
Effekten av långtidsbehandling av schizofrena psykoser

MATTI ISOHANNI, JOHANNA KOSKINEN, ERIKA LAURONEN, ANTTI ALARÄISÄNEN, MIA KARHU, JOUKO MIETTUNEN, GRAHAM MURRAY

Schizofreni är tidigt debuterande psykos med rötter i individens tidiga utvecklingskedan. Prognosen är varierande, men en bestående funktionsförsämring iakttas ofta. Dödligheten i såväl självmord som somatiska sjukdomar är förhöjd.

Av patienterna drar 70-80 procent nytta av existerande behandlingar, men behovet av nya effektiva behandlingsmetoder är stort.

Tidig intervention före psykosens utbrott kan vara effektiv. Antipsykotisk läkemedelsbehandling är effektiv mot vissa psykotiska symtom och skyddar mot återfall. Det finns betryggande empirisk evidens för effektiviteten av vissa psykologiska och psykosociala interventioner.

Till utmaningarna inom behandlingen av schizofreni hör den somatiska översjukligheten, den sociala stigmatiseringen och arbetsfördelningen mellan bastjänsterna och den specialiserade sjukvården.

INLEDNING

Schizofrena psykoser börjar tidigt. De har en varierande prognos som ofta är dålig, och de för med sig omfattande skadliga följder för individen, familjen, det sociala umgänget, yrkeslivet och utbildningen. Patienterna och deras släktingar bär den största sjukdomsördan. Tillståndet leder till att patienten förlorar den verklighet som är gemensam med andra människor och till att fundamentala delar av identiteten smulas sönder i fråga om känslan av ett psykiskt och fysiskt jag, sexualiteten, de mänskliga relationerna, kreativiteten, yrket och fortplantningen.

Man har utvidgat begreppet utvecklingsepidemiologi eller "levnadsloppsepidemiologi" så

att det omfattar studiet av tidiga händelser och riskfaktorer som föregår kroniska sjukdomar och sjukdomar som debuterar i vuxen ålder. Denna riktning studerar sjukdomsorsaker i utvecklingsperspektiv samt orsakssammanhang och samverkan mellan individ och miljö (1). Utvecklingsmässiga förstadiet till vuxenpsykoser tyder på att delorsaker verkar under tidiga livsskedan, medan sårbarheten och uttrycksformerna förändras under loppet av utvecklingen.

VAD VET MAN OM PROGNOSEN VID SCHIZOFRENA PSYKOSER?

Det finns många indikatorer och mätvärden för utfall eller prognos. De kan indelas i två undergrupper. Det kliniska förloppet och psykopatologiskt status kan bedömas på grundval av antalet intagningar på sjukhus, sjukhusvårdens längd, återfall, hur allvarliga symtomen är, suicidala eller våldsamma tankemönster, funktionsförmåga, läkemedelsmängd, biverkningar o.s.v. Det sociala tillståndet bedöms utgående från sociala relationer, levnadsförhållanden, bostad, ekonomisk självständighet samt prestationer

FÖRFATTARNA

Matti Isohanni är professor i psykiatri vid Uleåborgs universitet. Han och medförfattarna har aktivt forskat i psykiatriska riskfaktorer utgående från Nord-Finland kohorten.

inom utbildning och yrke. Dessutom kan man utvärdera somatisk (ko)morbiditet, mortalitet, behandlingsmotstånd, ordinationsföljsamhet, behandlingsföljsamhet, livskvalitet, familjestatus och civilstånd, självständigt boende, fertilitet, sexualitet o.s.v.

Vilka objektiva kriterier man än använder ger utfallsstudier en rätt så pessimistisk bild (2, 3, 4). De flesta levnadslopp visar allvarliga negativa effekter och en bestående nedgång jämfört med den premorbida nivån (5, 6). Långtidsutfallet förändrades bara lite under nittonhundratalet (7). Varken bot eller prevention finns ännu i sikte. Ingen behandling har någon klar effekt på negativa symtom och kognitiva begränsningar. Men vissa mål kan uppnås (8, 9, 10).

En jämförelse av olika utfallsstudier (som presenteras i detalj i en metaanalys av Hegarty et al. (7)) visar att resultaten är mycket varierande. Ungefär 20–40 procent av patienterna anses ha en god prognos, 60 procent har remissioner och återfall, medan 20–40 procent uppvisar betydande kroniska symtom. När det gäller fullständigt tillfrisknande, varierar resultaten (beroende på kriterierna) mellan 3 procent och 17 procent (3, 11, 12). Man har påvisat vissa faktorer som förutspår ett dåligt utfall, dock inte speciellt kraftigt: tidig början, långt obehandlat psykoskedde, manskön, genetisk belastning för schizofreni, ogift status och komorbiditet (4).

Vad händer under långtidsuppföljning under en stor del av levnadsloppet? Häfner och an der Heiden ger en översikt av detta (4). Med åldern kan de psykiska symtomen avta och den sociala förmågan tillta, också spontant tillfrisknande förekommer (13). Harding et al. (14) fann att 68 procent efter 32 års uppföljning uppvisade ett gott utfall med beaktande av alla faktorer. Ett överskott av somatisk och psykiatrisk komorbiditet, dålig livskvalitet och social isolering tenderar dock att förekomma även i fortsättningen. Utfallet hos kroniska patienter är inte så bra: nästan varje patient uppvisar betydande brister i social funktion, även om könsskillnaderna minskar eller försvinner (15). Nu för tiden ser man svåra, katatona och kroniska fall mer sällan än förr. Trots det är social utslagning, mortalitetsöverskott och somatisk samsjuklighet växande utmaningar. Dödligheten är sammantaget 1,5 gånger det väntade och ännu högre i det aktiva skedet (16). De främsta dödsorsakerna är självmord, kardiovaskulära sjukdomar, tumörer, respiratoriska sjukdomar och infektioner.

Sammantaget är alltså de schizofrena psykosernas utfall ofta dåligt, och vi är i desperat behov av mer effektiva behandlingsmetoder. Behandlingseffekten (70–80 procent av fallen har en klar nytta av behandlingen) är dock av samma storlek som vid kroniska somatiska sjukdomar, som koronarsjukdom, osteoporos eller reumatiska sjukdomar, och en realistisk optimism är därför berättigad.

VAD ÄR EFFEKTIVITET?

Effektivitet är ett mått på i vilken mån en specifik intervention, ett ingrepp, en behandlingsregim eller en tjänst fungerar för en bestämd population då den används i ett rutinemässigt sammanhang (17). I teorin skall måtten på effektivitet och kostnadseffektivitet baseras på randomiserade kontrollerade studier. Sådana undersökningar är dyra, svåra att utföra i verkligheten och ibland oetiska. Randomiserade kontrollerade studier under speciella förhållanden mäter inte sann effektivitet utan bara hur effektiva tjänsterna är. Dessa undersökningar kan bara svara på en del av de frågor som spelar in vid kliniska beslut (18). I livshotande tillstånd, som akuta psykos, är randomiserade kontrollerade undersökningar ofta inte möjliga.

Det är viktigt att skilja mellan effekt: vad en procedur gör under "ideala" förhållanden; effektivitet: vad en procedur gör i den "verkliga världen" och kostnadseffektivitet: vilka förändringar i effektiviteten en viss investering åstadkommer.

ÄR BEHANDLINGEN AV SCHIZOFRENA PSYKOSER EFFEKTIV?

I vilken mån uppfyller behandlingen av schizofrena psykos sitt syfte? Och vem bedömer saken? Patienter, släktingar, professionella inom sjukvården och skattebetalare kan ha olika mål. Fullständigt tillfrisknande, "hälsa" och återgång till nivån före insjuknandet är i allmänhet inte realistiskt. Delvist tillfrisknande kan vara möjligt att uppnå, åtminstone kan man vänta sig ett visst mått av respons. En god målsättning kan vara att förhindra relaps: 80–90 procent av de som lider av schizofreni upplever minst ett återfall. God livskvalitet? Yrke? Självständigt boende? God somatisk hälsa? Ingen extra komorbiditet, långt liv?

Gör vi allt som står i vår makt med avseende på dessa förödande sjukdomar? Den vetenskapliga utvärderingen och beläggen för effektivitet kan vara begränsade: man känner

till det behandlade men inte det naturliga förloppet. Det finns dock några metaanalyser som ger en del svar på dessa frågor.

Tidig intervention i psykoser – t.o.m. i prodromalstadiet – har väckt avsevärt internationellt vetenskapligt intresse. Men data är otillräckliga för definitiva slutsatser (19). Pågående och slutförda undersökningar tyder dock på en viss effekt på tidig upptäckt, sänkt incidens, inledande av fasspecifik behandling och senarelagt/upp/framskjutet? psykotiskt sammanbrott.

Farmakologisk behandling med antipsykotika (t.ex. klorpromazin som referensbehandling för psykoser (20) eller nyare antipsykotika (21)) minskar signifikant de akuta symtomen, behandlingsmisslyckanden rent allmänt och risken för återfall. Detta gäller inte bara under de första 1–2 åren utan också under perioder av försämring vid kronisk schizofreni. Befintliga undersökningar har till största delen underlåtit att utvärdera patienternas och deras familjers synpunkter. Flera öppenvårdsbaserade longitudinella randomiserade undersökningar behövs för att utvärdera effekten av antipsykotiska läkemedel på patientens allmänna och sociala förmåga att fungera i samhället.

Det finns betryggande empirisk evidens för effektiviteten av vissa psykologiska och psykosociala interventioner (22, 23), men det tycks finnas betydande hinder för att göra sådana interventioner tillgängliga i praktiken.

Psykoedukativa metoder har utvecklats för att öka patienternas kunskap om och insikt i sin sjukdom och behandlingen av den. Man antar att denna ökade kunskap och insikt kommer att hjälpa personer med schizofreni (både patienter och familjemedlemmar) att komma till rätta med sjukdomen mer effektivt, och att prognosen på så sätt förbättras. Evidens från undersökningar tyder på att psykoedukativa tillvägagångssätt är användbara som en del av behandlingsprogrammet (24).

Den kognitiva beteendeterapin är lovande, men de uppgifter som stöder en omfattande användning av denna terapiform för personer med schizofreni eller andra psykotiska sjukdomar är långtifrån slutgiltiga (25). De data som för närvarande är tillgängliga visar oklar evidens för kognitiv rehabilitering som behandling för schizofreni (26).

Det finns otillräcklig evidens för effektiviteten av psykodynamisk psykoterapi (27), personligt ombud (28) och träning i sociala färdigheter, trots att lyckade fallbeskrivningar har publicerats.

Det finns för närvarande begränsad eller ingen tillgänglig evidens för att interventioner som syftar till att inverka på mortalitetsöverskottet eller de somatiska riskerna (t.ex. rökning, övervikt och metaboliskt syndrom hos patienter som behandlas med antipsykotika) faktiskt har en verkan. Vissa interventioner för att bemästra suicidalitet, viktökning eller dyslipidemi associerad med antipsykotika har undersökts, men fortsatta undersökningar om deras effektivitet behövs.

UTFALL OCH EFFEKTIVITET STUDERAS MINIMALT I FINLAND

I Finland är den vetenskapliga forskningen i schizofreni omfattande. Nyare studier har inriktat sig på etiologi, riskfaktorer, komorbiditet, mortalitet och genetik samt även studier i diagnostisk avbildning. Man har dock utvärderat effektiviteten av olika behandlingar i obetydlig utsträckning, och inte heller inverkan av de snabba (oplanerade) förändringarna i utbudet av mentalvårdstjänster under 1990-talet, såsom den ökade remitteringen av psykopatienter tillbaka till primärvården.

Så vitt vi vet, har bara ett fåtal pilotundersökningar gjorts i Finland. Exempelvis gjordes år 2003 en naturalistisk pilotundersökning vid psykiatriska kliniken vid Uleåborgs universitetssjukhus för att analysera huruvida behandlingen av schizofrena psykoser uppfyllde kriterierna för evidensbaserad behandling. Kvaliteten på medicineringen och den psykosociala behandlingen var tillfredställande, det var däremot inte nivån på den somatiska uppföljningen.

AVSLUTANDE KOMMENTARER

Behandlingen av schizofrena psykoser är inte speciellt effektiv. Och man kan fråga sig varför? Schizofrena psykoser är svåra sjukdomar. Till yttermera visso fungerar behandlingssystemet inte optimalt. De sociala förändringarna och förändringarna i omvärlden har varit snabba, t.ex. yrkeslivet är speciellt krävande för sårbara personer. En orsak kan även vara patienternas, de anhörigas och den professionella yrkeskårens svaga ställning i mentalvårdsfrågor.

Nya utmaningar (delvis i samband med andra generationens antipsykotiska läkemedel) är ökad mortalitet och somatisk/psykiatrisk komorbiditet, liksom rökning, diabetes, viktökning och ökad risk för metaboliskt syndrom. Alla dessa faktorer ökar risken

för tidigt debuterande kardiovaskulära och respiratoriska sjukdomar. Vi har effektiva interventioner för dem, men de är svåra att tillämpa i verkligheten. Ett annat problem är social utstötning, liksom en suboptimal arbetsfördelning mellan den specialiserade sjukvården och bastjänsterna.

PROF. MATTI ISOHANNI
AVDELNINGEN FÖR PSYKIATRI
OULUN YLIOPISTO
PL 22
90221 OULU
matti.isohanni@oulu.fi

REFERENSER

- 1 Murray R, Jones P, Susser E, van Os J, Cannon M.et al.: The epidemiology of schizophrenia. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
- 2 Angst J. European long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 1988; 14(4):501-513.
- 3 Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganey K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janca A, Lee PW, Leon CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D, Wiersma D.et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 506-517.
- 4 Häfner H H, an der Heiden W. Course and outcome in schizophrenia. I: Hirsch SR, Weinberg D, eds. *Schizophrenia*, 2: ra upplagan, Blackwell Publishing, 2003: 101-141.
- 5 McGlashan TH. A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bulletin* 1988; 14(4): 515-542.
- 6 Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med* 1992; 22: 131-145.
- 7 Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: A meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1409-1416.
- 8 Lehman AF, Steinwachs DM, Co-Investigators of the PORT Project. At Issue: Translating research into practice: The schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bulletin* 1998; 24(1): 1-10.
- 9 Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty J P. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. The expert consensus guidelines series. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 12): 5-19.
- 10 American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Supplement to the *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2
- 11 Rund BR. Fully recovered schizophrenics: A retrospective study of some premorbid and treatment factors. *Psychiatry* 1990; 53: 127-139.
- 12 Lauronen E, Koskinen J, Veijola J, Miettunen J, Jones PB, Fenton FS, Isohanni M. Recovery from schizophrenic psychoses within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. Insänt manuskript.
- 13 Murray GK, Leeson V, McKenna J. Spontaneous improvement in severe, chronic schizophrenia and its neuropsychological correlates. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 357-358.
- 14 Harding C, Brooks G, Ashikaga T, Strauss J, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 727-735.
- 15 Räsänen S, Hakko H, Herva A , Isohanni M, Nieminen P, Moring J.et al. Gender differences in long-stay psychiatric inpatients. Observations from Northern Finland. *Int J Mental Health* 1999; 28: 69-85.
- 16 Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502-508.
- 17 Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
- 18 Isohanni M, Miettunen J, Koponen H. Mikä ohjaa lääkärin kliinistä toiminta ja päätöksentekoa? [Vad styr läkarens kliniska verksamhet och beslutstagning?] *Finlands Läkartidning* 2004; 59: 1415-1417.
- 19 Marshall M, Lockwood A. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004a, Chichester: John Wiley.
- 20 Thornley B, Rathbone J, Adams CE, Awad G. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- 21 Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1209-1222.
- 22 Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002a; 32: 783-91.
- 23 Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002b; 32: 763-82.
- 24 Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- 25 Cormac I, Jones C, Campbell C, Silveira da Mota Neto J. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- 26 Hayes RL, McGrath JJ. Cognitive rehabilitation for people with schizophrenia and related conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- 27 Malmberg L, Fenton M. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004. Chichester: John Wiley.
- 28 Marshall M, Gray A, Lockwood A, Green R. Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004b. Chichester: John Wiley.