerhed kan betegnes som at have et misbrug. Misbrug er i denne undersøgelse anvendte både for alkohol og rusmidler.

Diagnosis	ICD-8* code	ICD-10* code
Drug related		
Opioids	304.09, 304.19	F11.0–F11.9
Cannabinoids	304.59	F12.0–F12.9
Sedatives/hypnotics	304.29, 304.39	F13.0–F13.9
Cocaine	304.49	F14.0–F14.9
Other stimulants	304.69	F15.0–15.9
Hallucinogens	304.79	F16.0–F16.9
Other and multiple drugs	304.89, 304.99	F18.0–F19.9
Alcohol related		
Alcohol psychosis and abuse syndrome	291.09–291.99	F10.0–F10.9
	303.09–303.99	K70.0–K70.9
Cirrhosis of the liver	571.09, 571.19	I85.0–I85.9
Esophageal varices	456.09, 456.19	

* ICD, *International Classification of Diseases*; ICD-8, ICD, Eighth Revision; ICD-10, ICD, Tenth Revision.

Bilag 4 Metodeafsnit om den epidemiologiske undersøgelse

De antipsykotiske lægemidler

I undersøgelsen er forbruget af antipsykotika blandt 18-64 årige patienter, der lider af skizofreni eller mani og bipolar affektive lidelse undersøgt. De antipsykotiske lægemidler er inddelt i atypiske og typiske antipsykotika og de typiske antipsykotika er yderligere opdelt i høj-, middel- og lavdosis præparater.

De undersøgte antipsykotika omfatter:

- Atypiske antipsykotika: sertindol (N05AE03), ziprasidon (N05AE04), clozapin (N05AH02), olanzapin (N05AH03), quetiapin (N05AH04), amisulprid (N05AL05), risperidon (N05AX08) og aripiprazol (N05AX12)
- Højdosis typiske antipsykotika: chlorpromazin (N05AA01), levomepromazin (N05AA02), promazin (N05AA03), thioridazin (N05AC02), melperon (N05AD03), pipamperon (N05AD05) og chlorprothixen (N05AF03)
- Middeldosis typiske antipsykotika: perphenazin (N05AB03) og zuclopenthixol (N05AF05)
- Lavdosis typiske antipsykotika: fluphenazin (N05AB02), haloperidol (N05AD01), flupentixol (N05AF01), pimozid (N05AG02), penfluridol (N05AG03) og sulpirid (N05AL01)

Lægemidler med indholdsstofferne acepromazin (N05AA04), prochlorperazin (N05AB04), periciazin (N05AC01), tetrabenazin (N05AK01) og litium (N05AN01) er i denne undersøgelse ikke klassificeret som antipsykotika, da de ofte anvendes til andre indikationer.

Udover anvendelse af antipsykotika er også set på samtidig anvendelse af andre udvalgte lægemidler:

- litium (N05AN01)
- SSRI mv. (N06AB, SSRI + N06AX, andre antidepressiva)
- TCA (N06AA)
- Sove- og beroligende midler (N05BA, angstdæmpende benzodiazepiner + N05CD, sove- og beroligende benzodiazepiner + N05CF, cyclopyrroloner)
- Rivotril® (clonazepam, N03AE01)
- Andre antiepileptika (N03A minus Rivotril®)

Sammenhængen mellem ATC-koder/ATC-grupper og indholdsstoffer kan ses på www.whocc.no/atcddd

Samtidig anvendelse af anden medicin

Samtidig behandling med flere antipsykotika eller antipsykotika og andre lægemidler er defineret som indløsning af recepter på de forskellige lægemidler inden for en periode på 30 dage. Ved samtidig behandling med 3 forskellige lægemidler skal alle tre recepter være indløst inden for en periode på 30 dage.

Forskellige antipsykotika er defineret som lægemidler med forskelligt indholdsstof/ATC-kode. To lægemidler med forskelligt navn, men med samme indholdsstof, er dermed ikke to forskellige antipsykotika.

Ved samtidig behandling er der udelukkende set på, om personen mindst én gang i den pågældende periode har indløst recept på de pågældende lægemidler inden for 30 dage. Om personen derudover har købt andre lægemidler er ikke registreret. Personer, der er registreret for fx at være i samtidig behandling med antipsykotika og TCA, kan derfor være i behandling med disse to lægemidler alene eller anvende yderligere antipsykotika eller andre af de udvalgte lægemidler.

Selvom en person indløser recept på to forskellige lægemidler inden for 30 dage, betyder det ikke nødvendigvis, at personen er i behandling med de to lægemidler på én gang. I nogle tilfælde kan sammenfald af køb hænge sammen med, at personen er overgået fra et præparat til et andet præparat. Desuden kan man heller ikke vide, om de købte lægemidler rent faktisk bliver indtaget.

Populationen

I undersøgelsen indgår personer over 18 år og under 65 år pr. 1/1 2004, dvs. de skal være født i perioden 2/1 1939 til og med 1/1 1986. Ved opdeling i aldersgrupper er alderen pr. 1/1 2004 anvendt. Fra Landspatientregisteret er udtrukket patienter, som lider af skizofreni eller mani eller bipolar affektiv lidelse, hvilket vil sige, at patienterne skal være kodet i Landspatientregisteret med diagnoserne eller tillægsdiagnoserne:

- F2*, der omfatter patienter med skizofreni
- F30, der omfatter patienter med manisk enkeltepisode og
- F31, der omfatter patienter med bipolar affektiv lidelse

Koderne F30 og F31 er i denne undersøgelse slået sammen til én gruppe, F3*, kaldet personer med mani eller bipolar affektive lidelse.

Da samme person både kan optræde i Landspatientregisteret med koder fra gruppen F2* og fra F3*, er den senest registrerede kode anvendt til at afgøre, om personen tilhører gruppen af patienter med skizofreni eller personer med mani eller bipolar affektive lidelse.

Det er endvidere undersøgt om personerne er misbrugere eller ej. Fra Landspatientregisteret er udtrukket personer med diagnosekoderne opført i **bilag 3**. Hvis en person således står opført i Landspatientregisteret med en eller flere af disse koder, registreres vedkommende som misbruger. For personer, der ikke er registreret som misbrugere i Landspatientregisteret, udtrækkes fra Lægemiddelstatistikregisteret oplysninger om personernes indløsning af recepter på Antabus® mv. (ATC: N07BB) og metadon (N07BC02). For at blive registreret som misbruger, skal vedkommende have indløst mere end én recept på enten Antabus® mv. eller mere end én recept på metadon i perioden 2003-2005. Ved indløsning af metadon bliver en person kun opfattet som misbruger, hvis de har købt metadon uden generelt sygesikringstilskud, da ekspeditioner med generelt tilskud sandsynligvis vedrører personer, der anvender metadon som smertestillende lægemiddel.

Undersøgelsens design

Observationsperioden er 1996 til 2005, hvilket betyder, at der i undersøgelsen inkluderes patienter, der i denne periode er registreret i Landspatientregisteret med en af de førnævnte diagnoser på skizofreni eller affektive lidelser.

Undersøgelsen er udført som en nested case-control undersøgelse. Det vil sige at kun en del af de mulige kontrolpersoner indgår som kontroller.

De, der i analysen optræder som cases, er personer, som er afgået ved døden i tidsrummet 1. januar 2004 til 31. december 2005. For hver case er døds måden opgjort som enten naturlig død, selvmord, ulykke, drab eller uoplyst. Patienter, der er døde ved selvmord, drab eller ved ulykke, er ekskluderet. Kontrollerne matches på køn og fødselsår. Kontrollerne skal være i live på dødsdatoen for den tilhørende case.

Casene og kontrollerne må ikke have været indlagt mere end 240 dage ud af de seneste 365 dage inden dødsdato/kontrol dato. Ligeledes skal de have indløst recept på et antipsykotisk lægemiddel inden for de seneste 365 dage fra dødsdato/kontrol dato, og de skal have haft deres første kontakt i Landspatientregisteret mindst et år før dødsdato/kontrol dato. Alle opgørelser af kombinationsbehandling vedrører de seneste 365 dage frem til dødsdato/kontrol dato.

Hver persons bopæl er opgjort ud fra seneste bopælsamt, som optræder i Landspatientregisteret. Bopæl i Hovedstadsregionen er defineret som bopæl i Københavns Kommune, Frederiksberg Kommune, Københavns Amt, Frederiksborg Amt eller Roskilde Amt. Øvrige amter er "Provinsen".

De, der i analysen optræder som cases, er personer, som afgik ved døden i tidsrummet 1. januar 2004 til 31. december 2005. For hver case blev døds måden opgjort som naturlig død, selvmord, ulykke, drab og uoplyst. Dødsattesterne for de patienter, der døde i perioden blev gennemgået manuelt, da de ikke var registreret i dødsårsagsregistret. Der blev kun fokuseret på døds måde, og ikke på dødsårsag. Patienter, der var døde ved selvmord, drab eller ved ulykke blev udelukket fra undersøgelsen.

I analysen indgik 317 døde, mens kontrolgruppen bestod af 3.687 personer. Det var oprindeligt tanken, at der til hver død blev knyttet 20 kontrolpersoner. Dette var dog ikke muligt, og kontrolgrupperne består derfor af 5 til 15 personer. Kontrollerne blev matchet på køn og fødselsår og kontrollerne skulle være i live på dødsdatoen for den tilhørende case. For både cases og kontroller gjaldt, at de ikke var indlagt mere end 240 dage de seneste 365 dage inden dødsdato/kontrol dato. Ligeledes skulle de have indløst recept på et antipsykotisk lægemiddel de seneste 365 dage fra dødsdato/kontrol dato. Personerne i en gruppe har samme køn og fødselsår, og effekten af disse variabler holdes hermed ude af analysen, som er foretaget med en betinget logistisk regressionsmodel.

Udtrykt som formel er modellen

$$\lambda_i(t) = \lambda(t; \mathbf{Z}_i) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{Z}_i' \boldsymbol{\beta})$$

hvor $\lambda_0(t)$ er en arbitrær og uspecificeret udgangsrisikofunktion, Z de forklarende variabler og β de tilknyttede, estimerede regressionskoefficienter.

Indgående forklaringsvariabler.

I alt indgik der i analysen 17 forklarende variabler, som ses nedenfor. Alt forbrug vedrører de seneste 365 dage før dødsdato/kontrol dato.

- Diagnose, som antager niveauerne F2 og F3 (henholdsvis skizofreni og affektive lidelser) [diag F2]

- Bopæl med niveauerne Hovedstadsregionen (bestående af Københavns Kommune, Frederiksberg Kommune, Københavns Amt, Frederiksborg Amt og Roskilde Amt) og øvrige Danmark [bopæl Hovedstadsregionen]
- Misbruger med niveauerne ja og nej (misbruger) Misbrugsdiagnoserne fremgår af **bilag 3**.
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og Rivotril® (ja/nej) [psyk_rivotril]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og andre antiepileptika (ja/nej) [psyk_epilep]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og et sovemiddel/beroligende middel (benzodiazepiner og cyclopyrroloner) (ja/nej) [psyk_soveberol]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og TCA (tricyclisk antidepressiva) (ja/nej) [psyk_TCA]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og litium (ja/nej) [psyk_lithium]
- Samtidig bruger af mindst et antipsykotisk lægemiddel og SSRI mv. (ja/nej) [psyk_SSNRI]
- Bruger af netop ét antipsykotikum ad gangen (ja/nej) [1 antipsykotikum]
- Bruger af netop to antipsykotika samtidig (ja/nej) [2 antipsykotika]
- Bruger af netop tre antipsykotika samtidig (ja/nej) [3 antipsykotika]
- Bruger af fire eller flere antipsykotika samtidig (ja/nej) [≥ 4 antipsykotika]
- Antal dage fra diagnosticering til dødsdato/kontroldato [lsygedage]
- Antal indlæggelsesdage i tidsrummet fra diagnosticering til dødsdato/kontroldato [lhosp]
- Antal indlæggelsesdage inden for de seneste 365 dage [lhospaar]
- Andelen af indlæggelsesdage fra diagnosticering til dødsdato/kontroldato [landel]