



ANTIPSYKOTISK POLYFARMACI
I BEHANDLINGEN AF SKIZOFRENI
– en medicinsk teknologivurdering

2011

Antipsykotisk polyfarmaci i behandlingen af skizofreni – en medicinsk teknologivurdering
© Sundhedsstyrelsen, Sundhedsdokumentation

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

Emneord: Teknologi, patient, organisation, økonomi, sundhedstjenesteforskning, medicinsk teknologivurdering, MTV, skizofreni, polyfarmaci, antipsykotika, rationel behandling, evidensbaseret behandling, guidelines, behandlingsvejledninger, ordinationspraksis, intervention

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 1,0 – uden bilag

Versionsdato: 25. januar 2011

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, februar 2011

Kategori: Rådgivning

Design af rapportskabelon: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Opsætning af rapport: Rosendahls-Schultz Grafisk A/S

Layout af forside: Wright Graphics

Elektronisk ISSN: 1601-586X

Denne rapport citeres således:

Baandrup L, Lublin H, Nordentoft M, Peacock L, Sørensen J, Andersen SE, Glenthøj B

Antipsykotisk polyfarmaci i behandlingen af skizofreni – en medicinsk teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen, Sundhedsdokumentation.

Medicinsk teknologivurdering 2011; 11(1)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter

Serieredaktion: Mogens Hørder, Mikkael Bech

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Sundhedsdokumentation

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

E-mail: doku@sst.dk

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv

Rapporten kan downloades fra www.sst.dk under udgivelser

Indhold

Hvad er MTV?	5
Sammenfatning	6
Summary	9
Projektgruppe	12
Referencegruppe	13
Ordliste	14
1 Introduktion	16
1.1 Baggrund	16
1.2 Formål	16
1.3 MTV-spørgsmål	17
1.4 Afgrænsning	17
2 Om metoden (generelt)	19
2.1 Datakilder	19
2.2 Litteratursøgning	19
2.3 Egne undersøgelser	19
2.3.1 Spørgeskemaundersøgelse	19
2.3.2 Interventionsundersøgelse	19
2.3.3 Økonomisk analyse	20
3 Teknologi	21
3.1 MTV-spørgsmål	21
3.2 Metode	21
3.3 Resultater	21
3.3.1 Forekomst	21
3.3.2 Evidens vedrørende effekt	23
3.3.3 Evidens vedrørende bivirkninger og generelle ulemper	24
3.3.4 Evidens vedrørende mortalitet	24
3.3.5 Praktiske begrundelser for ordination af antipsykotisk polyfarmaci	25
3.3.6 Patientkarakteristika	26
3.4 Diskussion	26
3.5 Kapitelsammenfatning	27
4 Organisation	28
4.1 MTV-spørgsmål	28
4.2 Metode	28
4.2.1 Litteratursøgning	28
4.2.2 Egne undersøgelser	28
4.2.3 Definition og afgrænsning	29
4.3 Resultater	30
4.3.1 Påvirkning af ordinationsadfærd	30
4.3.2 Karakteristika for behandlere og organisation associeret med ordination af antipsykotisk polyfarmaci	32
4.3.3 Journaldokumentation	34
4.4 Kapitelsammenfatning	34
5 Økonomi	36
5.1 MTV-spørgsmål	36
5.2 Litteraturgennemgang	36
5.2.1 Metode	36
5.2.2 Resultater	36
5.3 Økonomisk analyse af afledte omkostninger ved antipsykotisk polyfarmaci	37
5.3.1 Metode	37

5.3.2	Resultater	38
5.3.3	Diskussion	40
5.4	Kapitelsammenfatning	41
6	Vurdering af de samlede resultater	43
6.1	Samlet vurdering og konklusioner	43
6.2	Undersøgelsens begrænsninger med hensyn til validitet og generaliserbarhed	43
6.3	Fremtidsperspektiver	43
	Referenceliste	45

Hvad er MTV?

MTV er et redskab, der bidrager til beslutningstagning på sundhedsområdet. En MTV samler og vurderer den viden, der foreligger om en given medicinsk teknologi. En medicinsk teknologi skal opfattes bredt som procedurer og metoder til forebyggelse, diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering inklusive apparater og lægemidler, det kan fx være en ny metode til at behandle patienter. Der fokuseres på de sundhedsfaglige, patientmæssige, organisatoriske og økonomiske aspekter. Foreligger der ikke tilstrækkeligt antal studier til belysning af et eller flere af aspekterne, kan egne undersøgelser foretages.

MTV'en munder ud i en rapport, der kan bidrage til bedre planlægning, kvalitetsudvikling og prioritering på sundhedsområdet. MTV's målgruppe er beslutningstagere på det sundhedspolitiske felt. Den henvender sig derfor primært til forvaltninger og politikere og øvrige beslutningstagere på det sundhedsfaglige område. Her bidrager MTV med input til beslutninger indenfor drift og forvaltning samt politisk styring i forhold til hvilke ydelser, der skal tilbydes på sundhedsområdet, og hvordan de kan organiseres.

Medicinsk teknologivurdering defineres således:

- MTV er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinsk teknologi.
- MTV er en forskningsbaseret, anvendelsesorienteret vurdering af relevant foreliggende viden om problemstillinger ved anvendelse af teknologi i relation til sundhed og sygdom.

Projektet er finansieret af MTV-puljen, som blev nedlagt i 2007. Puljens formål var at udbrede kendskabet til og brugen af MTV lokalt. MTV-puljeprojekter udarbejdes af en ekstern tværfaglig projektgruppe. Projektgruppen gennemgår systematisk den eksisterende litteratur, bidrager med dataindsamling, udarbejder rapportens kapitler og formulerer rapportens konklusioner. Sundhedsstyrelsen foretager redigering af den samlede rapport. MTV-rapporter gennemgår desuden eksternt peer-review.

Hent yderligere oplysninger om MTV på www.sst.dk/mtv under MTV-værktøjskasse:

”Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering”

Medicinsk Teknologivurdering – Hvorfor? Hvad? Hvornår? Hvordan?”

Sammenfatning

Introduktion

Skizofreni er en psykiatrisk lidelse med påvirkning af en række mentale funktioner. Forløbet af skizofreni er varierende, men ofte er det en kronisk og invaliderende lidelse. Antipsykotika er hjørnestenen i den medicinske behandling af patienter med skizofreni.

Antipsykotisk polyfarmaci (samtidig behandling med mere end ét antipsykotisk præparat) er vidt udbredt inden for den medicinske behandling af skizofreni såvel i Danmark som internationalt. Den udbredte brug af antipsykotisk polyfarmaci står i kontrast til internationale og nationale evidensbaserede behandlingsvejledninger, som anbefaler, at man fortrinsvis anvender antipsykotisk monoterapi (behandling med ét antipsykotisk præparat ad gangen).

Formål

Formålet med denne MTV er at belyse, hvordan uønsket polyfarmaci med antipsykotika i den medicinske behandling af skizofreni kan nedbringes via interventionstiltag og ændringer i organiseringen af behandlingen.

Målgruppe

Rapporten henvender sig til beslutningstagerne i sundhedsvæsenet på regions- og centerledelsesniveau og er formuleret med denne målgruppe for øje.

Afgrænsning

Denne rapport er begrænset til at belyse anvendelsen af antipsykotisk polyfarmaci inden for behandlingen af skizofreni hos voksne. Denne begrænsning skyldes, at behandlingsprincipperne inden for andre psykiatriske lidelser (fx bipolar affektiv sindslidelse) adskiller sig væsentligt.

Metode

Rapportens indhold bygger dels på litteraturstudier vedrørende de stillede MTV-spørgsmål og dels på undersøgelser specifikt vedrørende danske forhold foretaget i forbindelse med udarbejdelse af rapporten. Det drejer sig om: 1) en spørgeskemaundersøgelse, der beskæftigede sig med geografiske forskelle i ordinationspraksis og faktorer, der hænger sammen hermed, 2) en interventionsundersøgelse, hvor vi ved hjælp af blandt andet undervisning af det kliniske personale søgte at reducere forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci samt 3) et økonomisk studie, der sammenlignede omkostningerne til brug af sundhedsydelser forbundet med henholdsvis antipsykotisk polyfarmaci og monoterapi.

Teknologi

Forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci er høj og stigende og anvendes hos ca. halvdelen af alle ambulante patienter med skizofreni i Danmark. Der er stor geografisk variation i forekomsten såvel internationalt som nationalt.

Samlet set er der ikke evidens for en bedre effekt af polyfarmaci sammenlignet med monoterapi, fraset gruppen af behandlingsresistente patienter, dvs. patienter, hvor behandlingen med antipsykotisk monoterapi inkl. clozapin ikke er tilstrækkelig (ca. 15 % af alle patienter). Kun hos denne begrænsede patientgruppe er der en vis evidens for en lille gavnlige effekt af clozapin kombinationsbehandling. Der er påvist en øget forekomst af bivirkninger ved antipsykotisk polyfarmaci, mens nyere veldefinerede epidemiologiske studier ikke tyder på, at der er øget risiko for død ved antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med monoterapi.

De hyppigst anførte begrundelser for ordination af antipsykotisk polyfarmaci omfatter utilstrækkelig effekt af monoterapi samt ønske om reduktion af bivirkninger.

Følgende patientkarakteristika har i flere undersøgelser fungeret som prædiktorer for antipsykotisk polyfarmaci: yngre aldersgrupper, skizofrenidiagnose, tidligere indlæggelser, mandligt køn, længere sygdomsvarighed, frihedsberøvelse og enlig civilstand. Der ikke er konsistente fund vedrørende betydningen af sygdommens sværhedsgrad.

Organisation

Der eksisterer en omfattende litteratur vedrørende effekten af forskellige teknikker til at ændre ordinationspraksis og/eller implementere forskellige former for behandlingsvejledninger i klinikken. Overordnet set udviser studierne blandede resultater, og effekten i de positive studier er lille til moderat.

Følgende teknikker har overvejende vist positive resultater: multifacetterede interventionsprogrammer (bestående af flere forskellige elementer), personlige efteruddannelsesbesøg, audit, feedback, uddannelsesmøder (foredrag, workshops, kurser) og påmindelser. Evidensen er dog for sparsom til at konkludere, hvilke strategier der vil være effektive under forskellige forhold.

Primærlitteraturen vedrørende specifikke metoder til at reducere forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci viser såvel positive som negative resultater, uden at der kan identificeres noget konsistent mønster af teknikker, der fremtræder mere effektive end andre.

Vores egen undervisningsbaserede intervention i et område i Danmark med høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci kunne ikke reducere ordinationsfrekvensen af antipsykotisk polyfarmaci. Undersøgelsen identificerede en række organisatoriske barrierer for implementering af interventionsteknikkerne, der kan have haft betydning og som er en vigtig erfaring til fremtidige interventioner.

Vores spørgeskemaundersøgelse identificerede visse behandler- og organisationsrelaterede faktorer, som hang sammen med forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci, især holdningsmæssige, akademiske og arbejdsmiljørelaterede faktorer. Således var der en sammenhæng mellem områder med høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci og mindre undervisnings- og forskningsaktivitet, vanskeligere tilgængelige behandlingsvejledninger samt ringere opmærksomhed på disse.

Ofte er begrundelsen for ordination af antipsykotisk polyfarmaci ikke eller utilstrækkeligt begrundet i journalen, hvilket vanskeliggør efterfølgende forsøg på reduktion af en lang medicinliste.

Da den organisatoriske beskrivelse var begrænset til faktorer vedrørende ordinationsadfærd, skal resultaterne af organisationsanalysen tolkes med forsigtighed.

Økonomi

Den sundhedsøkonomiske litteratur på området er sparsom. Snævre omkostningsopgørelser (kun medicin) viser øgede omkostninger ved antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med monoterapi, men disse øgede omkostninger er ikke sammenholdt med effekt. Hvis det ud fra den øvrige litteratur antages, at der ikke er nogen forskel i effekt, vil antipsykotisk polyfarmaci være mindre omkostningseffektiv end antipsykotisk monoterapi.

Den aktuelle danske undersøgelse af de afledte omkostninger i forbindelse med antipsykotisk polyfarmaci viste, at polyfarmaci er forbundet med øget forbrug af sundhedsydelser og dermed øgede omkostninger. Grundet risikoen for, at det er de sværest behandlelige patienter, der i forvejen har et større forbrug af sundhedsydelser, som er i behandling med antipsykotisk polyfarmaci (confounding by indication), skal resultaterne imidlertid tolkes med forsigtighed. Følsomhedsanalysen, der inkluderede GAF (Global Assessment of Functioning)-score som proxy-mål for sygdommens sværhedsgrad, bekræftede, at denne parameter er vigtig at inddrage i bedømmelsen af omkostningerne. Resultaterne tyder samlet set på, at antipsykotisk polyfarmaci ud fra sundhedsvæsenets perspektiv ikke er omkostningseffektivt i forhold til monoterapi. Dette resultat bidrager til listen af argumenter mod den hyppige anvendelse af antipsykotisk polyfarmaci.

Samlet vurdering

Såvel litteraturen som vores egne resultater indikerer, at organisatoriske faktorer har stor betydning for forandringsprocesser. Det anbefales derfor, at fremtidige forsøg på ændring af ordinationspraksis skal være en styret organisatorisk forandringsproces.

På baggrund af den samlede litteratur og resultaterne fra vores spørgeskemaundersøgelse specifikt vedrørende danske forhold, er det projektgruppens vurdering, at implementering af evidensbaseret behandlingsvejledning skrevet på algoritmeform samt opprioritering af undervisnings- og forskningsaktiviteter vil være væsentlige elementer i en forandringsproces rettet mod ændring af ordinationsadfærd.

Konklusionerne i denne rapport bygger dels på en kritisk litteraturgennemgang og dels på vores egne undersøgelser, der specifikt evaluerer danske forhold. Det er en styrke at have resultater fra danske undersøgelser, da ordinationsadfærd er meget kompleks, og resultater ikke nødvendigvis kan overføres direkte fra udlandet.

Såvel spørgeskemaundersøgelsen som den økonomiske analyse er observationelle undersøgelser, hvorfor der ikke kan drages konklusioner om årsagssammenhænge. De observerede associationer kan således være forårsaget af variable, vi ikke har haft mulighed for at observere eller måle.

Summary

Introduction

Schizophrenia is a psychiatric disease affecting several domains of mental functioning. The course of schizophrenia varies but often it is a chronic and disabling disease. Antipsychotic drugs are the cornerstone in the pharmacological treatment of schizophrenia.

Antipsychotic polypharmacy (concomitant treatment with more than one antipsychotic drug) is frequently used in the pharmacological treatment of schizophrenia, both in Denmark and internationally. The frequent antipsychotic co-prescribing does not comply with international and national evidence-based clinical guidelines, which recommend that antipsychotic monotherapy (treatment with only one antipsychotic drug at a time) should be the preferred treatment regimen.

Objective

The aim of this health technology assessment is to explore how antipsychotic polypharmacy may be reduced by intervention methods and organisational changes.

Target group

The report is directed at decision-makers at the level of the management board of regions and mental health centres.

Delimitation

This report only discusses antipsychotic polypharmacy in the context of schizophrenia spectrum disorders, because the principles of treatment regarding other psychiatric disorders, e.g. bipolar affective disorder, differ substantially.

Methods

The contents of this report are based upon literature studies concerning the relevant health technology assessment questions and specific national studies conducted in relation to the preparation of the report: 1) a questionnaire survey investigating geographic variation in prescribing practice and associated factors, 2) an educational intervention study aiming to reduce the prevalence of antipsychotic polypharmacy, and 3) an economic study evaluating the costs of health care services associated with antipsychotic polypharmacy and monotherapy, respectively.

Technology

The prevalence of antipsychotic polypharmacy is high and steadily rising. This treatment regimen is used in approximately half of all Danish outpatients with schizophrenia, but with substantial geographic variation.

Overall there is no evidence that antipsychotic polypharmacy has superior efficacy compared with antipsychotic monotherapy, except in patients resistant to antipsychotic monotherapy including clozapine (about 15 % of all patients). Only in this limited subgroup of patients there is some evidence for a small beneficial effect of clozapine combination treatment. It has been shown that antipsychotic combination treatment is

associated with an increased rate of side effects, whereas recent well-designed epidemiological studies have not found an increased risk of death associated with antipsychotic polypharmacy compared with monotherapy.

The most commonly cited arguments for antipsychotic co-prescribing include insufficient treatment response to monotherapy and attempt to reduce side effects.

The following patient characteristics have predicted antipsychotic polypharmacy in several studies: younger age, a diagnosis of schizophrenia, previous hospitalisations, male gender, long disease duration, coercion, and living alone. Contradictory findings have been reported regarding any correlation with disease severity.

Organisation

The effect of different techniques to alter physician prescribing practice and/or to implement clinical practice guidelines has been studied extensively. There is a mixture of positive and negative results and the effect size in the positive studies is small to moderate.

The following techniques have been found the most efficient: multifaceted intervention programmes (consisting of more than one element/approach), educational outreach visits, audit, feed back, educational meetings, and reminders. However, the evidence is too limited to decide which strategies might be most efficient under different circumstances.

The primary literature investigating specific methods to reduce the frequency of antipsychotic co-prescribing has reported both positive and negative results. None of the methods have shown consistent superior efficacy.

Our own educational intervention in an area of Denmark with a high frequency of antipsychotic co-prescribing did not reduce the prescribing frequency of antipsychotic polypharmacy. However, we did identify a number of organisational barriers concerning the implementation of the intervention techniques which were of potential importance and should serve as important guidance for future interventions.

Our questionnaire survey identified a number of clinician and organisation specific elements associated with the frequency of antipsychotic co-prescribing, especially attitudinal and academic elements, and elements concerning the working environment. Thus, areas with high prevalence of antipsychotic polypharmacy was associated with less frequent education and research activity, reduced availability of and reduced attention towards clinical practice guidelines.

The indication for antipsychotic co-prescribing is often not well documented in the medical record which makes it even more complicated to try reducing the number of drugs.

The organisational analysis was limited to elements associated with prescribing behaviour and the results should therefore be interpreted with caution.

Economics

The literature on health economic issues in this area is limited. Several studies have reported increased medication costs with antipsychotic polypharmacy compared to monotherapy, but the increase in cost has not been related to efficacy. With the assumption from the literature, that antipsychotic polypharmacy and monotherapy has equivalent efficacy, antipsychotic polypharmacy will be less cost-effective than antipsychotic monotherapy.

Our economic analysis conducted in a Danish setting showed that antipsychotic polypharmacy was associated with an increased use of health care services and as such, increased costs. However, the results should be interpreted cautiously due to the risk that it is the most severely diseased, who already have a larger use of health services, who are treated with antipsychotic polypharmacy (confounding by indication). The sensitivity analysis included adjusting for GAF (Global Assessment of Functioning) score as a proxy of disease severity. The results indicated that level of functioning/disease severity was an important confounder regarding the association of antipsychotic polypharmacy with health service cost. Thus, the results indicate that antipsychotic polypharmacy is not cost-effective compared with monotherapy from the perspective of the health care system. This result adds to the list of arguments against the frequent prescribing of antipsychotic polypharmacy.

Overall evaluation

Both the literature and our own results indicate that organisational factors are essential for development and change. Therefore, it is recommended that future efforts to change prescribing practice are designed as a controlled organisational development.

Based on the literature review and our questionnaire survey specifically addressing a Danish context, it is the opinion of the project group that implementing an evidence-based treatment algorithm and prioritising education and research constitute important elements in such a development aimed at changing prescribing behaviour.

The statements in this report are based on a critical literature review and our own studies specifically addressing a Danish context. It is a considerable strength of the report to include Danish investigations because the complexity of prescribing practice makes it difficult to directly transfer results from foreign countries.

Both the questionnaire survey and the economic analysis are observational in design and therefore no causal relations can be inferred. The observed associations might have been caused by non-measured variables.

Projektgruppe

Alle medlemmer af projektgruppen har accepteret den endelige udformning af rapporten.

Lone Baandrup, projektleder

(har udført litteratursøgningerne, været ansvarlig for egne undersøgelser samt udfærdiget selve rapporten)

Læge, ph.d.

Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning

Psykiatrisk Center Glostrup

Birte Glenthøj, formand for projektgruppen

(har ansøgt om puljemidler, udført den indledende litteratursøgning, bidraget til egne undersøgelser og til udfærdigelse af rapporten)

Professor, overlæge, dr.med.

Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning

Psykiatrisk Center Glostrup

Henrik Lublin

(medplanlægger af projektet, bidraget til egne undersøgelser og til udfærdigelse af rapporten)

Centerchef, overlæge, dr.med.

Center for Neuropsykiatrisk Skizofreniforskning

Psykiatrisk Center Glostrup

Merete Nordentoft

(medplanlægger af projektet, bidraget til egne undersøgelser og til udfærdigelse af rapporten)

Professor, overlæge, dr.med., ph.d.

Psykiatrisk Center Bispebjerg

Linda Peacock

(har bidraget til interventionsundersøgelsen og til udfærdigelse af teknologi- og organisationsafsnittet)

Overlæge

Psykiatrisk Center Nordsjælland

Jan Sørensen

(har udført de sundhedsøkonomiske analyser i praksis og været medforfatter på økonomiafsnittet)

Professor, cand. polit.

Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering

Syddansk Universitet

Stig Ejdrup Andersen (fra marts 2009)

(har medvirket til disponering af og udarbejdelse af selve rapporten)

Overlæge, ph.d.

Klinisk farmakologisk afdeling

Bispebjerg Hospital

Sundhedsstyrelsen takker medlemmer af projektgruppen for deres arbejdsindsats.

Projektgruppens habilitetserklæringer er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Referencegruppe

Til at følge projektet blev der nedsat en referencegruppe. Referencegruppen havde flere møder med projektgruppen undervejs i processen, hvor disposition, analyse, fortolkning, resultater og konklusioner blev diskuteret. I tilfælde af manglende fremmøde til møderne har alle referencegruppemedlemmer haft mulighed for at kommentere rapporten skriftligt.

Referencegruppen bestod af (alfabetisk rækkefølge):

Anders Fink-Jensen, overlæge, dr.med., klinikchef, Psykiatrisk Center Rigshospitalet

Anne Lindhardt, overlæge, centerchef, Psykiatrisk Center Bispebjerg

Annette Gjerris, dr.med., vicedirektør, Region Hovedstadens Psykiatri

Birgitte Welcher, overlæge, centerchef, Psykiatrisk Center Hvidovre

Hanne Rolighed Christensen, overlæge, Klinisk farmakologisk afdeling, Bispebjerg Hospital (indtil marts 2009)

Jes Gerlach, overlæge, dr.med., Psykiatrisk Center Sct. Hans (indtil oktober 2008)

Peter Treufeldt, overlæge, centerchef, Psykiatrisk Center Nordsjælland

Preben Bo Mortensen, professor, Center for Registerforskning, Århus Universitet

Endvidere takkes:

Ledelsen og ansatte ved psykiatrien i Viborg, Esbjerg, Odense og Frederiksberg for godt samarbejde i forbindelse med gennemførelsen af spørgeskema- og interventionsundersøgelse.

Hospitalsapoteket i Viborg for informationer vedrørende nyopstartet medicingennemgang.

Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen for samarbejdet i forbindelse med registersamkøring.

Kim Brøsen, professor, dr. med., Odense Universitetshospital, for at bistå med undervisningen i interventionsområdet.

Ordliste

Ord, der forklares i ordlisten, er markeret med * første gang, de optræder i teksten.

Algoritme	særlig form for behandlingsvejledning på skemaform eller typisk udformet som flow diagram
Andengenerations-antipsykotika	betegnelse for heterogen gruppe af antipsykotika udviklet inden for de seneste to årtier. Adskiller sig primært fra førstegenerationspræparaterne ved mindre tendens til ekstrapyramidale bivirkninger og hyperprolaktinæmi, men er forbundet med andre typer af bivirkninger (fx metaboliske forandringer) afhængig af deres receptorprofil. Se også førstegenerationsantipsykotika
Antipsykotisk monoterapi/-farmaci	behandling med ét antipsykotisk præparat ad gangen
Antipsykotisk polyfarmaci	samtidig behandling med mere end ét antipsykotisk præparat
Audit	gennemgang af klinisk praksis (fx ordinationspraksis) over en bestemt tidsperiode
Behandlingsvejledning	bruges som samlebetegnelse for kliniske behandlingsvejledninger (clinical guidelines) dvs. manualer, der anbefaler bestemte former for diagnostik, behandling, præparatvalg, dosis mv.
CI	confidence interval (udtrykker usikkerheden på et estimat)
D2	subtype af dopamin-receptorer med særlig betydning i forhold til behandlingen af skizofreni. De antipsykotiske præparaters hovedeffekt er blokade af denne receptortype, hvilket medfører lindring af især de positive (psykotiske) symptomer
Feedback	gennemgang og tilbagemelding vedr. klinisk praksis (fx ordinationspraksis) over en bestemt tidsperiode
Førstegenerationsantipsykotika	betegnelse for de tidligst udviklede antipsykotiske præparater. Kan inddeles i høj-, middel- og lavdosispræparater, hvoraf især lav- og middeldosispræparaterne fortsat anvendes (fx hhv. haloperidol og perfenazin). Se også andengenerationsantipsykotika
GAF	Global Assessment of Functioning scale (skala til vurdering af symptomernes sværhedsgrad og/eller funktionsniveau)
Mortalitet	dødelighed
MTV	medicinsk teknologivurdering
NNT	Number-Needed-to-Treat (det antal (patienter), der skal gives en behandling for at opnå en bestemt effekt)
OLS	Ordinary Least Squares regression
OR	odds ratio
P-værdi	statistisk teststørrelse. Sædvanligvis opfattes en p-værdi $< 0,05$ som værende statistisk signifikant
Personlige efteruddannelsesbesøg	når en trænet person besøger sundhedspersonale i deres egne omgivelser for at påvirke deres adfærd. I engelsksproget litteratur: educational outreach visits
Påmindelser	specifikke påmindelser i det daglige arbejde (fx vedrørende ordinationspraksis). Præsenteret verbalt, på papir eller computerskærm med henblik på at få klinikeren til at huske information. I engelsksproget litteratur: reminders
SD	standard deviation
Uddannelsesmøder	omfatter foredrag, workshops og kurser. I engelsksproget litteratur: educational meetings

I bilagene anvendes følgende forkortelser

AP	antipsykotika
APP	antipsykotisk polyfarmaci
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression scale (skala til generel vurdering af symptomernes sværhedsgrad)
CPZeq	chlorpromazin-ækvivalenter
EPS	ekstrapyramidale bivirkninger (Parkinsonisme, akatysi, dyskinesier, dystonier – akutte og tardive former)
FGA	førstegenerationsantipsykotikum (se ovenfor i ordlisten)
N	antal patienter inkluderet i studierne
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale (skala til vurdering af sværhedsgraden af symptomkomplekser ved skizofreni)
RCT	randomiseret kontrolleret undersøgelse
RR	relativ risiko
SGA	andengenerationsantipsykotikum (se ovenfor i ordlisten)

1 Introduktion

1.1 Baggrund

I 2006 udgav Sundhedsstyrelsen rapporten ”Forbruget af antipsykotika blandt 18-64-årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse”(1), som konstaterede et højere forbrug af såvel antipsykotisk polyfarmaci* (behandling med flere antipsykotiske præparater på én gang) som benzodiazepiner end forventet. En del af arbejdsgruppen bag denne rapport indgår i projektgruppen bag nærværende MTV-rapport.

Skizofreni er en psykiatrisk lidelse med påvirkning af en række mentale funktioner. Symptomerne inddeles ofte i positive symptomer (vrangforestillinger, hallucinationer, disorganiseret tale og adfærd) og negative symptomer (anhedoni, passivitet og affektafladning) (2). Kognitiv dysfunktion (bl.a. opmærksomhedsforstyrrelser) er også et kernesymptom ved sygdommen, som prædikerer det arbejdsmæssige og sociale funktionsniveau (3). Forløbet af skizofreni er varierende og kan være kontinuert (20 %), episodisk med fremskridende eller stabile mangler (60 %), eller der kan være én eller flere episoder med fuld eller delvis bedring (20 %) (4,5).

Behandlingen af skizofreni varetages primært i det psykiatriske behandlingssystem og består af psykofarmakologisk og psykosocial behandling. Denne rapport fokuserer udelukkende på den psykofarmakologiske behandling, hvor behandling med antipsykotika er hjørnestenen (3). De første antipsykotika eller neuroleptika (senere kaldt førstegenerationsantipsykotika* eller ”typiske” antipsykotika) blev opdaget tilfældigt i 1950’erne (6). Behandling med disse præparater fører hos de fleste patienter til en reduktion af især de positive symptomer (3), men medfører samtidig ekstrapyramidale bivirkninger (parkinsonisme, dyskinesier, dystonier, akatisi) og hormonelle bivirkninger (prolaktinstigning) (7). Som forsøg på at reducere de ekstrapyramidale og hormonelle bivirkninger er der i de seneste årtier udviklet en vifte af såkaldt andengenerationsantipsykotika* (også kaldet ”atypiske” antipsykotika).

Antipsykotisk polyfarmaci er ikke et nyt fænomen, men har været et kontroversielt emne i behandlingen af skizofreni siden introduktionen af førstegenerationsantipsykotika i 1950’erne (8). Med indførelsen af andengenerationspræparaterne er begrebet atter blevet aktuelt, da det har været hævdet, at præparaterne kunne kombineres rationelt på baggrund af deres forskellige receptorprofiler.

Gennem de seneste år har man set en stigning i anvendelsen af antipsykotisk polyfarmaci trods anbefalinger i såvel nationale som internationale behandlingsvejledninger* (clinical guidelines) om fortrinsvis at anvende antipsykotisk monoterapi* (behandling med ét antipsykotisk præparat ad gangen) (9-14). Den udbredte brug af antipsykotisk polyfarmaci har været stærkt kritiseret på grund af manglende evidens for bedre effekt og sparsom viden om bivirkninger og mortalitet* (15-17).

1.2 Formål

Formålet med denne MTV er at belyse, hvordan uønsket polyfarmaci med antipsykotika i den medicinske behandling af patienter med skizofreni kan nedbringes via interventionstiltag og ændringer i organiseringen af behandlingen.

Projektet tilsigter således at påvise interventionsmetoder og organisationsmodeller, der kan medvirke til en begrænsning af irrationel polyfarmaci med antipsykotika. Ved irrationel polyfarmaci menes en kombinationsbehandling af forskellige psykofarmaka, som hverken er evidensbaseret eller hviler på journalmæssigt veldokumenterede overvejelser om anvendelse af flere samtidige præparater ud fra disses virknings- og bivirkningsmæssige profiler set i relation til effekt og bivirkninger hos den enkelte patient.

1.3 MTV-spørgsmål

Som led i ovenstående formål vil MTV-rapporten belyse følgende spørgsmål:

Teknologi

- Hvor udbredt er antipsykotisk polyfarmaci?
- Hvilken evidens er der for antipsykotisk polyfarmaci ved skizofreni med hensyn til effekt, bivirkninger og mortalitet?
- Hvad er de praktiske begrundelser bag antipsykotisk polyfarmaci?
- Hvad karakteriserer de patienter, der behandles med antipsykotisk polyfarmaci?

Organisation

- Hvordan påvirker interventioner og organisatoriske faktorer ordinationsadfærd?
- Hvad karakteriserer de behandlere og organisationer, der anvender antipsykotisk polyfarmaci?
- I hvilket omfang er antipsykotisk polyfarmaci begrundet i relevante farmakologiske og faglige betragtninger dokumenterede i journalen?

Økonomi

- Hvilke sundhedsøkonomiske konsekvenser er der ved interventioner, der tilsigter at reducere antipsykotisk polyfarmaci inden for behandling af skizofreni?
- Hvilke sundhedsøkonomiske konsekvenser er der ved implementering af behandlingsvejledninger for skizofreni i klinisk praksis?
- Er der øgede omkostninger for sundhedsvæsenet forbundet med antipsykotisk polyfarmaci i sammenligning med monoterapi?

1.4 Afgrænsning

Rapporten omhandler kun 18-64-årige patienter, idet psykofarmakologiske anbefalinger og praksis er anderledes for børn/unge og ældre.

Rapporten er begrænset til anvendelsen af antipsykotisk polyfarmaci inden for behandlingen af skizofreni, men resultaterne kan overføres til de øvrige lidelser i det skizofrene spektrum (primært skizoaffektiv sindslidelse). Denne begrænsning skyldes, at behandlingsprincipperne inden for tilgrænsende psykiatriske lidelser, fx bipolar affektiv sindslidelse, adskiller sig væsentligt.

Det skal understreges, at antipsykotisk polyfarmaci hos patienter med skizofreni kun udgør en lille del af det samlede polyfarmaci-område, som overordnet set består af polyfarmaci med somatiske præparater og polyfarmaci med psykofarmakologiske præparater. Sidstnævnte kan yderligere inddeles efter klassen af psykofarmaka, og begrænser man sig til antipsykotika, kan denne opdeles i polyfarmaci mellem flere antipsykotika eller polyfarmaci med kombination af et antipsykotikum og et præparat fra en anden klasse. Dette kaldes også add-on treatment og kan involvere fx antidepressiva, benzodiazepiner eller stemningsstabiliserende præparater.

Denne rapport henvender sig til beslutningstagerne i sundhedsvæsenet på regions- og centerledelsesniveau og er formuleret med denne målgruppe for øje.

2 Om metoden (generelt)

2.1 Datakilder

Rapportens indhold er baseret dels på litteraturstudier og dels på resultater fra vores egne undersøgelser på området, der specifikt adresserer danske forhold.

2.2 Litteratursøgning

De indledende litteratursøgninger (2005-2006) med henblik på udarbejdelse af protokol er foretaget af Birte Glenthøj (formand for projektgruppen).

For hvert MTV-spørgsmål er foretaget en systematisk litteratursøgning og -udvælgelse. Specifik søgeprotokol er beskrevet i bilag 1, hvor resultaterne fra litteratursøgningen ligeledes er opstillet i tabelform.

Den systematiske litteratursøgning er foretaget af Lone Baandrup (projektleder) i perioden maj 2007-februar 2009, seneste opdatering september 2009. For hver relevant artikel er litteraturlisten desuden gennemgået for andre relevante referencer, ligesom deltagelse i konferencer o. lign. har bidraget med kendskab til yderligere relevante referencer.

Der er søgt i følgende databaser:

Cochrane Library, PubMed, EMBASE og for økonomi-delen endvidere Centre for Reviews and Dissemination: NHSEED/HTA.

Specifikt for danske forhold anvendes i rapporten tal fra Sundhedsstyrelsens rapport fra 2006 "Forbruget af antipsykotika blandt 18-64-årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse"(1). Der refereres endvidere fra Sundhedsstyrelsens rapport fra 2006 "Dødsfald blandt 18-64 årige beboere på Københavns Kommunes socialpsykiatriske bocentre" (18).

2.3 Egne undersøgelser

2.3.1 Spørgeskemaundersøgelse

Denne spørgeskemaundersøgelse havde til formål at undersøge regionale forskelle i forekomst af antipsykotisk polyfarmaci og eventuelle forskelle forbundet hermed med hensyn til karakteristika for behandlingssteder samt det kliniske personales holdning til behandlingsvejledninger og antipsykotisk polyfarmaci. Ud fra teoretiske modeller vedrørende ordinationsprocessen blev der udformet et spørgeskema til læger og sygeplejersker ansat i psykiatrien i udvalgte områder i Danmark med respektiv høj og lav forekomst af antipsykotisk polyfarmaci. I analysen blev der undersøgt for association mellem behandler- og organisationskarakteristika (tilgængelighed og viden vedrørende lokale behandlingsvejledninger, holdning til antipsykotisk polyfarmaci mv.) og forekomsten af polyfarmaci på gruppeniveau.

2.3.2 Interventionsundersøgelse

Dette var en multifacetteret undervisningsbaseret interventionsundersøgelse rettet mod sundhedspersonale i psykiatrien med det primære formål at reducere ordinationsfrekvensen af irrationel antipsykotisk polyfarmaci. Undersøgelsen var tilrettelagt som en kontrolleret quasi-eksperimentel undersøgelse, hvor interventionen foregik i ét område, mens et andet sammenligneligt – men geografisk adskilt – område fungerede som kon-

trol. Interventionen varede et år og bestod af introducerende undervisning, løbende case-baseret undervisning samt påmindelse i det elektroniske ordinationssystem.

2.3.3 Økonomisk analyse

Der var oprindeligt planlagt en cost-effectiveness analyse af interventionsundersøgelsen, men pga. manglende effekt af interventionen blev dette vurderet som værende irrelevant. I stedet blev registerdata for de inkluderede patienter anvendt i en omkostningsminimeringsanalyse til at vurdere en evt. sammenhæng mellem antipsykotisk polyfarmaci versus monoterapi og omkostninger til forbrug af sundhedsydelser.

3 Teknologi

I dette kapitel fokuseres der på den eksisterende evidens for antipsykotisk polyfarmaci i den psykofarmakologiske behandling af patienter med skizofreni, idet der lægges vægt på effekt, bivirkninger og mortalitet.

3.1 MTV-spørgsmål

Der tages udgangspunkt i følgende MTV-spørgsmål:

1. Hvor udbredt er antipsykotisk polyfarmaci?
2. Hvilken evidens er der for antipsykotisk polyfarmaci ved skizofreni med hensyn til effekt, bivirkninger og mortalitet?
3. Hvad er de praktiske begrundelser bag antipsykotisk polyfarmaci?
4. Hvad karakteriserer de patienter, der behandles med antipsykotisk polyfarmaci?

3.2 Metode

Ovenstående spørgsmål er besvaret ved en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur. Der er i første omgang indhentet sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser). Til de MTV-spørgsmål, der ikke kunne besvares ud fra sekundærlitteraturen, er der søgt efter primærlitteratur. Søgestrategi og resultater er beskrevet i bilag 1 samt i tabellerne i bilag 2a (tabellerne er en oversigt over de inkluderede studier). I relation til mortalitet er der inddraget resultater fra en ny dansk epidemiologisk undersøgelse, som en del af projekt- og referencegruppen står bag. Undersøgelsen blev ikke udført som en del af aktuelle MTV-rapport. Undersøgelsens resultater indgår nedenfor under *litteraturstudier*, selvom studiet først blev publiceret efter afslutning af litteratursøgningen. I litteraturgennemgangen er der i alt inkluderet fire metaanalyser, et Cochrane Review, ti systematiske reviews, fire ikke-systematiske reviews, 21 kohorteundersøgelser, fire case-kontrolundersøgelser, 19 tværsnitsundersøgelser og en spørgeskemaundersøgelse.

Som en del af den spørgeskemaundersøgelse, der refereres senere i organisationskapitlet, foretog vi i samarbejde med Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen en opgørelse af forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci fordelt på kommuner. Denne opgørelse blev foretaget ved brug af oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret og Landspatientregistret.

3.3 Resultater

3.3.1 Forekomst

Litteraturstudie

Talrige undersøgelser har vist en høj og stigende forekomst af antipsykotisk polyfarmaci, men samtidig stor variation i ordinationspraksis, dels mellem lande og dels mellem forskellige behandlingsmiljøer i samme land (19-34). Dette skyldes dels en reel variation i ordinationspraksis, dels at studierne er svære at sammenligne på grund af forskellig definition af antipsykotisk polyfarmaci (tværsnitsopgørelse versus longitudinel opgørelse med varierende krav til varighed af overlap) og forskelle i de undersøgte patientpopulationer (indlagte versus ambulante, debutanter versus kroniske patienter). De højeste forekomster af antipsykotisk polyfarmaci er observeret i Asien med forekomster større end 70 % (35,36), mens europæiske og amerikanske studier har vist forekomster op til 50 % (19,22,24,37). Disse høje forekomster genfindes i den tidligere nævnte danske registerundersøgelse fra 2006 (1), hvor næsten 50 % af ambulante patienter

med skizofreni blev behandlet med antipsykotisk polyfarmaci. Samme undersøgelse har påvist en høj forekomst af samtidig behandling med benzodiazepiner (45 % for benzodiazepiner og benzodiazepinlignende derivater, 21 % for clonazepam som blev opgjort separat, se tabel 3.1).

Tabel 3.1 Antallet af ambulante patienter med skizofreni i Danmark fordelt på antal antipsykotika i 2004 (1)

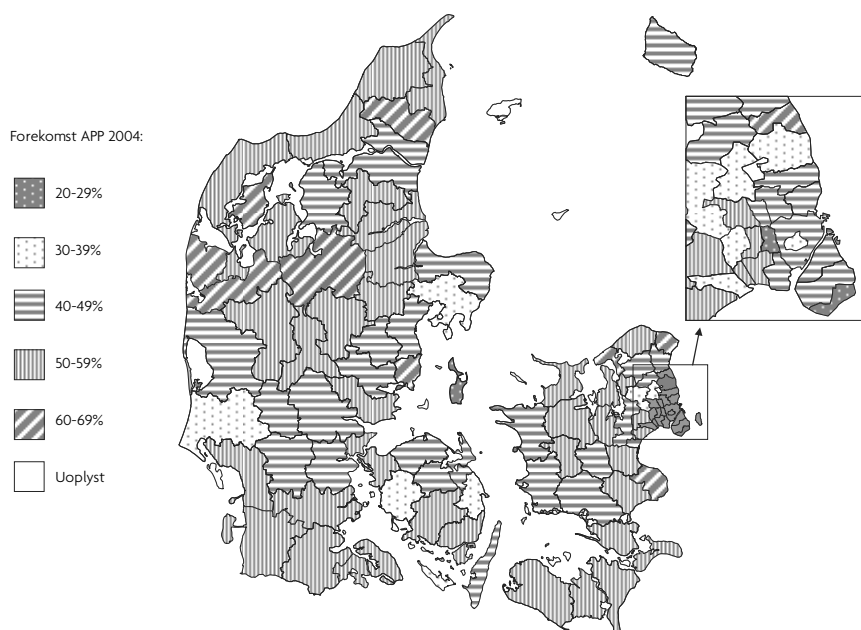
	Ambulante patienter med skizofreni (n=13 441)
1 antipsykotikum (monofarmaci)	6 922 (51,5 %)
2 antipsykotika	4 581 (34,1 %)
3 antipsykotika	1 618 (12,0 %)
mere end 4 antipsykotika	320 (2,4 %)
Samtidig behandling med antipsykotika og: benzodiazepiner	6 045 (45,0 %)
clonazepam	2 813 (20,9 %)

Tidligere var den hyppigst anvendte kombination to førstegenerationsantipsykotika. Det er nu afløst af kombinationen af et førstegenerationspræparat og et andengenerationspræparat, men også to andengenerationspræparater i kombination anvendes i stigende grad (19,22,24,38).

Egen undersøgelse

I vores egen undersøgelse, der byggede videre på ovenstående registerdata, opgjorde vi i samarbejde med Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci i Danmark fordelt på kommuner (se figur 3.1). Disse data afslørede en markant regional variation i forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci.

Figur 3.1 Kommuneoversigt vedrørende forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci blandt ambulante patienter¹ (2004-data)²



- Disse tal er baseret på ambulante patienter, da der ikke på samme måde findes landsdækkende registerdata for medicinforbruget for indlagte patienter. Dette falder i tråd med, at det er blandt ambulante patienter, at en sådan opgørelse bedst afspejler en evt. diskrepans mellem evidens og praksis. For indlagte patienter med psykoserecidiv kan det være nødvendigt i en periode at medicinere med flere forskellige præparater for at reducere angst, agitation, risiko for skade på patienten selv eller andre mv. Evidensen for antipsykotisk monoterapi vedrører desuden i hovedsagen de ambulante stabile patienter, idet de foreliggende kontrollerede undersøgelser er foretaget på denne patientgruppe og ikke patienter med indlæggelseskrevende forværring af skizofrene symptomer.
- Der anvendtes følgende definition af antipsykotisk polyfarmaci: indløsning af recept på mere end ét antipsykotisk præparat inden for en periode på 30 dage i 2004.

3.3.2 Evidens vedrørende effekt

Litteraturstudie

Nationale og internationale vejledninger for behandling med skizofreni anbefaler antipsykotisk monofarmaci. Polyfarmaci bør kun bruges undtagelsesvist, nemlig hvor flere forsøg med monofarmaci inklusiv clozapin ikke har haft tilstrækkelig effekt, dvs. ved behandlingsresistens (9,11-13,39,40). Dette er begrundet i, at effekten af de forskellige antipsykotiske præparater er påvist i kliniske undersøgelser med monofarmaci, mens antallet af velgennemførte kliniske undersøgelser vedrørende polyfarmaci er langt mere begrænset.

Størstedelen af de undersøgelser, der foreligger vedrørende antipsykotisk polyfarmaci, omhandler kombinationsbehandling med clozapin hos delvis clozapin-resistente patienter. Det er veletableret, at clozapin er det mest effektive præparat til patienter uden (tilstrækkelig) effekt af andre antipsykotika, de såkaldt behandlingsresistente patienter. Denne gruppe udgør ca. 20-30 % af alle patienter med skizofreni (41,42). Ca. halvdelen af disse vil have effekt af clozapin, mens man ikke har nogen effektive behandlingsmuligheder for de resterende, dvs. ca. 15 % af alle patienter med skizofreni. Hos denne gruppe er kombinationsbehandling indiceret på forsøgsbasis, og kombination med et andet antipsykotikum er én af mulighederne (43).

Flere systematiske reviews konkluderer samstemmende, at der overordnet ikke er evidens for en bedre effekt af antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med monofarmaci, idet litteraturen er domineret af ikke-kontrollerede studier af lav kvalitet (38,44-52). I perioden 2007-2009 blev der publiceret fire meta-analyser af antipsykotisk kombinationsbehandling. Tre af disse omhandlede clozapin kombinationsbehandling hos partielt clozapin-resistente patienter (44,53,54), mens én inkluderede alle typer af antipsykotisk polyfarmaci (55).

Meta-analysen af Paton et al. (53) fra 2007 inkluderede fire randomiserede kliniske undersøgelser (RCT) (166 patienter) og fandt en bedre responsrate (≥ 20 % reduktion i symptomscore) for clozapin kombinationsbehandling i de to af studierne, som varede ≥ 10 uger (relativ risiko 4,41; 95 % CI* 1,38-14,07). Meta-analysen af Barbui et al. (44) fra 2009 inkluderede 6 RCT (227 patienter), hvor man ikke kunne genfinde den positive effekt af clozapin kombinationsbehandling, som ellers var udgangspunktet efter en gennemgang af 14 randomiserede åbne studier. Meta-analysen af Taylor og Smith (54) fra 2009 inkluderede 10 RCT (522 patienter) og fandt en positiv effekt af clozapin kombinationsbehandling i kun ét af effektmålene: symptomscore. Effekttørrelsen af clozapin kombinationsbehandlingen var imidlertid meget lille (-0,18) og af tvivlsom klinisk betydning. Meta-analysen af Correl et al. (55) fra 2009 var den eneste, som ikke udelukkende evaluerede clozapin kombinationsbehandling. Den inkluderede 19 RCT (1216 patienter) og fandt, at kombinationsbehandling var bedre i henhold til det definerede effektmål, som var manglende effekt (relativ risiko 0,76; 95 % CI 0,63-0,90; NNT* 7). Dette resultat skyldtes dog positive resultater i 1) studier der anvendte de novo kombinationsbehandling (dvs. fra starten af et behandlingsforløb uden konstatering af behandlingsresistens), 2) studier der anvendte clozapinkombinationer, 3) studier der varede >10 uger, 4) kinesiske studier og 5) studier der kombinerede et første- og et andengenerationspræparat. Dette medfører, at resultaterne vanskeligt kan generaliseres til andre kliniske situationer. Yderligere konkluderede forfatterne, at resultaterne skal tolkes med varsomhed pga. udtalt heterogenicitet mellem de inkluderede studier samt tegn på positiv publikationsbias (55).

Sammenfattende er der således en vis evidens for en lille øget effekt af clozapin kombinationsbehandling (sammenlignet med clozapin monoterapi) hos delvis clozapin-resistente patienter, men herudover er evidensen inkonklusiv, hvilket understreger behovet for yderligere forskning. Resultaterne indikerer, at terapeutisk respons ikke skal forventes før mindst 10 ugers behandling. På grund af få og metodologisk svage studier er der ingen evidens med hensyn til hvilket antipsykotisk præparat, det er bedst at kombinere clozapin med, hvilket også konkluderes i et nyligt publiceret Cochrane Review (56). Det skal anføres, at disse retningslinjer kun gælder antipsykotisk to-stof terapi, da samtidig behandling med mere end to antipsykotiske præparater ikke har været genstand for systematiske studier, selv om anvendelsen ikke er sjælden (14 % af ambulante patienter med skizofreni i Danmark) (1).

3.3.3 Evidens vedrørende bivirkninger og generelle ulemper

Litteraturstudie

Antipsykotisk polyfarmaci er vist at hænge stærkt sammen med øget total dosis af antipsykotisk medicin (57-59) og dermed øgede bivirkninger (58,60-64). Der kan dels forekomme en øget intensitet af samme bivirkning (fx sedation) ved anvendelse af flere antipsykotika med samme bivirkningsprofil, dels et øget antal forskellige bivirkninger ved anvendelse af antipsykotika med forskellig bivirkningsprofil. Den hyppigst anvendte kombinationsbehandling bestående af et første- og et andengenerationspræparat er således vist at ophæve fordelene ved at anvende andengenerationspræparatet i første omgang (7,37,65). Den største fordel ved andengenerationspræparaterne er, at de ikke (eller i mindre grad) forårsager de bivirkninger, der er forbundet med D2*-blokaden, nemlig ekstrapyramidale symptomer og hormonelle bivirkninger (hyperprolaktinæmi) (7). Ved at kombinere et første- og et andengenerationspræparat udsættes patienten for såvel de dopamin-relaterede bivirkninger som bivirkningerne ved andengenerationspræparaterne (fx metaboliske bivirkninger) uden eksisterende solid evidens for en bedre effekt (49,53,66,67).

Yderligere hænger antipsykotisk polyfarmaci sammen med mere generelle ulemper ved polyfarmaceutisk behandling i form af reduceret compliance (43,68) (som i forvejen er et stort problem hos patienter med skizofreni), risiko for interaktioner (såvel farmakokinetiske som farmakodynamiske (43)), medicineringsfejl (68) samt vanskeligheder med at vurdere, hvilket af de samtidigt anvendte præparater der har forårsaget ændringer i symptomer eller bivirkninger (43).

3.3.4 Evidens vedrørende mortalitet

Litteraturstudie

Patienter med skizofreni har en 2-3 gange øget mortalitet i forhold til baggrundsbefolkningen (69), hvilket til dels skyldes en øget risiko for selvmord (10 gange højere selvmordsrate), men man er blevet mere og mere opmærksom på, at også risikoen for naturlig død er forøget. Således udgør naturlige dødsfald totredjedele af den samlede overdødelighed (69-72). Flere forskellige årsager til denne øgede mortalitet har været foreslået, herunder livsstilsfaktorer (rygning, manglende motion, ringe kost), dårligere adgang til den primære sundhedssektor, underdiagnosticeret somatisk komorbiditet samt antipsykotisk medicinering, især antipsykotisk polyfarmaci (69,71,73-75).

Den eksisterende litteratur vedrørende en mulig sammenhæng mellem mortalitet og antipsykotisk polyfarmaci har hidtil været inkonklusiv. Der eksisterer både studier, der finder en øget mortalitet (76,77), og studier, der ikke kan påvise nogen sammenhæng (78,79). Imidlertid har de fleste af disse studier været behæftet med betydelige metodologiske svagheder.

En del af projekt- og referencegruppen bag aktuelle MTV-rapport har for nyligt publiceret et case-kontrol studie (80), der vedrører danske patienter. Studiet kunne ikke påvise en øget mortalitet af naturlige årsager ved samtidig brug af flere antipsykotiske præparater sammenlignet med monoterapi. Dette studie var større end de ovenfor refererede, ligesom resultaterne var kontrolleret for en række mulige confoundere, bl.a. misbrug og somatisk komorbiditet. Studiet omhandlede en eventuel sammenhæng mellem igangværende antipsykotisk polyfarmaci og risikoen for død, derfor kan der ikke på baggrund af dette studie drages nogle konklusioner om mortaliteten ved længerevarende behandling med antipsykotisk polyfarmaci.

Resultaterne viste imidlertid en statistisk signifikant øget mortalitet (af naturlige årsager) ved samtidig behandling med antipsykotika og langtidsvirkende benzodiazepiner, men pga. det observationelle design kan der ikke postuleres en årsagssammenhæng, og fundet kræver gentagelse i andre undersøgelser.

De ovenfor beskrevne danske resultater vedrørende manglende sammenhæng mellem antipsykotisk polyfarmaci og risikoen for død er netop blevet gentaget i et stort finsk studie (81). Studiet er et registerbaseret kohortestudie, der benytter nationale finske registre, der svarer til de danske. Tiisonen et al. ser i dette studie blandt andet på gruppen af patienter, der aktuelt behandles med antipsykotisk polyfarmaci, og de finder en uændret risiko for at dø sammenlignet med patienter behandlet med perfenazin monoterapi – både med hensyn til død af alle årsager, selvmord og iskæmisk hjertesygdom (81). De finske resultater er dog modsat de danske begrænset derved, at de kun anvender perfenazin monoterapi, som sjældent anvendes i dag, som referencegruppe, og resultaterne kan derfor ikke umiddelbart generaliseres til andre former for monoterapi.

Det kan endvidere nævnes, at en embedslægerrapport fra 2006 undersøgte dødsfald blandt 18-64-årige beboere på Københavns Kommunes socialpsykiatriske bosteder, hvor der ikke kunne påvises en direkte sammenhæng mellem dødsårsagen og det antal psykofarmaka, som den enkelte beboer var i behandling med (18).

3.3.5 Praktiske begrundelser for ordination af antipsykotisk polyfarmaci

Litteraturstudie

Der kan være mange årsager til ordination af antipsykotisk polyfarmaci hos den enkelte patient. I litteraturen er følgende årsager anført (15,43,68,82):

- Utilstrækkelig effekt af forskellige antipsykotika som monoterapi
- tillæg af andet antipsykotisk præparat for at modvirke bivirkninger eller compliance-problemer opstået under ellers effektiv monoterapi
- patienten, pårørende, lægen eller personalet ønsker ikke at afprøve evidensbaseret monoterapi, fx clozapin
- manglende ophør med kombinationsbehandlinger, der oprindeligt var tænkt som midlertidige, især kombinationsbehandling i forbindelse med akut forværring
- manglende fuldførelse af krydstitrering ved skift fra ét præparat til et andet
- konsekutivt tillæg af præparater uden at evaluere effekten
- uvilje til at ændre på en velfungerende behandling
- en (ofte forkert) forestilling om, at polyfarmaci med antipsykotika er mindre risikabel end overskridelse af øvre dosisgrænse for de enkelte præparater
- manglende viden om eller opmærksomhed på præparaternes receptorprofil
- forsøg på fremskyndelse af terapeutisk respons pga. krav om kort indlæggelsesvarighed
- egen eller andres erfaring vedrørende positiv effekt af bestemte kombinationer

- for høje forventninger fra patienten, pårørende eller klinikere til antipsykotikas terapeutiske potentiale.

3.3.6 Patientkarakteristika

Litteraturstudie

Litteraturen vedrørende betydningen af forskellige patientkarakteristika for ordination af antipsykotisk polyfarmaci udviser blandede resultater, men flere studier har dog fundet, at følgende faktorer er forbundet med antipsykotisk polyfarmaci: yngre aldersgruppe, skizofrenidiagnose, tidligere indlæggelser, mandligt køn, længere sygdomsvarighed, frihedsberøvelse og enlig civilstand (25,27,83-85). Derimod er der modstridende resultater med hensyn til, om den kliniske tilstand er forbundet med ordination af antipsykotisk polyfarmaci (36,58,86-90). Da studierne er observationelle kan der ikke påvises en direkte årssagssammenhæng.

3.4 Diskussion

Den meget udbredte forekomst af antipsykotisk polyfarmaci – trods anbefalinger om at begrænse denne behandlingsform til en afgrænset patientgruppe – skal ses i lyset af den nuværende status vedrørende terapeutisk effekt for antipsykotika. De nuværende antipsykotika er effektmæssigt utilstrækkelige, idet en stor del af patienterne ikke responderer passende (20-30 %) (91). Selv for respondenterne er effekten ofte begrænset til en reduktion af symptomerne på 20-30 % (92). Effekttørrelsen for reduktion af negative symptomer og kognitive dysfunktioner er i bedste fald lille til moderat (93,94). Der eksisterer således et stort uopfyldt behandlingsbehov hos denne patientgruppe, som klinikerne prøver at imødekomme, og en nærliggende tilgang er tillæg af yderligere antipsykotiske præparater.

Inden for visse andre medicinske områder er polyfarmaci velbegrundet såvel rationelt som evidensmæssigt. Det gælder fx behandlingen af forhøjet blodtryk, hvor kombinationsbehandling anbefales ved utilstrækkelig effekt af monoterapi (95,96). Dette er rationelt, da man i detaljer kender patofysiologien bag forhøjet blodtryk og derfor har kunnet udvikle præparater, der angriber forskellige led i den kæde af fysiologiske processer, der fører til forhøjet blodtryk. Ved at undgå højeste dosis af de enkelte præparater kan bivirkningerne endvidere minimeres. Den polyfarmakologiske behandling er desuden evidensbaseret, da store randomiserede undersøgelser har vist forbedret outcome (95,96).

Situationen er imidlertid ikke tilsvarende inden for behandlingen af skizofreni, da de patofysiologiske mekanismer langt fra er kortlagt på samme måde, ligesom de tilgængelige antipsykotiske præparater i meget høj grad ligner hinanden. Der er derfor ikke mulighed for samme synergistiske effekt som fx inden for behandlingen af forhøjet blodtryk.

Selv om en grundig redegørelse ligger uden for rammerne af denne rapport skal det nævnes, at antipsykotisk polyfarmaci kun er én af behandlingsmulighederne hos terapiresistente patienter. En anden mulighed er at kombinere det antipsykotiske præparat med et præparat fra en anden klasse. Der har været afprøvet en vifte af muligheder, men aktuelt synes der at være bedst evidens for kombination med stemningsstabiliserende præparater (antiepileptika), herunder især lamotrigin (97). Et andet voksende forskningsfelt er tillæg af såkaldte "cognitive enhancers", dvs. ny-udviklede eller eksisterende præparater, der tillægges igangværende antipsykotisk behandling specifikt med det formål at bedre patienternes kognitive funktioner. Der er endnu ikke gennemført

tilstrækkeligt store og systematiske studier til at udforme endelige anbefalinger på dette område.

3.5 Kapitelsammenfatning

I starten af kapitlet blev der stillet fire MTV-spørgsmål. Svarene kan sammenfattes således:

MTV-spørgsmål 1: Hvor udbredt er antipsykotisk polyfarmaci?

Forekomsten er høj og stigende og antipsykotisk polyfarmaci anvendes hos ca. halvdel af alle ambulante patienter med skizofreni i Danmark. Forekomsten udviser stor geografisk variation såvel internationalt som nationalt.

MTV-spørgsmål 2: Hvilken evidens er der for antipsykotisk polyfarmaci ved skizofreni med hensyn til effekt, bivirkninger og mortalitet?

Samlet set er der ikke evidens for bedre effekt sammenlignet med monoterapi, fraset gruppen af behandlingsresistente patienter, dvs. patienter der ikke kan behandles tilstrækkeligt med antipsykotisk monoterapi inkl. clozapin (ca. 15 % af alle patienter). Kun hos denne begrænsede patientgruppe er der en vis evidens for en lille gavnlige effekt af clozapin kombinationsbehandling. Der er påvist en øget forekomst af bivirkninger ved antipsykotisk polyfarmaci, mens nyere veludvalgte epidemiologiske studier ikke tyder på, at der er øget risiko for død ved antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med monoterapi.

MTV-spørgsmål 3: Hvad er de praktiske begrundelser bag antipsykotisk polyfarmaci?

De hyppigst anførte begrundelser omfatter utilstrækkelig effekt af monoterapi samt ønske om reduktion af bivirkninger.

MTV-spørgsmål 4: Hvad karakteriserer de patienter, der behandles med antipsykotisk polyfarmaci?

Følgende patientkarakteristika har i flere undersøgelser vist sig at hænge sammen med antipsykotisk polyfarmaci: yngre aldersgrupper, skizofrenidiagnose, tidligere indlæggelser, mandligt køn, længere sygdomsvarighed, frihedsberøvelse og enlig civilstand. Der er ikke konsistente fund vedrørende betydningen af sygdommens sværhedsgrad.

4 Organisation

Hovedformålet med dette kapitel er en beskrivelse af organisatoriske faktorer herunder interventionsteknikker, der kan have betydning for forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci.

4.1 MTV-spørgsmål

Der fokuseres på ordinationsadfærd, og derfor tages der udgangspunkt i følgende MTV-spørgsmål:

1. Hvordan påvirker interventioner og organisatoriske faktorer ordinationsadfærd?
2. Hvad karakteriserer de behandlere og organisationer, der anvender antipsykotisk polyfarmaci?
3. I hvilket omfang er antipsykotisk polyfarmaci begrundet i relevante farmakologiske og faglige betragtninger dokumenterede i journalen?

4.2 Metode

4.2.1 Litteratursøgning

Ovenstående spørgsmål er søgt besvaret ved en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur. Der er i første omgang indhentet sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser). Til de MTV-spørgsmål, der ikke kunne besvares ud fra sekundærlitteraturen, er der søgt efter primærlitteratur. Søgestrategi og resultater er beskrevet i bilag 1 samt tabellerne i bilag 3a (tabellen er en oversigt over inkluderede studier). Der blev inkluderet i alt fem Cochrane Reviews, syv systematiske reviews, to cluster-randomiserede undersøgelser, en kontrolleret interventionsundersøgelse, syv ikke-kontrollerede interventionsundersøgelser, tre kohorteundersøgelser, tre tværsnitsundersøgelser og tre spørgeskemaundersøgelser.

4.2.2 Egne undersøgelser

For specifikt at belyse danske forhold blev der foretaget to forskellige undersøgelser i Danmark:

1. En spørgeskemaundersøgelse (98), der søgte at afdække forskelle mellem områder med relativ lav henholdsvis høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci. Spørgeskemaet var rettet til læger og sygeplejersker ansat i psykiatrien og omhandlede deres kendskab og holdninger til antipsykotisk polyfarmaci og kliniske behandlingsvejledninger, erfaring, uddannelse samt undervisning og forskning i afdelingen. Spørgeskemaet blev udarbejdet til undersøgelsen ud fra teoretiske modeller af medicinordinationsprocessen som bestemt af faktorer vedrørende viden, holdninger og adfærd (se afsnit 4.2.3). Se endvidere bilag 3b for en kort beskrivelse af undersøgelsen samt bilag 3c hvor spørgeskemaerne til hhv. læger og sygeplejersker er gengivet.
2. Et kontrolleret quasi-eksperimentelt studie (99), der undersøgte om en specifik undervisningsbaseret intervention kunne reducere forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci. To kommuner i Danmark med relativ høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci blev udvalgt og randomiseret til henholdsvis kontrol- og interventionsområde. Det kliniske personale ansat i det psykiatriske behandlingssystem i interventionsområdet modtog en intervention bestående af 1) en introducerende undervisningsdag, hvor evidensen vedrørende psykofarmakologisk behandling af patienter med skizofreni blev gennemgået samt hvordan denne behandlingsform kan begrænses, 2) case-baseret deltageraktiverende undervisning à 3 timer hver anden måned det følgende år, hvor deltagerne selv medbragte de gennemgåede patienteksempler og 3) et advarselsvindue i det elektroniske medicineringsmodul, der viste sig på

skærmen, hver gang en ordination indeholdende antipsykotisk polyfarmaci var ved at blive ordineret. Se endvidere bilag 3d for en kort beskrivelse af undersøgelsen.

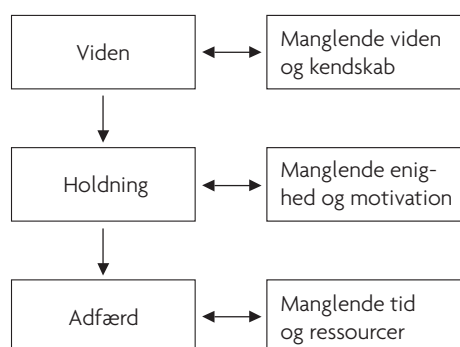
Den organisatoriske enhed i begge undersøgelser var det psykiatriske center beliggende i de udvalgte kommuner.

4.2.3 Definition og afgrænsning

Den organisatoriske enhed, der anvendes som analyseenhed i dette kapitel, er det psykiatriske center eller tilsvarende organisationsenhed, dvs. en enhed ofte (men ikke altid) placeret i tilknytning til et somatisk hospital og bestående af en række sengeafsnit og en række ambulante enheder. Denne enhed består således af flere underordnede organisatoriske enheder, ligesom den selv er en del af en større organisation, nemlig psykiatrien i den pågældende region, hvilket igen er en del af det samlede psykiatriske behandlingssystem i Danmark.

De teoretiske modeller, der ligger bag dataindsamlingen i dette kapitel, er især Woolf's og Cabana et al.'s model vedrørende lægers ordinationsadfærd, interventioners effekt på denne og mulige barrierer for ændring af ordinationsadfærd. Woolf's model beskriver, hvordan kliniske behandlingsvejledninger tænkes at påvirke behandlingsresultatet, nemlig gennem en trinvis påvirkning af først lægers viden, dernæst deres holdninger og endelig deres adfærd (100). Cabana et al. har videreudviklet denne model til at omfatte mulige barrierer for implementering af kliniske behandlingsvejledninger på hvert af trinnene, nemlig henholdsvis manglende viden om og kendskab til behandlingsvejledninger, manglende enighed i og derfor manglende motivation til at følge behandlingsvejledninger, og endelig manglende tid og ressourcer krævet for at ændre adfærd (101). Endvidere blev der hentet inspiration fra andre klassiske modeller, herunder Hemminki og Benson (102,103).

Figur 4.1 Behandlingsvejledningers trinvis påvirkning af ordinationsadfærd samt mulige barrierer. Frit efter Woolf's og Cabana et al.'s model (100,101).



På grund af projektgruppens faglighed og datamaterialets art og mængde er der fokuseret på organisatoriske faktorer af betydning for ordinationsadfærden ud fra disse modeller frem for en mere omfattende og systematisk organisationsmodel. Dette valg betyder, at visse organisatoriske aspekter pga. manglende datamateriale ikke inddrages, og konklusionerne skal derfor tolkes med forsigtighed.

4.3 Resultater

4.3.1 Påvirkning af ordinationsadfærd

Litteraturstudie

Der eksisterer en omfattende litteratur vedrørende effekten af forskellige teknikker til at ændre ordinationspraksis og/eller implementere forskellige former for behandlingsvejledninger i klinikken. Den sekundære litteratur omhandler de generelle forhold. Overordnet set udviser studierne blandede resultater, og effekten i de positive studier er lille til moderat. Følgende teknikker har overvejende vist positive resultater (104-114): multifacetterede interventionsprogrammer (bestående af flere forskellige elementer), personlige efteruddannelsesbesøg* (115), audit*, feedback*, uddannelsesmøder* (foredrag, workshops, kurser) og påmindelser*.

Det fremhæves dog også, at evidensen er for sparsom til at konkludere, hvilke strategier der vil være effektive under forskellige omstændigheder (110).

Tidligere publicerede studier, der specifikt har haft til formål at ændre antipsykotisk ordinationspraksis, har rapporteret både positive (116-122) og negative resultater (123,124). Disse studier er vanskelige at sammenligne med den aktuelle interventionsundersøgelse pga. metodologiske forskelle: 1) forskellig varighed af opfølgningsperioden, 2) forskellige patientpopulationer (første episode versus kroniske, ambulante versus indlagte patienter) og 3) forskellige interventionsteknikker. De fleste af studierne mangler en samtidig kontrolgruppe, hvilket indebærer en betydelig risiko for confounding og "regression mod gennemsnittet" (125). To cluster-randomiserede studier er blevet publiceret begge med multifacetterede undervisningsteknikker: det ene studie viste en beskeden reduktion i ordinationshyppighed af antipsykotisk polyfarmaci til indlagte patienter (118), mens det andet studie påviste en øgning i forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci (124).

Interventionsstudie

Vores interventionsstudium blev designet ud fra Woolf's model for ændring af ordinationsadfærd, dvs. gennem trinvis påvirkning af viden, holdninger og adfærd. Den multifacetterede undervisningsbaserede intervention fokuserede på ændring af det kliniske personales viden og holdning, men havde også fokus på ordinationsadfærden gennem gentagne sessioner med casebaseret undervisning. Deltagerne medbragte selv cases til denne undervisning, og der blev givet specifikke forslag til, hvordan polyfarmacien kunne reduceres i de enkelte tilfælde. Som daglig reminder blev der endvidere indført en advarsel i det elektroniske medicinordinationsmodul i forbindelse med ordination af antipsykotisk polyfarmaci.

Interventionen havde ikke den ønskede effekt, idet den ikke var i stand til at reducere forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci. Denne interventionsmodel kan derfor ikke anbefales fremover, men vi kan alligevel udtrække nogle aspekter vedrørende den organisatoriske kontekst, som kan have haft betydning, og som bør indgå i planlægningen af fremtidige interventioner.

Mulige barrierer for implementering af interventionen

Der skete sammenfaldende med interventionsperioden en ændring i organisationens struktur, idet interventionsområdet skulle overtage en gruppe af kronisk skizofrene patienter som led i en større omstrukturering. Dette betød dels, at den gruppe af læger, der hidtil havde behandlet disse patienter, ikke havde været inkluderet i interventionen, dvs. de havde ikke deltaget i undervisningen. Endvidere betød det, at man af hensyn til kapacitetsproblemer var nødsaget til at afslutte det ambulante behandlingsforløb for de

mest velfungerende patienter. Der skete derfor en ændring i patientsammensætningen, således at andelen af patienter med en skizofrenidiagnose (i forhold til skizotypi, paranoid psykose og skizoaffektiv psykose) ved opfølgningen var højere i interventionsgruppen (98,6 %) end i kontrolgruppen (83,9 %). Således var gruppen af patienter ved etårs-opfølgningen i interventionsområdet alt andet lige i større risiko for at få ordineret polyfarmaci (jf. afsnit 3.3.6: skizofrenidiagnose som prædiktør for antipsykotisk polyfarmaci).

En vigtig barriere for effekt af vores undervisningsintervention var omfanget af personalets deltagelse i undervisningssessionerne. Med udgangspunkt i det personale, der var ansat ved opfølgningen, havde ca. 15 % af lægerne slet ikke deltaget, ca. 42 % havde kun deltaget en enkelt gang, mens næsten 60 % af sygeplejerskerne slet ikke havde deltaget.

Den hyppigst rapporterede årsag til fraværet var, at personalet var optaget af andre arbejdsopgaver, havde fri pga. skiftende arbejdstider eller var nyansat. Flere sygeplejersker rapporterede, at det bevidst var prioriteret, at kun en enkelt sygeplejerske fra deres afsnit skulle deltage i undervisningen mhp. videreformidling af den erhvervede viden til det øvrige personale i afsnittet. Blandt lægerne var der flere konsulenter ansat med én eller nogle få ugentlige arbejdsdage, hvilket begrænsede deres mulighed for at deltage.

I vores interventionsundersøgelse blev observeret en relativt høj udskiftningsrate blandt personalet (37 % for læger og 16 % for sygeplejersker) i løbet af interventionsåret, hvilket alt andet lige vil modarbejde en undervisningseffekt, idet det underviste personale bliver erstattet af ikke-undervist personale.

Konklusion på interventionsstudiet

Den anvendte interventionsmodel kan ikke anbefales implementeret, men der kan alligevel høstes visse erfaringer fra studiet. De organisatoriske udfordringer og barrierer, der opstod undervejs, afspejler den virkelighed, som sådanne interventioner skal kunne fungere i. Selv hvis vi havde påvist, at interventionen kunne reducere ordinationsfrekvensen af antipsykotisk polyfarmaci under ideelle forhold, ville man fortsat ikke vide, hvordan interventionen fungerede under naturalistiske forhold.

I sammenhæng med dette skal det anføres, at implementeringsforskningen har været kritiseret for at undervurdere forandringsprocessernes kompleksitet (126). Sundhedsvæsenet er kendetegnet af stor organisatorisk heterogenitet samt mange forskellige aktører, hvilket bevirker, at opgaver, vilkår og definitioner altid er i bevægelse (126). Fx er der afdelinger, der slås sammen, optageområder som ændres, personale der udskiftes mv. De teknologier og forandringsprocesser, man søger at introducere, skal derfor kunne fungere i dette dynamiske system.

Forslag til fremtidige muligheder for påvirkning af ordinationsadfærd

Forslag til andre typer af interventioner bliver naturligvis hypotetisk, men dog baseret på resultater fra beslægtede problemstillinger.

En mulighed for en mere kontinuerlig indsats kunne være regelmæssige besøg af en psykofarmakologisk kyndig psykiater, klinisk farmaceut eller farmakolog med henblik på gennemgang af patienternes medicinering og forslag til mere rationel og hensigtsmæssig medicinering. Såvel nationalt som internationalt arbejdes der meget med at introducere kliniske farmaceuter i almen praksis og på hospitalsafdelinger for at optimere patienternes medicinske behandling (127).

Netop i vores interventionsområde (Viborg) er der for nyligt opstartet en ny organisationsmodel, hvor kliniske farmaceuter udgående fra hospitalsapoteket dagligt kommer på besøg i de psykiatriske afdelinger for at gennemgå de indlagte patienters medicinstatus og påpege uhensigtsmæssigt præparatvalg, dosering, kombinationsbehandling mv. over for de behandlende læger. Hospitalsapoteket på Regionshospitalet i Viborg har gode erfaringer fra andre specialer, hvor det generelt har været sådan, at totredjedele af farmaceutens forslag bliver fulgt. Der foreligger endnu ikke konkrete erfaringer eller resultater fra den nyopstartede organisationsmodel i psykiatrien i Viborg.

Regelmæssig medicingennemgang udført af kliniske farmaceuter har vist lovende resultater inden for et beslægtet område, nemlig polyfarmaci hos ældre patienter (128-131), men der mangler altså endnu dokumentation for effekt inden for området polyfarmaci med antipsykotika.

4.3.2 Karakteristika for behandlere og organisation associeret med ordination af antipsykotisk polyfarmaci

I det følgende er beskrevet de karakteristika for behandlere (her afgrænset til læger og sygeplejersker) og organisationen (dvs. det psykiatriske center), som enten i litteraturen eller vores spørgeskemaundersøgelse er vist at være sammenhængende med ordinationsfrekvensen af antipsykotisk polyfarmaci. Behandler- og organisationskarakteristika, som vi ikke fandt hang sammen med antipsykotisk polyfarmaci, er ikke beskrevet. Da det drejer sig om observationelle undersøgelser, kan der ikke drages nogen form for konklusioner om årsagssammenhænge.

Vores spørgeskemaundersøgelse identificerede sammenhænge på gruppeniveau. Det var ikke muligt at vurdere ordinationspraksis for den enkelte læge, og vi kunne derfor ikke korrelere svar i spørgeskemaet og aktuel ordinationspraksis for lægerne individuelt, men kun på gruppeniveau. Derfor indebar studiet en risiko for at begå ”the ecologic fallacy”, dvs. at sammenhænge på gruppeniveau ikke nødvendigvis er ensbetydende med sammenhænge på individniveau. Imidlertid var det de økologiske effekter, der var den primære interesse i dette studie, idet det blev udført i relation til interventionsstudiet, som også foregik på gruppeniveau.

Den indsamlede information vedrørende organisatoriske numeriske data som proxy for belastningsgraden (personalenormering, antal vakante stillinger, diagnosefordeling blandt patienterne) er ikke rapporteret, da disse data ikke var sammenlignelige pga. meget forskellig organisatorisk struktur i de enkelte områder.

Viden og opmærksomhed

Alle fire psykiatriske centre i vores spørgeskemaundersøgelse havde en lokal behandlingsvejledning for antipsykotika, men forskelle blev fundet vedrørende viden om/opmærksomhed på denne vejledning. Således fandt vi, at der blandt både læger og sygeplejersker var en større viden om/opmærksomhed på centrets behandlingsvejledning i de to områder med lav forekomst af antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med de to områder med høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci.

Behandlingsvejledninger

Spørgeskemaundersøgelsen afdækkede, at der eksisterede behandlingsvejledninger for behandling med antipsykotika i såvel høj- som lavforekomstområderne, men at det kun var i lavforekomstområderne, at disse havde karakter af en behandlingsalgoritme*, dvs. et flow-diagram med klare anvisninger på præparatvalg i forskellige situationer. Behandlingsvejledningerne i højforekomstområderne var på mere narrativ form.

Selvom man ikke herudfra kan slutte noget vedrørende årssagssammenhæng, antyder dette, at indførelse af en behandlingsalgoritme kan have en gavnlig effekt på ordinationspraksis. Dette var også konklusionen i en ikke-kontrolleret undersøgelse fra psykiatrisk afdeling på Odense Universitetshospital, hvor udarbejdelse og uformel implementering af en behandlingsalgoritme for skizofreni medførte højere grad af efterlevelse af anbefalingerne, selv om der dog ikke kunne påvises en reduktion i antallet af ordinerede præparater (132).

Holdninger

Antipsykotisk polyfarmaci blev i et japansk studie vist at hænge sammen med psykiateres skepsis vedrørende behandlingsalgoritmer og sygeplejerskes krav om mere medicin (87). Betydningen af lægernes skepsis blev genfundet i vores spørgeskemaundersøgelse, hvor høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci hang sammen med kritisk tilgang til behandlingsvejledninger, idet lægerne i højforekomstområderne havde større tiltro til deres egen erfaring end anbefalingerne i en behandlingsvejledning. I litteraturen er det også rapporteret, at det vurderes at være af stor betydning for forsøg på ændring af ordinationsadfærd, at der først etableres et grundlag for motivation til ændring hos deltagere (133), hvilket er i fuld overensstemmelse med Woolf's model for ordinationsadfærd.

Undervisning og forskning

Spørgeskemaundersøgelsen viste, at der var hyppigere undervisningsaktiviteter og større nylig forskningsaktivitet blandt lægerne i psykiatriske centre i områder med lav forekomst af antipsykotisk polyfarmaci. Uddannelsesaktiviteter er også i litteraturen fundet at være forbundet med ordinationsfrekvens af antipsykotisk polyfarmaci (89,134).

Industrisponsoreret undervisning

Indflydelse fra lægemiddelindustrien på lægers ordinationsadfærd er et element i bl.a. Hemminkis model (103) for ordination, hvorfor et item vedrørende dette indgik i vores spørgeskemaundersøgelse. Endvidere har et nyere amerikansk studie indikeret, at tilbøjeligheden til at tillægge et nyt antipsykotisk præparat frem for helt at skifte præparat ved behandlingssvigt hang sammen med deltagelse i uddannelsesprogrammer sponsoreret af lægemiddelindustrien (30). Denne sammenhæng mellem lægemiddelsponsoreret undervisning/efteruddannelse og ordination af antipsykotisk polyfarmaci kunne vi ikke genfinde i vores spørgeskemaundersøgelse.

Arbejdspres

I vores spørgeskemaundersøgelse hang opfattelsen af et stort arbejdspress sammen med høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci, selv om det kun var statistisk signifikant for sygeplejerskernes vedkommende (formentlig pga. færre inkluderede læger). Om denne opfattelse afspejlede en større arbejdsmængde pr. medarbejder opgjort ved mere objektive data kunne ikke umiddelbart afgøres, idet det pga. forskelle i organisationen af psykiatrien i inklusionsområderne var vanskeligt at sammenligne de administrative data (fx læger/sygeplejersker pr. patient). Ud fra belægningsprocent alene kunne der ikke identificeres noget klart mønster, men opfattelsen af arbejdsbyrde er influeret af en lang række yderligere faktorer, som vi ikke har undersøgt.

Erfaring

Et amerikansk studie af lidt ældre dato fandt en sammenhæng mellem kort psykiatrisk erfaring og øget forekomst af antipsykotisk polyfarmaci (135). Denne sammenhæng kunne ikke genfindes i vores spørgeskemaundersøgelse af danske forhold.

Ledelsens holdning

Vi undersøgte ikke direkte ledelsens holdning til anvendelse af antipsykotisk polyfarmaci, da man måtte forvente et svar, der automatisk ville lægge sig op ad de generelle anbefalinger. Vi undersøgte indirekte ledelsens prioritering af området ved at spørge, hvorvidt der i det psykiatriske center var vedtaget en behandlingsvejledning for antipsykotika, som lægerne forventedes at følge (se ovenfor), hvornår denne sidst var blevet opdateret samt hvilke tiltag, der blev gjort for at sikre implementeringen i praksis. Som tidligere nævnt bekræftede alle fire centre at have en vejledning (dog af forskellig karakter og udformning som beskrevet ovenfor). Der var ikke nogen systematisk forskel mellem lav- og højforekomstområderne i tidspunkt for opdatering (2004 for det ene højforekomstområde, 2007 for det andet højforekomstområde og de to lavforekomstområder) eller tiltag for at sikre implementering (drøftelse på konferencer i et høj- og et lavforekomstområde, i det resterende høj- og lavforekomstområde suppleret med journalaudit og evaluering).

4.3.3 Journaldokumentation

Litteraturstudie

Litteraturen er meget sparsom på dette område (34,136). Et amerikansk studie viste, at over halvdelen af journalerne ikke indeholdt en begrundelse for anvendelsen af antipsykotisk polyfarmaci, ligesom størstedelen af patienterne ikke havde modtaget passende behandlingsforsøg med antipsykotisk monoterapi forud for kombinationsbehandlingen (34).

Egne undersøgelser

Vores journalgennemgang af samtlige ambulante patienter med en diagnose i det skizofrene spektrum tilknyttet interventionsområdet (i vores interventionsstudie) viste, at 57 % af journalerne manglede dokumentation for rationalet bag iværksat antipsykotisk polyfarmaci, ligesom kun 13 % af patienterne havde været igennem et tilstrækkeligt behandlingsforsøg med clozapin før iværksættelse af kombinationsbehandling. Den mangelfulde journaldokumentation komplicerer efterfølgende bestræbelser på reduktion af antal præparater, idet indikationen for evt. kombinationsbehandling ikke kan identificeres og dermed heller ikke et evt. patientspecifikt rationale bag.

4.4 Kapitelsammenfatning

I starten af kapitlet blev der stillet tre MTV-spørgsmål. Svarene kan sammenfattes således:

MTV-spørgsmål 1: Hvordan påvirker interventioner og organisatoriske faktorer ordinationsadfærd?

Der eksisterer en omfattende litteratur vedrørende effekten af forskellige teknikker til at ændre ordinationspraksis og/eller implementere forskellige former for behandlingsvejledninger i det kliniske arbejde. Overordnet set udviser studierne blandede resultater, og effekten i de positive studier er lille til moderat. Følgende teknikker har overvejende vist positive resultater: multifacetterede interventionsprogrammer (bestående af flere forskellige elementer), personlige efteruddannelsesbesøg, audit, feedback, uddannelsesmøder (foredrag, workshops, kurser) og påmindelser. Evidensen er dog for sparsom til at konkludere, hvilke strategier der vil være effektive under forskellige forhold.

Primærlitteraturen vedrørende specifikke metoder til at reducere forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci viser såvel positive som negative resultater, uden at der kan iden-

tificeres noget konsistent mønster af teknikker, der fremtræder mere effektive end andre.

Vores egen undervisningsbaserede intervention i et område i Danmark med høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci kunne ikke reducere ordinationsfrekvensen af antipsykotisk polyfarmaci, men identificerede en række organisatoriske barrierer vedrørende implementering af interventionsteknikkerne, der kan have haft betydning, og som er en vigtig erfaring til fremtidige interventioner.

MTV-spørgsmål 2: Hvad karakteriserer behandlere og organisationer, der anvender antipsykotisk polyfarmaci?

Vores spørgeskemaundersøgelse identificerede visse behandler- og organisationsrelaterede faktorer, der hang sammen med forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci, især holdningsmæssige, akademiske og arbejdsmiljørelaterede faktorer. Således var der en sammenhæng mellem områder med høj forekomst af antipsykotisk polyfarmaci og mindre undervisnings- og forskningsaktivitet, vanskeligere tilgængelige behandlingsvejledninger samt ringere opmærksomhed på disse.

MTV-spørgsmål 3: I hvilket omfang er antipsykotisk polyfarmaci begrundet i relevante farmakologiske og faglige betragtninger dokumenterede i journalen?

Ofte er der ingen eller utilstrækkelig dokumentation, hvilket vanskeliggør efterfølgende forsøg på reduktion af en lang medicinliste.

På grund af afgrænsningen af den organisatoriske beskrivelse til faktorer vedrørende ordinationsadfærd skal resultaterne af organisationsanalysen tolkes med forsigtighed.

5 Økonomi

Skizofreni er en samfundsmæssigt omkostningstung sygdom, idet den debuterer tidligt (sen ungdom eller tidlig voksenalder) og ofte har et kronisk forløb med mange genindlæggelser og problemer med at bevare en tilknytning til arbejdsmarkedet. Undersøgelser har vist, at kun 20-30 % af patienter med skizofreni er i arbejde (137,138). Omkostningerne til behandling af skizofreni overstiger omkostningerne til behandling af hjertekarsygdomme, og skizofreni er således blandt de dyreste sygdomme fra et samfundsøkonomisk perspektiv (139).

5.1 MTV-spørgsmål

Der tages i dette kapitel udgangspunkt i følgende MTV-spørgsmål:

1. Hvilke sundhedsøkonomiske konsekvenser er der ved interventioner, der tilsigter at reducere antipsykotisk polyfarmaci inden for behandling af skizofreni?
2. Hvilke sundhedsøkonomiske konsekvenser er der ved implementering af behandlingsvejledninger for skizofreni i klinisk praksis?
3. Er der øgede omkostninger for sundhedsvæsenet forbundet med antipsykotisk polyfarmaci i sammenligning med monoterapi?

Ovenstående spørgsmål er besvaret ved en litteraturgennemgang (afsnit 5.2) samt egen sundhedsøkonomisk undersøgelse (afsnit 5.3).

5.2 Litteraturgennemgang

5.2.1 Metode

Søgestrategi og resultater er beskrevet i bilag 1. Der kunne ikke identificeres nogen sekundærlitteratur og ej heller nogle danske studier, der kunne besvare de ovenfor anførte MTV-spørgsmål. Der fandtes ingen primærstudier vedrørende MTV-spørgsmål 1, et enkelt studie vedrørende MTV-spørgsmål 2 (140), mens resten af de inkluderede studier vedrørte MTV-spørgsmål 3. I alt er inkluderet to kohorteundersøgelser og fire registerundersøgelser. Bilag 4a – Tabel 4.1 og Bilag 4a – Tabel 4.2 indeholder en oversigt over de inkluderede studier.

5.2.2 Resultater

Der blev ikke identificeret sekundærlitteratur.

MTV-spørgsmål 1 og 2

Der kunne ikke identificeres studier, der anlægger et sundhedsøkonomisk perspektiv på interventioner, der søger at reducere forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci. Der er publiceret en sundhedsøkonomisk analyse af Texas Medication Algorithm-projektet (140) vedrørende implementering af en behandlingsalgoritme. Denne analyse var baseret på en cluster-randomiseret undersøgelse, hvor patient-outcome fra behandlingssteder, der var randomiseret til implementering af behandlingsalgoritme, blev sammenlignet med outcome fra behandlingssteder, der fortsatte vanlig behandling. Implementeringen af behandlingsalgoritmen blev vurderet omkostningseffektiv, idet der blev observeret en forbedring i patienternes kliniske tilstand (målt ved Brief Psychiatric Rating Scale-score) i algoritmeområderne uden samlede øgede omkostninger efter et kvartal. Efter 12 måneder kunne der dog ikke observeres forskel i outcome mellem grupperne (141). Studiet er et eksempel på en sundhedsøkonomisk analyse af en organisatorisk forandring og giver et eksempel på et egnet design.

MTV-spørgsmål 3

Der findes enkelte studier, der undersøger omkostninger ved antipsykotisk polyfarmaci i forhold til monoterapi. Studierne betragter omkostninger set i et snævert analyseperspektiv og vurderer kun de forøgede medicinomkostninger ved antipsykotisk polyfarmaci (142-146). Medicinomkostninger udgør imidlertid kun en begrænset del af de samlede omkostninger (<5 %) til behandling af skizofreni, jf. cost-of-illness undersøgelser (137,138,147), hvorfor resultaterne skal tolkes med forbehold. Hovedparten af studierne er observationelle undersøgelser, hvorfor de ikke kan bruges til at analysere årsagssammenhæng. Desuden kan confounding by indication være en kilde til bias. Ved confounding by indication forstås i denne sammenhæng, at man vil forvente en tendens til, at det er de sværest behandlelige patienter, der i forvejen har et større forbrug af sundhedsydelser, som er i behandling med antipsykotisk polyfarmaci. Dette er dog ikke et konsistent fund i litteraturen.

5.3 Økonomisk analyse af afledte omkostninger ved antipsykotisk polyfarmaci

5.3.1 Metode

Vores undervisningsbaserede intervention havde til formål at reducere anvendelsen af antipsykotisk polyfarmaci. Den oprindeligt planlagte cost-effectiveness analyse skulle sammenholde omkostninger med den opnåede effekt i en inkremental cost-effectiveness ratio (omkostninger pr. undgået tilfælde af antipsykotisk polyfarmaci). Den gennemførte analyse viste dog, at den undervisningsbaserede interventionen ikke havde den forventede bedre effekt (kapitel 4 og bilag 3d). De direkte omkostninger ved interventionen var dyrere uden at give bedre effekt. Når to sammenlignelige behandlinger har samme effekt, er det ikke relevant at gennemføre en cost-effectiveness analyse. Den eksisterende behandling, som er billigere og lige så god, foretrækkes frem for den nye behandling (148).

For at belyse MTV-spørgsmål 3 (se ovenfor) valgte vi derfor at udføre en analyse af de afledte omkostninger i sundhedsvæsenet, dvs. en analyse af forbruget af sundhedsydelser hos patienter i behandling med henholdsvis antipsykotisk polyfarmaci og monofarmaci. Studiet blev designet som en omkostnings-minimerings-analyse, hvor det som vist i den øvrige litteratur (jf. kapitel 3) blev antaget, at antipsykotisk poly- og monofarmaci har ligeværdig effekt (når der ses bort fra bivirkninger og andre potentielle problemer). Med ensartede sundhedsmæssige outcomes vil den behandling med de laveste omkostninger være det mest omkostningseffektive alternativ.

Omkostningsanalysen blev gennemført som en retrospektiv kohorteundersøgelse, hvor forbruget af sundhedsydelser og omkostninger blev sammenlignet mellem patienter ordineret henholdsvis antipsykotisk poly- og monofarmaci.

Studiepopulationen var kohorten af patienter, der indgik i interventionsundersøgelsen (kapitel 4 og bilag 3d), dvs. en åben kohorte af ambulante psykiatriske patienter. For disse patienter blev der indsamlet data vedrørende det ordinerede antal antipsykotiske præparater (polyfarmaci). Dataindsamlingen vedrørende poly- versus monofarmaci blev tilrettelagt retrospektivt og foregik som to tværsnitsopgørelser (pr. 1.1.2008 og 1.1.2009) af patienternes medicinordinationer ved manuel gennemgang af elektronisk ordinationsmodul og journaler (inkluderede ordineret medicin herunder ”efter-behov” (pn)ordinationer); indløste recepter blev ikke opgjort). Eksponering for polyfarmaci på disse to datoer blev brugt som udtryk for eksponeringen i det forudgående år (2007 og 2008).

Ressourceforbrug og omkostninger blev defineret som de personhenførbare omkostninger til behandling af kohortens patienter og omfattede psykiatriske og somatiske indlæggelser og ambulante kontakter samt ydelser i primærsektoren (praktiserende læge, vagtlæge m.fl.). Fra Landspatientregistret, Sygesikringsregistret og Det Centrale Psykiatriske Forskningsregister indsamlede vi data vedrørende studiepopulationens forbrug af sundhedsydelser i kalenderåret 2007 og 2008 samt tidspunkt for sygdomsdebut. Omkostningerne til de enkelte ydelser blev udtrukket direkte fra registrene for primærsektor (udbetalt honorar) og somatisk sekundærsektor (DRG-takst), mens psykiatriomkostningerne blev beregnet som forbrugte ydelser multipliceret med aktuelle enhedsomkostninger oplyst i en publikation fra Sundhedsstyrelsen (149). Medicinomkostningerne indgik ikke i opgørelsen, fordi adgangen til disse oplysninger er vanskeligere og mere ressourcetrækvende i forhold til de øvrige oplysninger. Desuden udgør medicinomkostningerne til behandling af skizofreni kun en forholdsvis lille andel (<5 %) af de samlede behandlingsomkostninger (137,138,150). Da analyserne opgør de årlige omkostninger, blev der set bort fra diskontering. Alle omkostninger fremgår i 2009-prisniveau.

Analyseperspektivet var sundhedssystemet, hvorfor indirekte omkostninger (produktivitetstab) og uhåndgribelige omkostninger (smerte og lidelse) ikke blev inddraget.

Til at belyse forskellen i omkostninger mellem patienter med og uden polyfarmaci anvendtes en multipel regressionsmodel OLS*-regression, hvor totale årlige omkostninger til forbrug af sundhedsydelser (i 2009-kr) indgik som den afhængige variabel (særskilt analyse for hvert behandlingsår). Følgende variable indgik som uafhængige variable: alder, køn, sygdomsvarighed (i år), behandlingssted, diagnose og status for polyfarmaci. For patienterne med skizofreni indhentede vi endvidere data vedrørende GAF-score* (Global Assessment of Functioning) fra Det Nationale Indikatorprojekt som proxy for sygdommens sværhedsgrad.

I følsomhedsanalysen testede vi følgende: 1) GAF-score blev inddraget som kovariat, 2) eksklusion af ekstreme outliers defineret som gennemsnit + tre standarddeviationer, 3) begrænsning af studiepopulationen til kun at omfatte patienter med to observationer (én pr. tværsnit), hvor antipsykotisk polyfarmaci defineredes som polyfarmaci ved begge tværsnit og tilsvarende for monofarmaci og 4) logaritme-transformation af omkostningsvariablen.

5.3.2 Resultater

Studiepopulationen bestod af 736 patienter. Demografiske og kliniske karakteristika i forhold til polyfarmaci-eksponering (antipsykotisk polyfarmaci versus monoterapi) og udgifterne til forbrug af sundhedsydelser er vist i Bilag 4b – Tabel 4.1 og Bilag 4b – Tabel 4.2.

Regressionsanalyserne (tabel 5.1 og 5.2) viste, at patienter med ordination af antipsykotisk polyfarmaci var forbundet med øgede omkostninger i forhold til patienter med monofarmaci. De øgede omkostninger blev især drevet af et øget antal psykiatriske indlæggelser og ambulante kontakter (bilag 4b). Således var omkostningerne for en patient i behandling med antipsykotisk polyfarmaci ca. 62.000 kr. større pr. år i 2007 ($p=0,02$) og ca. 29.000 kr. større pr. år i 2008 ($p=0,02$) i forhold til en patient i behandling med monoterapi og i øvrigt sammenlignelig mht. alder, køn, diagnose, sygdomsvarighed og behandlingssted (tabel 5.1 og 5.2). Den store absolutte forskel mellem de to år skyldtes tilstedeværelsen af enkelte patienter i 2007 med ekstremt høje omkostninger (outliers ekskluderet i følsomhedsanalyserne).

Når GAF-score indgik i analysen, blev meromkostningerne som hang sammen med ordination af antipsykotisk polyfarmaci reduceret til hhv. ca. 37.000 (2007) og 12.000 (2008) kr. og var ikke længere statistisk signifikant (Bilag 4b – Tabel 4.3 og Bilag 4b – Tabel 4.4). Ved eksklusion af outliers (31 for 2007 og 19 for 2008) ændredes resultaterne noget, idet polyfarmaci-koefficienten for 2007 ikke længere var statistisk signifikant, mens 2008-resultaterne forblev uændrede (Bilag 4b – Tabel 4.5 og Bilag 4b – Tabel 4.6). Den indsnævrede studiepopulation (bestående af personer, som indgik i både 2007- og 2008-kohorten) og alternative operationalisering af antipsykotisk polyfarmaci ændrede stort set ikke på omkostningsforskellen mellem poly- og monofarmaci, men var dog kun signifikant for 2008 (Bilag 4b – Tabel 4.7 og Bilag 4b – Tabel 4.8). Ved logaritmetransformation af omkostningerne blev flere af de estimerede parametre statistisk signifikante (Bilag 4b – Tabel 4.9 og Bilag 4b – Tabel 4.10). Polyfarmaci-koefficienterne forblev signifikante med en øgning i omkostninger i forhold til monofarmaci på hhv. 34 % (2007) og 36 % (2008).

Tabel 5.1 Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydelser for 2007 som afhængig variabel (n=583)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi*
Antipsykotisk polyfarmaci status ¹	61 742	8 120-115 363	0,02
Diagnose ²	-60 251	(-128 179)-(7 677)	0,08
Behandlingssted ³	22 039	(-28 064)-(72 142)	0,39
Køn ⁴	56 926	7 607-106 244	0,02
Alder: 30-44 år ⁵	-46 760	(-114 909)-(21 390)	0,18
Alder: ≥45 år ⁵	-57 881	(-134 490)-(18 728)	0,14
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	-61 804	(-174 075)-(50 468)	0,28
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-71 013	(-185 628)-(43 603)	0,22
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	-26 397	(-132 330)-(79 535)	0,63
Konstant	214 042	87 243-340 842	

¹Poly- versus monoterapi

²Skizofreni versus relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg versus Viborg

⁴Kvinder versus mænd

⁵Reference: 18-29 år

⁶Reference: 1 år

CI: confidence interval

Tabel 5.2 Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsysdelser for 2008 som afhængig variabel (n=658)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
Antipsykotisk polyfarmaci status ¹	28 904	4 355-53 453	0,02
Diagnose ²	30 568	(-5 052)-(-66 187)	0,09
Behandlingssted ³	16 264	(-9 395)-(41 924)	0,21
Køn ⁴	56 868	33 434-80 303	0,00
Alder: 30-44 år ⁵	-17 264	(-48 625)-(-14 098)	0,28
Alder: ≥45 år ⁵	-36 086	(-71 732)-(-439)	0,05
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	5 442	(-40 857)-(-51 741)	0,82
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-9 035	(-57 382)-(-39 311)	0,71
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	17 210	(-26 908)-(61 328)	0,44
Konstant	46 856	(-10 076)-(103 788)	

¹Poly- versus monoterapi

²Skizofreni versus relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg versus Viborg

⁴Kvinder versus mænd

⁵Reference: 18-29 år

⁶Reference: 1 år

CI: confidence interval

5.3.3 Diskussion

Denne analyse var designet som et observationelt studie, hvorfor der ikke kan drages entydige konklusioner omkring årsagssammenhæng. En del af de øgede omkostninger ved polyfarmaci skyldtes formentlig confounding by indication, idet det formentlig er sådan, at det er de sværest behandlelige patienter, der i forvejen har et større forbrug af sundhedsysdelser, som er i behandling med antipsykotisk polyfarmaci. Intuitivt forekommer det oplagt, at ordination af antipsykotisk polyfarmaci vil hænge sammen med sygdommens sværhedsgrad, hvilket i sig selv vil være en prædiktør for forbruget af sundhedsysdelser uafhængigt af polyfarmaci eller ej. Der kan imidlertid ikke i litteraturen findes entydig evidens for en sammenhæng mellem sygdommens sværhedsgrad og ordination af antipsykotisk polyfarmaci (36,58,86-89), jf. afsnit 3.3.6.

Vi havde ikke adgang til et specifikt mål for sygdommens sværhedsgrad, men inddrog patienternes GAF-score som kovariat i en følsomhedsanalyse. Disse analyser viste, at funktionsniveau/sygdommens sværhedsgrad var en vigtig confounder, idet meromkostningerne, som hang sammen med antipsykotisk polyfarmaci, reduceredes og blev statistisk insignifikant ved at inddrage denne parameter. Dette fund bekræfter formodningen om, at sygdommens sværhedsgrad har en selvstændig indflydelse på ressourceforbruget. De insignifikante parameterestimater kan blandt andet forklares ved, at variationen i meromkostningerne er større, når GAF-scoren inddrages, men også ved at den statistiske styrke reduceres som følge af det færre antal patienter i denne analyse.

Der er således brug for yderligere klarlægning af, hvordan antipsykotisk polyfarmaci evt. kan være medvirkende faktor til et øget forbrug af sundhedsysdelser. Man kunne forestille sig en effekt af øgede bivirkninger, reduceret compliance (med risiko for psykotisk recidiv og genindlæggelser) og et behov for hyppige kontakter med henblik på dosisjustering. Under alle omstændigheder forstærker disse resultater indtrykket af antipsykotisk polyfarmaci som en uhensigtsmæssig behandlingsform.

Vi brugte en tværsnitsopgørelse som proxy for ordinationsmønstret i det forudgående år. Dette kan indebære en vis usikkerhed. Vi udførte derfor en følsomhedsanalyse, hvor kun patienter med observationer svarende til begge tværsnitsopgørelser indgik: polyfarmaci blev defineret som polyfarmaci ved begge opgørelser og tilsvarende for monofarmaci. Resultaterne af disse analyser var stort set tilsvarende primæranalysen, dvs. usikkerheden ved operationaliseringen af antipsykotisk polyfarmaci havde tilsyneladende ikke en afgørende betydning for omkostningsforskellen mellem poly- og monofarmaci.

Vi har valgt at præsentere resultater fra OLS-regressionen, da de estimerede koefficienter er simple at fortolke. De kan nemlig fortolkes som de inkrementale omkostninger ved en ændring i den respektive parameter. Fordelingen af omkostningsvariablene (få observationer med store omkostninger) betyder, at man kan få en bedre tilpasset model ved at logaritmetransformere omkostningerne, men vi har valgt at udføre dette som en sensitivitetsanalyse, da fortolkningen af koefficienterne i de logaritmetransformerede modeller er mere kompliceret.

Tidsrammen i dette studie var for kort til at afsløre de langsigtede ressourcemæssige konsekvenser af mono- versus polyfarmaci. Man kunne således mistænke en øget forekomst af mere langsigtede bivirkninger ved kombinationsbehandling, især metaboliske bivirkninger, der typisk først vil vise sig flere år efter ved øget brug af sundhedsydelser grundet udvikling af diabetes, hjertekarsygdom mv.

5.4 Kapitelsammenfatning

I starten af kapitlet blev der stillet tre MTV-spørgsmål. Svarene kan sammenfattes således:

MTV-spørgsmål 1: Hvilke sundhedsøkonomiske konsekvenser er der ved interventioner, der tilsigter at reducere antipsykotisk polyfarmaci inden for behandling af skizofreni?
Dette var ikke undersøgt i litteraturen og kan derfor ikke besvares.

MTV-spørgsmål 2: Hvilke sundhedsøkonomiske konsekvenser er der ved implementering af behandlingsvejledninger for skizofreni i klinisk praksis?

Et enkelt studie fandt implementering af behandlingsvejledninger omkostningseffektivt ved korttidsopfølgningen, men ikke efter et års opfølgning.

MTV-spørgsmål 3: Er der øgede omkostninger for sundhedsvæsenet forbundet med antipsykotisk polyfarmaci i sammenligning med monoterapi?

Snævre omkostningsopgørelser (kun medicin) viser øgede omkostninger ved antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med monoterapi, men disse øgede omkostninger er ikke sammenholdt med effekt. Hvis det ud fra den øvrige litteratur antages, at der ikke er nogen forskel i effekt, vil antipsykotisk polyfarmaci være mindre omkostningseffektiv end antipsykotisk monoterapi.

Den aktuelle danske undersøgelse af de afledte omkostninger i forbindelse med antipsykotisk polyfarmaci viste, at polyfarmaci hænger sammen med øget forbrug af sundhedsydelser og dermed øgede omkostninger. På grund af risikoen for confounding by indication skal resultaterne imidlertid tolkes med forsigtighed. Følsomhedsanalysen, der inkluderede GAF-score som proxy-mål for sygdommens sværhedsgrad, bekræftede, at denne parameter er vigtig at inddrage i bedømmelsen af omkostningerne. Resultaterne tyder således på, at antipsykotisk polyfarmaci ud fra sundhedsvæsenets perspektiv

ikke er omkostningseffektivt i forhold til monoterapi. Dette resultat bidrager til listen af argumenter imod den hyppige anvendelse af antipsykotisk polyfarmaci.

6 Vurdering af de samlede resultater

6.1 Samlet vurdering og konklusioner

Formålet med denne MTV er at belyse, hvordan uønsket polyfarmaci med antipsykotika i den medicinske behandling af patienter med skizofreni kan nedbringes via interventionstiltag og ændringer i organiseringen af behandlingen.

Såvel litteraturen som vores egne resultater indikerer, at organisatoriske faktorer har stor betydning for forandringsprocesser. Fremtidige forsøg på ændring af ordinationspraksis bør derfor være en styret organisatorisk forandringsproces, der tager højde for sundhedsvæsenets komplekse og dynamiske struktur.

På baggrund af den samlede litteratur og resultaterne fra vores spørgeskemaundersøgelse specifikt vedrørende danske forhold, er det projektgruppens vurdering, at implementering af evidensbaserede behandlingsvejledninger (algoritme) samt opprioritering af undervisnings- og forskningsaktiviteter vil være væsentlige elementer i en sådan forandringsproces rettet mod ændring af ordinationsadfærd.

6.2 Undersøgelsens begrænsninger med hensyn til validitet og generaliserbarhed

Konklusionerne i denne rapport bygger dels på en kritisk litteraturgennemgang og dels på vore egne undersøgelser, der specifikt evaluerer danske forhold. Det er en styrke, at have resultater fra danske undersøgelser, da ordinationsadfærd er meget kompleks, og resultater ikke nødvendigvis kan overføres direkte fra udlandet.

Som tidligere nævnt var såvel spørgeskemaundersøgelsen som den økonomiske analyse observationelle undersøgelser, og der kan derfor ikke drages konklusioner om årsags-sammenhænge. De observerede sammenhænge kan således være forårsaget af faktorer, vi ikke har haft mulighed for at observere eller måle.

Generaliserbarheden af den organisatoriske analyse er som tidligere nævnt begrænset af, at den var centreret omkring faktorer vedrørende ordinationsadfærd. Der er således elementer af organisationen, vi ikke har adresseret, hvilket begrænser, hvor vidtgående konklusioner der kan drages af analysen.

6.3 Fremtidsperspektiver

Som beskrevet i rapporten eksperimenteres der både nationalt og internationalt med nye organisationsmodeller rettet mod forbedring af ordinationsadfærd og -vaner. Dette omfatter regelmæssig gennemgang af medicinordinationer udført af kliniske farmaceuter, men der foreligger endnu ikke dokumentation for effekt inden for området antipsykotisk polyfarmaci.

Da skizofreni er en meget heterogen sygdom (variation i sygdomsforløb, symptomprofil samt respons på antipsykotisk behandling), går tendensen mod at individualisere behandlingen som erstatning for den trial-and-error tilgang, der aktuelt er fremherskende. Dette kunne ske ved udvikling af en større vifte af præparater med en smallere virknings- og dermed bivirkningsprofil, der skulle rette sig mod specifikke patofysiologiske processer. I denne situation vil det formentlig være ganske relevant at kombinere disse præparater på forskellig vis specifikt tilpasset den enkelte patient. Det kræver

imidlertid en bedre forståelse af de specifikke patofysiologiske mekanismer bag udviklingen af skizofreni, før vi bliver i stand til at skræddersy behandlingen til den enkelte patient, men en kombination af præparater kan i denne situation meget vel vise sig at være såvel rationel som evidensbaseret.

Forholdene vedrørende antipsykotisk polyfarmaci skitseret i denne rapport er således ikke statiske, men må forventes at ændre sig i takt med fremkomst af nye forskningsresultater.

Referenceliste

1. Forbruget af antipsykotika blandt 18-64 årige patienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse. Sundhedsstyrelsen; 2006.
2. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003 Oct 30;349:1738-1749.
4. Parnas J, Glenthøj B. Skizofreni, skizotypisk sindslidelse, paranoide psykoser, akutte forbigående psykoser samt skizoaffektive psykoser. In: Mors O, Kragh-Sørensen P, Parnas J, editors. *Klinisk Psykiatri*. 3 ed. København: Munksgaard; 2009. p. 247-360.
5. WHO: ICD-10, chapter V, version 2007. 2007.
6. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry* 1999 Nov;40:407-414.
7. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 2001;52:503-517.
8. Canales PL, Olsen J, Miller AL, Crismon ML. Role of Antipsychotic Polypharmacotherapy in the Treatment of Schizophrenia. *CNS Drugs* 1999;12:179-188.
9. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: The National Institute for Clinical Excellence; 2002.
10. The International Psychopharmacology Algorithm Project IPAP. <http://www.ipap.org/algorithms.php> Accessed January 20, 2009 2009
11. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:5-40.
12. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley prescribing guidelines. 9th ed. London: Informa Healthcare; 2007.
13. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år. *Sundhedsstyrelsen, Enhed for Tilsyn* 2007.
14. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1751-1762.
15. Correl CU. Antipsychotic Polypharmacy, Part 1: Shotgun Approach or Targeted Cotreatment? *J Clin Psychiatry* 2008;69:674-675.

16. Correl CU. Antipsychotic polypharmacy, part 2: why use 2 antipsychotics when 1 is not good enough? *J Clin Psychiatry* 2008;69:860-861.
17. Stahl SM. Antipsychotic Polypharmacy, Part 1: Therapeutic Option of Dirty Little Secret? *J Clin Psychiatry* 1999;60:425-426.
18. Dødsfald blandt 18-64 årige beboere på Københavns Kommunes socialpsykiatriske bocentre. 2006.
19. Botts S, Hines H, Littrell R. Antipsychotic polypharmacy in the ambulatory care setting, 1993-2000. *Psychiatr Serv* 2003 Aug;54:1086.
20. Broekema WJ, de G, I, Van Harten PN. Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics-a European study. *Pharm World Sci* 2007 Jun;29:126-130.
21. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006 Aug;57:1094-1101.
22. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28:75-84.
23. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005;5:26.
24. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004 Oct;65:1377-1388.
25. Harrington M, Lelliott P, Paton C, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:418-420.
26. Harrington M, Lelliott P, Paton C, Okocha C, Duffett R, Sensky T. The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:414-418.
27. Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003 Jan;12:41-48.
28. Janssen B, Weinmann S, Berger M, Gaebel W. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull* 2004;30:1023-1033.
29. Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006 May;84:90-99.

30. Kreyenbuhl J, Marcus SC, West JC, Wilk J, Olfson M. Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007 Jul;58:983-990.
31. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003 Sep;64:984-989.
32. Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PLoS ONE* 2008;3:e3150.
33. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry* 2001 May;46:334-339.
34. Schumacher JE, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Ann Pharmacother* 2003 Jul;37:951-955.
35. Chong MY, Tan CH, Fujii S, et al. Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004 Feb;58:61-67.
36. Sim K, Su A, Chan YH, Shinfuku N, Kua EH, Tan CH. Clinical correlates of antipsychotic polytherapy in patients with schizophrenia in Singapore. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004 Jun;58:324-329.
37. Paton C, Lelliott P, Harrington M, Okocha C, Sensky T, Duffett R. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. *J Psychopharmacol* 2003 Jun;17:223-229.
38. Pandurangi AK, Dalkilic A. Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract* 2008 Nov;14:345-367.
39. IPAP Schizophrenia Algorithm. *www.ipap.org* 2006.
40. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. The Texas Medication Algorithm Project TMAP schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999 Oct;60:649-657.
41. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988 Sep;45:789-796.
42. Wahlbeck K, Cheine MV, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;CD000059. DOI: 10.1002/14651858.CD000059.
43. Miller AL, Craig CS. Combination antipsychotics: pros, cons, and questions. *Schizophr Bull* 2002;28:105-109.
44. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009 Mar;35:458-468.

45. Chan J, Sweeting M. Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol* 2007 Aug;21:657-664.
46. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK. Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur Psychiatry* 2005 Aug;20:409-415.
47. Lerner V, Libov I, Kotler M, Strous RD. Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 Jan;28:89-98.
48. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006 Jan;29:28-33.
49. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004 Feb;11:313-327.
50. Tranulis C, Skalli L, Lalonde P, Nicole L, Stip E. Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: an evidence-based review of the literature. *Drug Saf* 2008;31:7-20.
51. Zink M, Dressing H. Augmentation of clozapine with atypical antipsychotic substances. *Current Psychiatry Reviews* 2005;1:165-172.
52. Zink M. Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2005 Nov;30:409-415.
53. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007 Apr;27:198-204.
54. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic--a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Jun;119:419-425.
55. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443-57.
56. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006324.
57. Barbui C, Biancosino B, Esposito E, Marmai L, Dona S, Grassi L. Factors associated with antipsychotic dosing in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007 Jul;22:221-225.
58. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004 Apr;161:700-706.

59. Lelliott P, Paton C, Harrington M, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:411-414.
60. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. Increased risk of extrapyramidal side-effect treatment associated with atypical antipsychotic polytherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2006 Feb;113:135-141.
61. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007 Jan;89:91-100.
62. Elie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Gregoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 2009 Jan 22.
63. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, et al. Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006 Sep;86:138-146.
64. Taylor D, Mace S, Mir S, Kerwin R. A prescription survey of the use of atypical antipsychotics for hospital inpatients in the United Kingdom. *Int J Psych Clin Pract* 2000;4:41-46.
65. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? *J Clin Psychiatry* 2002 Feb;63:93-94.
66. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2008 Apr 21.
67. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002 Nov;106:323-330.
68. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Psychopharmacology: rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv* 2001 Aug;52:1033-1036.
69. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:873-879.
70. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-508.
71. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-217.
72. Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. Is the Differential Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-1131.
73. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:697-701.

74. Compton MT, Daumit GL, Druss BG. Cigarette smoking and overweight/obesity among individuals with serious mental illness: a preventive perspective. *Harv rev psychiatry* 2006;14:222.
75. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22:413-430.
76. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006 Feb;188:122-127.
77. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998 Oct;173:325-329.
78. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2002 Oct 1;57:147-156.
79. Morgan MG, Scully PJ, Youssef HA, Kinsella A, Owens JM, Waddington JL. Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. *Psychiatry Res* 2003 Feb 15;117:127-135.
80. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2010 Feb;71:103-108.
81. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study FIN11 study. *Lancet* 2009 Jul 10.
82. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic polypharmacy. *Curr Pharm Des* 2004;10:2231-2238.
83. Kreyenbuhl JA, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns. *Psychiatr Serv* 2007 Apr;58:489-495.
84. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multi-state Medicaid population, 1998-2003. *Clin Ther* 2007 Jan;29:183-195.
85. Sim K, Su A, Fujii S, et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Aug;58:178-183.
86. Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Dona S, Grassi L. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005 Nov;20:305-309.

87. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry* 2005 Sep;187:243-247.
88. Koyama A, Ito H, Nakanishi M, Sawamura K, Higuchi T. Addition of antipsychotics to medication regimens during schizophrenic inpatient care. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008 Feb;62:56-64.
89. Muijen M, Silverstone T. A comparative hospital survey of psychotropic drug prescribing. *Br J Psychiatry* 1987 Apr;150:501-504.
90. Barbui C, Nose M, Mazzi MA, et al. Determinants of first- and second-generation antipsychotic drug use in clinically unstable patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 2006 Mar;21:73-79.
91. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:663-674.
92. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Oct;17:407-418.
93. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial EUFEST. *Am J Psychiatry* 2009 Jun;166:675-682.
94. Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr Bull* 2006 Apr;32:234-237.
95. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. Quick reference guide. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
96. Pedersen OL, Christensen KL, Bang LE, Ibsen H, Schultz-Larsen P. Farmakologisk hypertensionsbehandling. *Ugeskr Laeger* 2009;171:2022-2025.
97. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009 Apr;109:10-14.
98. Baandrup L, Allerup P, Nordentoft M, Lublin H, Glenthoj B. Exploring regional variation in antipsychotic co-prescribing practice: A Danish questionnaire survey. *J Clin Psychiatry* 2010;online ahead of print October 2010.
99. Baandrup L, Allerup P, Lublin H, Nordentoft M, Peacock L, Glenthoj B. Evaluation of a multifaceted intervention to limit excessive antipsychotic co-prescribing in schizophrenia out-patients. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:367-374.
100. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patient care. *Arch Intern Med* 1993 Dec 13;153:2646-2655.
101. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999 Oct 20;282:1458-1465.

102. Benson PR. Factors associated with antipsychotic drug prescribing by southern psychiatrists. *Med Care* 1983 Jun;21:639-654.
103. Hemminki E. Review of literature on the factors affecting drug prescribing. *Soc Sci Med* 1975 Feb;9:111-116.
104. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998 Aug 15;317:465-468.
105. Farmer AP, Legare F, Turcot L, et al. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004398.
106. Forsetlund L, Bjorndal A, Rashidian A, et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003030.
107. Gill PS, Makela M, Vermeulen KM, et al. Changing doctor prescribing behaviour. *Pharm World Sci* 1999 Aug;21:158-167.
108. Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, et al. Toward evidence-based quality improvement. Evidence and its limitations of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. *J Gen Intern Med* 2006 Feb;21 Suppl 2:S14-S20.
109. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993 Nov 27;342:1317-1322.
110. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004 Feb;8:iii-72.
111. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000259.
112. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000409.
113. Thomson O'Brien MA, Freemantle N, Oxman AD, Wolf F, Davis DA, Herrin J. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD003030.
114. Weinmann S, Koesters M, Becker T. Effects of implementation of psychiatric guidelines on provider performance and patient outcome: systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007 Jun;115:420-433.

115. Nissen Å. Personlige efteruddannelsesbesøg PEB – og andre metoder til kvalitetsudvikling af lægemiddelordinationer. 2000. Institut for Rationel Farmakoterapi. Ref Type: Pamphlet
116. Chong SA, Ravichandran N, Poon LY, Soo KL, Verma S. Reducing polypharmacy through the introduction of a treatment algorithm: use of a treatment algorithm on the impact on polypharmacy. *Ann Acad Med Singapore* 2006 Jul;35:457-460.
117. Patrick V, Schleifer SJ, Nurenberg JR, Gill KJ. Best practices: An initiative to curtail the use of antipsychotic polypharmacy in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2006 Jan;57:21-23.
118. Thompson A, Sullivan SA, Barley M, et al. The DEBIT trial: an intervention to reduce antipsychotic polypharmacy prescribing in adult psychiatry wards – a cluster randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008 May;38:705-715.
119. Ungvari GS, Chow LY, Chiu HF, Ng FS, Leung T. Modifying psychotropic drug prescription patterns: a follow-up survey. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997 Oct;51:309-314.
120. Weinmann S, Hoerger S, Erath M, Kilian R, Gaebel W, Becker T. Implementation of a schizophrenia practice guideline: clinical results. *J Clin Psychiatry* 2008 Aug;69:1299-1306.
121. Barton JL. A study of the effect of computer feedback on polypharmacy. *J Clin Psychiatry* 1978 Sep;39:690-692.
122. Laska E, Siegel C, Simpson G. Automated review system for orders of psychotropic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1980 Jul;37:824-827.
123. Chuang WC, Crismon ML. Evaluation of a schizophrenia medication algorithm in a state hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2003 Jul 15;60:1459-1467.
124. Owen RR, Hudson T, Thrush C, Thapa P, Armitage T, Landes RD. The effectiveness of guideline implementation strategies on improving antipsychotic medication management for schizophrenia. *Med Care* 2008 Jul;46:686-691.
125. Morton V, Torgerson DJ. Regression to the mean: treatment effect without the intervention. *J Eval Clin Pract* 2005 Feb;11:59-65.
126. Kousgaard MB, Thorsen T. Implementeringsbarrierer – en organisations sociologisk nuancering. *Ugeskrift for Læger* 2009;171:1688-1691.
127. Brug medicinen bedre. Perspektiver i klinisk farmaci. Rapport fra Lægemiddelstyrelsens arbejdsgruppe om klinisk farmaci. København; 2004.
128. Ballentine NH. Polypharmacy in the elderly: maximizing benefit, minimizing harm. *Crit Care Nurs Q* 2008 Jan;31:40-45.
129. Castellino RL, Bajorek BV, Chen TF. Targeting suboptimal prescribing in the elderly: a review of the impact of pharmacy services. *Ann Pharmacother* 2009 Jun;43:1096-1106.

130. Milton JC, Jackson SH. Inappropriate polypharmacy: reducing the burden of multiple medication. *Clin Med* 2007 Oct;7:514-517.
131. Zermansky AG, Silcock J. Is medication review by primary-care pharmacists for older people cost effective?: a narrative review of the literature, focusing on costs and benefits. *Pharmacoeconomics* 2009;27:11-24.
132. Sorensen L, Nielsen B, Stage KB, Brosen K, Damkier P. Implementation of a rational pharmacotherapy intervention for inpatients at a psychiatric department. *Nord J Psychiatry* 2008;62:242-249.
133. Ockene JK, Zapka JG. Provider education to promote implementation of clinical practice guidelines. *Chest* 2000 Aug;118:33S-39S.
134. Johnson DA, Wright NE. Drug prescribing for schizophrenic out-patients on depot injections. Repeat surveys over 18 years. *Br J Psychiatry* 1990 Jun;156:827-834.
135. Merlis S, Fracchia J, Sheppard C. Polypharmacy in psychiatric treatment. Physician's treatment preference and practice survey. *N Y State J Med* 1972 Aug 1;72:1944-1947.
136. Taylor D, Mir S, Mace S, Whiskey E. Co-prescribing of atypical and typical antipsychotics – prescribing sequence and documented outcome. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:170-172.
137. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:279-293.
138. Mangalore R, Knapp M. Cost of schizophrenia in England. *J Ment Health Policy Econ* 2007 Mar;10:23-41.
139. Forslag til en national strategi for sundhedsvidenskab. København; 1995.
140. Kashner TM, Rush AJ, Crismon ML, et al. An empirical analysis of cost outcomes of the Texas Medication Algorithm Project. *Psychiatr Serv* 2006 May;57:648-659.
141. Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, et al. The Texas Medication Algorithm Project: Clinical results for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:627-647.
142. Gilmer TP, Dolder CR, Folsom DP, Mastin W, Jeste DV. Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004. *Psychiatr Serv* 2007 Jul;58:1007-1010.
143. Loosbrock DL, Zhao Z, Johnstone BM, Morris LS. Antipsychotic medication use patterns and associated costs of care for individuals with schizophrenia. *J Ment Health Policy Econ* 2003 Jun;6:67-75.
144. Rothbard A, Murrin MR, Jordan N, et al. Effects of antipsychotic medication on psychiatric service utilization and cost. *J Ment Health Policy Econ* 2005 Jun;8:83-93.

145. Stahl SM, Grady MM. High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid program. *Psychiatr Serv* 2006 Jan;57:127-129.
146. Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE, Correll CU, Kane JM. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2008;8:19.
147. Tediosi F, Parazzini F, Garattini L. Cost of schizophrenia studies: a methodological review. *Hepac* 2000;1:14-19.
148. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2005.
149. Takstsystem 2009 – Vejledning. 2009. SST. Ref Type: Pamphlet
150. Davies LM, Drummond MF. Economics and Schizophrenia: The Real Cost. *British Journal of Psychiatry* 1994;165:18-21.
151. Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Aug 1;32:1386-1392.
152. Hollis J, Touyz S, Grayson D, Forrester L. Antipsychotic medication dispensing and associated odds ratio of death in elderly veterans and war widows, 2001. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:981-986.
153. Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull* 2002;28:17-29.
154. Sernyak MJ, Rosenheck R. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry* 2004 Dec;65:1597-1600.
155. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003 Jan;54:55-59.
156. Boynton PM. Administering, analysing, and reporting your questionnaire. *BMJ* 2004 Jun 5;328:1372-1375.
157. Boynton PM, Greenhalgh T. Selecting, designing, and developing your questionnaire. *BMJ* 2004 May 29;328:1312-1315.
158. Grimshaw J, Campbell M, Eccles M, Steen N. Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies. *Fam Pract* 2000 Feb;17 Suppl 1:S11-S16.

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Sundhedsdokumentation
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00

doku@sst.dk
www.sst.dk/mtv