

Kunnskapsgrunnlaget for bruk av antipsykotika – slik eg ser det

Akuttpsykiatrikonferansen 2020

Trond F. Aarre

Nordfjord psykiatrisenter

Helse Førde HF


Virkningen av medisiner ved første gangs psykose
Frå www.helsenorge.no/samvalg/verktoy/psykose

Det finnes ikke nok forskning til å si om medisiner har bedre effekt enn placebo (narrepille) ved første gangs psykose (2, 4). Vi vet at 80 av 100 pasienter som starter på antipsykotika har noe symptomreduksjon, men vi kan ikke si sikkert at det skyldes medisinen (5,6).

Brev frå Helsedirektoratet 22. mars 2019

Direktoratet mener at vilkåret (...) om at behandlingen med stor sannsynlighet vil føre til vesentlig bedring, innebærer mer enn alminnelig sannsynlighetsovervekt og et krav om en klar og merkbar forskjell i pasientens psykotiske symptomer og funksjonsnivå hhv. med og uten behandling.

Helsedirektoratet mener videre at ovennevnte kunnskapsgrunnlag tilsier at disse to kravene kan være oppfylt også ved førstegangs psykose.



Research

JAMA Psychiatry | [Original Investigation](#)

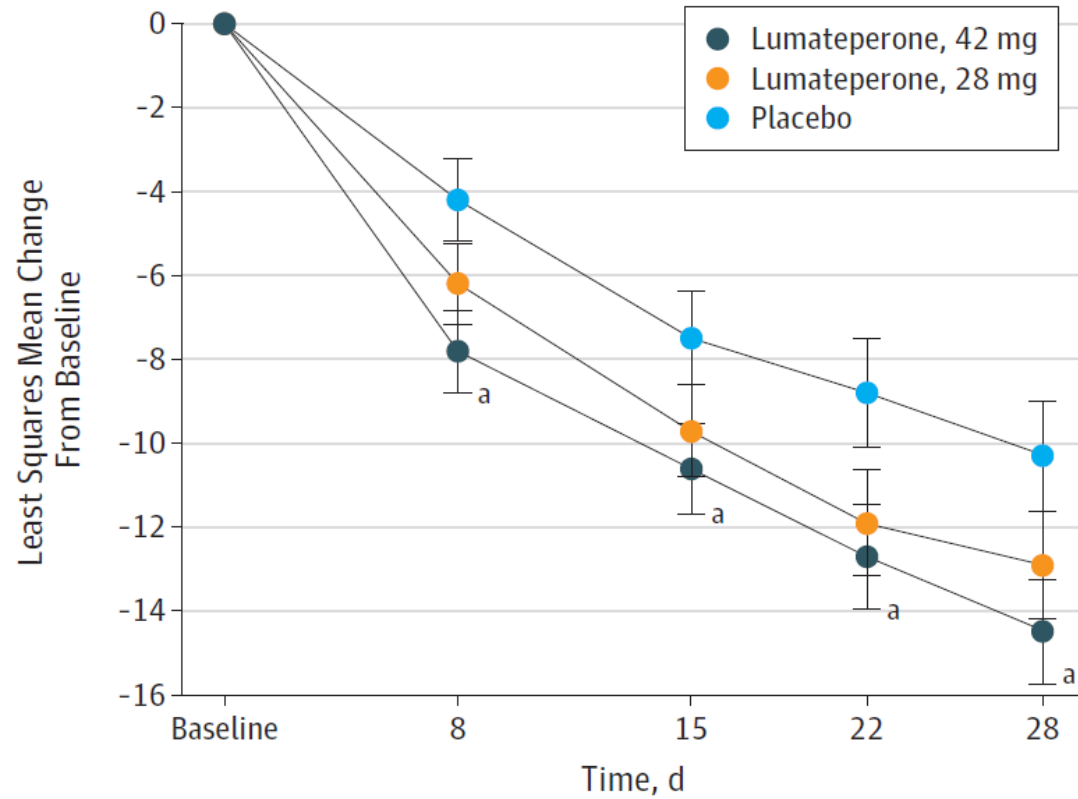
Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia

A Randomized Clinical Trial

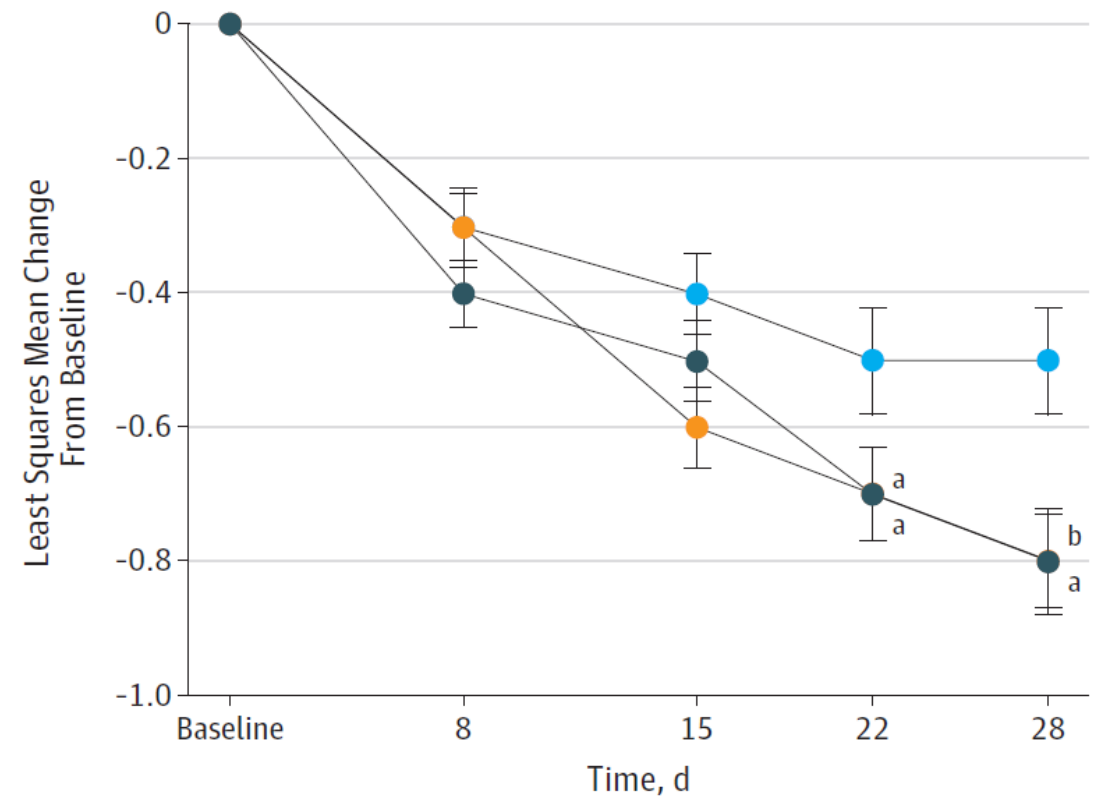
Christoph U. Correll, MD; Robert E. Davis, PhD; Michal Weingart, PhD; Jelena Saillard, MS, MBA; Cedric O’Gorman, MD, MBA; John M. Kane, MD; Jeffrey A. Lieberman, MD; Carol A. Tamminga, MD; Sharon Mates, PhD; Kimberly E. Vanover, PhD

Figure 2. Least-Squares Mean Change in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score and Clinical Global Impression–Severity of Illness (CGI-S) and Mean Change in PANSS Positive and Negative Symptom Subscales

A PANSS total



B CGI-S central



Metode

- Metaanalysar av RCT der det er mogleg
- Berre RCT når det ikkje er råd å gjere metaanalysar
- Andre studiar når det ikkje er gjort RCT

Timeplan

1. Akuttbehandling av schizofreni

- Kva seier retningslinene – og kva seier forskinga?

2. Tilbakefallsførebyggjande langtidsbehandling av schizofreni

- Kva seier retningslinene – og kva seier forskinga?

3. Behandling utan samtykke – kva veit me om effekten?

1 Akuttbehandling av schizofreni

Metode

- Kor stor del av pasientane responderer, jamført med placebo?
- datamaskinassistert litteratursøk på <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- søkestreng: schizophrenia acute treatment (5 890)
 antipsychotics (3 223)
- artikkeltype: meta-analysis (90)
- utval
 - berre studiar publiserte etter at dei nye midla vart innførte
 - ikkje studiar som berre dreiar seg om eitt medikament

- Huhn et al. [Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis.](#) *Lancet* 2019; 394: 939-951.
29 (94%) of 31 antipsychotics had significantly higher response rates compared with placebo, with risk ratios ranging from 2.16 (95% CrI 1.53–3.55) for thioridazine to 1.11 (1.01–1.19) for brexpiprazole

- Leucht et al. [60 years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Meta-regression of predictors of placebo response.](#) Schizophr Res 2018; 201: 315-323.
At least a "minimal" response occurred in 51% of the antipsychotic group versus 30% in the placebo group, and 23% versus 14% had a "good" response.
- Zhu et al. [Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses.](#) Lancet Psychiatry 2017; 4: 694-705.
On the average, 81.3%/51.9% of the first-episode patients reached an at least 20%/50% PANSS or BPRS reduction from baseline, respectively.

- Stafford et al. [Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis.](#) PLoS One 2015; 10: e0117166.
For children, adolescents and young adults, the balance of risk and benefit of antipsychotics appears less favourable than in adults.
- Furukawa et al. [Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies.](#) JAMA Psychiatry 2015; 72: 14-21.
We can expect benefits of antipsychotic drugs for the full spectrum of patients likely to be treated for acute schizophrenia and for highly symptomatic patients with predominantly negative symptoms.
- Leucht et al. [Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis.](#) Lancet 2013; 382: 951-62.
Small but robust differences were seen in efficacy.

- Zhang et al. [Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis.](#) Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16: 1205-18.
Ikkje relevante data, berre gruppegjennomsnitt.
- Ardizzone I, Nardecchia F, Marconi A, Carratelli TI, Ferrara M. [Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials.](#) Psychopharmacol Bull 2010; 43: 45-66.
Ikkje relevante data.

Studiar som ikkje vart funne i dette søket

- Leucht et al. [How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials.](#) Mol Psychiatry. 2009; 14: 429-47.

All drugs were more effective than placebo, but the pooled effect size for overall symptoms (primary outcome) was moderate (-0.51). The absolute difference in responder rates was at 18% (41% responded to drug compared with 24% to placebo, number needed to treat=6).

Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. IS-1957.

Mer enn 100 kontrollerte studier viser at antipsykotiske legemidler har en klart bedre effekt enn ikke-virksomme legemidler (placebo) når det gjelder å redusere akutte psykosesymptomer (...). Avhengig av pasientgruppen, vil 50–80 % av pasientene som får virksomt legemiddel, bli betydelig bedre, sammenlignet med 5–40 % av dem som ikke får virksomt legemiddel (14;296).

Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. IS-1957.

Ref 14

Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. Schizophr Bull 1995; 21: 567-77.

Ref 296

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36: 71-93.

2 Tilbakefallsforebyggjande langtidsbehandling ved schizofreni

Metode

- Kor stor del av pasientane unngår tilbakefall, jamført med placebo?
- datamaskinassistert litteratursøk på <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- søkestreng: schizophrenia relapse prevention (1 128)
 antipsychotics (647)
- artikkeltype: meta-analysis (26)
- utval
 - berre studiar publiserte etter at dei nye midla vart innførte
 - ikkje studiar som berre dreiar seg om eitt medikament

- Takeuchi et al. [One-year symptom trajectories in patients with stable schizophrenia maintained on antipsychotics versus placebo: meta-analysis.](#) Br J Psychiatry 2017; 211: 137-143.
Berre gjennomsnittsskåre i medikament- og placebogruppene.
- Kishi et al. [Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.](#) Psychiatry Res 2016; 246: 750-755.
There was significant heterogeneity ($I^2=76\%$), with one study showing no superiority of LAI-APs over OAPs [Malla 2013: risk ratio (RR)=1.83, 95%CI=0.70-4.77, n=77] and the other two studies showing LAI-APs to be superior

- Fusar-Poli et al. [Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials](#). Int Clin Psychopharmacol 2013; 28: 57-66.
There were more responders under SGLAI than placebo (47 vs. 24%, NNT 4, 95% CI 3-6), but no differences in comparison with oral antipsychotics
- Leucht et al. [Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia](#). Cochrane Database Syst Rev 2012:CD008016.
Antipsychotic drugs were significantly more effective than placebo in preventing relapse at seven to 12 months (primary outcome; drug 27%, placebo 64%, 24 RCT(s), n=2669).

- Leucht et al. [Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials](#). Am J Psychiatry 2003; 160: 1209-22.

Considered as a group, the new antipsychotics were clearly and statistically significantly superior to placebo in both raw relapse rates (NNT=5, 95% CI=3–13) and relapse rates estimated from survival curves (NNT=3, 95% CI=2–9).

Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. IS-1957.

En metaanalyse med data fra 35 studier (3500 pasienter) viser at tilbakefallsrisikoen hos pasienter som har god respons og er stabile på legemidler ved fortsatt behandling, ligger på rundt 20–25 % det første året etter en psykoseepisode. Dersom behandlingen avsluttes, stiger den til rundt 55 % (297). En tilsvarende metaanalyse med 66 studier fant en sammenlagt (kumulativ) tilbakefallsrate hos pasienter som avsluttet behandling, på 53 % over 6–10 måneder, mens risikoen var på 16 % hos de som fortsatte (298). En undersøkelse av pasienter med schizofrenidiagnose, som var stabile og symptomfrie etter første gangs behandling, og som deretter avbrøt behandlingen, viste at så mange som 78 % fikk tilbakefall i løpet av det første året og 96 % etter 2 år (299).

Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. IS-1957.

Ref 297

Davis JM, Kane JM, Marder SR, Brauzer B, Gierl B, Schooler N, et al. Dose response of prophylactic antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(Suppl): 24-30.

Ref 298

Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 173-88.

Ref 299

Gitlin et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1835-42.

N=53, When a low threshold for defining symptom reemergence was used, 78% (N=39 of 50) of the patients experienced an exacerbation or relapse within 1 year; 96% (N=48 of 50) did so within 2 years

Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser. IS-1957.

Det er ikke alle pasienter som får ønsket effekt av behandling med antipsykotiske legemidler. Rundt 20 % har bare moderat effekt på symptomene, og omtrent 20 % får tilbakefall på tross av regelmessig legemiddelbruk.

Pasienter som er til førstegangsbehandling for en psykose, og som oppfyller diagnosekriteriene for schizofreni, bør tilbys vedlikeholdsbehandling i to år.

Pasienter med tilbakefall bør tilbys langvarig vedlikeholdsbehandling (opp til fem år).

3 Effekten av behandling utan eige samtykke

Konklusjonar

- Antipsykotika har ein viss effekt i akuttbehandlinga.
- Antipsykotika har stor effekt i vedlikehaldsbehandlinga i inntil to år.
- Me veit lite og inkje om korleis lengre tids behandling slår ut.