

Antipsykotiska läkemedel väljs bäst efter biverkningsprofil



MUSSIE MSGHINA, docent, ST-läkare mussie.msghina@sll.se
NILS LINDEFORS, professor, överläkare; båda Psykiatri Syd-

väst, Stockholms läns sjukvårdsområde och Centrum för psykiatriforskning, Karolinska institutet, Huddinge

På senare år har antalet godkända antipsykotiska läkemedel ökat markant, och vi har fler alternativ än någonsin vid behandling av schizofreni och liknande åkommor. Trots stor heterogenitet inom grupperna delar man in antipsykotiska läkemedel på kronologisk basis i två stora huvudgrupper: första generationens antipsykotika (FGA) och andra generationens antipsykotika (SGA). Det finns 62 olika preparat världen över, och i Sverige har vi inte mindre än 16 godkända antipsykotiska läkemedel samt licenspreparat.

Hur välja?

Den ökade valmöjligheten gör att man som psykiater ställs inför flera frågor:

- Vad ska valet av antipsykotiskt läkemedel baseras på?
- Är SGA bättre än FGA?
- Tolereras SGA bättre av patienterna än FGA?
- Leder SGA till färre allvarliga biverkningar?
- Har patienter som får SGA bättre följsamhet till behandling än de som får FGA?
- Har patienter som får SGA bättre livskvalitet och bättre global funktion än de som får FGA?
- Finns det skillnad i behandlingseffekt mellan olika SGA?

Ett allmänt antagande har varit att SGA i väsentliga avseenden är överlägsna FGA. Men något övertygande bevis för detta har inte varit lätt att komma med. Det finns ett antal industrifinansierade studier där SGA jämförs med varandra eller med FGA. I regel visar industrisponsrade studier fördel för den egna produkten – i 90 procent av fallen enligt en metaanalys [1] – och är av den anledningen ofta motsägelsefulla och svårvärderade.

Genomförda studier

För att komma runt problemet avseende fördelar med FGA respektive SGA har man nyligen genomfört två stora offentligt finansierade studier, CATIE (Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness) [2] i USA och CUTLASS (Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study) [3] i England. Dessutom finns en akademiskt initierad, kontrollerad och industrisamfinansierad studie, EUFEST (European first-episode schizophrenia trial) [4], i 14 EU-länder och Israel, där man jämförde FGA och SGA. Dessa studier rekryterade olika patientgrupper som befann sig i olika faser av sin sjukdom, men resultaten i det stora hela har varit väsentligen samstämmiga.

I denna artikel kommer vi att sammanfatta resultaten från dessa studier och även diskutera receptorfarmakologin för de antipsykotiska läkemedel som ingick i studierna för att ge vägledning i förståelsen av dessa resultat vad gäller både läkemedlens effekt och deras biverkningsprofil (Fakta 1). Slutli-

gen kommer vi att försöka svara på de frågor vi ställde i inledningen.

CATIE är en dubbelblindad, randomiserad studie som gick i tre faser. Studien inkluderade patienter med kronisk schizofreni och hade breda antagningskriterier för att spegla den kliniska vardagen. I fas 1 jämfördes perfenazin, som representant för FGA, med fyra SGA (olanzapin, quetiapin, risperidon och ziprasidon), som också jämfördes sinsemellan. I fas 2 jämfördes klopazin med tre andra SGA (olanzapin, quetiapin och risperidon). I fas 3 inkluderades aripiprazol och flufenazindekanoat förutom de sex tidigare nämnda läkemedlen. Data från fas 1 och 2 har varit omfattande och lett till flera publikationer, med en stor mängd sekundärlitteratur. I skrivande stund finns inga publikationer från fas 3.

CUTLASS inkluderade patienter med schizofreni, schizoaftaktiv sjukdom eller vanföreställningssyndrom, och FGA som grupp jämfördes med SGA som grupp. I CUTLASS 2 jämfördes klopazin med fyra andra SGA (amisulprid, olanzapin, quetiapin och risperidon).

EUFEST, där en av oss är medförfattare (NL), inkluderade patienter som i sin första episod insjuknade i schizofreni, schizofreniform eller schizoaftaktiv sjukdom. Låg dos haloperidol representerade FGA och jämfördes med fyra SGA (amisulprid, olanzapin, quetiapin och ziprasidon).

CATIE fas 1

I CATIE fas 1 ingick 1460 kroniskt sjuka patienter. Som primärt utfallsmått användes tiden till behandlingsavbrott oavsett orsak, då detta bedömdes vara ett globalt mått på effekt. Det mest anmärkningsvärda fyndet var att 18 månader senare hade 74 procent av patienterna slutat ta den medicin som de fick i början av studien. Olanzapin var något bättre i detta avseende och hade längre tid till behandlingsavbrott än risperidon och quetiapin [2]. Det fanns dock fler patienter som hade olanzapin innan de gick in i studien och som efter randomise-

SAMMANFATTAT

Schizofreni är en kronisk åkomma som leder till omfattande symtombörda och funktionsförlust för den drabbade individen.

Sjukdomen är potentiellt behandlingsbar, men de antipsykotiska läkemedel vi har, som alla är baserad på dopamin D₂-blockad, ger otillfredsställande effekt och är ofta behäftade med problematiska biverkningar.

Antipsykotiska läkemedel indelas på kronologisk basis i första och andra generationens antipsykotika.

I artikeln sammanfattas re-

sultaten från tre stora studier som jämfört första och andra generationens antipsykotika, och data presenteras beträffande såväl behandlingseffekter som biverkningsprofiler för dessa läkemedel.

Resultaten från dessa studier visar att det i högre grad är biverkningsprofilen än skillnaderna i effekt som bör ligga till grund för val av antipsykotiska läkemedel, och med undantag för klopazin skiljer sig inte gruppen andra generationens signifikant från första generationens avseende antipsykotisk effekt.

ringen fortsatte med oförändrad medicinerings, något som kan ha påverkat resultatet till olanzapins fördel. I en studie [5] där man analyserade data från CATIE fas 1 exkluderade man alla som randomiserats till samma läkemedel som de hade före studien. Under dessa omständigheter hade olanzapin inte längre någon statistiskt signifikant fördel jämfört med övriga preparat inklusive perfenazin [5]. Andra efterföljande studier tittade också på ett antal sekundära utfallsmått såsom symptomlindring, livskvalitet, global funktion [6], kognition [7] och kostnad [8]. Det fanns en måttlig förbättring i symtombild, livskvalitet, global funktion och kognition för samtliga preparat men inga statistiskt signifikanta skillnader mellan preparaten. Perfenazin var på intet sätt sämre än övriga preparat, möjligen hade perfenazin något bättre effekt på kognition än de SGA som testades. Den totala kostnaden per patient var 20–30 procent lägre för perfenazin än för SGA.

Man undersökte också preparatens biverkningsprofil och hittade stora skillnader mellan preparaten. Olanzapin hade betydligt högre frekvens av patienter med viktuppgång, stegrat blodsocker och förhöjd blodfettnivå. Fler patienter i quetiapingruppen hade antikolinerga biverkningar, fler patienter i risperidongruppen hade prolaktinstegring, och perfenazingruppen hade något mer av extrapyramidala biverkningar (EPS) än SGA-gruppen även om skillnaden inte var statistiskt signifikant.

CATIE fas 2

CATIE fas 2 hade två delar, en klozapin- och en ziprasidondel. De patienter som gjorde behandlingsavbrott i fas 1 på grund av utebliven behandlingseffekt randomiserades till klozapin eller olanzapin, quetiapin, risperidon (totalt 99 patienter). De patienter som gjorde behandlingsavbrott på grund av biverkningsbesvär randomiserades till ziprasidon, olanzapin, quetiapin eller risperidon (totalt 440 patienter). Klozapin var betydligt bättre än olanzapin, quetiapin och risperidon vad gäller dessa behandlingsresistenta patienter.

Patienter behandlade med klozapin hade längre tid till behandlingsavbrott och hade bättre symptomlindring mätt med totalpoäng på PANSS, en skattningsskala för positiva och negativa symtom vid schizofreni. Klozapin- och olanzapinpatienterna gick upp mest i vikt, ziprasidonpatienter gick ner i vikt medan viktändringen för quetiapin- och risperidonpatienterna var minimal [9].

CuTlASS fas 1 och 2

I CuTlASS 1 ingick 227 kroniskt sjuka patienter med schizofrenispektrumsjukdom. I studien hade FGA något bättre effekt på livskvalitet mätt med totalpoäng på QLS (Quality of Life Scale), och färre patienter med SGA gjorde behandlingsavbrott, men ingen av dessa skillnader var statistiskt signifikant. Det fanns inte heller någon statistiskt signifikant skillnad mellan de två grupperna, varken avseende totalpoäng på PANSS eller PANSS-poäng för respektive symtomgrupp (positiva och negativa symtom), funktionsförmåga (mätt enligt GAF, Global Assessment of Functioning), följsamhet till behandling eller EPS [10]. CuTlASS 2-studien jämförde klozapin med fyra andra SGA (amisulprid, olanzapin, quetiapin och ziprasidon). Man hittade ingen statistiskt signifikant skillnad i livskvalitet för patienterna (total QLS-poäng) i någon preparatgrupp, men i klozapingruppen var symptomlindring, mätt med PANSS totalpoäng, signifikant bättre [11].

EUFEST

I EUFEST ingick 498 förstaepisodsinsjuknade patienter med schizofrenispektrumsjukdom, som randomiserades till ett

FAKTA 1. Viktiga slutsatser från CATIE, CuTlASS och EUFEST

CATIE

- Majoriteten patienter (kroniskt sjuka) avbröt behandlingen inom 18 månader oavsett preparat.
- Signifikanta skillnader avseende både önskad effekt och biverkningsprofil sågs mellan ingående preparat.
- Olanzapin uppvisade minst av bortfall men också (tillsammans med klozapin) mest av viktuppgång, stegrat blodsocker och förhöjda blodfetter.
- Perfenazin var mer kostnadseffektivt, hade likvärdig effekt och tolererades lika bra som övriga preparat.

CuTlASS

- Ingen gruppskillnad mellan FGA och SGA (klozapin oräknat) sågs efter ett års behandling avseende livskvalitet, symtom och vårdkostnader.
- Klozapin har bättre effekt på symtom än SGA (olanzapin, quetiapin, ziprasidon och amisulprid).

EUFEST

- Vid nyinsjuknande i schizofreni avbröts behandlingen under de första tolv månaderna snabbare med låg dos haloperidol än med SGA (olanzapin, ziprasidon, quetiapin, amisulprid).
- CGI och GAF utvecklades sämre med haloperidol och quetiapin än med övriga preparat.
- Ingen signifikant skillnad sågs mellan haloperidol och SGA avseende symptomlindring, mätt med PANSS.
- Extrapyramidala biverkningar var vanligare med låg dos haloperidol än med SGA.
- Viktuppgång och förhöjt socker och kolesterol i blod förekom oftare med olanzapin än med övriga preparat.

CGI = Clinical Global Impression, GAF = Global Assessment of Functioning, PANSS = Positive and Negative Functioning Scale

års behandling med haloperidol, amisulprid, olanzapin, ziprasidon eller quetiapin. Studien var öppen och pragmatisk, och primärt utfallsmått var, liksom för CATIE, tid till behandlingsavbrott oavsett orsak. I detta avseende hade samtliga SGA bättre utfall än haloperidol, och skillnaden var statistiskt signifikant. En jämförelse med observationer från CATIE med kroniskt sjuka tyder på att nyinsjuknade i schizofreni har längre tid till terapiavbrott. Andelen som avbröt inom ett år varierade mellan maximalt 72 procent (haloperidol) och som minst 33 procent (olanzapin). Det fanns skillnader mellan preparaten i de sekundära utfallsmåtten CGI (Clinical Global Impression, en skala som mäter förändring av symtombörda) och GAF men inte avseende symptomlindring mätt med PANSS totalpoäng, inläggningsbehov, depressivitet eller livskvalitet. Vad gäller biverkningar hade fler patienter som fick haloperidol tecken på parkinsonism, fler patienter med amisulprid prolaktinstegring och fler patienter med olanzapin viktuppgång [4].

Likheter och skillnader mellan studierna

Vid jämförelse mellan CATIE och EUFEST finns belägg för att nyinsjuknade i schizofreni har jämförbar eller bättre effekt och mindre bortfall än kroniskt sjuka trots att de fick lägre dos antipsykotikum (i de fall samma preparat förekom i båda studierna).

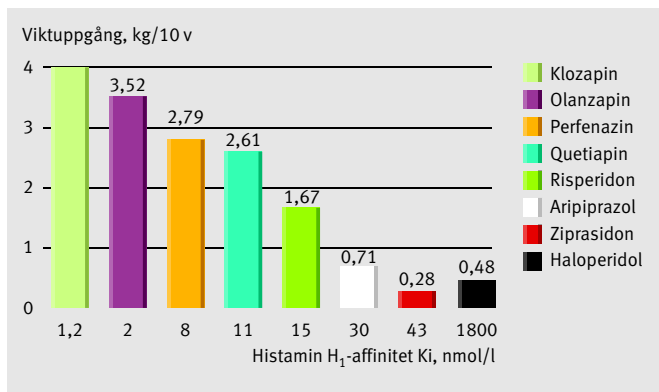
Sammanfattningsvis kan man dock säga att med undantag för klozapin hade övriga antipsykotiska preparat som ingick i studierna huvudsakligen likvärdig behandlingseffekt. Ingen av dessa stora, välplanerade studier kunde visa någon statistiskt signifikant skillnad mellan SGA och FGA avseende symptomlindring, livskvalitet, kognitiva funktioner, följsamhet till

TABELL I. Receptoraffinitet för några antipsykotiska läkemedel. Sammanställt efter Gardner et al [13]. Samtliga antipsykotika blockerar D₂-receptorn, om än i olika grad. Ju fler +, desto starkare affinitet och därmed starkare blockad. Utöver D₂ binder antipsykotika också till andra receptorer, vilket ger vägledning om vilken effekt och vilka biverkningar det preparatet har. 5-HT = serotoninreceptorn, α₁ = noradrenalin alfa-1-receptorn, H₁ = histamin-1-receptorn, M₁ = muskarin-1-receptorn.

	Klozapin	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	Ziprasidon	Aripiprazol	Perfenazin	Haloperidol
D ₂	+	++	+	++++	++++	+++++	+++	+++++
5-HT _{2a}	+++	++++	+	+++++	+++++	++++	++	
5-HT _{2c}	++	++	++	++	+++	+++		
α ₁	++++	++	+++	++++	++		++	+
H ₁	++++	++++	+++				++	
M ₁	+++++	+++++	++					

TABELL II. Biverkningsprofiler vid olika typer av receptorblockad. Sammanställt efter Gardner et al [13].

Receptor	Biverkning
Histamin H ₁	Sedering, viktuppgång, yrsel
Adrenerg α ₁	Hypotension, ortostatism
Dopamin D ₂	Extrapyramidala biverkningar (EPS), prolaktinstegring
Serotonin 5-HT _{2a}	Motverkar EPS
Serotonin 5-HT _{2c}	Mättnadsblockad, viktuppgång
Kolinerg muskarin	Minne, kognition, muntorrhet, förstoppning, dimsyn, urinretention



Figur 1. Metabola förändringar i relation till histamin H₁:s bindningsaffinitet. Efter Kroeze et al [14].

behandling eller inläggningsbehov. Å andra sidan visade alla tre studier stora skillnader i biverkningsprofil mellan preparaten. Hur kan vi förklara dessa likheter i behandlingseffekt och skillnader i biverkningsprofil? En vägledning kan vara att titta på deras receptorfarmakologi.

Farmakodynamik

Den gemensamma nämnaren för alla antipsykotiska läkemedel är dopamin D₂-receptorblockad. Därutöver blockerar antipsykotiska läkemedel i varierande grad och i varierande konstellationer acetylkin-, histamin-, noradrenalin-, serotonin- och andra dopaminreceptorer (Tabell I).

Blockad av dopamin D₂-receptorer i mesolimbiska dopaminbanan förmedlar den antipsykotiska effekten men kan också framkalla dysfori och anhedoni. Dopamin D₂-blockad i nigrostriatala banan framkallar EPS, och i hypofysen leder den till ökad prolaktinfrisättning. Slutligen kan blockad av D₂-receptorer i storhjärnbarken negativt påverka kognitiva funktioner även om dopaminets effekter på kognition i neo-

kortex tros förmedlas huvudsakligen via dopamin D₁-receptorer.

Serotonin har ett komplext receptorsystem med inte mindre än 15 identifierade mottagarproteiner. Blockad av 5-HT_{2a}-receptorer tros förmedla viss antipsykotisk effekt och mildra de extrapyramidala biverkningar som framkallas av dopaminblockad. Det finns också data som tyder på att blockad av 5-HT_{2c} kan leda till viktuppgång.

Histamin via H₁-receptorer reglerar sömn/vakenhetscykeln, uppmärksamhet och vikt/födointag. Blockad av H₁-receptorer leder därför till sedering, nedsatt uppmärksamhet, viktuppgång och dyslipidemi.

Acetylkin verkar via kolinerga muskarin- och nikotinreceptorer och är viktigt för kognitiva funktioner, såsom minne och inläring. I perifera nervsystemet ökar acetylkin via muskarinreceptorer salivproduktionen och reglerar motorken i mag-tarmkanalen, urinblåsan och ögat. Blockad av M₁-muskarinreceptorer kan därför leda till försämrat minne och inlärningsförmåga samt i periferin till urinretention, muntorrhet, förstoppning och dimsyn.

Antikolinerga effekter motverkar dosberoende extrapyramidala motorikbiverkningar, men mindre tydligt är alltså att detta sker till priset av försämrad kognition. Enstaka studier på bla nyinsjuknade tyder på att antikolinergt verkande preparat har negativ inverkan på kognitiva funktioner. Fler jämförande studier behövs för att visa i vad mån preparat som olanzapin eller klozapin har kognitivt hämmande egenskaper som en konsekvens av deras antikolinerga kapacitet [12]. Slutligen kan blockad av noradrenalinreceptorn leda till hypotension och ortostatism.

Klozapin, olanzapin och quetiapin

Preparaten klozapin, olanzapin och quetiapin har liknande receptorprofil, med blockad av receptorer tillhörande alla fem neuromodulatorsystem (Tabell I). Blockaden av dopamin D₂-receptorn är också svag för samtliga tre, något som kan förklara den låga EPS-risken som behandling med dessa preparat medför. Klozapin är mest potent på muskarin-, histamin- och noradrenalinreceptorerna. Klozapin har tex en 50-faldigt högre affinitet för muskarinreceptorn och en 20-faldigt högre affinitet för histaminreceptorn än för D₂-receptorn.

Av alla antipsykotika har klozapin visat sig vara effektivast mot psykossymtom för terapiresistenta patienter. Det finns olika teorier angående detta, men mekanismen är inte helt känd. I studierna CATIE, CUtLASS och EUFEST hade framför allt klozapin och olanzapin, i viss mån även quetiapin, hög andel patienter med metabola syndromet i ökande grad och viktuppgång. Detta är troligen relaterat till deras blockad av histaminreceptorn med åtföljande aptitstimulering (Tabell III och Figur 1). Den antikolinerga effekten av klozapin, olan-

TABELL III. Biverkningsprofil för några antipsykotiska preparat. – = ytterst liten risk för biverkning vid terapeutisk dos, + = lindrig eller sällsynt vid terapeutisk dos, ++ = ibland biverkning vid terapeutisk dos, +++ = ofta biverkning vid terapeutisk dos.

	EPS	Prolaktin- stegring	Vikt- uppgång	Hyper- glykemi	Lipid- höjning	Sedering	Hypotension	Antikolinerga biverkningar
Klozapin	–	–	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Olanzapin	–	+	+++	+++	+++	++	+	++
Quetiapin	–	–	+	++	++	++	++	+
Risperidon	+	+++	+	++	–	+	+	–
Ziprasidon	–	+	–	–	–	–	–	–
Aripiprazol	–	–	–	–	–	+	–	–
Haloperidol	+++	+++	+	–	–	–	++	–
Perfenazin	++	++	+	–	–	+	+	–

zapin och quetiapin kan tänkas bidra till deras lindriga EPS-profil men kan, som ovan nämnts, också negativt påverka kognitiva funktioner. I CATIE-studien var olanzapin och quetiapin något sämre med avseende på kognitiva symtom än perfenazin, risperidon och ziprasidon även om skillnaden inte var statistiskt signifikant. Skillnaden kan ha att göra med deras antikolinerga effekt.

Risperidon och ziprasidon

Till skillnad från klozapin, olanzapin och quetiapin har risperidon och ziprasidon hög affinitet för D₂-receptorn. Ziprasidon har en affinitet för D₂-receptorn som är jämförbar med

risperidons. Anledningen till att ziprasidon doseras betydligt högre än risperidon är dess låga upptag via mag-tarmkanalen. Risperidons potenta antidopaminerg effekt kan förklara dess något större benägenhet att framkalla EPS jämfört med andra SGA och dess betydande serumprolaktinhöjande effekt. Risperidon är mest potent på α₁-receptorn, något som kan förklara dess benägenhet att framkalla ortostatism vid insättning. Ziprasidon har ingen nämnvärd effekt på histamin H₁-receptorn. I enlighet med detta visade CATIE och EUFEST att ziprasidon är det preparat av alla studerade SGA som ger minst viktuppgång. I CATIE visade man att vid byte från olanzapin till ziprasidon normalisera-

des ofta viktuppgången och de metabola förändringar som framkallats.

Aripiprazol

Aripiprazol var inte tillgängligt när CATIE, CUtLASS och EUFEST initierades och ingick inte i dessa studier. Den har inkluderats i senare delen av CATIE (fas 3), men resultaten därifrån är inte publicerade i skrivande stund. Aripiprazol har hög affinitet för dopamin D_2 -receptorn, men till skillnad från övriga preparat är aripiprazol inte en ren antagonist utan en partiell. Aripiprazol är också en partiell agonist på $5-HT_{1A}$ -receptorn och antagonist på $5-HT_{2A}$ -receptorn. Aripiprazol har ingen nämnvärd effekt på muskarin- eller histaminreceptorer. Flera studier har visat att aripiprazol i likhet med ziprasidon inte leder till någon påtaglig viktuppgång.

Haloperidol och perfenazin

I de doser som används i klinisk praktik förmedlas haloperidols effekter i stort sett uteslutande via D_2 -receptorblockad. För att signifikant påverka närmaste receptorn på skalan ($5-HT_{2A}$ - eller α_1 -receptorn) skulle man behöva tiofaldigt högre dosering än vad som normalt tillämpas i klinisk praxis. Haloperidol har hög affinitet för D_2 -receptorn, något som ofta leder till EPS, framför allt vid höga doser. I EUFEST använde man haloperidol i låg doser (1–4 mg), vilket kan ha minskat frekvensen av EPS i haloperidolgruppen. Perfenazin har medelhög affinitet för D_2 -receptorn och har i regel bättre EPS-profil än haloperidol. I CATIE-studien visade perfenazin sig vara lika effektivt som SGA, utan kliniskt signifikant belastning vad gäller biverkningar, inklusive EPS. Man måste dock komma ihåg att av etiska skäl randomiserades inte patienter med tardiv dyskinesi till perfenazingroupen, vilket kan ha minskat skillnaden mellan perfenazin och övriga SGA vad gäller EPS-risken.

Slutsatser

För att gå tillbaka till de frågor som ställdes i inledningen kan man utifrån de tre studierna CATIE, CUtLASS och EUFEST sammanfatta följande nya eller konsoliderande information:

- Biverkningsprofilen snarare än skillnaderna i effekt är troligen det som bör utgöra grunden för val av antipsykiska läkemedel.
- SGA skiljer sig inte signifikant från FGA avseende symtomlindring men är dyrare. Det finns dock avsevärda skillnader inom gruppen SGA avseende effekter och biverkningar. Dessutom är kunskapen om eventuella skillnader avseende effekt på livskvalitet, kognition och social funktion otillräcklig.
- SGA har inte färre biverkningar än FGA vid gruppjämförelse.
- Metabola syndromet var en ofta förekommande biverkning, framför allt hos patienter som fick klozapin och olanzapin. Därför bör dessa patienter monitoreras regelbundet.
- Generellt skiljer sig inte följsamhet till ordination eller risk för terapiavbrott mellan SGA och FGA, men betydande skillnader rapporteras för specifika preparat. Med tanke på den väsentligen likvärdiga effekten är biverkningsprofilen en viktigare faktor vid val av preparat.
- Valet av läkemedel vid antipsykotisk behandling måste individualiseras, men det finns ingen systematisk nackdel att välja FGA framför SGA. (Livskvalitet har introducerats som ett sekundärt utfallsmått på senare år. Skillnader mellan preparaten är än så länge kliniskt måttliga, obetydliga eller dåligt kartlagda. Enstaka observationer, t ex EUFEST, talar för att behandling av nyinsjuknade i schizofreni kan-

ske är mer utslagsgivande avseende skillnader i effekt på global funktion.)

- Utifrån vad vi vet om SGA och FGA vad gäller såväl effekt som biverkningsprofil finner vi rekommendationerna från Läkemedelskommittén (Läksak) i Stockholms läns landsting, som de kommer till uttryck i Kloka listan [15], ändamålsenliga och evidensbaserade. Som grupp är de nyare preparaten (SGA) så olika att det ter sig kliniskt meningslöst att sammanföra dessa som likvärdiga eller direkt utbytbara vid val av preparat.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Christoffer Rahm har bidragit med dataanalys och språkgranskning.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine. An exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163:185-94.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
3. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:1581-9.
4. Kahn RS, Fleischhacker WW, Botter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371:1085-97.
5. Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006;163:2090-5.
6. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, Davis SM, Capuano G, Rosenheck RA, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE Study. *Am J Psychiatry*. 2007;164:428-36.
7. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:633-47.
8. Rosenheck R, Leslie D, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163:2080-9.
9. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine, quetiapine and risperidone in patients with chronic schizophrenia who failed prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163:600-10.
10. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Huhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1079-87.
11. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):715-23.
12. Keefe KE, Sweeney JA, Gu H, Hammer RM, Perkins DO, McEvoy JP, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison *Am J Psychiatry*. 2007;164:1061-71.
13. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*. 2005;172(13):1703-11.
14. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:519-26.
15. Kloka listan 2008. Stockholm: Läksak, Stockholms läns landsting. http://www.janusinfo.se/imcms/servlet/GetDoc?meta_id=8509