



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

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, Mickael 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 Afgrensnings	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 afgrensnings	29
4.3 Resultater	30
4.3.1 Påvirkning af ordinationsadfærd	30
4.3.2 Karakteristika for behandlerne 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
Bilag 1 Litteratursøgning og -udvælgelse	56
Bilag 1.a Teknologi	56
Bilag 1.a.1 Søgestrategier	56
Bilag 1.a.2 Udvælgelse af identificerede studier	56
Bilag 1.b Organisation	57
Bilag 1.b.1 Søgestrategier	58
Bilag 1.b.2 Udvælgelse af identificerede studier	58
Bilag 1.c Økonomi	59
Bilag 1.c.1 Søgestrategier	59
Bilag 1.c.2 Udvælgelse af identificerede studier	59
Bilag 2 Teknologi	61
Bilag 2a Evidenstabeller	61
Bilag 2a – Tabel 2.1 Studier vedr. evidens for antipsykotisk polyfarmaci ved skizofreni mht. effekt, bivirkninger og mortalitet (MTV-spørgsmål 2)	61
Bilag 2a – Tabel 2.2 Studier vedr. forekomst af antipsykotisk polyfarmaci (MTV-spørgsmål 1) og vedr. karakteristika for patienter i behandling med polyfarmaci (MTV-spørgsmål 4)	69
Bilag 2a – Tabel 2.3 Studier vedr. praktiske begrundelser bag antipsykotisk polyfarmaci (MTV-spørgsmål 3)	78
Bilag 3 Organisation	79
Bilag 3a Evidenstabeller	79
Bilag 3a – Tabel 3.1 Studier om hvordan interventioner og organisatoriske faktorer påvirker ordinationsadfærd (MTV-spørgsmål 1)	79
Bilag 3a – Tabel 3.2 Studier om karakteristika ved behandlerne og organisationer, der anvender antipsykotisk polyfarmaci (MTV-spørgsmål 2)	86
Bilag 3a – Tabel 3.3 Studier vedr. dokumenterede begrundelser i journalen for antipsykotisk polyfarmaci (MTV-spørgsmål 3)	89
Bilag 3b Spørgeskemaundersøgelse	90
Bilag 3c Spørgeskemaer anvendt i spørgeskemaundersøgelsen	92
Bilag 3d Interventionsundersøgelse	101
Bilag 4 Økonomi	103
Bilag 4a – Tabel 4.1 Studier vedr. sundhedsøkonomiske konsekvenser ved implementering af behandlingsvejledninger for skizofreni i klinisk praksis (MTV-spørgsmål 2)	103
Bilag 4a – Tabel 4.2 Studier vedr. omkostninger for sundhedsvæsenet forbundet med antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med monoterapi (MTV-spørgsmål 3)	104
Bilag 4b Økonomisk analyse	106

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 centrerledelsesniveau 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 sundhedsydeler 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, fravært 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 gavnlig effekt af clozapin kombinationsbehandling. Der er påvist en øget forekomst af bivirkninger ved antipsykotisk polyfarmaci, mens nyere veldesignede 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 indlæggsrser, 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 årssagssammenhænge. 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 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 register-samkøring.

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 ekstrapyramidal bivirkninger og hyperprolaktinæmi, men er forbundet med andre typer af bivirkninger (fx metaboliske forandringer) afhængig af deres receptorprofil. Se også førstegenerations-antipsykotika
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 inddeltes i høj-, middel- og lavdosispræparater, hvorfaf især lav- og middeldosispræparaterne fortsat anvendes (fx hhv. haloperidol og perfenazine). 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	ekstrapyramidele bivirkninger (Parkinsonisme, akatisi, 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 inddeltes 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 kerne-symptom ved sygdommen, som prædikterer det arbejdsmæssige og sociale funktions-niveau (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 førstgenerationsantipsykotika* 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 førstgenerationsantipsykotika 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 jurnalmæssigt veldokumenterede overvejelser om anvendelse af flere samtidige præparater ud fra disses virknings- og bivirkningsmæsige 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 inddeltes 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 delttagelse 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 irritationel 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 sundhedsdydelser.

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. Hvilkens 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 cohorteundersøgelser, 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 longitudinell 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)

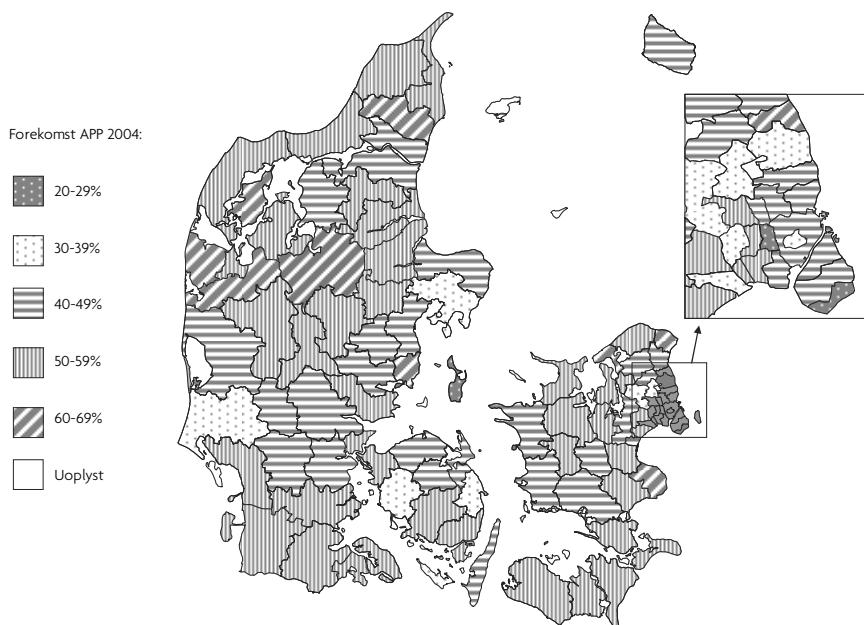
	Ambulante patienter med skizofreni (n=13 441)
1 antipsykotikum (monofarmaci)	6 922 (51,5 %)
2 antipsykotika	4 581 (34,1 %)
3 antipsykotika	1 618 (12,0 %)
mere end 4 antipsykotika	320 (2,4 %)
Samtidig behandling med antipsykotika og: benzodiazepiner clonazepam	6 045 (45,0 %) 2 813 (20,9 %)

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



1 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 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 indlæggelseskærende forværring af skizofrene symptomer.

2 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 ($\geq 20\%$ 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. Effektstørrelsen 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. udtalet 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 opnåe 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 totredjede 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 årssagssammenhæng, 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 cohortestudie, der benytter nationale finske registre, der svarer til de danske. Tiihonen 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 behandler med perfenazin monoterapi – både med hensyn til dø 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 bocentre, 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 aldersgrupper, skizofrenidiagnose, tidlige 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 respondeerer passende (20-30 %) (91). Selv for responderne er effekten ofte begrænset til en reduktion af symptomerne på 20-30 % (92). Effektstørrelsen 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 terapi-resistente 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 stemningsstabilisende 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. Svarerne kan sammenfattes således:

MTV-spørgsmål 1: Hvor udbredt er antipsykotisk polyfarmaci?

Forekomsten er høj og stigende og antipsykotisk polyfarmaci anvendes hos ca. halvdelen 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, fræst 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 gavnlig effekt af clozapin kombinationsbehandling. Der er påvist en øget forekomst af bivirkninger ved antipsykotisk polyfarmaci, mens nyere veldesignede 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 ikke er 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 jurnalen?

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 cohorteundersøgelser, 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 deltageraktivende 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.

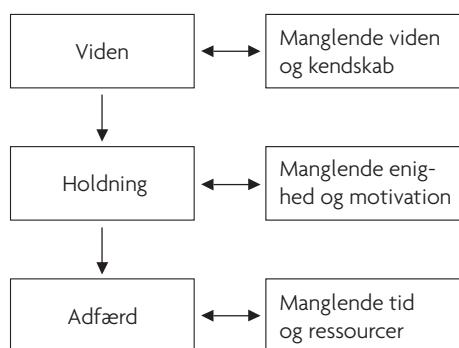
Den organisatoriske enhed i begge undersøgelser var det psykiatriske center beliggende i de udvalgte kommuner.

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 behandlings-system 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 fokusret på organisatoriske faktorer af betydning for ordinationsadfærdens ud fra disse modeller frem for en mere omfattende og systematisk organisationsmodel. Dette 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 ordinationsadfærdens 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 uddrage 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 prædiktor 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. videreförmidling 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). Sundhedsvesenet er kendtegnet 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 behandelnde lærer. Hospitalsapoteket på Regionshospitalet i Viborg har gode erfaringer fra andre specialer, hvor det generelt har været sådan, at totredjede 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 lærer 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 årssagssammenhænge.

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 lærerne 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 interventionsstudiets, som også foregik på gruppeniveau.

Den indsamlede information vedrørende organisatoriske nummeriske data som proxy for belastningsgraden (personalenormering, antal vakante stillinger, diagnosefordeling blandt patienterne) er ikke rapporteret, da disse data ikke var sammenlignelige pga. meget forskellig organisorisk 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 lærer 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 ordinede præparater (132).

Holdninger

Antipsykotisk polyfarmaci blev i et japansk studie vist at hænge sammen med psykiatres 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 deltagerne (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 arbejdspres 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 mangefulde 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 behandleres 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 sekundær litteratur 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 cohorteundersøgelser 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 sekundær litteratur.

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 årssagssammenhæng. 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 sundhedsydeler, 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 sundhedsydeler 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 cohorteundersøgelse, hvor forbruget af sundhedsydeler og omkostninger blev sammenlignet mellem patienter ordineret henholdsvis antipsykotisk poly- og monofarmaci.

Studiepopulationen var cohorten af patienter, der indgik i interventionsundersøgelsen (kapitel 4 og bilag 3d), dvs. en åben cohorte 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 tværsnitsoptagelser (pr. 1.1.2008 og 1.1.2009) af patienternes medicinordinationer ved manuel gennemgang af elektronisk ordinationsmodul og journaler (inkluderede ordineret medicin herunder ”etter-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 sundhedsydeler 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 psykiatromkostningerne 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 ressourcekrævende 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 sundhedsydeler (i 2009-kr) indgik som den afhængige variabel (særligt 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 sundhedsydeler 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 tilstedsvarelsen 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 sundhedsydeler 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 sundhedsydeler 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 sundhedsydeler, 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 prædiktor for forbruget af sundhedsydeler 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 sundhedsydeler. 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 mistanke 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 sundhedsdydelser 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 opfølging.

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 sundhedsdydelser 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 antipsyko-tika 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 ordinations-praksis 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 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.

Som tidligere nævnt var såvel spørgeskemaundersøgelsen som den økonomiske analyse observationelle undersøgelser, og der kan derfor ikke drages konklusioner om årssags-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 ele-menter 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 farmaceu-ter, men der foreligger endnu ikke dokumentation for effekt inden for området anti-psykotisk 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 fremher-skende. Dette kunne ske ved udvikling af en større vifte af præparater med en smallere virknings- og dermed bivirkningsprofil, der skulle rette sig mod specifikke patofysiolo-giske 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, Moller 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. Correll 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, Bosco 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, Barracough 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 schizophriform 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, Glenthøj 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, Glenthøj 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 organisationssociologisk 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. Castelino 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. *Pharmacoconomics* 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 NF. 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. Takstsysten 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 NZ 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.

Bilag 1 Litteratursøgning og -udvælgelse

Litteratursøgningen er foretaget i perioden maj 2007 til februar 2009 af Lone Baandrup, 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 økonomikapitlet endvidere Centre for Reviews and Dissemination: NHSEED/HTA.

Søgeordene er, hvor ikke andet er anført, anvendt som kontrollerede emneord og som fritekst.

Bilag 1.a Teknologi

Følgende MTV-spørgsmål danner grundlag for søgestrategien:

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?

Bilag 1.a.1 Søgestrategier

Tallene til højre angiver antal fund i søgningen.

<i>The Cochrane Library</i>	
Schizophrenia	252

PubMed

#1 Schizophrenia	83221
#2 "Antipsychotic Agents" [Major Topic]	21769
#3 Polypharmacy	2416
#4 Drug Therapy, combination	251829
#5 #3 OR #4	253742
#6 #5 AND #2	2204
#7 #6 AND #1	1078
#8 #6 with limits: Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized controlled trial, Review, Comparative study, 19-64 years	339

EMBASE

#1 *Neuroleptic Agent/cb [Drug Combination]	990
#2 Schizophrenia	61981
#3 #1 AND #2	479
#4 Limit #3 to (article or journal or review) and adult 18-64 years	208

Bilag 1.a.2 Udvælgelse af identificerede studier

Ud fra titler og abstrakts er de artikler, der er vurderet relevante for de stillede MTV-spørgsmål, udvalgt til læsning. Litteratursøgningen blev i første omgang fokuseret på sekundær litteratur (systematiske reviews og meta-analyser), suppleret med nyere studier (primærlitteratur), der dækker områder, der ikke er tilstrækkeligt belyst i sekundær litte-

raturen. Hvor der ikke fandtes systematiske reviews eller egentlig primærlitteratur er der suppleret med ikke-systematiske reviews.

MTV-spørgsmål 2

Sekundærlitteratur:

Inklusionskriterier: Systematiske reviews af antipsykotisk polyfarmaci versus monofarmaci. Publikationsår 2004 og frem (ældre reviews forældede pga. fremkomst af nye kombinationsstudier). Litteraturen deler sig i to grupper: clozapin kombinationsbehandling versus anden form for kombinationsbehandling med antipsykotika.

Eksklusionskriterier: Ikke-systematiske reviews.

Litteratur vedr. anden form for augmentationsbehandling (kombination af antipsykotika og antiepileptika/stemningsstabiliserende præparater, antidepressiva mv.).

Primærlitteratur:

Inklusionskriterier: Risikoen for død ved antipsykotisk polyfarmaci er dårligt belyst i de undersøgelser, som den sekundære litteratur bygger på, hvorfor der er inkluderet observationelle studier, der specifikt undersøger denne association.

Eksklusionskriterier:

Litteratur vedrørende anden form for augmentationsbehandling (kombination af antipsykotika og antiepileptika/stemningsstabiliserende præparater, antidepressiva mv.).

Der blev inkluderet fire metaanalyser, et Cochrane Review, ti systematiske reviews, fem cohorte- og to case-kontrol undersøgelser.

MTV-spørgsmål 1 og MTV-spørgsmål 4

Ingen sekundærlitteratur.

Primærlitteratur:

Inklusionskriterier: Studier med N>50.

Eksklusionskriterier: Litteratur vedr. anden form for augmentationsbehandling (kombination af antipsykotika og antiepileptika/stemningsstabiliserende præparater, antidepressiva mv.).

Der blev inkluderet 15 cohorte, to case-kontrol, 18 tværsnitsundersøgelser og en spørgeskemaundersøgelse.

MTV-spørgsmål 3

Ingen egentlig sekundærlitteratur.

Der blev derfor inkluderet fire ikke-systematiske oversigtsartikler, en tværsnitsundersøgelse og en cohorteundersøgelse.

De inkluderede studier er opstillet i Bilag 2 – Tabel 2.1 til Bilag 2 – Tabel 2.3. Det skal dog anføres, at der er overlap mellem flere af de inkluderede artikler, således at flere af artiklerne indeholder svar (eller del af et svar) på mere end ét MTV-spørgsmål.

Bilag 1.b Organisation

Følgende MTV-spørgsmål danner grundlag for søgestrategien:

- Hvordan påvirker interventioner og organisatoriske faktorer ordinationsadfærd?

De to øvrige MTV-spørgsmål i organisationsdelen er dækket af teknologisøgningen og indgår ikke i nedenstående søgning:

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?

Bilag 1.b.1 Søgestrategier

Tallene til højre angiver antal fund i søgningen.

The Cochrane Library

Searched by review group: Effective Practice and Organisation of Care Group

PubMed

#1 Schizophrenia	83240
#2 Antipsychotic agents	108623
#3 Guideline adherence	11404
#4 Inservice training	18920
#5 Practice guidelines as topic	54418
#6 Health plan implementation	3935
#7 #1 AND #2	19718
#8 #3 OR #4 OR #5 OR #6	82866
#9 #7 AND #8	186

EMBASE

#1 Schizophrenia/	61981
#2 Neuroleptic Agent/	36852
#3 Practice Guideline/	103471
#4 In Service Training/	67
#5 #1 AND #2	13171
#6 #3 OR #4	103802
#7 #6 AND #5	470
#8 Limit #7 to adult 18-64 years	80

Bilag 1.b.2 Udvælgelse af identificerede studier

Ud fra titler og abstrakts er de artikler, der er vurderet relevante for de stillede MTV-spørgsmål, udvalgt til læsning.

MTV-spørgsmål 1

Sekundær litteratur: Inklusionskriterier: Systematiske reviews af interventionsmetoder mhp. at implementere guidelines og/eller ændre ordinationspraksis.

Eksklusionskriterier: Reviews begrænset til bestemte specialer (andet end psykiatri), fx kun vedrørende almen praksis.

Primær litteratur: Inklusionskriterier: Alle typer af studier der omhandler metoder til ændring af ordinationspraksis mht. reduktion af antipsykotisk polyfarmaci, herunder implementering af guidelines.

Eksklusionskriterier: Studier vedr. ændring af ordinationsvaner der ikke omfatter antipsykotisk polyfarmaci.

Der blev inkluderet fem Cochrane Reviews, syv systematiske reviews, to cluster-randomiserede undersøgelser, et kontrolleret før-efter studie, syv ikke-kontrollerede før-efter studier.

MTV-spørgsmål 2

Grundet den begrænsede mængde af litteratur er inkluderet alle studier, der blev fundet relevante for besvarelse af spørgsmålet.

Der blev inkluderet en cohorteundersøgelse, tre tværnitsundersøgelser og tre spørge-skemaundersøgelser.

MTV-spørgsmål 3

Grundet den begrænsede mængde af litteratur er inkluderet alle studier, der blev fundet relevante for besvarelse af spørgsmålet.

Der blev inkluderet 2 cohorteundersøgelser.

De inkluderede studier er opstillet i Bilag 3a – Tabel 3.1 til Bilag 3a – Tabel 3.3

Bilag 1.c Økonomi

Følgende MTV-spørgsmål danner grundlag for søgestrategien:

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?

Bilag 1.c.1 Søgestrategier

Tallene til højre angiver antal fund.

Centre for Reviews and Dissemination: NHSEED/HTA

Health care economics AND schizophrenia

221

The Cochrane Library

Antipsychotic agents	Technology assessments:	30
	Economic evaluations:	302

PubMed og EMBASE

Feltet er dækket af søgninger under teknologi og organisation.

Bilag 1.c.2 Udvælgelse af identificerede studier

Ud fra titler og abstrakts er de artikler, der er vurderet relevante for de stillede MTV-spørgsmål, udvalgt til læsning.

MTV-spørgsmål 1

Der kunne ikke findes nogen relevant sekundærlitteratur (systematiske oversigter eller metaanalyser) eller primærlitteratur.

Eksklusionskriterier: Sundhedsøkonomiske analyser af monofarmaci med ét antipsykotisk præparat versus et andet.

MTV-spørgsmål 2

Der kunne ikke findes nogen relevant sekundærlitteratur (systematiske oversigter eller metaanalyser).

Eksklusionskriterier: Sundhedsøkonomiske analyser af monofarmaci med ét antipsyko-tisk præparat versus et andet.

Der blev inkluderet et kohortestudie.

MTV-spørgsmål 3

Der kunne ikke findes nogen relevant sekundær litteratur (systematiske oversigter eller metaanalyser).

Eksklusionskriterier: Sundhedsøkonomiske analyser af monofarmaci med ét antipsyko-tisk præparat versus et andet.

Der blev inkluderet to kohortestudier og fire registerstudier.

De inkluderede studier er opstillet i Bilag 4a – Tabel 4.1 og Bilag 4a – Tabel 4.2.

Bilag 2 Teknologi

Bilag 2a Evidensstabeller

Bilag 2a – Tabel 2.1 Studier vedr. evidens for antipsykotisk polyfarmaci ved skizofreni mht. effekt, bivirkninger og mortalitet (MTV-spørgsmål 2)

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Sekundærlitteratur					
Barbul et al., 2009 (44)	Bestemme effekten af forskellige clozapin-antipsykotika kombinationer	Systematisk review og meta-analyse. Inkluderede studier: random allokering af patienter til clozapin-kombinationsbehandling og clozapin monoterapi	21 studier (6 af disse dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede) 1994-2007	Åbne studier favoriserede clozapin-kombinationsbehandling, men data fra 6 RCT'er kunne ikke påvise en statistisk signifikant positiv effekt af kombinationsbehandlingen. Klinisk anbefaling: evidensen for clozapin-kombinationsbehandling er svag og viser ingen eller begrænset effekt	Kinesiske studier: ikke anvendt DSM-IV eller ICD-10, ikke placebo-kontrollede og dobbelt-blindede, drop-out rater ikke rapporterede
Englisch et al., 2008 (15)	Give et overblik over den eksisterende evidens vedr. aripiprazol add-on til clozapin	Systematisk review	11 publikationer (2004-2007) 94 patienter	Fire åbne prospektive designs, resten case reports. Aripiprazol add-on gruppen opnåede klinisk forbedring af psykotiske symptomer, clozapin dosis reduktion og lindring af clozapin-inducedere bivirkninger. Kombinationen af clozapin og aripiprazol forekommer effektiv og veitolereret, men placebo-kontrollerede undersøgelser er påkrævet	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Paton et al., 2007 (53)	Meta-analyse af clozapin kombinationsbehandling med andet antipsykotikum hos patienter med skizofreni med partelt clozapin-respons	Systematisk review, inklusion af RCTs vedr. clozapin augmentation med et andet AP hos patienter med skizofreni og partelt respons på clozapin-behandling	4 RCTs (1997-2006) 166 patienter	Når de 4 studier analyseres samlet: ingen effekt Udtalet heterogenitet, der kunne forklares ud fra studie-varighed: 2 RCTs med varighed over 10 uger gav OR=4,41 til fordel for kombinationsbehandling (behandlingsrespons), mens ingen effekt i RCTs med varighed 10 uger	Kun studier publiceret på engelsk Det positive fund for de 2 RCTs med varighed 10 uger er tentativt pga. kun 68 patienter involveret
Taylor og Smith, 2009 (54)	Vurderer den terapeutiske effekt af tillæg af antipsykotikum til clozapin-behandling	Meta-analyse af placebo kontrollerede RCTs af antipsykotika-tillægsbehandling til clozapin	10 RCTs (til og med april 2008) 522 patienter	Marginal terapeutisk effekt af kombinationsbehandling (Klinisk signifikans tvivlsom)	
Cipriani et al., 2009 (56)	Vurderer effekt og tolerabilitet af forskellige antipsykotika-kombinationsstrategier ved behandlingsresistant skizofreni	Systematisk Cochrane Review af RCTs der sammenlignede clozapin + et andet antipsykotisk præparat med clozapin + et nyt andet præparat	Kun 3 små RCTs	Ingen sikre resultater pga. for få og for dårlige studier	
Mouaffak et al., 2006 (48)	Clozapinkombinations-strategier i behandlingen af ultraresistent skizofreni	Systematisk review	Case reports og åbne kliniske studier dominerer litteraturen. Kun få dobbelt-blindede studier med inkonsistente resultater	Ikke muligt at drage definitive konklusioner	
Zink og Dressing, 2005 (51)	Clozapin-augmentations-behandling med SGA	Systematisk review	Litteraturen domineret af ukontrollerede data 34 publikationer (1994-2004) 1250 patienter Heraf kun 1 dobbelt-blindet RCT	Favorable effekter på psykotiske symptomer eller reduktion af clozapin-inducerede bivirkninger rapporteret for hver afprøvet kombination, men randomiserede prospective undersøgelser er nødvendige for systematisk at kunne evaluere disse behandlingsstrategier	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Kontaxakis et al., 2005 (46)	RCTs vedr. augmentationsbehandling hos clozapin-resistente skizofrene patienter: et kritisk review	Systematisk review kun inkluderende RCTs vedr. effekt og sikkerhed af adjuverende psykofarmakologisk behandling (ikke kun AP) hos clozapin-resistente skizophrene patienter	11 trials (1996-2003) 270 patienter Ikke kun antipsykotika-augmentation	Outcome favoriserede clozapin-augmentation med sulpirid Metodologiske svagheder i de inkluderede studier begrænser den vægt, evidensen kan tillægges	Insufficient litteratursøgning (kun Medline
Pandurangi og Dalkilic, 2008 (38)	Review af SGA APP: forekomst, årsager og evidens	Clinical trial reports, case reports og reviews	75 publikationer (1995-2007) 678 patienter	Der tegner sig to potentielle årsager til SGA APP: tillæg af D2-antagonist ved partelt respons på clozapin monoterapi og tillæg af andet præparat mhp. reduktion af clozapin-bivirkninger Aktuelt er der ikke tilstrækkeligt evidens til at arbejde SGA APP som rutinebehandling	Kun søgt i PubMed
Correll et al., 2009 (55)	En meta-analyse af antipsykotisk kombinationsbehandling vs. monoterapi i behandlingen af skizofreni	Inklusion af RCTs der sammenligner antipsykotisk monoterapi og kombinationsbehandling med 2 forskellige antipsykotika	19 studier (1957-2007) 1216 patienter	Antipsykotisk kombinationsbehandling signifikant bedre en monoterapi mht. inefficacy og all-cause discontinuation. Det er forklaret af positive resultater i følgende typer af studier: 1) studier med de novo polyfarmaci (dvs. der er ikke først konstateret behandlingsresistens), 2) clozapin-kombinationer, 3) trial-varighed > 10 uger, 3 kinesiske trials og 4 SGA + FGA.	Inklusion af kinesiske studier: meget lave dropout-rater (obs tvang/éthik?), ingen adgang til clozapin, hvorfor de har trials med de novo kombinationsbehandling OG det er disse kinesiske studier med de novo kombinationsbehandling, der driver resultatet!

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
				Dvs. det er IKKE generaliserbart til kombinationsbehandling hos behandlingsresistente patienter i vestlige trials. Mulig publikationsbias Stor heterogenitet; uvist om det er validt at lave meta-analyse. Sufficient litteratursøgning Data er utilstrækkelige mht. vurdering af sikkerheden af antipsykotisk kombinationsbehandling	Dvs. det er IKKE generaliserbart til kombinationsbehandling hos behandlingsresistente patienter i vestlige trials. Mulig publikationsbias Stor heterogenitet; uvist om det er validt at lave meta-analyse. Sufficient litteratursøgning Data er utilstrækkelige mht. vurdering af sikkerheden af antipsykotisk kombinationsbehandling
Tranulis et al., 2008 (50)	Review af litteraturen om antipsykotisk kombinationsbehandling med fokus på sikkerhed og effekt	Systematisk review	Litteraturen domineret af case reports og ikke-kontrollerede studier Safety rating (S): 1 (safe) – 5 (evidence of increased serious events) Efficacy rating (E): 1 (min. 2 double-blind RCT support the treatment) – 5 (no evidence of efficacy)	Yderligere undersøgelser er nødvendige, før nogen specifik antipsykotisk kombination kan anbefales Specifikke svagheder i den eksisterende litteratur: små studier, manglende kontrol af relevante confounder, kort followup-periode og mangel på fuld monitorering af potentielle bivirkninger	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
			Clozapine/risperidone: S=4, E=3 Clozapine/amisulpride: S=3, E=3 Clozapine/sulpiride: S=3, E=4 Clozapine/ziprasidone: S=3, E=4 Olanzapine/risperidone: S=3, E=4 Olanzapine/amisulpride: S=3, E=4 Amisulpride/risperidone: S=3, E=4 Haloperidol/amisulpride: S=3, E=3 Olanzapine/sulpiride: S=3, E=4 Olanzapine/other FGA: S=3, E=4 Haloperidol/levopromazine: S=2, E=3	Kun ikke-kontrollerede data var tilgængelige	I tilfælde af behandlingsrestrikt skizofreni, hvor clozapin ikke kan anvendes, er kombinationsbehandling med non-clozapin SGA en overvejelse værd Men der er betydelige begrænsninger i den eksisterende litteratur og pga. manglende data vedr. sikkerhed, er stor forsigtighed påkrævet
Chan og Sweeting, 2007 (45)	Kombinationsbehandling med non-clozapin SGA: en oversigt over den aktuelle evidens	Systematisk review		Insufficient litteratursgning (kun Medline) Resultaterne er trivlsomme pga. manglen på kontrollerede data	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Zink , 2005 (52)	Augmentation af olanzapin ved behandlingsresistent skizofreni	Systematisk review	14 publikationer (1998-2004) 83 patienter Kun 1 af studierne randomiseret	Baseret på kliniske observationer medførte et signifikant antal af kombinationsbehandlingerne favorable resultater, men yderligere systematiske undersøgelser er påkrævet ved risici og fordele.	
Stahl og Grady, 2004 (49)	Kritisk review af SGA behandling: sammenligning af monoterapi med polyfarmaci og augmentation	Systematisk review	Litteraturen domineret af case reports og ikke-kontrollerede studier med en blanding af positive og negative resultater	Den eksisterende evidens tyder på, at den bedste behandling for skizofreni og psykose er længerevarende behandlingsforsøg med sekvens af SGA monoterapi i terapeutiske doser	
Lerner et al., 2004 (47)	Kombination af SGA i behandling af terapi-resistant skizofreni	Systematisk review	Litteraturen domineret af ikke-kontrollerede data: 29 case reports og case series (172 patienter) 1 dobbelt-blindet placebo-kontrolleret studie (28 patienter)	Kombination af SGA er veltolereret og kan have effekt ved behandlingsrefraktær skizofreni Yderligere dobbelt-blindede og placebo-kontrollerede studier er dog nødvendige for at bekræfte disse observationer	
Joukamaa et al., 2006 (76)	Undersøge association mellem risiko for død og APP	Kohorte-studie Kontrolleret for en række mulige confundere	99 patienter (>30 år) med skizofreni, heraf 39 døde i løbet af 17 års followup	For hvert antipsykotikum der adderes til behandlingen øges RR med 2,5	Kun førstegenerationsantipsykotika inkluderet Eksponering fastlagt som selvrapporтерet ordinær medicin ved baseline

Primærlitteratur

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Waddington et al., 1998 (77)	Undersøge prædiktorer for død af naturlige årsager	Kohorte-studie	88 indlagte ældre patienter med kronisk skizofreni, heraf 39 døde i løbet af 10 års followup	APP var associeret med reduceret overlevelse (RR 2,46)	(Ikke i løbet af followup-perioden) Få patienter
Hollis et al., 2006 (152)	Undersøge association mellem død og antipsyko- tisk behandling af ældre patienter	Cæs-kontrol studie Ekspонering: psykofarmaka dispensereset i 120 dages periode forud for død/ kontroldato	Ældre patienter i behandling med AP, ikke kun skizofrene (3284)	Resultater specielt vedr. APP: øget risiko for død hos patienter behandlet med APP (OR 5,32)	Det fremgår ikke, om det er død af alle årsager eller kun naturlig død Både FGA og SGA ikke kun patienter med skizofreni, også en del demente
Morgan et al., 2003 (79)	Prospektiv kvantificering af mortalitet	Kohorte-studie	72 patienter med skizofreni (20-83 år), heraf 25 døde i løbet af 7,5 års followup	Ingen association mellem APP og risiko for død	Få patienter Kun FGA Død af alle årsager
Montout et al., 2002 (78)	Undersøge association mellem antipsykotisk behandling og mortalitet	Kohorte-studie	3474 indlagte og ambulante patienter med skizofreni, heraf 178 døde i løbet af 4 års followup	Ingen association mellem øget risiko for død og APP	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Baandrup al., 2010 (80)	Undersøge association mellem antipsykotisk polyfarmaci og død af naturlige årsager	Nested case-kontrol studie	193 cases, 1937 kontroller	Ingen association mellem antipsykotisk polyfarmaci og risikoen for død af naturlige årsager	Øget risiko for død af naturlige årsager ved kombinationsbehandling med antipsykotika og langtidsvirkende benzodiazepiner
Tiihonen et al., 2009 (81)	Undersøge hvordan langtidsbehandling med antipsykotika påvirker mortaliteten hos patienter med skizofreni	Kohorte-studie, register-baseret	66.881 patienter fulgt i 11 år	Længerevarende behandling med antipsykotika forbundet med lavere dødelighed end ingen behandling. Sammenlignet med perfenazin monoterapi var der signifikant reduceret risiko for død af alle årsager samt selvmord ved clozapin-behandling. Dødelighed ved antipsykotisk polyfarmaci uændret i forhold til perfenazin monoterapi.	

Bilag 2a – Tabel 2.2 Studier vedr. forekomst af antipsykotisk polyfarmaci (MTV-spørgsmål 1) og vedr. karakteristika for patienter i behandling med polyfarmaci (MTV-spørgsmål 4)

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Procychn et al., 2001 (33)	Vurdering af forekomst af APP ved udskrivelse fra tertær psykiatisk behandling i Canada	Retrospektiv opgørelse af medicinordinationer ved udskrivelse af patienter med skizofreni	N=229	APP prævalens: 28 %	
Jaffe et al., 2003 (27)	Beskrivelse af antipsykotisk kombinationsbehandling på et stort state hospital i New York	Analysen af klinisk database APP defineret som overlappende ordinansperiode på mindst 28 dage	Alle indlagte patienter i 1999 N=8212	APP prævalens: 31 % Patientvariable der prædikterer APP: yngre alder, tidlige hospitaliseret, afrikansk-amerikansk etnicitet, psykose-diagnose i forhold til affektiv diagnose	
Ganguly et al., 2004 (24)	Beskrivelse af forekomst, tendenser og faktorer associeret med APP	Retrospektiv cohorte studie Analysen af California og Georgia Medicaid claims databases. APP defineret som overlappende ordinansperiode på mindst 14 dage	All Medicaid-eligible schizophrenia patients 1998-2000 N=31435	APP prævalens: 40 %. APP prævalensen øgedes mellem 1998 og 2000. Følgende faktorer associeret med APP: mand, vægttab, epilepsi, andre sindslidelse, eksponering for Parkinson-medicin, luftvejsygdomme, kræft	Observationelt studie; der kan ikke drages konklusioner om årsagsammenhænge
Clark et al., 2002 (22)	Karakterisere antipsykotisk kombinationsbehandling	Retrospektiv cohorte studie, analyse af Medicaid pharmaceutical claims	N=836 Følgt fra 1995 to 1999	APP prævalens i 1995: 6 % og i 1999: 24 %	
McCue et al., 2003 (31)	Beskrivelse af ændringer i ordinationspraksis for patienter med skizofreni 1995/2000	Review af journaler for udskrevne patienter	N=459 (1995) og 584 (2000)	Øgning i APP fra 1995 (0 %) to 2000 (16 %). Sammenfaldende med et fald i bivirkninger og en forbedring i patient outcome	Ingen årsagssammenvænget kan uddrages fra et observationelt studie
Botts et al., 2003 (19)	Beskrivelse af forekomsten af APP i ambulant behandling	Random one week samples igennem 8 år. Data fra National Ambulatory Medical Care Survey	N=2368	APP prævalens øgedes fra 1993/94 (3 %) to 1999/2000 (6 %). Højpestede kombination i 1999/2000: FGA + SGA	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Harrington et al., 2002 (26)	Karakteristik af antipsyko-tikaordinater for indlagte patienter i Storbritannien	1-dags audit (tværsnits-studie)	N=3132	APP prævalens: 48 %	
Harrington et al., 2002 (25)	Undersøgelse af variationen mellem behandlingssteder vedr. APP for indlagte patienter	1-dags audit (tværsnits-studie)	44 mental health services N=2149	APP prævalens: 12-71% (gns: 48 %). Prædiktorer for APP: frihedsbe-røvelse, schizofreni eller paranoid psykose, sort/etnisk minoritet (modellen forklarede 40 % af variationen i APP)	Årsagssammen-hænge kan ikke fastlægges
Broekema et al., 2007 (20)	Undersøgelse af polyfarmaci med SGA	Analyse af medicinordinationer fra en række europæiske lande	N=2725	Prævalens af SGA APP: 42 %	
Schumacher et al., 2003 (34)	Vurdering af aktuel ordinationspraksis vedr. APP	Prospektiv analyse af medicinordinations-data for indlagt patienter	N=206	APP prævalens: 41 %	
Kreyenbuhl et al., 2006 (29)	Sammenligning af APP-forekomst ved at bruge forskellige kriterier	Analyse af medicinordinationer for ambulante patienter med skizofreni Kriterier for APP med stigende stringens: ≥30, ≥60 or ≥90 overlappende dage	N=61257	Prævalensen af APP var 20 %, 13 % og 10 % defineret ved hhv. ≥30, ≥60 eller ≥90 dages overlap FGA+SGA: 74 %.	Clozapine-kombinationsbe-handling: 5 %
Kreyenbuhl et al., 2007 (30)	Sammenligning af patienter med skizofreni: tillæg eller skift af antipsykotisk præparat for at håndtere behandlings-resistant positive symptomer	Mailed survey of psychiatrists	N=209	33 % af patienterne blev behandlet med tillæg af antipsykotisk præparat, men sandsynligheden for lindring af positive symptomer, forbedret funktion og forebyggelse af hospitaliseringer var mindre med dette behandlingsregime	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Chakos et al., 2006 (21)	Undersøgelse af prævalens og korrelater for APP i behandlingen af skizofreni	Baseline resultater i CATIE-studiet (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)	N=1380	APP prævalens: 6 %	Man var formentlig mindre tilbøjelig til at henvisse patienter i behandling med APP til studiet
Taylor et al., 2000 (64)	Ordinationsopgørelse af brugen af SGA for indlagte patienter i Storbritannien	Analyse af registerdata (medicinordinanter)	N=3685	Udbredt anvendelse af SGA og FGA kombinationsbehandling. Denne kombination var associeret med øget ordination af antikolinergika, hvilket indikerer øgede forekomst af EPS hos patienter behandlet med APP	
Carnahan et al., 2006 (60)	Undersøgelse af om SGA APP er en risikofaktor for EPS	Tværsnits-studie Analyse af registerdata	N=4400	Fordoblet risiko for EPS hos patienter behandlet med SGA APP, men dette forklares ved den højere kumulative antipsykotikadosis hos disse patienter	
Sim et al., 2004 (36)	Undersøgelse forkomst af APP og dets kliniske korrelater blandt asiatiske patienter	Gennemgang af journaler, klinisk undersøgelse og interview med familiemedlemmer	N=300	APP prævalens: 72 %. APP associeret med: yngre alder, længere sygdomsvarighed, høj-potente antipsykotikum, højere gennemsnitsdoser APP ikke associeret med aktuel sværhedsgrad af symptomer	
Faries et al., 2005 (23)	Vurdering af årlig APP-rate blandt schizofreni-patienter opstartet på almindeligt brugte SGAs	Prospektivt naturalistisk studie Follow up: 1 år	N=796	I løbet af 1-års followup-perioden: 36 % forblev på monoterap, 58 % af patienterne havde mindst 1 ængereværende periode med APP behandling (>60 konsekutive dage)	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Gillmer et al., 2007 (142)	Undersøgelse af tendenser og omkostninger af SGA APP blandt Medicaid beneficiaries med skizofreni i San Diego	Analysis af Medicaid database, 1999-2004	N=15962	SGA APP: 3 % i 1999, 14 % i 2004.	
Morrato et al., 2007 (84)	Vurdering af APP forekomst hos Medicaid beneficiaries der opstarter med behandling med antipsykotika. Undersøgelse af prædiktorer for APP	Retrospektiv cohorte-undersøgelse Medicaid claims data, 1998-2003. APP defineret som opstart på flere antipsykotika eller ellers min. 60 dages overlap	N=55481	APP prævalens: 6 %. Prædiktorer for APP: Skizofreni-diagnose, nylig indlæggelse, antal sindslidelse, mand, 18-24 år, påbegyndelse af clozapin	Prævalensen af kronisk APP var lav i det første år af behandlingen. APP var mere hyppigt hos patienter med alvorligt sygdoms-forløb
Barbui et al., 2006 (90)	Undersøgelse af anvendelsen af antipsykotika hos ikke-stable skizophrene patienter rekrutteret fire forskellige europæiske sites	Retrospektiv cohorte- studie	N=390	<15 % blev behandlet med både FGA og SGA FGA/SGA kombinationsbehandling associeret med: separeret eller fraskilt, ikke i arbejde, været længe i behandling med antipsykotika, sværere symptomer, flere bivirkninger received both FGA and SGA.	Tendens til at forbeholde APP til de sværest behandlelige patienter
Sim et al., 2004 (85)	Undersøgelse af forekomst og prædiktorer for APP i Asien	Retrospektiv journalgennemgang	N=2399	APP prævalens: 46 % APP associeret med: mandlig køn, ældre alder, behandlingssted, højere CPZeq doser, brug af antikolinergica, mindre anvendelse af SGA, sygdomsvarighed	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Pickar et al., 2008 (32)	Beskrive medikamentel behandling af skizofreni	Tværsnits-studie af ambulante patienter i USA	N=200	APP prævalens: 43 %	
Chong et al., 2004 (35)	Undersøgelse af ordinatonspraksis ved: antipsykotika i Østasien og hvilke faktorer, der påvirker disse mønstre	Retrospektiv undersøgelse af indlagte patienter	N=2399	APP prævalens: 46 %. Antipsykotika ordinatonspraksis varierede mellem landene De højeste APP-rater blev observeret i Singapore (72 %) og Japan (79 %), hvor 93 % af kombinationsbehandlingen bestod af FGA+SGA Total dosis antipsykotika øget ved APP sammenlignet med monoterapi.	Clozapin er ikke indregistreret i Japan, hvilke bidrager til den høje forekomst af APP
Elie et al., 2009 (62)	Undersøgelse for kognitiv effekter af antipsykotisk dosis og polyfarmaci ved skizofreni	Naturalistisk tværsnits-studie	N=56	APP associeret med svækkelse af de kognitive funktioner, men dette var medieret af øget total dosis i APP-gruppen og altså ikke selvstændigt korreleret med APP	
Hori et al., 2006 (63)	Undersøgelse af association mellem antipsykotika-ordination og kognitive funktioner	Tværsnits-studie: sammenligning af patienter med skizofreni og raske kontroller	N=76 patients and 92 controls	Ikke-standard anvendelse af antipsykotika (APP eller dosis højere end anbefalet) var assosieret med dårligere kognitiv funktion	Grundet det observationelle design kan der ikke drages nogen form for konklusioner om årssagsammenhæng. Mulig effekt grundet antal antipsykotika og høj dosering kan ikke adskilles

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Correll et al., 2007 (61)	Undersøgelse af associa- tion mellem APP og metabolisk syndrom	Tværsnits-studie af indlagte patienter behandlet med SGA	N=364	APP prævalens: 19 %. APP associeret med øget forekomst af metabolisk syndrom, men denne associa- tion var confounded af kendte demografiske, kliniske og antropometriske risikofaktorer (BMI, ældre alder, co-behand- ling med FGA)	
Barbui et al., 2007 (57)	Undersøgelse af faktorer associeret med antipsyko- tisk dosering hos indlagte psykiatriske patienter	Prospektivt cohorte-studie med 7-års rekutteringsperiode	N=539	APP var den stærkeste prædi- ktor for vedvarende behandling med doser højere end det anbefaede	
Centorrino et al., 2004 (58)	Undersøgelse af APP vs. monofarmaci hos indlagte psykiatriske patienter	Retrospektivt case-kontrol studie Gennemgang af journaler og elektroniske ordinationsoplysninger APP defineret som 3 overlappende dage med samtidige ordination af flere forskellige slags antipsykotika	N=70 subjektpar	APP associeret med højere total dosis antipsykotikum, længere indlæggelsesvarighed, øget risiko for bivirkninger Ingen forskelle i kliniske parametere (CGI, GAF, PANSS)	Ingen årsagssam- menhænge kan uddrages fra et observationelt studie De kliniske ratinger blev foretaget retrospektivt
Lelliot et al., 2002 (59)	Undersøgelse af patient- variable som prædictorer for APP	Tværsnits-studie af psykiatriske indlagte patienter i Storbritannien	N=3576	APP prævalens: 51 %. Patientvariable associeret med APP: yngre alder, mand, frihedsberø- velse, retspsykiatrisk patient, skizofreni-diagnose APP den stærkeste prædiktør for høj samlet dosis	No causal relationships can be established

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Covell et al., 2002 (153)	Beskrivelse af medicinordination hos ambulante patienter med skizofreni	Tværsnits-studie Gennemgang af medicinordinationer	N=400	APP prævalens: 35 %. APP associeret med: gymnasial uddannelse og civilstatus (enlig) Variation i ordinationspraksis mellem læger	No correction for multiple testing
Kreyenbuhl et al., 2007 (83)	Undersøgelse af patient-variable associeret med længerevarende APP med længerevarende APP med monoterapi Multivariat regressionsmodel	Case-control studie der sammenligner længerevarende APP med længerevarende monoterapi Multivariat regressionsmodel	N= 5826 cases og 39745 controls	Faktorer associeret med APP: yngre alder, ugift, military service-connected disability, skizofrenii forhold til skizoaf-fektiv sindslidelse, større for-brug af sundhedsydelselser, brug af antiparkinson medicin (EPS-markør) Faktorer associeret med antipsykotisk monoterapi: African American ethnicity, depression eller misbrug som co-morbiditet, medicinsk co-morbiditet	No correction for multiple testing
Janssen et al., 2004 (28)	Evaluering af APP som mål kvaliteten af skizofreni-behandlingen	Prospektiv undersøgelse af APP i cohorte af indlagte patienter med skizofreni	N=1075	Patienter udskevet med APP havde signifikant dårligere outcome (både ved: psykopa-tologi og social function), flere tidlige psykiatriske indlægger, markant tankeforstyrret ved indlæggelse Køn, alder, alder ved sygdoms-debut, misbrug, PANSS total og subscorer var ikke associeret med APP ved udskrivelse Der var en stærk variation mellem behandlingssteder, som ikke kunne forklares af forskelligt casemix	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Ito et al., 2005 (87)	Identifikation af faktorer assosieret med APP og overdosering	Tværsnits-studie, spørgeskema-undersøgelse af patientkarakteristika, psykiatreskrav holdning og sygeplejerskers krav	N=139 patienter i 19 akutte psykiatriske enheder (japanske hospitaler), 78 tilhørende psykiatere	Brug af APP og overdosering var assosieret med psykiatreskepsis vedr. brug af behandlingsalgoritmer, sygeplejerskes krav om mere medicin og patients kliniske tilstand (øget sygdomsvarighed, reduceret GAF ved udskrivelse)	Ingen beregning af sample size Ingen korrektion for multipel testning
Muijen et al., 1987 (89)	Undersøgelse af variationen i ordination af antipsykotika i Storbritannien	Tværsnitsundersøgelse af tre forskellige typer psykiatriske hospitaler Gennemgang af patientjournaler	N=250	APP prævalensen varierede mellem 27 % og 69% blandt patienter med skizofreni Hospitaltet med den laveste forekomst var det eneste med en tilknyttet psykofarmakologisk enhed Der er god evidens for, at ordinationspraksis er mere påvirket af uddannelse og meningsudveksling mellem læger end af patienternes aktuelle symptomer	
Biancosino et al., 2005 (86)	Undersøgelse af klinikeres grunde til at ordne APP i en stikprøve af italienske psykiatriske indlagte patienter	Prospektivt cohorte-studie	N=354	APP prævalens: 28 %. Ved udskrivelse var APP associeret med: positive symptomer, maniske/fjendtlige symptomer, APP ved indlæggelsen, dvs. patienter udskrevet med APP var mere syge ved indlæggelsen	

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Koyama et al., 2008 (88)	Undersøgelse af faktorer assosieret med APP påbegyndt under indlæggelse	Tværsnits-studie	N=204	APP prævalens (påbegyndt under indlæggelse), 21 % APP assosieret med højere dosis antipsykotikum, aggressive adfærd, ingen somatisk co-morbiditet, psykiatriske præference for FGA	No correction for multiple testing

Bilag 2a – Tabel 2.3 Studier vedr. praktiske begründelser bag antipsykotisk polyfarmaci (MTV-spørgsmål 3)

Studie (forfatter, år, reference)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Sernyak et al., 2004 (154)	Undersøge klinikeres rationale for ordination af APP	Tværsnits-studie hvor klinikere blev interviewet ved, deres ordination af APP til specifikke skizofrene patienter (fra to Veterans Administration centre)	N=66 patienter blev gennemgået	De 4 hyppigste årsager til APP, som klinikerne rapporterede: reduktion af positive symptomer (61 %), reduktion af negative symptomer (20 %), reduktion af total mængde medicin (9 %), reduktion af EPS (5 %)	
Tapp et al., 2003 (155)	Undersøge lægers rationale for ordination af APP	Retrospektiv gennemgang af ordinationsdata, journaler og kommunikation med læger APP defineret som overlap af ordinationer på flere antipsykotiske præparater på mindst 30 dage	N=1794	Den primære grund til tillæg af FGA til pågående SGA-behandling: persistende positive symptomer Den primære grund til tillæg af SGA til pågående FGA-behandling: skift til SGA, men en signifikant andel af patienterne strandede på kombinationen og skiftet blev aldrig fuldført	
Miller, 2002 (43)	Diskutere problemer og årsager ved vedvarende antipsykotisk kombinationsbehandling	Selektivt review	Ikke specificeret	Opremser mulige rationaler og hermed associerede problemer bag ordination af APP	ingen systematisk litteratursøgning
Correll, 2008 (15)	Problematise APP	Selektivt review	Ikke specificeret	Opremser mulige rationaler og hermed associerede problemer bag ordination af APP	ingen systematisk litteratursøgning
Kingsbury, 2001 (68)	Diskutere APP	Selektivt review	Ikke specificeret	Opremser mulige rationaler og hermed associerede problemer bag ordination af APP	ingen systematisk litteratursøgning
Ananth, 2004 (82)	Give en oversigt over APP	Selektivt review	Ikke specificeret	Gennemgår årsager, epidemiologi, effekt, bivirkninger og muligheder for ophør med ordination af APP	ingen systematisk litteratursøgning

Bilag 3 Organisation

Bilag 3a Evidensstabeller

Bilag 3a – Tabel 3.1 Studier om hvordan interventioner og organisatoriske faktorer påvirker ordinationsadfærd (MTV-spørgsmål 1)

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Resultater		Kommentar
			Studioperiode, studiets storrelse	Resultater	
Sekundær litteratur					
O'Brien et al., 1997, opdateret 2007 (112)	Vurdere effekten af educational outreach visits (når en trænet person besøger sundhedsprofessionale i deres egne omgivelser) på sundhedsprofessionelles handlinger og patientbehandling	Cochrane review Litteratursøgning indtil marts 2007	69 studier inkluderet (15.000 sundhedsprofessionelle)	Educational outreach visits alene eller i kombination med andre interventioner har konsekvent og lille, men potentelt vigtigt effekt på ordinationsmåde. Effekten på andre former for professionel praksis er varierende.	Der mangler sundhedsøkonomiske evalueringer af educational outreach visits
Jamtvedt et al., 2006 (11)	Vurdere effekten af audit og feedback på sundhedsprofessionelles handlinger og patientbehandling	Cochrane review Litteratursøgning indtil januar 2004	118 studier inkluderet	Audit and feedback kan have små til moderate effekter mht. forbedring af professional praksis. Den relative effekt er størst, når baseline adhærence til anbefalet praksis er lav og når feedback er intensiv.	
O'Brien et al., 2001 (113)	Vurdere effekten af educational meetings (Foredrag, workshop, kurser) på sundhedsprofessionelles handlinger og patientbehandling	Cochrane review Litteratursøgning indtil januar 1999	32 studier inkluderet (ca. 3000 sundhedsprofessionelle)	Interaktive workshops kan resultere i moderat store ændringer i professionel adfærd. Undervisende sessioner alene har ikke effekt.	

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Forsetlund et al., 2009 (106)	Opdatering af O'Brien et al., 2001 Vurdere effekten af educational meeting på sundhedsprofessionelles adfærd og patientbehandling	Cochrane review Søgningerne opdateret med 1999-marts 2006	Kun RCT) 8 studier (>11.000 sundhedsprofessionelle)	Educational meetings alene eller i kombination med andre interventioner kan have effekt, men effektstorrelsen er lille og sammenlignelig med andre teknikker Educational meetings alene er ikke tilstrækkeligt effektivt til at ændre kompleks adfærd	
Farmer et al., 2008 (105)	Vurdere effekten af printed educational material på sundhedsprofessionelles adfærd og patientbehandling	Cochrane review Litteratursøgning indtil marts 2007	23 studier inkluderet	Sammenlignet med ingen intervention kan printed educational material have en gavnlig effekt på processer, men den kliniske betydning heraf er usikker. Effekten sammenlignet med andre former for intervention er usikker	
Grimshaw et al., 2004 (110)	Vurdere effektivitet og omkostninger ved forskellige strategier mhp. udvikling, disseminering og implementering af guidelines	Systematisk review Litteratursøgning indtil 1998	235 studier inkluderet, den overordnede kvalitet vurderet ringe	Evidensen er utilstrækkelig: det kan ikke konkluderes hvilke strategier der vil være effektive under forskellige omstændigheder	
Gill et al., 1999 (107)	Identificere og vurdere interventioner der søger at ændre lægers ordinationspraksis	Systematisk review Litteratursøgning indtil 1996	96 studier inkluderet	Ingen konsistente forskelle mellem metoderne	

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Grimshaw et al., 2006 (108)	Vurdere effekt og omkostninger for forskellige guideline disseminerings- og implementeringsstrategier	Systematisk review Litteratursøgning indtil 1998	235 studier inkluderet	Overordnet ringe kvalitet. Medianne absolute forbedring i sundhedspraksis: reminder: 14 % educational material: 8% audit and feedback: 7% multifacetteret intervention: 6%	Kun 29 % af studierne rapporterede data vedr. omkostninger
Bero et al., 1998 (104)	Give en oversigt over systematiske reviews af forskellige strategier mhp. disseminering og implementering af forskningsviden	Systematisk litteratursøgning	18 reviews inkluderet	Interventioner med konsistent effekt: Educational outreach visits Reminders Multifaceted interventions Interactive educational meetings Interventioner med varierende effekt: Audit and feedback Brug af lokale meningsdannere Lokal konsensusproces Patientmedierede interventioner Interventioner med lille eller ingen effekt: Educational materials Didactic educational meetings (forelæsninger)	
Grimshaw et al., 1993 (109)	Vurdere effekten af clinical guidelines	Systematisk review Litteratursøgning indtil 1992	59 studier inkluderet	Ekspliktte guidelines forbedrer klinisk praksis når de introduceres i konteksten af rigide evalueringer	

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Weinmann et al., 2007 (114)	Identificere evidens fra sammenlignende studier vedr. effekten af psykiatrisk guideline-implementation på ordinationspraksis og patient outcome	Systematisk review	18 studier (9 RCTs, 6 ikke-randomized kontrollerede undersøgelser, 3 quasixperimental før-og-efter studier) Publiceret 1998-2004	Effekten på ordinationspraksis og patient outcome var moderat og midlertidig i de fleste tilfælde Studier med positivt outcome anvendte komplekse multifasettede interventioner eller specifikke psykologiske metoder til at implementere guidelines	Only 2 of the studies addressed schizophrenia (the remainder addressed other psychiatric diseases) Ikke komplet liste over skizofrenistudier
Ockene og Zapka, 2000 (133)	Redegøre for undervisning af klinikere som led i guidelineimplementering	Review	Erfaring og data fra relevante RCTs	Undervisningsaktiviteter skal være støttet af ledelsen, afspejle overbevisende evidens, benytte flere strategier og undervisningsteknikker samt engagere modtagene i erhvervelse af nye evner samt problem løsning	
Weinmann et al., 2008 (120)	Undersøge effekten af systematisk implementering af evidensbaseret behandlingsvejledning for skizofreni, med særlig fokus på reduktion af APP	(Kontrolleret) før-og-efter studie (quasi-eksperimentelt)) Intervention: quality-circle-based intensivt implementeringsprogram; 17 quality circles (2 gange/uge), 90 minutter lange møder med deltagelse af alle læger, centrale sygeplejersker og psykologer, hvor der blev fokuseret på forbedret adhærens til behandlingsvejledningen (Tyskland)	N=151 indlagte patienter (77 før, 74 efter) vurderet ved indlægelse og udskrivelse	Forekomsten af antipsykotisk monoterapi ved udskrivelse blev øget fra 40% til 68% ($p=0.02$) (NNT=4), men ingen ændringer i andre mål for guideline adhærens Behandlingsprincipper ændredes kun inden for de områder, som havde været intensit debatteret i løbet af quality circles	8 primære outcome mål, ikke taget højde for risiko for massesignifikans Kontrolgruppen er historisk, der er ingen samtidig kontrolgruppe. risiko for confounding og regression to the mean

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Chong et al., 2006 (116)	Undersøge effekten på polyfarmaci af implementering af en behandlings-algoritme for patienter med førstegangspsykose	Ikke-kontrolleret før-og-efter studie Intervention: implementering af evidens-baseret behandlingsalgoritme i et interventionsprogram for tidlig psykose. Der blev især lagt vægt på antipsykotisk monoterapi og kortidsbrug af benzodiazepiner frem for øget antipsykotisk dosis til at kontrollere forstyrret adfærd (Asien)	N=68 patienter før og 483 patienter efter	Signifikant reduktion i: forekomsten af APP, længerevarende brug af benzodiazepiner og antikolingerika Antipsykotisk monoterapi øgedes fra 77% til 92% (NNT=7)	Ingen samtidig kontrolgruppe: risiko for confounding og regression toward the mean Detaljerne vedr. implementeringen af algoritmen er ikke beskrevet Effekten af implementering af behandlingsalgoritmen kan ikke adskilles fra effekten af de øvrige elementer i tidlig-psykose-programmet
Taska et al., 1980 (122)	Undersøge effekten af et elektronisk medicinoversigtsystem på forekomsten på forekomsten af polyfarmaci og doser uden for det anbefalede	Ikke-kontrollerede tidsserier Interventionen: månedlig udsendelse af breve til læger med ordinationer uden for anbefalingerne, inkl. APP, med krav om at begrunde disse ordinationer (USA)	Monitorering af alle patienter i et psykiatrisk center (patient-population: 1800)	Betydende reduktion af ikke-anbefalede ordinationer, inkl. APP	Ingen samtidig kontrolgruppe: risiko for confounding og regression to the mean

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Ungvari et al., 1997 (119)	At forbedre ordinationsvanerne i en rehabiliteringsenhed for kroniske psykiatriske patienter i Hong Kong	Ikke-kontrolleret før-og-efter studie Interventionen: 1) vurdering af hver patients medicinanamnese og behandlingsplan 2) undervisningsaktiviteter 3) 4 drug trials 4) distribution af oversigt over månedligt medicinfobrug (Hong Kong)	Follow up: 2 år To tværsnit-undersøgelser: 158 patienter/gang	Signifikant reduktion af forekomst af APP: 54% til 34% (NNT=5)	Ingen samtidig kontrolgruppe, hvorfor det ikke kan vurderes om effektene skyldes interventionen eller andre faktorer
Barton et al., 1978 (121)	Vurdering af effekten af computer-genereret information vedr. APP behandlede patienter	Ikke-kontrollerede tidsserie Intervention: automatiske elektroniske månedlige oversigter over patienter behandlet med >4 psykotropika sendt til de psykiatriske hospitaler (USA)	Varighed af studiet: 3 år Hver måned vurderet 9000 patienter i gennemsnit	Markant reduktion i andelen af patienter behandleret med >4 psykotropika, men ændringen indtrådte før distributionen af medicinoversigterne, hvilket indikerer at diskussionen vedr. oversigterne stimulerede ordinationsændringerne	Ingen kontrolgruppe
Patrick et al., 2006 (117)	Vurdering af tiltag nhp. at reducere forekomsten af APP	Ikke-kontrolleret før-og-efter studie Interventionen samtalte mellem de enkelte læger og den ledende overlæge, hvor ordinationspraksis blev diskuteret og lægerne blev opfordret til at reducere APP (USA)	14 psykiatere i state institutions (patienter med kronisk og refraktær sindslidelse) Follow up: 9 måneder	Signifikant reduktion i forekomsten af APP: 42% to 31% (NNT=9)	Ingen samtidig kontrolgruppe: risiko for confounding og regression to the mean
Owen et al., 2008 (124)	Sammenlign effekten af et multikomponentprogram og et basisprogram til implementering af antipsykotika behandlingsvejledning	Clusterrandomiseret kontrolleret undersøgelse Intervention: Multikomponent-program: fremme klinikerens adhærens til behandlingsvejledningen (besøg af projektsygeplejerske) og fremme patientcompliance (besøg af projektsygeplejerske) Basisprogram: uddeling af behandlingsvejledningerne til relevante aktører (USA)	2x3 behandlingscentre randomiseret til multikomponent- eller basisprogram 291 patienter inkluderet (akut exacerbation af skizofreni, vurderet ved baseline og 6 måneder follow up)	I multikomponentenhederne blev observeret en øgning i tillæg af SGA til FGA-behandling (dvs. øget forekomst af APP), men ikke øgning i andel af patienter skiftet til et SGA monoterapi. Ingen forskel mellem grupperne mht. antipsykotisk dosering	Illustrerer udforingerne i at ændre ordinationsvaner Der er ikke taget højde for clusterefekten i analyserne Patienter med akut exacerbation, dvs. kan ikke generaliseres til ambulante patienter

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Thompson et al., 2008 (118)	Undersøge effekten af en multifacetteret intervention (sammenlignet med udeling af behandlingsvejledninger alene) på forekomsten af APP på en almenpsykiatrisk afdeling	Clusterrandomiseret kontrolleret undersøgelse Interventionen: Workbook med lærings-/kognitive teknikker, et undervisningsbesøg (30 min.) til læger, et remindersystem på journalerne (klistermærker til at markere APP) (UK)	19 voksnepsykiatriske afdelinger Deltagere: alle ansatte læger og sygeplejersker Follow up: 5 måneder	Signifikant reduktion af APP (OR=0.43, p=0.028)	Ingen sundhedsøkonomisk evaluering Store forskelle i APP-forekomst ved baseline, hvorfor NNT ikke umiddelbart kan beregnes Der er taget højde for clustereffekten
Sorensen et al., 2008 (132)	Udvikle, implementere og vurdere to behandlingsalgoritmer for hhv. skizofreni og depression (sidstrævnte omtales ikke yderligere her) i en psykiatrisk afdeling (Odense Universitetshospital)	Kvantitativ før-efter vurdering Interventionen: algoritmen blev introduceret på et lægenøde og projektgrænene tilskyndede til anvendelse i det daglige kliniske arbejde (Danmark)	104 journaler ved baseline sammenlignet med 96 journaler ved 1 års follow up	Ingen forskel i antal ordinerede præparer (Hovedparten af patienterne blev udskrevet med medicin i hht. algoritmen, men der kunne ikke dækkes nogen statistisk signifikante forskelle før-efter)	Resultater og konklusion uklares Ingen samtidig kontrolgruppe: indebærer risiko for confounding og regression to the mean
Chuang et al., 2003 (123)	Vurdere ordinationspraksis før og efter en undervisningsintervention i anvendelsen af en skizofrenibehandlingsvejledning	Ikke-kontrolleret før-efter studie Interventionen: distribution af behandlingsvejledning samt undervisning af læger og plejepersonale (2 dage) (USA)	Antal læger og plejepersonale ikke anført Tværsnitundersøgelse af journaler for 30 patienter før og 30 patienter efter Follow up: 1 år	Ingen signifikante forskelle før-efter mht. forekomst og type af APP Ingen ændringer af omfanget af dokumentation i journalen	Ingen kontrolgruppe: confounding, regression toward the mean

Bilag 3a – Tabel 3.2 Studier om karakteristika ved behandlere og organisationer, der anvender antipsykotisk polyfarmaci (MTV-spørgsmål 2)

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Ito et al., 2005 (87)	Identifikation af faktorer associeret med APP og overdosering	Tværsnits-studie, spørgeskema-undersøgelse af patientkarakteristika, psykiatres holdning og sygeplejerskers krav	N=39 patienter i 9 akutte psykiatriske enheder (japanske hospitaler), 78 tilhørende psykiatere	Brug af APP og overdosering var associeret med psykiatres skepsis vedr. brug af behandlingsalgoritmer, sygeplejerskes krav om mere medicin og patientens kliniske tilstand (øget sygdomsvarighed, reduceret GAF ved udskrivelse)	Ingen beregning af sample size Ingen korktion for multipel testning
Muijen et al., 1987 (89)	Undersøgelse af variationen i ordination af antipsykotika i Storbritannien	Tværsnits-undersøgelse af tre forskellige typer psykiatriske hospitaler Gennemgang af patientjournaler	N=250	APP prævalensen varierede mellem 27% og 69% blandt patienter med skizofreni Hospitaltet med den laveste forekomst var det eneste med en tilknyttet psykofarmakologisk enhed Der er god evidens for, at ordinationspraksis er mere påvirket af uddannelse og meningssudveksling mellem læger end af patienternes aktuelle symptomer	
Johnson et al., 1990 (134)	En række oversigter af medicinsk behandling af skizophrene ambulante patienter i Storbritannien	Gennemgang af medicinskemaer, gentagne oversigter gennem 18 år		Ikke-uddannelses hospitaler brugte hyppigere polyfarmaci, især APP, end hospitaler med uddannelsesopgaver Hyppig var især kombinationen af depot injektioner og peroral medicin	

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Koyama et al., 2008 (88)	Undersøgelse af faktorer associeret med APP påbegyndt under indlægelse	Tværsnits-studie	N=204	APP prævalens (påbegyndt under indlæggelse), 21% APP associeret med højere dosis antipsykotikum, aggressive adfærd, ingen somatisk co-morbiditet, psykiatres præference for FGA	No correction for multiple testing
Kreyenbuhl et al., 2007 (30)	Sammenligning af patienter med skizofreni, der hhv. får lagt nyt antipsykotikum oven i eksisterende behandling eller bliver skiftet til et andet antipsykotikum mhp. håndtering af behandlingsresistente positive psykotiske symptomer	Postomdelt spørgeskema til psykiatre	N=209	33% af patienterne blev behandler med tillæg af antipsykotikum (dvs. APP), men dette behandlingsregime blev ikke vurderet effektivt mhp. reduktion af positive symptomer, forbedring af funktionsniveau og forebyggelse af genindlægelse Psykiatre som adderede frem for at skifte rapporterede højpigere deltagelse i undervisningsprogrammer sponsoreret af ægemiddelindustrien	
Benson, 1983 (102)	Undersøge hvilken relativ indflydelse læge-, patient- og behandlingsstedskarakteristika har for ordination af antipsykotika	Spørgeskemaundersøgelse af psykiatre (et 23-sider langt spørgeskema og gennemgang af patientjournaler	N=61 psykiatre i North Carolina og 1003 af deres patienter	Signifikante patientkarakteristika: psykiatrisk diagnose, grad af funktionsnedsættelse, indlæggelsesanamnese, beskæftigelse og civilstatus Signifikante behandlingssteds- og lægekarakteristika: behandlingssted, tid brugt pr. patient, lægens professionalisme, selv-vurdering af kompetencer mht. medicinordination og grad af farmaceutisk pessimisme	

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studioperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Merlis, 1972 (135)	Undersøge preferencer og prædictorer for mono- og polyfarmaci	Spørgeskemaundersøgelse af psykiatere ansat på state hospitals i New York	N=308		Psykiater-relaterede prædictorer for APP-praktiseret 5 år, afsluttet speciallægeuddannelse inden for de seneste 5 år, udannet på hospital associeret med government agency

Bilag 3a – Tabel 3.3 Studier vedr. dokumenterede begrundelser i journalen for antipsykotisk polyfarmaci (MTV-spørgsmål 3)

Studie (forfatter, år, ref.)	Formål, forsknings- spørgsmål	Metode	Studieperiode, studiets størrelse	Resultater	Kommentar
Taylor et al., 2002 (136)	Vurdering af ordinationsmønster for APP (FGA og SGA) og dokumenteret outcome	Gennemgang af medicinordinanter for indlagte og ambulante patienter Når varigheden af APP var > 6 uger blev journalen også gennemgået	N=1441	Den hyppigst dokumenterede grundelse for APP: persistente symptomer ved monoterapi Klinisk outcome var dokumenteret for 64% af patienterne: 45% blev bedret i nogen grad Kombinationsbehandling med SGA og FGA bør undgås og reserveres til specielle tilfælde	
Schumacher et al., 2003 (34)	Vurdering af aktuel ordinationspraksis vedr. APP	Prospektiv analyse af medicinordinationsdata for indlagte patienter	N=206	APP prævalens: 41% Hyppige begrundelse: augmentation (=øge effekten), mindst andvendte begrundelse: krydstitrering Hovedparten af patienterne modtog ikke et adekvat behandlingsforsøg med monoterapi (inklusiv clozapin) forud for kombinationsbehandlingen I 51% af journalerne mangede dokumentation for begründelsen for ordination af APP	

Bilag 3b Spørgeskemaundersøgelse

I dette bilag er metode og resultater summarisk beskrevet. For yderligere oplysninger henvises til (98).

Metode

Denne spørgeskemaundersøgelse blev gennemført i fire kommuner i Danmark og var rettet mod læger og sygeplejersker i det psykiatriske behandlingssystem, såvel i sengeafsnit som i ambulante enheder. To af de inkluderede kommuner havde en høj (Viborg og Esbjerg) og to havde en lav (Frederiksberg og Odense) forekomst (på gruppeniveau) af antipsykotisk polyfarmaci (APP) sammenlignet med landsgennemsnittet (48,5 %). Se figur 3.1, afsnit 3.3.1.

For at kunne sammenligne patienternes funktionsniveau indhentede vi data vedr. GAF-score (på gruppeniveau) for de fire kommuner fra det Nationale Indikator Projekt.

Da der ikke fandtes et eksisterende spørgeskema, der kunne bruges til at undersøge vores forskningsspørgsmål og hypoteser, valgte vi selv at designe et, idet vi fulgte grundlæggende anbefalinger for design af spørgeskemaer. Udvikling af et spørgeskema er altid en ressource-krævende opgave med mange mulige faldgruber (156,157). Indholdsvaliditeten blev testet vha. den kognitive interviewteknik med speciel vægt på formulering vedr. konceptet ”behandlingsvejledning”. En post-hoc analyse indikerede god test-retest-reliabilitet.

Spørgeskemaet blev sendt til alle læger og sygeplejersker ansat i de psykiatriske afdelinger og ambulante enheder i de udvalgte kommuner. Flere teknikker blev anvendt for at øge responsraten, herunder elektroniske, skriftlige og telefoniske remindere.

Kategoriske variable i spørgeskemaet til læger og sygeplejersker blev analyseret vha. chi-i-anden test (eller Fisher's eksakte test), og kontinuerte variable blev analyseret vha. non-parametrisk Wilcoxon-test for at undersøge en evt. association mellem variablene og de to kombinerede APP-forekomst regioner. Vi anvendte et signifikansniveau på 0,02 for at korrigere for multipel testning.

Der blev endvidere indsamlet nummeriske data vedr. organisatoriske variable som proxy-mål for belastningsgraden på de enkelte centre (personalenormering, antal vakante stillinger, diagnosefordeling blandt patienterne). Grundet forskelle i organisatorisk struktur var det imidlertid ikke muligt umiddelbart at sammenligne disse data. Ledelsens prioritering af området blev adresseret ved at adspørge, hvorvidt der i det psykiatriske center var vedtaget en behandlingsvejledning for antipsykotika, hvornår denne sidst var blevet opdateret, samt hvilke tiltag der blev gjort for at sikre implementering i praksis.

I alt 78 (93 %) læger og 230 (87 %) sygeplejersker svarede på spørgeskemaet, hvilket resulterede i en overordnet responsrate på 89 %.

For lægerne fandt vi en statistisk signifikant association mellem lav forekomst af APP og følgende: øget viden/opmærksomhed vedr. lokale behandlingsvejledninger for antipsykotika, mindre tillid til personlig erfaring end behandlingsvejledninger samt hyppigere lokale undervisnings- og forskningsaktiviteter.

For sygeplejerskerne fandt vi en statistisk signifikant association mellem lav forekomst af APP og følgende: øget viden/opmærksomhed vedr. lokale behandlingsvejledninger for antipsykotika, mindre tro på øget effekt af APP samt opfattelse af et mindre arbejdspres.

Bilag 3c Spørgeskemaer anvendt i spørgeskemaundersøgelsen

Spørgeskema til læger

Sæt 1 kryds ud for det svar, der passer bedst

Findes der en vejledning for behandling med antipsykotika (anbefalinger for præ-
paratvalg, doseringer mv.) på din arbejdsplads?

- Nej
- Ja
- Ved ikke

Hvor ofte bruger du en vejledning for behandling med antipsykotika i dit arbejde?

- Dagligt
- Ca. 1-3 gange pr. uge
- Ca. 1-3 gange pr. måned
- Ca. 6-11 gange pr. år
- Ca. 1-5 gange pr. år
- Aldrig

Det er vigtigt for mig at følge en vejledning for behandling med antipsykotika i
mit arbejde

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Vejledninger for behandling med antipsykotika er overordnet set enkle at følge

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Vejledninger for behandling med antipsykotika tilsidesætter individuelle
patienthensyn

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Min personlige erfaring er vigtigere end vejledninger for behandling, når jeg ordinerer antipsykotika

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Det er generelt en god idé at anvende flere slags antipsykotika samtidig for at forstærke effekten

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Det er generelt en god idé at anvende flere slags antipsykotika samtidig for at reducere bivirkningerne

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Hvor ofte er der på din arbejdsplads planlagt undervisning, som lægerne kan deltage i?

- Dagligt
- Ca. 2 gange pr. uge
- Ca. 1 gang pr. uge
- Ca. 2 gange pr. måned
- Ca. 1 gang pr. måned
- Sjældnere

Hvor ofte deltager du (som tilhører) i den planlagte undervisning?

- Dagligt
- Ca. 2 gange pr. uge
- Ca. 1 gang pr. uge
- Ca. 2 gange pr. måned
- Ca. 1 gang pr. måned
- Sjældnere

Hvor mange dage har du været på kursus, kongres, videnskabeligt møde mv. inden for det seneste år?

Hvor mange af disse dage har du fået fri med løn?

Hvad var emnerne for disse undervisningsaktiviteter?

Hjem har betalt evt. udgifter (kursusafgift, transport mv.) i forbindelse med din deltagelse i disse undervisningsaktiviteter? (evt. flere kryds)

- Har selv betalt
- Arbejdsgiver har betalt
- Medicinalindustrien har betalt
- Andet

Hvor mange patienter har du i gennemsnit kontakt med pr. dag?

Jeg har god tid til alle mine patienter

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Jeg har flere arbejdsopgaver, end jeg kan overkomme

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Har du inden for de seneste 3 år udøvet videnskabelig aktivitet i form af

- Præsenteret poster eller holdt foredrag til videnskabeligt møde el.lign.
- Været medforfatter til artikel i peer-reviewed tidsskrift
- Været 1. forfatter til artikel i peer-reviewed tidsskrift
- Været ansat i forskningsstilling
- Ingen af ovenstående

Hvis du har udøvet videnskabelig aktivitet inden for de seneste 3 år, hvad var emnerne?

Hvor ofte læser du faglitteratur

- Dagligt
- Ca. 3-5 gange pr. uge
- Ca. 1-2 gange pr. uge
- Ca. 1-3 gange pr. måned
- Ca. 6-11 gange pr. år
- Sjældnere

Din alder _____

Dit køn

- Kvinde
- Mand

Din stilling

- Reservelæge
- 1. reservelæge
- Afdelingslæge
- Overlæge

Hvor længe har du arbejdet i psykiatrien?

- Under 1 år
- 1-5 år
- 6-10 år
- 11-15 år
- 16-20 år
- Over 20 år

Hvor længe har du været ansat på din nuværende arbejdsplads?

- Under 1 år
- 1-3 år
- 4-10 år
- Over 10 år

Tak for din besvarelse!

Spørgeskema til sygeplejersker

Sæt 1 kryds ud for det svar, der passer bedst

Findes der en vejledning for behandling med antipsykotika (anbefalinger for præ-paratvalg, doseringer mv.) på din arbejdsplads?

- Nej
- Ja
- Ved ikke

Hvor ofte bruger du en vejledning for behandling med antipsykotika i dit arbejde?

- Dagligt
- Ca. 1-3 gange pr. uge
- Ca. 1-3 gange pr. måned
- Ca. 6-11 gange pr. år
- Ca. 1-5 gange pr. år
- Aldrig

Vejledninger for behandling med antipsykotika er overordnet set enkle at følge

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig
- Ved ikke

Vejledninger for behandling med antipsykotika tilsidesætter individuelle patienthensyn

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig
- Ved ikke

Det er generelt en god idé at anvende flere slags antipsykotika samtidig for at forstærke effekten

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Det er generelt en god idé at anvende flere slags antipsykotika samtidig for at reducere bivirkningerne

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Hvor ofte er der på din arbejdsplads planlagt undervisning, som sygeplejerskerne kan deltage i?

- Dagligt
- Ca. 2 gange pr. uge
- Ca. 1 gang pr. uge
- Ca. 2 gange pr. måned
- Ca. 1 gang pr. måned
- Sjældnere

Hvor ofte deltager du (som tilhører) i den planlagte undervisning?

- Dagligt
- Ca. 2 gange pr. uge
- Ca. 1 gang pr. uge
- Ca. 2 gange pr. måned
- Ca. 1 gang pr. måned
- Sjældnere

Hvor mange dage har du været på kursus, videre-/efteruddannelse mv. inden for det seneste år?

Hvor mange af disse dage har du fået fri med løn?

Hvad var emnerne for disse undervisningsaktiviteter?

Hvem har betalt evt. udgifter (kursusafgift, transport mv.) i forbindelse med din deltagelse i disse undervisningsaktiviteter?

- Har selv betalt
- Arbejdsgiver har betalt
- Medicinalindustrien har betalt
- Andet

Hvor mange patienter har du i gennemsnit kontakt med pr. dag?

Jeg har god tid til alle mine patienter

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Jeg har flere arbejdsopgaver, end jeg kan overkomme

- Helt enig
- Enig
- Uenig
- Helt uenig

Har du været med til at udføre et forskningsprojekt?

- Nej
- Ja, inden for de seneste 3 år
- Ja, men ikke inden for de seneste 3 år

Har du bidraget til at fremlægge resultater fra et forskningsprojekt?

- Nej
- Ja, inden for de seneste 3 år
- Ja, men ikke inden for de seneste 3 år

Hvis du har været med til at udføre et forskningsprojekt, hvad var emnet?

Hvor ofte læser du faglitteratur

- Dagligt
- Ca. 3-5 gange pr. uge
- Ca. 1-2 gange pr. uge
- Ca. 1-3 gange pr. måned
- Ca. 6-11 gange pr. år
- Sjældnere

Din alder _____

Dit køn

- Kvinde
- Mand

Din stilling

- Sygeplejerske
- Klinisk sygeplejespecialist
- Ledende sygeplejerske

Hvor længe har du arbejdet i psykiatrien?

- Under 1 år
- 1-5 år
- 6-10 år
- 11-15 år
- 16-20 år
- Over 20 år

Hvor længe har du været ansat på din nuværende arbejdsplads?

- Under 1 år
- 1-3 år
- 4-10 år
- Over 10 år

Tak for din besvarelse!

Bilag 3d Interventionsundersøgelse

I dette bilag er metode og resultater summarisk beskrevet. For yderligere oplysninger henvises til (99).

Metode

Dette studie blev gennemført som et kontrolleret quasi-eksperimentelt studie i to kommuner (Viborg og Esbjerg) randomiseret til hhv. interventions- og kontrolområde. De to kommuner var tilstrækkeligt adskilt geografisk, så afsmitning af undervisningseffekten kunne undgås.

Tværsnitsforekomsten af antipsykotisk polyfarmaci blev defineret som ratioen af voksne (18-64-årige) ambulante patienter ordineret antipsykotisk polyfarmaci i forhold til alle voksne ambulante patienter i antipsykotisk behandling, uafhængigt af om ordinatoren var fast eller pn (efter behov). Kun ambulante patienter med en diagnose i det skizofrene spektrum blev inkluderet (ICD 10: F20-29). Forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci (effektmålet) blev vurderet ved baseline (1.1.2008) og ved followup et år senere (1.1.2009). Data blev indsamlet via en manuel gennemgang af patienternes elektroniske medicinskemaer og i interventionsgruppen ligeledes via journalgennemgang.

Effektmålet blev vurderet som forskellen mellem grupperne ved followup (158). Effekten af interventionen blev analyseret i en logistisk regressionsmodel med antipsykotisk polyfarmaci ved followup som binær afhængig variabel og med alder, diagnose (skizofreni vs. skizotypi, paranoid psykose og skizoaffektiv sindslidelse), køn og behandlingssted (kontrol vs. intervention) som kovariater. Alder, køn og diagnose blev inkluderet som kovariater, fordi de er risikofaktorer for ordination af antipsykotisk polyfarmaci (27,59,83,84).

Ud fra litteraturen vedr. de mest effektive måder at ændre ordinationspraksis designede vi et multifacetteret undervisningsprogram bestående af:

1. En dag (6 timer) med traditionel katedral undervisning med gennemgang af den gældende evidens for psykofarmakologisk behandling af skizofreni og eksisterende kliniske guidelines. Alt psykiatrisk behandlings- og plejepersonale (læger, sygeplejersker, psykologer, social- og sundhedsassistenter) i interventionsområdet var inviteret, og undervisningen blev gentaget to dage i træk for at så mange som muligt kunne deltage.
2. Seks gange i løbet af det følgende år blev der afholdt en tre timer varende session med case-baseret undervisning. Disse sessioner blev afholdt om eftermiddagen for at opmuntre både dag- og aftenpersonale til at deltage. Deltagerne medbragte selv cases og blev opfordret til aktiv deltagelse i undervisningen. Casene blev grundigt diskuteret og klare alternativer til antipsykotisk polyfarmaci blev specificeret.
3. En varsel i det elektroniske medicinordinationsmodul, som poppede op på skærmen hver gang, der var ved at blive ordineret antipsykotisk polyfarmaci. Dette fungerede som en daglig påmindelse om temaet i undervisningssessionerne og var primært rettet mod lægerne (eftersom de øvrige personalegrupper ikke ordinerede medicin).

Resultater

Ved baseline var der 351 ambulante patienter behandlet med mindst ét antipsykotisk præparat i kontrolgruppen og 232 i interventionsgruppen. Ved followup var de tilsvarende tal 386 (73 % dubletter) og 216 (74 % dubletter) i de to grupper. Patientkarakteristika (køn, alder, diagnose) var jævnt fordelt i de to grupper ved baseline, men

andelen af patienter med en skizofrenidiagnose (i modsætning til skizotypi, paranoid psykose og skizoaffektiv sindslidelse) var højere i interventionsgruppen end i kontrolgruppen ved followup (98,6 % vs. 83,9 %).

Kontrol- og interventionsgruppen var perfekt matchede mht. forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci ved baseline (hhv. 68,7 % og 68,5 %).

Den eneste variabel, der var signifikant hang sammen med ordination af antipsykotisk polyfarmaci, var en skizofrenidiagnose. Forekomsten af antipsykotisk polyfarmaci ved followup var ikke signifikant forskellig mellem interventions- og kontrolområdet, når der blev kontrolleret for forskelle i case-mix (alder, køn og diagnose) ($p=0,07$), selvom forekomsten numerisk set var lavere i kontrol- end i interventionsområdet (60,6 % vs. 71,8 %). Overordnet set var der således ikke effekt af interventionen, og den observerede reduktion i kontrolgruppen var ikke statistisk signifikant. Dette resultat forblev uændret, når kun fast ordineret medicin (og ikke pn.) blev inkluderet i analysen, og ligeledes når kun followup-data for dubletterne blev analyseret.

Bilag 4 Økonomi

Bilag 4a Evidensstabeller

Bilag 4a – Tabel 4.1 Studier vedr. sundhedsøkonomiske konsekvenser ved implementering af behandlingsvejledninger for skizofreni i klinisk praksis (MTV-spørgsmål 2)

Studie Forfatter	Formål	Metode	Antal, land, tids-periode	Valideret metode	Fund	Begrænsninger
Kashner et al., 2006 (140)	Sammenlignende behandlingsomkostninger og klinisk outcome mellem patienter som modtog algorithm-guided medication management eller usual care (The Texas Medication Algorithm Project)	Longitudinelt cohorte-studie. Her kun beskrevet skizofreni-delen. 12 behandlingssteder (4 skizofreni, 4 bipolar, 4 depression) randomiseret til algorithm-based management eller usual care	N=309 1998-1999, patienterne følges 1 år Oplysninger vedr. omkostninger og forbrug blev trukket fra journaler og bilag (selvrapportering fra patienter ikke tilgængeligt) USA	Cost-outcome ratios Multipart declining-effects cost model	Patienter i algorithm-based care opnåede bedre outcomes (BPRS) som mindskedes med tiden, men ingen forskelle i omkostninger i sundhedsvæsenet (=cost-effective)	Kort tidsperspektiv Ingen sensitivitetsanalyse Tages der højde for cluster randomization? Ikke redejort for perspektiv og hvilke omkostninger der hhv. in- og ekskluderes Typen af sundhedsøkonominisk analyse er ikke klart specificeret og begrundet Eneste guideline implementation study men ser IKKE specifikt på APP

Bilag 4a – Tabel 4.2 Studier vedr. omkostninger for sundhedsvæsenet forbundet med antipsykotisk polyfarmaci sammenlignet med monoterapi (MTV-spørgsmål 3)

Studie Forfatter	Formål	Metode	Antal, land, tids-periode	Valideret metode	Fund	Begrænsninger
Rothbard et al., 2005 (14)	Belyse effekten af forskellige SGA vs. FGA på forbruget af psykiatriske ydeler	Observationelt design med registerdata: brug af sundhedsydeler og medicin i 6 måneder (prevalence-based)	N=338 Medicaid klienter med alvorlig sindsslidelse USA 6 måneder	Multivariate control Omkostningsopgørelse: medicin + sundhedsydeler	Patienter i behandling med SGA eller SGA+FGA har højere omkostninger (såvel til medicin som sundhedsydeler) end patienter behandler med FGA monoterapi	Kun 6 måneder, siger intet om langtidsomkostninger (fx metaboliske bivirkninger, der først optræder efter noget tid) Studiet er observationelt, udviser intet om årsagssammenhæng – confounding by indication. Der ses kun på omkostninger, ikke effekt
Zhu et al., 2008 (146)	Omkostninger ved antipsykotisk polyfarmaci i forhold til index antipsykotikum	Prospektivt, naturalistisk, ikke-randomiseret multicenter studie Opgørelse af gennemsnitlige totale AP-omkostninger i år efter start på hhv. olanzapin, quetiapin og risperidon	N=796 USA 1997-2003	Omkostningsopgørelse: kun medicin	Pga. højere forekomst af APP ved start på quetiapin er quetiapin-omkostninger samlet set højere end v. olanzapin og risperidon MEN svarer ikke direkte på, om APP er dydere end monoterapi	Inddrager kun omkostninger til medicin, ikke sufficient Sponsoreret af Eli Lilly og forekommer biased i præsentationen Resultatsniveau ukart fremstillet Ingen hensyntagen til evt. omkostninger på længere sigt fx pga. bivirkninger til olanzapin Ingen effektopgørelse (men fra litteraturen vides, at APP ikke er mere effektivt en monofarmaci)

Studie Forfatter	Formål	Metode	Antal, land, tids-periode	Valideret metode	Fund	Begrænsninger
Stahl and Grady, 2006 (45)	Bestemme omkostninger ved forskellige former for AP behandling	Registerdata: Medicaid pharmacy claims	116.114 patienter der modtog behandling med risperidon, olanzapin eller quetiapin California, USA Maj 1999-august 2000	Kun omkostninger til medicin er opgjort	Middelomkostningerne ved APP var op til 3 gange højere end for monoterapi	Ingen opgørelser af effektivitet Ingen opgørelser over andre omkostninger end lige medicinen (som udgør lille del af de samlede omkostninger)
Gilmer et al., 2007 (142)	At undersøge tendenser og omkostninger vedr. SGA APP	Registerstudie: Andelen af ptt. med SGA APP og medicinomkostninger 1999-2004	1999-2004 15.962 patienter med skizofreni USA	Kohortestudie	Sammenfald i stigning af andel med SGA APP fra 1999 (3.3%) til 2004 (13.7%) og stigning i medicinomkostninger og øget andel indlæggelser pr. måned	Umuligt at sage noget om evt. årsags sammenhæng Confounding by indication Ingen effektmål Ser kun på omkostninger til medicin og indlæggelser (sidstnævnte dog den største post blandt de samlede udgifter til skizofreni)
Loosbroek et al., 2003 (143)	Beskrive antipsykotika behandlingsmønstre og estimere de totale behandlingsomkostninger associeret med de forskellige behandlingsmønstre	Registerstudie: brug af antipsykotika og andre sundhedsydelsler for ambulante ptt. med skizofreni	1997 USA 2.082 patienter med skizofreni	Tværsnitundersøgelse for 1997, regressionsmodeller til at sammenligne omkostninger med behandlingsmønstre Omkostninger: til institutionsophold, ambulant medicinering, ambulante besøg mv.	26% O AP 52% 1AP 7% augmentering 13% skiftede 2% antipsykotisk polyfarmaci fra starten af året. Omkostningerne for ppt. behandler med monoterapi var næsten halvt så store som omkostningerne for ppt. behandlet med antipsykotisk polyterapi.	Ingen opgørelse af kliniske og funktionelle variable Unmeasured confounders Financieret af Eli Lilly Kun direkte omkostninger er opgjort

Bilag 4b Økonomisk analyse

Bilag 4b – Tabel 4.1 Demografiske og kliniske karakteristika for studiepopulationen. Antal patienter (% med mindre andet fremgår)

	1.1.2008 (n=583)		1.1.2009 (n=658)	
	Antipsykotisk polyfarmaci (n=400)	Antipsykotisk monoterapi (n=183)	Antipsykotisk polyfarmaci (n=423)	Antipsykotisk monoterapi (n=235)
Alder, mean (SD*, år)	39 (11,7)	41 (11,8)	38 (11,3)	39 (12,7)
Aldersgrupper, n (%)				
18-29 år	106 (26,5)	38 (20,8)	117 (27,7)	69 (29,4)
30-44 år	157 (39,3)	69 (37,7)	181 (42,8)	80 (34,0)
≥45 år	137 (34,3)	76 (41,5)	125 (29,6)	86 (36,6)
Køn, n (%)				
Mænd	227 (56,8)	111 (60,7)	241 (57,0)	141 (60,0)
Kvinder	173 (43,3)	72 (39,3)	182 (43,0)	94 (40,0)
Behandlingssted, n (%)				
Esbjerg	241 (60,3)	110 (60,1)	268 (63,4)	174 (74,0)
Viborg	159 (39,8)	73 (39,9)	155 (36,6)	61 (26,0)
Diagnose ¹ , n (%)				
F20	355 (88,8)	132 (72,1)	382 (90,3)	186 (79,2)
F21-29	45 (11,3)	51 (27,9)	41 (9,7)	49 (20,9)
Sygdomsvarighed ² , mean (SD)	13,5 (10,0)	11,4 (8,9)	12,7 (9,7)	11,4 (9,0)
GAF-score ³ , mean (SD), n	25,9 (9,4) 260	32,5 (10,0) 91	26,0 (8,5) 319	28,9 (9,9) 138

¹ICD-10:

F20: Skizofreni

F21: Skizotypisk sindslidelse

F22: Kronisk paranoid psykose

F23: Akut og forbigående psykose

F25: Skizoaffektiv sindslidelse

F29: Uspecifieret ikke-organisk psykose

²Fra første kontakt til det psykiatriske behandlingssystem til 1. januar 2009.

³Global Assessment of Functioning

Bilag 4b – Tabel 4.2 Ressourceforbrug for studiepopulationen i henhold til polyfarmaci-status. Værdier er gennemsnitlige omkostninger (Dkr. 2009)

	2007 (n=583)			2008 (n=658)		
	Antipsy- kotisk polyfar- maci (n=400)	Antipsy- kotisk monote- rapi (n=183)	P- værdi ¹	Antipsy- kotisk polyfar- maci (n=423)	Antipsy- kotisk monote- rapi (n=235)	P- værdi ¹
Primærsektor						
I alt	2 292	1 988	0,38	2 746	2 567	0,06
Somatisk sekundærsektor						
Indlæggelser	21 870	7 027	0,46	12 786	10 622	0,69
Ambulante besøg	2 239	3 328	0,94	2 911	2 749	0,78
Skadestuebesøg	449	306	0,72	582	540	0,31
I alt	24 557	10 661	0,29	16 279	13 911	0,88
Psykiatrisk sekundærsektor						
Indlæggelser	114 345	84 790	0,06	72 103	50 646	<0,01
Ambulante besøg	38 168	24 212	<0,01	35 435	26 679	<0,01
Skadestuebesøg	2 482	996	0,11	2 465	1 095	0,05
I alt	154 996	109 998	<0,01	110 002	78 421	<0,01
Sum	181 844	122 647	<0,01	129 028	94 576	<0,01

¹Mann-Whitney test.

Bilag 4b – Tabel 4.3 Følsomhedsanalyse: Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydeler for 2007 som afhængig variabel: med GAF-score tilføjet som kovariat (n=351)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
APP-status ¹	37 513	(-39 889)-(114 915)	0,34
GAF ²	-4 647	(-8 053)-(-1 241)	<0,01
Diagnose ³	-434 939	(-708 180)-(-161 697)	<0,01
Behandlingssted ³	20 668	(-45 646)-(86 983)	0,54
Køn ⁴	56 695	(-9 100)-(122 490)	0,09
Alder: 30-44 år ⁵	-61 960	(-155 099)-(-31 178)	0,19
Alder: ≥45 år ⁵	-58 854	(-165 374)-(47 666)	0,28
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	-97 370	(-285 741)-(-91 001)	0,31
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-129 437	(-317 104)-(58 230)	0,18
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	-60 666	(-234 810)-(113 478)	0,49
Konstant	807 875	439 83-1175 92	

¹Poly- vs. monoterapi

²Skizofreni vs. relaterede psykotiske tilstænde

³Esbjerg vs. Viborg

⁴Kvinder vs. mænd

⁵Reference: 18-29 år

⁶Reference: 1 år

CI: confidence interval

Bilag 4b – Tabel 4.4 Følsomhedsanalyse: Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydeler for 2008 som afhængig variabel: med GAF-score tilføjet som kovariat (n=457)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
APP-status ¹	12 017	(-20 347)-(44 381)	0,47
GAF ²	-3 182	(-4 849)-(-1 515)	<0,01
Diagnose ³	-41 599	(-124 517)-(41 319)	0,33
Behandlingssted ³	11 444	(-19 070)-(41 957)	0,46
Køn ⁴	60 187	30 641-89 733	<0,01
Alder: 30-44 år ⁵	-13 963	(-53 626)-(25 701)	0,49
Alder: ≥45 år ⁵	-43 285	(-88 514)-(1 944)	0,06
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	-7 062	(-67 069)-(52 944)	0,82
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-19 378	(-81 363)-(42 607)	0,54
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	7 660	(-48 667)-(63 987)	0,79
Konstant	237 225	126 315-348 134	

¹Poly- vs. monoterapi

²Skizofreni vs. relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg vs. Viborg

⁴Kvinder vs. mænd

⁵Reference: 18-29 år

⁶Reference: 1 år

CI: confidence interval

Bilag 4b – Tabel 4.5 Følsomhedsanalyse: Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydeler for 2007 som afhængig variabel: med eksklusion af ekstreme outliers (n=561)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
APP-status ¹	23 011	(-8 708)-(54 730)	0,16
Diagnose ²	-15 031	(-55 664)-(25 601)	0,47
Behandlingssted ³	16 615	(-13 160)-(46 391)	0,27
Køn ⁴	36 480	7 131-65 829	0,02
Alder: 30-44 år ⁵	-23 539	(-63 859)-(16 781)	0,25
Alder: ≥45 år ⁵	-29 877	(-75 129)-(15 374)	0,20
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	-43 333	(-109 641)-(22 974)	0,20
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-65 899	(-133 700)-(1 902)	0,06
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	-38 649	(-101 344)-(24 046)	0,23
Konstant	149 865	74 749-224 982	

¹Poly- vs. monoterapi

²Skizofreni vs. relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg vs. Viborg

⁴Kvinder vs. mænd

⁵Reference: 40 år

⁶Reference: 1 år

CI: confidence interval

Bilag 4b – Tabel 4.6. Følsomhedsanalyse: Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydeler for 2008 som afhængig variabel: med eksklusion af ekstreme outliers (n=638)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
APP-status ¹	34 545	16 110-52 981	<0,01
Diagnose ²	14 738	(-11 786)-(41 262)	0,28
Behandlingssted ³	15 158	(-4 077)-(34 393)	0,12
Køn ⁴	37 635	(20 020)-(55 249)	0,00
Alder: 30-44 år ⁵	-20 101	(-43 715)-(3 513)	0,10
Alder: ≥45 år ⁵	-21 913	(-48 657)-(4 831)	0,11
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	-8 279	(-42 913)-(26 355)	0,64
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-4 126	(-40 119)-(31 867)	0,82
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	10 363	(-22 480)-(43 207)	0,54
Konstant	49 941	7 304-92 578	

¹Poly- vs. monoterapi

²Skizofreni vs. relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg vs. Viborg

⁴Kvinder vs. mænd

⁵Reference: 40 år

CI: confidence interval

Bilag 4b – Tabel 4.7 Følsomhedsanalyse: Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydeler for 2007 som afhængig variabel: begrænsning af studiepopulationen til personer, som enten havde polyfarmaci både i 2007 og 2008 eller monofarmaci begge år (n=432)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
APP-status ¹	53 657	(-6 025)-(113 339)	0,08
Diagnose ²	-37 438	(-127 187)-(52 312)	0,41
Behandlingssted ³	26 174	(-31 711)-(84 058)	0,38
Køn ⁴	38 661	(-15 588)-(92 910)	0,16
Alder: 30-44 år ⁵	-35 811	(-111 433)-(39 810)	0,35
Alder: ≥45 år ⁵	-51 792	(-137 633)-(34 050)	0,24
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	-80 438	(-205 079)-(44 203)	0,21
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-97 140	(-223 513)-(29 233)	0,13
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	-47 427	(-164 030)-(69 177)	0,42
Konstant	206 383	55 871-356 895	

¹Poly- vs. monoterapi

²Skizofreni vs. relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg vs. Viborg

⁴Kvinder vs. mænd

⁵Reference: 40 år

CI: confidence interval

Bilag 4b – Tabel 4.8 Følsomhedsanalyse: Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydeler for 2008 som afhængig variabel: begrænsning af studiepopulationen til personer, som enten havde polyfarmaci både i 2007 og 2008 eller monofarmaci begge år (n=432)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
APP-status ¹	57 207	31 770-82 644	<0,01
Diagnose ²	-14 470	(-52 721)-(-23 782)	0,46
Behandlingssted ³	41 697	17 027-66 368	<0,01
Køn ⁴	41 641	18 520-64 762	<0,01
Alder: 30-44 år ⁵	-14 695	(-46 925)-(-17 535)	0,37
Alder: ≥45 år ⁵	-11 535	(-48 121)-(-25 051)	0,54
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	15 813	(-37 309)-(-68 935)	0,56
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	23 865	(-29 995)-(-77 726)	0,38
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	41 760	(-7 937)-(-91 456)	0,01
Konstant	-2 798	(-66 946)-(-61 350)	

¹Poly- vs. monoterapi

²Skizofreni vs. relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg vs. Viborg

⁴Kvinder vs. mænd

⁵Reference: 40 år

CI: confidence interval

Bilag 4b – Tabel 4.9 Følsomhedsanalyse: Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydeler for 2007 som afhængig variabel: logaritmetransformation af omkostninger (n=583)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
APP-status ¹	0,341	0,106-0,576	<0,01
Diagnose ²	-0,272	(-0,569)-(-0,026)	0,07
Behandlingssted ³	0,715	0,495-0,934	<0,01
Køn ⁴	0,455	0,239-0,671	<0,01
Alder: 30-44 år ⁵	-0,302	(-0,601)-(-0,004)	0,05
Alder: ≥45 år ⁵	-0,450	(-0,786)-(-0,115)	0,01
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	-0,090	(-0,581)-(-0,402)	0,72
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-0,377	(-0,879)-(-0,125)	0,14
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	-0,048	(-0,512)-(-0,416)	0,84
Konstant	3,899	3,344-4,455	

¹Poly- vs. monoterapi

²Skizofreni vs. relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg vs. Viborg

⁴Kvinder vs. mænd

⁵Reference: 18-29 år

⁶Reference: 1 år

CI: confidence interval

Bilag 4b – Tabel 4.10 Følsomhedsanalyse: Regressionsanalyse med totale omkostninger (Dkr. 2009) til primære og sekundære sundhedsydeler for 2007 som afhængig variabel: logaritmetransformation af omkostninger (n=658)

Kovariat	Koefficient	95% CI	P-værdi
APP-status ¹	0,356	0,165-0,546	<0,01
Diagnose ²	0,316	0,040-0,592	0,03
Behandlingssted ³	0,585	0,386-0,784	<0,01
Køn ⁴	0,483	0,301-0,665	<0,01
Alder: 30-44 år ⁵	-0,329	(-0,573)-(-0,086)	0,01
Alder: ≥45 år ⁵	-0,491	(-0,768)-(-0,215)	<0,01
Sygdomsvarighed: 2-5 år ⁶	-0,097	(-0,457)-(-0,262)	0,60
Sygdomsvarighed: 6-9 år ⁶	-0,168	(-0,544)-(-0,207)	0,38
Sygdomsvarighed: ≥10 år ⁶	0,111	(-0,231)-(-0,454)	0,52
Konstant	3,269	2,827-3,710	

¹Poly- vs. monoterapi

²Skizofreni vs. relaterede psykotiske tilstande

³Esbjerg vs. Viborg

⁴Kvinder vs. mænd

⁵Reference: 18-29 år

⁶Reference: 1 år

CI: confidence interval

www.sst.dk

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

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