

# Vetenskap, inte tyckande, bör styra neuroleptikaterapin

Okontrollerade iakttagelser är inte evidensbaserad medicin

Användningen av neuroleptika för behandling av patienter med psykos har tidvis kritiserats på ett sådant sätt att allmänhetens förtroende för antipsykotika har sviktat. Kritiken har växlat: från att neuroleptika framkallar allvarliga biverkningar i form av hjärnskador till att behandlingen i sig framkallar psykos/schizofreni.

## Genomgång av litteraturen

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har gjort en grundlig genomgång av den vetenskapliga litteraturen [1]. Den visar entydigt att neuroleptika är effektiva i psykosbehandlingen, både i akut skede och som underhållsbehandling. Kombinerad behandling med neuroleptika och psykosociala interventioner förstärker effekten.

Utredningen visar också att traditionen att kombinera olika typer av neuroleptika för att erhålla ett bättre behandlingsresultat saknar vetenskapligt stöd.

Neuroleptika i höga doser ger inte ett bättre resultat än låga, men ökar risken för biverkningar. Det är inte heller ovanligt att ett neuroleptikum kombineras med ett antidepressivum, vilket emellertid visats ha effekt endast vid psykotisk depression.

Vårt intryck är att läkemedelsindustrin anser att en sådan kombination kan vara rationell i flera sammanhang, men industrin måste genomföra prövningar för nya indikationer och inte passivt låta

## Författare

FRITS-AXEL WIESEL

professor, institutionen för neurovetenskap, psykiatri, Ulleråker, Akademiska sjukhuset, Uppsala

STEN THELANDER

psykiater, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Stockholm.

enskilda kliniker vidga indikationsområdena.

## Indikationerna granskade

Användningen av neuroleptika utanför psykosområdet är omfattande, varför indikationerna för sådan användning också granskades av SBU. Det framkom att nyttan av behandlingen, dvs avvägningen mellan klinisk effekt och biverkningar, är begränsad till de patientgrupper som uppvisar psykotiska symtom.

Anders Strömstedt och Tord Bergmark vänder sig i artikeln i detta nummer av Läkartidningen mot rapportens huvudsats, nämligen att neuroleptika inte är indicerade vid icke psykotiska tillstånd. Kritiken baseras på uppfattningen att stöd för denna slutsats saknas i rapporten, att risken för biverkningar – främst tardiv dyskinesi, en motorisk biverkning som riskerar att bli permanent vid längre tids användning av neuroleptika – inte är så allvarlig vid lägre dosering samt att den kliniska erfarenheten strider mot rapportens slutsats i detta avseende.

Författarna ger kliniska exempel på nyttan av behandling med neuroleptika vid olika typer av ångestsjukdomar, sömnstörning, depression och personlighetsstörningar. SBU-rapporten visar emellertid att kvaliteten på studier inom dessa områden är låg, men att vissa av studierna trots allt kan ge viss information. Med den utgångspunkten erhålls ett visst stöd för att neuroleptika har en påvisad klinisk effekt vid behandlingen av ångestsymtom, sömnstörning och vissa depressiva symtom. Stödet för att neuroleptikabehandla patienter med personlighetsstörningar är ännu svagare.

Detta förhållande, tillsammans med risken för allvarliga motoriska biverkningar, motiverade slutsatsen att användningen av neuroleptika borde begränsas till psykosområdet.

De s k tardiva formerna av extrapyramidala biverkningar uppkommer vid

långvarig neuroleptikabehandling (mer än sex månader), och risken finns då att dessa tillstånd blir kroniska. Särskilda risker finns för barn och äldre att utveckla tardiv dyskinesi. Allmänt anses behandlingstiden och dosen vara viktiga faktorer för utveckling av tardiv dyskinesi, även om dosens exakta betydelse är svår att fastställa.

## Riskerna inte överdrivna

Enligt Strömstedt och Bergmark överdrivs i SBU-rapporten risken för allvarliga biverkningar. De hävdar att risken för tardiv dyskinesi är mycket liten när neuroleptika används i låga doser. Med stöd av sin kliniska erfarenhet ger de ett antal rekommendationer för användning av neuroleptika utanför psykosområdet och för fram begreppet »kreativ psykofarmakologi».

Något vetenskapligt stöd för dessa rekommendationer kan de dock inte presentera.

Vår egen och andra klinikers erfarenhet talar emellertid otvetydigt för att patienter kan utveckla tardiv dyskinesi även vid låga doser av exempelvis levomepromazin (Nozinan) mot sömnstörningar eller haloperidol (Haldol) mot ångest-oro. Vid låga doser rapporteras även svår akatisi och psykisk indifferens. Detta betyder att de doser som författarna rekommenderar som riskfria inte är det.

För flupentixol (Fluanxol) är detta också dokumenterat i en tysk fall-kontrollstudie i vilken 6,7 procent av de neuroleptikabehandlade med »neurodoser» utvecklade tardiv dyskinesi mot inga i kontrollgruppen [2].

Behandling med de nya antipsykotiska medlen risperidon (Risperdal) och olanzapin (Zyprexa) har också givit upphov till tardiv dyskinesi, även om risken sannolikt är lägre [3, 4]. Melperon (Buronil) har praktiskt taget aldrig satts i samband med tardiv dyskinesi. I de fall ett neuroleptikum likväl bedöms indicerat är detta möjligen ett rationellt

val, även om flera studier krävs för att bekräfta den lägre risken [5].

## Särskild försiktighet bör iaktas

I mötet med den enskilde patienten gör läkaren en rad olika överväganden innan beslut fattas om behandling. I denna process utgör kunskap om vetenskapliga resultat ett viktigt stöd. Det är också klart att läkaren inte enbart kan bygga behandlingen på vetenskapliga studier. Detta förhållande motiverar dock inte på något sätt att kända vetenskapliga fakta kan frångås när sådana finns. Vid val av behandling utanför dokumenterat användningsområde, eller ett svagt sådant, måste man iaktta särskild försiktighet. Läkaren måste informera patienten och tillsammans med denne väga behandlingens nytta mot dess risker.

Den i SBU-rapporten framförda rekommendationen att neuroleptika skall förbehållas patienter med psykotiska symtom är en sammanvägning av risker och nytta med neuroleptika. Denna slutsats rubbas inte av de kliniska erfarenheter som Strömstedt och Bergmark presenterar. Att ge behandlingsrekommendationer för flera betydelsefulla diagnostiska subgrupper på grundval av egna erfarenheter, utan stöd från kontrollerade studier, har inget med evidensbaserad medicin att göra. Det är snarare uttryck för en oförmåga att inse alla de felkällor och risker för snedvridning som okontrollerade iakttagelser är förknippade med.

## Kliniska studier, inte tyckande

Det vore mycket olyckligt om vi skulle återgå till rekommendationer baserade på enskilda auktoriteters tyckande. En mer seriös inställning är att i samarbete med andra kliniker och forskare arbeta för randomiserade kliniska studier för de svårbehandlade psykiatriska tillstånd som vi alla möter i den kliniska verkligheten.

*I mötet med den enskilde patienten gör läkaren en rad olika överväganden innan beslut fattas om behandling. I denna process utgör kunskap om vetenskapliga resultat ett viktigt stöd. Det är också klart att läkaren inte enbart kan bygga behandlingen på vetenskapliga studier. Detta förhållande motiverar dock inte på något sätt att kända vetenskapliga fakta kan frångås när sådana finns. Vid val av behandling utanför dokumenterat användningsområde, eller ett svagt sådant, måste man iaktta särskild försiktighet.*

## Referenser

1. SBU. Behandling med neuroleptika. 1997; 133/1, 133/2.
2. Fritze J, Spreda I. Tolerability of low dose neuroleptics: a case-control study of flupenthixol. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7: 261-6.
3. Casey D. Will the new antipsychotics bring hope of reducing the risk of developing extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia? Int Clin Psychopharmacol 1997; 12 suppl 1: S19-27.
4. Tollefson G, Beasley C Jr, Tamura R, Tran P, Potvin J. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment emergent tardive dyskinesia with olanzapine and haloperidol. Am J Psychiatry 1997; 154: 1248-54.
5. Kirkegaard A, Kirkegaard L, Geismar L, Christensen I. Additional studies on side effects of melperone in long-term therapy for 1 to 15 years in psychiatric patients. Arzneimittelforschung 1981; 31: 37-40.

Se även artikeln på sidan 2953 i detta nummer.