

Opfølgning og karakteristika af patienter i antipsykotisk behandling

- et kvalitetsstudie i almen praksis



Tue Donslund og Jackie Lyng
Vejleder: Morton Bondo Christensen
Hold nr. 56

Introduktion

Antipsykotisk medicin, også kaldet neuroleptika, har været på markedet siden starten af 1950'erne

og revolutionerede behandlingen af psykotiske lidelser (1).

Antipsykotiske midler er inddelt i 1. generation og 2. generation, også kendt som hhv. typiske og atypiske præparater. 2. generationspræparaterne begyndte at blive udviklet i 1970'erne, initialt med clozapin i 1972, men blev først udbredt på markedet de efterfølgende årtier. (1,2)

Antipsykotika virker ved antagonistisk blokade af dopamin D2 receptoren, hvorved dopaminudløsning i hjernen har mindre effekt. Excessivt dopamin i specifikke områder/pathways er knyttet til psykotiske oplevelser (3). Herudover virker 2. generationspræparaterne også ved antagonistisk blokade af 5HT_{2a}-receptor (en type serotonin receptor), som også er vist relateret til skizofreni og psykose ved depression (4)

Antipsykotika anvendes generelt til svære psykiske lidelser som skizofreni og bipolar affektiv sindslidelse. Herudover anvendes antipsykotika i nogen omfang til svære tilfælde af angstlidelser, agitation ved demens og autisme, OCD, tourettes syndrom og PTSD. Desuden bruges visse antipsykotika off-label primært til søvnproblematikker på baggrund af klinisk erfaring. (5-10)

Bivirkninger til antipsykotika er velkendte og velbeskrevet (11). Bivirkninger omfatter metaboliske, kardielle, autonome, motoriske, prolaktin-medierede, sedation, samt andre sjældne eller forbigående bivirkninger. (5,11-14). Der er forskel i bivirkningsprofil for 1. generationspræparaterne og de nu hyppigere anvendte 2. generationspræparater (5), hvor specielt ekstrapyramidale bivirkninger oftere ses ved førstnævnte.

Personer med skizofreni og bipolar affektiv sindslidelse dør tidligere end baggrundsbefolkningen. Ifølge dansk kohortestudie dør mænd med skizofreni 19 år tidligere, mens mænd med bipolar affektiv sindslidelse dør 14 år tidligere, hvor tallene for kvinder er hhv. 16 og 12. En del af årsagen er øget dødelighed af hjertekar-sygdom. (18)

I den danske population i 2014 fik 123.000 personer antipsykotisk medicin (svt. 23 personer/1000 personer), hvoraf 16% havde skizofreni, 48% havde anden psykiatrisk diagnose og 36% ikke havde nogen kendt psykiatrisk diagnose (5)

På baggrund af de alvorlige tilstande, som behandles med antipsykotika, samt risiko for alvorlige bivirkninger har sundhedsstyrelsen lavet en vejledning både omfattende behandling samt opfølgning for denne patientgruppe (15).

Påkrævet opfølgning er nøje beskrevet og inkluderer vurdering af: psykisk tilstand, effekt, fortsat indikation og compliance. Herudover er kontrolregimet meget fokuseret på bivirkninger (se nedenstående Tabel 1 fra vejledningen (15)).

Tabel 1

	Før behandling	2 uger	4 uger	8 uger	12 uger	Årligt
Anamnese	+	+	+	+	+	+
Vægt	+	+	+	+	+	+
BMI	+	+	+	+	+	+
Taljeomfang	+					+
Blodtryk	+				+	+
HbA1c	+				+	+
Plasma lipider	+	+			+	+
EKG	+	+			+	+

Jvf. vejledningen (15) bør patienter primært startes i antipsykotisk behandling af speciallæge i psykiatri/psykiatrisk afdeling, dog kan kortvarige behandlinger opstartes af praktiserende læge. I tilfælde af vedligeholdelsesbehandling overgår nogle patienter til fortsat kontrol ved praktiserende læge, hvorved behandlingsansvaret og ansvar for kontrol overgår til praksis.

Ud fra søgning i litteraturen ("antipsychotic agents" AND "general practice") fremkommer sparsomt relevant litteratur, som beskriver håndtering af patienter med antipsykotisk behandling i almen praksis. Et fransk studie (17), er lavet for at vurdere forebyggelsen af metabolisk syndrom hos patienter i antipsykotisk behandling, der følges i almen praksis. Generelt følte de praktiserende læger sig utilstrækkeligt informeret om antipsykotika(57%), selvom 69 % havde initieret behandling og 17 % ofte initierede behandling med antipsykotiske lægemidler. Samtidig fandt de, at kun 53% udregnede BMI og 17% målte abdominalt omfang.

I PLOs overenskomst med regionerne indgår en "aftalt forebyggende indsats", også kaldet årskontrol. Der beskrives ikke hvilke specifikke diagnoser, som kræver en årskontrol, men der er krav om, at årskontrol udføres ud fra fagligt anerkendt klinisk retningslinje og indeholder:

-En systematisk samlet risikovurdering og ressourcevurdering efter fagligt anerkendte kliniske vejledninger og anbefalinger

-Status af patientens helbredssituation (anamnese, objektiv undersøgelse og laboratorieundersøgelser)

-Vurdering af medicinordinationerne og ajourføring i FMK

-Fastlæggelse af behandlingsmål i samarbejde med patienten. (16)

Lykkegaard et al (19) lavede i 2017 journalaudit i Region H mhp. vurdering af psykofarmaka og psykiatriske årskontroller i almen praksis, som viste, at praktiserende læge var behandlingsansvarlig for 80,9 % af patienterne (psykiatrien 17,9 %). Af alle patienter havde 53,8 % fået foretaget en årskontrol inden for 15 måneder. 15,8 % fik antipsykotika (uoplyst, hvor mange af disse, almen praksis havde behandlingsansvaret for).

Samlet fremgår, at antipsykotika anvendes hyppigt. Behandlingen gives ofte til de mest alvorlige psykiske lidelser, men også i stort omfang off-label. Der er mange potentielt farlige bivirkninger både på kort og lang sigt, og det er en skrøbelig patientgruppe med overdødelighed.

Hermed er det klinisk meningsfuldt med et godt kontrol regi, som også er påkrævet jf. sundhedsstyrelsens vejledning (15) og er foreneligt med ordningen med årskontroller i almen praksis.

Der findes ikke meget litteratur omkring håndtering af antipsykotika i almen praksis, men ud fra populationstal fra 2014 (5), audit af Lykkegaard et al (19), et fransk studie af F Gignoux-Froment et al (17) og vores egen oplevelse tyder det på, at mange patienter i antipsykotisk behandling primært kontrolleres i almen praksis, men ikke suffieient ift. retningslinjerne.

På baggrund af ovenstående vil vi lave journalaudit i almen praksis, for primært at vurdere kvaliteten i opfølgningen og sekundært at karakterisere populationen af patienter i antipsykotisk behandling ift. primært behandlingsansvar, antipsykotisk præparat og kardiovaskulære komorbiditeter.

Metode:

I en udvalgt almen praksis beliggende i Ringkøbing er der via journaliseringsprogrammet XMO fremsøgt 187 patienter via søgning på ATC-koden for antipsykotisk medicin – N05A for perioden 1/10-21 til 4/11-22.

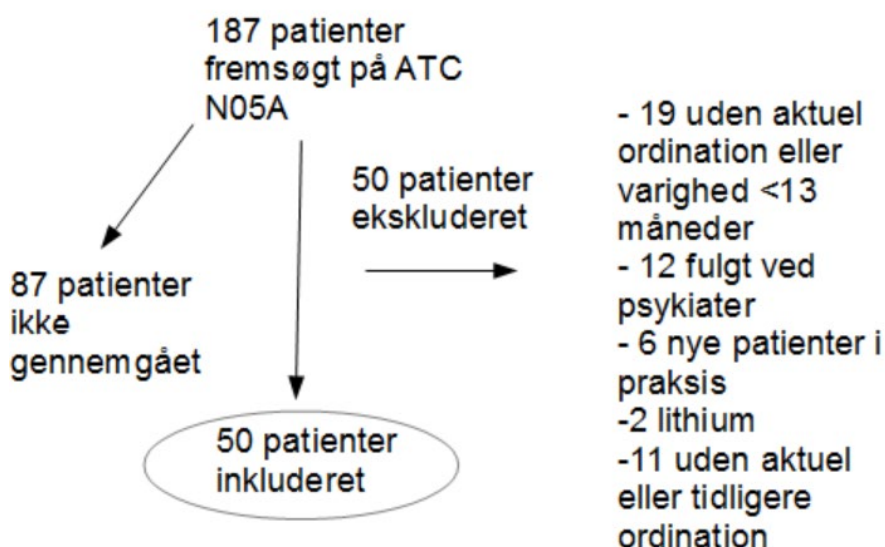
Herefter er 100 patienter af de 187 gennemgået kronologisk baseret på fødselsdag.

Gennemgangen blev afsluttet ved opnåelse af 50 patienter til inklusion.

Eksklusionkriterierne var (Figur 1):

- Alder <18 (n=0)
- Udelukkende aktiv lithium ordination, da lithium falder under ATC koden for antipsykotisk medicin. (n=2)
- Aktivt forløb i hospitalspsykiatrien, aktivt forløb hos privatpraktiserende psykiater eller afsluttet fra psykiatrisk regi for under 13 måneder siden. (n=12)
- <13 måneders behandling med antipsykotika eller ingen aktiv ordination på antipsykotisk medicin i medicinmodulet. (n=19)
- Ny patient i klinikken, med mangelfuld adgang til data (n=6)
- Patienter, der af uforklarlige årsager, er fremsøgt. De havde hverken en aktiv eller tidligere ordination på antipsykotisk medicin i medicinmodulet. Dobbelttjekket via FMK-online. (n=11)

Figur 1



Data, som ekstraheredes fra de inkluderede patienter, er udvalgt ud fra tabel 1. Herudover er følgende data medtaget: registreret årskontrol, alder, køn, præparat, ordinationstype ("fast" eller "efter behov") og udvalgte komorbiditeter (se tabel 2).

De udvalgte data er indsamlet ved opslag i laboratoriekortet, journalen og regningsmodulet. Sidstnævnte mhp. kontrol af korrekt kodning – årskontrol 0120.

Tabel 2: Diagnosekoder (ICPS2), der er anvendt som relevant komorbiditet. Informationer om komorbiditet er hentet i journalen via diagnosekoderne.

ICPC2 kode	Diagnose
K85	Forhøjet Blodtryk
K86	Hypertension
T90	Type 2 diabetes
T93	Hyperlipidæmi

Vi har valgt tidsmæssigt cut-off på 13 måneder frem for 12, da vi ikke ønsker at registrere manglende opfølgning i tilfælde af let forsinket årskontrol, som kan være forårsaget af ferie eller lignende. I journalaudit af Lykkegaard et al var tilsvarende cutoff 15 måneder (19).

For at belyse vores problemstilling vil vores primære outcome være at beregne, hvor godt de inkluderede patienter kontrolleres ud fra kvantitative mål nævnt i tabel 1 og sekundært analysere patientgruppen ift. køn, alder, ordination type, præparater, kontrol i primær/sekundær regi samt komorbiditeter.

Resultater:

Tabel 3: Fordeling af patienter (n=50), der har fået udført kontrol af de parametre, der er vist i tabel 1.

Kontrolparametre	Antal udført	Antal IKKE udført	Procent udført
Vægt	38	12	76,00%
BMI	22	28	44,00%
Taljemål	0	50	0,00%
Blodtryk	44	6	88,00%
EKG	40	10	80,00%
Lipider	43	7	86,00%
HbA1c	44	6	88,00%
Årskontrol, Ydelse	27	23	54,00%

Tabel 4: Fordeling af komorbiditeter blandt de inkluderede patienter (n=50).

Komorbiditeter	Ja	Nej
Diabetes Melitus	8	42
Hypertension	24	26
Hyperkolesterolæmi	13	37

Tabel 5: Køn og alder for de inkluderede patienter (n=50)

Population	
Køn (M/K)	17/33
Gennemsnitsalder	58,92 år
Median alder	58 år
Spænd	23-85år

Tabel 6: Type af ordination (om det er fast ordination eller PN).

Ordination	
PN	17
Fast	29
Begge	4

Tabel 7: Type af præparat ordineret.

Præparat	
Quetiapin	30
Fluanxol Mite	11
Olanzepin	5
Risperidon	4
Abilify	3
Truxal	2
Buronil	1

Ingen af vores inkluderede patienter har fået udført korrekt årskontrol, da taljemål ikke er beskrevet på en eneste patient. Hvis man ser bort fra de målte parametre (Taljemål, BMI og Vægt) og fokuserer på blodprøver og EKG, har over 80% fået lavet korrekte prøver, hvilket er påfaldende, når kun 54% har ydelsen for årskontrol. (Tabel 3)

For komorbiditeter gælder det, at 8 (16%) har diabetes, 24 (48%) har hypertension mens 13 (26%) har hyperkolesterolæmi. (Tabel 4)

Vores population udkommer med en gennemsnitsalder på 53 år, et aldersspænd på 23 år til 85 år og en Mand/Kvinde ratio på knap 1:2 (Tabel 5)

29 fik medicinen fast, mens 17 fik det pn, og 4 havde både en pn og fast ordination. (Tabel 6) Det mest benyttede præparat var Quetiapin (n=30) og Fluanzol Mite (n=11). For øvrige medikamenter henvises til Tabel 7.

Diskussion

Vi fandt, at en høj andel af patienterne havde fået udført de fleste kontrolmål jvf. retningslinjen (15), men med markante afvigelser. Således har ca. 80 % fået taget sufficente blodprøver og EKG, mens kontrol med BMI og vægt var ringere, og taljemål måles slet ikke.

Gruppen, der får medicinen fast og både fast og PN, svarer til 66% af populationen. Man kan fagligt formode, at det er vigtigere med kontrol af disse ift. gruppen, som udelukkende får PN behandling. Vi har dog ikke data på den fordeling.

Vi har ikke set på apoteksudleveringer eller receptfornyelser og kan ikke udtale os om de inkluderedes patienters compliance, eller hvor hyppigt PN gruppen bruger deres medicin. Dog har alle haft aktiv ordination i >13 måneder.

Vi har ikke målt på eller vurderet de kvalitative krav til opfølgning i vejledningen (15) herunder vurdering af psykisk tilstand, effekt af behandling, compliance og fortsat indikation. Dette er også et krav til kontrollen, men væsentligt sværere at måle på ift. til parakliniske undersøgelser.

Når patienterne i rimelig udstrækning bliver kontrolleret med blodprøver og EKG, er det overraskende, at der i noget lavere grad, 54 %, laves regelret årskontrol med årskontrol ydelse. I sammenligning med en stort journalaudit af Lykkegard et al (19), finder vi samme andel, som får udført regelret årskontrol 54 vs 53,7. Dog er sammenligningsgrundlaget ikke ens, da det lader til, at

patienter, som blev fulgt i psykiatrien (20%), ikke er ekskluderet, samt, at alle grupper af psykiatrisk patienter/psykofarmaka er inkluderet i studiet af Lykkegaard et al.

Vi havde forventet dårligere kontrol af patienter i antipsykotisk medicin, end vi fandt og også dårligere end andre psykiatriske patienter, da patienter i antipsykotisk medicin antages at være en ekstra skrøbelig patientgruppe og herudover som følge af off-label brug af medicinen.

Dette kan dog ikke konkluderes ud fra vores resultater. En lignende audit for f.eks. antidepressiv medicin i samme praksis kunne belyse, om der er forskel i andelen, som får udført årskontrol.

Da mange af patienterne i løbet af perioden på 13 måneder har fået udført sufficente blodprøver og EKG, uden at få påført ydelsen for årskontrol, mister praksis indtjening. De manglende bogføringer af årskontrolydelsen kunne skyldes, at patienterne har fået taget prøver ifbm. anden lidelse eller andre kroniske sygdomme. I det tilfælde risikeres det, at eventuelle bivirkninger overses, da de ikke er analyseret ud fra psykiatrisk/psykofarmakologisk perspektiv. Dog må det antages, at alvorlige bivirkninger ville blive opdaget uanset. Der er ikke tale om, at prøverne af taget ifm. ikke-psykiatrisk årskontrol, da ydelseskoden er den samme (ydelse 0120). Ud fra et økonomisk perspektiv bør der fra lægepraksis være øget fokus på at få lavet årskontrol og i særdeleshed at huske ydelsen, når årskontrol faktisk er udført.

Vi undersøgte de inkluderede patienter for diagnosticerede komorbiditeter: hypertension, DM og hyperkolesterolæmi, der alle øger den samlede kardiovaskulære risiko, og som kan påvirkes af antipsykotisk medicin. Vi fandt en høj andel af hypertonicere i vores gruppe på 48%. I en dansk befolkningsundersøgelse af personer i alderen 20-89 år, som svarer til vores aldersspænd på 23-85år., fandt man en alderskorrigeret prævalens af hypertension på 25,7 % bedømt på klinikblodtryk, og 22,3 % bedømt ved hjemmeblodtryk. Prævalensen steg med alderen fra 1 % blandt de 20-29 årige til 69 % blandt de 80-89 årige. 70% af personerne med hypertension kendte deres diagnose. (20)

Vi fandt, at 16 % havde DMII, hvor national prævalens estimeres til 4,4% i hele befolkningen, og varierer fra 2 - 3 % i aldersgruppen 40 - 50 år og > 10 % i aldersgrupperne > 70år. Generelt er prævalensen lidt højere hos mænd end kvinder (21) Således ligger prævalensen af DMII væsentlig højere sammenlignet med baggrundsbefolkningen, selv ved sammenligning med aldersgruppen over 70 år.

26 % af vores inkluderede patienter havde diagnosen hyperkolesterolæmi. Det er svært at finde præcise prævalensforhold i Danmark. Jvf. pro.medicin.dk har ca 50% af befolkningen total-kolesterol over 5 mmol/l, ca. 25 % af befolkningen har total kolesterol 6-8 mmol/l og mindre end 0,5 % af befolkningen har total-kolesterol > 8 mmol/l. (22)

Samlet set ladet det til, at der foreligger en overhyppighed af hypertension og DMII hos vores inkluderede patienter sammenholdt med baggrundsbefolkningen, mens der ikke er belæg for øget forekomst af hyperkolesterolæmi. Dog er sammenligningen behæftet med usikkerhed, da vores patienter ikke er alderskorrigerede, og mand/kvinde ratioen ikke er 1/1.

Vi har kun registreret komorbiditet fra diagnosekoder. Såfremt sygdom er til stede og endda evt. medicineret, men ikke er diagnoseregistreret, er der risiko for underestimering af komorbiditeter. Specielt mistænker vi risiko for underestimering af hyperkolesterolæmi, da vi tror, at den sjældent registreres, medmindre behandling opstartes. Vi finder det foreneligt med det forventede, at der er tegn på øget forekomst af DMII og hypertension, men vi er overraskede over, at der ikke er oplagt øget forekomst af hyperkolesterolæmi i patientpopulationen.

Vores journalaudit er foregået i enkelt lægepraksis, og er dermed mest relevant for selvsamme praksis. Der er begrænsninger i forhold til generaliserbarhed, da den relativt lille stikprøve giver usikkerheder, og bestemte individuelle ordinationsmønstre eller kontrolforhold vil have stor betydning. Eksempler herpå er f.eks. at der ikke i pågældende lægepraksis nogensinde udføres

taljemål. Herudover fandt vi det påfaldende, at 11 inkluderende patienter fik fluanxol mite, som er et 1. generationspræparat. Ved kontakt til lægerne i praksis fremgik det, at en enkelt læge havde gode erfaringer med dette middel, og at vedkommende derfor relativt hyppigt anvendte dette til off-label brug.

Konklusion:

Ud fra vores audit er det lykkedes at vurdere opfølgningen blandt patienter behandlet med 1. og 2. generations antipsykotisk medicin og karakterisere de inkluderede patienter, men med begrænsninger ift. perspektivering. Som forventet fandt vi mange patienter i antipsykotisk behandling, som primært blev fulgt i almen praksis.

Vi er positivt overraskede ift. andelen af patienter i antipsykotisk behandling, som har fået taget paraklinisk kontrol med blodprøver, EKG og blodtryk, mens der er plads til væsentlig forbedring ift. vægt, BMI og taljemål.

Derimod fandt vi det påfaldende og ærgerligt, at der ikke blev udført flere regelrette årskontroller, da det forventeligt giver bedre behandling af patienterne, men også bedre økonomi for praksis, specielt da de nødvendige parakliniske undersøgelser blev udført. Et simpelt forslag til løsning er, at det gøres til rutine, at kontrollere sidste årskontrolydelse for alle patienter, der ringer ind for receptfornyelse.

Vores dataudtræk viste overhyppighed af hypertension og diabetes, og underbygger dermed vigtigheden af korrekt kontrol af patienter i antipsykotisk medicin.

For bedre analyse og retvisende generelt billede ville der være brug for flere inkluderede patienter fra forskellige lægepraksis. Desuden kunne det være interessant at undersøge forskellen på patienter, som får PN-behandling og fast behandling ift. årskontrol, diagnoser, præparater og komorbiditet. Slutteligt kunne det være interessant at undersøge, om patienter med antipsykotisk medicin adskiller sig fra andre psykiatriske patienter ift. kontrol og komorbiditet.

1ShitijKapur et al; Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry Volume 27, Issue 7, October 2003, Pages 1081-1090

2Nobumi Miyake et al; New serotonin/dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia: are we making real progress? Clin Schizophr Relat Psychoses 2012 Oct;6(3):122-33. doi: 10.3371/CSRP.6.3.4.

3D Pickar et al Neurochemical and neural mechanisms of positive and negative symptoms in schizophrenia
Mod Probl Pharmacopsychiatry 1990;24:124-51. doi: 10.1159/000418015.

4Edith J.Liemburg et al; Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: A review of neuroimaging findings. European Neuropsychopharmacology Volume 22, Issue 6, June 2012, Pages 387-400

5Anders Fink-Jensen et al; Antipsykotika - bivirkninger og interaktioner. Rationel farmakoterapi nr. 3, 2016

6 McIntyre RS, Cha DS, Kim RD, Mansur RB. A review of FDA-approved treatment options in bipolar depression. *CNS Spectr*. 2013; 18 Suppl 1:4-20

7.Kreys TJ, Phan SV (February 2015). "A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder". *Pharmacotherapy*. 35 (2): 175–188. doi:10.1002/phar.1529. PMID 25689246. S2CID 24744675.

8Taylor D, Paton C, Kapur S, Taylor D (2012). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry* (11th ed.). Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-470-97948-8.

9Budman CL (July 2014). "The role of atypical antipsychotics for treatment of Tourette's syndrome: an overview". *Drugs*. 74 (11): 1177–1193. doi:10.1007/s40265-014-0254-0. PMID 25034359. S2CID 24378317.

10 Robert Connell et al; A review of atypical antipsychotics and their utility in post-traumatic stress disorder *PharmD, BCPS, BCPP, CGPMental Health Clinician* (2013) 2 (7): 187–194.JANUARY 01 2013

11: A.K. Alhotra et al; Adverse Effects of Antipsychotic Drugs. *Drug Safety* 9, 429–436 (1993)

12: Marc De Hert et al; Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Oct 18;8(2):114-26. doi: 10.1038/nrendo.2011.156.

13:Spyridon Sifakis et al; Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol* 2018;16(8):1210-1223.

14:Wojciech Zareba; Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003 Fall;74(3):291-306.

15: Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser (2014)(VEJ nr 9276 af 06/05/2014).
<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=163024>

16: VEJLEDNING I ANVENDELSE AF OVERENSKOMSTENS YDELSER. Udarbejdet af

RLTN og PLO i henhold til 69 i Overenskomst om almen praksis (2022)

17: F Gignoux-Froment ; Antipsychotic prescription assessment in general practice: metabolic effects. *Encephale* 2012 Dec;38(6):453-9. doi: 10.1016/j.encep.2011.12.006. Epub 2012 Jan 23.

18 Laursen et al: Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder, *Schizophrenia Research* 131, (2011) 101–104.

19 Lykkegaard J, Nielsen MW. Audit om psykofarmaka og årskontroller: Audit Projekt Odense, Syddansk Universitet, 2017. <http://www.apo-danmark.dk/files/pub/5426.pdf>(4. dec 2020). <https://docplayer.dk/104636098-Audit-om-psykofarmaka-og-aarskontroller.html>

20: Kronborg CN, Hallas J, Jacobsen IA. Prevalence, awareness, and control of arterial hypertension in Denmark. *J Am Soc Hypertens.* 2009;3:19-24.)

21: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/type-2-diabetes/>

22: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318188>)