

Fylkesmannen i Oslo og Viken
Postboks 325
1502 MOSS

Deres ref.: 2019/13024
Vår ref.: 19/4832-3
Saksbehandler: Hanne Skui/Vårin Hellevik
Dato: 22.03.2019

Svar - Spørsmål vedrørende legemiddelbehandling uten eget samtykke med hjemmel i psykisk helsevernloven § 4-4

1. INNLEDNING

Helsedirektoratet viser til brev av 7. februar 2019 fra Fylkesmannen i Oslo og Viken.

I lys av Sivilombudsmannens uttalelse av 21. januar 2019, etterspør Fylkesmannen direktoratets syn på studier og metastudier om effekten av antipsykotisk legemidler, herunder Paulsrud-utvalgets omtale av kunnskap (NOU 2011: 9 kapittel 9). Videre etterspør Fylkesmannen hvilken bedring som må forventes hos pasienten for at kravet til "vesentlig bedring" skal være oppfylt, jf. psykisk helsevernloven (phvl.) § 4-4 fjerde ledd annet punktum.

I vårt brev av 17. januar 2019 skriver vi at man kan se hen til generell kunnskap om antipsykotikas virkning ved vurderingen av kravet til "stor sannsynlighet" for effekt, jf. psykisk helsevernloven § 4-4 fjerde ledd. Vi forstår det slik at også Sivilombudsmannen legger dette til grunn, jf. uttalelsen vist til ovenfor og uttalelse av 18. desember 2018. Bruk av generell kunnskap i vurderingen er spesielt aktuelt ved behandling av førstegang psykose, hvor man ikke har individuell erfaring med behandlingseffekt. Synspunktet finner støtte i rettspraksis, jf. Rt. 2001 side 752.

Innledningsvis vil vi bemerke at det ikke er grunn til å tro at lovgiver har ønsket å avskjære mulighet for tvangsbehandling ved førstegang psykose. Det vises senest til forarbeidene i Prop. 147 L (2015-16) pkt. 11.4 (omtalen av obligatorisk undersøkelsestid ved tvangsmedisinering), der lovgiver implisitt slutter seg til behandling med antipsykotika uten eget samtykke ved første gangs behandling, ved å vise nettopp til psykoseretningslinjens anbefalinger for slik behandling.

"Ved første gangs behandling av psykoser (debuterende psykoser) skal unntak fra minstetiden for undersøkelse normalt ikke praktiseres [...] I de nasjonale faglige retningslinjene Utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser, gis det anbefalinger for enkelte pasientgrupper om å følge særlige forsiktighetsregler når det gjelder preparatvalg og dosering og ha vaksomhet for bivirkninger. Dette gjelder blant annet pasienter som kommer til behandling for første gang."

Praksis i helsetjenesten og hos kontrollorganer har vært i tråd med dette.

Helsedirektoratet

Avdeling helserett og bioteknologi
Hanne Skui, tlf.:

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01 • Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helsedirektoratet.no

2. JURIDISK UTGANGSPUNKT: MED STOR SANNSYNLIGHET KAN FØRE TIL VESENTLIG BEDRING

Phvl. § 4-4 fjerde ledd annet punktum lyder:

"Behandlingstiltak kan bare igangsettes og gjennomføres når de med stor sannsynlighet kan føre til helbredelse eller vesentlig bedring av pasientens tilstand, eller at pasienten unngår en vesentlig forverring av sykdommen."

Det kreves stor sannsynlighet for forventet virkning, dvs. stor sannsynlighet for helbredelse, bedring eller å unngå forverring. Med stor sannsynlighet forstås mer enn alminnelig sannsynlighetsovervekt. Det vises til kommentarene i [rundskriv IS-1/2017](#) og ovennevnte brev fra Helsedirektoratet av 17. januar 2019.

Vesentlighetskravet i phvl. § 4-4- fjerde ledd annet punktum er i liten grad kommentert i forarbeidene ut over det som er gjengitt i rundskriv IS-1/2017:

"Den forventede virkningen må være av kvalifisert art, jf. kravet om **vesentlig** forbedring eller om å unngå **vesentlig** forverring."

Etter direktoratets syn vil forståelsen av vesentlighetskravet i pvhl. § 3-3 nr. 3 bokstav a) (behandlingsvilkåret) kunne utdype forståelsen av vesentlighetskravet i phvl. § 4-4: Vilkårene er likt utformet, og ofte er vurderingen i praksis sammenfallende og knyttet til prognosen ved behandling med/seponering av antipsykotika.

Heller ikke vesentlighetskravet i phvl. § 3-3 nr. 3 bokstav a) første alternativ (forbedringsalternativet) er nevneverdig kommentert i forarbeidene utover at "ikke hvilken som helst utsikt til bedring skal kunne begrunne tvungent psykisk helsevern." Se [Ot.prp. 11 nr. 11 \(1998-99\) pkt. 7.3.4.2](#). Vurderingstemaet er hvordan tilstanden vil utvikle seg *uten* tvungent psykisk helsevern, sammenlignet med hvordan den vil utvikle seg *med* tvungent psykisk helsevern. Bedring må oppstå i forholdsvis nær fremtid for at vilkåret skal være oppfylt, men det er ikke oppstilt et tidskrav her på samme måte som for behandlingsvilkårets negative side (forverringsalternativet), jf. rundskriv IS-1/2017. Det er liten rettspraksis rundt forbedringsalternativet, men rettspraksis har utdypet begrepet "vesentlig forverring" (forverringsalternativet). Denne rettspraksisen har også relevans for forståelsen av forbedringsalternativet. I Rt. 2001 side 752 uttaler Høyesterett følgende:

"Selv med dette utgangspunktet er jeg imidlertid kommet til at forskjellen mellom hvordan han fungerer i dag, der symptomene langt på vei holdes i sjakk, til en tilstand der de i betydelig grad vil dominere ham og påvirke hans atferd, er så stor at det må være tale om en vesentlig forverring."

Etter Helsedirektoratets vurdering ligger det da i vilkåret om vesentlig bedring i phvl. § 4-4, et krav om en klar og merkbar forskjell i pasienten psykosesyntomer og funksjonsnivå hhv. med og uten behandling med legemidler.

Dersom behandling antas bare å ville dempe angst og agitasjon, og ikke psykosesyntomer, må det vurderes annen behandling eller andre legemidler enn antipsykotika.

3. KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Nedenfor redegjøres nærmere for kunnskapsgrunnlaget på området:

[Nasjonal faglige retningslinje for utredning behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser \(IS-1957, utgitt juli 2013\)](#) er utgangspunktet ved vurdering av sannsynlighet for effekt av antipsykotika basert på forskning og kunnskapsoppsummeringer. Nasjonale faglige retningslinjer utarbeides av Helsedirektoratet, jf. spesialisthelsetjenesteloven § 7-3 og helse-

og omsorgstjenesteloven § 12-5, og inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger for utredning, behandling og oppfølging. Utvikling av retningslinjer skjer etter internasjonale krav til retningslinjearbeid, og av bredt sammensatte arbeidsgrupper med brukerkompetanse og klinisk og vitenskapelig kompetanse. Retningslinjen for psykosebehandling er basert på et omfattende utvalg av studier. Den er publisert to år etter NOU 2011: 9. Utvalget av studier som er omtalt i NOU 2011: 9 er gjort av Paulsrud-utvalget, og Helsedirektoratet kjenner ikke nærmere til bakgrunnen for og innholdet i dette utvalget enn det som fremgår av NOUen.

Fra psykoseretningslinjen vises særlig til følgende omtale av effekt av antipsykotika:

"Mer enn 100 kontrollerte studier viser at antipsykotiske legemidler har en klart bedre effekt enn ikke-virksomme legemidler (placebo) når det gjelder å redusere akutte psykosesyntomer, som hallusinasjoner, vrangforestillinger og desorganisering. Avhengig av pasientgruppen, vil 50–80 % av pasientene som får virksomt legemiddel, bli betydelig bedre, sammenlignet med 5–40 % av dem som ikke får virksomt legemiddel (14;296). [...] Med dette som bakgrunn er antipsykotisk legemiddelbehandling anbefalt som førstevalgsbehandling både ved akutte psykosetilstander og til forebygging av tilbakefall. Alle pasienter bør derfor tilbys å prøve ut en adekvat gjennomført behandling." (side 76)

"Pasienter med førstegangpsykose har vanligvis god behandlingsrespons på antipsykotiske legemidler. Ved adekvat legemiddelbehandling blir over halvparten upsykotiske i løpet av tre måneder." (side 82)

Ettersom retningslinjen for psykosebehandling er fra 2013, har Helsedirektoratet innhentet en oppdatering av kunnskap knyttet til behandling av akutt psykose fra psykiaterne Ingrid Melle, Jan Olav Johannessen og Erik Johnsen. Disse psykiaterne har bistått direktoratet med utvikling av retningslinjen. Se vedlegg datert 13. mars 2019. Her uttales:

"I en stor europeisk studie av antipsykotika ved første episode schizofreni eller schizofreniform lidelse fant man over 60% gjennomsnittlig symptomreduksjon over 12 måneder (Kahn et al, Lancet 2008). To nylige metaanalyser har undersøkt behandlingsrespons hos pasienter med førstegangpsykosener i større bredde. Den ene viser at omtrent 50% har en 50% bedring i sine symptomer mens 80% har en 20% bedring av i sine symptomer i studieperioden (Zhu et al, European Neuropsychopharm 2017). En annen ny metastudie viser at omtrent 10% har dårlig respons, omtrent 75% har moderat respons og 15% har rask og svært god respons (Bozatello et al, Frontiers in Psychiatry 2019). Den siste studien viser bedre behandlingsrespons hos førstegangspasienter enn hos pasienter med flere episoder. Den gjennomsnittlige (mediane) varigheten av studiene var 12 uker og bedring fortsetter også etter dette tidspunktet. Tidlig behandlingsrespons er en viktig indikator på full behandlingsrespons. I sin konklusjon oppsummerer forfatterne av denne omfattende metaanalysen det slik: "Disse studiene viser at behandlingsutfallet for pasienter med schizofreni-spekter lidelser kan bli signifikant forbedret gjennom tidlig behandling og ved forkortelse av tidsperioden fra symptomstart til adekvat, spesifikk intervensjon (her medikamentell behandling)."

[....]

KONKLUSJON:

Det er svært gode holdepunkt for reduksjon av psykotiske symptomer ved bruk av antipsykotiske medikament i akutt fase av schizofreni og andre alvorlige psykosener. Bruken er anbefalt i alle internasjonale behandlingsretningslinjer og i tråd med oppsummering fra Paulsrud utvalget. [...]"

4. VURDERING

Direktoratet mener at vilkåret i phvl. § 4-4 fjerde ledd om at behandlingen med stor sannsynlighet kan føre til vesentlig bedring, innebærer mer enn alminnelig sannsynlighetsovervekt og et krav om en klar og merkbar forskjell i pasienten psykotiske symptomer og funksjonsnivå hhv. med og uten behandling.

Helsedirektoratet mener videre at ovennevnte kunnskapsgrunnlag tilsier at disse to kravene kan være oppfylt også ved førstegang psykose. Et sentralt moment vil være hvorvidt pasienten er vesentlig preget av psykosesymptomer med derav følgende lavt fungeringsnivå, slik at det foreligger et klart forbedringspotensial.

Samtidig minner vi om at det er mange andre vilkår som skal være oppfylt etter phvl. § 4-4, og at psykoseretningslinjen (side 75) anbefaler å følge særlige forsiktighetsregler ved førstegangs behandling av psykoser.

Tvangslovutvalget leverer sin innstilling 15. juni i år. Helsedirektoratet har tidligere gjort utvalget oppmerksomt på behovet for gjennomgang av blant annet ulike beviskrav i loven.

Vennlig hilsen

Anne Louise Valle e.f.
Avdelingsdirektør

Vårin Hellevik
Seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:

FYLKESMANNEN I VESTFOLD OG TELEMAR;Fylkesmannen i Innlandet;FYLKESMANNEN I NORDLAND;FYLKESMANNEN I MØRE OG ROMSDAL;FYLKESMANNEN I VESTLAND;MENTAL HELSE;STATENS HELSETILSYN;Fylkesmannen i Rogaland;FYLKESMANNEN I TRØNDELAGE;Helse- og omsorgsdepartementet;LANDSFORENINGEN FOR PÅRØRENDE INNENPSYKISK HELSE OSLO;FYLKESMANNEN I AGDER;LPP ÅLESUND OG OMEGN;Tvangslovutvalget;Fylkesmannen i Troms og Finnmark

Sivil ombudsmannen, landets kontrollkomisjoner, Regionale Helseforetak

Bruk av antipsykotisk medikasjon i akutte faser av schizofreni og andre alvorlige psykotiske lidelser.

Alvorlige psykotiske lidelser er kjennetegnet av psykotiske symptom (realitetsbrist), negative symptom (motivasjonssvikt) og kognitive symptom (konsentrasjonsvansker). Det er den første gruppen av symptomer, de psykotiske symptomene, som bidrar til behov for akuttbehandling, sykehusinnleggelse, manglende innsikt og risiko for liv og helse. Negative symptom og kognitive symptom har primært betydning ved å være risikofaktorer for funksjonssvikt og uførhet, men har liten betydning i akuttfasene.

Antipsykotisk medikasjon er som navnet tilsier rettet mot de psykotiske symptomene. Når det gjelder effekten på psykotiske symptom finnes det studier som enten vurderer akutt effekt, langtidseffekt eller effekt i å forhindre tilbakefall der hvor symptomene har gått helt eller delvis tilbake. De siste årenes diskusjon i fagmiljø og offentlighet rundt bruk av antipsykotisk medikasjon har handlet om langtidseffekter eller tilbakefallsforebygging, og ikke om bruk av antipsykotisk medikasjon i akutt behandling.

METODEUTFORDRINGER:

Det er spesifikke utfordringer når vi skal identifisere studier som sier noe konkret om akutt behandling av pasienter uten tidligere medikamentell behandling/førstegangs psykoser:

1. Antipsykotisk medikasjon har vært etablert behandling i seksti år. Det har vært oppfattet som uetisk å gjøre sammenliknende studier mot placebo. De fleste studier av nyere antipsykotiske medikamenter, det vil si de medikamentene som brukes i dag, er som regel gjort som sammenliknende studier mot eldre og mer etablerte medikamenter og ikke mot placebo.
2. De fleste større meta-studier inkludert Cochrane oversikter undersøker effekten av ett spesifikt medikament og ikke klassen av antipsykotiske medikamenter. Det er derfor få studier som ser på behandlingsresultatene samlet.
3. De fleste studiene har rekruttert deltakere med stor variasjon i omfanget av tidligere medikamentell eksponering. Det er få RCT'er hvor det kun deltar pasienter som har kommet til sin første gangs behandling.
4. Vi har pr idag ingen etablerte biomarkører eller andre markører som på forhånd kan si om en bestemt person vil ha god, middels eller dårlig behandlingsrespons på antipsykotisk medisin. Den beste markøren for behandlingseffekt er tidligere god effekt av samme type behandling.
5. De fleste behandlingsstudier undersøker og rapporterer effekten av antipsykotisk medisin ved bruk av kombinerte symptomsmål med sumskårer for alle de undersøkte enkeltsymptomene. Ett av de mest brukte verktøyene for kartlegging og estimering av endring i psykosesyntomer, «the Positive And Negative Syndrome in Schizophrenia scale» (PANSS), består av 30 enkeltsymptomer. Kun syv av disse er psykotiske

symptomer, de andre vurderer graden av negative og mer generelle symptomer slik som angst eller depresjon. Når disse enkeltsymptomene summeres uten vekting av klinisk betydning, kan betydningsfulle endringer i enkeltsymptomer «drukne» i sumskårene.

KUNNSKAPSBAGGRUNN:

Studier av behandlingseffekt ved akutte psykoser viser generelt sett god effekt av antipsykotisk medikasjon. Et vanlig brukt mål på effektstørrelse er «numbers needed to treat» (NNT). Vanligvis oppfattes ensifrede NNT (<10) som indikatorer på en god effekt. Effektstørrelsen ved bruk av antipsykotisk medikasjon for akutte symptomer ved schizofreni i tidlige studier tilsvarte en NNT på 2-3, det vil si svært god effekt. Nyere studier finner noe lavere effektstørrelser, med NNT opp mot 6. Dette skyldes ikke dårligere behandlingseffekter av antipsykotika, men at det er rekruttert grupper med større placeborespons i nyere studier. NNT er et mål på hvor mange pasienter som må behandles for at én skal bli frisk eller unngå et alvorlig behandlingsutfall - eksempelvis hvor mange som må få blodtrykkssenkende medisin for å unngå ett tilfelle av slag. Eksempelvis hvor mange som må få blodtrykkssenkende medisin for å unngå ett tilfelle av slag, eller hvor mange som må slutte å røyke for å unngå ett tilfelle av lungekreft. For å sammenligne er NNT for blodtrykksbehandling for å unngå hjerneslag ved mild til moderat hypertensjon 67, for statiner for å unngå nye hjerteinfarkt hos personer med kjent hjertesykdom 39, for antibiotika for å oppnå raskere bedring av bihulebetennelse 15 og for bruk av defibrillator for å unngå død ved hjertestans 2.5. Alle eksisterende behandlingsretningslinjer anbefaler derfor bruk av antipsykotisk medikasjon for akuttbehandling av schizofreni og andre alvorlige psykotiske lidelser, også ved første episode. Også Paulsrud utvalget konkluderte med holdepunkt for effekt av antipsykotisk behandling ved akutte psykotiske episoder (NOU 2011-9 9.2.1 Effekt ved akutte psykotiske symptomer). En helt ny oversiktsartikkel over kvalitative studier av pasienters opplevelse av medikamentell antipsykotisk behandling tyder også på at pasienter stort sett er positive til akutt og kortids-bruk av antipsykotisk behandling, og at skepsis til behandling primært er knyttet til lengre tids bruk (Bjørnstad et al, Journal of mental health, 2019).

Det er antatt at pasienter med førstegangpsykose/første gangs behandling har bedre respons på antipsykotisk behandling enn pasienter med tidligere behandling. Dette er i samsvar med nye studier som viser lavere responsrate hos pasienter som har hatt ett eller flere tilbakefall av psykose (Takeuchi H, et al, Neuropsychopharmacology. 2018). I en stor europeisk studie av antipsykotika ved første episode schizofreni eller schizofreniform lidelse fant man over 60% gjennomsnittlig symptomreduksjon over 12 måneder (Kahn et al, Lancet 2008). To nylige meta-analyser har undersøkt behandlingsrespons hos pasienter med førstegangpsykoser i større bredde. Den ene viser at omtrent 50% bedring har en 50% bedring i sine symptomer mens 80% har en 20% bedring av i sine symptomer i studieperioden (Zhu et al, European Neuropsychopharm 2017). En annen ny metastudie viser at omtrent 10% har dårlig respons, omtrent 75% har moderat respons og 15% har rask og svært god respons (Bozatello et al, Frontiers in Psychiatry 2019). Den siste studien viser bedre behandlingsrespons hos førstegangspasienter enn hos pasienter med flere episoder. Den gjennomsnittlige (mediane) varigheten av studiene var 12 uker og bedring fortsetter også etter dette tidspunktet. Tidlig behandlingsrespons er en viktig indikator på full behandlingsrespons. I sin konklusjon oppsummerer forfatterne av denne omfattende

metaanalysen det slik: «Disse studiene viser at behandlingsutfallet for pasienter med schizofreni-spekter lidelser kan bli signifikant forbedret gjennom tidlig behandling og ved forkortelse av tidsperioden fra symptomstart til adekvat, spesifikk intervensjon (her medikamentell behandling)».

Det pågår et stort arbeid for å identifisere markører for god og dårlig behandlingsrespons. Pr idag er dette arbeidet på forskningsstadiet med studier som viser at avansert billediagnostikk kan identifisere grupper med forskjellig behandlingsutfall og immunmarkører kan brukes til å delvis forutsi behandlingsrespons på gruppenivå. Dette er imidlertid metoder som ikke er tilgjengelig for rutine klinisk bruk og tar tid å analysere. Sensitivitet og spesifisitet på individnivå er heller ikke undersøkt tilstrekkelig (Martinuzzi et al, Translational Psychiatry 2019). Den beste indikatoren på behandlingsrespons er derfor respons på første gangs behandling med et antipsykotisk preparat. Dersom det ikke er respons på to behandlingsforsøk med forskjellige antipsykotika er dette en indikasjon på manglende effekt. De fleste retningslinjer anbefaler 2 forsøk med antipsykotisk medikasjon før avgjørelse om at medikasjonen ikke virker (Keating et al BMJ Open 2016). Omtrent halvparten av disse har effekt av Klozapin.

Det er pr idag ikke etablerte alternativer til antipsykotisk medikasjon for medikamentell behandling av akutte psykoser. Meta-analyser støtter ikke bruken av benzodiazepiner i denne pasientgruppen (Zaman H et al, Cochrane Database Syst Rev. 2017)

KONKLUSJON:

Det er svært gode holdepunkt for reduksjon av psykotiske symptomer ved bruk av antipsykotiske medikament i akutfase av schizofreni og andre alvorlige psykoser. Bruken er anbefalt i alle internasjonale behandlingsretningslinjer og i tråd med oppsummering fra Paulsrud utvalget. Det er også svært gode holdepunkter for at pasienter som kommer til sin første behandling har bedre effekt av antipsykotisk behandling enn pasienter med tidligere behandling. Etter en gjennomsnittlig behandlingstid på 12 uker har 50% oppnådd 50% bedring (80% oppnådd 20% bedring). Tidlig bedring er en god prediktor av total behandlingseffekt/bedring.

Det foregår betydelig arbeid for å kunne forutsi behandlingsrespons før oppstart av første gangs behandling. Pr idag er det ikke tilgjengelige metoder i klinisk praksis som kan predikere sannsynlig respons på individnivå. Den beste indikatoren på effekt er respons på første gangs behandling. Pasienter som ikke responderer på to godt gjennomførte behandlingsforsøk med ordinær antipsykotisk medikasjon har sannsynligvis ikke nytte av denne typen behandling.

Oslo/Stavanger/Bergen 13.03.2019

Ingrid Melle, Jan Olav Johannessen, Erik Johnsen,

